

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-513489
(P2025-513489A)

(43)公表日 令和7年4月24日(2025.4.24)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	7/06 (2006.01)	C 0 7 K	7/06	4 B 0 6 3	
C 1 2 Q	1/02 (2006.01)	C 1 2 Q	1/02	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	51/08 (2006.01)	A 6 1 K	51/08	1 0 0	4 C 0 8 5
A 6 1 K	38/08 (2019.01)	A 6 1 K	51/08	2 0 0	4 H 0 4 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全219頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-562169(P2024-562169)			(71)出願人	520143199
(86)(22)出願日	令和5年4月20日(2023.4.20)			プロビンシャル・ヘルス・サービスズ・オーソリティ	
(85)翻訳文提出日	令和6年11月25日(2024.11.25)			PROVINCIAL HEALTH SERVICES AUTHORITY	
(86)国際出願番号	PCT/CA2023/050538			カナダ、ブイ5ゼット・1エル3、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、ウエスト・テンス・アベニュー675番、ビーシー・キャンサー・リサーチ・センター	
(87)国際公開番号	WO2023/201435			(71)出願人	300066874
(87)国際公開日	令和5年10月26日(2023.10.26)			ザ・ユニバーシティ・オブ・ブリティッシュ・コロンビア	
(31)優先権主張番号	63/332,885			カナダ国 V 6 T 1 Z 3 ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、アグロノミ	
(32)優先日	令和4年4月20日(2022.4.20)			最終頁に続く	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV)			最終頁に続く	

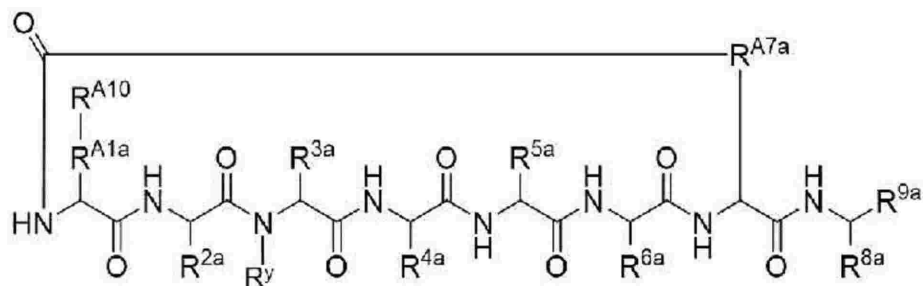
(54)【発明の名称】 C X C R 4 標的化合物、およびその作製方法、およびその使用方法

(57)【要約】
本開示は、式A、A-I I、A-I I I、A-I I I、A-I V、B、もしくはCのペプチド化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、その組成物、およびそれらの使用方法に関する。本開示の化合物は、画像化および／または治療などの目的のためにC X C R 4を標的化するのに有用である。

【特許請求の範囲】

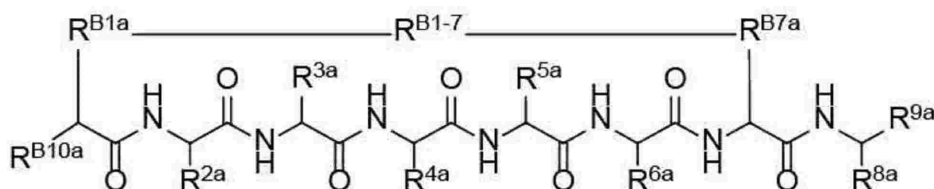
【請求項 1】

以下の式 A、式 B、または式 C の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物であって、
【化 1】



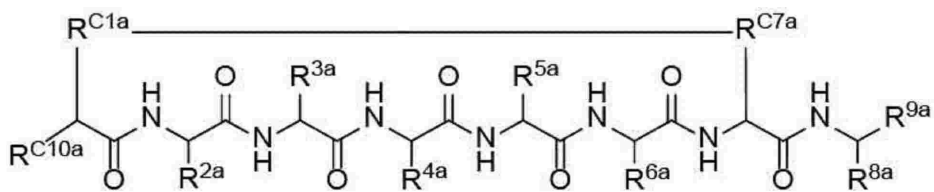
10

[式A]、



[式B]、または

20



[式C]、

式中、

R^{2a} は、 $-(CH_2)-(R^{2b})-(\text{フェニル})$ であり、式中、 R^{2b} は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ であり、式中、前記フェニルは、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O-$ フェニルで 4 位が置換されていてもよく、式中、フェニルは、ハロゲンまたは $-OH$ で 3 位が置換されていてもよく、式中、フェニルは、ハロゲンまたは $-OH$ で 5 位が置換されていてもよく、式中、 $-O-$ フェニル環は、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-N_3$ 、または $-CN$ で 4 位が置換されていてもよく、 $-O-$ フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で 3 位が置換されていてもよく、 $-O-$ フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で 5 位が置換されていてもよいものであり、式中、各 R^{2c} は、独立に、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基であり、

30

R^{3a} は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは $R^{3b}R^{3c}$ であり、式中、 R^{3b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル (alkylenyl)、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル (alkenylenyl)、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニル (alkynylenyl) であり、式中、 $C_2 \sim C_5$ 中の 0 ~ 2 個の炭素は、独立に、一以上の N、S、および / または O のヘテロ原子で置換され、式中、 R^{3c} は、 $-N(R^{3d})_{2 \sim 3}$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{3d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

40

R^{4a} は、 $R^{4b}R^{4c}$ であり、式中、 R^{4b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ 中の 0 ~ 2 個の炭素は、独立に、一以上の N、S、および / または O のヘテロ原子で置換され、式中、 R^{4c} は、 $-N(R^{4d})_{2 \sim 3}$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{4d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^{5a} は、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-R^{5b}$ であり、式中、 $-(CH_2)_{2 \sim 3}-$ 中の 1 個の炭素は、N、S、または O のヘテロ原子で置換されていてもよく、式中、 R^{5b} は、

フェニルであって、

50

$-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{5c}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{5c}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、
 または $-\text{O}-$ フェニルでの4位の置換、ハロゲンまたは $-\text{OH}$ での3位の置換、および/
 またはハロゲンまたは $-\text{OH}$ での5位の置換であって、式中、 $-\text{O}-$ フェニル環は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{5c}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{5c}$ 、 $-\text{N}_3$ 、または $-\text{CN}$ で4
 位が置換されていてもよく、式中、 $-\text{O}-$ フェニル環は、ハロゲンまたは $-\text{OH}$ で3位が
 置換されていてもよく、式中、 $-\text{O}-$ フェニル環は、ハロゲンまたは $-\text{OH}$ で5位が置換
 されていてもよいものである、置換のうちの一つまたは組み合わせで置換されていてもよ
 いフェニルであるか、または縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリ
 ール環であって、それぞれがハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{5c}$ 、アミノ、 $-\text{NHR}^{5c}$ 、およ
 び/または $\text{N}(\text{R}^{5c})_2$ のうちの一以上で置換されていてもよい、縮合二環式または縮
 合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であり、

10

式中、各 R^{5c} は、独立に、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ の直鎖または分枝のアルキル基であり、

いずれかの R^{6a} は、 H 、メチル、エチル、 $-\text{C} \equiv \text{CH}$ 、 $-\text{CH} = \text{CH}_2$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}$
 $-(\text{CH}_2)_{1 \sim 3}-\text{OH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-(\text{CH}_2)_{1 \sim 3}-\text{SH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-(\text{CH}_2)_{1 \sim 3}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-(\text{CH}_2)_{1 \sim 3}-\text{COOH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-(\text{CH}_2)_{1 \sim 3}-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-(\text{CH}_2)_{1 \sim 3}\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ 、 $-\text{CH} = \text{CH}-(\text{CH}_2)_{1 \sim 3}-\text{OH}$ 、 $-\text{CH} = \text{CH}-(\text{CH}_2)_{1 \sim 3}-\text{SH}$ 、 $-\text{CH} = \text{CH}-(\text{CH}_2)_{1 \sim 3}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH} = \text{CH}-(\text{CH}_2)_{1 \sim 3}-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH} = \text{CH}-(\text{CH}_2)_{1 \sim 3}-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH} = \text{CH}-(\text{CH}_2)_{1 \sim 3}\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{R}^{6b})_{1 \sim 3}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{CONH}_2$ 、または $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ であり、式中、各 R^{6b} は、独立に、存在しないか、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{O}-$ であり、また式中、 R^{6c} は、

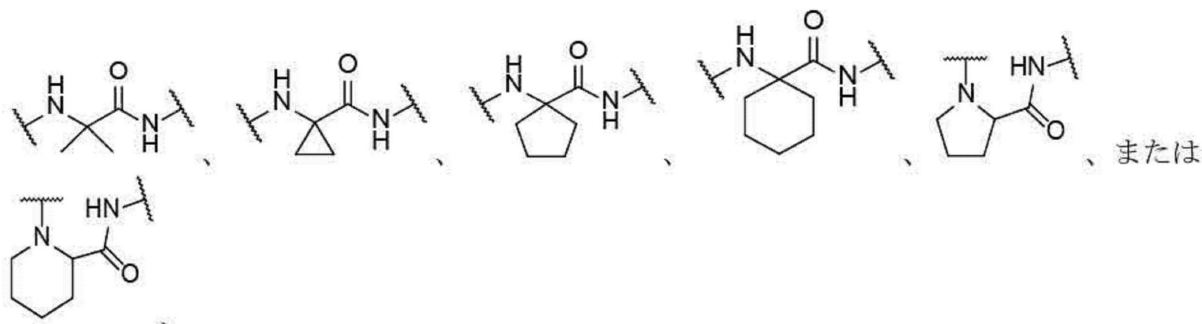
20

5または6員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、 N 、 S 、および/
 または O のヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリ
 ル、ニトロ、アミノ、および/またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換さ
 れられていてもよいものである、5または6員の芳香族環であり、

または $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ が、以下で置換され、

【化2】

30



R^{A7a} は、直鎖 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレニルであり、式中、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ 中の0～2個の炭
 素は、独立に、一以上の N 、 S 、および/または O のヘテロ原子で置換され、

40

R^{8a} は、 $\text{R}^{8b}\text{R}^{8c}$ であり、式中、 R^{8b} は、直鎖の $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレニル、 C_2
 $\sim \text{C}_5$ アルケニレニル、または $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルキニレニルであり、ここでは $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ の
 アルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニル中の0～2個の炭素は、独立に、
 一以上の N 、 S 、および/または O のヘテロ原子で置換され、式中、 R^{8c} は、 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_2 \sim 3$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{8d} は、独立に、 $-\text{H}$ または直鎖もし
 くは分枝の $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルであり、

R^{9a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、
 $-\text{R}^{9b}-\text{R}^{9c}$ 、または $-\text{R}^{9b}-[\text{リンカー}]-\text{R}^{Xn1}$ であり、式中、

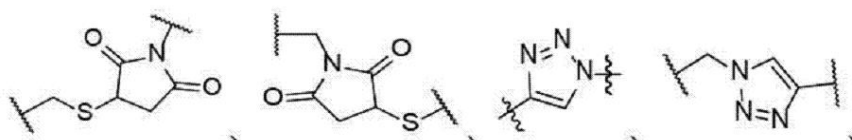
R^{9b} は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、

50

$-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-NHC(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-NHC(S)NH-$ 、 $-CH_2-NHC(O)NH-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-S(O)-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-NH-$ 、 $-CH_2-S(O)-NH-$ 、 $-CH_2-Se-$ 、 $-CH_2-Se(O)-$ 、 $-CH_2-Se(O)_2-$ 、 $-CH_2-NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-CH_2-OP(O)(O^-)O-$ 、 $-CH_2-$ ホスファミド、 $-CH_2-$ チオホスホジエステル、 $-CH_2-S-$ テトラフルオロフェニル-S、

【化3】

10



またはポリエチレングリコールであり、また

R^{9c} は、水素、または直鎖、分枝、および／もしくは環状の $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_{20}$ 中の0～6個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ハロゲン、グアニジノ、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、および／またはリン酸のうちの一つまたは組み合わせから独立に選択される0～3個の基で置換されており、

20

R^{A10} は、存在しないか、または $-[リンカー]-R^{Xn1}$ であり、

R^{A10} が存在しない場合には、 R^{A1a} は、

直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、これはCが、 $-SH$ 、 $-OH$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-S-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-(フェニル)$ 、 $-S-C(O)-(フェニル)$ 、 $-O-C(O)-(フェニル)$ 、 $-NH-(CH_3)_{1 \sim 2}$ 、 $-NH_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_{2 \sim 3}$ 、 $-S-CH_3$ 、または $-O-CH_3$ から選択される一個の置換基で置換されていてもよく、

30

分枝の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_{10}$ 中の0～3個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されるものであり、または

R^{A1b} と R^{A1c} であり、式中、 R^{A1b} は、直鎖 $C_1 \sim C_3$ アルキレニルであり、式中、 C_2 アルキレニルまたは C_3 アルキレニルは、N、S、またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、式中、 R^{A1c} は、

5または6員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換されていてもよいものである、5または6員の芳香族環であるか、または

40

縮合二環式または縮合三環式のアリール基であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、またハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{A1d}$ 、アミノ、 $-NHR^{A1d}$ 、および／または $N(R^{A1d})_2$ から独立に選択される一以上の基で置換されていてもよく、式中、各 R^{A1d} は、独立に $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基である、縮合二環式または縮合三環式のアリール基であり、

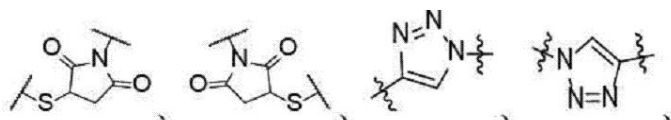
R^{A10} が $-[リンカー]-R^{Xn1}$ である場合には、 R^{A1a} は、 R^{A1e} と R^{A1f} であり、式中、 R^{A1e} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、

50

または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、アルキニレニル中の 0 ～ 2 個の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換され、また R^{A1f} は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-O-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-S(O)-NH-$ 、 $-Se-$ 、 $-Se(O)-$ 、 $-Se(O)_2-$ 、 $-NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-OP(O)(O^-)O-$ 、 $-ホスファミド-$ 、 $-チオホスホジエステル-$ 、 $-S-$ テトラフルオロフェニル $-S-$ 、

10

【化 4】



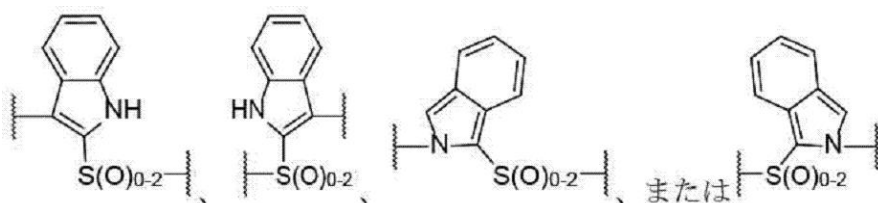
またはポリエチレングリコールであり、

R^{B1a} は、直鎖、分枝、および／または環状の $C_1 \sim C_{10}$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレニルであり、式中、 $C_2 \sim C_{10}$ のアルキレニル、アルケニレニル、アルキニレニル中の一以上の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換されていてもよく、

20

R^{B1-7} は、

【化 5】



であり、式中、インドール環およびイソインドール環は、各々、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-O-R^{B1-7b}$ 、 $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O$ -アリール、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{B1-7b}$ 、 N_3 、 $-NO_2$ 、 $-NH$ 、 $-CHO$ 、および／または $-R^{B1-7b}$ のうちの一以上で置換されていてもよく、式中、各 R^{B1-7b} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_3$ アルケニル、または $C_2 \sim C_3$ アルキニルであり、

30

R^{B7a} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ アルキレニル中の 0 ～ 2 個の炭素は、独立に、一以上の N、S、および／または O のヘテロ原子で置換され、

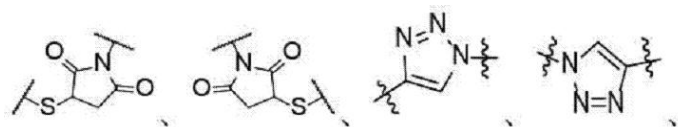
R^{B10a} は、アミン、 $-NH-(CH_3)_{1 \sim 2}$ 、 $-N(CH_3)_{2 \sim 3}$ 、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-(フェニル)$ 、または $-R^{B10b}-[リンカー]$ $-R^X_{n1}$ であり、式中、 R^{B10b} は、

40

$-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-O-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-S(O)-NH-$ 、 $-Se-$ 、 $-Se(O)-$ 、 $-Se(O)_2-$ 、 $-NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-OP(O)(O^-)O-$ 、 $-ホスファミド-$ 、 $-チオホスホジエステル-$ 、 $-S-$ テトラフルオロフェニル $-S-$ 、

50

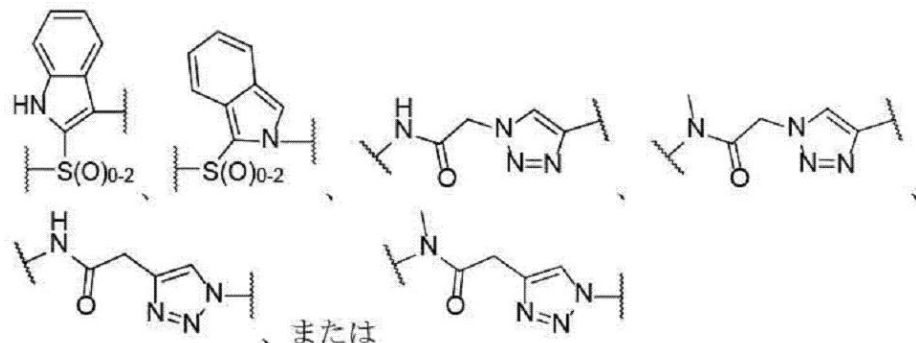
【化 6】



またはポリエチレングリコールであり、

R^{C1a} は、

【化 7】



10

であり、式中、インドール、イソインドール、およびトリアゾール環は、各々、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-O-R^{C1b}$ 、 $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O$ -アリール、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{C1b}$ 、 N_3 、 $-NO_2$ 、 $-NH$ 、 $-CHO$ 、および／または $-R^{C1b}$ のうちの一以上で置換されていてもよく、式中、各 R^{C1b} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_3$ アルケニル、または $C_2 \sim C_3$ アルキニルであり、

20

R^{C7a} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ アルキレニル中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、

R^{C10a} は、 $R^{C10b} - R^{C10c} - [\text{リンカー}] - R^{X_{n1}}$ または R^{C10d} であり、式中、

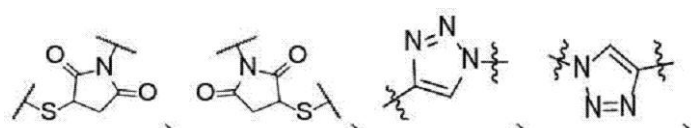
R^{C10b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、アルキニレニル中の0～2個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、

30

R^{C10c} は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-O-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-S(O)-NH-$ 、 $-Se-$ 、 $-Se(O)-$ 、 $-Se(O)_2-$ 、 $-NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-OP(O)(O^-)O-$ 、 $-ホスファミド-$ 、 $-チオホスホジエステル-$ 、 $-S-$ テトラフルオロフェニル $-S-$ 、

40

【化 8】



またはポリエチレングリコールであり、また

R^{C10d} は、

直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニルで

50

あり、式中、 $C_2 \sim C_5$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の0～2個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、これはCが、 $-SH$ 、 $-OH$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-S-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-(フェニル)$ 、 $-S-C(O)-(フェニル)$ 、 $-O-C(O)-(フェニル)$ 、 $-NH-(CH_3)_{1 \sim 2}$ 、 $-NH_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_{2 \sim 3}$ 、 $-S-CH_3$ 、または $-O-CH_3$ から選択される一個の置換基で置換されていてもよく、

分枝の $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_{10}$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の0～3個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されるものであり、または

$R^{C10e}R^{C10f}$ であり、式中、 R^{C10e} は、直鎖 $C_1 \sim C_3$ アルキルであって、 C_2 アルキルまたは C_3 アルキルは、N、S、またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、式中、 R^{C10f} は、

5または6員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換されていてもよいものである、5または6員の芳香族環であり、

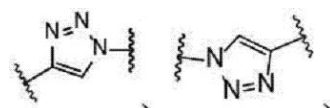
縮合二環式または縮合三環式のアリール基であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、またハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{C10g}$ 、アミノ、 $-NHR^{C10g}$ 、および／または $N(R^{C10g})_2$ から独立に選択される一以上の基で置換されていてもよく、式中、 R^{C10g} は、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキルである、縮合二環式または縮合三環式のアリール基であり、

R^y は、水素または $R^{3e}R^{3f}$ であり、式中、 R^{3e} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、式中、 R^{3f} は、 $-N(R^{3g})_{2 \sim 3}$ であり、式中、各 R^{3g} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

各 $n1$ は、独立に、0、1、または2であり、

各 R^x は、アルブミンバインダー、治療的部分、蛍光標識、放射性標識基、または放射性標識され得る基であり、式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、独立に、

【化9】



アミジン、またはチオアミドで置換され、

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、N-メチル化され、また

式中、C末端は、アミド化されていてもよいものである、化合物。

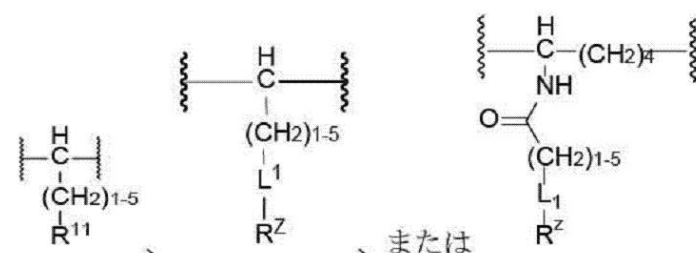
【請求項2】

R^{A10} は、 $-[リンカー]-R^{Xn1}$ であり、

前記リンカーは、 X^1L^1 、 $X^1L^1X^1L^1$ 、 $X^1L^1X^1L^1X^1L^1$ であり、

X^1 は、各々独立に、 $-CH_2-$ 、

【化10】



10

20

30

40

50

であり、

L^1 は、各々独立に、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、または $-C(O)N(CH_3)-$ であり、

R^{11} は、各々独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、また

R^Z は、各々独立に、アルブミンバインダーである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

a) R^{9a} は、 $R^{9b}-[リンカー]R^{x_{n1}}$ であり、

b) R^{3a} は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

c) R^Y は、 $R^{3e}R^{3f}$ であり、

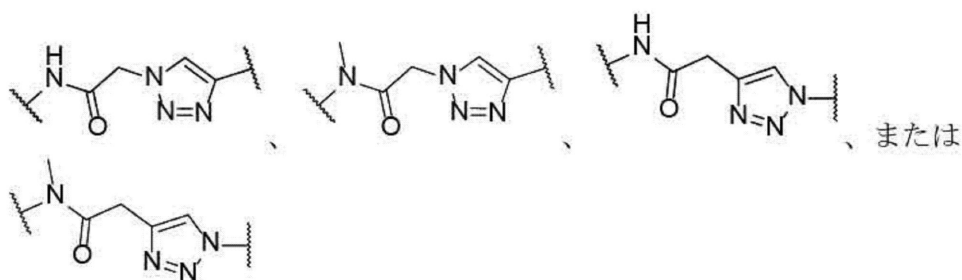
d) 少なくとも一つのペプチド骨格のアミドは、N-メチル化され、または

e) 少なくとも一つのペプチド骨格のアミドは、アミジンで置換される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

a) R^{C1a} は、

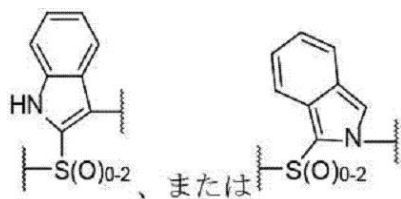
【化 1 1】



であり、または

b) R^{C1a} は、

【化 1 2】



であり、式中、前記インドール環および前記イソインドール環は、各々、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{C1b}$ 、 $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O$ -アリール、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{C1b}$ 、 N_3 、 $-NO_2$ 、 $-NH$ 、 $-CHO$ 、および／または $-R^{C1b}$ のうちの二以上で置換されていてもよく、式中、各 R^{C1b} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_3$ アルケニル、または $C_2 \sim C_3$ アルキニルであり、ただし式 C の化合物は、シクロ（イソインドール） $[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2$ 、シクロ（イソインドール） $[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-Cys]-Lys(iPr)-NH_2$ 、シクロ（イソインドール N^a-S ） $[Lys(Cys(Acid))-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2$ 、シクロ（メ-イソインドール N^a-S ） $[Lys(Cys(Acid))-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2$ 、シクロ（ NO_2 -イソインドール N^a-S ） $[Lys(Cys(Acid))-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2$ 、およびシクロ（ NO_2 -イソ

インドール N^a-S) [Lys (Cys (Acid) -DOTA-Ga) -Tyr-Lys (iPr) -D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-hCys] -Lys (iPr) -NH₂でない、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^{C1a}は、

【化 1 3】



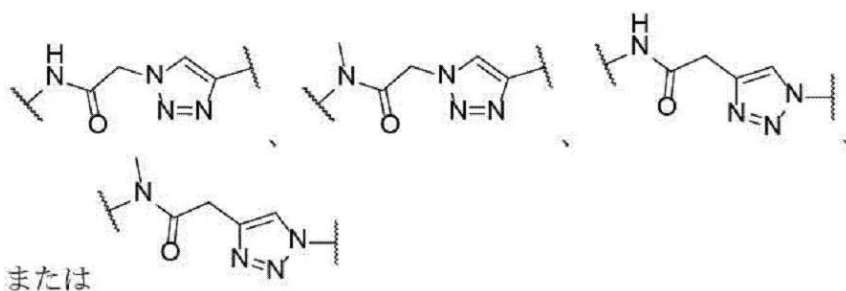
10

である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^{C1a}は、

【化 1 4】



20

である、請求項 1 に記載の化合物。

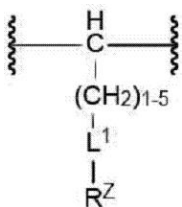
【請求項 7】

R^{C7a}は、直鎖 C₁～C₂ アルキレニルである、請求項 5 または 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

少なくとも一つの X¹は、

【化 1 5】



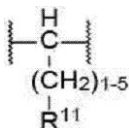
30

である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記リンカーは、X¹L¹であり、X¹は、

【化 1 6】



40

であり、また L¹は、-NH-、または-NHC(O)-である、請求項 2 または 8 に記載の化合物。

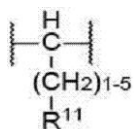
【請求項 10】

前記リンカーは、X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}であり、

50

X^{1a} は、

【化 1 7】

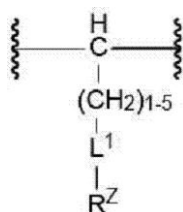


であり、

L^{1a} は、-NH-、または -NH C(O)- であり、

X^{1b} は、

【化 1 8】



10

であり、また

L^{1b} は、-NH-、または -NH C(O)- である、請求項 2 または 8 に記載の化合物。

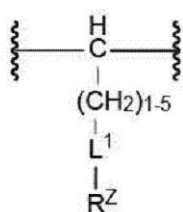
20

【請求項 1 1】

前記リンカーは、X^{1a} L^{1a} X^{1b} L^{1b} であり、

X^{1a} は、

【化 1 9】



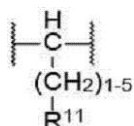
30

であり、

L^{1a} は、-NH-、または -NH C(O)- であり、

X^{1b} は、

【化 2 0】



であり、また

L^{1b} は、-NH-、または -NH C(O)- である、請求項 2 または 8 に記載の化合物。

40

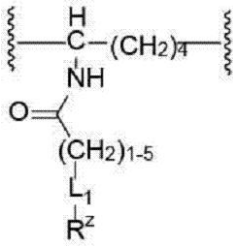
【請求項 1 2】

前記リンカーは、X^{1a} L^{1a} X^{1b} L^{1b} であり、

X^{1a} は、

50

【化 2 1】



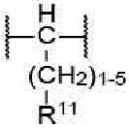
であり、

10

L^{1a} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ であり、

X^{1b} は、

【化 2 2】



であり、また

L^{1b} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ である、請求項 2 に記載の化合物。

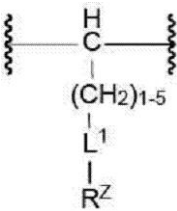
20

【請求項 1 3】

前記リンカーは、 $X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}X^{1c}L^{1c}$ であり、

X^{1a} は、

【化 2 3】



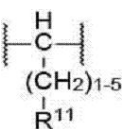
30

であり、

L^{1a} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ であり、

X^{1b} は、

【化 2 4】



であり、

40

L^{1b} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ であり、

X^{1c} は、 $-CH_2-$ であり、また

L^{1c} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ である、請求項 2 または 8 に記載の化合物。

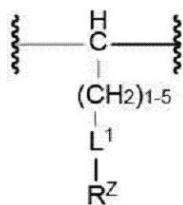
【請求項 1 4】

前記リンカーは、 $X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}X^{1c}L^{1c}$ であり、

X^{1a} は、

50

【化 2 5】



であり、

L^{1a} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ であり、

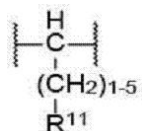
X^{1b} は、 $-CH_2-$ であり、

L^{1b} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ であり、

X^{1c} は、

10

【化 2 6】



であり、また

L^{1c} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ である、請求項 2 または 8 に記載の化合物。

20

【請求項 1 5】

R^{11} は、スルホン酸 ($-SO_3H$) である、請求項 2 および 8 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R^{9a} は、 $R^{9b} - [リンカー] - R^{xn1}$ であり、

R^{9b} は、 $-C(O)NH-$ であり、

前記リンカーは、 X^{1L1} であり、

X^1 は、 $-(CH_2)_{1 \sim 5}-$ 、 $-CH(COOH)-(CH_2)_{0 \sim 4}-$ 、または $-CH(CONH_2)-(CH_2)_{0 \sim 4}-$ であり、また

30

L^1 は、各々独立に、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、または $-C(O)N(CH_3)-$ である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

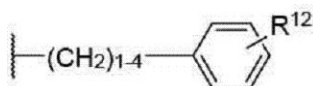
【請求項 1 7】

R^{xn1} は、アルブミンバインダーである、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

前記アルブミンバインダーは、 $-(CH_2)_{8 \sim 20}-CH_3$ 、 $-(CH_2)_{8 \sim 20}-C(O)OH$ 、または

【化 2 7】



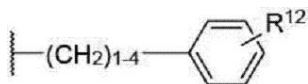
であり、式中、 R^{12} は、 I 、 Br 、 F 、 Cl 、 H 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 NO_2 、または CH_3 である、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

前記アルブミンバインダーは、

40

【化 28】



であり、式中、 R^{12} は、 I 、 Br 、 F 、 Cl 、 H 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 NO_2 、または CH_3 である、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

少なくとも一つのペプチド骨格のアミドは、 N -メチル化される、請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項21】

R^y は、メチルである、請求項1～20のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項22】

少なくとも一つのペプチド骨格のアミドは、アミジンで置換される、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項23】

R^{3a} と R^{4a} との間、 R^{4a} と R^{5a} との間、または R^{5a} と R^{6a} との間のアミド骨格は、アミジン($-CH(R^{3a})-C(=N)-NH-CH(R^{4a})-$ 、 $-CH(R^{4a})-C(=N)-NH-CH(R^{5a})-$ 、または $-CH(R^{5a})-C(=N)-NH-CH(R^{6a})-$)で置換される、請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項24】

R^y は、 R^{3e} 、 R^{3f} であり、式中、 R^{3e} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、式中、 R^{3f} は、 $-N(R^{3g})_2$ であり、式中、各 R^{3g} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項25】

R^{3a} は、メチルである、請求項24に記載の化合物。

【請求項26】

R^{2a} は、 $-(CH_2)-(R^{2b})-(フェニル)$ であり、式中、 R^{2b} は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ であり、式中、前記フェニルは、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O-$ フェニルで4位が置換されていてもよく、またはハロゲンまたは $-OH$ で3位が置換されていてもよいものであり、式中、各 R^{2c} は、独立に、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項27】

式A、式B、または式Cの $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ は、 L -アミノ酸残基を形成する、請求項1～26のいずれかに記載の化合物。

【請求項28】

式A、式B、または式Cの $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ は、 Tyr 残基、 Phe 残基、 $(4-NO_2)-Phe$ 残基、 $(4-NH_2)-Phe$ 残基、 $hTyr$ 残基、 $(3-I)Tyr$ 残基、 Glu 残基、 Gln 残基、または $D-Tyr$ 残基を形成する、請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項29】

R^{3a} は、 R^{3b} 、 R^{3c} であり、式中、 R^{3b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、式中、 R^{3c} は、 $-N(R^{3d})_{2 \sim 3}$ 、またはグアニジノであり、式中、各 R^{3d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項1～22および26～28のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項30】

式Aの $-NR^y-CH(R^{3a})-C(O)-$ 、または式Bもしくは式Cの $-NH-C$

10

20

30

40

50

H (R^{3a}) - C (O) - は、L - アミノ酸残基を形成する、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

式 A の -NR^y - CH (R^{3a}) - C (O) -、または式 B もしくは式 C の -NH - CH (R^{3a}) - C (O) - は、Lys (iPr) 残基、Arg (Me)₂ (非対称性) 残基、または Arg (Me) 残基を形成する、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

R^{4a} は、R^{4b} R^{4c} であり、式中、R^{4b} は、直鎖の C₁ ~ C₅ アルキレニル、C₂ ~ C₅ アルケニレニル、または C₂ ~ C₅ アルキニレニルであり、式中、R^{4c} は、-N (R^{4d})₂ ~₃、またはグアニジノであり、式中、各 R^{4d} は、独立に、-H または直鎖もしくは分枝の C₁ ~ C₃ アルキルである、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 33】

式 A、式 B、または式 C の -NH - CH (R^{4a}) - C (O) - は、D - アミノ酸残基を形成する、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

-NH - CH (R^{4a}) - C (O) - は、D - Arg 残基または D - hArg 残基を形成する、請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

R^{5a} は、- (CH₂)₁ ~₃ - R^{5b} であり、式中、R^{5b} は、フェニルであって、-NH₂、-NO₂、-OH、-SH、-N₃、-CN、または -O - フェニルでの 4 位の置換、ハロゲンまたは -OH での 3 位の置換、および／またはハロゲンまたは -OH での 5 位の置換、のうちの一つ以上で置換されていてもよいフェニルであり、または

20

縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であって、ハロゲン、-OH、-OR^{5c}、アミノ、-NHR^{5c}、および／または N (R^{5c})₂ のうちの一以上で置換されていてもよい、縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であり、また

式中、R^{5c} は、各々独立に、C₁ ~ C₃ の直鎖または分枝のアルキル基である、請求項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 36】

式 A、式 B、または式 C の -NH - CH (R^{5a}) - C (O) - は、L - アミノ酸残基を形成する、請求項 1 ~ 35 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 37】

式 A、式 B、または式 C の -NH - CH (R^{5a}) - C (O) - は、2 - (Ant) Ala 残基、2 - Nal 残基、Trp 残基、(4 - NH₂) Phe 残基、hTy r 残基、または Ty r 残基を形成する、請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

R^{6a} は、H、メチル、エチル、-C≡CH、-CH=CH₂、-CH₂-R^{6b}-OH、-CH₂-R^{6b}-COOH、-CH₂-(R^{6b})₁~₃-NH₂、-CH₂-R^{6b}-CONH₂、または -CH₂-R^{6b}R^{6c} であり、式中、各 R^{6b} は、独立に、存在しないか、-CH₂-、-NH-、-S-、または -O- であり、また式中、R^{6c} は、5 または 6 員の芳香族環であり、式中、0 ~ 3 個の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換され、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される 0 ~ 3 個の基で置換されていてもよいものである、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物。

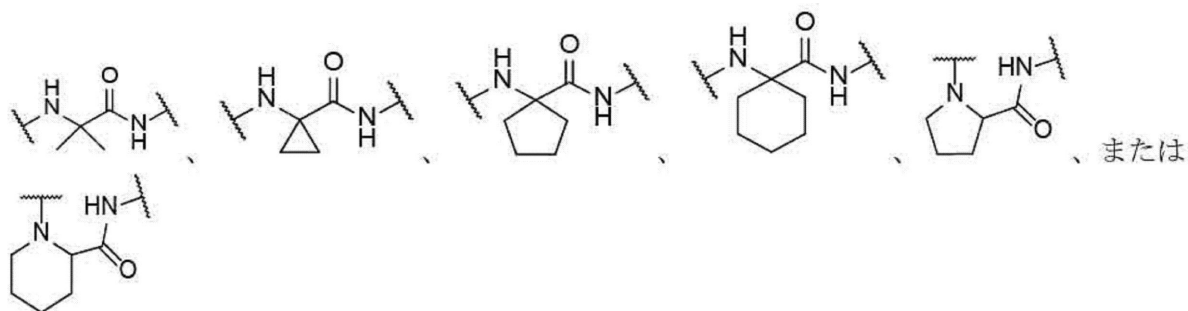
40

【請求項 39】

式 A、式 B、または式 C の -NH - CH (R^{6a}) - C (O) - NH - は、

50

【化 2 9】



10

で置換される、請求項 1～37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 40】

式 A、式 B、または式 C の $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成する、請求項 1～39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 41】

式 A、式 B、または式 C の $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、His 残基、D-His 残基、D-Glu 残基、D-Gln 残基、D-Ala 残基、D-Phe 残基、D-Ser 残基、D-Dab 残基、D-Dap 残基を形成する、請求項 1～40 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 42】

R^{8a} は、 $\text{R}^{8b}\text{R}^{8c}$ であり、式中、 R^{8b} は、直鎖の $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキレニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルケニレニル、または $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルキニレニルであり、式中、 R^{8c} は、 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_2\sim_3$ 、またはグアニジノであり、式中、各 R^{8d} は、独立に、 $-\text{H}$ または直鎖もしくは分枝の $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルである、請求項 1～41 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 43】

R^{9a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{R}^{9b}-\text{R}^{9c}$ 、または $-\text{R}^{9b}-[\text{リンカー}]-\text{R}^{9c}$ であり、また R^{9b} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$ である、請求項 1～42 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 44】

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ は、式 A、式 B、または式 C において R^{9a} よりの $-\text{C}(\text{O})-$ と一緒になって、L-アミノ酸残基を形成する、請求項 1～43 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 45】

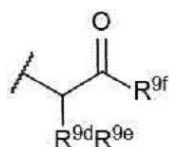
$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ は、式 A、式 B、または式 C において R^{9a} よりの $-\text{C}(\text{O})-$ と一緒になって、Lys(iPr) 残基を形成する、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 46】

R^{9a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、または $-\text{R}^{9b}-\text{R}^{9c}$ であり、 R^{9b} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ であり、また R^{9c} は、

【化 30】



50

であり、式中、 R^{9d} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、 R^{9e} は、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、リン酸、アミノ、グアニジノ、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-S-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-(フェニル)$ 、 $-S-C(O)-(フェニル)$ 、 $-O-C(O)-(フェニル)$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、またはフェニルであり、また R^{9f} は、アミノまたは $-OH$ である、請求項1～45のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項47】

R^{9a} は、 $-R^{9b}-[リンカー]-R^{X_{n1}}$ である、請求項1～45のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項48】

R^{9b} は、 $-C(O)NH-$ である、請求項1～47のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項49】

式Aの $-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-$ は、L-アミノ酸残基を形成する、請求項1～48のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項50】

式Aの $-NH-CH(R^{A1a})-$ は、Phe残基、1-Nal残基、2-Nal残基、Tyr残基、Trp残基、Lys残基、hLys残基、Lys(Ac)残基、Dap残基、Dab残基、またはOrn残基を形成する、請求項1～49のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項51】

R^{A10} は、 $-[リンカー]-R^{X_{n1}}$ である、請求項1～50のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項52】

式Aの $-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-$ は、D-アミノ酸残基を形成する、請求項1～51のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項53】

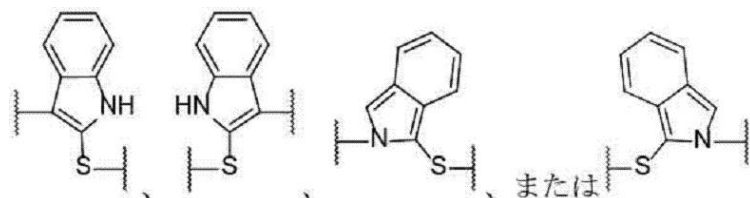
R^{A7a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項1～52のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項54】

R^{B1-7} は、

30

【化31】



である、請求項1～53のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項55】

40

R^{B1a} は、 $-(CH_2)_{1 \sim 2}-$ であり、 R^{B1-7} は、

【化32】



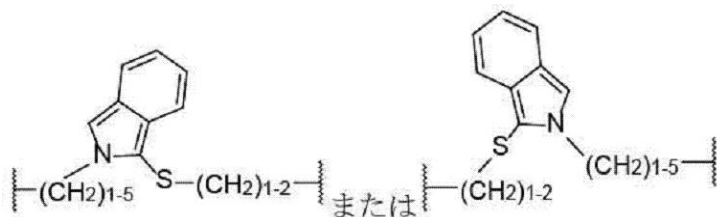
であり、 R^{B7a} は、 $-(CH_2)_{1 \sim 2}-$ である、請求項1～48のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 56】

$R^{B1a} - R^{B1-7} - R^{B7a}$ は、

【化 33】



10

である、請求項 1～47 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 57】

式 B の $-NH-CH(R^{B7a})-C(O)-$ は、D-アミノ酸残基を形成する、請求項 1～48 および 54～56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 58】

R^{B10a} は、アミン、 $-NH-(CH_3)_{1\sim2}$ 、 $-N(CH_3)_{2\sim3}$ 、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、または $-NH-C(O)-(フェニル)$ である、請求項 1～48 および 54～57 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 59】

R^{B10a} は、 $-R^{B10b}-[リンカー]-R^{Xn1}$ である、請求項 1～48 および 54～58 のいずれか一項に記載の化合物。

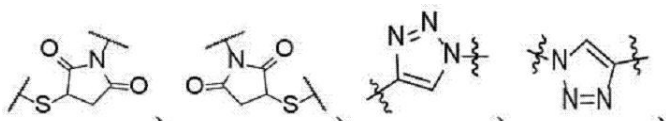
20

【請求項 60】

R^{B10b} は、

$-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-NH-C(S)NH-$ 、 $-NH-C(O)NH-$ 、 $-NHNH-C(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、

【化 34】



30

またはポリエチレングリコールである、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 61】

R^{B10a} は、 $-NH-C(O)-[リンカー]-R^{Xn1}$ または $-N(CH_3)C(O)-[リンカー]-R^{Xn1}$ である、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 62】

式 C の $-NH-CH(R^{C7a})-C(O)-$ は、D-アミノ酸残基を形成する、請求項 1～48 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 63】

R^{C7a} は、直鎖 $C_1\sim C_5$ アルキレニルである、請求項 1～48 および 62 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 64】

R^{C10a} は、 $R^{C10b}-R^{C10c}-[リンカー]-R^{Xn1}$ である、請求項 1～48 および 62～63 のいずれか一項に記載の化合物。

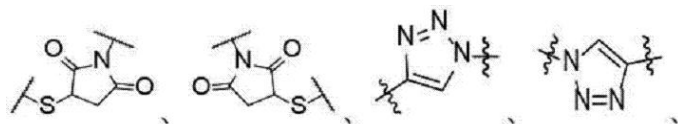
【請求項 65】

R^{C10b} は、直鎖 $C_1\sim C_5$ アルキレニルであり、また

R^{C10c} は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$

50

—、—NH C (S) NH—、—NH C (O) NH—、—NHNHC (O)—、—C (O) NHNH—、
 【化 3 5】



またはポリエチレングリコールである、請求項 6 4 に記載の化合物。

【請求項 6 6】

R^{C10a} は、R^{C10d} であり、式中、R^{C10d} は、

10

a) 直鎖の C₁～C₅ アルキル、C₂～C₅ アルケニル、または C₂～C₅ アルキニルであり、これは C が、—SH、—OH、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、—NH—C (O)—CH₃、—S—C (O)—CH₃、—O—C (O)—CH₃、—NH—C (O)—(フェニル)、—S—C (O)—(フェニル)、—O—C (O)—(フェニル)、—NH—(CH₃)₁～₂、—NH₂—CH₃、—N (CH₃)₂～₃、—S—CH₃、—O—CH₃ から選択される一つの置換基で置換されていてもよく、

b) 分枝の C₁～C₁₀ アルキル、C₂～C₁₀ アルケニル、または C₂～C₁₀ アルキニルであり、または

c) R^{C10e} R^{C10f} であり、

式中、R^{C10e} は、直鎖 C₁～C₃ アルキルであり、また R^{C10f} は、

20

(i) 5 または 6 員の芳香族環であって、式中、0～4 個の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換され、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される 0～4 個の基で置換されるものである、5 または 6 員の芳香族環であるか、または

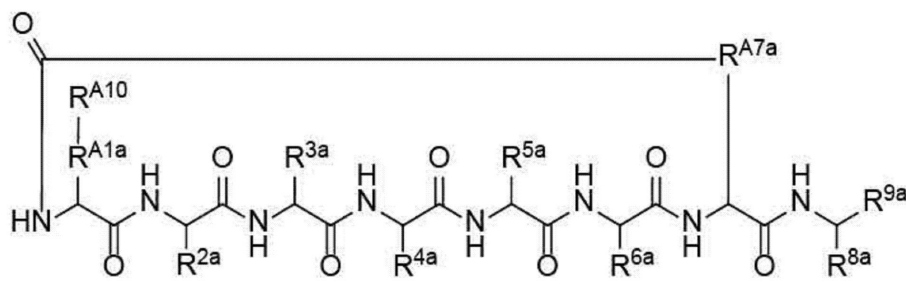
(ii) 縮合二環式または縮合三環式のアリール基であって、式中、0～6 個の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換され、またハロゲン、—OH、—OR^{C10g}、アミノ、—NHR^{C10g} および／または N (R^{C10g})₂ から独立に選択される 0～6 個の基で置換され、式中、R^{C10g} は、C₁～C₃ の直鎖または分枝のアルキルである、縮合二環式または縮合三環式のアリール基である、請求項 1～4 8 および 6 1～6 3 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 6 7】

前記化合物は、以下の式 A—I の構造またはその塩もしくは溶媒和物を有し、

【化 3 6】



【式 A—I】、

40

式中、

R^{2a} は、—(CH₂)—(R^{2b})—(フェニル) であり、式中、R^{2b} は、存在しないか、—CH₂—、—NH—、—S—、または—O—であり、式中、前記フェニルは、—NH₂、—NO₂、—OH、—OR^{2c}、—SH、—SR^{2c}、—N₃、—CN、または—O—フェニルで 4 位が置換されていてもよく、またはハロゲンまたは—OH で 3 位が置換されていてもよく、式中、各 R^{2c} は、独立に、C₁～C₃ の直鎖または分枝のアルキル基であり、

R^{3a} は、R^{3b} R^{3c} であり、式中、R^{3b} は、直鎖の C₁～C₅ アルキレニル、C₂

50

～C₅アルケニレニル、またはC₂～C₅アルキニレニルであり、式中、R^{3c}は、-N(R^{3d})₂～₃またはグアニジノであり、式中、各R^{3d}は、独立に、-Hまたは直鎖もしくは分枝のC₁～C₃アルキルであり、

R^{4a}は、R^{4b}R^{4c}であり、式中、R^{4b}は、直鎖のC₁～C₅アルキレニル、C₂～C₅アルケニレニル、またはC₂～C₅アルキニレニルであり、式中、R^{4c}は、-N(R^{4d})₂～₃またはグアニジノであり、式中、各R^{4d}は、独立に、-Hまたは直鎖もしくは分枝のC₁～C₃アルキルであり、

R^{5a}は、-(CH₂)₁～₃-R^{5b}であり、式中、R^{5b}は、

フェニルであって、-NH₂、-NO₂、-OH、-SH、-N₃、-CN、または-O-フェニルでの4位の置換、ハロゲンまたは-OHでの3位の置換、および／またはハロゲンまたは-OHでの5位の置換、のうちの一つ以上で置換されていてもよいフェニルであり、

縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であって、ハロゲン、-OH、-OR^{5c}、アミノ、-NHR^{5c}、および／またはN(R^{5c})₂のうちの1以上で置換されていてもよい、縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であり、また

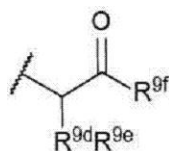
式中、R^{5c}は、各々独立に、C₁～C₃の直鎖または分枝のアルキル基であり、

R^{6a}は、H、メチル、エチル、-C≡CH、-CH=CH₂、-CH₂-R^{6b}-OH、-CH₂-R^{6b}-COOH、-CH₂-(R^{6b})₁～₃-NH₂、-CH₂-R^{6b}-CONH₂、または-CH₂-R^{6b}R^{6c}であり、式中、各R^{6b}は、独立に、存在しないか、-CH₂-、-NH-、-S-、または-O-であり、また式中、R^{6c}は、5または6員の芳香族環であり、式中、0～3個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される0～3個の基で置換されていてもよく、

R^{8a}は、R^{8b}R^{8c}であり、式中、R^{8b}は、直鎖のC₁～C₅アルキレニル、C₂～C₅アルケニレニル、またはC₂～C₅アルキニレニルであり、式中、R^{8c}は、-N(R^{8d})₂～₃またはグアニジノであり、式中、各R^{8d}は、独立に、-Hまたは直鎖もしくは分枝のC₁～C₃アルキルであり、

R^{9a}は、-C(O)NH₂、-C(O)-OH、-CH₂-C(O)NH₂、-CH₂-C(O)-OH、-R^{9b}-R^{9c}、または-R^{9b}-[リンカー]-R^x_{n1}であり、式中、R^{9b}は、-C(O)NH-であり、またR^{9c}は、

【化37】



であり、式中、R^{9d}は、直鎖または分枝のC₁～C₅アルキレニルであり、R^{9e}は、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、リン酸、アミノ、グアニジノ、-SH、-OH、-NH-C(O)-CH₃、-S-C(O)-CH₃、-O-C(O)-CH₃、-NH-C(O)-(フェニル)、-S-C(O)-(フェニル)、-O-C(O)-(フェニル)、-NH-CH₃、-N(CH₃)₂、-S-CH₃、-O-CH₃、またはフェニルであり、またR^{9f}は、アミノまたは-OHであり、

R^{A7a}は、C₁～C₃アルキレニルであり、

R^{A10}は、存在しないか、または-[リンカー]-R^x_{n1}であり、

R^{A10}が存在しない場合には、R^{A1a}は、

直鎖のC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、またはC₂～C₅アルキニルであり、式中、C₂～C₅のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の0～2個の炭素は、独立に、1以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、これはCが、

—SH、—OH、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、—NH—C(O)—CH₃、—S—C(O)—CH₃、—O—C(O)—CH₃、—NH—C(O)—(フェニル)、—S—C(O)—(フェニル)、—O—C(O)—(フェニル)、—NH—(CH₃)_{1~2}、—NH₂—CH₃、—N(CH₃)_{2~3}、—S—CH₃、または—O—CH₃から選択される一つの置換基で置換されていてもよく、

分枝のC₁~C₁₀のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、式中、C₂~C₁₀中の0~3個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されるものであり、または

R^{A1b}R^{A1c}であり、式中、R^{A1b}は、直鎖C₁~C₃アルキレニルであり、式中、C₂アルキレニルまたはC₃アルキレニルは、N、S、またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、式中、R^{A1c}は、

5または6員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換されていてもよいものである、5または6員の芳香族環であるか、または

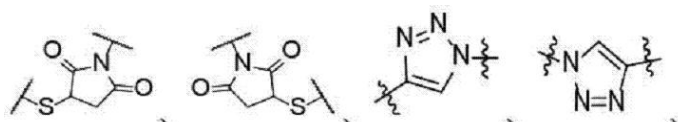
縮合二環式または縮合三環式のアリール基であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、またハロゲン、—OH、—OR^{A1d}、アミノ、—NHR^{A1d}、および／またはN(R^{A1d})₂から独立に選択される一以上の基で置換されていてもよく、式中、各R^{A1d}は、独立にC₁~C₃の直鎖または分枝のアルキル基である、縮合二環式または縮合三環式のアリール基であり、

R^{A10}が、—[リンカー]—R^X_{n1}である場合には、R^{A1a}は、R^{A1e}R^{A1f}であり、式中、

R^{A1e}は、直鎖のC₁~C₅アルキレニル、C₂~C₅アルケニレニル、またはC₂~C₅アルキニレニルであり、ここではC₂~C₅のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニル中の0~2個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、

R^{A1f}は、—NH—C(O)—、—C(O)—、—O—、—C(O)NH—、—C(O)—N(CH₃)—、—NHC(S)—、—C(S)NH—、—N(CH₃)C(S)—、—C(O)N(CH₃)—、—N(CH₃)C(O)—、—C(S)N(CH₃)—、—NHC(S)NH—、—NHC(O)NH—、—S—、—S(O)—、—S(O)—O—、—S(O)₂—、—S(O)₂—O—、—S(O)₂—NH—、—S(O)—NH—、—Se—、—Se(O)—、—Se(O)₂—、—NHNHC(O)—、—C(O)NHNH—、—OP(O)(O⁻)O—、—ホスファミド—、—チオホスホジエステル—、—S—テトラフルオロフェニル—S—、

【化38】



またはポリエチレングリコールであり、

前記リンカーは、X¹L¹、X¹L¹X¹L¹、またはX¹L¹X¹L¹X¹L¹であり、

X¹は、各々独立に、—CH₂—、

10

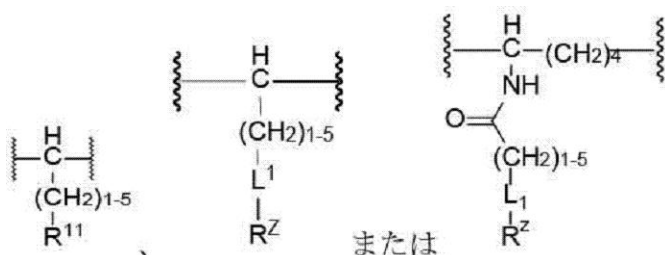
20

30

40

50

【化 3 9】



であり、

L^1 は、各々独立に、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、または $-C(O)N(CH_3)-$ であり、

R^{11} は、各々独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、また

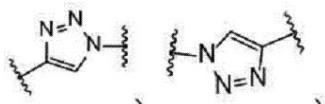
R^Z は、各々独立に、アルブミンバインダーであり、

各 n_1 は、独立に、0、1、または 2 であり、

各 R^X は、アルブミンバインダー、治療的部分、蛍光標識、放射性標識基、または放射性標識され得る基であり、

式中、0～3 個のペプチド骨格のアミドは、独立に、

【化 4 0】



アミジン、またはチオアミドで置換され、

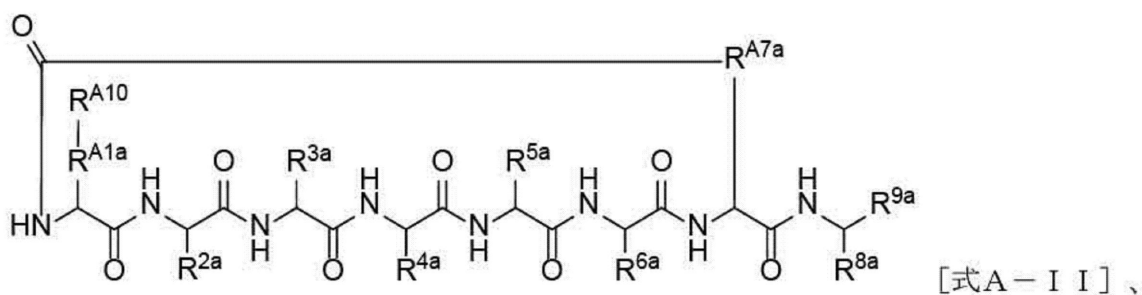
式中、0～3 個のペプチド骨格のアミドは、N-メチル化され、また

式中、C 末端は、アミド化されていてもよいものである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6 8】

前記化合物は、以下の式 A-I I の構造またはその塩もしくは溶媒和物を有し、

【化 4 1】



式中、

式 A-I I の $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ は、Tyr 残基、Phe 残基、(4- NO_2)-Phe 残基、(4- NH_2)-Phe 残基、hTyr 残基、(3-I) Tyr 残基、Glu 残基、Gln 残基、または D-Tyr 残基を形成し、

式 A-I I の $-NH-CH(R^{3a})-C(O)-$ は、Lys(iPr) 残基、Arg(Me)₂ (非対称性) 残基、または Arg(Me) 残基を形成し、

式 A-I I の $-NH-CH(R^{4a})-C(O)-$ は、D-Arg 残基または D-hArg 残基を形成し、

式 A-I I の $-NH-CH(R^{5a})-C(O)-$ は、2-(Ant)Ala 残基、2-Nal 残基、Trp 残基、(4- NH_2) Phe 残基、hTyr 残基、または Tyr 残基を形成し、

式 A-I I の $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、His 残基、D-His 残基、D-Glu 残基、D-Gln 残基、D-Ala 残基、D-Phe 残基、D-Ser 残基、D-Dab 残基、D-Dap 残基を形成し、

R^{8a} は、 $\text{R}^{8b}\text{R}^{8c}$ であり、式中、 R^{8b} は、直鎖の $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルケニレニル、または $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルキニレニルであり、式中、 R^{8c} は、 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_{2 \sim 3}$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{8d} は、独立に、 $-\text{H}$ または直鎖もしくは分枝の $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルであり、

R^{9a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、または $-\text{R}^{9b}-[\text{リンカー}]-\text{R}^{\text{X}}_{n1}$ であり、

R^{9b} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ であり、

$\text{R}^{\text{A}7a}$ は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキレニルであり、

$\text{R}^{\text{A}10}$ は、存在しないか、または $-\text{R}^{\text{X}}_{n1}$ であり、

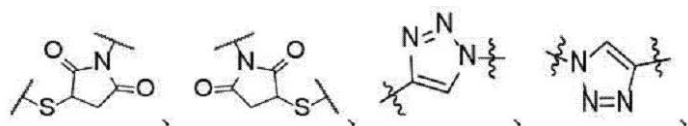
$\text{R}^{\text{A}10}$ が存在しない場合には、 $\text{R}^{\text{A}1a}$ は、直鎖 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキルであって、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OH}$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{フェニル})$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-(\text{フェニル})$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{フェニル})$ 、 $-\text{NH}-(\text{CH}_3)_{1 \sim 2}$ 、 $-\text{NH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_{2 \sim 3}$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、または分枝の $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルから選択される一つの置換基で置換されていてもよい直鎖 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキルであり、

$\text{R}^{\text{A}10}$ が、 $-\text{R}^{\text{X}}_{n1}$ である場合には、 $\text{R}^{\text{A}1a}$ は、 $\text{R}^{\text{A}1e}\text{R}^{\text{A}1f}$ であり、式中、

$\text{R}^{\text{A}1e}$ は、直鎖の $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルケニレニル、または $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルキニレニルであり、ここでは $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニル中の 0 ~ 2 個の炭素は、独立に、N、S、および / または O のヘテロ原子で置換され、

$\text{R}^{\text{A}1f}$ は、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{Se}-$ 、 $-\text{Se}(\text{O})-$ 、 $-\text{Se}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-)\text{O}-$ 、 $-\text{ホスファミド}-$ 、 $-\text{チオホスホジエステル}-$ 、 $-\text{S}-\text{テトラフルオロフェニル}-\text{S}-$ 、

【化 4 2】

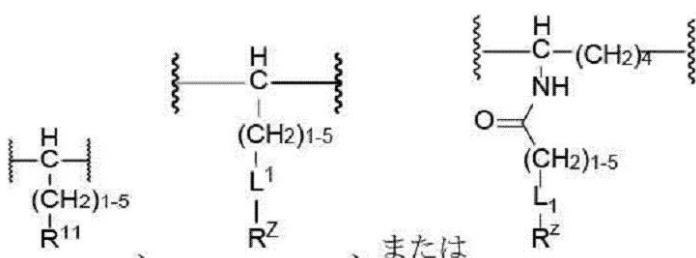


またはポリエチレングリコールであり、

前記リンカーは、 X^1L^1 、 $\text{X}^1\text{L}^1\text{X}^1\text{L}^1$ 、または $\text{X}^1\text{L}^1\text{X}^1\text{L}^1\text{X}^1\text{L}^1$ であり、

X^1 は、各々独立に、 $-\text{CH}_2-$ 、

【化 4 3】



10

20

30

40

50

であり、

L^1 は、各々独立に、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、または $-C(O)N(CH_3)-$ であり、

R^{11} は、各々独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、また

R^Z は、各々独立に、アルブミンバインダーであり、

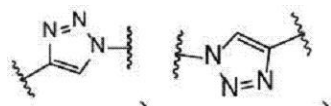
各 $n1$ は、独立に、0、1、または2であり、

各 R^X は、アルブミンバインダー、治療的部分、蛍光標識、放射性標識基、または放射性標識され得る基であり、

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、独立に、

10

【化44】



アミジン、またはチオアミドで置換され、

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、N-メチル化され、また

式中、C末端は、アミド化されていてもよいものである、請求項1または67に記載の化合物。

【請求項69】

20

式A-Iまたは式A-IIの $-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-$ は、Phe残基、1-Nal残基、2-Nal残基、Tyr残基、Trp残基、Lys残基、hLys残基、Lys(Ac)残基、Dap残基、Dab残基、またはOrn残基を形成する、請求項67または68に記載の化合物。

【請求項70】

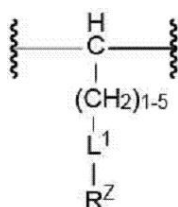
R^{A10} は、 $-[リンカー]-R^{Xn1}$ であり、また R^{9a} は、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-CH_2-C(O)NH_2$ 、または $-CH_2-C(O)-OH$ である、請求項67～69のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項71】

少なくとも一つの X^1 が、

30

【化45】



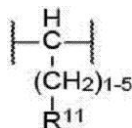
である、請求項67～70のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項72】

40

前記リンカーは、 X^1L^1 であり、 X^1 は、

【化46】



であり、また L^1 は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ である、請求項67～70のいずれか一項に記載の化合物。

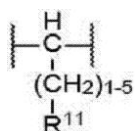
【請求項73】

前記リンカーは、 $X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$ であり、

50

X^{1a} は、

【化 4 7】

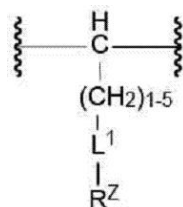


であり、

L^{1a} は、-NH-、または -NH C(O)- であり、

X^{1b} は、

【化 4 8】



10

であり、また

L^{1b} は、-NH-、または -NH C(O)- である、請求項 67～70 のいずれか一項に記載の化合物。

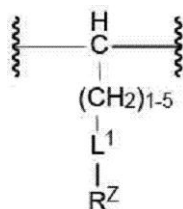
20

【請求項 7 4】

前記リンカーは、X^{1a} L^{1a} X^{1b} L^{1b} であり、

X^{1a} は、

【化 4 9】



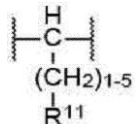
30

であり、

L^{1a} は、-NH-、または -NH C(O)- であり、

X^{1b} は、

【化 5 0】



であり、また

L^{1b} は、-NH-、または -NH C(O)- である、請求項 67～70 のいずれか一項に記載の化合物。

40

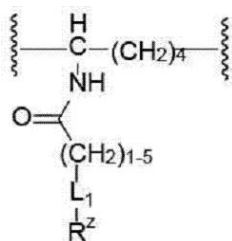
【請求項 7 5】

前記リンカーは、X^{1a} L^{1a} X^{1b} L^{1b} であり、

X^{1a} は、

50

【化 5 1】



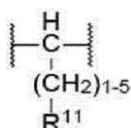
であり、

L^{1a} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ であり、

X^{1b} は、

10

【化 5 2】



であり、また

L^{1b} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ である、請求項 67～70 のいずれか一項に記載の化合物。

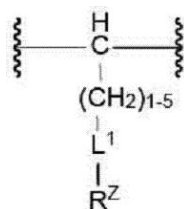
20

【請求項 7 6】

前記リンカーは、 $X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}X^{1c}L^{1c}$ であり、

X^{1a} は、

【化 5 3】



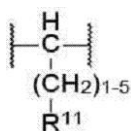
30

であり、

L^{1a} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ であり、

X^{1b} は、

【化 5 4】



であり、

L^{1b} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ であり、

40

X^{1c} は、 $-CH_2-$ であり、また

L^{1c} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ である、請求項 67～70 のいずれか一項に記載の化合物。

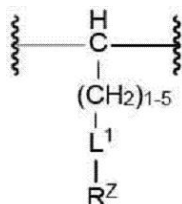
【請求項 7 7】

前記リンカーは、 $X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}X^{1c}L^{1c}$ であり、

X^{1a} は、

50

【化 5 5】



であり、

L^{1a} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ であり、

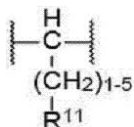
X^{1b} は、 $-CH_2-$ であり、

L^{1b} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ であり、

X^{1c} は、

10

【化 5 6】



であり、また

L^{1c} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ である、請求項 67～70 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 7 8】

R^{11} は、スルホン酸 ($-SO_3H$) である、請求項 67～77 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 9】

R^{9a} は、 $R^{9b} - [\text{リンカー}] - R^{xn1}$ であり、

R^{9b} は、 $-C(O)NH-$ であり、

前記リンカーは、 X^{1L1} であり、

X^1 は、 $-(CH_2)_{1\sim5}-$ 、 $-CH(COOH)-(CH_2)_{0\sim4}-$ 、または $-CH(CONH_2)-(CH_2)_{0\sim4}-$ であり、また

30

L^1 は、各々独立に、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、または $-C(O)N(CH_3)-$ である、請求項 67～78 のいずれか一項に記載の化合物。

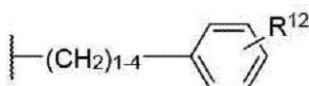
【請求項 8 0】

R^x は、アルブミンバインダーである、請求項 79 に記載の化合物。

【請求項 8 1】

前記アルブミンバインダーは、 $-(CH_2)_{8\sim20}-CH_3$ 、 $-(CH_2)_{8\sim20}-C(O)OH$ 、または

【化 5 7】



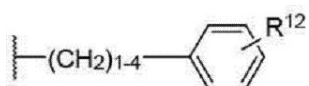
40

であり、式中、 R^{12} は、 I 、 Br 、 F 、 Cl 、 H 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 NO_2 、または CH_3 である、請求項 67～80 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 2】

前記アルブミンバインダーは、

【化 5 8】



50

であり、式中、 R^{12} は、 I 、 Br 、 F 、 Cl 、 H 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 NO_2 、または CH_3 である、請求項 81 に記載の化合物。

【請求項 83】

一つのペプチド骨格のアミドは、 N -メチル化される、請求項 67～82 のいずれか一項に記載の化合物。

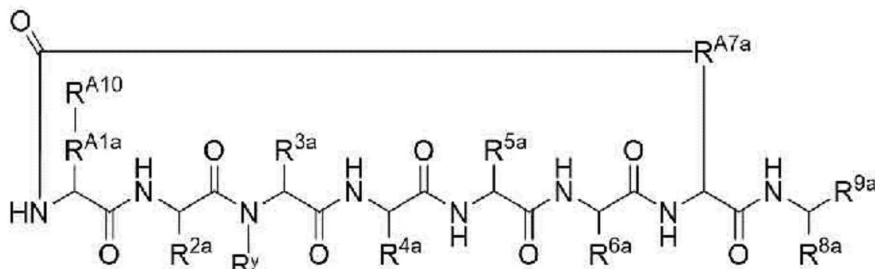
【請求項 84】

一つのペプチド骨格のカルボニルは、イミノで置換される、請求項 67～83 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 85】

前記化合物は、以下の式 A-III の構造またはその塩もしくは溶媒和物を有し、
【化 59】

10



[式 A-III]、

20

式中、

R^{2a} は、 $-(CH_2)-(R^{2b})-(フェニル)$ であり、式中、 R^{2b} は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ であり、式中、前記フェニルは、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O$ -フェニルで 4 位が置換されていてもよく、またはハロゲンまたは $-OH$ で 3 位が置換されていてもよく、式中、各 R^{2c} は、独立に、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基であり、

R^{3a} は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

R^y は、水素または R^{3e} 、 R^{3f} であり、式中、 R^{3e} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、式中、 R^{3f} は、 $-N(R^{3g})_{2 \sim 3}$ であり、式中、各 R^{3g} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

30

R^{4a} は、 R^{4b} 、 R^{4c} であり、式中、 R^{4b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、式中、 R^{4c} は、 $-N(R^{4d})_{2 \sim 3}$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{4d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^{5a} は、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-R^{5b}$ であり、式中、 R^{5b} は、

フェニルであって、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O$ -フェニルでの 4 位の置換、ハロゲンまたは $-OH$ での 3 位の置換、および／またはハロゲンまたは $-OH$ での 5 位の置換、のうちの一つ以上で置換されていてもよいフェニルであり、

40

縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であって、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{5c}$ 、アミノ、 $-NHR^{5c}$ 、および／または $N(R^{5c})_2$ のうちの二以上で置換されていてもよい、縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であり、また

式中、 R^{5c} は、各々独立に、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基であり、

R^{6a} は、 H 、メチル、エチル、 $-C \equiv CH$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-R^{6b}-OH$ 、 $-CH_2-R^{6b}-COOH$ 、 $-CH_2-(R^{6b})_{1 \sim 3}-NH_2$ 、 $-CH_2-R^{6b}-CONH_2$ 、または $-CH_2-R^{6b}-R^{6c}$ であり、式中、各 R^{6b} は、独立に、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ であり、また式中、 R^{6c} は、

50

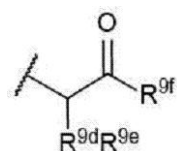
5 または 6 員の芳香族環であり、式中、0～3 個の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換され、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される 0～3 個の基で置換されていてもよく、

R^{8a} は、 $R^{8b}R^{8c}$ であり、式中、 R^{8b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、式中、 R^{8c} は、 $-N(R^{8d})_2 \sim 3$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{8d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^{9a} は、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-CH_2-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2-C(O)-OH$ 、 $-R^{9b}-R^{9c}$ 、または $-R^{9b}-[リンカー]-R^{X_{n1}}$ であり、式中、 R^{9b} は、 $-C(O)NH-$ であり、また R^{9c} は、

10

【化 60】



であり、式中、 R^{9d} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、 R^{9e} は、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、リン酸、アミノ、グアニジノ、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-S-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-(フェニル)$ 、 $-S-C(O)-(フェニル)$ 、 $-O-C(O)-(フェニル)$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、またはフェニルであり、また R^{9f} は、アミノまたは $-OH$ であり、

20

R^{A7a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレニルであり、

R^{A10} は、存在しないか、または $-[リンカー]-R^{X_{n1}}$ であり、

R^{A10} が存在しない場合には、 R^{A1a} は、

直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の 0～2 個の炭素は、独立に、一以上の N、S、および／または O のヘテロ原子で置換され、これは C が、 $-SH$ 、 $-OH$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-S-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-(フェニル)$ 、 $-S-C(O)-(フェニル)$ 、 $-O-C(O)-(フェニル)$ 、 $-NH-(CH_3)_{1 \sim 2}$ 、 $-NH_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_{2 \sim 3}$ 、 $-S-CH_3$ 、または $-O-CH_3$ から選択される一個の置換基で置換されていてもよく、

30

分枝の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_{10}$ 中の 0～3 個の炭素は、独立に、一以上の N、S、および／または O のヘテロ原子で置換されるものであり、または

$R^{A1b}R^{A1c}$ であり、式中、 R^{A1b} は、直鎖 $C_1 \sim C_3$ アルキレニルであり、式中、 C_2 アルキレニルまたは C_3 アルキレニルは、N、S、または O のヘテロ原子で置換されていてもよく、式中、 R^{A1c} は、

40

5 または 6 員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換されていてもよいものである、5 または 6 員の芳香族環であるか、または

縮合二環式または縮合三環式のアリール基であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換されていてもよく、またハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{A1d}$ 、アミノ、 $-NHR^{A1d}$ 、および／または $N(R^{A1d})_2$ から独立に選択される一以上の基で置換されていてもよく、式中、各 R^{A1d} は、独立に $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基である、縮合二環式または縮合三環式のアリール基であり、

50

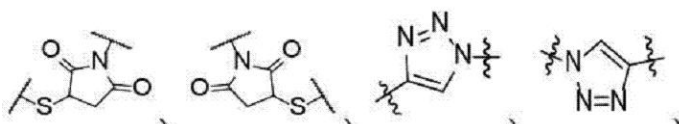
R^{A10} が、 $-[\text{リンカー}] - R^{Xn1}$ である場合には、 R^{A1a} は、 $R^{A1e} R^{A1f}$ であり、式中、

R^{A1e} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニル中の0～2個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、

R^{A1f} は、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{Se}-$ 、 $-\text{Se}(\text{O})-$ 、 $-\text{Se}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-)\text{O}-$ 、 $-\text{ホスファミド}-$ 、 $-\text{チオホスホジエステル}-$ 、 $-\text{S}-\text{テトラフルオロフェニル}-\text{S}-$ 、

10

【化61】



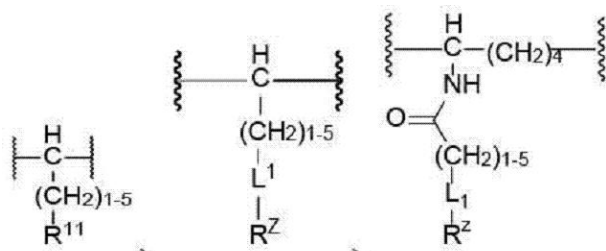
20

またはポリエチレングリコールであり、

前記リンカーは、 X^{1L1} 、 $X^{1L1}X^{1L1}$ 、または $X^{1L1}X^{1L1}X^{1L1}$ であり、

X^1 は、各々独立に、 $-\text{CH}_2-$ 、

【化62】



30

であり、

L^1 は、各々独立に、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ であり、

R^{11} は、各々独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、また

R^Z は、各々独立に、アルブミンバインダーであり、

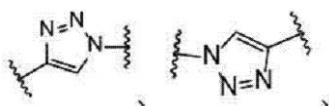
各 $n1$ は、独立に、0、1、または2であり、

各 R^X は、アルブミンバインダー、治療的部分、蛍光標識、放射性標識基、または放射性標識され得る基であり、

40

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、独立に、

【化63】



アミジン、またはチオアミドで置換され、

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、N-メチル化され、また

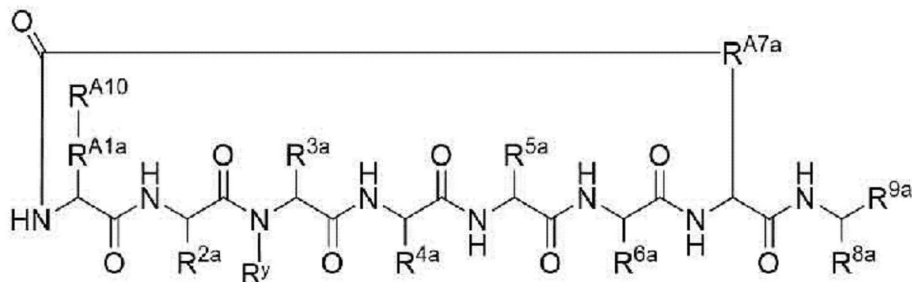
50

式中、C末端は、アミド化されていてもよいものである、請求項1に記載の化合物。

【請求項86】

前記化合物は、以下の式A-I Vの構造またはその塩もしくは溶媒和物を有し、

【化64】



10

[式A-I V]、

式中、

式A-I Vの $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Tyr残基、Phe残基、 $(4-\text{NO}_2)-\text{Phe}$ 残基、 $(4-\text{NH}_2)-\text{Phe}$ 残基、hTyr残基、 $(3-\text{I})\text{Tyr}$ 残基、Glu残基、Gln残基、またはD-Tyr残基を形成し、

式A-I Vの $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Arg残基またはD-hArg残基を形成し、

20

式A-I Vの $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、2-(Ant)Ala残基、2-Nal残基、Trp残基、 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 残基、hTyr残基、またはTyr残基を形成し、

式A-I Vの $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、His残基、D-His残基、D-Glu残基、D-Gln残基、D-Ala残基、D-Phe残基、D-Ser残基、D-Dab残基、D-Dap残基を形成し、

R^{3a} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキルであり、

R^Y は、水素または $\text{R}^{3e}\text{R}^{3f}$ であり、式中、 R^{3e} は、直鎖 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキレニルであり、式中、 R^{3f} は、 $-\text{N}(\text{R}^{3g})_2\sim_3$ であり、式中、各 R^{3g} は、独立に、 $-\text{H}$ または直鎖もしくは分枝の $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルであり、

30

R^{8a} は、 $\text{R}^{8b}\text{R}^{8c}$ であり、式中、 R^{8b} は、直鎖の $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキレニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルケニレニル、または $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルキニレニルであり、式中、 R^{8c} は、 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_2\sim_3$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{8d} は、独立に、 $-\text{H}$ または直鎖もしくは分枝の $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルであり、

R^{9a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、または $-\text{R}^{9b}-[\text{リンカー}]-\text{R}^{\text{X}}_{n1}$ であり、

R^{9b} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ であり、

$\text{R}^{\text{A}7a}$ は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレニルであり、

$\text{R}^{\text{A}10}$ は、存在しないか、または $-\text{リンカー}-\text{R}^{\text{X}}_{n1}$ であり、

$\text{R}^{\text{A}10}$ が存在しない場合には、 $\text{R}^{\text{A}1a}$ は、直鎖 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキルであって、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OH}$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{フェニル})$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-(\text{フェニル})$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{フェニル})$ 、 $-\text{NH}-(\text{CH}_3)_1\sim_2$ 、 $-\text{NH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2\sim_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、または分枝の $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルから選択される一個の置換基で置換されていてもよい直鎖 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキルであり、

40

$\text{R}^{\text{A}10}$ が、 $-\text{リンカー}-\text{R}^{\text{X}}_{n1}$ である場合には、 $\text{R}^{\text{A}1a}$ は、 $\text{R}^{\text{A}1e}\text{R}^{\text{A}1f}$ であり、式中、

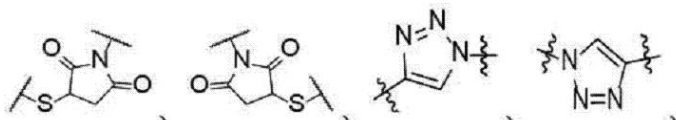
$\text{R}^{\text{A}1e}$ は、直鎖の $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキレニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルケニレニル、または $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルキニレニルであり、ここでは $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、ま

50

たはアルキニレニル中の 0 ～ 2 個の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換され、

R^{A1f} は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-NH-C(S)NH-$ 、 $-NH-C(O)NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-O-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-S(O)-NH-$ 、 $-Se-$ 、 $-Se(O)-$ 、 $-Se(O)_2-$ 、 $-NHNH-C(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-OP(O)(O^-)O-$ 、 $-$ ホスファミド $-$ 、 $-$ チオホスホジエステル $-$ 、 $-S-$ テトラフルオロフェニル $-S-$ 、
【化 6 5】

10



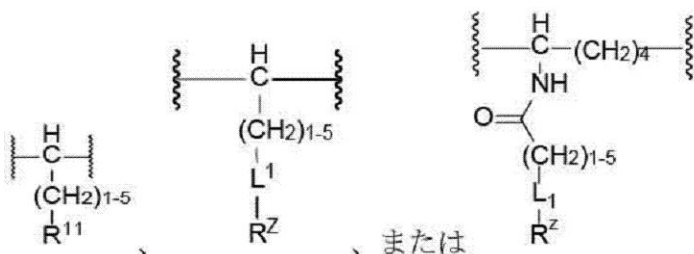
またはポリエチレングリコールであり、

前記リンカーは、 X^1L^1 、 $X^1L^1X^1L^1$ 、または $X^1LX^1L^1X^1L^1$ であり、

X^1 は、各々独立に、 $-CH_2-$ 、

【化 6 6】

20



であり、

L^1 は、各々独立に、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、または $-C(O)N(CH_3)-$ であり、

30

R^{11} は、各々独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、また

R^Z は、各々独立に、アルブミンバインダーであり、

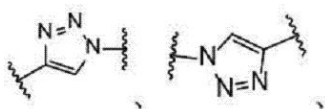
各 n_1 は、独立に、0、1、または 2 であり、

各 R^X は、アルブミンバインダー、治療的部分、蛍光標識、放射性標識基、または放射性標識され得る基であり、

式中、0 ～ 3 個のペプチド骨格のアミドは、独立に、

【化 6 7】

40



アミジン、またはチオアミドで置換され、

式中、0 ～ 3 個のペプチド骨格のアミドは、N-メチル化され、また

式中、C 末端は、アミド化されていてもよいものである、請求項 1 または 85 に記載の化合物。

【請求項 8 7】

式 A-III または式 A-IV の $-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-$ は、Phe 残基、1-Nal 残基、2-Nal 残基、Tyr 残基、Trp 残基、Lys 残基、hLys

50

残基、Lys (Ac) 残基、Dap 残基、Dab 残基、または Orn 残基を形成する、請求項 85 または 86 に記載の化合物。

【請求項 88】

R^{3b} は、R^{3b}R^{3c} であり、式中、R^{3b} は、直鎖 C₁～C₅ アルキレニルであり、式中、R^{3c} は、-N(R^{3d})₂ であり、式中、各 R^{3d} は、独立に、-H または直鎖もしくは分枝の C₁～C₃ アルキルである、請求項 85～87 のいずれか一項に記載の化合物。

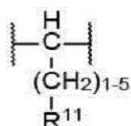
【請求項 89】

R^{3a} は、メチルである、請求項 88 に記載の化合物。

【請求項 90】

前記リンカーは、X¹L¹ であり、X¹ は、

【化 68】



であり、また L¹ は、-NH-、または -NHC(O)- である、請求項 85～89 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 91】

R¹¹ は、スルホン酸 (-SO₃H) である、請求項 85～90 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 92】

R^{9a} は、-C(O)NH₂、-C(O)-OH、-R^{9b}-R^{9c}、または -R^{9b}-[リンカー]-R^X_{n1} であり、また R^{9b} は、-C(O)NH- である、請求項 1～89 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 93】

置換されるペプチド骨格のアミドはゼロである、請求項 1～92 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 94】

一個のペプチド骨格のアミドが N-メチル化される、請求項 1～93 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 95】

N-メチル化されるペプチド骨格のアミドはゼロである、請求項 1～19、21～82、および 84～93 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 96】

式 A、式 A-I、または式 A-II、式 A-III、式 A-IV の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物は、以下の組み合わせを有する、請求項 1～95 のいずれか一項に記載の化合物：

(1) -NH-CH(R^{2a})-C(O)- は、Tyr 残基を形成し、
 -NH-CH(R^{3a})-C(O)- は、Lys(iPr) 残基を形成し、
 -NH-CH(R^{4a})-C(O)- は、D-Arg 残基を形成し、
 -NH-CH(R^{5a})-C(O)- は、2-Nal 残基を形成し、
 -NH-CH(R^{6a})-C(O)- は、D-Ala を形成し、
 -NH-CH(R^{A7a})-C(O)- は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、R^{A7a} は、C₁～C₃ アルキエニル (alkenylyl) であり、また
 -NH-CH(R^{8a})- は、R^{9a} よりの -C(O)- と一緒になって、Lys(iPr) 残基を形成する、

(2) -NH-CH(R^{2a})-C(O)- は、Tyr 残基を形成し、
 -NCH₃-CH(R^{3a})-C(O)- は、Lys(iPr) 残基を形成し、
 -NH-CH(R^{4a})-C(O)- は、D-Arg 残基を形成し、

10

20

30

40

50

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、2-Nal残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Alaを形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、 R^{A7a} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキエニルであり、また
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ は、 R^{9a} よりの $-\text{C}(\text{O})-$ と一緒にあって、Lys(iPr)残基を形成する、

(3) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Tyr残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Lys(iPr)残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Arg残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(=\text{NH})-$ であり、式中、 R^{5a} は、 $-\text{CH}_2(2\text{-ナフチル})$ であり、

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Alaを形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、 R^{A7a} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキエニルであり、また
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ は、 R^{9a} よりの $-\text{C}(\text{O})-$ と一緒にあって、Lys(iPr)残基を形成する、

(4) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Tyr残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Lys(iPr)残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(=\text{NH})-$ であり、式中、 R^{4a} は、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}(=\text{NH})\text{NH}_2$ であり、

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、2-Nal残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Alaを形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、 R^{A7a} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキエニルであり、また
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ は、 R^{9a} よりの $-\text{C}(\text{O})-$ と一緒にあって、Lys(iPr)残基を形成する、

(5) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Tyr残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(=\text{NH})-$ であり、式中、 R^{3a} は、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH(iPr)}$ であり、

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Arg残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、2-Nal残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Alaを形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、 R^{A7a} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキエニルであり、また
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ は、 R^{9a} よりの $-\text{C}(\text{O})-$ と一緒にあって、Lys(iPr)残基を形成する、または

(6) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Tyr残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Arg残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、2-Nal残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Alaを形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、 R^{A7a} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキエニルであり、また
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ は、 R^{9a} よりの $-\text{C}(\text{O})-$ と一緒にあって、Lys(iPr)残基を形成し、

式中、 R^y は、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-(\text{iPr})$ であり、また R^{3a} は、 $-\text{CH}_3$ である。

【請求項97】

式Bの化合物、またはその塩もしくは溶媒和物は、以下の組み合わせを有する、請求項1～66および93～95のいずれか一項に記載の化合物：

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Tyr残基を形成し、

10

20

30

40

50

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 D-Arg 残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 2-Nal 残基を形成し、また
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 D-Ala を形成する。

【請求項 98】

式 C の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物は、以下の組み合わせを有する、請求項 1 ～ 66 および 93 ～ 95 のいずれか一項に記載の化合物：

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Tyr 残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 D-Arg 残基を形成し、
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 2-Nal 残基を形成し、また
 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 D-Ala を形成する。

10

【請求項 99】

少なくとも一つの R^x は、放射性標識された基または放射性標識され得る基である、請求項 1 ～ 98 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 100】

放射性標識され得る各基は、独立に、放射性金属もしくは放射性同位体結合金属と錯体を形成していてもよい金属キレート剤、トリフルオロボラート (BF_3) を含有する接合団 (prosthetic group)、またはシリコン-フッ素-受容体部分、フッ化スルホニル、もしくはフッ化ホスホリルを含有する接合団から選択される、請求項 1 ～ 99 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 101】

前記金属キレート剤は、放射性同位体と錯体を形成する、請求項 100 に記載の化合物

【請求項 102】

前記金属キレート剤は、ポリアミノカルボキシレートキレート剤である、請求項 100 または 101 に記載の化合物。

【請求項 103】

前記金属キレート剤は、 DOTA 、 MACROPA 、またはその誘導体である、請求項 100 または 101 に記載の化合物。

30

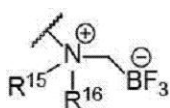
【請求項 104】

前記金属キレート剤は、表 3 から選択される、請求項 100 または 101 に記載の化合物。

【請求項 105】

BF_3 を含有する前記接合団は、 $-\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{BF}_3$ であり、式中、 R^{13} は、 $-(\text{CH}_2)_{1\sim 5}-$ であり、また $-\text{R}^{14}\text{BF}_3$ は、表 5 または表 6 から選択されるか、または

【化 69】



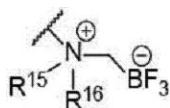
40

であり、式中、各 R^{15} および各 R^{16} は、独立に、分枝または直鎖の $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキルである、請求項 100 に記載の化合物。

【請求項 106】

$-\text{R}^{14}\text{BF}_3$ は、

【化 70】



50

である、請求項 105 に記載の化合物。

【請求項 107】

R¹⁵ および R¹⁶ は、それぞれメチルである、請求項 106 に記載の化合物。

【請求項 108】

BF₃ を含有する前記接合団は、少なくとも一つの¹⁸F を含む、請求項 100 および 105～107 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 109】

少なくとも一つの R^X は、治療的部分である、請求項 1～108 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 110】

少なくとも一つの R^X は、蛍光標識である、請求項 1～109 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 111】

シクロ [Lys-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr)-NH₂、

シクロ [Lys-Tyr-NMe-Lys (iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr)-NH₂、

シクロ [Lys-NH₂-Tyr-NMe-Lys (iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr)-NH₂、

シクロ [Lys (ivDde)-Tyr-NMe-Lys (iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr)-NH₂、

シクロ [Lys-Tyr-(N-イソプロピルブタン-1-アミン)-D-Ala-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr)-NH₂、

シクロ [Lys-NH₂-Tyr-(N-イソプロピルブタン-1-アミン)-D-Ala-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr)-NH₂、

シクロ [Lys (ivDde)-Tyr-(N-イソプロピルブタン-1-アミン)-D-Ala-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr)-NH₂、

シクロ (Ttn) [β-Ala (iPr)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-Cys] Lys (iPr)-NH₂、

シクロ (Ttn) [D-β-Ala (iPr)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-Cys] Lys (iPr)-NH₂、

シクロ [Lys-Tyr-(N-イソプロピルブタン-1-アミン)-Ala-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr)-NH₂、

シクロ [Lys-NH₂-Tyr-(N-イソプロピルブタン-1-アミン)-Ala-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr)-NH₂、

シクロ [Lys (ivDde)-Tyr-(N-イソプロピルブタン-1-アミン)-Ala-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr)-NH₂、

シクロ [Lys-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2NaI-Ψ-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr)-NH₂、

シクロ [Lys-NH₂-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2NaI-Ψ-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr)-NH₂、

シクロ [Lys (ivDde)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2NaI-Ψ-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr)-NH₂、

シクロ [Lys-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-Ψ-2NaI-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr)-NH₂、

シクロ [Lys-NH₂-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-Ψ-2NaI-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr)-NH₂、

シクロ [Lys (ivDde)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-Ψ-2NaI-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr)-NH₂、

10

20

30

40

50

シクロ [Lys-Tyr-Lys (iPr) -Ψ-D-Arg-2NaL-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr) -NH₂、

シクロ [Lys-NH₂-Tyr-Lys (iPr) -Ψ-D-Arg-2NaL-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr) -NH₂、または

シクロ [Lys (ivDde) -Tyr-Lys (iPr) -Ψ-D-Arg-2NaL-D-Ala-D-Glu] Lys (iPr) -NH₂、

またはその塩もしくは溶媒和物のうちの一以上から選択される化合物であり、

前記化合物は、随意に一以上のリンカーを介して、放射性標識された基、放射性標識され得る基、および／またはアルブミンバインダーに結合されていてもよい、化合物。

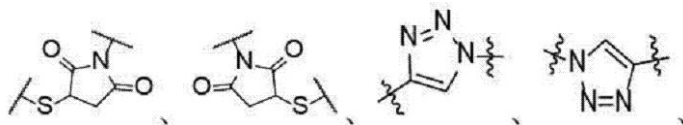
【請求項 112】

前記リンカーは、各々独立に、直鎖または分枝の 1～10 単位の X¹L¹ および／または X¹(L¹)₂ であり、式中、

各 X¹ は、独立に、直鎖、分枝、および／または環状の C₁～C₁₅ アルキレニル、C₂～C₁₅ アルケニレニル、または C₂～C₁₅ アルキニレニルであり、式中、0～6 個の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換され、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ハロゲン、グアニジノ、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、および／またはリン酸のうちの一つまたは組み合わせから独立に選択される 0～3 個の基で置換され、また

各 L¹ は、独立に、-NH-C(O)-、-NH-、-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)-N(CH₃)-、-NHC(S)-、-C(S)NH-、-N(CH₃)C(S)-、-C(O)N(CH₃)-、-N(CH₃)C(O)-、-C(S)N(CH₃)-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)-O-、-S(O)₂-、-S(O)₂-O-、-S(O)₂-NH-、-S(O)-NH-、-Se-、-Se(O)-、-Se(O)₂-、-NHNHC(O)-、-C(O)NHNH-、-OP(O)(O⁻)O-、-ホスファミド-、-チオホスホジエステル-、-S-テトラフルオロフェニル-S-、

【化 71】



またはポリエチレングリコールであり、または

あるいは、前記リンカーは、直鎖または分枝のペプチドリナー (Xaa)₁～₅ であり、式中、各 Xaa は、独立に、タンパク質を構成するアミノ酸の残基またはタンパク質を構成しないアミノ酸の残基から選択され、また各 Xaa 内のアミノ基は、メチル化されていてもよいものである、請求項 111 に記載の化合物。

【請求項 113】

前記リンカーは、X¹L¹、X¹L¹X¹L¹、または X¹L¹X¹L¹X¹L¹ であり、式中、各 X¹ は、同一または異なっており、また各 L¹ は、同一または異なっており、式中、

各 X¹ は、独立に、直鎖、分枝、および／または環状の C₁～C₁₅ アルキレニル、C₂～C₁₅ アルケニレニル、または C₂～C₁₅ アルキニレニルであり、式中、0～6 個の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換され、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ハロゲン、グアニジノ、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、および／またはリン酸のうちの一つまたは組み合わせから独立に選択される 0～3 個の基で置換され、また

各 L¹ は、独立に、-NH-C(O)-、-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)-N(CH₃)-、-NHC(S)-、-C(S)NH-、-N(CH₃)C(S)-、-C(O)N(CH₃)-、-N(CH₃)C(O)-、-C(S)N(CH₃)-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-、-S(O)-NH-、-Se-、-Se(O)-、-Se(O)₂-、-NHNHC(O)-、-C(O)NHNH-、-OP(O)(O⁻)O-、-ホスファミド-、-チオホスホジエステル-、-S-テトラフルオロフェニル-S-、

10

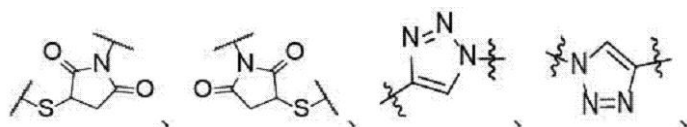
20

30

40

50

O) - O -, - S (O)₂ -, - S (O)₂ - O -, - S (O)₂ - NH -, - S (O) - NH -, - Se -, - Se (O) -, - Se (O)₂ -, - NHNH C (O) -, - C (O) NHNH -, - OP (O) (O⁻) O -, - ホスファミド -, - チオホスホジエステル -, - S - テトラフルオロフェニル - S -,
 【化 7 2】



またはポリエチレングリコールである、請求項 1 1 1 または 1 1 2 に記載の化合物。

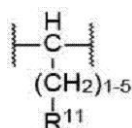
10

【請求項 1 1 4】

前記リンカーは、X¹ L¹、X¹ L¹ X¹ L¹、または X¹ L¹ X¹ L¹ X¹ L¹ であり、式中、各 X¹ は、同一または異なっており、また各 L¹ は、同一または異なっており、また

X¹ は、

【化 7 3】



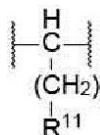
20

であり、式中、各 R^{1 1} は、独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸である、請求項 1 1 2 または 1 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 1 5】

各 X¹ は、

【化 7 4】



30

であり、式中、各 R^{1 1} は、独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸である、請求項 1 1 2 または 1 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 1 6】

前記リンカーは、直鎖または分枝のペプチドリンカー (X a a)_{1~5} であり、式中、少なくとも一つの X a a は、システイン酸、G l u、A s p、または 2 - アミノアジピン酸 (2 - A a d) から選択され、また各 X a a 内のアミノ基は、メチル化されていてもよい、請求項 1 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 1 7】

前記リンカーは、システイン酸、G l u、A s p、または 2 - アミノアジピン酸 (2 - A a d) から選択される単一アミノ酸残基であり、またアミノ基、前記単一アミノ酸残基は、メチル化されていてもよい、請求項 1 1 2 に記載の化合物。

40

【請求項 1 1 8】

前記リンカーは、直鎖または分枝のペプチドリンカー (X a a)_{1~5} であり、式中、少なくとも一つの X a a は、D a p、D a b、O r n、A r g、h A r g、A g b、A g p、A c p、P i p、または N^ε、N^ε、N^ε - トリメチル - リジンから選択され、また各 X a a 内のアミノ基は、メチル化されていてもよい、請求項 1 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 1 9】

前記リンカーは、D - A r g、L - A r g、D - h A r g、L - h A r g、または P i p から選択される単一アミノ酸残基であり、また前記単一アミノ酸残基中のアミノ基は、メチル化されていてもよい、請求項 1 1 2 に記載の化合物。

50

【請求項 1 2 0】

放射性標識され得る基は、独立に、放射性金属もしくは放射性同位体結合金属と錯体を形成していてもよい金属キレート剤、トリフルオロボラート (BF_3) を含有する接合団、またはシリコン-フッ素-受容体部分、フッ化スルホニル、もしくはフッ化ホスホリルを含有する接合団から選択される、請求項 1 1 1 ~ 1 1 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2 1】

前記金属キレート剤は、前記放射性同位体と錯体を形成する、請求項 1 2 0 に記載の化合物。

【請求項 1 2 2】

前記金属キレート剤は、DOTA、 $\text{H}_2\text{-MACROPA}$ 、またはその誘導体である、請求項 1 2 0 または 1 2 1 に記載の化合物。

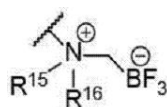
【請求項 1 2 3】

前記金属キレート剤は、表 3 から選択される、請求項 1 2 0 または 1 2 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2 4】

BF_3 を含有する前記接合団は、 $-\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{BF}_3$ であり、式中、 R^{13} は、 $-(\text{CH}_2)_1\sim 5-$ であり、また $-\text{R}^{14}\text{BF}_3$ は、表 5 または表 6 から選択されるか、または

【化 7 5】

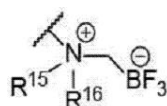


であり、式中、各 R^{15} および各 R^{16} は、独立に、分枝または直鎖の $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキルである、請求項 1 2 0 に記載の化合物。

【請求項 1 2 5】

$-\text{R}^{14}\text{BF}_3$ は、

【化 7 6】



であり、式中、 R^{15} および R^{16} は、それぞれメチルである、請求項 1 2 4 に記載の化合物。

【請求項 1 2 6】

BF_3 を含有する前記接合団は、少なくとも一つの ^{18}F を含む、請求項 1 2 0、1 2 4、および 1 2 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2 7】

前記放射性同位体は、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{90}Y 、 ^{153}Sm 、 ^{149}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 、 ^{213}Bi 、 ^{224}Ra 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{227}Th 、 ^{223}Ra 、 ^{47}Sc 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{68}Ga 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{44}Sc 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Nb 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{165}Er 、 ^{211}At 、 ^{203}Pb 、 ^{166}Ho 、 ^{149}Pm 、 ^{159}Gd 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{175}Yb 、 ^{142}Pr 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、または $^{114\text{m}}\text{In}$ である、請求項 1 0 0 ~ 1 0 4 および 1 2 0 ~ 1 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

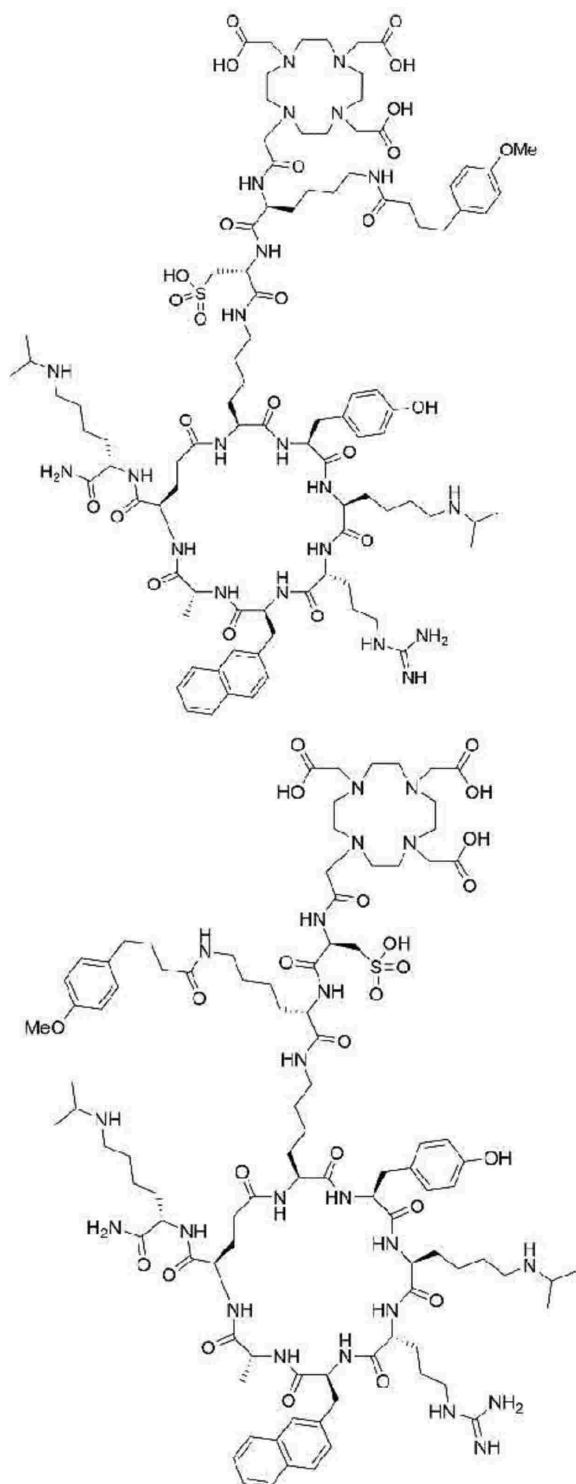
【請求項 1 2 8】

前記放射性同位体は、 ^{177}Lu 、 ^{111}In 、 ^{213}Bi 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{44}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{225}Ac 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{153}Sm 、 ^{149}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{165}Er 、 ^{224}Ra 、 ^{212}Bi 、 ^{227}Th 、 ^{223}Ra 、 ^{47}Sc 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{68}Ga 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{44}Sc 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Nb 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{165}Er 、 ^{211}At 、 ^{203}Pb 、 ^{166}Ho 、 ^{149}Pm 、 ^{159}Gd 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{175}Yb 、 ^{142}Pr 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、または $^{114\text{m}}\text{In}$ である、請求項 1 0 0 ~ 1 0 4 および 1 2 0 ~ 1 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

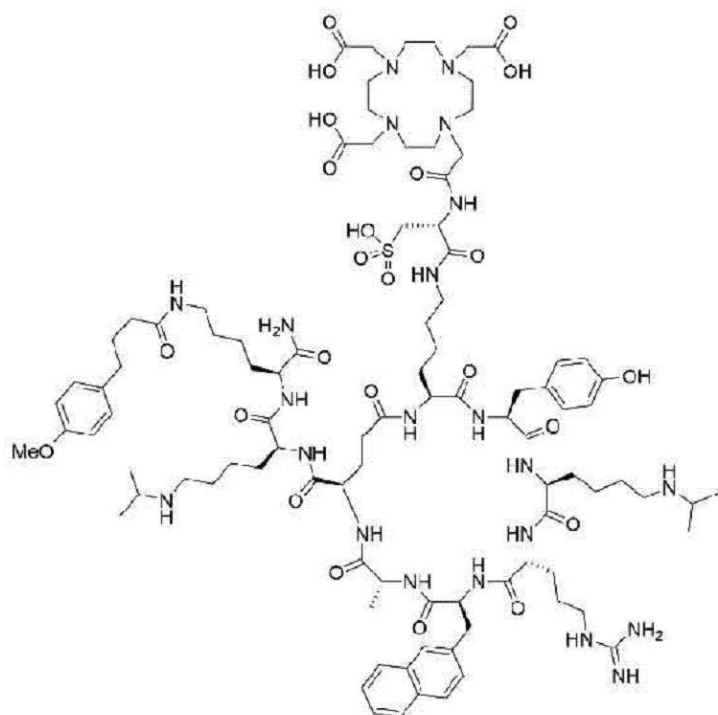
10

20

、または



【化 7 7 - 2】



10

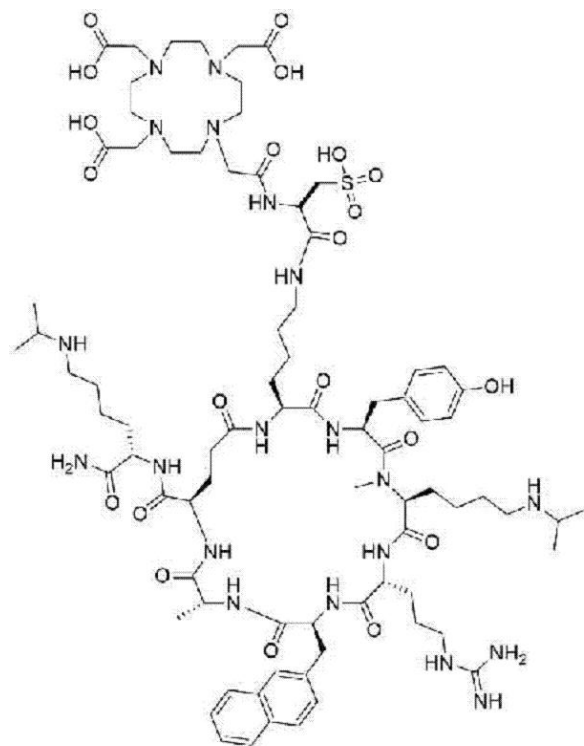
20

またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 3 0】

以下の化学式を有する式 A の請求項 1 に記載の化合物、

【化 7 8】



30

40

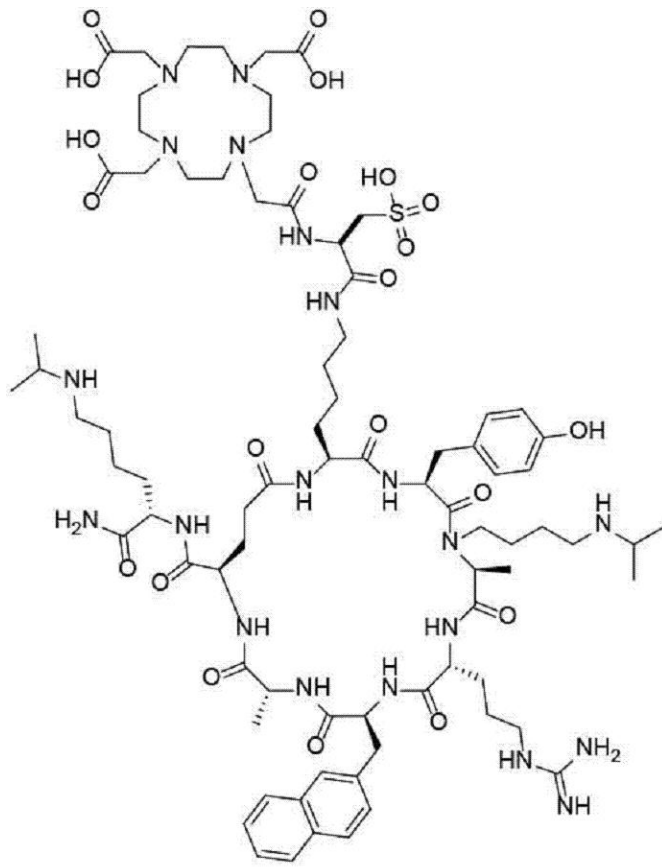
またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 3 1】

以下の化学式を有する式 A の請求項 1 に記載の化合物、

50

【化 7 9】



またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 3 2】

以下の化学式を有する式 A の請求項 1 に記載の化合物、

10

20

30

40

50

10



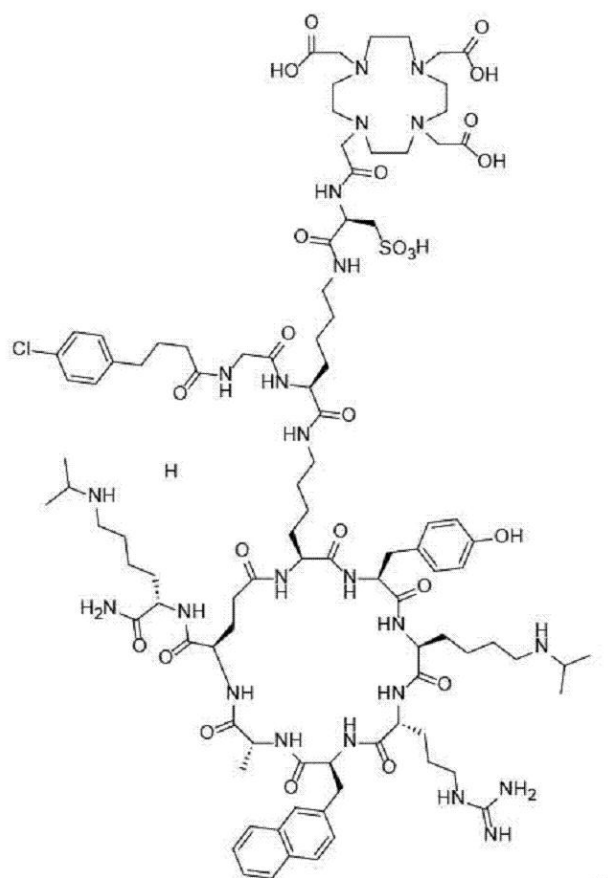
10



10



【化 8 0 - 4】



10

20

またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 3 3】

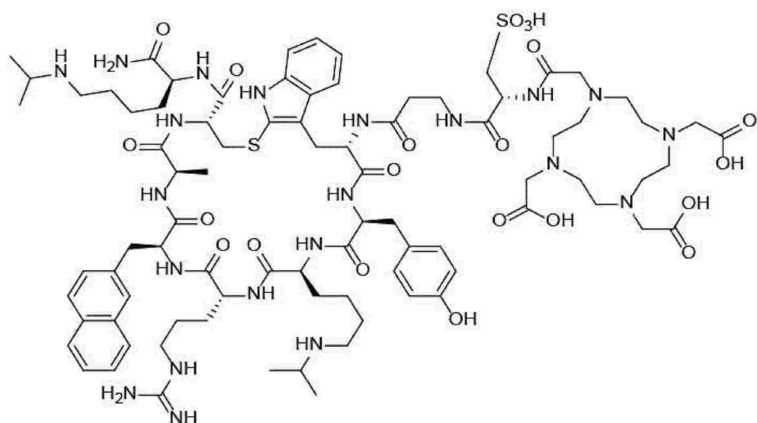
以下の化学式を有する式 B の請求項 1 に記載の化合物、

30

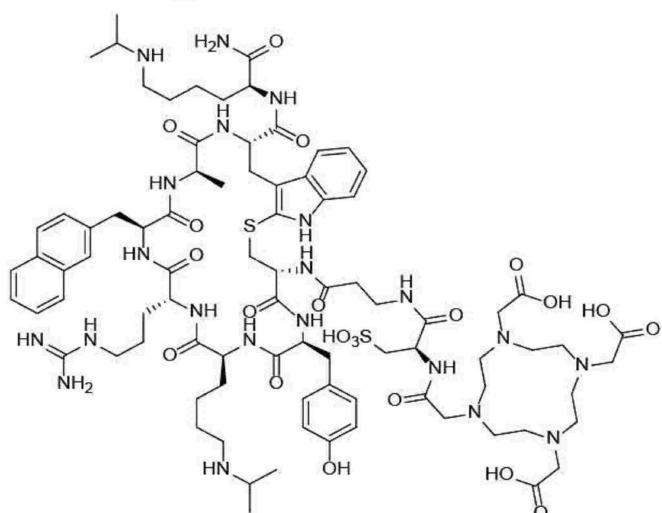
40

50

【化 8 1】

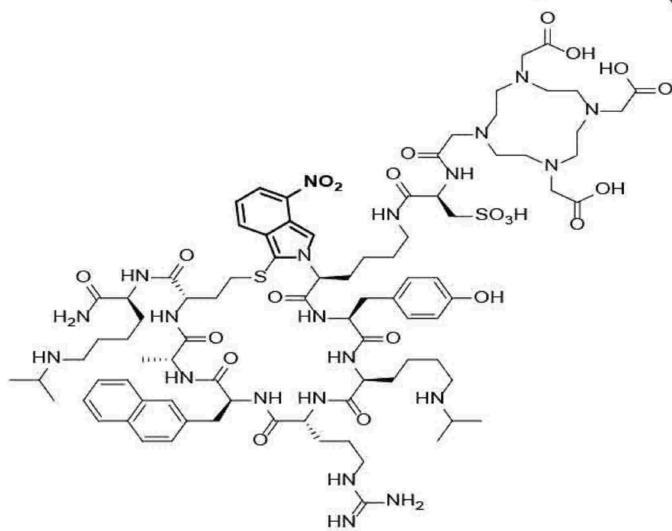


10



20

、または



30

40

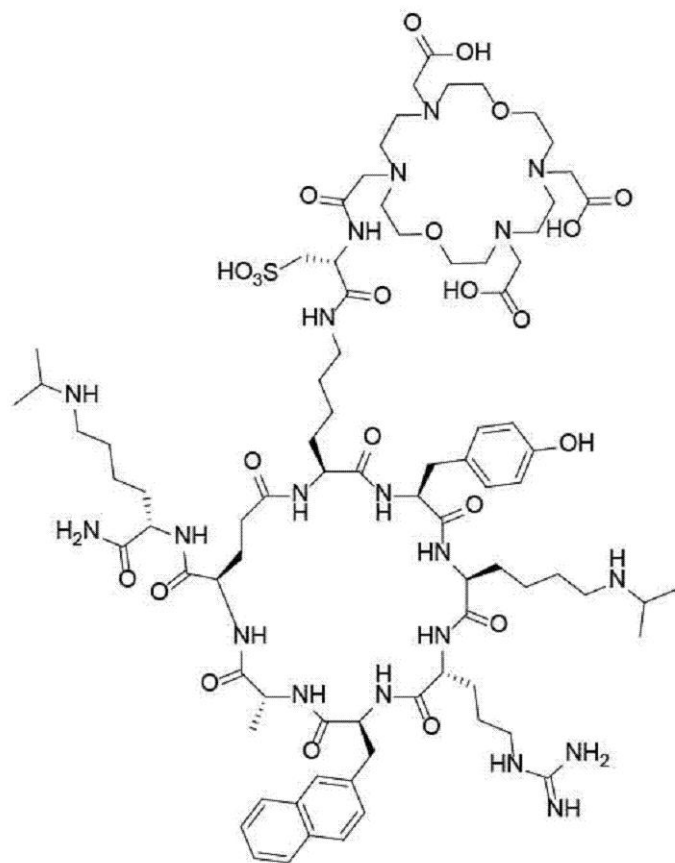
またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 3 4】

以下の化学式を有する化合物、

50

【化 8 2】



10

20

またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 3 5】

対象における C X C R 4 発現組織の画像化に使用するため、または炎症性の状態もしくは疾患の画像化に使用するためのものであり、少なくとも一つの R^X が、画像化放射性同位体を含むか、または画像化放射性同位体と錯体を形成する、請求項 1 ~ 1 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 1 3 6】

前記画像化放射性同位体は、⁶⁸Ga、⁶⁷Ga、⁶¹Cu、⁶⁴Cu、^{99m}Tc、^{114m}In、¹¹¹In、⁴⁴Sc、⁸⁶Y、⁸⁹Zr、⁹⁰Nb、¹⁸F、¹³¹I、¹²³I、¹²⁴I、¹⁵²Tb、¹⁵⁵Tb、または⁷²Asである、請求項 1 3 5 に記載の化合物。

【請求項 1 3 7】

対象における C X C R 4 発現組織の画像化に使用するための、または炎症性の状態もしくは疾患の画像化に使用するためのものであり、前記化合物は、随意にリンカーを介して、画像化放射性同位体と錯体を形成する金属キレート剤に結合されるか、または前記化合物は、随意にリンカーを介して、少なくとも一つの¹⁸Fを含む B F₃ を含有する接合団に結合されるものである、請求項 1 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 1 3 8】

前記画像化放射性同位体は、⁶⁸Ga、⁶⁷Ga、⁶¹Cu、⁶⁴Cu、^{99m}Tc、^{114m}In、¹¹¹In、⁴⁴Sc、⁸⁶Y、⁸⁹Zr、⁹⁰Nb、¹³¹I、¹²³I、¹²⁴I、¹⁵²Tb、¹⁵⁵Tb、または⁷²Asである、請求項 1 3 7 に記載の化合物。

【請求項 1 3 9】

対象における C X C R 4 の発現により特徴付けられる疾患または状態の治療に使用するためのものであり、少なくとも一つの R^X が、治療用放射性同位体を含むか、もしくは治

50

療用放射性同位体と錯体を形成するか、または少なくとも一つの R^X が、治療的部分を含む、請求項 1～134 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 140】

対象における CXCR4 の発現によって特徴付けられる疾患または状態の治療に使用するためのものであり、前記化合物は、随意にリンカーを介して、治療用放射性同位体と錯体を形成する金属キレート剤に結合される、請求項 1～134 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 141】

前記治療用放射性同位体は、 ^{165}Er 、 ^{212}Bi 、 ^{211}At 、 ^{166}Ho 、 ^{149}Pm 、 ^{159}Gd 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{175}Yb 、 ^{142}Pr 、 ^{177}Lu 、 ^{111}In 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{47}Sc 、 ^{90}Y 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{153}Sm 、 ^{149}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{224}Ra 、 ^{225}Ac 、 ^{227}Th 、 ^{223}Ra 、 ^{77}As 、 ^{131}I 、 ^{64}Cu 、または ^{67}Cu である、請求項 139 または 140 に記載の化合物。

10

【請求項 142】

前記疾患または状態は、CXCR4 を発現するがんである、請求項 139～141 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 143】

CXCR4 を発現する組織を画像化する方法であって、請求項 137～138 のいずれか一項に記載の化合物の有効量を、該画像化を必要とする対象に投与することを含む、方法。

20

【請求項 144】

対象における CXCR4 の発現によって特徴付けられる疾患または状態を治療する方法であって、請求項 139～142 のいずれか一項に記載の化合物の有効量を、治療を必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 145】

前記疾患または状態は、CXCR4 を発現するがんである、請求項 144 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2022 年 4 月 20 日に出願された米国仮特許出願第 63 / 332, 885 号に対する優先権を主張するものであり、その開示は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、新規のペプチド化合物、特に画像化および／または治療などの目的のために CXCR4 を標的とする化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

40

C-X-C ケモカイン受容体 4 型 (CXCR4) は、血液および免疫の組織および系で発現する G タンパク質共役膜貫通型受容体である^{1、2}。CXCR4 は、CXCL12 としても知られるストローマ細胞由来因子-1 (SDF-1) と名付けられた基質として一つのケモカインのみを有する³。CXCR4 は、炎症細胞および免疫細胞のトラフィックを伴ういくつかの重要な病態において異常に発現し、これには、アテローム性動脈硬化症 (atherosclerosis)⁴、全身性エリテマトーデス (systemic erythematosus lupus)^{5、6}、がんなどが含まれる。重要なことは、CXCR4 が、腫瘍形成、化学療法抵抗性および転移において重要な役割を果たしていることがわかっており、またその発現は、負の予後を伴うがんの二十種以上の異なるサブタイプで検出されてきた^{7～12}。このように、侵襲性の強いがんのより良好な検出、病期

50

分類とモニタリングのために C X C R 4 - 発現腫瘍を画像化するための非侵襲的なインビボの分子プローブが要望されている^{13~16}。そのような造影剤は、必ずしも患者の疾患の不均一性を適切に捕捉するわけではない侵襲的生検手順を必要とすることなく、特定のバイオマーカーの発現について患者の迅速な評価を可能にする。さらに、臨床試験における C X C R 4 阻害剤の有効性がほとんど不良であるため、代替的な戦略は、阻害剤を放射線療法の同位体と結合させて、イオン化した β 、 α 、またはオージェ電子を疾患の部位に送達することである。

【0004】

LY2510924 (シクロ [Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)-NH₂) は、79 pM の IC₅₀ 値で C X C R 4 への SDF-1 α の結合を遮断することが報告されている環状ペプチドである¹⁷。LY2510924 は、非ホジキンリンパ腫、腎 c T b a e l l がん、肺がん、結腸直腸がん、および乳がん異種移植片モデルの増殖を阻害することができたことが報告された。LY2510924 は、小細胞肺がん患者に対するカルボプラチン／エトポシド化学療法の治療有効性を改善することはできなかった¹⁸。

10

【0005】

多くの C X C R 4 ペプチド系阻害剤は、C X C R 4 との良好な結合親和性を維持するために、1) C X C R 4 ポケット上に存在するいくつかの陰イオン性残基と接触させるための一以上のカチオン荷電性の側鎖残基、2) チロシン残基、および 3) ナフタレン系の非天然アミノ酸を含む重要なアミノ酸残基を利用している¹⁹。このことは、T140 の開発において例示され、これは C X C R 4 アンタゴニズムを介して HIV 阻害活性を有する天然ペプチドに基づいて、プロトタイプペプチド (T22) の各アミノ酸が系統的に置換される¹⁹。これは、C X C R 4 に対するいくつかの強力なアンタゴニストをもたらしており、これにはラジオセラノスティクス目的のために、FC131 (これは後に画像化および放射性核種での治療目的のためにそれぞれ Pentixafor および Pentixather として再度目的を持たされた) および LY2510924 が含まれた²⁰。

20

【0006】

したがって、例えば C X C R 4 の発現によって特徴付けられる疾患／障害の、それぞれインビボでの診断および治療のための造影剤および治療剤である、改善された C X C R 4 - 標的化合物の当該分野での満たされていない要望が存在している。

30

【0007】

前述の情報のいずれも本発明に対する先行技術を構成するという承認は必ずしも意図されておらず、そのように解釈されるべきでもない。

【発明の概要】

【0008】

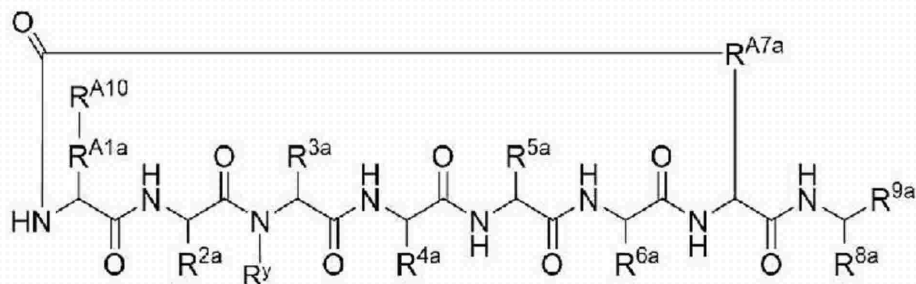
本開示は、造影剤および／または治療薬として有用な化合物に関する。

【0009】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式 A、式 B、または式 C の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を提供し、

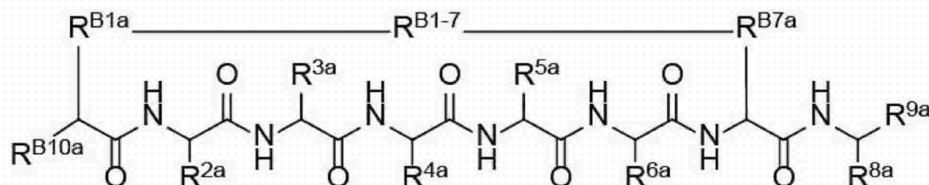
40

【化 1】

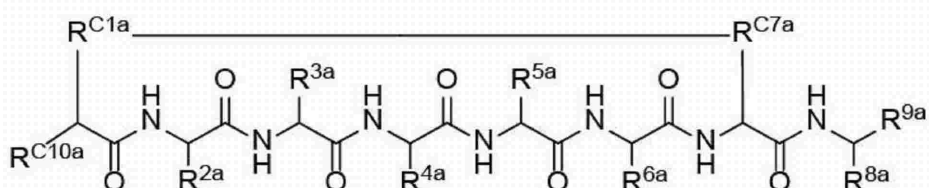


[式A]、

10



[式B]、または



[式C]、

20

式中、

【0010】

R^{2a} は、 $-(CH_2)-(R^{2b})-(\text{フェニル})$ であり、式中、 R^{2b} は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ であり、式中、フェニルは、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O$ -フェニルで4位が置換されていてもよく、式中、フェニルは、ハロゲンまたは $-OH$ で3位が置換されていてもよく、式中、フェニルは、ハロゲンまたは $-OH$ で5位が置換されていてもよく、式中、 $-O$ -フェニル環は、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-N_3$ 、または $-CN$ で4位が置換されていてもよく、 $-O$ -フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で3位が置換されていてもよく、 $-O$ -フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で5位が置換されていてもよいものであり、式中、各 R^{2c} は、独立に、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基であり、

30

【0011】

R^{3a} は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは $R^{3b}R^{3c}$ であり、式中、 R^{3b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル (alkylenyl)、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル (alkenylenyl)、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニル (alkynylenyl) であり、式中、 $C_2 \sim C_5$ 中の0~2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および/またはOのヘテロ原子で置換され、式中、 R^{3c} は、 $-N(R^{3d})_2 \sim 3$ またはグアニジノであり、

40

【0012】

R^{4a} は、 $R^{4b}R^{4c}$ であり、式中、 R^{4b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ 中の0~2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および/またはOのヘテロ原子で置換され、式中、 R^{4c} は、 $-N(R^{4d})_2 \sim 3$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{4d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

【0013】

R^{5a} は、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-R^{5b}$ であり、式中、 $-(CH_2)_{2 \sim 3}$ 中の1個の炭素は、N、S、またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、式中、 R^{5b} は、

50

【0014】

フェニルであって、

【0015】

$-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{5c}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{5c}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、または $-\text{O}-$ フェニルでの4位の置換、ハロゲンまたは $-\text{OH}$ での3位の置換、および／またはハロゲンまたは $-\text{OH}$ での5位の置換であって、式中、 $-\text{O}-$ フェニル環は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{5c}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{5c}$ 、 $-\text{N}_3$ 、または $-\text{CN}$ で4位が置換されていてもよく、式中、 $-\text{O}-$ フェニル環は、ハロゲンまたは $-\text{OH}$ で3位が置換されていてもよく、式中、 $-\text{O}-$ フェニル環は、ハロゲンまたは $-\text{OH}$ で5位が置換されていてもよいものである、置換のうちの一つまたは組み合わせで置換されていてもよいフェニルであるか、または

10

【0016】

縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であって、それぞれがハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{5c}$ 、アミノ、 $-\text{NHR}^{5c}$ 、および／または $\text{N}(\text{R}^{5c})_2$ のうちの一以上で置換されていてもよい、縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であり、

【0017】

式中、各 R^{5c} は、独立に、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ の直鎖または分枝のアルキル基であり、

【0018】

いずれかの R^{6a} は、 H 、メチル、エチル、 $-\text{C} \equiv \text{CH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{OH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{SH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{COOH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{SH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{R}^{6b})_{1-3}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{CONH}_2$ 、または $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ であり、式中、各 R^{6b} は、独立に、存在しないか、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{O}-$ であり、また式中、 R^{6c} は、

20

【0019】

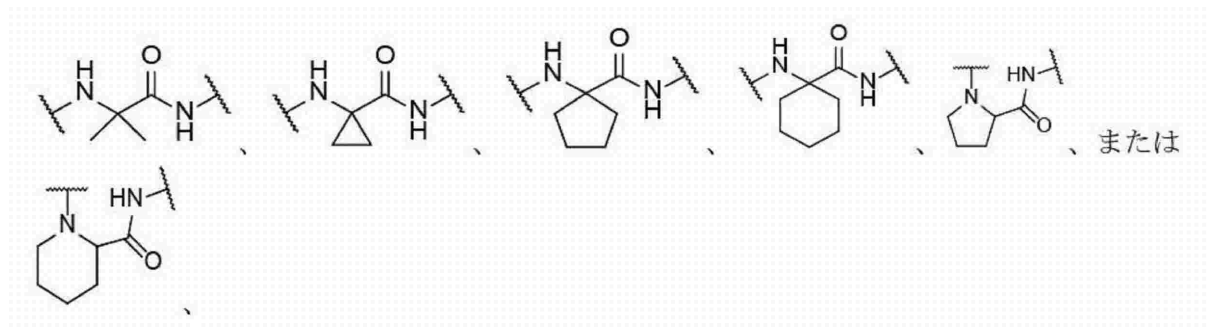
5または6員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、 N 、 S 、および／または O のヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換されていてもよいものである、5または6員の芳香族環であり、

30

【0020】

または $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ が、以下で置換され、

【化2】



40

【0021】

R^{7a} は、直鎖 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレニルであり、式中、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ 中の0～2個の炭素は、独立に、一以上の N 、 S 、および／または O のヘテロ原子で置換され、

50

【0022】

R^{8a} は、 $R^{8b}R^{8c}$ であり、式中、 R^{8b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニル中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、式中、 R^{8c} は、 $-N(R^{8d})_{2 \sim 3}$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{8d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

【0023】

R^{9a} は、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_2-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2-C(O)OH$ 、 $-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH_2-NH_2$ 、 $-R^{9b}-R^{9c}$ 、または $-R^{9b}-[リンカー]-R^{Xn1}$ であり、式中、

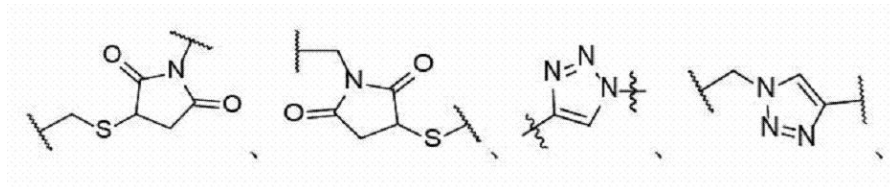
10

【0024】

R^{9b} は、 $-CH_2-NH-C(O)-$ 、 $-CH_2-C(O)-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-NHC(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-NHC(S)NH-$ 、 $-CH_2-NHC(O)NH-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-S(O)-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-NH-$ 、 $-CH_2-S(O)-NH-$ 、 $-CH_2-Se-$ 、 $-CH_2-Se(O)-$ 、 $-CH_2-Se(O)_2-$ 、 $-CH_2-NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-CH_2-OP(O)(O^-)O-$ 、 $-CH_2$ -ホスファミド-、 $-CH_2$ -チオホスホジエステル-、 $-CH_2-S$ -テトラフルオロフェニル- $S-$ 、

20

【化3】



またはポリエチレングリコールであり、また

30

【0025】

R^{9c} は、水素、または直鎖、分枝、および／もしくは環状の $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_{20}$ 中の0～6個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ハロゲン、グアニジノ、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、および／またはリン酸のうちの一つまたは組み合わせから独立に選択される0～3個の基で置換されており、

【0026】

R^{A10} は、存在しないか、または $-[リンカー]-R^{Xn1}$ であり、

【0027】

R^{A10} が存在しない場合には、 R^{A1a} は、

40

【0028】

直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、これはCが、 $-SH$ 、 $-OH$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-S-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-$ (フェニル)、 $-S-C(O)-$ (フェニル)、 $-O-C(O)-$ (フェニル)、 $-NH-(CH_3)_{1 \sim 2}$ 、 $-NH_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_{2 \sim 3}$ 、 $-S-CH_3$ 、または $-O-CH_3$ から選択される一個の置換基で置換されていてもよく、

50

【0029】

分枝の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_{10}$ 中の0～3個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されるものであり、または

【0030】

$RA^{1b}RA^{1c}$ であり、式中、 RA^{1b} は、直鎖 $C_1 \sim C_3$ アルキレニルであり、式中、 C_2 アルキレニルまたは C_3 アルキレニルは、N、S、またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、式中、 RA^{1c} は、

【0031】

5または6員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換されていてもよいものである、5または6員の芳香族環であるか、または

10

【0032】

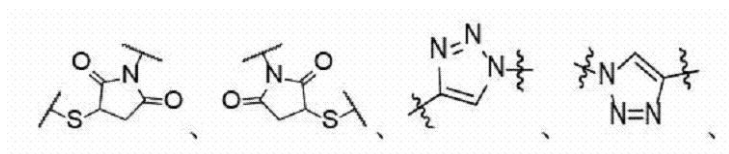
縮合二環式または縮合三環式のアリール基であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、またハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{1d}$ 、アミノ、 $-NHR^{1d}$ 、および／または $N(R^{1d})_2$ から独立に選択される一以上の基で置換されていてもよく、式中、各 RA^{1d} は、独立に $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基である、縮合二環式または縮合三環式のアリール基であり、

【0033】

RA^{10} が $-[リンカー]-R^{Xn1}$ である場合には、 RA^{1a} は、 $RA^{1e}RA^{1f}$ であり、式中、 RA^{1e} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、アルキニレニル中の0～2個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、また RA^{1f} は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-O-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-S(O)-NH-$ 、 $-Se-$ 、 $-Se(O)-$ 、 $-Se(O)_2-$ 、 $-NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-OP(O)(O^-)O-$ 、ホスファミド、チオホスホジエステル、 $-S-$ テトラフルオロフェニル $-S-$ 、

20

【化4】



またはポリエチレングリコールであり、

【0034】

RB^{1a} は、直鎖、分枝、および／または環状の $C_1 \sim C_{10}$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレニルであり、式中、 $C_2 \sim C_{10}$ のアルキレニル、アルケニレニル、アルキニレニル中の一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、

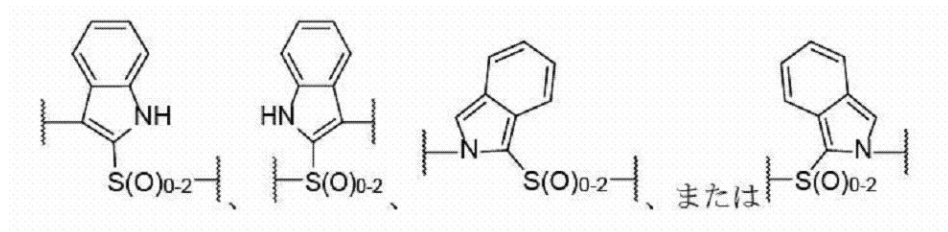
40

【0035】

RB^{1-7} は、

50

【化 5】



であり、式中、インドール環およびイソインドール環は、各々、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-O-R^{B1-7b}$ 、 $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O$ -アリール、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{B1-7b}$ 、 N_3 、 $-NO_2$ 、 $-NH$ 、 $-CHO$ 、および／または $-R^{B1-7b}$ のうちの一以上で置換されていてもよく、式中、各 R^{B1-7b} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_3$ アルケニル、または $C_2 \sim C_3$ アルキニルであり、

10

【0036】

R^{B7a} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ アルキレニル中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、

【0037】

R^{B10a} は、アミン、 $-NH-(CH_3)_{1 \sim 2}$ 、 $-N(CH_3)_{2 \sim 3}$ 、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-(フェニル)$ 、または $-R^{B10b}-[リンカー]$ $-R^{Xn1}$ であり、式中、 R^{B10b} は、

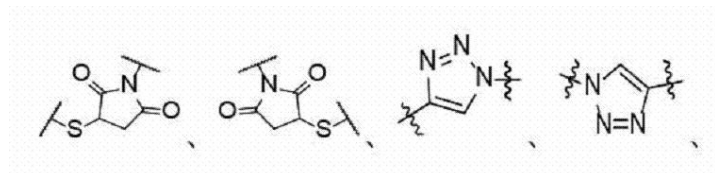
20

【0038】

$-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-O-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-S(O)-NH-$ 、 $-Se-$ 、 $-Se(O)-$ 、 $-Se(O)_2-$ 、 $-NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-OP(O)(O^-)O-$ 、 $-ホスファミド-$ 、 $-チオホスホジエステル-$ 、 $-S-$ テトラフルオロフェニル $-S-$ 、

30

【化 6】



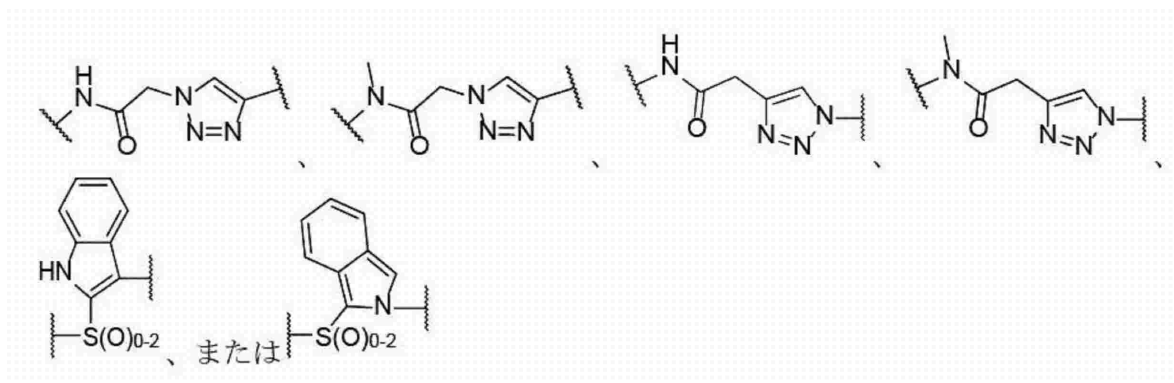
またはポリエチレングリコールであり、

【0039】

R^{C1a} は、

40

【化 7】



10

であり、式中、インドール、イソインドール、およびトリアゾール環は、各々、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-O-R^{C1b}$ 、 $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O$ -アリール、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{C1b}$ 、 N_3 、 $-NO_2$ 、 $-NH$ 、 $-CHO$ 、および／または $-R^{C1b}$ のうちの一以上で置換されていてもよく、式中、各 R^{C1b} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_3$ アルケニル、または $C_2 \sim C_3$ アルキニルであり、

【0040】

R^{C7a} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ アルキレニル中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、

20

【0041】

R^{C10a} は、 $R^{C10b} - R^{C10c} - [\text{リンカー}] - R^{X_{n1}}$ または R^{C10d} であり、式中、

【0042】

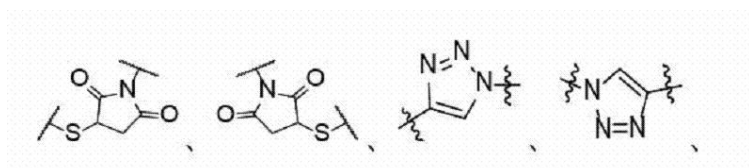
R^{C10b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、アルキニレニル中の0～2個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、

30

【0043】

R^{C10c} は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-O-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-S(O)-NH-$ 、 $-Se-$ 、 $-Se(O)-$ 、 $-Se(O)_2-$ 、 $-NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-OP(O)(O^-)O-$ 、 $-ホスファミド-$ 、 $-チオホスホジエステル-$ 、 $-S-$ テトラフルオロフェニル $-S-$ 、

【化 8】



40

またはポリエチレングリコールであり、また

【0044】

R^{C10d} は、

【0045】

直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニルであ

50

り、式中、 $C_2 \sim C_5$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の0～2個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、これはCが、 $-SH$ 、 $-OH$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-S-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-(フェニル)$ 、 $-S-C(O)-(フェニル)$ 、 $-O-C(O)-(フェニル)$ 、 $-NH-(CH_3)_{1 \sim 2}$ 、 $-NH_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_{2 \sim 3}$ 、 $-S-CH_3$ 、または $-O-CH_3$ から選択される一つの置換基で置換されていてもよく、

【0046】

分枝の $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_{10}$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の0～3個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されるものであり、または

10

【0047】

$R^{C10e} R^{C10f}$ であり、式中、 R^{C10e} は、直鎖 $C_1 \sim C_3$ アルキルであって、 C_2 アルキルまたは C_3 アルキルは、N、S、またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、式中、 R^{C10f} は、

【0048】

5または6員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換されていてもよいものである、5または6員の芳香族環であり、

20

【0049】

縮合二環式または縮合三環式のアリール基であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、またハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{C10g}$ 、アミノ、 $-NHR^{C10g}$ 、および／または $N(R^{C10g})_2$ から独立に選択される一以上の基で置換されていてもよく、式中、 R^{C10g} は、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキルである、縮合二環式または縮合三環式のアリール基であり、

【0050】

R^y は、水素または $R^3e R^3f$ であり、式中、 R^3e は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、式中、 R^3f は、 $-N(R^3g)_{2 \sim 3}$ であり、式中、各 R^3g は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

30

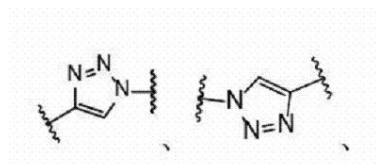
【0051】

各 n_1 は、独立に、0、1、または2であり、

【0052】

各 R^x は、アルブミンバインダー、治療的部分、蛍光標識、放射性標識基、または放射性標識され得る基であり、式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、独立に、

【化9】



40

アミジン、またはチオアミドで置換され、

【0053】

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、N-メチル化され、また

【0054】

式中、C末端は、アミド化されていてもよいものである。

【0055】

いくつかの実施形態では、本開示は、表2から選択される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物に関する。いくつかの実施形態では、化合物は、放射性標識基、放射性標識さ

50

れ得る基、またはアルブミンバインダーに結合していてもよい。

【0056】

いくつかの実施形態では、本開示は、表4から選択される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物に関する。

【0057】

本開示の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、放射性同位体と錯体を形成する。

【0058】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるCXCR4発現組織を画像化するための本明細書に開示される化合物のうちのいずれか一つの使用に関する。

10

【0059】

いくつかの実施形態では、本開示は、炎症性の状態または疾患を画像化するための本明細書に開示される化合物のうちのいずれか一つの使用に関する。

【0060】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるCXCR4の発現により特徴付けられる疾患または状態を治療する方法を提供し、当該方法は、有効量の化合物を、治療を必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、疾患または状態は、CXCR4を発現するがんである。

【0061】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象においてCXCR4発現組織を画像化する方法を提供し、当該方法は、かかる画像化を必要とする対象に有効量の化合物を投与することを含む。

20

【図面の簡単な説明】

【0062】

本発明の特徴は、添付の図面が参照される以下の説明から明らかになるであろう。

【0063】

【図1】図1は、1時間および3時間（p.i.（注射後））でのZ138腫瘍担持マウスにおける $[^{68}\text{Ga}] \text{Ga-BL34L11}$ の代表的なPET/CT画像を示す。スケールバーの単位は、%ID/gである。

【0064】

【図2】図2は、1時間、4時間、24時間、72時間、および120時間（p.i.（注射後））でのZ138腫瘍担持マウスにおける $[^{177}\text{Lu}] \text{Lu-BL34L11}$ の代表的なSPECT/CT画像を示す。スケールバーの単位は、%ID/gである。

30

【0065】

【図3】図3は、1時間、4時間、24時間、72時間、および120時間（p.i.（注射後））でのZ138腫瘍担持マウスにおける $[^{177}\text{Lu}] \text{Lu-BL34L20}$ の代表的なSPECT/CT画像を示す。スケールバーの単位は、%ID/gである。

【0066】

【図4】図4は、1時間、4時間、24時間、72時間、および120時間（p.i.（注射後））でのZ138腫瘍担持マウスにおける $[^{177}\text{Lu}] \text{Lu-crown-BL34}$ の代表的なSPECT/CT画像を示す。スケールバーの単位は、%ID/gである。

40

【0067】

【図5】図5は、1時間（p.i.（注射後））でのZ138腫瘍担持マウスにおける $[^{68}\text{Ga}] \text{Ga-BL34N1}$ の代表的なPET/CT画像を示す。スケールバーの単位は、%ID/gである。

【0068】

【図6】図6は、1時間および3時間（p.i.（注射後））でのZ138腫瘍担持マウスにおける $[^{68}\text{Ga}] \text{Ga-BL34T1}$ の代表的なPET/CT画像を示す。スケールバーの単位は、%ID/gである。

50

【0069】

【図7】図7は、4時間、24時間、72時間、および120時間（p.i.（注射後））でのZ138腫瘍担持マウスにおける $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-}_\text{BL34T1}$ の代表的なSPECT/CT画像を示す。スケールバーの単位は、%ID/gである。

【0070】

【図8】図8は、4時間、24時間、72時間、および120時間（p.i.（注射後））でのZ138腫瘍担持マウスにおける $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-}_\text{BL34L20S}$ の代表的なSPECT/CT画像を示す。スケールバーの単位は、%ID/gである。

【発明を実施するための形態】

【0071】

全ての刊行物、特許、および特許出願は、それらの中のあらゆる図面および付録を含めて、各々の個々の刊行物、特許、および特許出願、図面、または付録が、あたかも全ての目的のために参照によりその全体が組み込まれると具体的かつ個別に示されているのと同程度まで、全ての目的のために参照によりそれらの全体が組み込まれる。

【0072】

定義

本明細書で使用される場合、「備える（comprising）」、「有する（having）」、「含む（including）」、および「含有する（containing）」の用語、ならびにそれらの文法的な変化形は、包括的またはオープンエンドであり、追加の未記載の要素および／または方法のステップを除外しない。組成物、使用、または方法に関連して本明細書で使用される場合、「本質的に～からなる」という用語は、追加の要素および／または方法のステップが存在し得るが、これらの追加が、列挙された組成物、方法、または使用が機能する様式に実質的に影響を与えないことを示す。組成物、使用または方法に関連して本明細書で使用される場合、「～からなる」という用語は、追加の要素および／または方法のステップの存在を除外する。特定の要素および／またはステップを含むものとして本明細書に記載される組成物、使用、または方法はまた、特定の実施形態では、本質的にこれらの要素および／またはステップからなり得、また他の実施形態では、これらの実施形態が具体的に言及されるか否かにかかわらず、これらの要素および／またはステップからなり得る。ある特定の要素および／またはステップを含むとして本明細書に記載される使用または方法は、ある特定の実施形態では、本質的にこれらの要素および／またはステップからなり得、また他の実施形態では、これらの実施形態が具体的に言及されるか否かにかかわらず、これらの要素および／またはステップからなり得る。

【0073】

不定冠詞「a」による要素への言及は、要素が一つ存在すること、および一つしか存在しないことを文脈が明確に要求しない限り、二つ以上の要素が存在する可能性を除外しない。単数形「a」、「an」、および「the」は、内容が別途明確に示されない限り、複数形の指示対象を含む。「備える（comprising）」という用語と併せて本明細書で使用される場合、「a」又は「an」という単語の使用は、「一つ」を意味し得るが、「一つ以上」、「少なくとも一つ」、および「一つまたは二つ以上」の意味とも一致する。

【0074】

別段の指定がない限り、「特定の実施形態」、「様々な実施形態」、「ある実施形態」、および類似の用語は、他の実施形態が直接又は間接的に言及されているかにかかわらず、かつ特徴又は実施形態が方法、製品、使用、組成物、化合物などの文脈で記載されているかにかかわらず、単独または本明細書に記載のその他の実施形態との組み合わせでのいずれかで、その実施形態について記載される特定の特徴を含む。

【0075】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療」、「治療的な」などの用語は、症状の改善、疾患進行の低減、予後の改善、および再発の低減（例えば、がん再発の低減）

10

20

30

40

50

を含む。

【0076】

本明細書で使用される場合、「診断剤」という用語は、「造影剤」を含む。このように、「診断用放射性金属」は、造影剤での使用に適した放射性金属を含み、「診断用放射性同位体」は、造影剤での使用に適した放射性同位体を含む。限定されないが、診断 (d a g n o s t i c) 剤および造影剤は、画像化に適した少なくとも一つの蛍光部分および／または少なくとも一つの放射性同位体を含む化合物を含む。

【0077】

「対象」という用語は、動物（例えば、哺乳動物または非哺乳動物）を指す。対象は、ヒトまたは非ヒト霊長類であり得る。対象は、実験哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、ハムスターなど）であり得る。対象は、農業動物（例えば、ウマ、ヒツジ、ウシ、ブタ、ラクダ科動物など）または家畜（例えば、イヌ、ネコなど）であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

10

【0078】

本明細書に開示される化合物は、その遊離塩基形態、塩、または薬学的に許容される塩も含み得る。別段の指定がない限り、特許請求され本明細書に記載される化合物は、本明細書に明示的に表されるかにかかわらず、全てのラセミ混合物および全ての個々のエナンチオマーまたはそれらの組み合わせを含むよう意図されている。

【0079】

本明細書に開示される化合物は、一つ以上の荷電する基を有するものとして示されてもよく、非荷電（例えば、プロトン化）状態のイオン化可能な基で示されてもよく、または形式電荷を特定することなく示されてもよい。当業者によって理解されるように、化合物（例えば、限定されないが、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、リン酸など）内の特定の基のイオン化状態は、特に、その基の pK_a およびその位置での pH に依存する。例であって、限定されないが、カルボン酸基（すなわち、 $COOH$ ）は、プロトン化状態が安定化されない限り、通常、中性 pH および最大の生理学的 pH 値で脱プロトン化される（かつ負に荷電）と理解されるであろう。同様に、スルホン酸基、スルフィン酸基、およびリン酸基は、概して、中性および生理学的 pH 値で脱プロトン化（および負に荷電）されることとなる。

20

【0080】

本明細書で使用される場合、「塩」および「溶媒和物」という用語は、化学におけるこれらの通常の意味を有する。したがって、化合物が塩または溶媒和物である場合、それは、好適な対イオンと会合している。塩を調製する方法または対イオンを交換する方法は、当技術分野で周知である。概して、かかる塩は、これら化合物の遊離酸形態を、化学量論量の好適な塩基（例えば、 Na 、 Ca 、 Mg 、もしくは K の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩などであるが、これらに限定されない）と反応させることによって、またはこれら化合物の遊離塩基形態を、化学量論量の好適な酸と反応させることによって、調製することができる。かかる反応は、概して、水中、もしくは有機溶媒中で、またはこれら両者の混合物中で行われる。対イオンは、例えば、イオン交換クロマトグラフィーなどのイオン交換技法によって変えてもよい。溶媒和物は、例えば、化合物を高温溶媒（例えば、水または別の溶媒）中に溶解し、続いて冷却および／または蒸発させることによって、当技術分野で公知の任意の方法論でなされ得る。特定の形態が具体的に示されていない限り、全ての双性イオン、塩、溶媒和物、および対イオンが意図される。

30

40

【0081】

ある特定の実施形態では、塩または対イオンは、対象への投与に薬学的に許容されるものであり得る。より概括的には、本明細書に開示される任意の医薬組成物に関して、好適な賦形剤の非限定的な例としては、任意の好適な緩衝剤、安定化剤、塩、抗酸化剤、錯体化剤、等張化剤、凍結保護剤、凍結乾燥保護剤、懸濁剤、乳化剤、抗菌剤、防腐剤、キレート剤、バインダー、界面活性剤、湿潤剤、固定油などの非水性ビヒクル、または徐放性もしくは放出制御ポリマーが挙げられる。例えば、B e r g e e t a l . 1 9 7 7 .

50

(J. Pharm Sci. 66:1-19)、または Remington-The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition (Gennaro et al editors. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia) を参照されたく、これらは各々、参照によりその全体が組み込まれる。

【0082】

本明細書で使用される場合、「 $C_y \sim C_z$ 」という表現は、 y および z が整数（例えば、 $C_1 \sim C_{15}$ 、 $C_1 \sim C_5$ など）であり、これは化合物、R 基、または置換基中の炭素数を指すか、または特定の数の炭素がヘテロ原子で置換される（または置換されていてもよい）と指定される場合には炭素数とヘテロ原子とを合わせた数を指す。ヘテロ原子は、任意の、一部の、または全ての可能性のあるヘテロ原子を含み得る。例えば、いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、N、O、S、P、および Se から選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、N、S、および O から選択される。別段の指定がない限り、このような実施形態は、非限定的である。炭素をヘテロ原子で置換する場合、置換物は、当業者によって合理的になされることとなるもののみを含むことが理解されよう。例えば、 $-O-O-$ 結合は明示的に除外される。「 $C_1 \sim C_5 \cdots$ 」であって、式中、 $C_2 \sim C_5$ 中の一以上の炭素は、独立に、N、S、およびまたは O のヘテロ原子で置換されていてもよい、という表現および同様の表現は、 C_1 炭素（すなわち、定義された基中の第一の炭素、したがって化合物の残りの部分に直接結合した炭素）は置換されないことを特定することを意図する。こうした表現はまた、一個の炭素の置換、および同じヘテロ原子（例えば、N、S、または O のうちの一個）または異なるヘテロ原子の組み合わせ（例えば、好適な構成の N、S、および / または O の組み合わせ）のいずれかでの複数の炭素の置換を含むことが意図される。

10

20

【0083】

別段の明示的な記載がない限り、「アルキル」という用語は、以下の任意の合理的な組み合わせを含む：（１）直鎖または分枝、（２）非環状または環状であり、そのうち後者は多環式を含んでもよい（縮合環、複数の非縮合環、またはそれらの組み合わせ）、および（３）非置換または置換。「アルキル、アルケニル、またはアルキニル」の表現および同様の表現との関連で、「アルキル」は、飽和アルキルであると理解されるであろう。本明細書で使用される場合、「直鎖」という用語は、当業者に通常理解され、概して、二つ以上の連続鎖に分かれない骨格または主鎖を含む化学実体を指すものとして使用され得る。直鎖アルキルの非限定的な例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、および n -ブチルが挙げられる。本明細書で使用される場合、「分枝（の）」という用語は、当業者に通常理解され、概して、二つ以上の連続鎖に分かれる骨格または主鎖を含む化学実体を指すものとして使用され得る。二つ以上の方向に分かれる骨格または主鎖の部分は、直鎖、環状、またはそれらのいずれかの組み合わせであり得る。分枝アルキル基の非限定的な例としては、 $tert$ -ブチルおよびイソプロピルが挙げられる。

30

【0084】

「アルキレニル」という用語は、アルキル基の二価の類似体を指す。「アルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニル」という表現、および同様の表現との関連で、「アルキレニル」は飽和アルキレニルであると理解されるであろう。

40

【0085】

本明細書で使用される場合、化学実体を指す場合の「飽和」という用語は、当業者に通常理解され、概して、単結合のみを含み、かつ直鎖、分枝、および / または環状の基を含んでもよい化学実体を指すものとして使用され得る。飽和 $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 sec -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 i -ペンチル、 sec -ペンチル、 $tert$ -ペンチル、 n -ヘキシル、 i -ヘキシル、1, 2-ジメチルプロピル、2-エチルプロピル、1-メチル-2-エチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 1, 2-トリエチルプロピル、1,

50

1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、sec-ヘキシル、tert-ヘキシル、n-ヘプチル、i-ヘプチル、sec-ヘプチル、tert-ヘプチル、n-オクチル、i-オクチル、sec-オクチル、tert-オクチル、n-ノニル、i-ノニル、sec-ノニル、tert-ノニル、n-デシル、i-デシル、sec-デシル、tert-デシル、シクロプロパニル、シクロブタニル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、シクロオクタニル、シクロノナニル、シクロデカニルなどを挙げることができる。したがって、別段の指定がない限り、C₁~C₂₀アルキレニルは、上記の飽和アルキル基の全ての二価の類似体を包含するが、これらに限定されない。

【0086】

本明細書で使用される場合、「C₃~C₅のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニル」などの表現は、C₃~C₅アルキレニル、C₃~C₅アルケニレニル、またはC₃~C₅アルキニレニルを意味すると理解され、また「C₁~C₅のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニル」などの表現は、C₁~C₅アルキレニル、C₂~C₅アルケニレニル、またはC₂~C₅アルキニレニルを意味すると理解される。同様に、本明細書で使用される場合、「C₅~C₂₀のアルキル、アルケニル、またはアルキニル」などの表現は、C₅~C₂₀アルキル、C₅~C₂₀アルケニル、またはC₅~C₂₀アルキニルを意味すると理解され、また「C₁~C₂₀のアルキル、アルケニル、またはアルキニル」などの表現は、C₁~C₂₀アルキル、C₂~C₂₀アルケニル、またはC₂~C₂₀アルキニルを意味すると理解される。

【0087】

本明細書で使用される場合、化学実体を指す場合の「不飽和」という用語は、当業者に通常理解され、概して、少なくとも一つの二重結合または三重結合を含み、かつ直鎖、分枝、および／または環状の基を含んでもよい化学実体を指すものとして使用され得る。C₂~C₂₀アルケニル基の非限定的な例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペン-2-イル、1-ブテン-1-イル、1-ブテン-2-イル、1-ブテン-3-イル、2-ブテン-1-イル、2-ブテン-2-イル、オクテニル、デセニル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノナニル(cyclononanyl)、シクロデカニル(cyclodecananyl)などを挙げることができる。したがって、別段の指定がない限り、C₁~C₂₀アルケニレニルは、上記のアルケニル基の全ての二価の類似体を包含するが、これらに限定されない。C₂~C₂₀アルキニル基の非限定的な例としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなどを挙げることができる。したがって、別段の指定がない限り、C₁~C₂₀アルキニレニルは、上記のアルキニル基の全ての二価の類似体を包含するが、これらに限定されない。

【0088】

アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレニル、アルケニレニル、アルキニレニルなどにおける1以上の炭素が、独立に、ヘテロ原子で置換されると指定される場合、当業者であれば、異なるヘテロ原子の様々な組み合わせが使用され得ることを理解するであろう。非芳香族複素環基の非限定的な例としては、アジリジニル、アゼチジニル、ジアゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、フタルイミジル、スクシンイミジル、オキシラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、ジオキサニル、チエタニル、チエピニル、モルホリニル、オキサチオラニルなどが挙げられる。「直鎖、分枝、および／または環状の・・・アルキル、アルケニル、またはアルキニル」という表現は、特に、アリール基を含む。さらに特定されない限り、「アリール」基は、単一の芳香族環ならびに少なくとも一つの芳香族環を含有する縮合環の両方を含む。C₃~C₂₀アリール基の非限定的な例としては、フェニル(Ph)、ペンタレニル、インデニル、ナフチル、およびアズレニルが挙げられる。ヘテロ原子で置換された一以上の炭素を有するC₃~C₂₀芳香族環の非限定的

な例としては、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、プリニル、カルバゾリル、インダゾリル、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、フェナントリジニル、フェナジニル、フェナントリニル、ペリミジニル、フリル、ジベンゾフリル、キサントニル、ベンゾフリル、チオフェニル、チアンスレニル、ベンゾチオフェニル、ホスホリニル、ホスフィノリニル、ホスフィンドリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリルなどが挙げられる。同様に、「直鎖、分枝、および／または環状の・・・アルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニル」という表現は、特に、その中に含まれる全てのアリール基を含めて、上記に定義した直鎖、分枝、および／または環状のアルキル、アルケニル、またはアルキニル基の二価の類似体を含む。

10

【0089】

本明細書で使用される場合、「置換（される）」という用語は、当業者に通常理解されるであろうように使用され、概して、異なる化学基で置換された一つの化学基を有する化合物または化学実体を指す。別段の指定がない限り、置換アルキルは、一以上の水素原子が各々独立に、水素ではない原子で置換されるアルキルである。例えば、クロロメチルは、置換アルキルの非限定的な例であり、より詳細には、置換メチルの例である。アミノエチルは、置換アルキルの別の非限定的な例であり、より詳細には、置換エチルの例である。別段の特定がない限り、置換された化合物または基（例えば、アルキル、アルキレニル、アリールなど）は、当業者に合理的な任意の化学基で置換され得る。例えば、限定されないものであるが、炭素またはヘテロ原子（例えば、N）に結合された水素は、ハロゲン化物（例えば、F、I、Br、Cl）、アミン、アミド、オキソ、ヒドロキシル、チオール（スルフヒドリル）、リン酸エステル（またはリン酸）、ホスホン酸エステル、硫酸、 SO_2H （スルフィン酸）、 SO_3H （スルホン酸）、アルキル、アリール、ケトン、カルボキシアルデヒド、カルボン酸、カルボキサミド、ニトリル、グアニジノ、モノハロメチル、ジハロメチル、またはトリハロメチルで置換され得る。

20

【0090】

本明細書で使用される場合、「グアニジノ」という用語は、 $-\text{NH}C(=\text{NH})\text{NH}_2$ または $-\text{NH}C(=\text{NR})\text{NR}_2$ である基を指し、式中、各Rは、独立に、Hまたはアルキルである。

30

【0091】

本明細書で使用される場合、「非置換」という用語は、当業者に通常理解されるであろうように使用される。非置換アルキルの非限定的な例としては、メチル、エチル、tert-ブチル、ペンチルなどが挙げられる。「・・・で置換されていてもよい」という表現は、「非置換または置換」という表現と互換的に使用される。

【0092】

本明細書に提供される構造では、水素は示されている場合もあり、示されていない場合もある。いくつかの実施形態では、水素（示されているか黙示的であるかにかかわらず）は、プロチウム（すなわち、 ^1H ）であってもよく、重水素（すなわち、 ^2H ）であってもよく、または ^1H と ^2H との組み合わせであってもよい。 ^1H を ^2H と交換するための方法は、当技術分野で周知である。溶媒交換可能な水素の場合、 ^1H の ^2H との交換は、触媒なしで、好適な重水素源の存在下で容易に生じる。酸、塩基、または金属触媒の使用により、上昇した温度および圧力条件と合わせて、交換不可能な水素原子の交換を容易にすることができ、概して、分子中の全ての ^1H から ^2H への交換がもたらされる。

40

【0093】

本明細書に開示される化合物は、例えばペプチド鎖（直鎖または分枝の）中の残基として、またはそうでなければ化合物の一部であるアミノ酸として、アミノ酸を組み込む。アミノ酸は、アミノ基およびカルボン酸基の両方を有し、それらのいずれかまたは両方が共有結合に使用され得る。化合物の残りの部分と結合して、アミノ基および／またはカルボン酸基は、アミドまたは別の構造に変換することができ、例えば、第一のアミノ酸のカル

50

ボン酸基は、第二のアミノ酸のアミノ基に結合したときにアミド（例えば、ペプチド結合）に変換される。したがって、アミノ酸残基は、式 $-N(R^a)R^bC(O)-$ を有し得、式中、 R^a および R^b は R 基である。 R^a は、典型的には、水素またはメチルとなる。ペプチドのアミノ酸残基は、典型的なペプチド（アミド）結合を含んでもよく、側鎖官能基と別のアミノ酸の側鎖または主鎖の官能基との間の結合をさらに含んでもよい。例えば、ペプチド内の一つのアミノ酸残基（例えば、Asp、Glu など）の側鎖カルボン酸は、ペプチド中の別のアミノ酸残基（例えば、Dap、Dab、Orn、Lys）のアミンに結合し得る。さらなる詳細が以下に提供される。「アミノ酸」という用語は、タンパク質を構成するアミノ酸およびタンパク質を構成しないアミノ酸を含む。タンパク質を構成しないアミノ酸の非限定的な例が表 1 に示されており、以下を含む：D-アミノ酸（以下のアミノ酸のいずれかの D 体を含むが、これらに限定されない）、オルニチン（Orn）、3-（1-ナフチル）アラニン（Nal）、3-（2-ナフチル）アラニン（2-Nal）、 α -アミノ酪酸、ノルバリン、ノルロイシン（Nle）、ホモノルロイシン、ベーター（1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）-L-アラニン、1, 2, 4-トリアゾール-3-アラニン、Phe（4-F）、Phe（4-Cl）、Phe（4-Br）、Phe（4-I）、Phe（4-NH₂）、Phe（4-NO₂）、N^ε, N^ε, N^ε-トリメチル-リジン、ホモアルギニン（hArg）、2-アミノ-4-グアニジノ酪酸（Agb）、2-アミノ-3-グアニジノプロピオン酸（Agp）、B-アラニン、4-アミノ酪酸、5-アミノ吉草酸、6-アミノヘキサ酸、7-アミノヘプタン酸、8-アミノオクタン酸、9-アミノノナン酸、10-アミノデカン酸、2-アミノオクタン酸、2-アミノ-3-（アントラセン-2-イル）プロパン酸、2-アミノ-3-（アントラセン-9-イル）プロパン酸、2-アミノ-3-（ピレン-1-イル）プロパン酸、Trp（5-Br）、Trp（5-OCH₃）、Trp（6-F）、Trp（5-OH）または Trp（CHO）、2-アミノアジピン酸（2-Ad）、3-アミノアジピン酸（3-Ad）、プロパルギルグリシン（Pra）、ホモプロパルギルグリシン（Hpg）、ベーター-ホモプロパルギルグリシン（Bpg）、2, 3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、2, 4-ジアミノ酪酸（Dab）、アジドリジン（Lys（N₃））、アジド-オルニチン（Orn（N₃））、2-アミノ-4-アジドブタン酸 Dab（N₃）、Dap（N₃）、2-（5'-アジドペンチル）アラニン、2-（6'-アジドヘキシル）アラニン、4-アミノ-1-カルボキシメチル-ピペリジン（Pip）、4-（2-アミノエチル）-1-カルボキシメチル-ピペラジン（Acp）、およびトラネキサム酸。L-アミノ酸または D-アミノ酸として指定されていない場合、アミノ酸は、L-アミノ酸であると理解されるものとする。

【0094】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1：タンパク質を構成しないアミノ酸の非限定的な例の一覧

タンパク質を構成するアミノ酸のいずれか 10-アミノデカン酸	
のD-アミノ酸	
オルニチン (Orn)	2-アミノオクタン酸
3-(1-ナフチル)アラニン (Nal)	2-アミノ-3-(アントラセン-2-イル) プロパン酸
3-(2-ナフチル)アラニン (2-Nal)	2-アミノ-3-(アントラセン-9-イル) プロパン酸
α -アミノ酪酸	2-アミノ-3-(ピレン-1-イル) プロパン酸
ノルバリン	Trp(5-Br)
ノルロイシン (Nle)	Trp(5-OCH ₃)
ホモノルロイシン	Trp(6-F)
ベータ-(1,2,3-トリアゾール-4-イル)-L-アラニン	Trp(5-OH)
1,2,4-トリアゾール-3-アラニン	Trp(CHO)
Phe(4-F) または (4-F)Phe	2-アミノアジピン酸 (2-Aad)
Phe(4-Cl) または (4-Cl)Phe	3-アミノアジピン酸 (3-Aad)
Phe(4-Br) または (4-Br)Phe	プロパルギルグリシン (Pra)
Phe(4-I) または (4-I)Phe	ホモプロパルギルグリシン (Hpg)
Phe(4-NH ₂) または (4-NH ₂)Phe	ベータ-ホモプロパルギルグリシン (Bpg)
Phe(4-NO ₂) または (4-NO ₂)Phe	2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)
(3-I)Tyr	2,4-ジアミノ酪酸 (Dab)
ホモアルギニン (hArg)	システイン酸 (CysAcid)
ホモチロシン (hTyr)	N ^ε -イソプロピル-リジン (Lys (iPr))
3-(2-フェナントリル)-L-アラニン (2-(Ant)Ala)	Arg (Me)
3-(9-フェナントリル)-L-アラニン (9-(Ant)Ala)	Arg (Me) ₂ (対称性または非対称性)
4-(2-アミノエチル)-L-カルボキシメチル-ピペラジン (Acp)	アジドリジン (Lys (N ₃))
2-(5'-アジドペンチル) アラニン	アジド-オルニチン (Orn (N ₃))
2-(6'-アジドヘキシル) アラニン	アミノ-4-アジドブタン酸 Dab (N ₃)
2-アミノ-4-グアニジノ酪酸 (Agb)	トラネキサム酸
2-アミノ-3-グアニジノプロピオン酸 (Agp)	4-アミノ-1-カルボキシメチル-ピペリジン (Pip)
β -アラニン	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ C(O)OH
4-アミノ酪酸	NH ₂ (CH ₂) ₂ [O(CH ₂) ₂] ₂ C(O)OH
5-アミノ吉草酸	NH ₂ (CH ₂) ₂ [O(CH ₂) ₂] ₃ C(O)OH
6-アミノヘキサノ酸	NH ₂ (CH ₂) ₂ [O(CH ₂) ₂] ₄ C(O)OH
7-アミノヘプタン酸	NH ₂ (CH ₂) ₂ [O(CH ₂) ₂] ₅ C(O)OH
8-アミノオクタン酸	NH ₂ (CH ₂) ₂ [O(CH ₂) ₂] ₆ C(O)OH
9-アミノノナン酸	N ^ε -アセチル-リジン (Lys (Ac))

10

20

30

【0095】

本明細書で使用される場合、「ペプチド骨格のアミド」は、例えば R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{A7a}、R^{B7a}、および R^{C7a} に結合した炭素原子間のアミド結合をはじめとする、式 A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C の構造内に描かれたアミド (—C(O)—NH—) を指す。一以上のペプチド骨格のアミドは、本明細書で別途論じない限り、メチル化またはN-メチル化され得る。例えば、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{A7a}、R^{B7a}、および R^{C7a} に結合された炭素原子間のアミド結合は、メチル化 (—C(O)—NCH₃—) され得る。

40

【0096】

化学式中 (例えば、L¹ の定義において) の結合を通して、または結合の末端に示される波状の線

50

【化 1 0】

「」

の記号は、波状の線のもう一方の側の構造の定義を改変することなく、波状の線の一方の側における R 基を定義することが意図される。R 基が二以上の側鎖（例えば、 X^1 の特定の定義）上で結合される場合、波状の線の外側に示されるあらゆる原子は、R 基の配向を明確にすることを意図する。このように、二つの波状の線の間の原子のみが R 基の定義を構成する。原子が波状の線の外側に示されない場合、または波状の線なしで示されているが、複数の側鎖に結合を有する化学基（例えば、 $-C(O)NH-$ など）の場合、化学基は、基が関連する式の配向に合わせて左から右に読まれるべきである（例えば、式 $-R^a-R^b-R^c-$ の場合、 $-C(O)NH-$ とする R^b の定義は、 $-R^a-NHC(O)-R^c-$ ではなく $-R^a-C(O)NH-R^c-$ として式に組み込まれることとなる）。

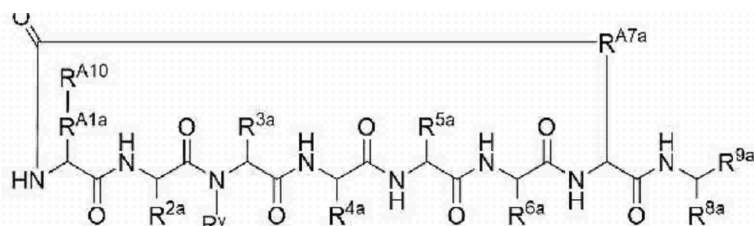
10

【0097】

化合物

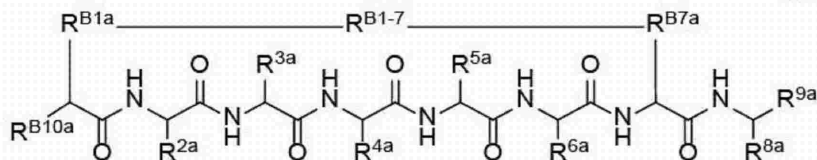
様々な態様では、式 A、B、または C の化合物、または式 A、B、または C の塩もしくは溶媒和物が開示され、

【化 1 1】



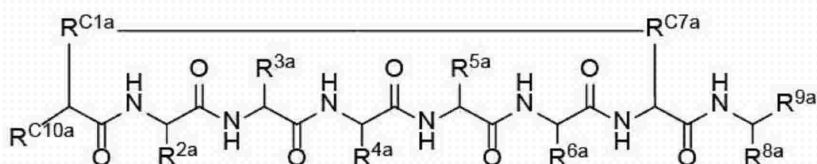
20

[式A]、



[式B]、

30

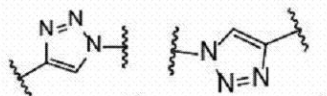


[式C]、

R 基は以下に定義され、

式中、0～3 個のペプチド骨格のアミドは、独立に、

【化 1 2】



40

アミジン、またはチオアミドで置換され、

式中、0～3 個のペプチド骨格のアミドは、N-メチル化され、また

式中、C 末端は、アミド化されていてもよいものである。

【0098】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 A の構造を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、式 A の塩である。いくつかの実施形態では、化合物は、式 A の溶媒和物である

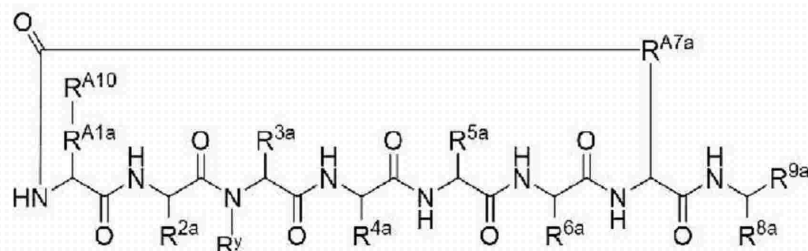
50

。

【0099】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式Aの構造、またはその塩もしくは溶媒和物を有し、

【化13】



[式A]、

式中、

【0100】

R^{2a} は、 $-(CH_2)-(R^{2b})-(\text{フェニル})$ であり、式中、 R^{2b} は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ であり、式中、フェニルは、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O$ -フェニルで4位が置換されていてもよく、式中、フェニルは、ハロゲンまたは $-OH$ で3位が置換されていてもよく、式中、フェニルは、ハロゲンまたは $-OH$ で5位が置換されていてもよく、式中、 $-O$ -フェニル環は、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-SH$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-SR^{2c}$ で4位が置換されていてもよく、 $-O$ -フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で3位が置換されていてもよく、 $-O$ -フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で5位が置換されていてもよいものであり、式中、各 R^{2c} は、独立に、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基であり、

【0101】

R^{3a} は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは $R^{3b}R^{3c}$ であり、式中、 R^{3b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ 中の0~2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および/またはOのヘテロ原子で置換され、式中、 R^{3c} は、 $-N(R^{3d})_{2 \sim 3}$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{3d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

【0102】

R^{4a} は、 $R^{4b}R^{4c}$ であり、式中、 R^{4b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ 中の0~2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および/またはOのヘテロ原子で置換され、式中、 R^{4c} は、 $-N(R^{4d})_{2 \sim 3}$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{4d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

【0103】

R^{5a} は、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-R^{5b}$ であり、式中、 $-(CH_2)_{2 \sim 3}-$ 中の1個の炭素は、N、S、またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、式中、 R^{5b} は、

【0104】

フェニルであって、

【0105】

$-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{5c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O$ -フェニルでの4位の置換、ハロゲンまたは $-OH$ での3位の置換、および/またはハロゲンまたは $-OH$ での5位の置換であって、式中、 $-O$ -フェニル環は、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{5c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-N_3$ 、または $-CN$ で4位

10

20

30

40

50

が置換されていてもよく、式中、 $-\text{O}-$ フェニル環は、ハロゲンまたは $-\text{OH}$ で3位が置換されていてもよく、式中、 $-\text{O}-$ フェニル環は、ハロゲンまたは $-\text{OH}$ で5位が置換されていてもよいものである、置換のうちの一つまたは組み合わせで置換されていてもよいフェニルであるか、または

【0106】

縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であって、それぞれがハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{5c}$ 、アミノ、 $-\text{NHR}^{5c}$ 、および／または $\text{N}(\text{R}^{5c})_2$ のうちの一以上で置換されていてもよい、縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であり、

【0107】

式中、各 R^{5c} は、独立に、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ の直鎖または分枝のアルキル基であり、

【0108】

いずれかの R^{6a} は、 H 、メチル、エチル、 $-\text{C} \equiv \text{CH}$ 、 $-\text{CH} = \text{CH}_2$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C} - (\text{CH}_2)_{1-3} - \text{OH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C} - (\text{CH}_2)_{1-3} - \text{SH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C} - (\text{CH}_2)_{1-3} - \text{NH}_2$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C} - (\text{CH}_2)_{1-3} - \text{COOH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C} - (\text{CH}_2)_{1-3} - \text{CONH}_2$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C} - (\text{CH}_2)_{1-3} \text{R}^{6b} \text{R}^{6c}$ 、 $-\text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_{1-3} - \text{OH}$ 、 $-\text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_{1-3} - \text{SH}$ 、 $-\text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_{1-3} - \text{NH}_2$ 、 $-\text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_{1-3} - \text{COOH}$ 、 $-\text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_{1-3} - \text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_{1-3} \text{R}^{6b} \text{R}^{6c}$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{R}^{6b} - \text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{R}^{6b} - \text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2 - (\text{R}^{6b})_{1-3} - \text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{R}^{6b} - \text{CONH}_2$ 、または $-\text{CH}_2 - \text{R}^{6b} \text{R}^{6c}$ であり、式中、各 R^{6b} は、独立に、存在しないか、 $-\text{CH}_2 -$ 、 $-\text{NH} -$ 、 $-\text{S} -$ 、または $-\text{O} -$ であり、また式中、 R^{6c} は、

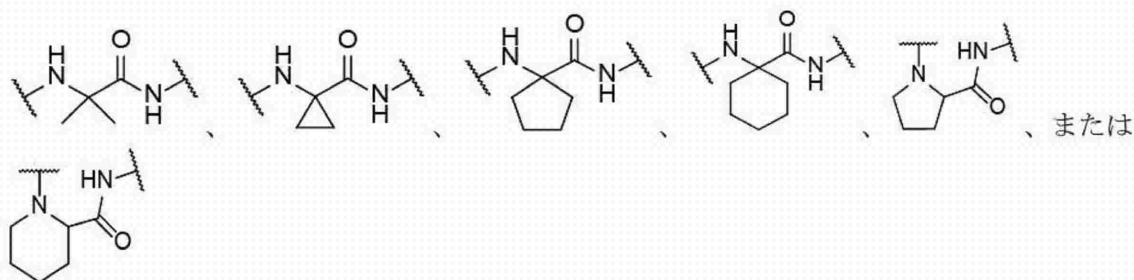
【0109】

5または6員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、 N 、 S 、および／または O のヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換されていてもよいものである、5または6員の芳香族環であり、

【0110】

または $-\text{NH} - \text{CH}(\text{R}^{6a}) - \text{C}(\text{O}) - \text{NH} -$ が、

【化14】



で置換され、

【0111】

R^{A7a} は、直鎖 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレニルであり、式中、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ 中の0～2個の炭素は、独立に、一以上の N 、 S 、および／または O のヘテロ原子で置換され、

【0112】

R^{8a} は、 $\text{R}^{8b} \text{R}^{8c}$ であり、式中、 R^{8b} は、直鎖の $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルケニレニル、または $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルキニレニルであり、ここでは $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニル中の0～2個の炭素は、独立に、一以上の N 、 S 、および／または O のヘテロ原子で置換され、式中、 R^{8c} は、 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_2 \sim 3$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{8d} は、独立に、 $-\text{H}$ または直鎖もしくは分枝の $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルであり、

【0113】

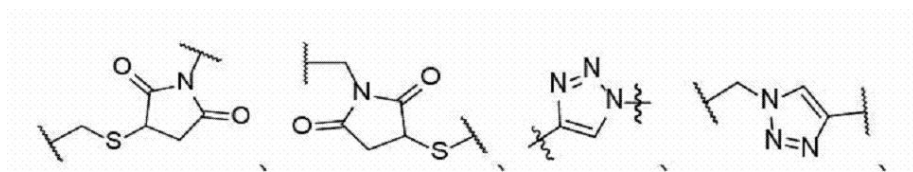
R^{9a} は、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-CH_2-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2-C(O)-OH$ 、 $-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH_2-NH_2$ 、 $-R^{9b}-R^{9c}$ 、または $-R^{9b}-[リンカー]-R^{X_{n1}}$ であり、式中、

【0114】

R^{9b} は、 $-CH_2-NH-C(O)-$ 、 $-CH_2-C(O)-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-NHC(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-NHC(S)NH-$ 、 $-CH_2-NHC(O)NH-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-S(O)-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-NH-$ 、 $-CH_2-S(O)-NH-$ 、 $-CH_2-Se-$ 、 $-CH_2-Se(O)-$ 、 $-CH_2-Se(O)_2-$ 、 $-CH_2-NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-CH_2-OP(O)(O^-)O-$ 、 $-CH_2$ -ホスファミド-、 $-CH_2$ -チオホスホジエステル-、 $-CH_2-S$ -テトラフルオロフェニル- $S-$ 、

10

【化15】



20

またはポリエチレングリコールであり、また

【0115】

R^{9c} は、水素、または直鎖、分枝、および／もしくは環状の $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_{20}$ 中の0～6個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ハロゲン、グアニジノ、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、および／またはリン酸のうちの一つまたは組み合わせから独立に選択される0～3個の基で置換されており、

30

【0116】

R^{A10} は、存在しないか、または $-[リンカー]-R^{X_{n1}}$ であり、

【0117】

R^{A10} が存在しない場合には、 R^{A1a} は、

【0118】

直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、これはCが、 $-SH$ 、 $-OH$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-S-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-(フェニル)$ 、 $-S-C(O)-(フェニル)$ 、 $-O-C(O)-(フェニル)$ 、 $-NH-(CH_3)_{1 \sim 2}$ 、 $-NH_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_{2 \sim 3}$ 、 $-S-CH_3$ 、または $-O-CH_3$ から選択される一個の置換基で置換されていてもよく、

40

【0119】

分枝の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_{10}$ 中の0～3個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されるものであり、または

【0120】

$R^{A1b}R^{A1c}$ であり、式中、 R^{A1b} は、直鎖 $C_1 \sim C_3$ アルキレニルであり、式中、 C_2 アルキレニルまたは C_3 アルキレニルは、N、S、またはOのヘテロ原子で置換さ

50

れていてもよく、式中、 R^{A1c} は、

【0121】

5または6員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換されていてもよいものである、5または6員の芳香族環であるか、または

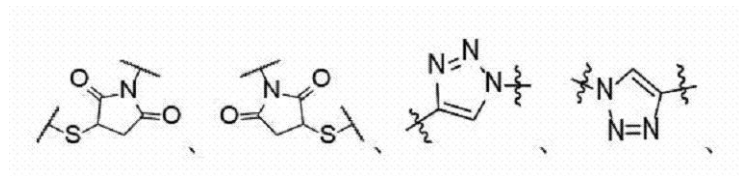
【0122】

縮合二環式または縮合三環式のアリール基であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、またハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{A1d}$ 、アミノ、 $-NHR^{A1d}$ 、および／または $N(R^{A1d})_2$ から独立に選択される一以上の基で置換されていてもよく、式中、各 R^{A1d} は、独立に $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基である、縮合二環式または縮合三環式のアリール基であり、

【0123】

R^{A10} が $-\text{[リンカー]}-R^{Xn1}$ である場合には、 R^{A1a} は、 $R^{A1e}R^{A1f}$ であり、式中、 R^{A1e} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、アルキニレニル中の0～2個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、また R^{A1f} は、 $-\text{NH}-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-\text{NHC}(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-\text{N}(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-\text{N}(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-\text{NHC}(S)NH-$ 、 $-\text{NHC}(O)NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-O-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-S(O)-NH-$ 、 $-Se-$ 、 $-Se(O)-$ 、 $-Se(O)_2-$ 、 $-\text{NHNHC}(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-OP(O)(O^-)O-$ 、 $-\text{ホスファミド}-$ 、 $-\text{チオホスホジエステル}-$ 、 $-S-\text{テトラフルオロフェニル}-S-$ 、

【化16】



またはポリエチレングリコールであり、

【0124】

R^y は、水素または $R^{3e}R^{3f}$ であり、式中、 R^{3e} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、式中、 R^{3f} は、 $-\text{N}(R^{3g})_{2 \sim 3}$ であり、式中、各 R^{3g} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

【0125】

各 $n1$ は、独立に、0、1、または2であり、

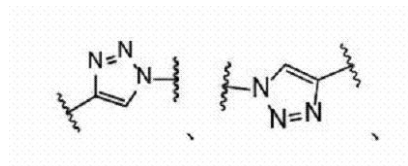
【0126】

各 R^x は、アルブミンバインダー、治療的部分、蛍光標識、放射性標識基、または放射性標識され得る基であり、

【0127】

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、独立に、

【化17】



10

20

30

40

50

アミジン、またはチオアミドで置換され、

【0128】

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、N-メチル化され、また

【0129】

式中、C末端は、アミド化されていてもよいものである。

【0130】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、以下の組み合わせを有しない： $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ がTyr残基を形成すること、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ がD-Arg残基を形成すること、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ が2-Nal残基を形成すること、および R^{6a} がHであること。

10

【0131】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、

【0132】

R^{A10} は、 $-\text{[リンカー]}-\text{R}^{Xn1}$ であり、

【0133】

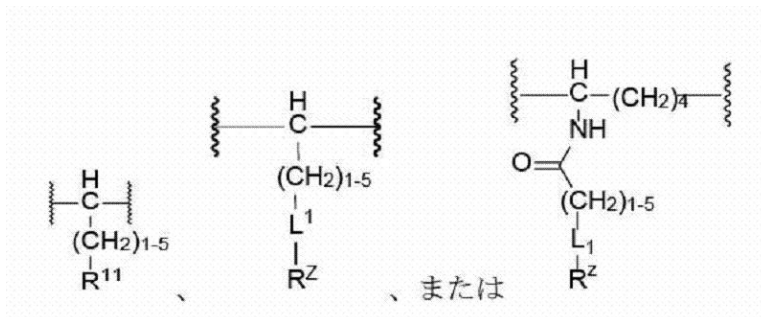
リンカーは、 X^1L^1 、 $\text{X}^1\text{L}^1\text{X}^1\text{L}^1$ 、または $\text{X}^1\text{L}^1\text{X}^1\text{L}^1\text{X}^1\text{L}^1$ であり、

【0134】

X^1 は、各々独立に、 $-\text{CH}_2-$ 、

【化18】

20



であり、

【0135】

L^1 は、各々独立に、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ であり、

30

【0136】

R^{11} は、各々独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、また

【0137】

R^Z は、各々独立に、アルブミンバインダーである。

【0138】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 R^Y は、 $\text{R}^{3e}\text{R}^{3f}$ である。

【0139】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、アルブミンバインダーを含む。

40

【0140】

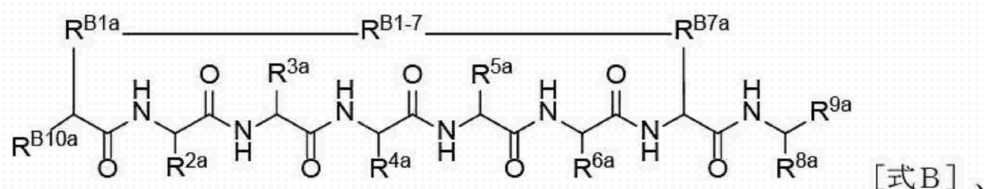
いくつかの実施形態では、化合物は、式Bの構造を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、式Bの塩である。いくつかの実施形態では、化合物は、式Bの溶媒和物である。

【0141】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式Bの構造、またはその塩もしくは溶媒和物を有し、

50

【化 19】



式中、

10

【0142】

R^{2a} は、 $-(CH_2)-(R^{2b})-(\text{フェニル})$ であり、式中、 R^{2b} は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ であり、式中、フェニルは、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O$ -フェニルで4位が置換されていてもよく、式中、フェニルは、ハロゲンまたは $-OH$ で3位が置換されていてもよく、式中、フェニルは、ハロゲンまたは $-OH$ で5位が置換されていてもよく、式中、 $-O$ -フェニル環は、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-N_3$ 、または $-CN$ で4位が置換されていてもよく、 $-O$ -フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で3位が置換されていてもよく、 $-O$ -フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で5位が置換されていてもよいものであり、式中、各 R^{2c} は、独立に、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基であり、

20

【0143】

R^{3a} は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは $R^{3b}R^{3c}$ であり、式中、 R^{3b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ 中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、式中、 R^{3c} は、 $-N(R^{3d})_2 \sim 3$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{3d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

【0144】

R^{4a} は、 $R^{4b}R^{4c}$ であり、式中、 R^{4b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ 中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、式中、 R^{4c} は、 $-N(R^{4d})_2 \sim 3$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{4d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

30

【0145】

R^{5a} は、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-R^{5b}$ であり、式中、 $-(CH_2)_{2 \sim 3}$ 中の1個の炭素は、N、S、またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、式中、 R^{5b} は、

【0146】

フェニルであって、

【0147】

$-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{5c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O$ -フェニルでの4位の置換、ハロゲンまたは $-OH$ での3位の置換、および／またはハロゲンまたは $-OH$ での5位の置換であって、式中、 $-O$ -フェニル環は、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{5c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-N_3$ 、または $-CN$ で4位が置換されていてもよく、式中、 $-O$ -フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で3位が置換されていてもよく、式中、 $-O$ -フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で5位が置換されていてもよいものである、置換のうちの一つまたは組み合わせで置換されていてもよいフェニルであるか、または

40

【0148】

縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であって、それぞれが

50

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{5c}$ 、アミノ、 $-\text{NHR}^{5c}$ 、および／または $\text{N}(\text{R}^{5c})_2$ のうちの一以上で置換されていてもよい、縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であり、

【0149】

式中、各 R^{5c} は、独立に、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ の直鎖または分枝のアルキル基であり、

【0150】

いずれかの R^{6a} は、 H 、メチル、エチル、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{SH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{R}^{6b})_{1-3}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{CONH}_2$ 、または $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ であり、式中、各 R^{6b} は、独立に、存在しないか、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{O}-$ であり、また式中、 R^{6c} は、

10

【0151】

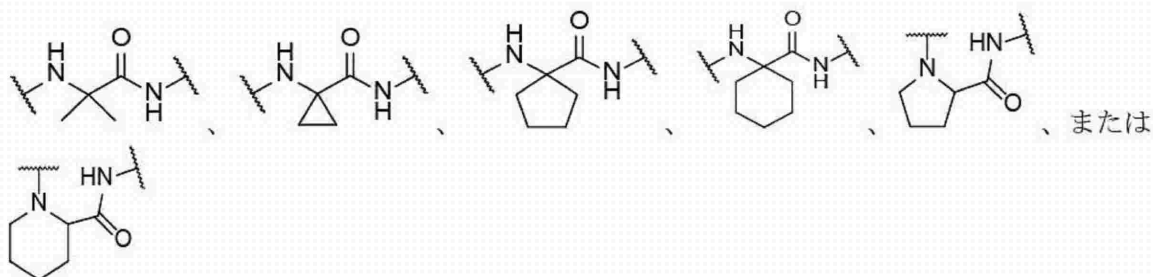
5または6員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、 N 、 S 、および／または O のヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換されていてもよいものである、5または6員の芳香族環であり、

20

【0152】

または $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ が、

【化20】



30

で置換され、

【0153】

R^{8a} は、 $\text{R}^{8b}\text{R}^{8c}$ であり、式中、 R^{8b} は、直鎖の $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルケニレニル、または $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルキニレニルであり、ここでは $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニル中の0～2個の炭素は、独立に、一以上の N 、 S 、および／または O のヘテロ原子で置換され、式中、 R^{8c} は、 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_2 \sim 3$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{8d} は、独立に、 $-\text{H}$ または直鎖もしくは分枝の $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルであり、

40

【0154】

R^{9a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{R}^{9b}-\text{R}^{9c}$ 、または $-\text{R}^{9b}-[\text{リンカー}]-\text{R}^{9d}$ であり、式中、

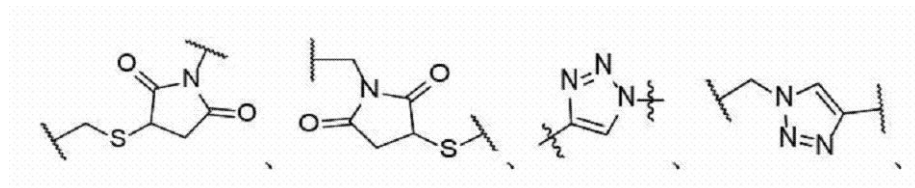
【0155】

R^{9b} は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、

50

CH₂-NHC(O)NH-, -CH₂-S-, -CH₂-S(O)-, -CH₂-S(O)₂-, -CH₂-S(O)₂-NH-, -CH₂-S(O)-NH-, -CH₂-Se-, -CH₂-Se(O)-, -CH₂-Se(O)₂-, -CH₂-NHNHC(O)-, -C(O)NHNH-, -CH₂-OP(O)(O⁻)O-, -CH₂-ホスファミド-, -CH₂-チオホスホジエステル-, -CH₂-S-テトラフルオロフェニル-S-,

【化21】



10

またはポリエチレングリコールであり、また

【0156】

R^{9c}は、水素、または直鎖、分枝、および／もしくは環状のC₁～C₂₀のアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルであり、式中、C₂～C₂₀中の0～6個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ハロゲン、グアニジノ、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、および／またはリン酸のうちの一つまたは組み合わせから独立に選択される0～3個の基で置換されており、

20

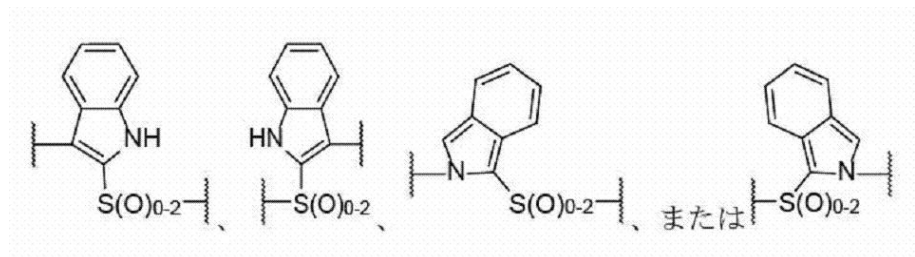
【0157】

R^{B1a}は、直鎖、分枝、および／または環状のC₁～C₁₀アルキレニル、C₂～C₁₀アルケニレニル、またはC₂～C₁₀アルキニレニルであり、式中、C₂～C₁₀のアルキレニル、アルケニレニル、アルキニレニル中の一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、

【0158】

R^{B1-7}は、

【化22】



30

であり、式中、インドール環およびイソインドール環は、各々、-F、-Br、-Cl、-I、-OH、-O-R^{B1-7b}、-CO-、-COOH、-CONH₂、-CN、-O-アリール、-NH₂、-NHR^{B1-7b}、N₃、-NO₂、-NH、-CHO、および／または-R^{B1-7b}のうちの一以上で置換されていてもよく、式中、各R^{B1-7b}は、直鎖または分枝のC₁～C₃アルキル、C₂～C₃アルケニル、またはC₂～C₃アルキニルであり、

40

【0159】

R^{B7a}は、直鎖C₁～C₅アルキレニルであり、式中、C₂～C₅アルキレニル中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、

【0160】

R^{B10a}は、アミン、-NH-(CH₃)_{1~2}、-N(CH₃)_{2~3}、-NH-C(O)-CH₃、-NH-C(O)-(フェニル)、または-R^{B10b}-[リンカー]

50

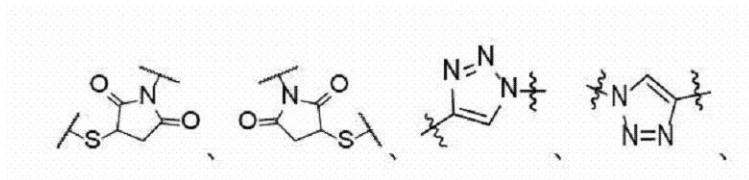
—R^X_{n1}であり、式中、R^{B10b}は、

【0161】

—NH—C(O)—、—C(O)—、—O—、—C(O)NH—、—C(O)—N(CH₃)—、—NHC(S)—、—C(S)NH—、—N(CH₃)C(S)—、—C(O)N(CH₃)—、—N(CH₃)C(O)—、—C(S)N(CH₃)—、—NHC(S)NH—、—NHC(O)NH—、—S—、—S(O)—、—S(O)—O—、—S(O)₂—、—S(O)₂—O—、—S(O)₂—NH—、—S(O)—NH—、—Se—、—Se(O)—、—Se(O)₂—、—NHNHC(O)—、—C(O)NHNH—、—OP(O)(O⁻)O—、—ホスファミド—、—チオホスホジエステル—、—S—テトラフルオロフェニル—S—、

10

【化23】



またはポリエチレングリコールであり、

【0162】

各n1は、独立に、0、1、または2であり、

20

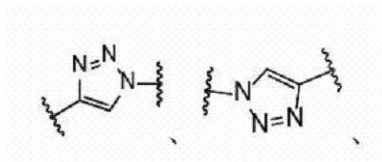
【0163】

各R^Xは、アルブミンバインダー、治療的部分、蛍光標識、放射性標識基、または放射性標識され得る基であり、

【0164】

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、独立に、

【化24】



30

アミジン、またはチオアミドで置換され、

【0165】

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、N—メチル化され、また

【0166】

式中、C末端は、アミド化されていてもよいものである。

【0167】

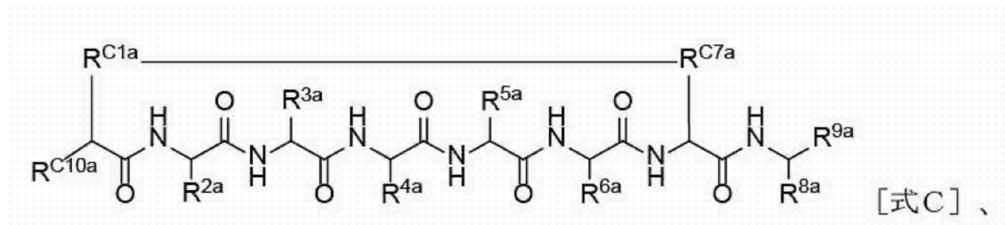
いくつかの実施形態では、化合物は、式Cの構造を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、式Cの塩である。いくつかの実施形態では、化合物は、式Cの溶媒和物である。

40

【0168】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式Cの構造、またはその塩もしくは溶媒和物を有し、

【化25】



50

式中、

【0169】

R^{2a} は、 $-(CH_2)-(R^{2b})-(フェニル)$ であり、式中、 R^{2b} は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ であり、式中、フェニルは、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O-$ フェニルで4位が置換されていてもよく、式中、フェニルは、ハロゲンまたは $-OH$ で3位が置換されていてもよく、式中、フェニルは、ハロゲンまたは $-OH$ で5位が置換されていてもよく、式中、 $-O-$ フェニル環は、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-N_3$ 、または $-CN$ で4位が置換されていてもよく、 $-O-$ フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で3位が置換されていてもよく、 $-O-$ フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で5位が置換されていてもよいものであり、式中、各 R^{2c} は、独立に、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基であり、

10

【0170】

R^{3a} は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは $R^{3b}R^{3c}$ であり、式中、 R^{3b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ 中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、式中、 R^{3c} は、 $-N(R^{3d})_2 \sim 3$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{3d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

20

【0171】

R^{4a} は、 $R^{4b}R^{4c}$ であり、式中、 R^{4b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ 中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、式中、 R^{4c} は、 $-N(R^{4d})_2 \sim 3$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{4d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

【0172】

R^{5a} は、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-R^{5b}$ であり、式中、 $-(CH_2)_{2 \sim 3}$ 中の1個の炭素は、N、S、またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、式中、 R^{5b} は、

【0173】

フェニルであって、

30

【0174】

$-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{5c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O-$ フェニルでの4位の置換、ハロゲンまたは $-OH$ での3位の置換、および／またはハロゲンまたは $-OH$ での5位の置換であって、式中、 $-O-$ フェニル環は、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{5c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-N_3$ 、または $-CN$ で4位が置換されていてもよく、式中、 $-O-$ フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で3位が置換されていてもよく、式中、 $-O-$ フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で5位が置換されていてもよいものである、置換のうちの一つまたは組み合わせで置換されていてもよいフェニルであるか、または

【0175】

縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であって、それぞれがハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{5c}$ 、アミノ、 $-NHR^{5c}$ 、および／または $N(R^{5c})_2$ のうちの一以上で置換されていてもよい、縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であり、

40

【0176】

式中、各 R^{5c} は、独立に、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基であり、

【0177】

いずれかの R^{6a} は、 H 、メチル、エチル、 $-C \equiv CH$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C \equiv C-(CH_2)_{1 \sim 3}-OH$ 、 $-C \equiv C-(CH_2)_{1 \sim 3}-SH$ 、 $-C \equiv C-(CH_2)_{1 \sim 3}-NH_2$ 、 $-C \equiv C-(CH_2)_{1 \sim 3}-COOH$ 、 $-C \equiv C-(CH_2)_{1 \sim 3}-CO$

50

NH_2 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{O}$
 H 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{SH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NH}_2$ 、
 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{CONH}$
 2 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-$
 $\text{R}^{6b}-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{R}^{6b})_{1-3}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{CONH}_2$
 、または $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ であり、式中、各 R^{6b} は、独立に、存在しないか、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{O}-$ であり、また式中、 R^{6c} は、

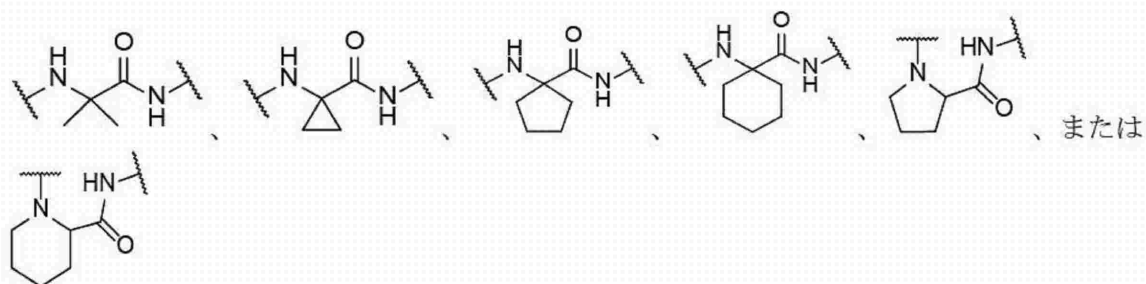
【0178】

5または6員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／
 またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル
 、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換され
 ていてもよいものである、5または6員の芳香族環であり、

【0179】

または $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ が、

【化26】



で置換され、

【0180】

R^{A7a} は、直鎖 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキレニルであり、式中、 $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ 中の0～2個の炭
 素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、

【0181】

R^{8a} は、 $\text{R}^{8b}\text{R}^{8c}$ であり、式中、 R^{8b} は、直鎖の $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキレニル、 C_2
 $\sim\text{C}_5$ アルケニレニル、または $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルキニレニルであり、ここでは $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ の
 アルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニル中の0～2個の炭素は、独立に、
 一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、式中、 R^{8c} は、 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_2\sim_3$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{8d} は、独立に、 $-\text{H}$ または直鎖もし
 くは分枝の $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルであり、

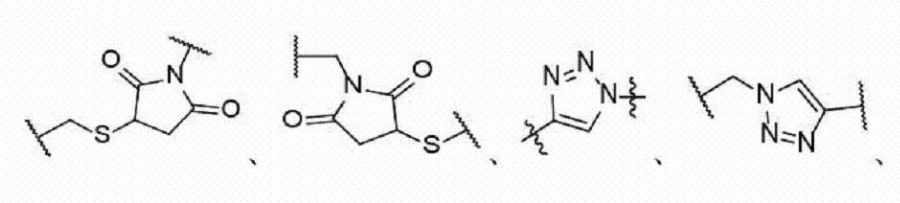
【0182】

R^{9a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-$
 $\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、
 $-\text{R}^{9b}-\text{R}^{9c}$ 、または $-\text{R}^{9b}-[\text{リンカー}]-\text{R}^{X}_{n1}$ であり、式中、

【0183】

R^{9b} は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{Se}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{Se}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{Se}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NHNHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-)\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ ホスファミド-、 $-\text{CH}_2-$ チオホスホジエステル-、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ テトラフルオロフェニル-

S-、
【化27】



またはポリエチレングリコールであり、また

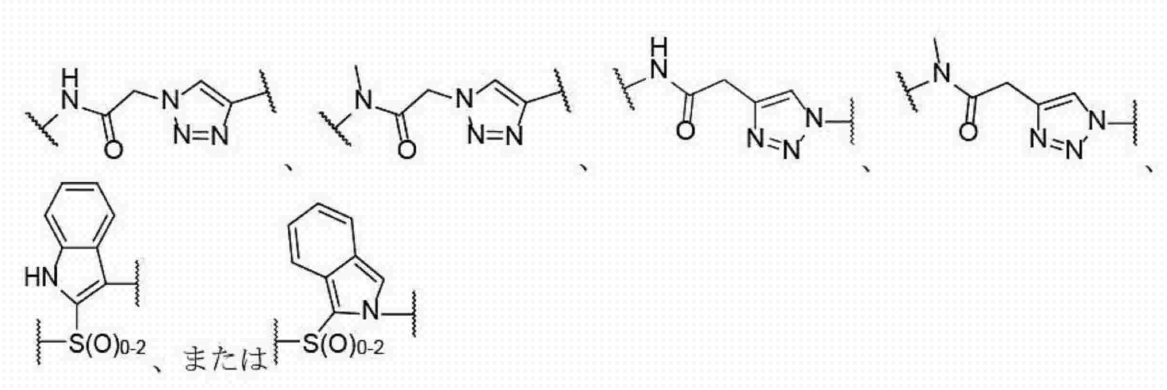
【0184】

R^{9c} は、水素、または直鎖、分枝、および／もしくは環状の $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_{20}$ 中の0～6個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ハロゲン、グアニジノ、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、および／またはリン酸のうちの一つまたは組み合わせから独立に選択される0～3個の基で置換されており、

【0185】

R^{C1a} は、

【化28】



であり、式中、インドール、イソインドール、およびトリアゾール環は、各々、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-O-R^{C1b}$ 、 $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O$ -アリール、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{C1b}$ 、 N_3 、 $-NO_2$ 、 $-NH$ 、 $-CHO$ 、および／または $-R^{C1b}$ のうちの一以上で置換されていてもよく、式中、各 R^{C1b} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_3$ アルケニル、または $C_2 \sim C_3$ アルキニルであり、

【0186】

R^{C7a} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ アルキレニル中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、

【0187】

R^{C10a} は、 $R^{C10b}-R^{C10c}-[リンカー]-R^{X_{n1}}$ または R^{C10d} であり、式中、

【0188】

R^{C10b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、アルキニレニル中の0～2個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、

【0189】

R^{C10c} は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C$

10

20

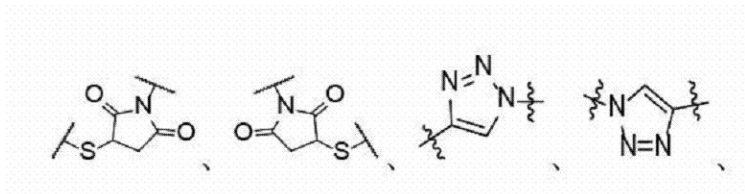
30

40

50

(O) - N (CH₃) -, -NHC (S) -, -C (S) NH-, -N (CH₃) C (S) -, -C (O) N (CH₃) -, -N (CH₃) C (O) -, -C (S) N (CH₃) -, -NHC (S) NH-, -NHC (O) NH-, -S-, -S (O) -, -S (O) -O-, -S (O)₂ -, -S (O)₂ -O-, -S (O)₂ -NH-, -S (O) -NH-, -Se-, -Se (O) -, -Se (O)₂ -, -NHNHC (O) -, -C (O) -NHNH-, -OP (O) (O⁻) O-, -ホスファミド-, -チオホスホジエステル-, -S-テトラフルオロフェニル-S-,

【化29】



10

またはポリエチレングリコールであり、また

【0190】

R^{C10d}は、

【0191】

直鎖のC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、またはC₂～C₅アルキニルであり、式中、C₂～C₅のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の0～2個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、これはCが、-SH、-OH、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、-NH-C(O)-CH₃、-S-C(O)-CH₃、-O-C(O)-CH₃、-NH-C(O)-(フェニル)、-S-C(O)-(フェニル)、-O-C(O)-(フェニル)、-NH-(CH₃)_{1～2}、-NH₂-CH₃、-N(CH₃)_{2～3}、-S-CH₃、または-O-CH₃から選択される一個の置換基で置換されていてもよく、

20

【0192】

分枝のC₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀アルキニルであり、式中、C₂～C₁₀のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の0～3個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されるものであり、または

30

【0193】

R^{C10e}R^{C10f}であり、式中、R^{C10e}は、直鎖C₁～C₃アルキルであって、C₂アルキルまたはC₃アルキルは、N、S、またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、式中、R^{C10f}は、

【0194】

5または6員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換されていてもよいものである、5または6員の芳香族環であり、

40

【0195】

縮合二環式または縮合三環式のアリール基であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、またハロゲン、-OH、-OR^{C10g}、アミノ、-NHR^{C10g}、および／またはN(R^{C10g})₂から独立に選択される一以上の基で置換されていてもよく、式中、R^{C10g}は、C₁～C₃の直鎖または分枝のアルキルである、縮合二環式または縮合三環式のアリール基であり、

【0196】

各n₁は、独立に、0、1、または2であり、

【0197】

各R^xは、アルブミンバインダー、治療的部分、蛍光標識、放射性標識基、または放射

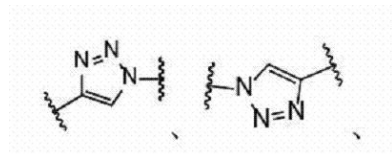
50

性標識され得る基であり、

【0198】

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、独立に、

【化30】



アミジン、またはチオアミドで置換され、

【0199】

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、N-メチル化され、また

【0200】

式中、C末端は、アミド化されていてもよいものである。

【0201】

式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、アルブミンバインダーを含む。

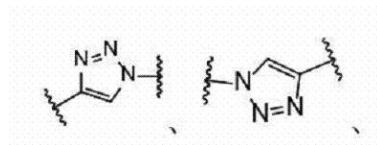
【0202】

式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{9a} は、 R^{9b} —[リンカー] R^{xn1} である。式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{3a} は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルである。式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、少なくとも一個のペプチド骨格のアミドは、N-メチル化される。式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、少なくとも一個のペプチド骨格のアミドは、アミジンで置換される。

【0203】

式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、1個のペプチド骨格のアミドは、

【化31】



アミジン、またはチオアミドで置換される。いくつかの実施形態では、二個のペプチド骨格のアミドが置換される。いくつかの実施形態では、三個のペプチド骨格のアミドが置換される。いくつかの実施形態では、置換されているペプチド骨格のアミドはゼロである。

【0204】

式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、少なくとも一個のペプチド骨格が、N-メチル化される。いくつかの実施形態では、一個のペプチド骨格のアミドが、N-メチル化される。いくつかの実施形態では、二個のペプチド骨格のアミドが、N-メチル化される。いくつかの実施形態では、三個のペプチド骨格のアミドが、N-メチル化される。いくつかの実施形態では、N-メチル化されるペプチド骨格のアミドはゼロである。

【0205】

式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、少なくとも一個のペプチド骨格のアミドが、アミジンで置換される。いくつかの実施形態では、一個のペプチド骨格のアミドが、アミジンで置換される。いくつかの実施形態では、二個のペプチド骨格のアミドが、それぞれ、アミジンで置換される。いくつかの実施形態では、三個のペプチド骨格のアミドが、それぞれ、アミジンで置換される。いくつかの実施形態では、それぞれがアミジンで置換されるペプチド骨格のアミドはゼロである。

【0206】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} と R^{4a} との間の、 R^{4a} と R^{5a} との間の、または R^{5a} と R^{6a} との間の、ペプチド骨格のカルボニルは、イミノ($-CH(R^{3a})-C(=N)-NH-CH(R^{4a})-$ 、 $-CH(R^{4a})-C(=N)-NH-CH(R^{5a})-$ 、または $-CH(R^{5a})-C(=N)-NH-CH(R^{6a})-$)で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{3a} と R^{4a} との間のペプチド骨格のカルボニルは、イミノ($(-CH(R^{3a})-C(=N)-NH-CH(R^{4a})-)$)で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{4a} と R^{5a} との間のペプチド骨格のカルボニルは、イミノ($-CH(R^{4a})-C(=N)-NH-CH(R^{5a})-$)で置換される。 R^{5a} と R^{6a} との間のペプチド骨格のカルボニルは、イミノ($-CH(R^{5a})-C(=N)-NH-CH(R^{6a})-$)で置換される。

10

【0207】

式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2a} は、 $-(CH_2)-(R^{2b})-$ (フェニル)であり、式中、 R^{2b} は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ であり、式中、フェニルは、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O-$ フェニルで4位が置換され、式中、フェニルは、ハロゲンまたは $-OH$ で3位が置換されていてもよく、式中、フェニルは、ハロゲンまたは $-OH$ で5位が置換されていてもよく、式中、 $-O-$ フェニル環は、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-N_3$ 、または $-CN$ で4位が置換されていてもよく、 $-O-$ フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で3位が置換されていてもよく、 $-O-$ フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で5位が置換されていてもよいものであり、式中、各 R^{2c} は、独立に、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基である。

20

【0208】

式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2b} は、存在しない。いくつかの実施形態では、 R^{2b} は、 $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 R^{2b} は、 $-NH-$ である。いくつかの実施形態では、 R^{2b} は、 $-S-$ である。いくつかの実施形態では、 R^{2b} は、 $-O-$ である。

【0209】

式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2a} は、 $-(CH_2)-(R^{2b})-$ (フェニル)であり、式中、 R^{2b} は、存在しないか、または $-CH_2-$ であり、フェニルは、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O-$ フェニルで4位が置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、 $-NH_2$ で4位が置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、 $-NO_2$ で4位が置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、 $-OH$ で4位が置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、 $-SH$ で4位が置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、 $-O-$ フェニルで4位が置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、3位、5位が非置換である。いくつかの実施形態では、フェニルは、3位が置換である。いくつかの実施形態では、フェニルは、5位が置換である。いくつかの実施形態では、フェニルは、3位、5位が置換である。いくつかの実施形態では、ハロゲン置換基はヨウ素である。3位、5位の置換基は、同一であっても異なってもよい(例えば、異なるハロゲン、またはハロゲンと $-OH$ の組み合わせ)。

30

40

【0210】

式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ は、L-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ は、D-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ は、Tyr残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ は、Phe残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ は、 $(4-NO_2)-Phe$ 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ は、 $(4-NH_2)$

50

) - P h e 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ は、h T y r 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ は、(3-I) T y r 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ は、G l u 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ は、G l n 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ は、D-T y r 残基を形成する。

【0211】

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{3a} は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは $R^{3b}R^{3c}$ であり、式中、 R^{3b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニル中の 0 ～ 2 個の炭素は、独立に、一以上の N、S、および／または O のヘテロ原子で置換され、式中、 R^{3c} は、 $-N(R^{3d})_{2 \sim 3}$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{3d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

10

【0212】

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{3a} は、 $R^{3b}R^{3c}$ であり、式中、 R^{3b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニル中の 0 ～ 2 個の炭素は、独立に、一以上の N、S、および／または O のヘテロ原子で置換され、式中、 R^{3c} は、 $-N(R^{3d})_{2 \sim 3}$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{3d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

20

【0213】

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{3b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニルである（すなわち、ヘテロ原子なし）。いくつかの実施形態では、 R^{3b} は、 $C_2 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニルのいずれか一つにおいて単一のヘテロ原子（N、S、または O）を含む。いくつかの実施形態では、 R^{3b} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルである。

【0214】

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{3c} は、グアニジノである。いくつかの実施形態では、 R^{3c} は、 $-N(R^{3d})_{2 \sim 3}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{3c} は、 $-N(R^{3d})_{2 \sim 3}$ であり、式中、各 R^{3d} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3c} は、 $-N(R^{3d})_{2 \sim 3}$ であり、式中、各 R^{3d} は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{3c} は、 $-N(R^{3d})_{2 \sim 3}$ であり、式中、各 R^{3d} は独立に、 $-H$ またはメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{3c} は、 $-NH_2$ または $-NH_3$ である。

30

【0215】

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{3a} は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、プロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、ペンチルである。

40

【0216】

式 A の化合物のいくつかの実施形態では、 $-NR^y-CH(R^{3a})-C(O)-$ は、L-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NR^y-CH(R^{3a})-C(O)-$ は、D-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NR^y-CH(R^{3a})-C(O)-$ は、L y s (i P r) 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NR^y-CH(R^{3a})-C(O)-$ は、A r g (M e)₂ (非対称性) 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NR^y-CH(R^{3a})-C(O)-$ は、A r g (M e) 残基を形成する。

50

【0217】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $\text{NR}^{\text{y}}-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ である。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、L-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Arg}(\text{Me})_2$ （非対称性）残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Arg}(\text{Me})$ 残基を形成する。

【0218】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $\text{NR}^{\text{y}}-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $-\text{NCH}_3-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ である。いくつかの実施形態では、 $-\text{NCH}_3-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、L-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NCH}_3-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NCH}_3-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NCH}_3-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Arg}(\text{Me})_2$ （非対称性）残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NCH}_3-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Arg}(\text{Me})$ 残基を形成する。

【0219】

式Aのいくつかの実施形態では、 R^{y} は、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル、または $\text{R}^{3\text{e}}\text{R}^{3\text{f}}$ であり、式中、 $\text{R}^{3\text{e}}$ は、直鎖 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキレニルであり、式中、 $\text{R}^{3\text{f}}$ は、 $-\text{N}(\text{R}^{3\text{g}})_2\sim_3$ であり、式中、各 $\text{R}^{3\text{g}}$ は、独立に、 $-\text{H}$ または直鎖もしくは分枝の $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルである。

【0220】

式Aのいくつかの実施形態では、 R^{y} は、水素である。式Aのいくつかの実施形態では、 R^{y} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{y} は、メチルである。

【0221】

式Aのいくつかの実施形態では、 R^{y} は、 $\text{R}^{3\text{e}}\text{R}^{3\text{f}}$ であり、式中、 $\text{R}^{3\text{e}}$ は、直鎖 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキレニルであり、式中、 $\text{R}^{3\text{f}}$ は、 $-\text{N}(\text{R}^{3\text{g}})_2\sim_3$ であり、式中、各 $\text{R}^{3\text{g}}$ は、独立に、 $-\text{H}$ または直鎖もしくは分枝の $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{y} は、 $(\text{C}_1\sim_5\text{アルキレニル})-\text{NH}(\text{C}_2\sim_3\text{アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、 R^{y} は、 $(\text{C}_4\text{アルキレニル})-\text{NH}(\text{イソプロピル})$ である。

【0222】

式Bおよび／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、L-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Arg}(\text{Me})_2$ （非対称性）残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Arg}(\text{Me})$ 残基を形成する。

【0223】

式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 $\text{R}^{4\text{a}}$ は、 $\text{R}^{4\text{b}}\text{R}^{4\text{c}}$ であり、式中、 $\text{R}^{4\text{b}}$ は、直鎖の $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニルであり、ここでは $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ 中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、式中、 $\text{R}^{4\text{c}}$ は、 $-\text{N}(\text{R}^{4\text{d}})_2\sim_3$ またはグアニジノであり、式中、各 $\text{R}^{4\text{d}}$ は、独立に、 $-\text{H}$ または直鎖もしくは分枝の $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルである。

【0224】

10

20

30

40

50

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{4b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニルである（すなわち、ヘテロ原子なし）。いくつかの実施形態では、 R^{4b} は、 $C_2 \sim C_5$ のうちのいずれか一つにおいて単一のヘテロ原子（N、S、または O）を含む。いくつかの実施形態では、 R^{4b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニルである。

【0225】

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{4c} は、グアニジノである。いくつかの実施形態では、 R^{4c} は、 $-N(R^{4d})_{2 \sim 3}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{4c} は、 $-N(R^{4d})_{2 \sim 3}$ であり、式中、各 R^{4d} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{4c} は、 $-N(R^{4d})_{2 \sim 3}$ であり、式中、各 R^{4d} は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{4c} は、 $-N(R^{4d})_{2 \sim 3}$ であり、式中、各 R^{4d} は独立に、 $-H$ またはメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{4c} は、 $-NH_2$ または $-NH_3$ である。

10

【0226】

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{4a})-C(O)-$ は、D-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{4a})-C(O)-$ は、L-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{4a})-C(O)-$ は、D-Arg 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{4a})-C(O)-$ は、D-hArg 残基を形成する。

20

【0227】

式 A、B、および／または C のいくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{4a})-C(O)-$ のカルボニルは、イミノで置換されて、 $-NH-CH(R^{4a})-C(=NH)-$ を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{4a})-C(=NH)-$ は、D-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{4a})-C(=NH)-$ は、L-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{4a})-C(O)-$ は、D-Arg 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{4a})-C(=NH)-$ は、D-hArg 残基を形成する。

【0228】

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{5a} は、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-R^{5b}$ であり、式中、 $-(CH_2)_{2 \sim 3}-$ 中の 1 個の炭素は、N、S、または O のヘテロ原子で置換されていてもよく、式中、 R^{5b} は、フェニルであって、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{5c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O$ -フェニルでの 4 位の置換、ハロゲンまたは $-OH$ での 3 位の置換、および／またはハロゲンまたは $-OH$ での 5 位の置換であって、式中、 $-O$ -フェニル環は、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{5c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-N_3$ 、または $-CN$ で 4 位が置換されていてもよく、式中、 $-O$ -フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で 3 位が置換されていてもよく、式中、 $-O$ -フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で 5 位が置換されていてもよいものである、置換のうちの一つまたは組み合わせで置換されていてもよいフェニルであるか、または縮合二環式または縮合三環式のアリール基であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換されていてもよく、またハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{5c}$ 、アミノ、 $-NHR^{5c}$ 、および／または $N(R^{5c})_2$ のうちの一つまたは組み合わせで独立に置換されていてもよい、縮合二環式または縮合三環式のアリール基であり、

30

40

式中、各 R^{5c} は、独立に、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基である。

【0229】

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2-R^{5b}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2-CH_2-R^{5b}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2-CH_2-CH_2-R^{5b}$ である。

【0230】

50

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{5b} は、フェニルであって、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{5c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O$ -フェニルでの 4 位の置換、ハロゲンまたは $-OH$ での 3 位の置換、および／またはハロゲンまたは $-OH$ での 5 位の置換であって、式中、 $-O$ -フェニル環は、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{5c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{5c}$ 、 $-N_3$ 、または $-CN$ で 4 位が置換されていてもよく、式中、 $-O$ -フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で 3 位が置換されていてもよく、式中、 $-O$ -フェニル環は、ハロゲンまたは $-OH$ で 5 位が置換されていてもよいものである、置換のうちの一つまたは組み合わせで置換されていてもよいフェニルである。いくつかの実施形態では、 R^{5b} は、フェニルであって、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O$ -フェニルでの 4 位の置換、ハロゲンまたは $-OH$ での 3 位の置換、および／またはハロゲンまたは $-OH$ での 5 位の置換のうちの一つまたは組み合わせで置換されていてもよいフェニルである。いくつかの実施形態では、フェニルは、4 位が非置換である。いくつかの実施形態では、フェニルは、 $-NH_2$ で 4 位が置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、 $-NO_2$ で 4 位が置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、 $-OH$ で 4 位が置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、 $-OR^{5c}$ で 4 位が置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、 $-SH$ で 4 位が置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、 $-SR^{5c}$ で 4 位が置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、 $-N_3$ で 4 位が置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、 $-CN$ で 4 位が置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、 $-O$ -フェニルで 4 位が置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{5c} は、独立に、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基である。いくつかの実施形態では、各 R^{5c} は、メチルである。いくつかの実施形態では、フェニルは、3 位が非置換である。いくつかの実施形態では、フェニルは、ハロゲンで 3 位が置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、 $-OH$ で 3 位が置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、ハロゲンで 5 位が置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、 $-OH$ で 5 位が置換される。いくつかの実施形態では、ハロゲンは、ヨウ素である。いくつかの実施形態では、 $-O$ -フェニル環は、非置換である。いくつかの実施形態では、 $-O$ -フェニル環は、4 位が置換である。いくつかの実施形態では、 $-O$ -フェニル環は、3 位が置換である。いくつかの実施形態では、 $-O$ -フェニル環は、5 位が置換である。

10

20

30

【0231】

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{5b} は、縮合二環式または縮合三環式のアリール基であり、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換されていてもよく、また独立に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{5c}$ 、アミノ、 $-NHR^{5c}$ 、および／または $N(R^{5c})_2$ のうちの一つまたは組み合わせで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、各 R^{5c} は、独立に、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基である。いくつかの実施形態では、各 R^{5c} は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{5b} は、縮合二環式または縮合三環式のアリール基であり、式中、0～3 個の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換され、また独立に、ハロゲン、 $-OH$ 、および／またはアミノのうちの一つまたは組み合わせで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^{5b} は、ハロゲン、 $-OH$ 、および／またはアミノのうちの一つまたは組み合わせで独立に置換されていてもよい縮合二環式または縮合三環式のアリール基である。いくつかの実施形態では、 R^{5b} は、ハロゲン、 $-OH$ 、および／またはアミノから選択される 0～3 個の基で独立に置換されていてもよい縮合二環式または縮合三環式のアリール基である。いくつかの実施形態では、 R^{5b} は、縮合二環式または縮合三環式のアリール基である。いくつかの実施形態では、 R^{5b} は、9 位結合アントラセニルを除外する。いくつかの実施形態では、縮合二環式または縮合三環式のアリール基の各環は、独立に、4、5、または 6 個の環炭素を有し、式中、0～3 個の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換されており、このような実施形態は、上記に規定されるように置換または非置換であり得る。

40

50

【0232】

式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、L-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、2-(Ant)Ala残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、2-Nal残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Trp残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、(4-NH₂)Phe残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、hTyr残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Tyr残基を形成する。

10

【0233】

式A、B、および／またはCのいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ のカルボニルは、イミノで置換されて、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(=\text{NH})-$ を形成する。式A、B、および／またはCのいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ の骨格のアミドは、アミジンで置換されて、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(=\text{NH})-$ を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、L-アミノ酸残基を形成し、骨格のアミドは、アミジンで置換される。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成し、骨格のアミドは、アミジンで置換される。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、2-(Ant)Ala残基を形成し、骨格のアミドは、アミジンで置換される。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、2-Nal残基を形成し、骨格のアミドは、アミジンで置換される。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Trp残基を形成し、骨格のアミドは、アミジンで置換される。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、(4-NH₂)Phe残基を形成し、骨格のアミドは、アミジンで置換される。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、hTyr残基を形成し、骨格のアミドは、アミジンで置換される。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Tyr残基を形成し、骨格のアミドは、アミジンで置換される。

20

【0234】

式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、以下のいずれかであって、

30

(a) R^{6a} は、H、メチル、エチル、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{SH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{R}^{6b})_{1-3}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{CONH}_2$ 、または $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ であり、式中、各 R^{6b} は、独立に、存在しないか、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{O}-$ であり、式中、 R^{6c} は、

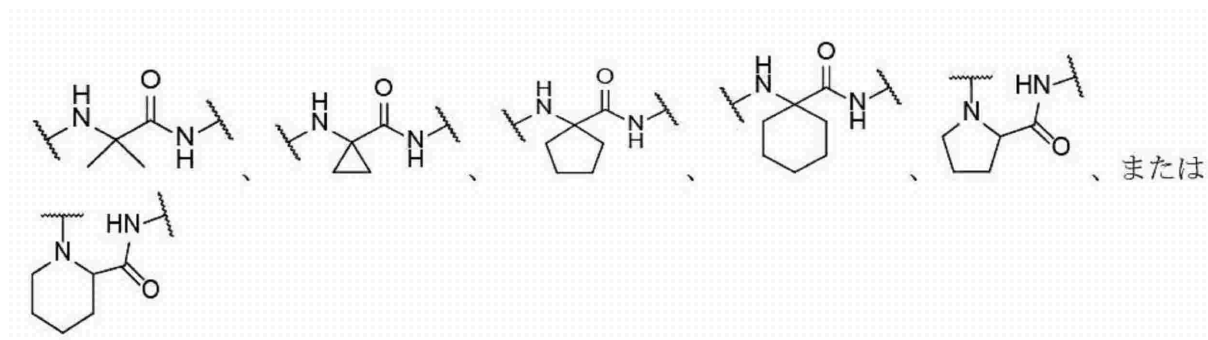
40

5または6員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換されていてもよいものである、5または6員の芳香族環であるか、または

(b) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ が、

50

【化 3 2】



10

で置換される。

【0 2 3 5】

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{6a} は、H である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-CH=CH_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-CH_2-R^{6b}-OH$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-CH_2-R^{6b}-COOH$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-CH_2-(R^{6b})_{1 \sim 3}-NH_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-CH_2-R^{6b}-CONH_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-C \equiv C-(CH_2)_{1 \sim 3}-OH$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-C \equiv C-(CH_2)_{1 \sim 3}-SH$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-C \equiv C-(CH_2)_{1 \sim 3}-NH_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-C \equiv C-(CH_2)_{1 \sim 3}-COOH$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-C \equiv C-(CH_2)_{1 \sim 3}-CONH_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-C \equiv C-(CH_2)_{1 \sim 3}R^{6b}R^{6c}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-CH=CH-(CH_2)_{1 \sim 3}-OH$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-CH=CH-(CH_2)_{1 \sim 3}-SH$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-CH=CH-(CH_2)_{1 \sim 3}-NH_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-CH=CH-(CH_2)_{1 \sim 3}-COOH$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-CH=CH-(CH_2)_{1 \sim 3}-CONH_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-CH=CH-(CH_2)_{1 \sim 3}R^{6b}R^{6c}$ である。各 R^{6b} は、独立に、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6b} は、存在しない。いくつかの実施形態では、 R^{6b} は、 $-CH_2-$ である。

20

30

【0 2 3 6】

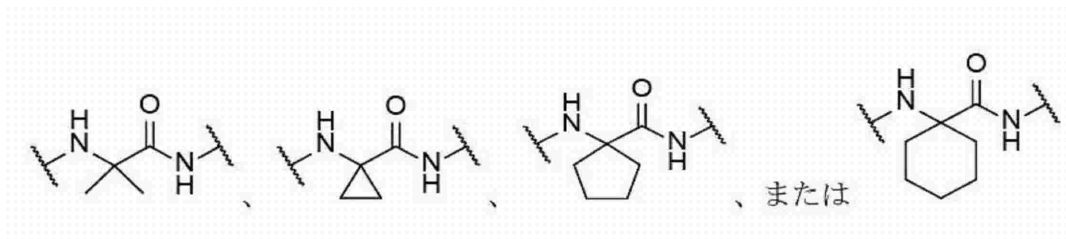
式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{6a} は、H、メチル、エチル、 $-C \equiv CH$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-R^{6b}-OH$ 、 $-CH_2-R^{6b}-COOH$ 、 $-CH_2-(R^{6b})_{1 \sim 3}-NH_2$ 、 $-CH_2-R^{6b}-CONH_2$ 、または $-CH_2-R^{6b}R^{6c}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、 $-CH_2-R^{6b}R^{6c}$ である。各 R^{6b} は、独立に、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6b} は、存在しない。いくつかの実施形態では、 R^{6b} は、 $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6c} は、5 または 6 員の芳香族環であり、式中、0～3 個の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換され、またオキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される 0～3 個の基で置換されていてもよく、いくつかの実施形態では、当該環は非置換である。いくつかの実施形態では、 R^{6c} は、5 または 6 員のアリールであって、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される 0～3 個の基で置換されていてもよく、いくつかの実施形態では、アリールは、非置換である。

40

【0 2 3 7】

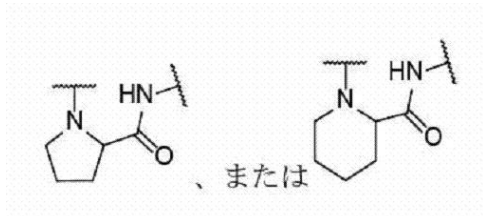
50

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ は、
【化 3 3】



10

で置換される。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ は、
【化 3 4】



20

で置換される。

【0 2 3 8】

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、L-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、His 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-His 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Glu 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Gln 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Ala 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Phe 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Ser 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Dab 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Dap 残基を形成する。

30

【0 2 3 9】

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{8a} は、 R^{8b} R^{8c} であり、式中、 R^{8b} は、直鎖の $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニルであり、ここでは、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ 中の 0 ～ 2 個の炭素は、独立に、一以上の N、S、および／または O のヘテロ原子で置換され、式中、 R^{8c} は、 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_2 \sim 3$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{8d} は、独立に、 $-\text{H}$ または直鎖もしくは分枝の $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルである。

40

【0 2 4 0】

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{8b} は、直鎖の $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニルである（すなわち、ヘテロ原子なし）。いくつかの実施形態では、 R^{8b} は、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ のうちのいずれか一つにおいて単一のヘテロ原子（N、S、または O）を含む。いくつかの実施形態では、 R^{8b} は、直鎖 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレニルである。

【0 2 4 1】

式 A、B、および／または C の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{8c} は、グアニジ

50

ノである。いくつかの実施形態では、 R^{8c} は、 $-N(R^{8d})_{2\sim3}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{8c} は、 $-N(R^{8d})_{2\sim3}$ であり、式中、各 R^{8d} は、直鎖または分枝の $C_1\sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{8c} は、 $-N(R^{8d})_{2\sim3}$ であり、式中、各 R^{8d} は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{8c} は、 $-N(R^{8d})_{2\sim3}$ であり、式中、各 R^{8d} は、独立に、 $-H$ またはメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{8c} は、 $-NH_2$ または $-NH_3$ である。

【0242】

式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{8a})-C(O)-$ は、L-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{8a})-C(O)-$ は、D-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{8a})-C(O)-$ は、Lys(iPr)残基を形成する。本明細書で使用される場合、式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、および／またはCについてなされる「 $-NH-CH(R^{8a})-C(O)-$ 」という表現において、 $-C(O)-$ 部分は、 R^{9a} の定義の一部であることが理解される。例えば、いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{8a})-$ は、 R^{9a} よりの $-C(O)-$ と一緒にあって、L-アミノ酸残基、D-アミノ酸残基、またはLys(iPr)残基を形成する。

【0243】

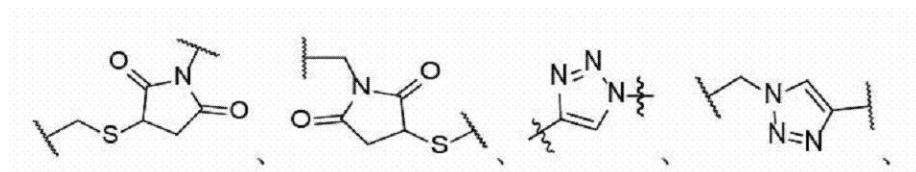
式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{8a})-$ は、 R^{9a} よりの $-C(O)-$ と一緒にあって、アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 R^{9a} よりの $-C(O)-$ と一緒にあって $-NH-CH(R^{8a})-$ によって形成されるアミノ酸残基は、アミド化される。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{8a})-$ は、 R^{9a} よりの $-C(O)-$ と一緒にあって、Lys(iPr)残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{8a})-$ は、 R^{9a} よりの $-C(O)-$ と一緒にあって、アミド化されるLys(iPr)残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{8a})-$ は、 R^{9a} よりの $-C(O)-$ と一緒にあって、Lys(iPr)- NH_2 を形成する。

【0244】

式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{9a} は、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-CH_2-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2-C(O)-OH$ 、 $-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH_2-NH_2$ 、 $-R^{9b}-R^{9c}$ 、または $-R^{9b}-[リンカー]-R^{X_{n1}}$ であり、式中、

R^{9b} は、 $-CH_2-NH-C(O)-$ 、 $-CH_2-C(O)-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-NHC(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-NHC(S)NH-$ 、 $-CH_2-NHC(O)NH-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-S(O)-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-NH-$ 、 $-CH_2-S(O)-NH-$ 、 $-CH_2-Se-$ 、 $-CH_2-Se(O)-$ 、 $-CH_2-Se(O)_2-$ 、 $-CH_2-NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-CH_2-OP(O)(O^-)O-$ 、 $-CH_2-$ ホスファミド、 $-CH_2-$ チオホスホジエステル、 $-CH_2-S-$ テトラフルオロフェニル-S-

【化35】



またはポリエチレングリコールであり、また

R^{9c} は、水素、または直鎖、分枝、および／もしくは環状の $C_1\sim C_{20}$ のアルキル

、アルケニル、もしくはアルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_{20}$ 中の0～6個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ハロゲン、グアニジノ、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、および／またはリン酸のうちの一つまたは組み合わせから独立に選択される0～3個の基で置換される。

【0245】

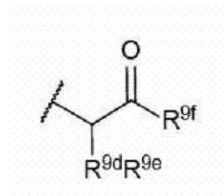
式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{9a} は、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_2-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2-C(O)OH$ である。いくつかの実施形態では、 R^{9a} は、 $-R^{9b}-R^{9c}$ であり、式中、 R^{9b} は、 $-C(O)NH-$ である。

10

【0246】

式A、Bおよび／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{9c} は、

【化36】



であり、式中、 R^{9d} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ 中の0～2個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、式中、 R^{9e} は、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、リン酸、アミノ、グアニジノ、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-S-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-(フェニル)$ 、 $-S-C(O)-(フェニル)$ 、 $-O-C(O)-(フェニル)$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、およびフェニルであり、式中、 R^{9f} は、アミノまたは $-OH$ である。いくつかの実施形態では、 R^{9d} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニルである（すなわち、ヘテロ原子なし）。いくつかの実施形態では、 R^{9d} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_5$ アルキレニルである。

20

【0247】

式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{9a} は、 $-R^{9b}-[リンカー]-R^{Xn1}$ である。これらの実施形態のうちいくつかでは、 R^{9b} は、 $-C(O)NH-$ である。

30

【0248】

式A、B、および／またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{9a} は、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-R^{9b}-R^{9c}$ 、または $-R^{9b}-[リンカー]-R^{Xn1}$ であり、また R^{9b} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、または $-C(O)NHNH-$ である。

【0249】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{A7a} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ 中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{A7a} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニル（すなわち、ヘテロ原子なし）である。いくつかの実施形態では、 R^{A7a} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ 中の一炭素は、N、SまたはOから選択されるヘテロ原子である。いくつかの実施形態では、 R^{A7a} は、 $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 R^{A7a} は、 $-CH_2-CH_2-$ である。

40

【0250】

いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-$ は、D-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-$ は、L

50

－アミノ酸残基を形成する。

【0251】

いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}7\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成し、また $\text{R}^{\text{A}7\text{a}}$ は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキエニル(alkenylyl)である。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}7\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、L-アミノ酸残基を形成し、また $\text{R}^{\text{A}7\text{a}}$ は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキエニルである。

【0252】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}10}$ は、存在しないか、または－[リンカー]－ $\text{R}^{\text{X}}_{\text{n}1}$ である。

【0253】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}10}$ が存在しない場合には、 $\text{R}^{\text{A}1\text{a}}$ は、直鎖の $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、式中、 $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ 中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、これはCが、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OH}$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ (フェニル)、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-$ (フェニル)、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (フェニル)、 $-\text{NH}-(\text{CH}_3)_{1\sim2}$ 、 $-\text{NH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_{2\sim3}$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、または $-\text{O}-\text{CH}_3$ から選択される一個の置換基で置換されていてもよく、

分枝の $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、式中、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ 中の0～3個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されるものであり、または

$\text{R}^{\text{A}1\text{b}}\text{R}^{\text{A}1\text{c}}$ であり、式中、 $\text{R}^{\text{A}1\text{b}}$ は、直鎖 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレニルであり、式中、 C_2 アルキレニルまたは C_3 アルキレニルは、N、S、またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、式中、 $\text{R}^{\text{A}1\text{c}}$ は、

5または6員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換されていてもよいものである、5または6員の芳香族環であるか、または

縮合二環式または縮合三環式のアリール基であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、またハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{A}1\text{d}}$ 、アミノ、 $-\text{NHR}^{\text{A}1\text{d}}$ 、および／または $\text{N}(\text{R}^{\text{A}1\text{d}})_2$ から独立に選択される一以上の基で置換されていてもよく、式中、各 $\text{R}^{\text{A}1\text{d}}$ は、独立に $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ の直鎖または分枝のアルキル基である、縮合二環式または縮合三環式のアリール基である。

【0254】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}10}$ が－[リンカー]－ $\text{R}^{\text{X}}_{\text{n}1}$ である場合には、 $\text{R}^{\text{A}1\text{a}}$ は、 $\text{R}^{\text{A}1\text{e}}\text{R}^{\text{A}1\text{f}}$ であり、式中、 $\text{R}^{\text{A}1\text{e}}$ は、直鎖の $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニルであり、ここでは $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ 中の0～2個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、また $\text{R}^{\text{A}1\text{f}}$ は、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{Se}-$ 、 $-\text{Se}(\text{O})-$ 、 $-\text{Se}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-)\text{O}-$ 、 $-\text{ホスファミド}-$ 、 $-\text{チオホスホジエステル}-$ 、 $-\text{S}-\text{テトラフルオロフェニル}-\text{S}-$ 、ポリエチレングリコール

10

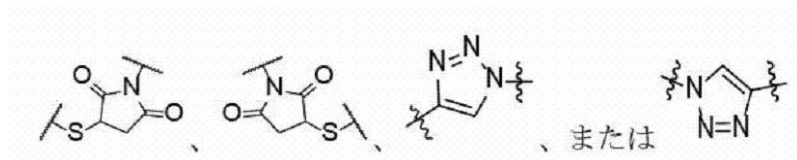
20

30

40

50

【化 3 7】



である。

【0255】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、L-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成する。

10

【0256】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}10}$ は、存在しない。

【0257】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}10}$ が存在しない場合、 $\text{R}^{\text{A}1\text{a}}$ は、直鎖の $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、これは $-\text{SH}$ 、 $-\text{OH}$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{フェニル})$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-(\text{フェニル})$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{フェニル})$ 、 $-\text{NH}-(\text{CH}_3)_{1 \sim 2}$ 、 $-\text{NH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_{2 \sim 3}$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、または $-\text{O}-\text{CH}_3$ から選択される一つの置換基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}10}$ が存在しない場合、 $\text{R}^{\text{A}1\text{a}}$ は、直鎖 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキルであって、これは $-\text{SH}$ 、 $-\text{OH}$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{フェニル})$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-(\text{フェニル})$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{フェニル})$ 、 $-\text{NH}-(\text{CH}_3)_{1 \sim 2}$ 、 $-\text{NH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_{2 \sim 3}$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、または $-\text{O}-\text{CH}_3$ から選択される一つの置換基で置換されていてもよい。

20

【0258】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}10}$ が存在しない場合、 $\text{R}^{\text{A}1\text{a}}$ は、分枝の $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}10}$ が存在しない場合、 $\text{R}^{\text{A}1\text{a}}$ は、分枝 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルである。

30

【0259】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}10}$ が存在しない場合、 $\text{R}^{\text{A}1\text{a}}$ は、 $\text{R}^{\text{A}1\text{b}}\text{R}^{\text{A}1\text{c}}$ である。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}1\text{b}}$ は、直鎖 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキレニルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}1\text{c}}$ は、5または6員の芳香族環であり、式中、0～4個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、またオキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される0～4個の基で置換される。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}1\text{c}}$ は、縮合二環式または縮合三環式のアリール基であり、式中、0～6個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、またハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{A}1\text{d}}$ 、アミノ、 $-\text{NHR}^{\text{A}1\text{d}}$ 、および／または $\text{N}(\text{R}^{\text{A}1\text{d}})_2$ から独立に選択される0～6個の基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}1\text{d}}$ は、メチルである。いくつかの実施形態では、縮合二環式または縮合三環式のアリール基の各環は、独立に、4、5、または6個の環炭素を有し、式中、0～3個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されており、このような実施形態は、上記に規定されるように置換または非置換であり得る。

40

【0260】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、Phe残基、1-Nal残基、2-Nal残基、Tyr残基、Trp残基、Lys残基、hLys残基、Lys(Ac)残基、Dap残基、Dab残基、またはOrn残基を形成

50

する。式 A の化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{L}-\text{Phe}$ 残基、 $\text{L}-1-\text{Nal}$ 残基、 $\text{L}-2-\text{Nal}$ 残基、 $\text{L}-\text{Tyr}$ 残基、 $\text{L}-\text{Trp}$ 残基、 $\text{L}-\text{Lys}$ 残基、 $\text{L}-\text{hLys}$ 残基、 $\text{L}-\text{Lys}(\text{Ac})$ 残基、 $\text{L}-\text{Dap}$ 残基、 $\text{L}-\text{Dab}$ 残基、または $\text{L}-\text{Orn}$ 残基を形成する。式 A の化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Phe 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $1-\text{Nal}$ 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $2-\text{Nal}$ 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Tyr 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Trp 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Lys 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 hLys 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{Ac})$ 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Dap 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Dab 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Orn 残基を形成する。

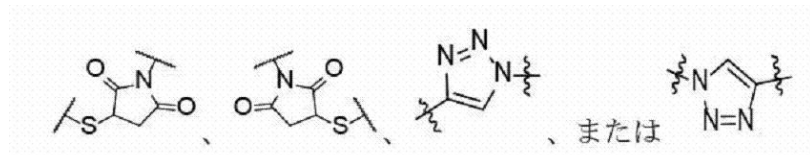
10

【0261】

式 A の化合物のいくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}10}$ は、 $-\text{[リンカー]}-\text{R}^{\text{X}}_{\text{n}1}$ であり、また $\text{R}^{\text{A}1\text{a}}$ は、 $\text{R}^{\text{A}1\text{e}}\text{R}^{\text{A}1\text{f}}$ である。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}1\text{e}}$ は、直鎖の $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}1\text{e}}$ は、直鎖 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレニルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}1\text{f}}$ は、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$ 、ポリエチレングリコール、

20

【化38】



30

である。

【0262】

式 A について本明細書に記載されるすべての実施形態は、定義が式 A-I、式 A-II、式 I-II、および／または式 I-V によって包含される程度までの、式 A-I、式 A-II、式 I-II、および／または式 A-I-V の実施形態であり得る。

【0263】

式 B の化合物のいくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{B}1\text{a}}$ は、直鎖、分枝、および／または環状の $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニルであり、式中、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ 中の一以上の炭素は、独立に、 N 、 S 、および／または O のヘテロ原子で置換されていてもよい。

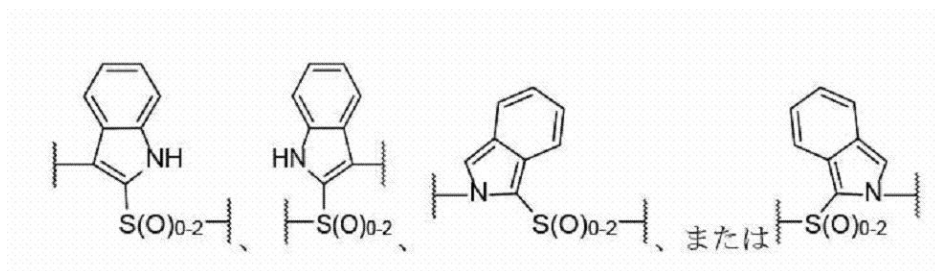
40

【0264】

式 B の化合物のいくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{B}1-7}$ は、

50

【化 3 9】



であり、式中、インドールおよびイソインドールは、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-O-R^{B1-7b}$ 、 $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O$ -アリール、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{B1-7b}$ 、 N_3 、 $-NO_2$ 、 $-NH$ 、 $-CHO$ 、および／または $-R^{B1-7b}$ のうちの一以上で置換されていてもよく、式中、各 R^{B1-7b} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_3$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルである。いくつかの実施形態では、インドールおよびイソインドールは、置換されていない。いくつかの実施形態では、インドールおよびイソインドールは、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-O-R^{C1b}$ 、 $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O$ -アリール、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{C1b}$ 、 N_3 、 $-NO_2$ 、 $-NH$ 、 $-CHO$ 、および／または $-R^{C1b}$ から選択される 1～3 個の基で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{C1b} は、メチルである。いくつかの実施形態では、アリールは、5 または 6 員の芳香族環である。

10

20

【0265】

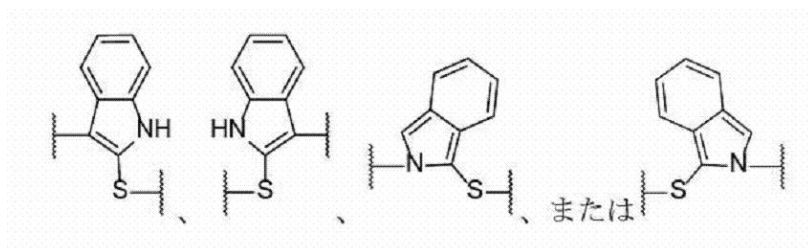
式 B の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{B7a} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ 中の 0～2 個の炭素は、独立に、一以上の N 、 S 、および／または O のヘテロ原子で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^{B7a} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニル（すなわち、ヘテロ原子なし）である。いくつかの実施形態では、 R^{B7a} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ 中の一つの炭素は、 N 、 S 、または O から選択されるヘテロ原子である。いくつかの実施形態では、 R^{B7a} は、 $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 R^{B7a} は、 $-CH_2-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{C7a})-C(O)-$ は、D-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{C7a})-C(O)-$ は、L-アミノ酸残基を形成する。

30

【0266】

式 B の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{B1-7} は、

【化 4 0】



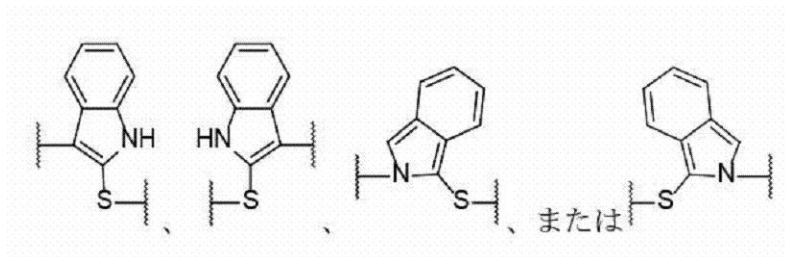
40

であり、式中、インドールおよびイソインドールは、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-O-R^{B1-7b}$ 、 $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O$ -アリール、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{B1-7b}$ 、 N_3 、 $-NO_2$ 、 $-NH$ 、 $-CHO$ 、および／または $-R^{B1-7b}$ のうちの一以上で置換されていてもよく、式中、各 R^{B1-7b} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_3$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルである。いくつかの実施形態では、インドールおよびイソインドールは、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-O-R^{C1b}$ 、 $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O$ -アリール、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{C1b}$ 、 N_3 、 $-NO_2$ 、 $-NH$ 、 $-CHO$ 、および／または $-R^{C1b}$

50

から選択される 1～3 個の基で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{C1b} は、メチルである。いくつかの実施形態では、アリールは、5 または 6 員の芳香族環である。いくつかの実施形態では、 R^{B1-7} は、

【化 4 1】



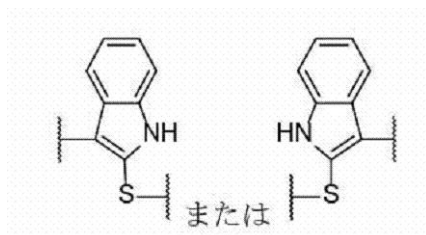
10

である。

【0 2 6 7】

式 B の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{B1a} は、 $-(CH_2)_{1-2}-$ であり、 R^{B1-7} は、

【化 4 2】



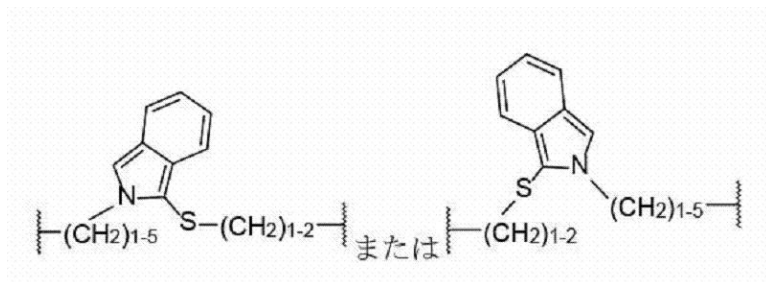
20

であり、また R^{B7a} は、 $-(CH_2)_{1-2}-$ である。

【0 2 6 8】

式 B の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{B1a}-R^{B1-7}-R^{B7a}$ は、

【化 4 3】



30

である。

【0 2 6 9】

式 B の化合物のいくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{B7a})-C(O)-$ は、D-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{B7a})-C(O)-$ は、L-アミノ酸残基を形成する。

40

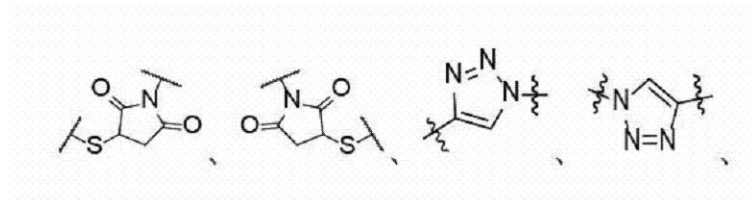
【0 2 7 0】

式 B の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{B10a} は、アミン、 $-NH-(CH_3)_{1-2}$ 、 $-N(CH_3)_{2-3}$ 、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-(フェニル)$ 、または $-R^{B10b}-[リンカー]-R^{Xn1}$ であり、式中、 R^{B10b} は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-NH-C(S)NH-$ 、 $-NH-C(O)NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-O-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-S(O)-NH-$ 、 $-Se-$ 、

50

—Se(O)—、—Se(O)₂—、—NHNHC(O)—、—C(O)NHNH—、—OP(O)(O⁻)O—、—ホスファミド—、—チオホスホジエステル—、—S—テトラフルオロフェニル—S—、

【化44】



10

またはポリエチレングリコールである。

【0271】

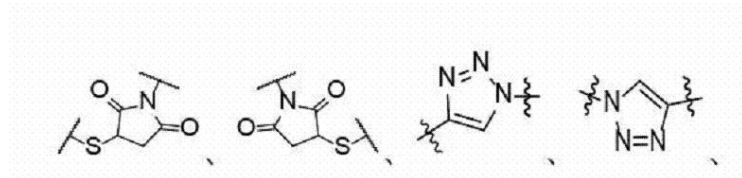
式Bの化合物のいくつかの実施形態では、R^{B10a}は、アミン、—NH—(CH₃)_{1~2}、—N(CH₃)_{2~3}、—NH—C(O)—CH₃、または—NH—C(O)—(フェニル)である。

【0272】

式Bの化合物のいくつかの実施形態では、R^{B10a}は、—R^{B10b}—[リンカー]—R^{Xn1}である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、R^{B10b}は、—NH—C(O)—、—C(O)—、—O—、—C(O)NH—、—C(O)—N(CH₃)—、—NHC(S)—、—C(S)NH—、—N(CH₃)C(S)—、—C(O)N(CH₃)—、—N(CH₃)C(O)—、—C(S)N(CH₃)—、—NHC(S)NH—、—NHC(O)NH—、—NHNHC(O)—、—C(O)NHNH—、

20

【化45】



またはポリエチレングリコールである。いくつかの実施形態では、R^{B10a}は、—NH—C(O)—[リンカー]—R^{Xn1}または—N(CH₃)C(O)—[リンカー]—R^{Xn1}である。

30

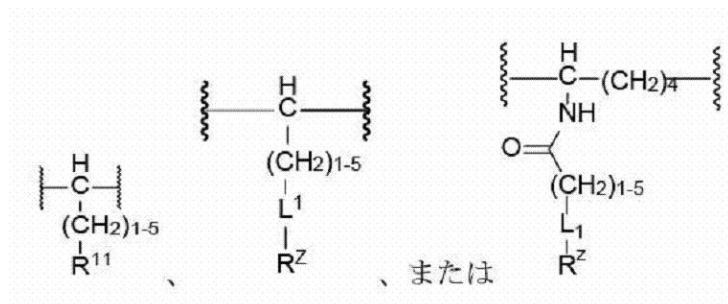
【0273】

いくつかの実施形態では、リンカーは、X¹L¹、X¹L¹X¹L¹、またはX¹L¹X¹L¹X¹L¹であり、

【0274】

X¹は、各々独立に、—CH₂—、

【化46】



40

であり、

【0275】

L¹は、各々独立に、—NH—、—C(O)—、—NHC(O)—、—C(O)NH—

50

、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ であり、

【0276】

R^{11} は、各々独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、また

【0277】

R^Z は、各々独立に、アルブミンバインダーである。

【0278】

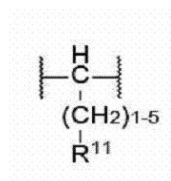
いくつかの実施形態では、リンカーは、 $\text{X}^{1a}\text{L}^{1a}\text{X}^{1b}\text{L}^{1b}$ であり、

【0279】

X^{1a} は、

10

【化47】



であり、

【0280】

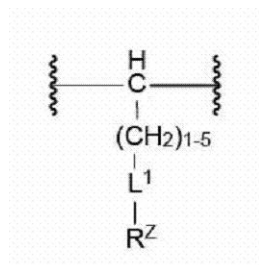
L^{1a} は、 $-\text{NH}-$ 、または $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり、

20

【0281】

X^{1b} は、

【化48】



30

であり、また

【0282】

L^{1b} は、 $-\text{NH}-$ 、または $-\text{NHC}(\text{O})-$ である。

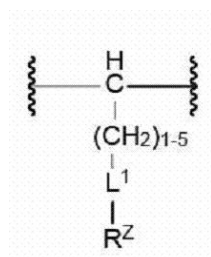
【0283】

いくつかの実施形態では、リンカーは、 $\text{X}^{1a}\text{L}^{1a}\text{X}^{1b}\text{L}^{1b}$ であり、

【0284】

X^{1a} は、

【化49】



40

であり、

【0285】

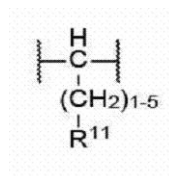
L^{1a} は、 $-\text{NH}-$ 、または $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり、

50

【0286】

 X^{1b} は、

【化50】



であり、また

10

【0287】

 L^{1b} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ である。

【0288】

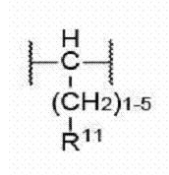
いくつかの実施形態では、 R^{B10a} は、 $-NHC(O)-$ [リンカー] $-R^{Xn1}$ であり、リンカーは、 $X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$ であり、

【0289】

 X^{1a} は、 $C_1 \sim C_2$ アルケニルであり、 L^{1a} は、 $-NH-C(O)-$ であり、 X^{1b} は、

【化51】

20



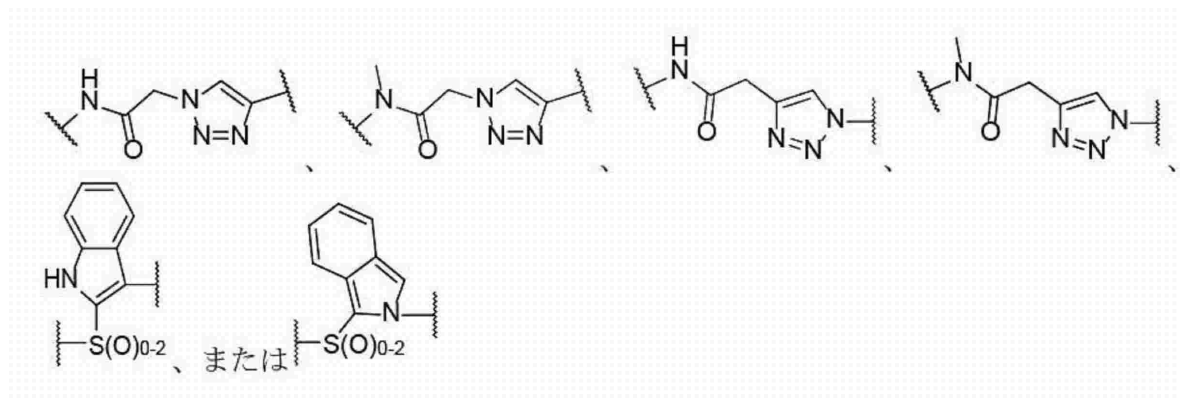
であり、また L^{1b} は、 $-NH-$ であり、また R^{11} は、独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸である。いくつかの実施形態では、 R^{11} は、スルホン酸 ($-SO_3H$) である。

【0290】

式Cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{C1a} は、

30

【化52】



40

であり、式中、インドール、イソインドール、およびトリアゾール環は、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-O-R^{C1b}$ 、 $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O$ -アリール、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{C1b}$ 、 N_3 、 $-NO_2$ 、 $-NH$ 、 $-CHO$ 、および/または $-R^{C1b}$ のうちの一以上で置換されていてもよく、式中、各 R^{C1b} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_3$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、ただし式Cの化合物は、シクロ (イソインドール) [Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Cys]-Lys(iPr)-NH₂、シクロ (イソインドール) [Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-

50

Cys] - Lys (iPr) - NH₂、シクロ (イソインドールN^a-S) [Lys (Cys (Acid) - DOTA-Ga) - Tyr-Lys (iPr) - D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys] - Lys (iPr) - NH₂、シクロ (Me-イソインドールN^a-S) [Lys (Cys (Acid) - DOTA-Ga) - Tyr-Lys (iPr) - D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys] - Lys (iPr) - NH₂、シクロ (NO₂-イソインドールN^a-S) [Lys (Cys (Acid) - DOTA-Ga) - Tyr-Lys (iPr) - D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys] - Lys (iPr) - NH₂、およびシクロ (NO₂-イソインドールN^a-S) [Lys (Cys (Acid) - DOTA-Ga) - Tyr-Lys (iPr) - D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-hCys] - Lys (iPr) - NH₂でない。いくつかの実施形態では、インドールおよびイソインドールは、置換されていない。いくつかの実施形態では、インドールおよびイソインドールは、-F、-Br、-Cl、-I、-OH、-O-R^{C1b}、-CO-、-COOH、-CONH₂、-CN、-O-アリール、-NH₂、-NHR^{C1b}、N₃、-NO₂、-NH、-CHO、および/または-R^{C1b}から選択される1~3個の基で置換される。いくつかの実施形態では、各R^{C1b}は、メチルである。いくつかの実施形態では、アリールは、5または6員の芳香族環である。

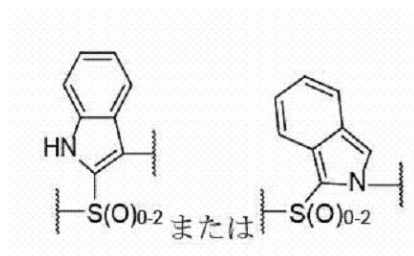
10

【0291】

式Cの化合物のいくつかの実施形態では、R^{C1a}は、

【化53】

20



であり、式中、インドールおよびイソインドールは、-F、-Br、-Cl、-I、-OH、-O-R^{C1b}、-CO-、-COOH、-CONH₂、-CN、-O-アリール、-NH₂、-NHR^{C1b}、N₃、-NO₂、-NH、-CHO、および/または-R^{C1b}のうちの一以上で置換されていてもよく、式中、各R^{C1b}は、直鎖または分枝のC₁~C₃のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、ただし、式Cの化合物は、シクロ (イソインドール) [Phe-Tyr-Lys (iPr) - D-Arg-2-Nal-Gly-D-Cys] - Lys (iPr) - NH₂、シクロ (イソインドール) [Phe-Tyr-Lys (iPr) - D-Arg-2-Nal-Gly-Cys] - Lys (iPr) - NH₂、シクロ (イソインドールN^a-S) [Lys (Cys (Acid) - DOTA-Ga) - Tyr-Lys (iPr) - D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys] - Lys (iPr) - NH₂、シクロ (Me-イソインドールN^a-S) [Lys (Cys (Acid) - DOTA-Ga) - Tyr-Lys (iPr) - D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys] - Lys (iPr) - NH₂、シクロ (NO₂-イソインドールN^a-S) [Lys (Cys (Acid) - DOTA-Ga) - Tyr-Lys (iPr) - D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys] - Lys (iPr) - NH₂、およびシクロ (NO₂-イソインドールN^a-S) [Lys (Cys (Acid) - DOTA-Ga) - Tyr-Lys (iPr) - D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-hCys] - Lys (iPr) - NH₂でない。いくつかの実施形態では、インドールおよびイソインドールは、置換されていない。いくつかの実施形態では、インドールおよびイソインドールは、-F、-Br、-Cl、-I、-OH、-O-R^{C1b}、-CO-、-COOH、-CONH₂、-CN、-O-アリール、-NH₂、-NHR^{C1b}、N₃、-NO₂、-NH、-CHO、および/または-R^{C1b}から選択さ

30

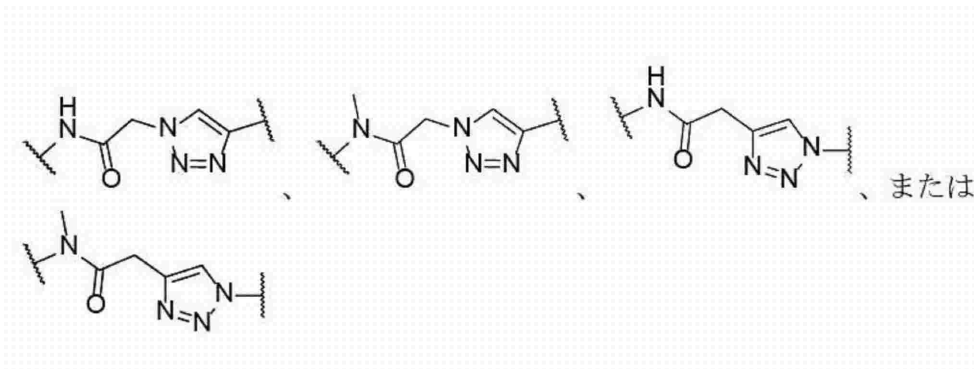
40

50

れる1～3個の基で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{C1b} は、メチルである。いくつかの実施形態では、アリールは、5または6員の芳香族環である。

【0292】

式Cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{C1a} は、
【化54】

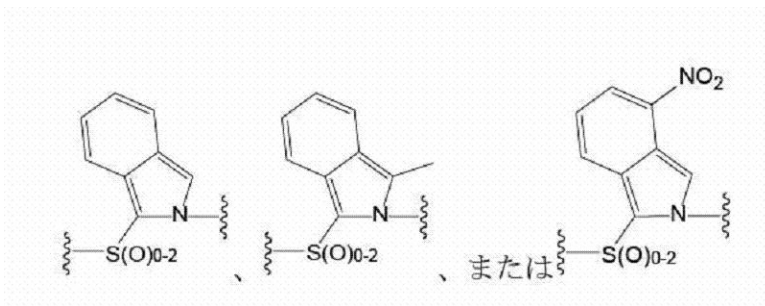


10

である。

【0293】

式Cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{C1a} は、
【化55】



20

であり、ただし、式Cの化合物は、シクロ（イソインドール）[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Cys]-Lys(iPr)-NH₂、シクロ（イソインドール）[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-Cys]-Lys(iPr)-NH₂、シクロ（イソインドールNa-S）[Lys(Cys(Acid))-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH₂、シクロ（Me-イソインドールNa-S）[Lys(Cys(Acid))-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH₂、シクロ（NO₂-イソインドールNa-S）[Lys(Cys(Acid))-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH₂、およびシクロ（NO₂-イソインドールNa-S）[Lys(Cys(Acid))-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-hCys]-Lys(iPr)-NH₂でない。

30

40

【0294】

式Cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{C7a} は、直鎖C₁～C₅アルキレニルであり、式中、C₂～C₅中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^{C7a} は、直鎖C₁～C₅アルキレニル（すなわち、ヘテロ原子なし）である。いくつかの実施形態では、 R^{C7a} は、直鎖C₁～C₂アルキレニルである。いくつかの実施形態では、 R^{C7a} は、直鎖C₁～C₅アルキレニルであり、ここではC₂～C₅中の一個の炭素は、N、S、

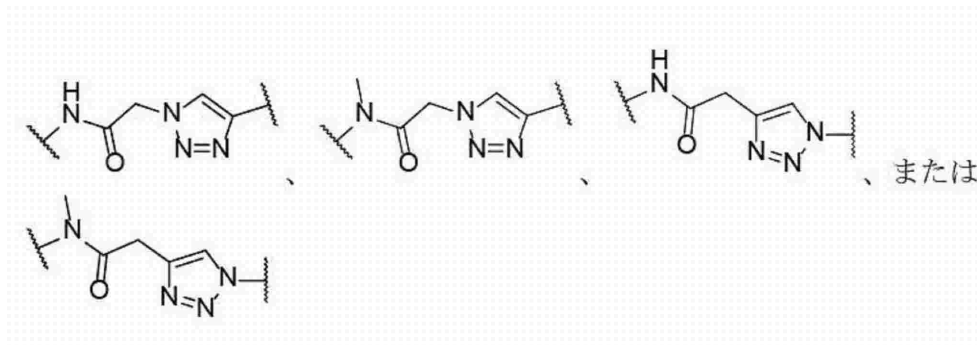
50

またはOから選択されるヘテロ原子である。いくつかの実施形態では、 R^{C7a} は、 $-(CH_2)_{1\sim 2}-$ である。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{C7a})-C(O)-$ は、D-アミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{C7a})-C(O)-$ は、L-アミノ酸残基を形成する。

【0295】

式Cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{C1a} は、

【化56】



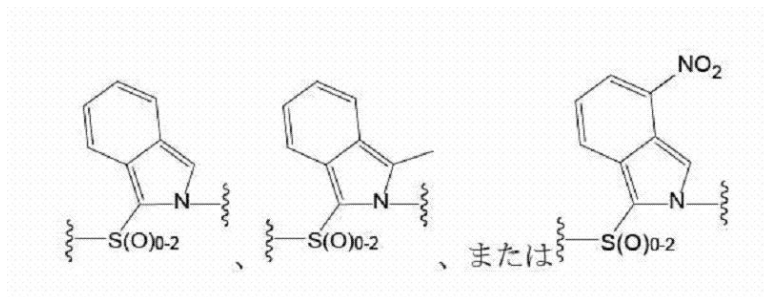
10

であり、また R^{C7a} は、直鎖 $C_1\sim C_2$ アルキレニルである。

【0296】

式Cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{C1a} は、

【化57】



20

であり、また R^{C7a} は、直鎖 $C_1\sim C_2$ アルキレニルであり、ただし、式Cの化合物は、シクロ(イソインドール) [Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Cys]-Lys(iPr)-NH₂、シクロ(イソインドール) [Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-Cys]-Lys(iPr)-NH₂、シクロ(イソインドールN^a-S) [Lys(Cys(Acid))-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH₂、シクロ(Me-イソインドールN^a-S) [Lys(Cys(Acid))-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH₂、シクロ(NO₂-イソインドールN^a-S) [Lys(Cys(Acid))-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH₂、およびシクロ(NO₂-イソインドールN^a-S) [Lys(Cys(Acid))-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-hCys]-Lys(iPr)-NH₂でない。

30

40

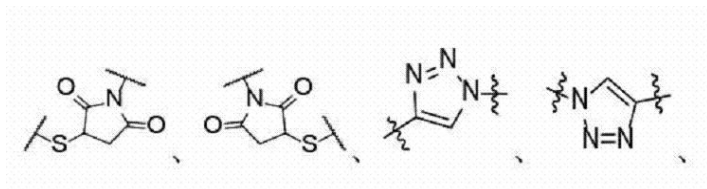
【0297】

式Cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{C10a} は、 $R^{C10b}-R^{C10c}-[リ$
ンカー]- R^X_{n1} または R^{C10d} であり、式中、

R^{C10b} は、直鎖の $C_1\sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニルであり、ここでは $C_2\sim C_5$ 中の0~2個の炭素は、独立に、N、S、および/またはOのヘテロ原子で置換され、

50

R^{C10c} は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)-NH-$ 、 $-Se-$ 、 $-Se(O)-$ 、 $-Se(O)_2-$ 、 $-NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-OP(O)(O^-)O-$ 、 $-$ ホスファミド $-$ 、 $-$ チオホスホジエステル $-$ 、 $-S-$ テトラフルオロフェニル $-S-$ 、
【化58】



10

またはポリエチレングリコールであり、また

R^{C10d} は、

直鎖の $C_1 \sim C_5$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ 中の0～2個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、これはCが、 $-SH$ 、 $-OH$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-S-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-$ (フェニル)、 $-S-C(O)-$ (フェニル)、 $-O-C(O)-$ (フェニル)、 $-NH-(CH_3)_1 \sim 2$ 、 $-NH_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2 \sim 3$ 、 $-S-CH_3$ 、または $-O-CH_3$ から選択される一つの置換基で置換されていてもよく、

20

分枝の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_{10}$ 中の0～3個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、または

$R^{C10e} R^{C10f}$ であり、式中、 R^{C10e} は、直鎖 $C_1 \sim C_3$ アルキルであって、 C_2 アルキルまたは C_3 アルキルは、N、S、またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、式中、 R^{C10f} は、

30

5または6員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換されていてもよいものである、5または6員の芳香族環であるか、または

縮合二環式または縮合三環式のアリール基であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、またハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{C10g}$ 、アミノ、 $-NHR^{C10g}$ 、および／または $N(R^{C10g})_2$ から独立に選択される一以上の基で置換されていてもよく、式中、 R^{C10g} は、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキルである、縮合二環式または縮合三環式のアリール基である。

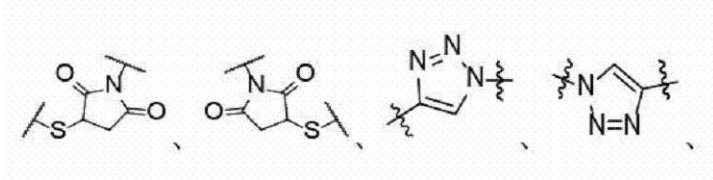
40

【0298】

式Cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{C10a} は、 $R^{C10b}-R^{C10c}-$ [リンカー] $-R^X_{n1}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{C10b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニルである。いくつかの実施形態では、 R^{C10b} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルである。いくつかの実施形態では、 R^{C10c} は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、

50

【化 5 9】



またはポリエチレングリコールである。いくつかの実施形態では、 R^{C10c} は、 $-NH-C(O)-$ または $-N(CH_3)C(O)-$ である。

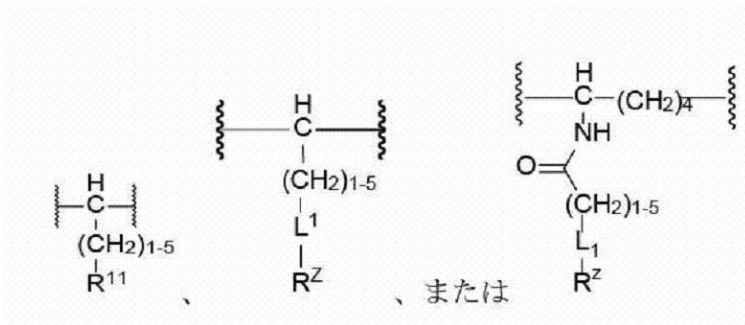
【0299】

いくつかの実施形態では、リンカーは、 X^1L^1 、 $X^1L^1X^1L^1$ 、または $X^1L^1X^1L^1X^1L^1$ であり、

【0300】

X^1 は、各々独立に、 $-CH_2-$ 、

【化 6 0】



であり、

【0301】

L^1 は、各々独立に、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、または $-C(O)-N(CH_3)-$ であり、

【0302】

R^{11} は、各々独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、また

【0303】

R^Z は、各々独立に、アルブミンバインダーである。

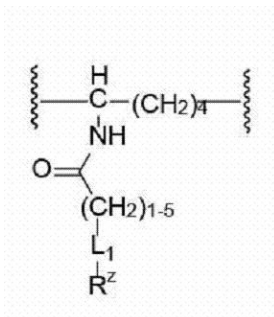
【0304】

いくつかの実施形態では、リンカーは、 $X^1aL^1aX^1bL^1b$ であり、

【0305】

X^1a は、

【化 6 1】



であり、

【0306】

10

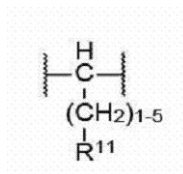
20

30

40

50

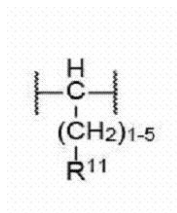
L^{1a} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ であり、
 【0307】
 X^{1b} は、
 【化62】



10

であり、また

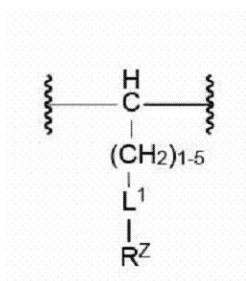
【0308】
 L^{1b} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ である。
 【0309】
 いくつかの実施形態では、リンカーは、 $X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$ であり、
 【0310】
 X^{1a} は、
 【化63】



20

であり、

【0311】
 L^{1a} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ であり、
 【0312】
 X^{1b} は、
 【化64】



30

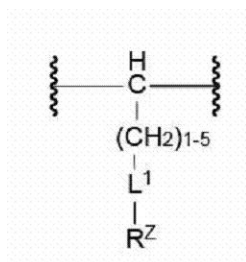
であり、また

【0313】
 L^{1b} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ である。
 【0314】
 いくつかの実施形態では、リンカーは、 $X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$ であり、
 【0315】
 X^{1a} は、

40

50

【化 6 5】



であり、

10

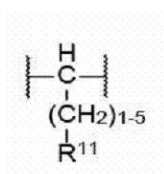
【0 3 1 6】

L^{1 a}は、-NH-、または-NHC(O)-であり、

【0 3 1 7】

X^{1 b}は、

【化 6 6】



20

であり、また

【0 3 1 8】

L^{1 b}は、-NH-、または-NHC(O)-である。

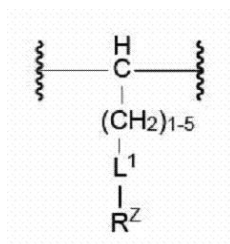
【0 3 1 9】

いくつかの実施形態では、リンカーは、X^{1 a}L^{1 a}X^{1 b}L^{1 b}X^{1 c}L^{1 c}であり、

【0 3 2 0】

X^{1 a}は、

【化 6 7】



30

であり、

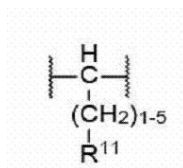
【0 3 2 1】

L^{1 a}は、-NH-、または-NHC(O)-であり、

【0 3 2 2】

X^{1 b}は、

【化 6 8】



であり、

【0 3 2 3】

L^{1 b}は、-NH-、または-NHC(O)-であり、

50

【0324】

X^{1c} は、 $-CH_2-$ であり、また

【0325】

L^{1c} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ である。

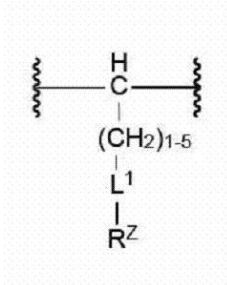
【0326】

いくつかの実施形態では、リンカーは、 $X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}X^{1c}L^{1c}$ であり、

【0327】

X^{1a} は、

【化69】



10

であり、

【0328】

L^{1a} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ であり、

20

【0329】

X^{1b} は、 $-CH_2-$ であり、

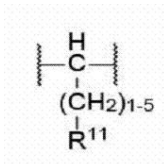
【0330】

L^{1b} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ であり、

【0331】

X^{1c} は、

【化70】



30

であり、また

【0332】

L^{1c} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ である。

【0333】

いくつかの実施形態では、 R^{C10a} は、 $-NHC(O)-$ [リンカー] $-R^{Xn1}$ であり、リンカーは、 $X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$ であり、

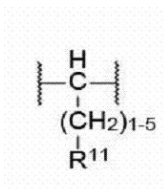
【0334】

X^{1a} は、 $C_1 \sim C_2$ アルケニルであり、 L^{1a} は、 $-NH-C(O)-$ であり、 X^{1b} は

40

、

【化71】



であり、また L^{1b} は、 $-NH-$ であり、また R^{11} は、独立に、カルボン酸、スルホン

50

酸、スルフィン酸、またはリン酸である。

【0335】

いくつかの実施形態では、 R^{11} は、スルホン酸 ($-SO_3H$) である。

【0336】

式Cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{C10a} は、 R^{C10d} である。

【0337】

式Cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{C10d} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ 中の0~2個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、これはCが、 $-SH$ 、 $-OH$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-S-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-(フェニル)$ 、 $-S-C(O)-(フェニル)$ 、 $-O-C(O)-(フェニル)$ 、 $-NH-(CH_3)_{1 \sim 2}$ 、 $-NH_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_{2 \sim 3}$ 、 $-S-CH_3$ 、および $-O-CH_3$ からなる群から選択される一個の置換基で置換されていてもよい。

10

【0338】

式Cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{C10d} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、これはCが、 $-SH$ 、 $-OH$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-S-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-(フェニル)$ 、 $-S-C(O)-(フェニル)$ 、 $-O-C(O)-(フェニル)$ 、 $-NH-(CH_3)_{1 \sim 2}$ 、 $-NH_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_{2 \sim 3}$ 、 $-S-CH_3$ 、および $-O-CH_3$ からなる群から選択される一個の置換基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^{C10d} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、これはCが、 $-SH$ 、 $-OH$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-S-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-(フェニル)$ 、 $-S-C(O)-(フェニル)$ 、 $-O-C(O)-(フェニル)$ 、 $-NH-(CH_3)_{1 \sim 2}$ 、 $-NH_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_{2 \sim 3}$ 、 $-S-CH_3$ 、および $-O-CH_3$ からなる群から選択される一個の置換基で置換されていてもよい。

20

【0339】

式Cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{C10d} は、分枝の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_{10}$ 中の0~3個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{C10d} は、分枝の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^{C10d} は、分枝 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである。

30

【0340】

式Cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{C10d} は、 R^{C10e} 、 R^{C10f} である。いくつかの実施形態では、 R^{C10e} は、直鎖 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{C10f} は、5または6員の芳香族環であり、式中、0~4個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される0~4個の基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{C10f} は、縮合二環式または縮合三環式のアリール基であり、式中、0~6個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、またハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{C10g}$ 、アミノ、 $-NHR^{C10g}$ 、および／または $N(R^{C10g})_2$ から独立に選択される0~6個の基で置換され、式中、 R^{C10g} は、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{C10g} は、メチルである。いくつかの実施形態では、縮合二環式または縮合三環式のアリール基の各環は、独立に、4、5、または6個の環炭素を有し、式中、0~3個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されており、このような実施形態は、上記に規定されるように置換または非置換であり得る。

40

【0341】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ は、(

50

10

20

30

40

50

50

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 hTyr 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Lys(iPr) 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 D-Arg 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 2-Nal 残基または $(4\text{-NH}_2)\text{Phe}$ 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Gly 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 D-アミノ酸 残基を形成し、式中、 R^{A7a} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキエニルであり、また $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Lys(iPr) 残基を形

10

20

30

40

50

50

50

50

50

式 A の化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Tyr 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形

成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{D}-\text{Arg}$ 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $2-\text{Nal}$ 残基または $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{D}-\text{His}$ 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{D}-\text{アミノ酸}$ 残基を形成し、式中、 R^{A7a} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキエニルであり、また $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成する。これらの実施形態のうちのいくつかでは、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $2-\text{Nal}$ 残基を形成する。これらの実施形態のうちのいくつかでは、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 残基を形成する。

【0351】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Tyr 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{D}-\text{Arg}$ 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $(2-\text{Ant})\text{Ala}$ 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Gly 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{D}-\text{アミノ酸}$ 残基を形成し、式中、 R^{A7a} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキエニルであり、また $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成する。これらの実施形態のうちのいくつかでは、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $2-\text{Nal}$ 残基を形成する。これらの実施形態のうちのいくつかでは、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 残基を形成する。

【0352】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Tyr 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{D}-\text{Arg}$ 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $2-\text{Nal}$ 残基または $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{D}-\text{Ala}$ 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{D}-\text{アミノ酸}$ 残基を形成し、式中、 R^{A7a} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキエニルであり、また $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成する。これらの実施形態のうちのいくつかでは、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $2-\text{Nal}$ 残基を形成する。これらの実施形態のうちのいくつかでは、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 残基を形成する。

【0353】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Tyr 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{D}-\text{Arg}$ 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{D}-\text{アミノ酸}$ 残基を形成し、式中、 R^{A7a} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキエニルであり、また $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成する。これらの実施形態のうちのいくつかでは、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Gly 残基を形成する。これらの実施形態のうちのいくつかでは、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{D}-\text{Ala}$ 残基を形成する。これらの実施形態のうちのいくつかでは、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $2-\text{Nal}$ 残基を形成する。これらの実施形態のうちのいくつかでは、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 残基を形成する。これらの実施形態のうちのいくつかでは、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A1a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Phe 残基を形成し、また R^{A10} は、存在しない。いくつかの実施形態では、 R^{A10} は、 $-\text{[リンカー]}-\text{R}^{\text{X}}_{n1}$ であり、 R^{A1e} は、直鎖 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキレニルであり、また R^{A1f} は、 $-\text{NHC}(\text{O})$ である。

【0354】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、以下の条件のうちの一以上が満たされる：

- a) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Tyr 残基を形成する、
- b) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成する、
- c) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{D}-\text{Arg}$ 残基を形成する、

d) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、2-Nal 残基を形成する、および／または

e) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Ala 残基を形成する。

【0355】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Tyr 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Lys(iPr) 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Arg 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、2-Nal 残基を形成し、また $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Ala 残基を形成する。

【0356】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Tyr 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Lys(iPr) 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Arg 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、 R^{A7a} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキエニルであり、また $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ は、 R^{9a} よりの $-\text{C}(\text{O})-$ と一緒になって、Lys(iPr) 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Gly 残基、D-Ala 残基、D-Gln 残基、または D-Asn 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A1a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Phe 残基を形成し、また R^{10A} は、存在しない。いくつかの実施形態では、 R^{A10} は、 $-\text{[リンカー]}-\text{R}^{\text{X}}_{n1}$ であり、 R^{A1e} は、直鎖 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレニルであり、また R^{A1f} は、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ である。

【0357】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Tyr 残基を形成し、 $-\text{NCH}_3-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Lys(iPr) 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Arg 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、2-Nal 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Ala を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、 R^{A7a} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキエニルであり、また $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ は、 R^{9a} よりの $-\text{C}(\text{O})-$ と一緒になって、Lys(iPr) 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ は、 R^{9a} よりの $-\text{C}(\text{O})-$ と一緒になって、アミド化される Lys(iPr) 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ は、 R^{9a} よりの $-\text{C}(\text{O})-$ と一緒になって、Lys(iPr)- NH_2 を形成する。

【0358】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Tyr 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Lys(iPr) 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Arg 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(=\text{NH})-$ は、2-Nal 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Ala を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、 R^{A7a} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキエニルであり、また $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ は、 R^{9a} よりの $-\text{C}(\text{O})-$ と一緒になって、Lys(iPr) 残基を形成する。式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Tyr 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Lys(iPr) 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Arg 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、2-Nal 残基を形成し、また骨格のアミドは、アミジンで置換され、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Ala を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、 R^{A7a} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキエニルであり、また $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ は、 R^{9a} よりの $-\text{C}(\text{O})-$ と一緒になって、Lys(iPr) 残基を形成する。式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Tyr 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{C}$

H(R^{3a}) - C(O) - は、Lys(iPr) 残基を形成し、-NH-CH(R^{4a}) - C(O) - は、D-Arg 残基を形成し、-NH-CH(R^{5a}) - C(=NH) - であって、式中、R^{5a} は、-CH₂(2-ナフチル) であり、-NH-CH(R^{6a}) - C(O) - は、D-Ala を形成し、-NH-CH(R^{A7a}) - C(O) - は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、R^{A7a} は、C₁~C₃アルキエニルであり、また -NH-CH(R^{8a}) - は、R^{9a} よりの -C(O) - と一緒になって、Lys(iPr) 残基を形成する。いくつかの実施形態では、-NH-CH(R^{8a}) - は、R^{9a} よりの -C(O) - と一緒になって、アミド化される Lys(iPr) 残基を形成する。いくつかの実施形態では、-NH-CH(R^{8a}) - は、R^{9a} よりの -C(O) - と一緒になって、Lys(iPr) - NH₂ を形成する。

10

[0359]

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、-NH-CH(R^{2a}) - C(O) - は、Tyr 残基を形成し、-NH-CH(R^{3a}) - C(O) - は、Lys(iPr) 残基を形成し、-NH-CH(R^{4a}) - C(=NH) - は、D-Arg 残基を形成し、-NH-CH(R^{5a}) - C(O) - は、2-Nal 残基を形成し、-NH-CH(R^{6a}) - C(O) - は、D-Ala を形成し、-NH-CH(R^{A7a}) - C(O) - は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、R^{A7a} は、C₁~C₃アルキエニルであり、また -NH-CH(R^{8a}) - は、R^{9a} よりの -C(O) - と一緒になって、Lys(iPr) 残基を形成する。式Aの化合物のいくつかの実施形態では、-NH-CH(R^{2a}) - C(O) - は、Tyr 残基を形成し、-NH-CH(R^{3a}) - C(O) - は、Lys(iPr) 残基を形成し、-NH-CH(R^{4a}) - C(O) - は、D-Arg 残基を形成し、また骨格のアミドはアミジンで置換され、-NH-CH(R^{5a}) - C(O) - は、2-Nal 残基を形成し、-NH-CH(R^{6a}) - C(O) - は、D-Ala を形成し、-NH-CH(R^{A7a}) - C(O) - は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、R^{A7a} は、C₁~C₃アルキエニルであり、また -NH-CH(R^{8a}) - は、R^{9a} よりの -C(O) - と一緒になって、Lys(iPr) 残基を形成する。式Aの化合物のいくつかの実施形態では、-NH-CH(R^{2a}) - C(O) - は、Tyr 残基を形成し、-NH-CH(R^{3a}) - C(O) - は、Lys(iPr) 残基を形成し、-NH-CH(R^{4a}) - C(=NH) - であって、式中、R^{4a} は、-(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂ であり、-NH-CH(R^{5a}) - C(O) - は、2-Nal 残基を形成し、-NH-CH(R^{6a}) - C(O) - は、D-Ala を形成し、-NH-CH(R^{A7a}) - C(O) - は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、R^{A7a} は、C₁~C₃アルキエニルであり、また -NH-CH(R^{8a}) - は、R^{9a} よりの -C(O) - と一緒になって、Lys(iPr) 残基を形成する。いくつかの実施形態では、-NH-CH(R^{8a}) - は、R^{9a} よりの -C(O) - と一緒になって、アミド化される Lys(iPr) 残基を形成する。いくつかの実施形態では、-NH-CH(R^{8a}) - は、R^{9a} よりの -C(O) - と一緒になって、Lys(iPr) - NH₂ を形成する。

20

30

[0360]

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、-NH-CH(R^{2a}) - C(O) - は、Tyr 残基を形成し、-NH-CH(R^{3a}) - C(=NH) - は、Lys(iPr) 残基を形成し、-NH-CH(R^{4a}) - C(O) - は、D-Arg 残基を形成し、-NH-CH(R^{5a}) - C(O) - は、2-Nal 残基を形成し、-NH-CH(R^{6a}) - C(O) - は、D-Ala を形成し、-NH-CH(R^{A7a}) - C(O) - は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、R^{A7a} は、C₁~C₃アルキエニルであり、また -NH-CH(R^{8a}) - は、R^{9a} よりの -C(O) - と一緒になって、Lys(iPr) 残基を形成する。式Aの化合物のいくつかの実施形態では、-NH-CH(R^{2a}) - C(O) - は、Tyr 残基を形成し、-NH-CH(R^{3a}) - C(O) - は、Lys(iPr) 残基を形成し、また骨格のアミドはアミジンで置換され、-NH-CH(R^{4a}) - C(O) - は、D-Arg 残基を形成し、-NH-CH(R^{5a}) - C(O) - は、2-Nal 残基を形成し、-NH-CH(R^{6a}) - C(O) - は、D-Ala を形成し、-NH

40

50

$-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}7\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、 $\text{R}^{\text{A}7\text{a}}$ は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキエニルであり、また $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{8a}})-$ は、 R^{9a} よりの $-\text{C}(\text{O})-$ と一緒にあって、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成する。式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{2a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Tyr 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{3a}})-\text{C}(=\text{NH})-$ であり、式中、 R^{3a} は、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{iPr})$ であり、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{4a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、D- Arg 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{5a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、2- Nal 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{6a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、D- Ala を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}7\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、 $\text{R}^{\text{A}7\text{a}}$ は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキエニルであり、また $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{8a}})-$ は、 R^{9a} よりの $-\text{C}(\text{O})-$ と一緒にあって、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{8a}})-$ は、 R^{9a} よりの $-\text{C}(\text{O})-$ と一緒にあって、アミド化される $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{8a}})-$ は、 R^{9a} よりの $-\text{C}(\text{O})-$ と一緒にあって、 $\text{Lys}(\text{iPr})-\text{NH}_2$ を形成する。

10

20

30

40

50

【0361】

式Bの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{2a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Tyr 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{3a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{4a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、D- Arg 残基を形成し、また $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{8a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成する。これらの実施形態のうちのいくつかでは、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{6a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Gly 残基、D- Ala 残基、D- Gln 残基、またはD- Asn 残基を形成し、また $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{5a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、2- Nal 残基、(2- Ant) Ala 残基、または(4- NH_2) Phe 残基を形成する。

【0362】

式Bの化合物の複数の実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{2a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Tyr 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{3a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{4a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、D- Arg 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{5a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、2- Nal 残基を形成し、また $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{6a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、D- Ala を形成する。

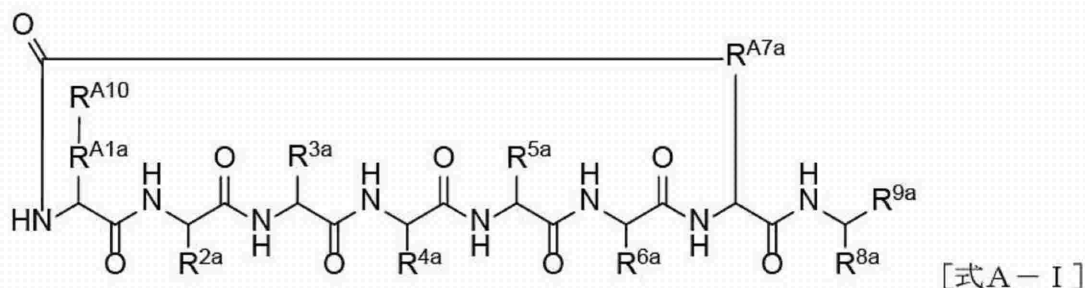
【0363】

式Cの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{2a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 Tyr 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{3a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、 $\text{Lys}(\text{iPr})$ 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{4a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、D- Arg 残基を形成し、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{5a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、2- Nal 残基を形成し、また $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{6a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、D- Ala を形成する。

【0364】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、以下の式A-Iの構造またはその塩もしくは溶媒和物を有する。

【化72】



【0365】

式中、

【0366】

R^{2a} は、 $-(CH_2)-(R^{2b})-(\text{フェニル})$ であり、式中、 R^{2b} は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ であり、式中、フェニルは、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O$ -フェニルで4位が置換されていてもよく、またはハロゲンまたは $-OH$ で3位が置換されていてもよく、式中、各 R^{2c} は、独立に、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基であり、

【0367】

R^{3a} は、 $R^{3b}R^{3c}$ であり、式中、 R^{3b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、式中、 R^{3c} は、 $-N(R^{3d})_2 \sim 3$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{3d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

10

【0368】

R^{4a} は、 $R^{4b}R^{4c}$ であり、式中、 R^{4b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、式中、 R^{4c} は、 $-N(R^{4d})_2 \sim 3$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{4d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

【0369】

R^{5a} は、 $-(CH_2)_{1 \sim 3}-R^{5b}$ であり、式中、 R^{5b} は、

20

【0370】

フェニルであって、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O$ -フェニルでの4位の置換、ハロゲンまたは $-OH$ での3位の置換、および／またはハロゲンまたは $-OH$ での5位の置換、のうちの一つ以上で置換されていてもよいフェニルであり、

【0371】

縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であって、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{5c}$ 、アミノ、 $-NHR^{5c}$ 、および／または $N(R^{5c})_2$ のうちの一個以上で置換されていてもよい、縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であり、また

30

【0372】

式中、 R^{5c} は、各々独立に、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基であり、

【0373】

R^{6a} は、メチル、エチル、 $-C \equiv CH$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-R^{6b}-OH$ 、 $-CH_2-R^{6b}-COOH$ 、 $-CH_2-(R^{6b})_{1 \sim 3}-NH_2$ 、 $-CH_2-R^{6b}-CONH_2$ 、または $-CH_2-R^{6b}R^{6c}$ であり、式中、各 R^{6b} は、独立に、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ であり、式中、 R^{6c} は、5または6員の芳香族環であり、式中、0～3個の炭素は、N、S、および／またはOのヘテロ原子で独立に置換され、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される0～3個の基で置換されていてもよく、

40

【0374】

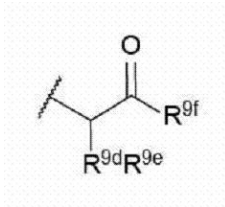
R^{8a} は、 $R^{8b}R^{8c}$ であり、式中、 R^{8b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、式中、 R^{8c} は、 $-N(R^{8d})_2 \sim 3$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{8d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

【0375】

R^{9a} は、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-CH_2-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2-C(O)-OH$ 、 $-R^{9b}-R^{9c}$ 、または $-R^{9b}-[\text{リンカー}]-R^{9x}_{n1}$ であり、式中、 R^{9b} は、 $-C(O)NH-$ であり、また R^{9c} は、

50

【化 7 3】



であり、式中、 R^{9d} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、 R^{9e} は、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、リン酸、アミノ、グアニジノ、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-S-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $NH-C(O)-(フェニル)$ 、 $-S-C(O)-(フェニル)$ 、 $-O-C(O)-(フェニル)$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、またはフェニルであり、また R^{9f} は、アミノまたは $-OH$ であり、

【0376】

R^{A7a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレニルであり、

【0377】

R^{A10} は、存在しないか、または $-[リンカー]-R^{X_{n1}}$ であり、

【0378】

R^{A10} が存在しない場合には、 R^{A1a} は、

【0379】

直鎖の $C_1 \sim C_5$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ 中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、これはCが、 $-SH$ 、 $-OH$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-S-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-(フェニル)$ 、 $-S-C(O)-(フェニル)$ 、 $-O-C(O)-(フェニル)$ 、 $-NH-(CH_3)_{1 \sim 2}$ 、 $-NH_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_{2 \sim 3}$ 、 $-S-CH_3$ 、または $-O-CH_3$ から選択される一個の置換基で置換されていてもよく、

【0380】

分枝の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_{10}$ 中の0～3個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されるものであり、または

【0381】

$R^{A1b}R^{A1c}$ であり、式中、 R^{A1b} は、直鎖 $C_1 \sim C_3$ アルキレニルであり、式中、 C_2 アルキレニルまたは C_3 アルキレニルは、N、S、またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、式中、 R^{A1c} は、

【0382】

5または6員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換されていてもよいものである、5または6員の芳香族環であるか、または

【0383】

縮合二環式または縮合三環式のアリール基であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、またハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{A1d}$ 、アミノ、 $-NHR^{A1d}$ 、および／または $N(R^{A1d})_2$ から独立に選択される一以上の基で置換されていてもよく、式中、各 R^{A1d} は、独立に $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基である、縮合二環式または縮合三環式のアリール基であり、

【0384】

R^{A10} が $-[リンカー]-R^{X_{n1}}$ である場合には、 R^{A1a} は、 $R^{A1e}R^{A1f}$ であり、式中、 R^{A1e} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ 中の0～2個の炭素は、独立に、N、S、およ

10

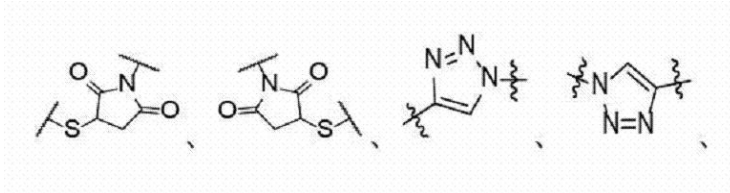
20

30

40

50

び／またはOのヘテロ原子で置換され、また R^{A1f} は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-O-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-S(O)-NH-$ 、 $-Se-$ 、 $-Se(O)-$ 、 $-Se(O)_2-$ 、 $-NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-OP(O)(O^-)O-$ 、 $-ホスファミド-$ 、 $-チオホスホジエステル-$ 、 $-S-$ テトラフルオロフェニル $-S-$ 、
【化74】



10

またはポリエチレングリコールであり、

【0385】

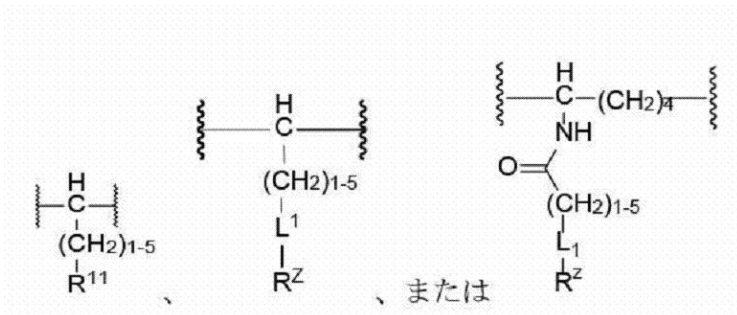
リンカーは、 X^1L^1 、 $X^1L^1X^1L^1$ 、または $X^1L^1X^1L^1X^1L^1$ であり、

【0386】

X^1 は、各々独立に、 $-CH_2-$ 、

20

【化75】



30

であり、

【0387】

L^1 は、各々独立に、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、または $-C(O)N(CH_3)-$ であり、

【0388】

R^{11} は、各々独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、また

【0389】

R^Z は、各々独立に、アルブミンバインダーであり、

【0390】

各 $n1$ は、独立に、0、1、または2であり、

【0391】

各 R^X は、アルブミンバインダー、治療的部分、蛍光標識、放射性標識基、または放射性標識され得る基であり、

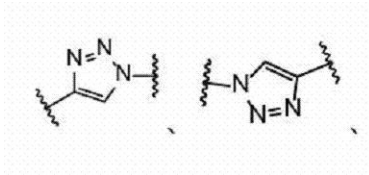
【0392】

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、独立に、

40

50

【化 7 6】



アミジン、またはチオアミドで置換され、

【0393】

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、N-メチル化され、また

【0394】

式中、C末端は、アミド化されていてもよいものである。

【0395】

式AまたはA-Iの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、Lアミノ酸残基を形成する。

【0396】

式AまたはA-Iの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、Phe残基、1-Nal残基、2-Nal残基、Tyr残基、Trp残基、Lys残基、hLys残基、Lys(Ac)残基、Dap残基、Dab残基、またはOrn残基を形成する。式Aの化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A}1\text{a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、L-Phe残基、L-1-Nal残基、L-2-Nal残基、L-Tyr残基、L-Trp残基、L-Lys残基、L-hLys残基、L-Lys(Ac)残基、L-Dap残基、L-Dab残基、またはL-Orn残基を形成する。

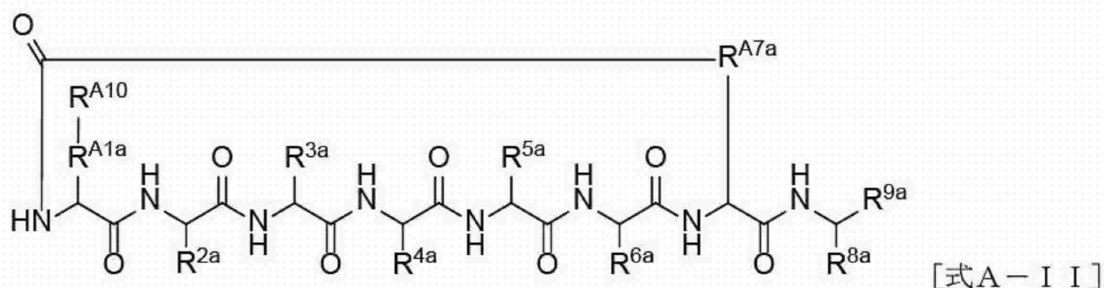
【0397】

式AまたはA-Iの化合物のいくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{A}10}$ は、 $-\text{[リンカー]}-\text{R}^{\text{X}}_{\text{n}1}$ であり、また R^{9a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、または $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ である。

【0398】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、以下の式A-IIの構造またはその塩もしくは溶媒和物を有する。

【化 7 7】



【0399】

式中、

【0400】

式A-IIの $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{2a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、Tyr残基、Phe残基、 $(4-\text{NO}_2)-\text{Phe}$ 残基、 $(4-\text{NH}_2)-\text{Phe}$ 残基、hTyr残基、 $(3-\text{I})\text{Tyr}$ 残基、Glu残基、Gln残基、またはD-Tyr残基を形成し、

【0401】

式A-IIの $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{3a}})-\text{C}(\text{O})-$ は、Lys(iPr)残基、Arg(Me)₂(非対称性)残基、またはArg(Me)残基を形成し、

【0402】

式A-I Iの $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-A r g残基またはD-h A r g残基を形成し、

【0403】

式A-I Iの $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、2-(A n t) A l a残基、2-N a l残基、T r p残基、 $(4-\text{NH}_2)$ P h e残基、h T y r残基、またはT y r残基を形成し、

【0404】

式A-I Iの $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、H i s残基、D-H i s残基、D-G l u残基、D-G l n残基、D-A l a残基、D-P h e残基、D-S e r残基、D-D a b残基、D-D a p残基を形成し、

10

【0405】

R^{8a} は、 R^{8b} R^{8c} であり、式中、 R^{8b} は、直鎖の $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルケニレニル、または $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルキニレニルであり、式中、 R^{8c} は、 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_2 \sim 3$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{8d} は、独立に、 $-\text{H}$ または直鎖もしくは分枝の $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルであり、

【0406】

R^{9a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、または $-\text{R}^{9b}-[\text{リンカー}]-\text{R}^{\text{X}}_{\text{n}1}$ であり、

【0407】

R^{9b} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ であり、

20

【0408】

$\text{R}^{\text{A}7a}$ は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキレニルであり、

【0409】

$\text{R}^{\text{A}10}$ は、存在しないか、または $-\text{[リンカー]}-\text{R}^{\text{X}}_{\text{n}1}$ であり、

【0410】

$\text{R}^{\text{A}10}$ が存在しない場合には、 $\text{R}^{\text{A}1a}$ は、直鎖 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキルであって、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OH}$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{フェニル})$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-(\text{フェニル})$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{フェニル})$ 、 $-\text{NH}-(\text{CH}_3)_1 \sim 2$ 、 $-\text{NH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \sim 3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、または $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、または分枝 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、アルケニル、またはアルキニルから選択される一つの置換基で置換されていてもよい直鎖 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキルであり、

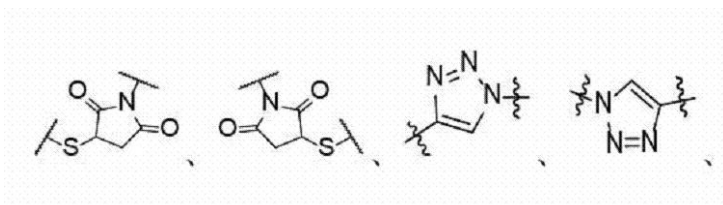
30

【0411】

$\text{R}^{\text{A}10}$ が $-\text{[リンカー]}-\text{R}^{\text{X}}_{\text{n}1}$ である場合には、 $\text{R}^{\text{A}1a}$ は、 $\text{R}^{\text{A}1e}$ $\text{R}^{\text{A}1f}$ であり、式中、 $\text{R}^{\text{A}1e}$ は、直鎖の $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルケニレニル、または $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルキニレニルであり、また $\text{R}^{\text{A}1f}$ は、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$ 、

40

【化78】



またはポリエチレングリコールであり、リンカーは、各々独立に、直鎖または分枝鎖の1

50

～10単位の $X^1 L^1$ および／または $X^1 (L^1)_2$ であり、式中、

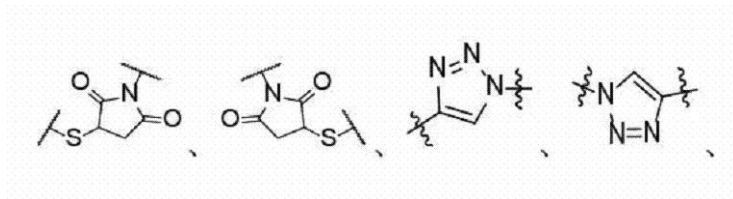
【0412】

各 X^1 は、独立に、直鎖、分枝、および／または環状の $C_1 \sim C_{15}$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_{15}$ アルキニレニルであり、式中、0～6個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ハロゲン、グアニジノ、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、および／またはリン酸のうちの一つまたは組み合わせから独立に選択される0～3個の基で置換され、

【0413】

各 L^1 は、独立に、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-O-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-S(O)-NH-$ 、 $-Se-$ 、 $-Se(O)-$ 、 $-Se(O)_2-$ 、 $-NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-OP(O)(O^-)O-$ 、 $-ホスファミド-$ 、 $-チオホスホジエステル-$ 、 $-S-$ テトラフルオロフェニル $-S-$ 、

【化79】



またはポリエチレングリコールであり、

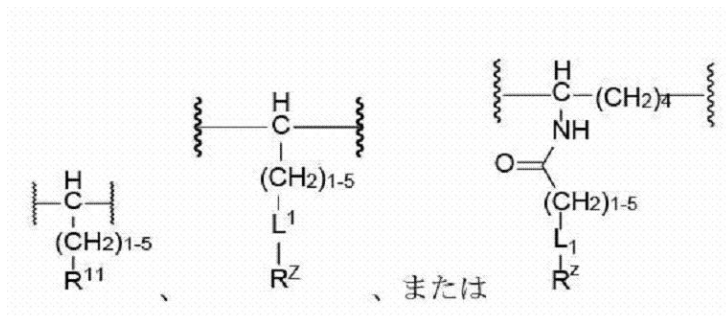
【0414】

リンカーは、 $X^1 L^1$ 、 $X^1 L^1 X^1 L^1$ 、または $X^1 L^1 X^1 L^1 X^1 L^1$ であり、

【0415】

X^1 は、各々独立に、 $-CH_2-$ 、

【化80】



であり、

【0416】

L^1 は、各々独立に、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、または $-C(O)N(CH_3)-$ であり、

【0417】

R^{11} は、各々独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、また

【0418】

R^Z は、各々独立に、アルブミンバインダーであり、

【0419】

各 n_1 は、独立に、0、1、または2であり、

【0420】

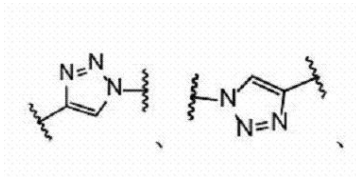
各 R^X は、アルブミンバインダー、治療的部分、蛍光標識、放射性標識基、または放射性標識され得る基であり、

【0421】

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、独立に、

【0422】

【化81】



10

アミジン、またはチオアミドで置換され、

【0423】

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、N-メチル化され、また

【0424】

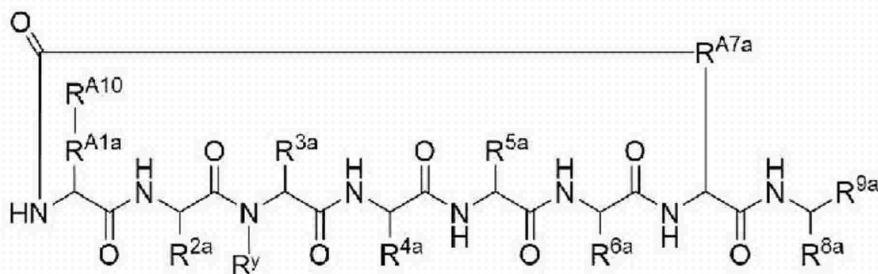
式中、C末端は、アミド化されていてもよいものである。

【0425】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、以下の式A-I I Iの構造またはその塩もしくは溶媒和物を有する。

20

【化82】



【式A-I I I】、

30

【0426】

式中、

【0427】

R^{2a} は、 $-(CH_2)-(R^{2b})-(\text{フェニル})$ であり、式中、 R^{2b} は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ であり、式中、フェニルは、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O$ -フェニルで4位が置換されていてもよく、またはハロゲンまたは $-OH$ で3位が置換されていてもよく、式中、各 R^{2c} は、独立に、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基であり、

40

【0428】

R^{3a} は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

【0429】

R^y は、水素または R^{3e} R^{3f} であり、式中、 R^{3e} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、式中、 R^{3f} は、 $-N(R^{3g})_{2 \sim 3}$ であり、式中、各 R^{3g} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

【0430】

R^{4a} は、 R^{4b} R^{4c} であり、式中、 R^{4b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、式中、 R^{4c} は、 $-N$

50

(R^{4d})_{2~3} またはグアニジノであり、式中、各 R^{4d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

【0431】

R^{5a} は、 $-(CH_2)_{1~3}-R^{5b}$ であり、式中、 R^{5b} は、

【0432】

フェニルであって、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-O$ -フェニルでの 4 位の置換、ハロゲンまたは $-OH$ での 3 位の置換、および／またはハロゲンまたは $-OH$ での 5 位の置換、のうちの一つ以上で置換されていてもよいフェニルであり、

【0433】

縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であって、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{5c}$ 、アミノ、 $-NHR^{5c}$ 、および／または $N(R^{5c})_2$ のうちの 1 以上で置換されていてもよい、縮合二環式または縮合三環式のアリールまたはヘテロアリール環であり、また

【0434】

式中、 R^{5c} は、各々独立に、 $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基であり、

【0435】

R^{6a} は、 H 、メチル、エチル、 $-C \equiv CH$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-R^{6b}-OH$ 、 $-CH_2-R^{6b}-COOH$ 、 $-CH_2-(R^{6b})_{1~3}-NH_2$ 、 $-CH_2-R^{6b}-CONH_2$ 、または $-CH_2-R^{6b}R^{6c}$ であり、式中、各 R^{6b} は、独立に、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ であり、また式中、 R^{6c} は、5 または 6 員の芳香族環であり、式中、0~3 個の炭素は、独立に、 N 、 S 、および／または O のヘテロ原子で置換され、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される 0~3 個の基で置換されていてもよく、

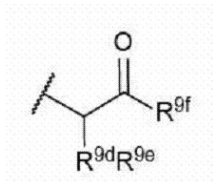
【0436】

R^{8a} は、 $R^{8b}R^{8c}$ であり、式中、 R^{8b} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、式中、 R^{8c} は、 $-N(R^{8d})_{2~3}$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{8d} は、独立に、 $-H$ または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

【0437】

R^{9a} は、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-CH_2-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2-C(O)-OH$ 、 $-R^{9b}-R^{9c}$ 、または $-R^{9b}-[リンカー]-R^{Xn1}$ であり、式中、 R^{9b} は、 $-C(O)NH-$ であり、また R^{9c} は、

【化83】



であり、式中、 R^{9d} は、直鎖または分枝の $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、 R^{9e} は、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、リン酸、アミノ、グアニジノ、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-S-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-(フェニル)$ 、 $-S-C(O)-(フェニル)$ 、 $-O-C(O)-(フェニル)$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、またはフェニルであり、また R^{9f} は、アミノまたは $-OH$ であり、

【0438】

R^{A7a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレニルであり、

【0439】

10

20

30

40

50

R^{A10} は、存在しないか、または－[リンカー]－ R^{Xn1} であり、

【0440】

R^{A10} が存在しない場合には、 R^{A1a} は、

【0441】

直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_5$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の0～2個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、これはCが、－SH、－OH、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、－NH－C(O)－CH₃、－S－C(O)－CH₃、－O－C(O)－CH₃、－NH－C(O)－(フェニル)、－S－C(O)－(フェニル)、－O－C(O)－(フェニル)、－NH－(CH₃)_{1～2}、－NH₂－CH₃、－N(CH₃)_{2～3}、－S－CH₃、または－O－CH₃から選択される一個の置換基で置換されていてもよく、

10

【0442】

分枝の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、式中、 $C_2 \sim C_{10}$ 中の0～3個の炭素は、独立に、一以上のN、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されるものであり、または $R^{A1b}R^{A1c}$ であり、式中、 R^{A1b} は、直鎖 $C_1 \sim C_3$ アルキレニルであり、式中、 C_2 アルキレニルまたは C_3 アルキレニルは、N、S、またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、式中、 R^{A1c} は、

【0443】

5または6員の芳香族環であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、アミノ、および／またはハロゲンから独立に選択される一以上の基で置換されていてもよいものである、5または6員の芳香族環であるか、または

20

【0444】

縮合二環式または縮合三環式のアリール基であって、式中、一以上の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換されていてもよく、またハロゲン、－OH、－OR^{A1d}、アミノ、－NHR^{A1d}、および／またはN(R^{A1d})₂から独立に選択される一以上の基で置換されていてもよく、式中、各 R^{A1d} は、独立に $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝のアルキル基である、縮合二環式または縮合三環式のアリール基であり、

【0445】

R^{A10} が、－[リンカー]－ R^{Xn1} である場合には、 R^{A1a} は、 $R^{A1e}R^{A1f}$ であり、式中、

30

【0446】

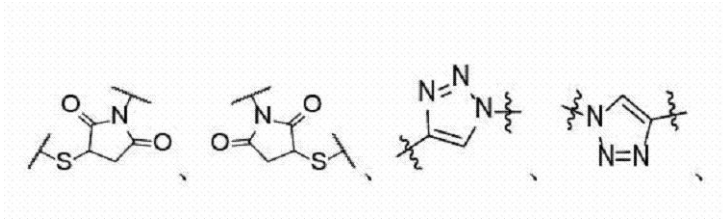
R^{A1e} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニル中の0～2個の炭素は、独立に、N、S、および／またはOのヘテロ原子で置換され、

【0447】

R^{A1f} は、－NH－C(O)－、－C(O)－、－O－、－C(O)NH－、－C(O)－N(CH₃)－、－NHC(S)－、－C(S)NH－、－N(CH₃)C(S)－、－C(O)N(CH₃)－、－N(CH₃)C(O)－、－C(S)N(CH₃)－、－NHC(S)NH－、－NHC(O)NH－、－S－、－S(O)－、－S(O)－O－、－S(O)₂－、－S(O)₂－O－、－S(O)₂－NH－、－S(O)－NH－、－Se－、－Se(O)－、－Se(O)₂－、－NHNHC(O)－、－C(O)NHNH－、－OP(O)(O[－])O－、－ホスファミド－、－チオホスホジエステル－、－S－テトラフルオロフェニル－S－、

40

【化 8 4】



またはポリエチレングリコールであり、

【0 4 4 8】

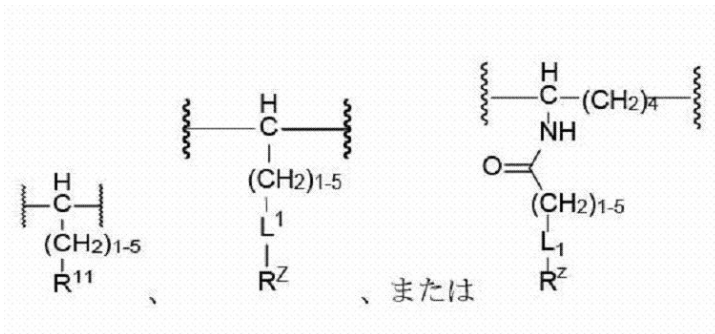
10

リンカーは、 $X^1 L^1$ 、 $X^1 L^1 X^1 L^1$ 、または $X^1 L^1 X^1 L^1 X^1 L^1$ であり、

【0 4 4 9】

X^1 は、各々独立に、 $-CH_2-$ 、

【化 8 5】



20

であり、

【0 4 5 0】

L^1 は、各々独立に、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、または $-C(O)N(CH_3)-$ であり、

【0 4 5 1】

R^{11} は、各々独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、

30

【0 4 5 2】

R^Z は、各々独立に、アルブミンバインダーであり、

【0 4 5 3】

各 n_1 は、独立に、0、1、または 2 であり、

【0 4 5 4】

各 R^X は、アルブミンバインダー、治療的部分、蛍光標識、放射性標識基、または放射性標識され得る基であり、

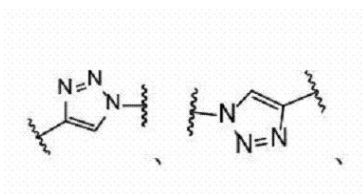
【0 4 5 5】

式中、0～3 個のペプチド骨格のアミドは、独立に、

40

【0 4 5 6】

【化 8 6】



アミジン、またはチオアミドで置換され、

【0 4 5 7】

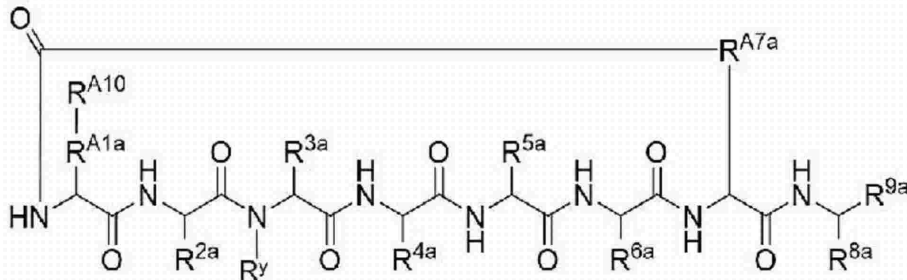
50

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、N-メチル化され、また
【0458】

式中、C末端は、アミド化されていてもよいものである。
【0459】

式Aの化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、以下の式A-I Vの構造またはその塩もしくは溶媒和物を有する。

【化87】



[式A-I V]、

【0460】

式中、

【0461】

式A-I Vの $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ は、Tyr残基、Phe残基、(4- NO_2)-Phe残基、(4- NH_2)-Phe残基、hTyr残基、(3-I)Tyr残基、Glu残基、Gln残基、またはD-Tyr残基を形成し、

【0462】

式A-I Vの $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ は、D-Arg残基またはD-hArg残基を形成し、

【0463】

式A-I Vの $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ は、2-(Ant)Ala残基、2-Nal残基、Trp残基、(4- NH_2)Phe残基、hTyr残基、またはTyr残基を形成し、

【0464】

式A-I Vの $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ は、His残基、D-His残基、D-Glu残基、D-Gln残基、D-Ala残基、D-Phe残基、D-Ser残基、D-Dab残基、D-Dap残基を形成し、

【0465】

R^{3a} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキルであり、

【0466】

R^y は、水素または $\text{R}^{3e}\text{R}^{3f}$ であり、式中、 R^{3e} は、直鎖 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレニルであり、式中、 R^{3f} は、 $-\text{N}(\text{R}^{3g})_2 \sim 3$ であり、式中、各 R^{3g} は、独立に、 $-\text{H}$ または直鎖もしくは分枝の $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルであり、

【0467】

R^{8a} は、 $\text{R}^{8b}\text{R}^{8c}$ であり、式中、 R^{8b} は、直鎖の $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキレニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルケニレニル、または $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルキニレニルであり、式中、 R^{8c} は、 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_2 \sim 3$ またはグアニジノであり、式中、各 R^{8d} は、独立に、 $-\text{H}$ または直鎖もしくは分枝の $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルであり、

【0468】

R^{9a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、または $-\text{R}^{9b}-[\text{リンカー}]-\text{R}^{\text{X}}_{n1}$ であり、

【0469】

R^{9b} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ であり、

10

20

30

40

50

【0470】

R^{A7a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレニルであり、

【0471】

R^{A10} は、存在しないか、または $-[\text{リンカー}] - R^{X_{n1}}$ であり、

【0472】

R^{A10} が存在しない場合には、 R^{A1a} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキルであって、 $-SH$ 、 $-OH$ 、アミノ、カルボキシ、グアニジノ、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-S-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-C(O)-(フェニル)$ 、 $-S-C(O)-(フェニル)$ 、 $-O-C(O)-(フェニル)$ 、 $-NH-(CH_3)_{1 \sim 2}$ 、 $-NH_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_{2 \sim 3}$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、または分枝の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル、アルケニル、またはアルキニルから選択される一つの置換基で置換されていてもよい直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

10

【0473】

R^{A10} が、 $-[\text{リンカー}] - R^{X_{n1}}$ である場合には、 R^{A1a} は、 R^{A1e} 或 R^{A1f} であり、式中、

【0474】

R^{A1e} は、直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニレニル、または $C_2 \sim C_5$ アルキニレニルであり、ここでは $C_2 \sim C_5$ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニル中の 0 ～ 2 個の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換され、

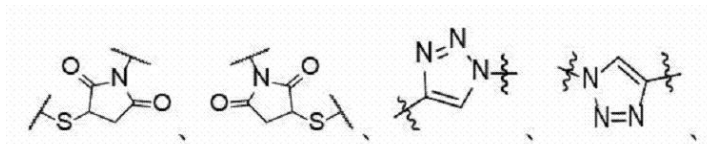
20

【0475】

R^{A1f} は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(S)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(S)N(CH_3)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-O-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-S(O)-NH-$ 、 $-Se-$ 、 $-Se(O)-$ 、 $-Se(O)_2-$ 、 $-NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-OP(O)(O^-)O-$ 、 $-ホスファミド-$ 、 $-チオホスホジエステル-$ 、 $-S-テトラフルオロフェニル-S-$ 、

【化88】

30



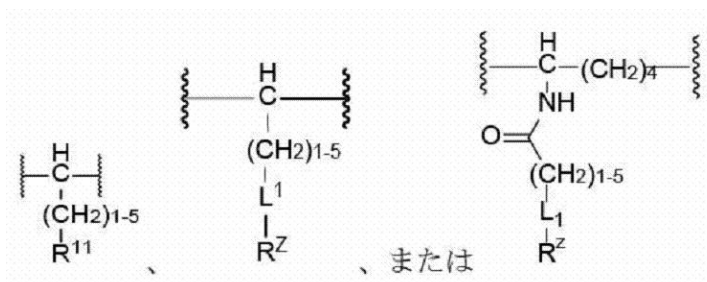
またはポリエチレングリコールであり、

【0476】

リンカーは、 $X^1 L^1$ 、 $X^1 L^1 X^1 L^1$ 、または $X^1 L^1 X^1 L^1 X^1 L^1$ であり、 X^1 は、各々独立に、 $-CH_2-$ 、

【化89】

40



であり、

50

L^1 は、各々独立に、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、または $-C(O)N(CH_3)-$ であり、

【0477】

R^{11} は、各々独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、また

【0478】

R^Z は、各々独立に、アルブミンバインダーであり、

【0479】

各 n_1 は、独立に、0、1、または2であり、

【0480】

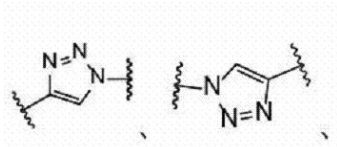
各 R^X は、アルブミンバインダー、治療的部分、蛍光標識、放射性標識基、または放射性標識され得る基であり、

【0481】

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、独立に、

【0482】

【化90】



アミジン、またはチオアミドで置換され、

【0483】

式中、0～3個のペプチド骨格のアミドは、N-メチル化され、また

【0484】

式中、C末端は、アミド化されていてもよいものである。

【0485】

式A、A-I I I、またはA-I Vの化合物のいくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ は、Tyr残基を形成し、 $-NH-CH(R^{4a})-C(O)-$ は、D-Arg残基を形成し、 $-NH-CH(R^{5a})-C(O)-$ は、2-Nal残基を形成し、 $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-$ は、D-Alaを形成し、 $-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-$ は、D-アミノ酸残基を形成し、式中、 R^{A7a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキエニルであり、また $-NH-CH(R^{8a})-$ は、 R^{9a} よりの $-C(O)-$ と一緒になって、Lys(iPr)残基を形成し、また式中、 R^Y は、 $-(CH_2)_4-NH-(iPr)$ であり、また R^{3a} は、 $-CH_3$ である。

【0486】

式Aについて本明細書で考察される様々な実施形態はまた、式A-I、A-I I、A-I I I、および／またはA-I Vの化合物にも適用することができる。

【0487】

式A、A-I、A-I I、A-I I I、A-I V、B、またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-$ は、Gly残基、D-Ala残基、D-Gln残基、またはD-Asn残基を形成する。

【0488】

式A、A-I、A-I I、A-I I I、A-I V、B、またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 $-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-$ は、Phe残基を形成し、また R^{A10} は、存在しない。いくつかの実施形態では、 R^{A10} は、 $-[リンカー]-R^{X_{n1}}$ であり、 R^{A1e} は、直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキレニルであり、また R^{A1f} は、 $-NH-C(O)-$ である。

【0489】

「[リンカー]」という用語は、リンカーを表し、これは任意のリンカーであり得る。

10

20

30

40

50

非限定的な例としては、ペプチドおよびポリエチレングリコール系のリンカーが挙げられる。

【0490】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 R^X_{n1} 中の各 $n1$ は、独立に、0、1、または2である。いくつかの実施形態では、各 $n1$ は、0である。いくつかの実施形態では、各 $n1$ は、1である。いくつかの実施形態では、各 $n1$ は、2である。いくつかの実施形態では、各 $n1$ は、同じである。いくつかの実施形態では、各 $n1$ は、異なっている。

【0491】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはCの化合物のいくつかの実施形態では、各 R^X は、アルブミンバインダー、治療的部分、蛍光標識、放射性標識基、または放射性標識され得る基である。いくつかの実施形態では、各 R^X は、治療的部分、蛍光標識、放射性標識基、または放射性標識され得る基である。

10

【0492】

本開示はまた、表2から選択される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む化合物のうちの一つ以上に関するものであり、該化合物は、随意にリンカーを介して、放射性標識基、放射性標識され得る基、またはアルブミン結合基に結合されていてもよい。一実施形態では、本開示の化合物は、随意に一以上のリンカーを介して、金属キレート剤および／またはアルブミンバインダーに結合される。一実施形態では、本開示の化合物は、随意に一以上のリンカーを介して、金属キレート剤およびアルブミンバインダーに結合される。

20

【0493】

本開示はまた、表2から選択される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物のうちの一以上に関するものであり、該化合物は、随意にリンカーを介して、放射性標識基、放射性標識され得る基、またはアルブミン結合基に結合されていてもよい。一実施形態では、本開示の化合物は、随意に一以上のリンカーを介して、金属キレート剤および／またはアルブミンバインダーに結合される。一実施形態では、本開示の化合物は、随意に一以上のリンカーを介して、金属キレート剤およびアルブミンバインダーに結合される。

【0494】

30

40

50

【表 2】

表 2：例示的な化合物

シクロ [Lys-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys-Tyr-NMe-Lys (iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys-NH ₂ -Tyr-NMe-Lys (iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys (ivDde)-Tyr-NMe-Lys (iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys-Tyr-(N-イソプロピルブタン-1-アミン)-D-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	10
シクロ [Lys-NH ₂ -Tyr-(N-イソプロピルブタン-1-アミン)-D-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys (ivDde)-Tyr-(N-イソプロピルブタン-1-アミン)-D-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ (Ttn) [β-Ala (iPr)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-Cys]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ (Ttn) [D-β-Ala (iPr)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-Cys]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys-Tyr-(N-イソプロピルブタン-1-アミン)-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys-NH ₂ -Tyr-(N-イソプロピルブタン-1-アミン)-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	20
シクロ [Lys (ivDde)-Tyr-(N-イソプロピルブタン-1-アミン)-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2Nal-Ψ-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys-NH ₂ -Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2Nal-Ψ-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys (ivDde)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2Nal-Ψ-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-Ψ-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys-NH ₂ -Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-Ψ-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	30
シクロ [Lys (ivDde)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-Ψ-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys-Tyr-Lys (iPr)-Ψ-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys-NH ₂ -Tyr-Lys (iPr)-Ψ-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys (ivDde)-Tyr-Lys (iPr)-Ψ-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
Ψは下位の構造[-C(=N)-NH-]を示す	
ivDde=1-(4, 4-ジメチル-2, 6-ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン)-3-メチルブチル	
Ttn=トリブタチオニン	

10

20

30

40

【0495】

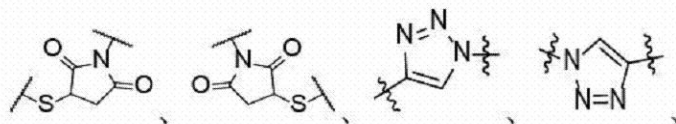
式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C、または表 2 の化合物のいくつかの実施形態では、各リンカーは、存在する場合、独立に、直鎖または分枝鎖の 1～10 単位の X¹L¹、X¹L¹X¹L¹、X¹L¹X¹L¹X¹L¹、および／または X¹(L¹)₂ であり、式中、

各 X¹は、独立に、直鎖、分枝、および／または環状の C₁～C₁₅ のアルキレニル、アルケニレニル、またはアルキニレニルであり、式中、0～6 個の炭素は、独立に、N、S、および／または O のヘテロ原子で置換され、オキソ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ハロゲン、グアニジノ、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、および／またはリン酸

50

のうちの一つまたは組み合わせから独立に選択される 0 ～ 3 個の基で置換され、
 各 L^1 は、独立に、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{Se}-$ 、 $-\text{Se}(\text{O})-$ 、 $-\text{Se}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-)\text{O}-$ 、 $-\text{ホスファミド}-$ 、 $-\text{チオホスホジエステル}-$ 、 $-\text{S}-\text{テトラフルオロフェニル}-\text{S}-$ 、
 【化 9 1】

10

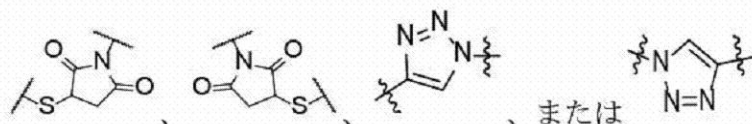


またはポリエチレングリコールである。

【0 4 9 6】

いくつかの実施形態では、各 L^1 は、独立に、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{Se}-$ 、 $-\text{Se}(\text{O})-$ 、 $-\text{Se}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-)\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{S}^-)\text{O}-$ 、
 【化 9 2】

20

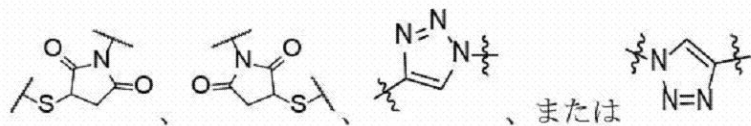


30

である。

【0 4 9 7】

いくつかの実施形態では、各 L^1 は、独立に、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、
 【化 9 3】



40

である。

【0 4 9 8】

いくつかの実施形態では、各 L^1 は、独立に、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ である。

【0 4 9 9】

いくつかの実施形態では、リンカーは、 $X^1 L^1$ であり、式中、 X^1 は、 $-(\text{CH}_2)_{1 \sim 5}-$ 、 $-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4}-$ 、または $-\text{CH}(\text{CONH}_2)-(\text{C}$

50

H_2) $0 \sim 4$ であり、また L^1 は、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、または $-C(O)N(CH_3)-$ である。

【0500】

式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C、または表 2 の化合物のいくつかの実施形態では、少なくとも一つのリンカーは、少なくとも一つのカルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸を含み、また生理学的 pH で正味の負電荷を有する。

【0501】

式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C、または表 2 の化合物のいくつかの実施形態では、少なくとも一つのリンカーは、グアニジノなどの少なくとも一つの化学基、または生理学的 pH で正味の正電荷を有するアミノ基を含む。

10

【0502】

式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C、または表 2 の化合物のいくつかの実施形態では、少なくとも一つのリンカーは、 $1 \sim 8$ 単位の $X^1 L^1$ および $0 \sim 2$ 単位の $X^1 (L^1)_2$ からなる。

【0503】

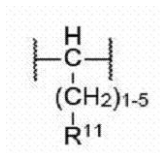
いくつかの実施形態では、各 X^1 は、独立に、直鎖、分枝、および／または環状の $C_1 \sim C_{15}$ アルキレニルである。

【0504】

いくつかの実施形態では、各 X^1 は、独立に、 $-CH_2-$ であるか、式中各 R^{11} が独立にカルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸もしくはリン酸である

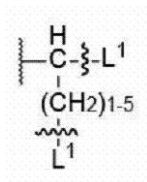
20

【化 9 4】



であるか、

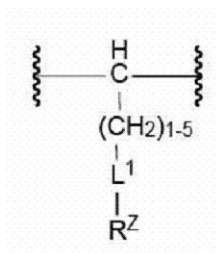
【化 9 5】



30

であるか、

【化 9 6】

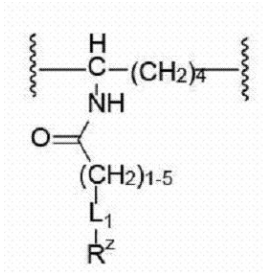


40

であるか、または

50

【化 9 7】



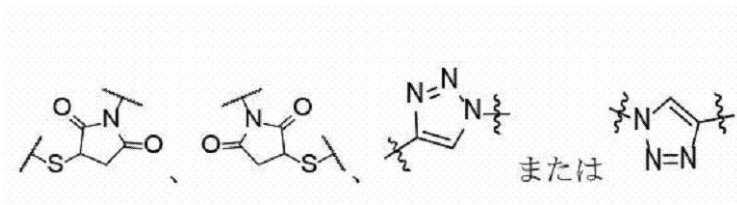
である。

10

【0505】

いくつかの実施形態では、二つの X^1 基間の各 L^1 は、独立に、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、または $-C(O)N(CH_3)-$ であり、また R^X を連結する各 L^1 は、独立に、 $-S-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、

【化 9 8】



20

である。

【0506】

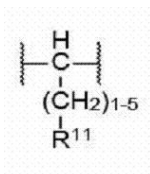
式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C、または表 2 の化合物のいくつかの実施形態では、リンカーは、 $X^1 L^1$ 、 $X^1 L^1 X^1 L^1$ 、または $X^1 L^1 X^1 L^1 X^1 L^1$ であり、式中、各 X^1 は、同一または異なっており、また各 L^1 は、同一または異なっている。

【0507】

一実施形態では、 X^1 は、

30

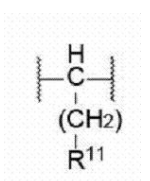
【化 9 9】



であり、式中、各 R^{11} は、独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸である。一実施形態では、 X^1 は、

【化 100】

40



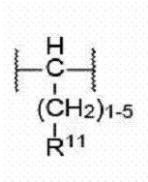
であり、式中、各 R^{11} は、独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸である。

【0508】

一実施形態では、 X^1 は、

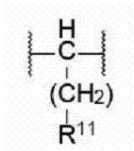
50

【化 1 0 1】



であり、式中、各 R^{11} は、独立に、グアニジノまたはアミノ基である。一実施形態では、 X^{11} は、

【化 1 0 2】

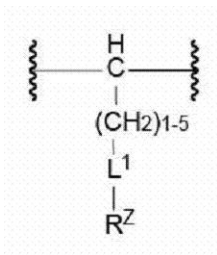


であり、式中、各 R^{11} は、独立に、グアニジノまたはアミノ基である。

【0 5 0 9】

一実施形態では、 X^{11} は、

【化 1 0 3】

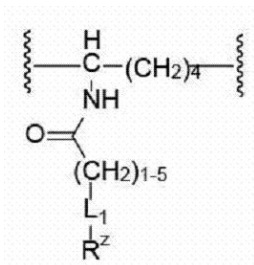


であり、式中、各 R^Z は、独立に、アルブミンバインダーである。いくつかの実施形態では、 L_1 は、 $-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、または $-C(O)-NH-$ である。

【0 5 1 0】

一実施形態では、 X^{11} は、

【化 1 0 4】

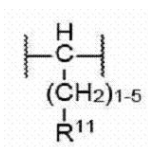


であり、式中、各 R^Z は、独立に、アルブミンバインダーである。いくつかの実施形態では、 L_1 は、 $-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、または $-C(O)-NH-$ である。

【0 5 1 1】

一実施形態では、リンカーは、 $X^{11} L^{11}$ であり、式中、 X^{11} は、

【化 1 0 5】



10

20

30

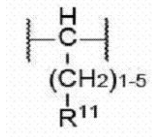
40

50

であり、式中、各 R^{11} は、独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、また L^1 は、 $-NH-$ または $-NHC(O)-$ である。

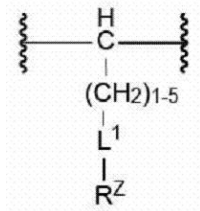
【0512】

一実施形態では、リンカーは、 $X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$ であり、式中、 X^{1a} は、
【化106】



10

であり、式中、各 R^{11} は、独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、 L^{1a} は、 $-NH-$ または $-NHC(O)-$ であり、 X^{1b} は、
【化107】

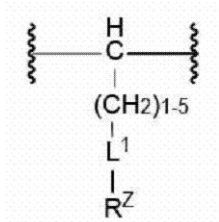


20

であり、式中、各 R^Z は、独立に、アルブミンバインダーであり、また L^{1b} は、 $-NH-$ または $-NHC(O)-$ である。いくつかの実施形態では、 L_1 は、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、または $-C(O)NH-$ である。

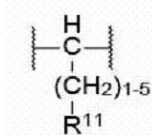
【0513】

一実施形態では、リンカーは、 $X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$ であり、式中、 X^{1a} は、
【化108】



30

であり、式中、各 R^Z は、独立に、アルブミンバインダーであり、 L^{1a} は、 $-NH-$ または $-NHC(O)-$ であり、 X^{1b} は、
【化109】



40

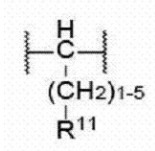
であり、式中、各 R^{11} は、独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、また L^{1b} は、 $-NH-$ または $-NHC(O)-$ である。いくつかの実施形態では、 L_1 は、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、または $-C(O)NH-$ である。

【0514】

一実施形態では、リンカーは、 $X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$ であり、式中、 X^{1a} は、

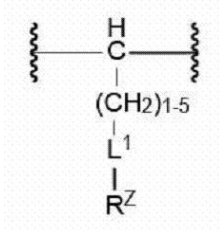
50

【化 1 1 0】



であり、式中、各 R^{11} は、独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、 L^{1a} は、 $-NH-$ または $-NHC(O)-$ であり、 X^{1b} は、

【化 1 1 1】

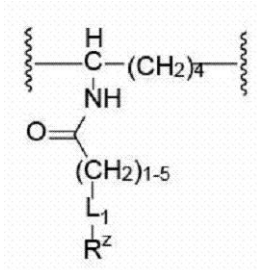


であり、式中、各 R^Z は、独立に、アルブミンバインダーであり、また L_1 は、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、または $-C(O)NH-$ であり、また L^{1b} は、 $-NH-$ または $-NHC(O)-$ である。

【0 5 1 5】

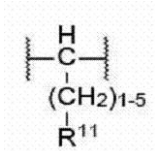
一実施形態では、リンカーは、 $X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$ であり、式中、 X^{1a} は、

【化 1 1 2】



であり、式中、各 R^Z は、独立に、アルブミンバインダーであり、また L_1 は、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、または $-C(O)NH-$ であり、 L^{1a} は、 $-NH-$ 、または $-NHC(O)-$ であり、 X^{1b} は、

【化 1 1 3】



であり、式中、各 R^{11} は、独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、また L^{1b} は、 $-NH-$ または $-NHC(O)-$ である。

【0 5 1 6】

一実施形態では、リンカーは、 $X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}X^{1c}L^{1c}$ であり、式中、 X^{1a} は、

10

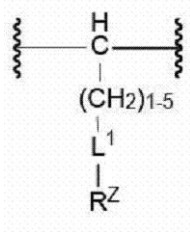
20

30

40

50

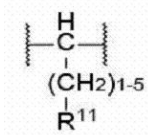
【化 1 1 4】



であり、各 R^Z は、独立に、アルブミンバインダーであり、また L_1 は、 $-NH-$ 、 $-NHCH(O)-$ 、または $-C(O)NH-$ であり、 L^{1a} は、 $-NH-$ または $-NHCH(O)-$ であり、 X^{1b} は、 $-CH_2-$ であり、 L^{1b} は、 $-NH-$ または $-NHCH(O)-$ であり、 X^{1c} は、

10

【化 1 1 5】



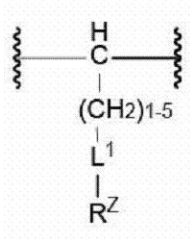
であり、式中、各 R^{11} は、独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、また L^{1c} は、 $-NH-$ または $-NHCH(O)-$ である。

20

【0 5 1 7】

一実施形態では、リンカーは、 $X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}X^{1c}L^{1c}$ であり、式中、 X^{1a} は、

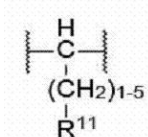
【化 1 1 6】



30

であり、各 R^Z は、独立に、アルブミンバインダーであり、また L_1 は、 $-NH-$ 、 $-NHCH(O)-$ 、または $-C(O)NH-$ であり、 L^{1a} は、 $-NH-$ または $-NHCH(O)-$ であり、 X^{1b} は、

【化 1 1 7】



40

であり、式中、各 R^{11} は、独立に、カルボン酸、スルホン酸、スルフィン酸、またはリン酸であり、 L^{1b} は、 $-NH-$ または $-NHCH(O)-$ であり、 X^{1c} は、 $-CH_2-$ であり、また L^{1c} は、 $-NH-$ または $-NHCH(O)-$ である。

【0 5 1 8】

式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C、または表 2 の化合物のいくつかの実施形態では、リンカーは、 R^{A1f} と一緒になって、直鎖または分枝のペプチドリinker (Xaa)_{1~5} を形成し、式中、各 Xaa は、独立に、タンパク質を構成するアミノ酸の残基またはタンパク質を構成しないアミノ酸の残基から選択され、また式中、各 Xaa 内のアミノ基は、メチル化されていてもよい。一実施形態では、各 Xaa

50

内のアミノ基は、N-メチル化されていてもよい。

【0519】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはC、または表2の化合物のいくつかの実施形態では、リンカーは、 R^{A1f} と一緒にあって、直鎖または分枝のペプチドリinker (Xaa)_{1~5}を形成し、式中、少なくとも一つのXaaは、システイン酸、Glu、Asp、または2-アミノアジピン酸 (2-Ad) から選択され、また式中、各Xaa内のアミノ基は、メチル化されていてもよい。一実施形態では、各Xaa内のアミノ基は、N-メチル化されていてもよい。

【0520】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはC、または表2の化合物のいくつかの実施形態では、リンカーは、 R^{A1f} と一緒にあって、システイン酸、Glu、Asp、または2-アミノアジピン酸 (2-Ad) から選択される一つのアミノ酸残基を形成し、また式中、Xaa内のアミノ基は、メチル化されていてもよい。一実施形態では、各Xaa内のアミノ基は、N-メチル化されていてもよい。

【0521】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはC、または表2の化合物のいくつかの実施形態では、リンカーは、 R^{A1f} と一緒にあって、直鎖または分枝のペプチドリinker (Xaa)_{1~5}を形成し、式中、少なくとも一つのXaaは、Dap、Dab、Orn、Arg、hArg、Agb、Agp、Acp、Pip、またはN^ε、N^ε、N^ε-トリメチル-リジンから選択され、また式中、各Xaa内のアミノ基は、メチル化されていてもよい。一実施形態では、各Xaa内のアミノ基は、N-メチル化されていてもよい。

【0522】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはC、または表2の化合物のいくつかの実施形態では、リンカーは、 R^{A1f} と一緒にあって、D-Arg、L-Arg、D-hArg、L-hArg、またはPipから選択される一つのアミノ酸残基を形成し、また式中、Xaa内のアミノ基は、メチル化されていてもよい。一実施形態では、各Xaa内のアミノ基は、N-メチル化されていてもよい。

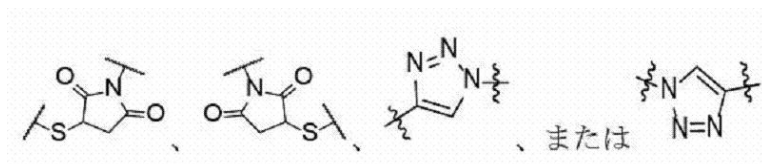
【0523】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはC、または表2の化合物のいくつかの実施形態では、少なくとも一つのリンカーは、表1に列挙されるタンパク質を構成するアミノ酸の残基および／またはタンパク質を構成しないアミノ酸の残基から選択されるアミノ酸残基の直鎖または分枝のペプチドである。

【0524】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはCの化合物のいくつかの実施形態では、リンカーの二つのX¹基間の各L¹は、メチル化され、またはメチル化されず、また式中、R^Xを連結する各L¹は、独立に、-S-、-NHCO-、-CO-NH-、-N(CH₃)CO-、-CO-N(CH₃)-、

【化118】



である。

【0525】

いくつかの実施形態では、二つのX¹基間の各L¹は、非メチル化アミドである。

【0526】

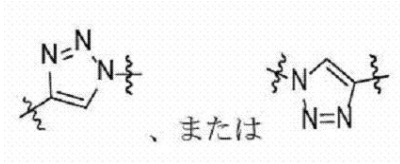
式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはC、または表2の化合物のいくつかの実施形態では、リンカーは、アミド結合を介して接続されたシステイン酸、

G l u、A s p、および／または 2-アミノアジピン酸 (2-A a d) のうちのひとつまたは組み合わせから選択される 1～3 個のアミノ酸のペプチドリンカーを形成する。いくつかの実施形態では、リンカーは、システイン酸、G l u、A s p、または 2-アミノアジピン酸 (2-A a d) から選択される一つのアミノ酸残基を形成する。いくつかの実施形態では、リンカーは、システイン酸残基である。

【0527】

いくつかの実施形態では、 R^X を連結する各 L^1 は、独立に、 $-NH C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、

【化119】



10

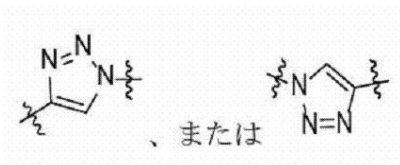
である。いくつかの実施形態では、 R^X を連結する各 L^1 は、独立に、 $-NH C(O)-$ または $-C(O)NH-$ である。

【0528】

式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C の化合物のいくつかの実施形態では、少なくとも一つの R^X は、アルブミンバインダーである。いくつかの実施形態では、アルブミンバインダーは、リンカーの L^1 に結合され、アルブミンバインダーは、 $-(CH_2)_{n2}-CH_3$ であって、式中、 $n2$ が 8～20 であるか、 $-(CH_2)_{n3}-C(O)OH$ であって、式中、 $n3$ が 8～20 であるか、または

20

【化120】



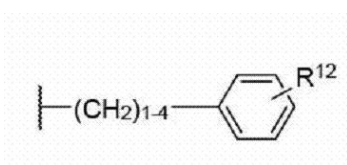
であって、式中、 $n4 = 1 \sim 4$ であり、また R^{12} が、I、Br、F、Cl、H、OH、 OCH_3 、 NH_2 、 NO_2 、または CH_3 である。

30

【0529】

式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C の化合物のいくつかの実施形態では、少なくとも一つの R^X は、アルブミンバインダーであり、アルブミンバインダーは、リンカーの L^1 に結合され、またアルブミンバインダーは、 $-(CH_2)_{8 \sim 20}-CH_3$ 、 $-(CH_2)_{8 \sim 20}-C(O)OH$ 、または

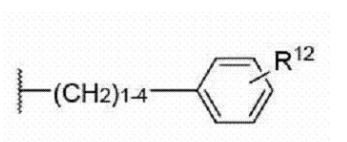
【化121】



40

であり、式中、 R^{12} は、I、Br、F、Cl、H、OH、 OCH_3 、 NH_2 、 NO_2 、または CH_3 である。いくつかの実施形態では、アルブミンバインダーは、

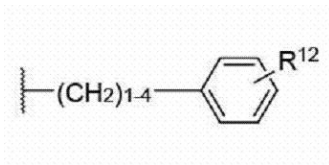
【化122】



であり、式中、 R^{12} は、I、Br、F、Cl、H、OH、 OCH_3 、 NH_2 、 NO_2 、

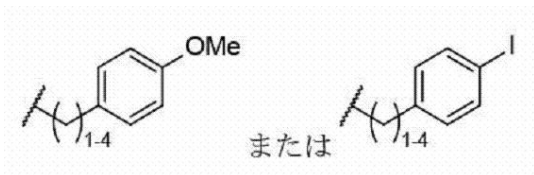
50

または CH_3 である。いくつかの実施形態では、アルブミンバインダーは、
【化 1 2 3】



であり、式中、 R^{12} は、 I 、 Br 、 Cl 、 H 、 OCH_3 、 NO_2 、または CH_3 である。
【0 5 3 0】

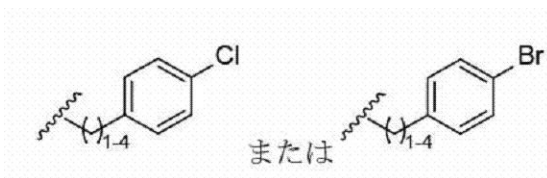
式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C の化合物のいくつかの実施形態では、アルブミンバインダーは、
【化 1 2 4】



である。

【0 5 3 1】

式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C の化合物のいくつかの実施形態では、アルブミンバインダーは、
【化 1 2 5】



である。

【0 5 3 2】

式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C の化合物のいくつかの実施形態では、少なくとも一つの R^X は、放射性標識基、または放射性標識され得る基である（例えば、放射性金属基もしくは放射性標識された接合団（prosthetic group）のコンジュゲートを介して、または同位体-放射性同位体交換反応を介して）。

【0 5 3 3】

式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、もしくは C、または表 2 の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、放射性標識基に結合された、または放射性標識され得る基に結合された第一のリンカーを含み、またアルブミンバインダーに結合された第二のリンカーをさらに含む。

【0 5 3 4】

式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C の化合物、または表 2 のいくつかの実施形態では、化合物は、第一の放射性標識基または放射性標識され得る第一の基に結合された第一のリンカーを含み、また第二の放射性標識基または放射性標識され得る第二の基に結合された第二のリンカーをさらに含むものであり、この化合物は、第一のリンカーおよび第二のリンカーのいずれかまたは両方に結合されたアルブミンバインダーをさらに含んでもよい。

【0 5 3 5】

式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C、または表 2 の化合物

のいくつかの実施形態では、化合物は、放射性標識基および／または放射性標識され得る基からなる1～2個の基に結合された一つのリンカーのみを含み、該リンカーは、アルブミンバインダーにさらに結合されていてもよい。

【0536】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはC、または表2の化合物のいくつかの実施形態では、放射性標識され得る各基は、独立に、放射性金属もしくは放射性同位体結合金属と錯体を形成していてもよい金属キレート剤、トリフルオロボレート(BF₃)を含有する接合団、またはシリコン-フッ素-受容体部分、フッ化スルホニル、もしくはフッ化ホスホリルを含有する接合団から選択される。

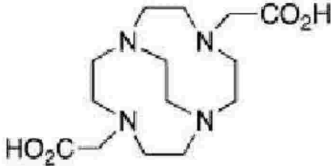
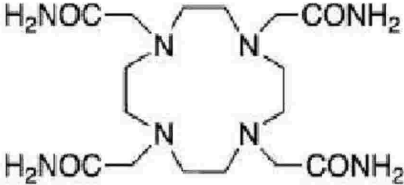
【0537】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはC、または表2の化合物のいくつかの実施形態では、R^Xは、放射性金属（例えば、⁶⁸Gaまたは¹⁷⁷Lu）と錯体を形成、または放射性同位体結合金属（例えば、Al¹⁸F）と錯体を形成していてもよい、金属キレート剤を含む。式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはC、または表2の化合物のいくつかの実施形態では、R^Xは、放射性金属（例えば、⁶⁸Gaまたは¹⁷⁷Lu）と錯体を形成、または放射性同位体結合金属（例えば、Al¹⁸F）と錯体を形成していてもよい金属キレート剤である。キレート剤は、放射性金属への、または放射性同位体に結合された金属含有接合団への結合に適した任意の金属キレート剤であり得る（例えば、ポリアミノカルボキシレートなど）。例えば、Price and Orvig, Chem. Soc. Rev., 2014, 43, 260-290に概説されるように、多くの好適なキレート剤が既知であるものであり、この文献はその全体として参照により組み込まれる。適切なキレート剤の非限定的な例としては、以下からなる群から選択されるものが挙げられる：DOTAおよび誘導体、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODASA、CB-DO2A、3p-C-DEPA、TCMC、DO3A、DTPAとCHX-A"-DTPAおよび1B4M-DTPAから任意に選択されるDTPA類似体、TETA、NOPO、Me-3, 2-HOPO、CB-TE1A1P、CB-TE2P、MM-TE2A、DM-TE2A、サルコファジンとSarAr、SarAr-NCS、diamSar、AmBaSar、およびBaBaSarから随意に選択されるサルコファジン誘導体、TRAP、AAZTA、DATAとDATA誘導体、H₂-macropaまたはその誘導体、H₂dedpa、H₄octapa、H₄py4pa、H₄pypa、H₂azapa、H₅decapa、および他のピコリン酸誘導体、CP256、PCTA、C-NETA、C-NE3TA、HBED、SHBED、BCPA、CP256、YM103、デスフェロキサミン(DFO)とDFO誘導体、およびH₆phospa。適切なキレート剤の例示的な非限定的な例、およびこれらのキレート剤によってキレート化された例示的な放射性同位体（放射性金属）を表3に示す。代替的な実施形態では、R^Xは、上記または表3に列記されたものから選択されるキレート剤を含むか、または任意の他の適切なキレート剤である。当業者であれば、本明細書に列記されるいずれのキレート剤も別のキレート剤で置き換えることができる。

【0538】

【表 3 - 1】

表 3：例示的なキレート剤およびそれらのキレート剤に結合する例示的な同位体

キレート剤	同位体
 DOTA、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン- 1, 4, 7, 10-四酢酸	Cu-64/67 Ga-67/68 In-111 Lu-177 Y-86/90 Bi-203/212/213 Pb-212 Ac-225 Gd-159 Yb-175 Ho-166 As-211 Sc-44/47 Pm-149 Pr-142 Sn-117m Sm-153 Tb-149/161 Er-165 Ra-223/224 Th-227
 CB-D02A、4, 10-ビス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10- テトラアザビシクロ[5. 5. 2]テトラデカン	Cu-64/67
 TCMC、1, 4, 7, 10-テトラキス(カルバモイルメチル) - 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン	Pb-212

10

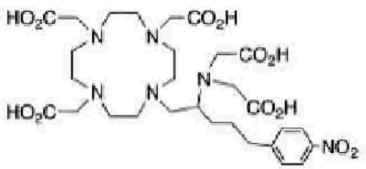
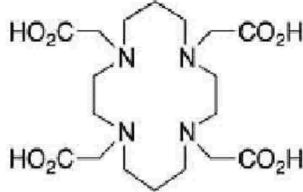
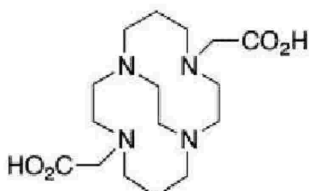
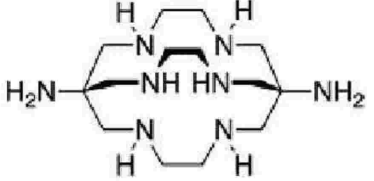
20

30

40

50

【表 3 - 2】

 3p-C-DEPA	Bi-212/213
 p-NH₂-Bn-Oxo-D03A	Cu-64/67
 TETA、1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン- 1, 4, 8, 11-四酢酸	Cu-64/67
 CB-TE2A、4, 11-ビス-(カルボキシメチル)-1, 4, 8, 11- テトラアザビシクロ[6. 6. 2]-ヘキサデカン	Cu-64/67
 D i a m s a r	Cu-64/67

10

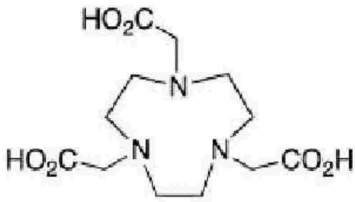
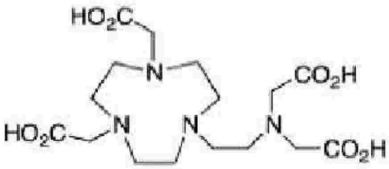
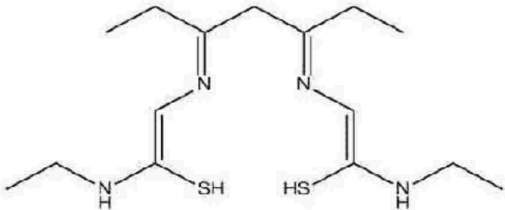
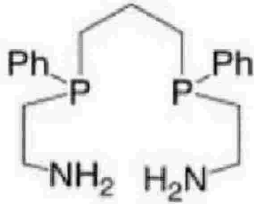
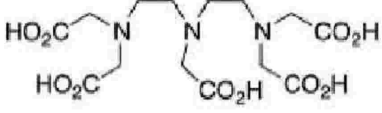
20

30

40

50

【表 3 - 3】

 NOTA、1, 4, 7-トリアザシクロノナン-1, 4, 7-三酢酸	Cu-64/67 Ga-68 In-111 Sc-44/47
 NETA、{4-[2-(ビス-カルボキシメチルアミノ)-エチル]-7-カルボキシメチル-[1, 4, 7] トリアゾナン-1-イル}-酢酸	Cu-64/67 Ga-68 Lu-177 Y-86/90 Bi-213 Pb-212
 H x T S E	Au-198/199
 P₂N₂P h₂	Rh-105
 DTPA、ジエチレントリアミン五酢酸	In-111 Sc-44/47 Lu-177 Y-86/90 Sn-117m Pd-109

10

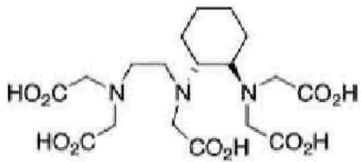
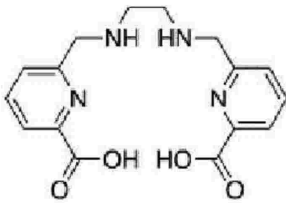
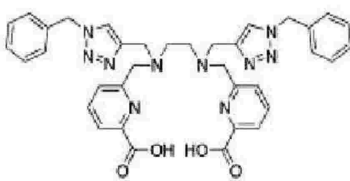
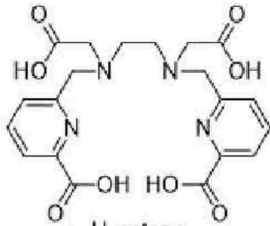
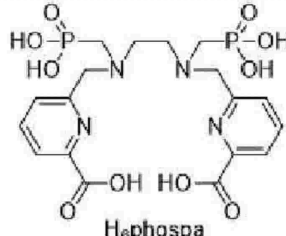
20

30

40

50

【表 3 - 4】

 CHX-A00-DTPA、2-(p-イソチオシアナトベンジル)-シクロヘキシルジエチレントリアミンペンタ酢酸	In-111 Lu-177 Y-86/90 Bi-212/213
 H₂dedpa、1,2-[[6-(カルボキシ)-ピリジン-2-イル]-メチルアミノ]エタン	Cu-64/67
 H₂azapa、N, N' -[1-ベンジル-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メチル-N, N' -[6-(カルボキシ)ピリジン-2-イル]-1,2-ジアミノエタン	Cu-64/67
 H₄octapa	In-111 Lu-177 Y-86/90 Ac-225
 H₆phospa	Ac-225

10

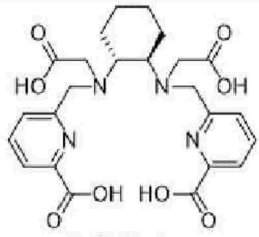
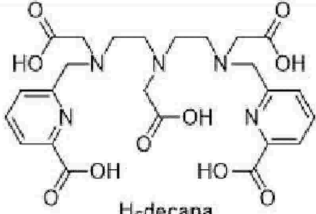
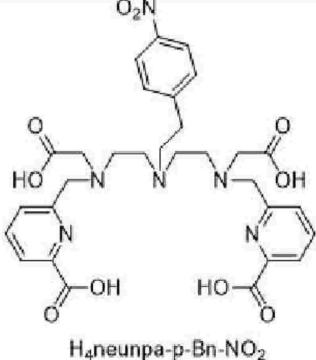
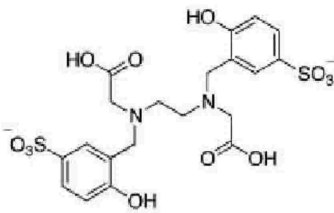
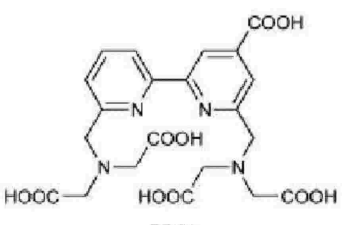
20

30

40

50

【表 3 - 5】

 H₄CHXoctapa	In-111 Ac-225
 H₅decapa	In-111 Lu-177 Ac-225
 H₄neunpa-p-Bn-NO₂	In-111 Lu-177 Ac-225
 SHBED、N,N' -ビス (2-ヒ ドロキシ-5-スルホベンジル)- エチレンジアミン-N,N' -二酢酸	In-111 Ga-68
 BPCA	In-111

10

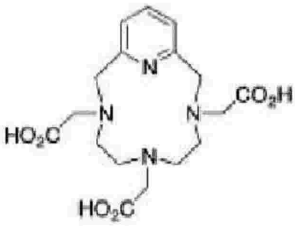
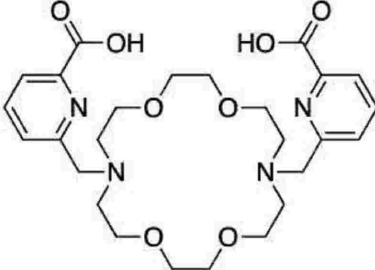
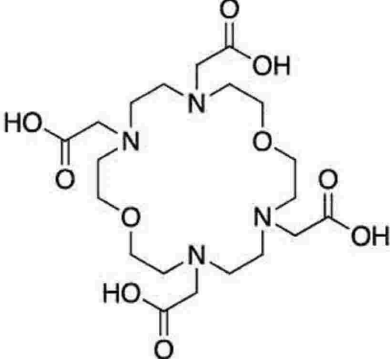
20

30

40

50

【表 3 - 6】

 PCTA、3, 6, 9, 15-テトラアザビスクロ[9.3.1]-ペンタデカ-1(15), 11, 13-トリエン-3, 6, 9, -三酢酸	Cu-64/67
 H2-MACROPA (N, N' -ビス[(6-カルボキシ-2-ピリジル)メチル]-4, 13-ジアザ-18-クラウン-6)	Ac-225
 CROWN、2, 2', 2'', 2'''-(1, 10-ジオキサ-4, 7, 13, 16-テトラアザシクロオクタデカン-4, 7, 13, 16-テトライル) 四酢酸	Bis-213 Lu-177 Ac-225 Tb-149/152/155/161 Th-227

10

20

30

【0539】

表3に列記されるものなどの金属キレート剤が、金属キレート剤の一つ以上の原子または化学基を置き換えて接続を形成することによって、どのように本開示のリンカーまたはペプチドに接続され得るかは、当業者によって理解されるであろう。例えば、金属キレート剤構造に存在するカルボン酸のうちの一つは、リンカーまたはペプチドとのアミドまたはエステル結合を形成することができる。一実施形態では、リンカーと金属キレート剤との間に形成される結合は、L¹などのリンカーの定義によってカバーされ得る（例えば、アミド結合がリンカーに金属キレート剤を結合させる場合、カルボニル基が表3に描かれる金属キレート剤に由来し得る場合であっても、L¹（-NH-C(O)-）の定義は、式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはCの下のアミドを包含し得る）。

40

【0540】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはCの化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、国際特許出願第PCT/CA2021/051486号に開示される化合物を除外するものであり、この出願は参照によりその全体が全ての目的のために本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、化合物は、シクロ[Phe-(4-NH₂)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]

50

-Lys (iPr)、シクロ [Phe-(4-NO₂) Phe-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-hTyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-(3-I) Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Arg (Me)₂ (非対称性)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-(2-Ant) Ala-Gly-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-(9-Ant) Ala-Gly-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-(アダマンチル) Ala-Gly-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-D-His-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-His-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Phe-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Leu-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Glu-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Dab-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Dap-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ser-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Gln-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [1Nal-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Tyr-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Trp-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ (イソインドール) [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Cys]-Lys (iPr)、シクロ (イソインドール) [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-Cys]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-(カルボキシ-m-カルボラン) Dap-Gly-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Lys (Ac)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-D-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-(4-NH₂) Phe-D-Ala-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-hTyr-D-Ala-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-(COOH) Phe-D-Ala-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-チロニン-D-Ala-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-Tyr-Arg (Me)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Lys (Ac)-Gln-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Lys (Ac)-Glu-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Phe-(4-NH₂) Phe-Lys (iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Lys (Ac)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-Trp-D-Ala-D-Glu]-Lys (iPr)、シクロ [Lys (D-Glu-Ac)-Tyr-Lys

10

20

30

40

50

(iPr) - D - Arg - 2 Na l - D - Ala - D - Glu] - Lys (iPr)、シ
 クロ [Lys (Ac - D - Arg) - Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l
 - D - Ala - D - Glu] - Lys (iPr)、シクロ [Lys (Ac - D - Arg)
 - Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - D - Ala - D - Glu] - Lys
 (iPr)、シクロ [Lys (Ac - D - Phe) - Tyr - Lys (iPr) - D -
 Arg - 2 Na l - D - Ala - D - Glu] - Lys (iPr)、シクロ [Lys (C
 ys Acid - Cys Acid - Cys Acid - DOTA - Ga) - Tyr - Lys (iPr)
 - D - Arg - 2 Na l - D - Ala - D - Glu] - Lys (iPr)、シク
 ロ [Phe - Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - D - Ala - D - Gl
 u] - Lys (iPr) - Lys (Glu - Ac)、シクロ [Phe - Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - D - Ala - D - Glu] - Lys (iPr) - Lys (Ac)、シクロ [Phe - Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - D - Ala - D - Glu] - Lys (iPr) - Lys (Glu - Glu - Ac)、シクロ [Phe - (4NH₂) Phe - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - Gly - D - Glu] - Lys (iPr) - Lys (Glu - Glu - Glu - DOTA - Ga)、シクロ [Phe - (4 - NH₂) Phe - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - D - Ala - D - Glu] - Lys (iPr) - Lys (Glu - Glu - Glu - DOTA - Ga)、シクロ [Phe - Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - D - Ala - D - Glu] - Lys (iPr) - Lys (Glu - Glu - Glu - DOTA - Ga)、シクロ [Phe - hTyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - D - Ala - D - Glu] - Lys (iPr) - Lys (Glu - Glu - Glu - DOTA - Ga)、シクロ (トリブタチオニン) [Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - D - Ala - D - Cys] - Lys (iPr)、シクロ (イソインドールN^a-S) [Lys (Cys (Acid) - DOTA - Ga) - Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 - Na l - D - Ala - D - Cys] - Lys (iPr)、シクロ (Me - イソ
 インドールN^a-S) [Lys (Cys (Acid) - DOTA - Ga) - Tyr - Lys
 (iPr) - D - Arg - 2 - Na l - D - Ala - D - Cys] - Lys (iPr)
 、シクロ (NO₂ - イソインドールN^a-S) [Lys (Cys (Acid) - DOTA
 - Ga) - Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 - Na l - D - Ala - D - Cy
 s] - Lys (iPr)、シクロ (NO₂ - iso indole N^a-S) [Lys (Cys (Acid) - DOTA - Ga) - Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 - Na l - D - Ala - D - hCys] - Lys (iPr)、シクロ [Lys (Cys Acid₂ - DOTA - Ga) - Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - D - Ala - D - Glu] - Lys (iPr)、シクロ [Lys (Cys Acid - DOTA) - Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - D - Ala - D - Glu] - Lys (iPr)、シクロ [Lys (Cys Acid - DOTA - Ga) - Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - D - Ala - D - Glu] - Lys (iPr)、シクロ [Lys (Cys Acid - DOTA - Lu) - Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - D - Ala - D - Glu] - Lys (iPr)、シクロ [Lys (Cys Acid - DOTA) - (4 - NH₂) Phe - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - Gly - D - Glu] - Lys (iPr)、シクロ [Lys (Cys Acid - DOTA) - (4 - NH₂) Phe - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - Gly - D - Glu] - Lys (iPr)、シクロ [Lys (Cys Acid - DOTA) - Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - D - Asn - D - Glu] - Lys (iPr)、シクロ [Lys (Cys Acid - DOTA) - Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - D - Asn - D - Glu] - Lys (iPr)、シクロ [Phe - Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - D - Asn - D - Glu] - Lys (iPr) - Lys (Cys Acid - DOTA)、シクロ [Phe - Tyr - Lys (iPr) - D - Arg - 2 Na l - D - Asn - D - Glu] - Lys (iPr) - Lys (Cys Acid - DOTA)、シクロ [Phe - Tyr - Lys (iPr) - D - Ar

g-2NaI-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(CysAcid₂-DOTA)、シクロ[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(CysAcid₂-DOTA-Ga)、シクロ[Lys(CysAcid-アミド-N, N-ジメチル-アンモニオメチル-トリフルオロボラート)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、シクロ[Lys(CysAcid-トリアゾール-N, N-ジメチル-アンモニオメチル-トリフルオロボラート)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、シクロ[Lys(D-Arg-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、シクロ[Lys(D-Arg-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、シクロ[Lys(CysAcid-DOTA)-(3-I)Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、シクロ[Lys(CysAcid-DOTA-Ga)-(3-I)Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、シクロ[Orn(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、またはシクロ[Dap(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)でない。本開示のいくつかの実施形態では、化合物は、表4の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、放射性同位体との錯体である。

【0541】

本開示のいくつかの実施形態では、化合物は、表4から選択されるか、またはその塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、化合物は、放射性同位体との錯体である。

【0542】

いくつかの実施形態では、化合物は、BL34L6、BL34L7、BL34L8、BL34L11、BL34N1、BL34P1、BL34L16、BL34L20、Crown-BL34、3NOPA-BL34L2、BL34T1、BL34L20S、化合物A、化合物B、化合物C、または化合物D、またはその塩もしくは溶媒和物から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、放射性同位体との錯体である。

【0543】

いくつかの実施形態では、化合物は、 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-BL34L6}$ 、 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-BL34L7}$ 、 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-BL34L11}$ 、 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-BL34L16}$ 、 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-BL34L20}$ 、 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-3NOPA-BL34L2}$ 、 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-crown-BL34}$ 、 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-BL34N1}$ 、または $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-BL34T1}$ から選択される。

【0544】

【表 4】

表 4. 例示的な化合物

シクロ [Lys (CysAcid-Lys (p-メトキシ酪酸)-DOTA)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys (Lys (p-メトキシ酪酸)CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys (CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys (iPr)-Lys (p-メトキシ酪酸)-NH ₂	
シクロ [Lys (Lys (p-ヨード酪酸)CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2-NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys (iPr)-NH ₂	10
シクロ [Lys (CysAcid-DOTA)-Tyr-(N-イソプロピルピルブタン-1-アミン)-D-Ala-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys (CysAcid-DOTA)-Tyr-(N-イソプロピルピルブタン-1-アミン)-Ala-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys (CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2NaI-Ψ-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys (CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-Ψ-2NaI-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ [Lys (CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys (iPr)-Ψ-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]Lys (iPr)-NH ₂	
シクロ (Ttn) [β-Ala (CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-Cys]Lys (iPr)-NH ₂	20
シクロ (Ttn) [D-β-Ala (CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys (iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-Cys]Lys (iPr)-NH ₂	
Ψは下位の構造[-C(=N)-NH-]を示す	
Ttn=トリプタチオニン	

【0545】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、放射性標識され得る基を含む。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、金属キレート剤を含む。

【0546】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、金属キレート剤としてDOTAを含む。いくつかの実施形態では、金属キレート剤としてDOTAを含む本開示の化合物は、放射性同位体との錯体である。一実施形態では、放射性同位体は、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁹⁰Y、¹⁵³Sm、¹⁴⁹Tb、¹⁵²Tb、¹⁵⁵Tb、¹⁶¹Tb、¹⁷⁷Lu、²²⁵Ac、²¹³Bi、²²⁴Ra、²¹²Bi、²²⁷Th、²²³Ra、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、^{94m}Tc、⁶⁸Ga、⁶¹Cu、⁶⁷Ga、^{99m}Tc、¹¹¹In、⁴⁴Sc、⁸⁶Y、⁸⁹Zr、⁹⁰Nb、^{117m}Sn、¹⁶⁵Er、²¹¹At、²⁰³Pb、²¹²Pb、⁴⁷Sc、¹⁶⁶Ho、¹⁴⁹Pm、¹⁵⁹Gd、¹⁰⁵Rh、¹⁰⁹Pd、¹⁹⁸Au、¹⁹⁹Au、¹⁷⁵Yb、¹⁴²Pr、または^{114m}Inである。一実施形態では、放射性同位体は、¹⁷⁷Lu、¹¹¹In、²¹³Bi、⁶⁸Ga、⁶⁷Ga、²⁰³Pb、²¹²Pb、⁴⁴Sc、⁴⁷Sc、⁹⁰Y、⁸⁶Y、²²⁵Ac、^{117m}Sn、¹⁵³Sm、¹⁴⁹Tb、¹⁵²Tb、¹⁵⁵Tb、¹⁶¹Tb、¹⁶⁵Er、²²⁴Ra、²¹²Bi、²²⁷Th、²²³Ra、⁶⁴Cu、または⁶⁷Cuである。一実施形態では、DOTAとの錯体における放射性同位体は、⁶⁸Gaまたは⁶⁷Gaである。

【0547】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはCの化合物のいくつかの実施形態では、化合物のR^xは、ポリアミノカルボキシレートキレート剤である。いくつかのこうした実施形態では、キレート剤はアミド結合を介して結合される。いくつかの実施形態では、R^xは、DOTAまたはその誘導体、TETAまたはその誘導体、SarArまたはその誘導体、NOTAまたはその誘導体、TRAPまたはその誘導体、HBEDまたはその誘導体、2,3-HOPOまたはその誘導体、PCTA(3,6,9,15-

テトラアザビシクロ〔9.3.1〕-ペンタデカ-1(15)、11,13-トリエン-3,6,9,-三酢酸)またはその誘導体、DFOまたはその誘導体、DTPAまたはその誘導体、OCTAPA(N,N'-ビス(6-カルボキシ-2-ピリジルメチル)-エチレンジアミン-N,N'-二酢酸)またはその誘導体、またはH2-MACROPAまたはその誘導体である。いくつかの実施形態では、R^Xは、DOTAである。いくつかの実施形態では、R^Xは、放射性同位体Xとの錯体におけるキレート部分であり、式中、Xは、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁹⁰Y、¹¹¹In、^{114m}In、^{117m}Sn、¹⁵³Sm、¹⁴⁹Tb、¹⁵²Tb、¹⁵⁵Tb、¹⁶¹Tb、¹⁷⁷Lu、²²⁵Ac、²¹³Bi、²²⁴Ra、²¹²Bi、²¹²Pb、²²⁷Th、²²³Ra、⁴⁷Sc、¹⁸⁶Re、または¹⁸⁸Reである。いくつかの実施形態では、Xは、¹⁷⁷Luである。いくつかの実施形態では、R^Xは、放射性同位体Xとの錯体におけるキレート部分であり、式中、Xは、⁶⁴Cu、⁶⁸Ga、⁸⁶Y、¹¹¹In、^{94m}Tc、⁴⁴Sc、⁸⁹Zr、または^{99m}Tcである。いくつかの実施形態では、Xは、⁶⁸Gaである。

10

【0548】

いくつかの実施形態では、キレート剤は、放射性同位体とコンジュゲートする。コンジュゲートした放射性同位体は、⁶⁸Ga、⁶¹Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Ga、^{99m}Tc、¹¹¹In、⁴⁴Sc、⁸⁶Y、⁸⁹Zr、⁹⁰Nb、¹⁷⁷Lu、^{117m}Sn、¹⁶⁵Er、⁹⁰Y、²²⁷Th、²²⁵Ac、²¹³Bi、²¹²Bi、²¹¹At、²⁰³Pb、²¹²Pb、⁴⁷Sc、¹⁶⁶Ho、¹⁸⁸Re、¹⁸⁶Re、¹⁴⁹Pm、¹⁵⁹Gd、¹⁰⁵Rh、¹⁰⁹Pd、¹⁹⁸Au、¹⁹⁹Au、¹⁷⁵Yb、¹⁴²Pr、^{114m}Inなどであり得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、キレート剤は、表3のキレート剤であり、コンジュゲートした放射性同位体は、キレート剤のバインダーとして表3に示される放射性同位体である。

20

【0549】

いくつかの実施形態では、キレート剤は、放射性同位体にコンジュゲートしない。

【0550】

いくつかの実施形態では、キレート剤は、¹⁷⁷Lu、¹¹¹In、²¹³Bi、⁶⁸Ga、⁶⁷Ga、²⁰³Pb、²¹²Pb、⁴⁴Sc、⁴⁷Sc、⁹⁰Y、⁸⁶Y、²²⁵Ac、^{117m}Sn、¹⁵³Sm、¹⁴⁹Tb、¹⁵²Tb、¹⁵⁵Tb、¹⁶¹Tb、¹⁶⁵Er、²²⁴Ra、²¹²Bi、²²⁷Th、²²³Ra、⁶⁴Cuまたは⁶⁷CuとコンジュゲートしたDOTAまたはその誘導体、²²⁵AcとコンジュゲートしたH2-MACROPA、²²⁷ThとコンジュゲートしたMe-3,2-HOPO、²²⁵Ac、²²⁷Th、または¹⁷⁷LuとコンジュゲートしたH4py4pa、¹⁷⁷LuとコンジュゲートしたH4py4pa、⁶⁸GaとコンジュゲートしたNODAGA、¹¹¹InとコンジュゲートしたDTPA、または⁸⁹ZrとコンジュゲートしたDFOである。

30

【0551】

いくつかの実施形態では、キレート剤は、TETA、SarAr、NOTA、TRAP、HBED、2,3-HOPO、PCTA、DFO、DTPA、OCTAPA、または別のピコリン酸誘導体である。

【0552】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、金属キレート剤としてCROWNを含む。いくつかの実施形態では、金属キレート剤としてCROWNを含む本開示の化合物は、放射性同位体との錯体である。いくつかの実施形態では、放射性同位体は、²²⁵Acである。いくつかの実施形態では、放射性同位体は、²²⁷Thである。いくつかの実施形態では、放射性同位体は、¹⁵²Tb、¹⁵⁵Tb、¹⁴⁹Tb、または¹⁶¹Tbである。

40

【0553】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはCの化合物のいくつかの実施形態では、R^Xは、例えばメルカプトアセチル、ヒドラジノニコチンアミド、ジメルカプトコハク酸、1,2-エチレンジイルビス-L-システインジエチルエステル、メチ

50

レンジホスホネート、ヘキサメチルプロピレンアミノキシム、およびヘキサキス（メトキシイソブチルイソニトリル）など、 ^{99m}Tc 、 ^{94m}Tc 、 ^{186}Re 、または ^{188}Re で放射性標識するためのキレート剤である。いくつかの実施形態では、 R^{X} は、キレート剤であり、キレート剤は、メルカプトアセチル、ヒドラジノニコチンアミド、ジメルカプトコハク酸、1,2-エチレンジイルビス- γ -システインジエチルエステル、メレンジホスホネート、ヘキサメチルプロピレンアミノキシム、またはヘキサキス（メトキシイソブチルイソニトリル）である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、キレート剤は、放射性同位体によって結合されている。いくつかのこうした実施形態では、放射性同位体は、 ^{99m}Tc 、 ^{94m}Tc 、 ^{186}Re 、または ^{188}Re である。

【0554】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはC、表2の化合物、またはその誘導体（例えば、表2の化合物が、随意にリンカーを介して、放射性標識基、または放射性標識され得る基に結合される場合）、または表4の一実施形態では、放射性同位体は、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{90}Y 、 ^{153}Sm 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 、 ^{213}Bi 、 ^{224}Ra 、 ^{212}Bi 、 ^{227}Th 、 ^{223}Ra 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{94m}Tc 、 ^{68}Ga 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{99m}Tc 、 ^{111}In 、 ^{44}Sc 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Nb 、 ^{117m}Sn 、 ^{165}Er 、 ^{211}At 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{47}Sc 、 ^{166}Ho 、 ^{149}Pm 、 ^{159}Gd 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{175}Yb 、 ^{142}Pr 、または ^{114m}In である。一実施形態では、放射性同位体は、 ^{177}Lu 、 ^{111}In 、 ^{213}Bi 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{44}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{225}Ac 、 ^{117m}Sn 、 ^{153}Sm 、 ^{149}Tb 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{165}Er 、 ^{224}Ra 、 ^{212}Bi 、 ^{227}Th 、 ^{223}Ra 、 ^{64}Cu 、または ^{67}Cu である。

【0555】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはC、または表2の化合物、またはその誘導体、または表4の化合物の一実施形態では、少なくとも一つの R^{X} は、画像化放射性同位体を含むか、または画像化放射性同位体と錯体を形成し、化合物は、画像化放射性同位体と錯体化する金属キレート剤に結合されるか、または化合物は、画像化放射性同位体を含む BF_3 を含有する接合団に結合される。

【0556】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはC、または表2の化合物またはその誘導体、または表4の化合物の一実施形態では、画像化放射性同位体は、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{61}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{99m}Tc 、 ^{114m}In 、 ^{111}In 、 ^{44}Sc 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Nb 、 ^{18}F 、 ^{131}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、または ^{72}As である。一実施形態では、画像化放射性同位体は、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{61}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{99m}Tc 、 ^{114m}In 、 ^{111}In 、 ^{44}Sc 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Nb 、 ^{131}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、または ^{72}As である。

【0557】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはC、または表2の化合物またはその誘導体、または表4の化合物の一実施形態では、少なくとも一つの R^{X} は、画像化放射性同位体を含むか、または治療用放射性同位体と錯体を形成するか、または化合物は、治療用放射性同位体と錯体化する金属キレート剤に結合される。

【0558】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはC、または表2の化合物、またはその誘導体、または表4の化合物一実施形態では、治療用放射性同位体は、 ^{165}Er 、 ^{212}Bi 、 ^{211}At 、 ^{166}Ho 、 ^{149}Pm 、 ^{159}Gd 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{175}Yb 、 ^{142}Pr 、 ^{177}Lu 、 ^{111}In 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{47}Sc 、 ^{90}Y 、 ^{117m}Sn 、 ^{153}Sm 、 ^{149}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{224}Ra 、 ^{225}Ac 、 ^{227}Th 、 ^{223}Ra 、 ^{77}As 、 ^{131}I 、 ^{64}Cu 、または ^{67}Cu である。

【0559】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 R^X は、例えば1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4-ジアセート(NODA)などである ^{18}F -フッ化アルミニウム($[^{18}\text{F}]\text{AlF}$)に結合することができるキレート剤である。いくつかの実施形態では、キレート剤は、NODAである。いくつかの実施形態では、キレート剤は、 $[^{18}\text{F}]\text{AlF}$ によって結合される。

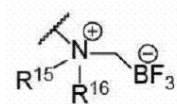
【0560】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 R^X は、 ^{72}As または ^{77}As を結合し得るキレート剤であり、例えばトリチオールキレートなどである。いくつかの実施形態では、キレート剤は、トリチオールキレートである。いくつかの実施形態では、キレート剤は、 ^{72}As にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、キレート剤は、 ^{77}As にコンジュゲートされる。

【0561】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはCの化合物のいくつかの実施形態では、 R^X は、 $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ 交換放射性標識が可能なトリフルオロボラート(BF_3)を含有する接合団である。そのような R^X 基は、唯一の R^X ($n1=1$)であってもよく、または第一の R^X と同じであっても異なってもよい、追加の R^X 基に追加してもよい。接合団は、 $-\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{BF}_3$ であり得、式中、 R^{13} は、独立に、 $-(\text{CH}_2)_1\sim 5-$ であり、また $-\text{R}^{14}\text{BF}_3$ 基は、独立に、表5(以下)、表6(以下)に列挙されるもののうちの一つまたは組み合わせから選択され得るか、または

【化126】



であり得、式中、各 R^{15} および各 R^{16} は、独立に、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ の直鎖または分枝のアルキル基である。表5および6について、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{NHR}$ 、または $-\text{NR}_2$ 基で置換されたピリジンにおけるRは、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ の分枝または直鎖のアルキルである。

【0562】

式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはC、または表2の化合物またはその誘導体、または表4の化合物のいくつかの実施形態では、 $-\text{R}^{14}\text{BF}_3$ は、表5に列記されるものから選択される。いくつかの実施形態では、 $-\text{R}^{14}\text{BF}_3$ は、独立に、表6に列記されるもののうちの一つまたは組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも一つのフッ素は、 ^{18}F である。いくつかの実施形態では、三つのフッ素は、すべて ^{19}F である。

【0563】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 5. 例示的な $R^{14}BF_3$ 基

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

10

【 0 5 6 4】

20

30

40

50

【表 6 - 1】

表 6. 例示的な $R^{14}BF_3$ 基

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

10

20

【 0 5 6 5 】

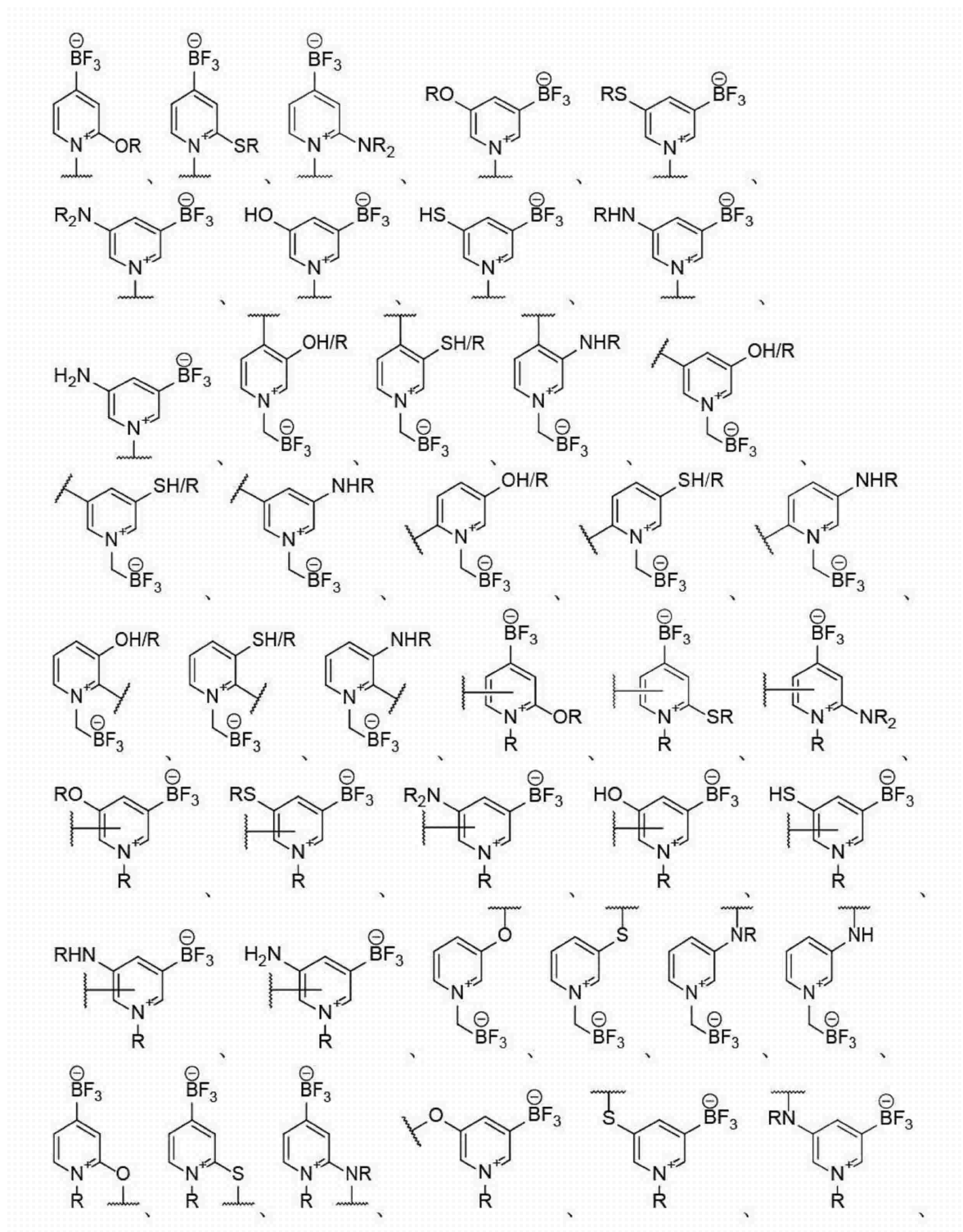
いくつかの実施形態では、 $R^{14}BF_3$ は、

30

40

50

【化 1 2 7 - 1】



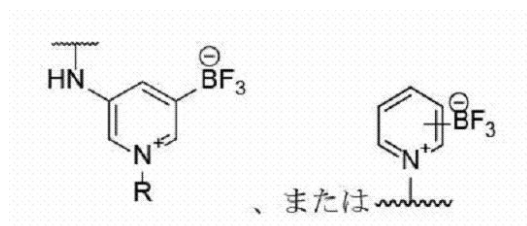
10

20

30

40

【化 1 2 7 - 2】



を形成し得、ここでは、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{NHR}$ 、または $-\text{NR}_2$ で置換さ

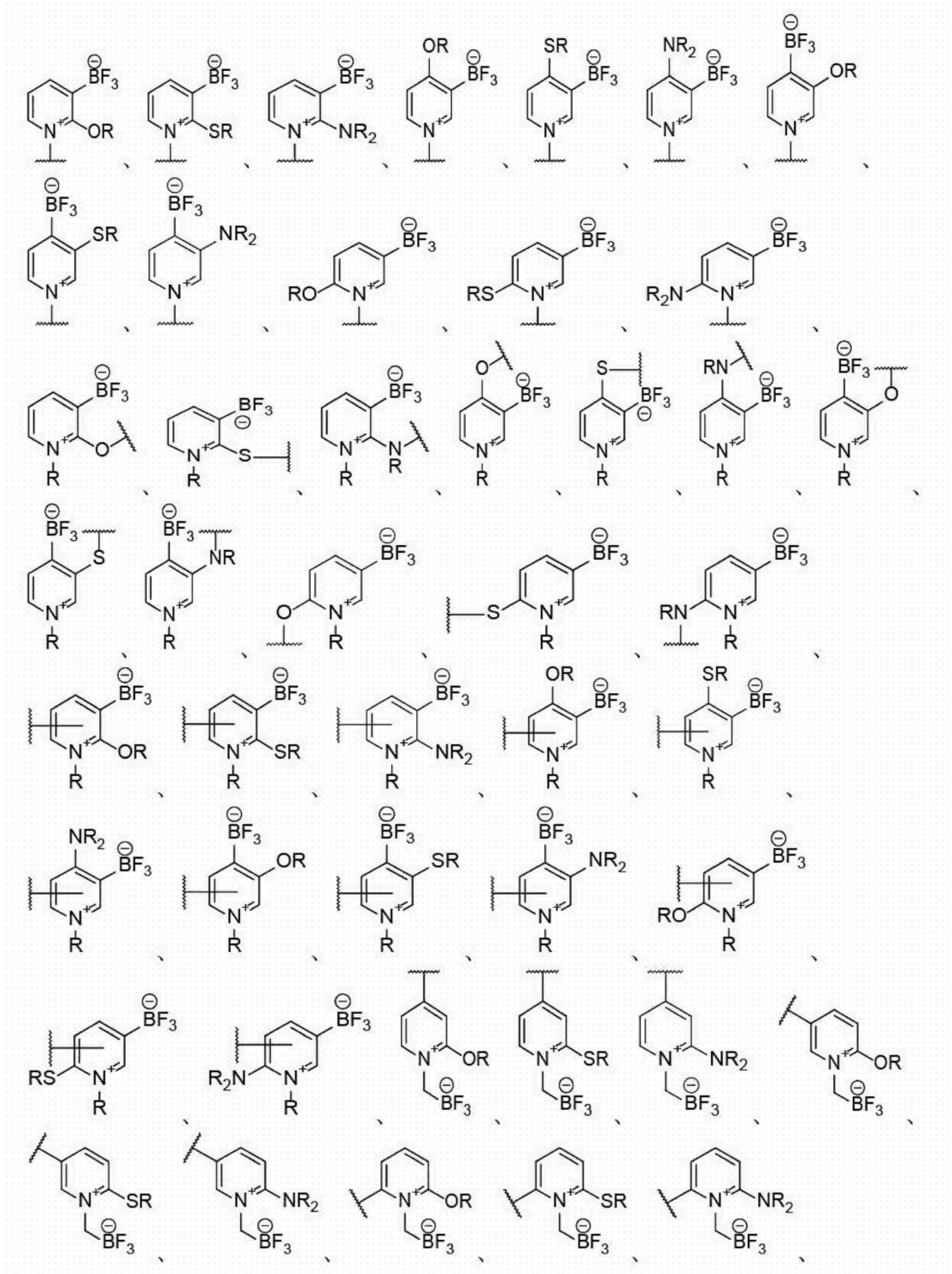
50

れたピリジンにおける R（存在する場合）は、分枝または直鎖の C₁～C₅ アルキルである。いくつかの実施形態では、R は、分枝または直鎖の C₁～C₅ 飽和アルキルである。いくつかの実施形態では、R は、メチルである。いくつかの実施形態では、R は、エチルである。いくつかの実施形態では、R は、プロピルである。いくつかの実施形態では、R は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、R は、n-ブチルである。いくつかの実施形態では、一つのフッ素は、¹⁸F である。いくつかの実施形態では、三つのフッ素は、すべて ¹⁹F である。

【0566】

いくつかの実施形態では、R¹⁴BF₃ は、

【化128-1】



10

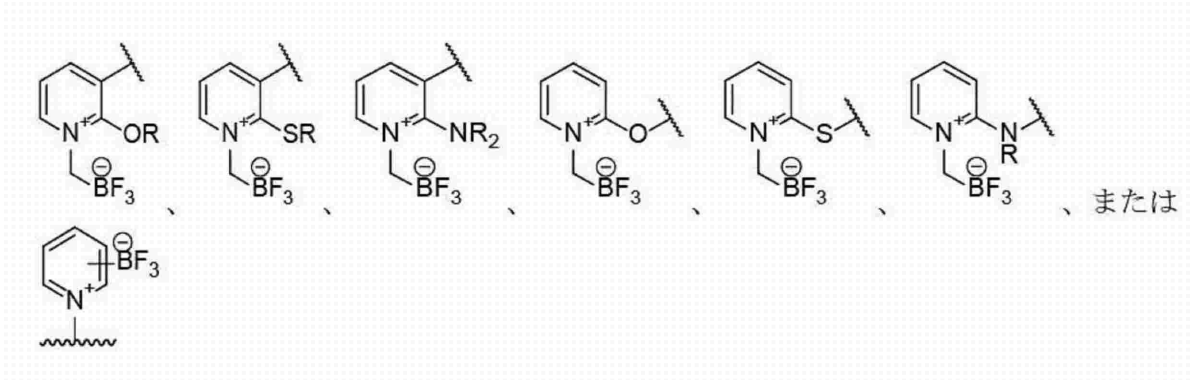
20

30

40

50

【化 1 2 8 - 2】

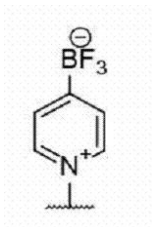


10

を形成し得、ここでは、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR$ 、または $-NR_2$ で置換されたピリジンにおける R （存在する場合）は、分枝または直鎖の $C_1 \sim C_5$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R は、分枝または直鎖の $C_1 \sim C_5$ 飽和アルキルである。いくつかの実施形態では、 R は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R は、プロピルである。いくつかの実施形態では、 R は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R は、 n -ブチルである。いくつかの実施形態では、 $-R^{14}BF_3$ は、

20

【化 1 2 9】



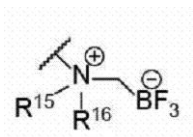
である。いくつかの実施形態では、一つのフッ素は、 ^{18}F である。いくつかの実施形態では、三つのフッ素は、すべて ^{19}F である。

30

【0 5 6 7】

いくつかの実施形態では、 $-R^{14}BF_3$ は、

【化 1 3 0】



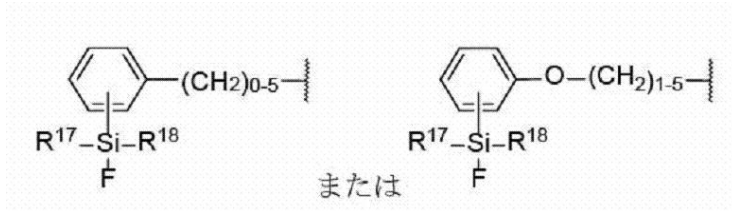
である。いくつかの実施形態では、 R^{15} は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{15} は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^{15} は、プロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{15} は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{15} は、ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^{15} は、 n -ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^{15} は、ペンチルである。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、プロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、 n -ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、ペンチルである。いくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{16} は、いずれもメチルである。いくつかの実施形態では、少なくとも一つのフッ素は、 ^{18}F である。いくつかの実施形態では、三つのフッ素は、すべて ^{19}F である。

40

【0 5 6 8】

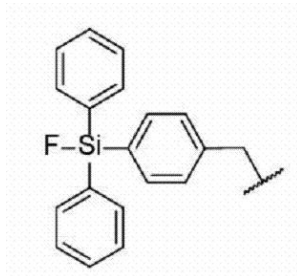
50

式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C の化合物のいくつかの実施形態では、 R^X は、シリコン-フッ素-受容体部分を含む接合団である。いくつかの実施形態では、シリコン-フッ素受容体部分のフッ素は、 ^{18}F である。ケイ素-フッ素-受容体部分を含む接合団は、
【化 131】



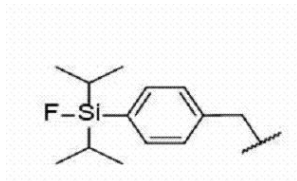
10

のうちの一つまたは組み合わせから独立に選択され得、式中、 R^{17} および R^{18} は、独立に、直鎖または分枝の、環状または非環状の、および／または芳香族または非芳香族の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基である。いくつかの実施形態では、 R^{17} および R^{18} は、独立に、フェニル、tert-ブチル、sec-プロピル、イソプロピル、メチル、ピリジル、2-インドリル、および 3-インドリルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、接合団は、
【化 132】



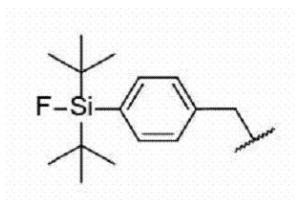
20

である。いくつかの実施形態では、接合団は、
【化 133】



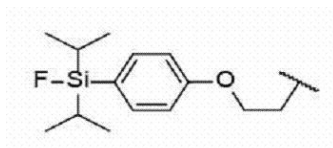
30

である。いくつかの実施形態では、接合団は、
【化 134】



40

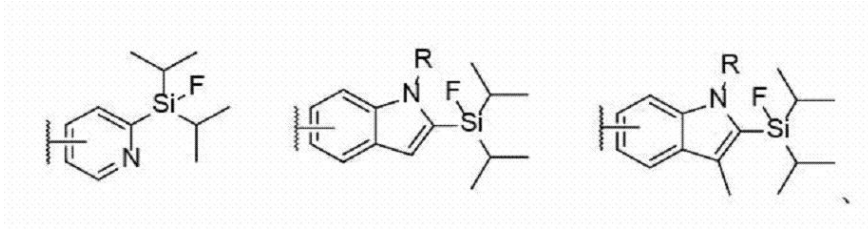
である。いくつかの実施形態では、接合団は、
【化 135】



50

である。いくつかの実施形態では、接合団は、以下に限定されないが、以下により例示されるヘテロアリール化された基であり、

【化 1 3 6】



10

式中、R は、水素、アルキル、またはアリールである。

【0 5 6 9】

式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C の化合物のいくつかの実施形態では、R^x は、治療効果をもたらすことができる任意の化学的部分、例えば小分子薬剤を含む、治療的部分である。

【0 5 7 0】

式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C の化合物のいくつかの実施形態では、R^x は、蛍光標識である。

【0 5 7 1】

本開示はまた、本明細書に記載される式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C、または表 2 の化合物またはその誘導体、または表 4 の化合物のうちのいずれか一つを含む組成物に関する。

20

【0 5 7 2】

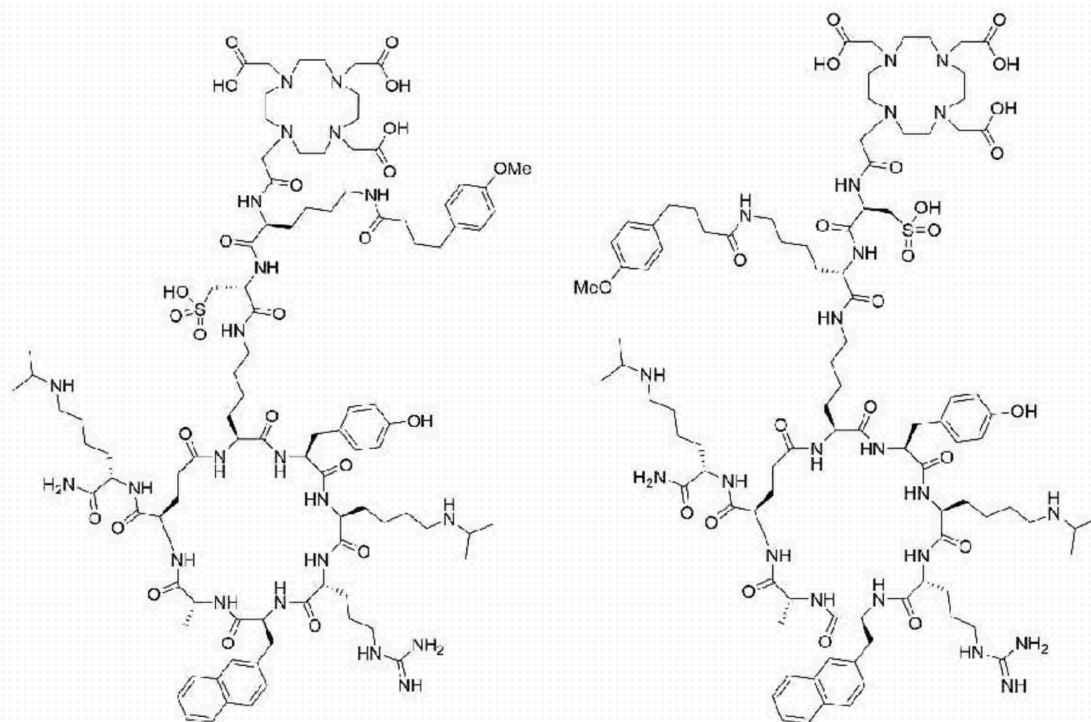
式 A の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、

30

40

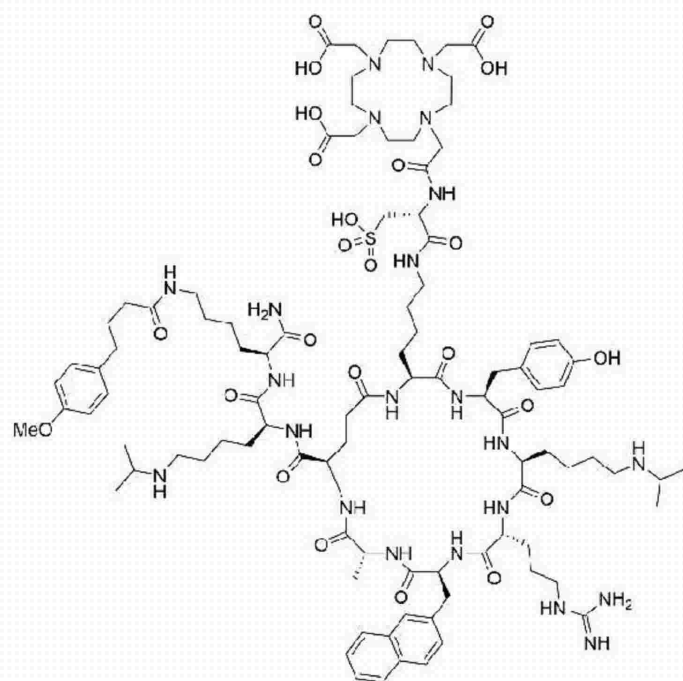
50

【化 1 3 7 - 1】



10

20

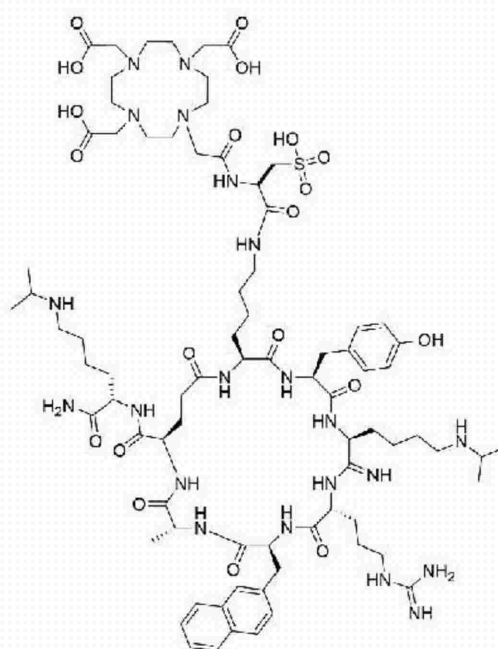
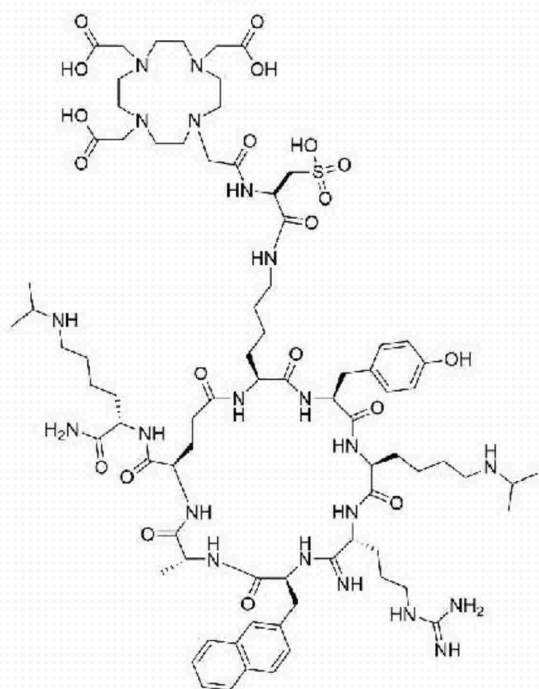
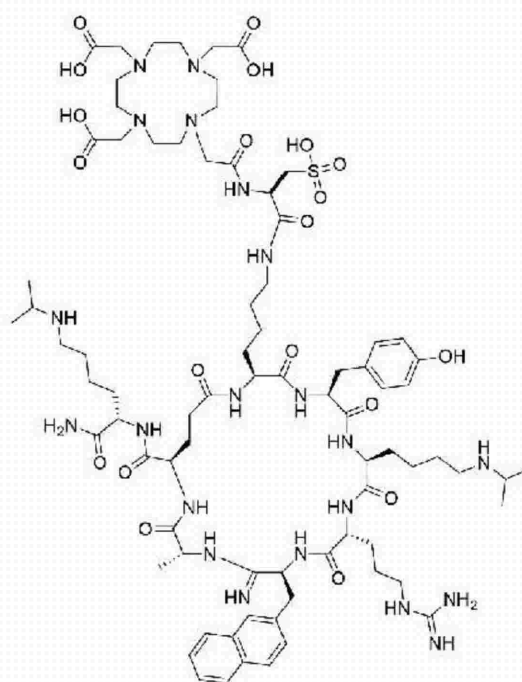
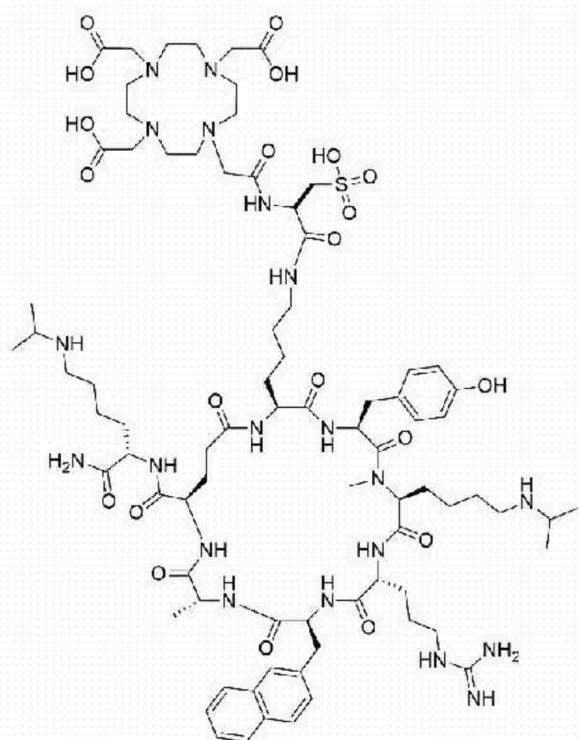


30

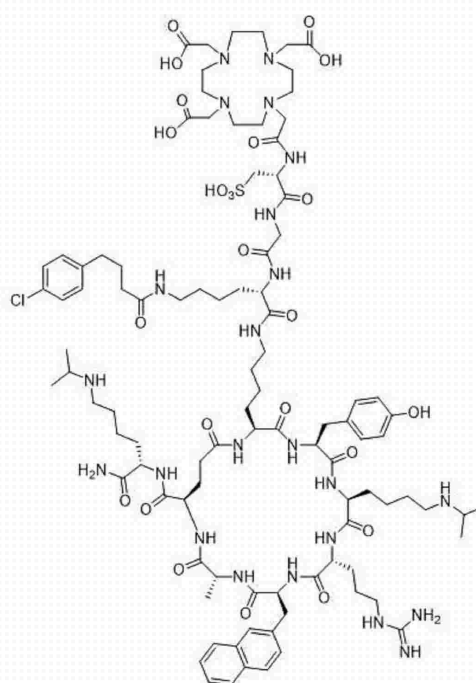
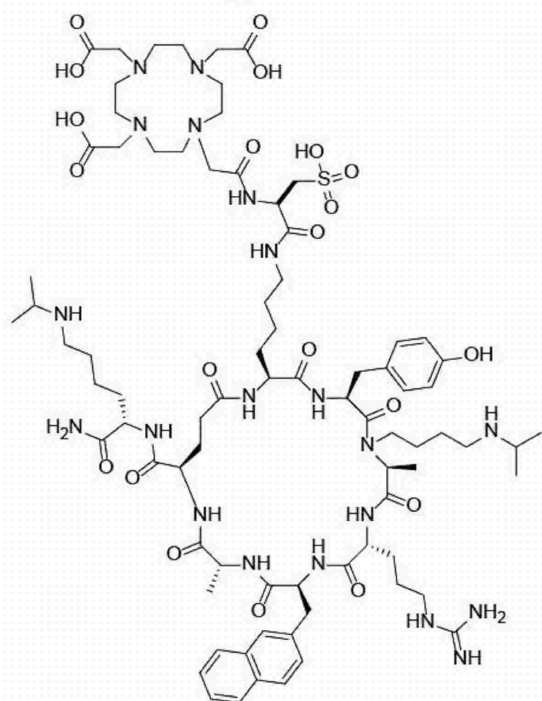
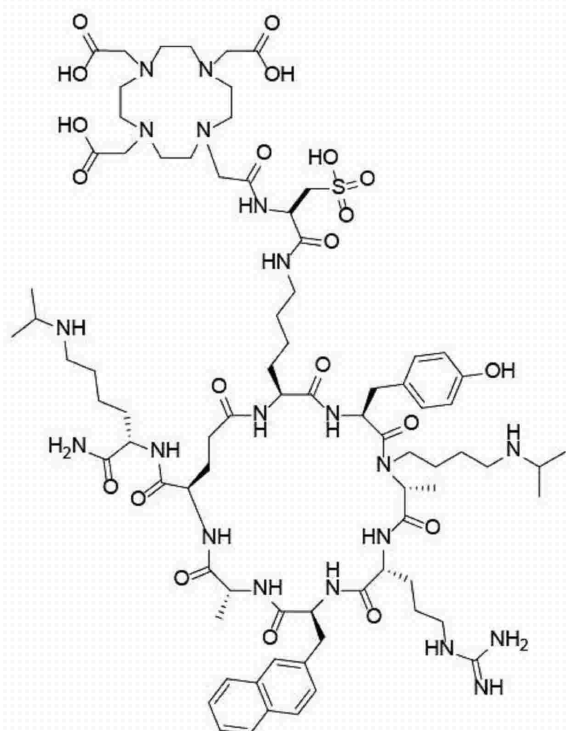
40

50

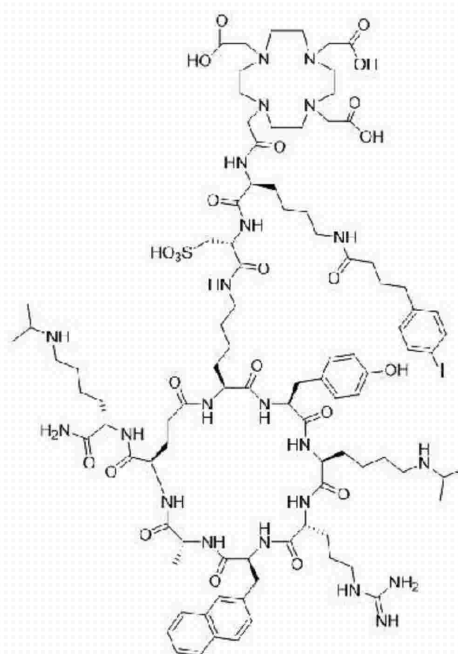
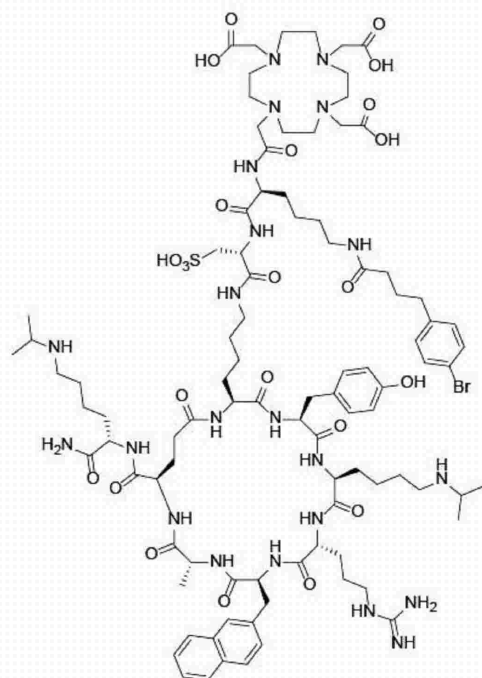
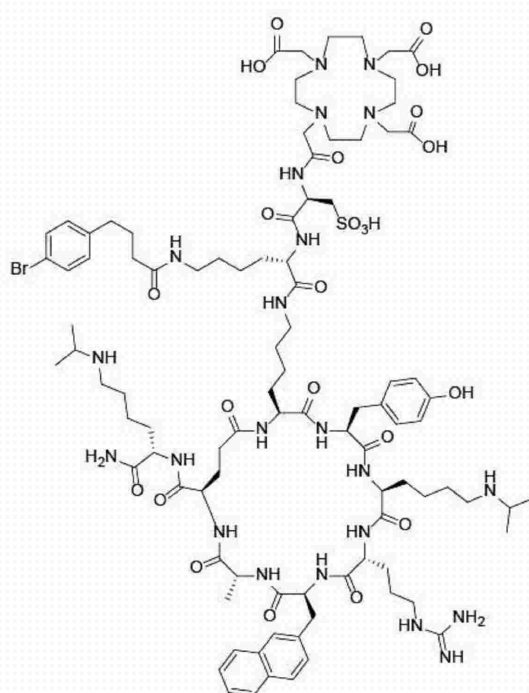
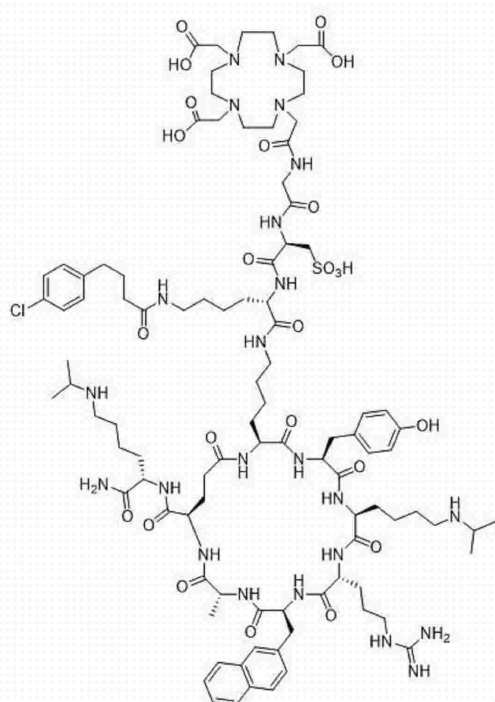
【化 1 3 7 - 2】



【化 1 3 7 - 3】



【化 1 3 7 - 4】



10

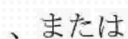
20

30

40

50

20



【化 1 3 8】



50

10

20

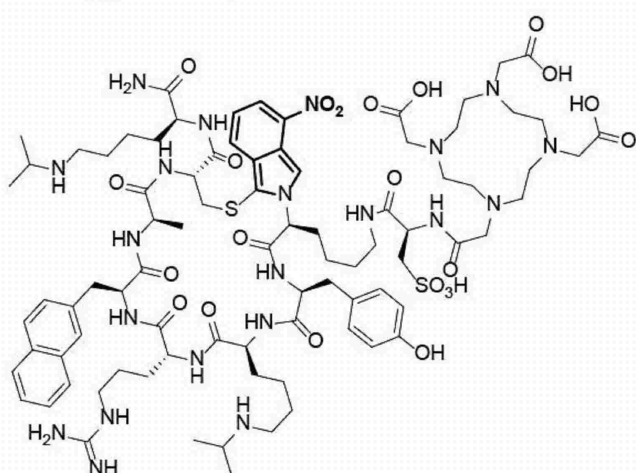
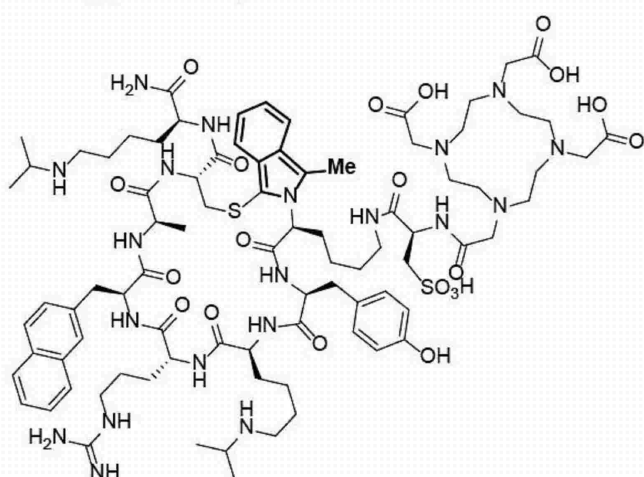
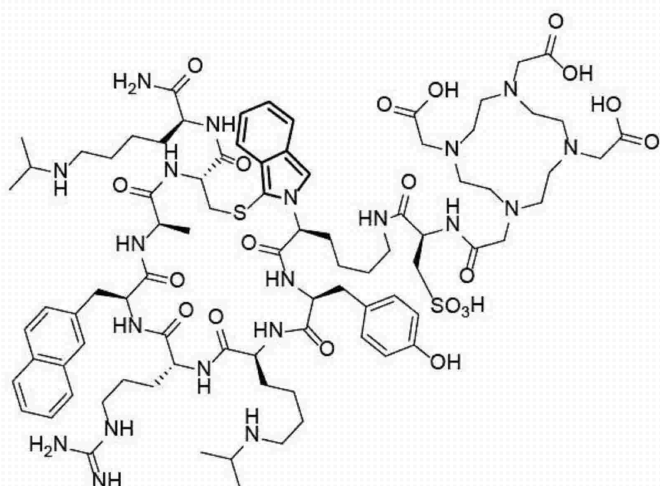
30

40

50

式 C の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、

10

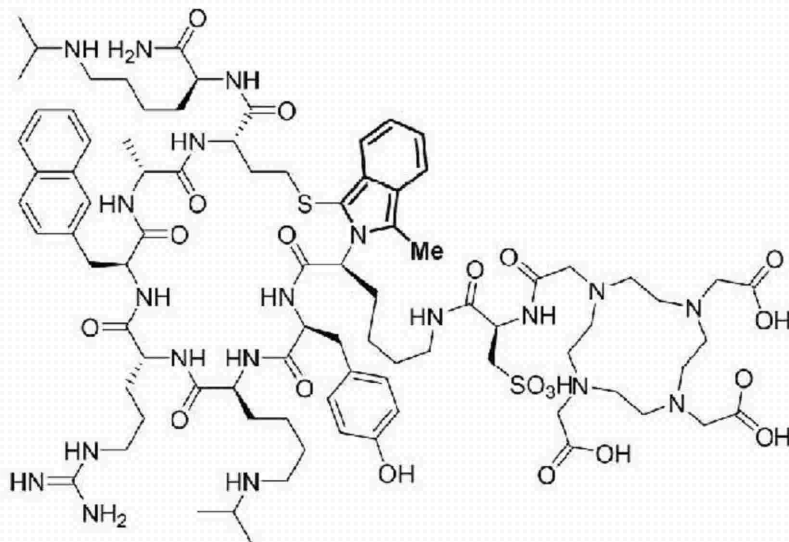
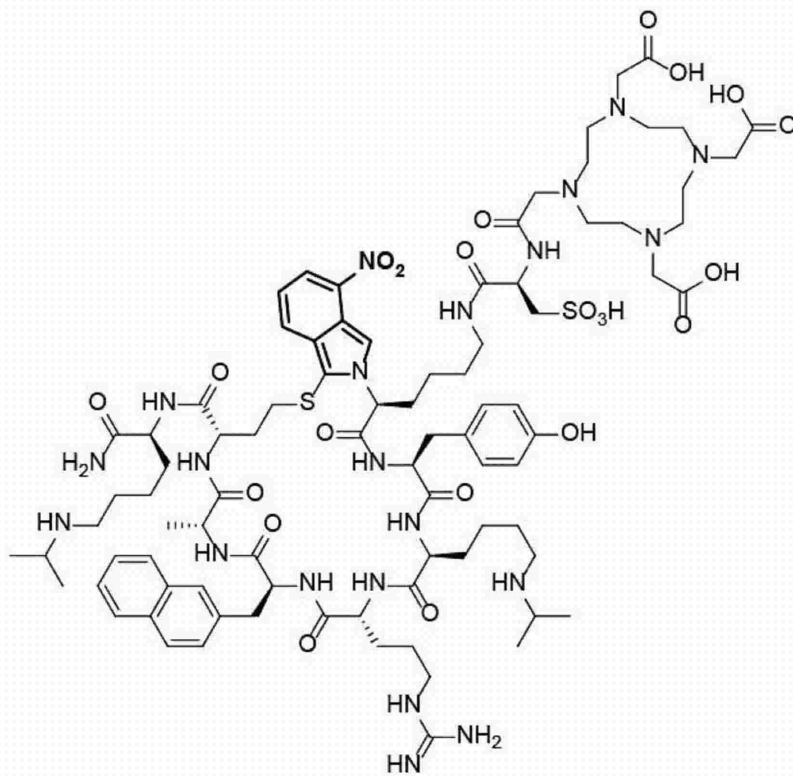


20

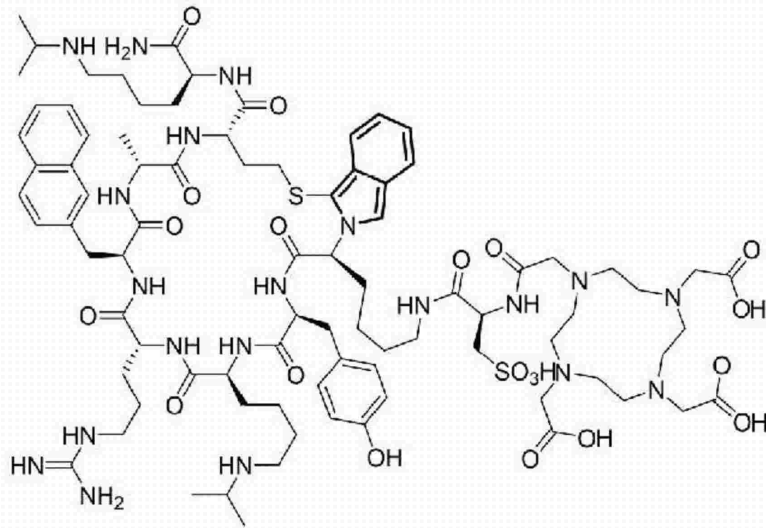
30

40

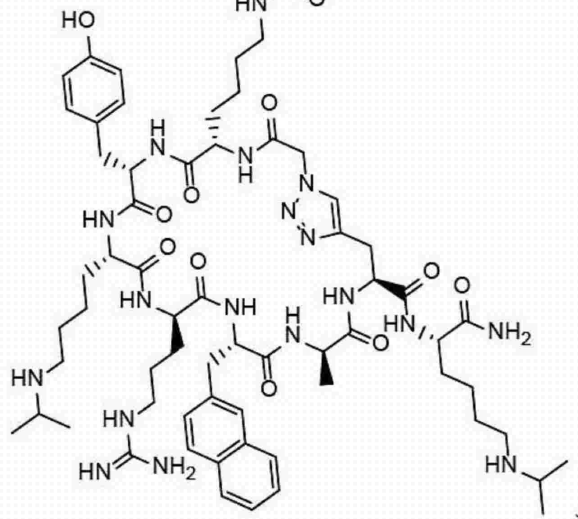
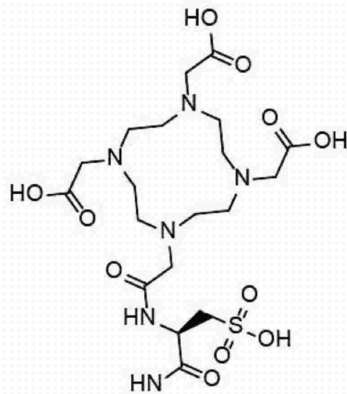
【化 1 4 0 - 2】



【化 1 4 0 - 3】



、または



またはその塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、化合物は、放射性同位体と錯体を形成する。

【0576】

使用方法

本開示はまた、対象におけるCXCR4発現組織の画像化に使用するため、または炎症性の状態もしくは疾患の画像化に使用するための、本明細書に記載の式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはC、または表2の化合物、またはその誘導体、または表4の化合物のいずれか一つに関する。一実施形態では、化合物は、少なくとも一つの R^X を含み、これは画像化放射性同位体を含むか、または画像化放射性同位体と錯

体を形成し、化合物は、画像化放射性同位体と錯体化する金属キレート剤に結合されるか、または化合物は、画像化放射性同位体を含む BF_3 を含有する接合団に結合される。一実施形態では、画像化放射性同位体は、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{61}Cu 、 ^{64}Cu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{114\text{m}}\text{In}$ 、 ^{111}In 、 ^{44}Sc 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Nb 、 ^{18}F 、 ^{131}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、または ^{72}As である。一実施形態では、画像化放射性同位体は、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{61}Cu 、 ^{64}Cu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{114\text{m}}\text{In}$ 、 ^{111}In 、 ^{44}Sc 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Nb 、 ^{131}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、または ^{72}As である。

【0577】

本開示はまた、 CXCR4 発現組織を画像化する方法に関し、当該方法は、本明細書に記載される式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C、または表 2 の化合物またはその誘導体、または表 4 の化合物のいずれか一つの有効量を、かかる画像化を必要とする対象に投与することを含む。一実施形態では、化合物は、少なくとも一つの R^X を含み、これは画像化放射性同位体を含むか、または画像化放射性同位体と錯体を形成し、化合物は、画像化放射性同位体と錯体化する金属キレート剤に結合されるか、または化合物は、画像化放射性同位体を含む BF_3 を含有する接合団に結合される。一実施形態では、画像化放射性同位体は、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{61}Cu 、 ^{64}Cu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{114\text{m}}\text{In}$ 、 ^{111}In 、 ^{44}Sc 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Nb 、 ^{18}F 、 ^{131}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、または ^{72}As である。一実施形態では、画像化放射性同位体は、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{61}Cu 、 ^{64}Cu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{114\text{m}}\text{In}$ 、 ^{111}In 、 ^{44}Sc 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Nb 、 ^{131}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、または ^{72}As である。

【0578】

本開示はまた、対象における CXCR4 の発現によって特徴付けられる疾患または状態の治療に使用するための、本明細書に記載の式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C、または表 2 の化合物もしくはその誘導体、または表 4 の化合物のいずれか一つに関する。一実施形態では、疾患または状態は、 CXCR4 を発現するがんである。一実施形態では、化合物は、少なくとも一つの R^X を含み、これは画像化放射性同位体を含むか、または化合物が治療用放射性同位体と錯体を形成するか、または化合物が治療用放射性同位体と錯体化する金属キレート剤に結合される。一実施形態では、治療用放射性同位体は、 ^{165}Er 、 ^{212}Bi 、 ^{211}At 、 ^{166}Ho 、 ^{149}Pm 、 ^{159}Gd 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{175}Yb 、 ^{142}Pr 、 ^{177}Lu 、 ^{111}In 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{47}Sc 、 ^{90}Y 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{153}Sm 、 ^{149}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{224}Ra 、 ^{225}Ac 、 ^{227}Th 、 ^{223}Ra 、 ^{77}As 、 ^{131}I 、 ^{64}Cu 、または ^{67}Cu である。

【0579】

本開示はまた、 CXCR4 の発現によって特徴付けられる疾患または状態を治療する方法に関し、本明細書に記載される式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C、または表 2 の化合物またはその誘導体、または表 4 の化合物のいずれか一つの有効量を、治療を必要とする対象に投与することを含む。一実施形態では、疾患または状態は、 CXCR4 を発現するがんである。一実施形態では、化合物は、少なくとも一つの R^X を含み、これは画像化放射性同位体を含むか、または化合物が治療用放射性同位体と錯体を形成するか、または化合物が治療用放射性同位体と錯体化する金属キレート剤に結合される。一実施形態では、治療用放射性同位体は、 ^{165}Er 、 ^{212}Bi 、 ^{211}At 、 ^{166}Ho 、 ^{149}Pm 、 ^{159}Gd 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{175}Yb 、 ^{142}Pr 、 ^{177}Lu 、 ^{111}In 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{47}Sc 、 ^{90}Y 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{153}Sm 、 ^{149}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{224}Ra 、 ^{225}Ac 、 ^{227}Th 、 ^{223}Ra 、 ^{77}As 、 ^{131}I 、 ^{64}Cu 、または ^{67}Cu である。

【0580】

いくつかの実施形態では、式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、また

10

20

30

40

50

はC、または表2の化合物、またはその誘導体、または表4の化合物は、50 nM以下のIC₅₀で、インビトロでのCXCR4へのSDF-1 α 結合を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、25 nM以下のIC₅₀で、インビトロでのCXCR4へのSDF-1 α 結合を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、10 nM以下のIC₅₀で、インビトロでのCXCR4へのSDF-1 α 結合を阻害する。

【0581】

CXCR4の過剰発現は、脳がん、乳がん、および前立腺がんをはじめとする23種を超える悪性腫瘍で観察されている。さらに、白血病、リンパ腫、および骨髄腫は、有意なCXCR4発現がある。遡及研究では、CXCR4発現が前立腺および黒色腫患者の生存低下と相関することを示している。さらに、CXCR4発現は、急性および慢性の骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、ならびに多発性骨髄腫の疾患再発の予後因子である。SDF-1/CXCR4軸は、がん増殖を媒介し、転移を増強し、ストローマ細胞および免疫細胞を動員して悪性増殖を支持し、化学療法抵抗性を付与する。放射性標識されたCXCR4プローブは、CXCR4を発現する固形および血液悪性腫瘍の早期診断に使用され得る。こうした造影剤は、悪性腫瘍の診断を確認するために、または疾患が局在化している場合には局所切除治療を案内するために使用され得る。こうしたリガンドは、CXCR4を過剰発現することがわかっている腫瘍の残存細胞含有量の独立した評価を提供することによって、療法に対する応答を監視するためにも使用され得る。 [⁶⁸Ga] Ga-Pentixaforは、がん画像化のためにWesternerのグループによって使用され、内部放射線療法に対する潜在的な応答物を特定している。

【0582】

SDF-1/CXCR4軸の調節不全はまた、いくつかの炎症性状態を媒介する。関節リウマチ(RA)では、SDF-1/CXCR4シグナル伝達が、炎症部位への活性化T細胞の炎症促進性遊走に関与しており、具体的には、RA患者の滑膜が、CXCR4の発現が増加したT細胞の存在を示した。罹患率および死亡率に関する個体群に対するRAの負担を考慮すると、炎症反応を媒介する治療薬の開発に関する研究がかなりの量で存在し、特に、新規の生物製剤が過去数年間にFDAによって承認されている。陽電子放出断層撮影の画像化のための放射性標識されたCXCR4プローブは、関節リウマチの診断および予測を可能にし、また臨床試験における新たな疾患修飾性抗リウマチ薬の療法を観察するためにも使用されこととなる。CXCR4発現は、感染性骨疾患、腎臓移植後の合併症としての尿路感染症、心筋梗塞、および虚血性脳卒中を含む炎症性要素による疾患において、 [⁶⁸Ga] Ga-Pentixaforを使用したPET画像化で検出されている。CXCR4の画像化は、将来の他の炎症性疾患の診断および観察において重要な役割を果たし得る。

【0583】

心臓病理学の状況において、心臓血管壁の炎症性疾患は、SDF-1/CXCR4軸の調節不全が一部媒介する。早期のアテローム性動脈硬化症では、SDF-1/CXCR4軸は、内皮前駆細胞を末梢血管損傷の部位に向かって動員し、それによってプラーク形成を開始するが、アテローム形成抑制効果に対する何らかの証拠がある。アテローム硬化性プラークは、低酸素症の存在を特徴とし、これはCXCR4の発現を上方制御し、細胞トラフィッキングに影響を与えることがわかっている。最終的に、アテローム性動脈硬化症のウサギモデルにおいて、 [⁶⁸Ga] Ga-Pentixaforが、PETによるアテローム硬化性プラークの可視化を可能にした。同研究では、 [⁶⁸Ga] Ga-Pentixaforを使用して、アテローム性動脈硬化症の既往を有する患者においてアテローム硬化性プラークが特定された。したがって、CXCR4を標的とするPET診断剤は、アテローム性動脈硬化症に関する予後情報を診断および取得する代替的な方法として潜在的に実行可能である。

【0584】

いくつかの実施形態では、CXCR4の発現を特徴とする疾患または状態は、白血病、リンパ腫、および骨髄腫である。いくつかの実施形態では、CXCR4の発現を特徴とす

る疾患または状態は、血液悪性腫瘍である。いくつかの実施形態では、C X C R 4 の発現を特徴とする疾患または状態は、炎症性疾患である。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は、アテローム性動脈硬化症である。

【0585】

いくつかの実施形態では、C X C R 4 の発現を特徴とする疾患または状態は、心血管 (cardiovascular) 疾患である。

【0586】

いくつかの実施形態では、C X C R 4 の発現を特徴とする疾患または状態は、C X C R 4 の過剰発現または C X C R 4 の異常発現により特徴付けられる疾患または状態である。

【0587】

いくつかの実施形態では、C X C R 4 を発現するがんは、血液悪性腫瘍である。いくつかの実施形態では、C X C R 4 を発現するがんは、白血病、リンパ腫、および骨髄腫である。

【0588】

特定の実施形態では、式 A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、または C の化合物は、C X C R 4 を発現する組織の陽電子放出断層撮影法 (PET) または単一光子放射型コンピュータ断層撮影法 (SPECT) の画像化のための、または炎症性状態もしくは疾患 (例えば、関節リウマチまたは心血管疾患) の画像化のための放射性同位体とコンジュゲートするものであり、化合物は、陽電子放出体またはガンマ放出体である放射性同位体とコンジュゲートする。限定されないが、陽電子またはガンマ放出放射性同位体は、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{61}Cu 、 ^{64}Cu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{110\text{m}}\text{In}$ 、 ^{111}In 、 ^{44}Sc 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Nb 、 ^{18}F 、 ^{131}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I または ^{72}As であり得る。

【0589】

放射性同位体 (例えば、X) が診断用の放射性同位体である場合、画像化のための放射性標識されたトレーサの調製のための化合物の特定の実施形態の使用が開示される。また対象において C X C R 4 を発現する組織または炎症性の状態もしくは疾患を画像化する方法も開示されており、該方法は、特定の実施形態の化合物および薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物を対象に投与することと、例えば陽電子放出断層撮影法 (PET) を使用して対象を撮像することと、を含む。組織が罹患組織 (例えば、C X C R 4 発現がん) である場合、次いで対象を治療するために C X C R 4 標的治療が選択され得る。したがって、対象において C X C R 4 発現がんの画像化の際の本発明の特定の実施形態の化合物の使用が開示されており、R^X は、診断用または画像化の放射性同位体を含むか、またはそれらと錯体を形成する。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0590】

がんにおける C X C R 4 の広範な発現を考慮すると、C X C R 4 標的治療薬の開発には大きな進歩があった。C X C R 4 阻害剤は、マウスの腫瘍モデルにおいて有効性を示したが、腫瘍の治療および転移の予防のいずれにおいても、臨床試験において有効性を示した医薬品は非常に少なかった。Plerixafor は、AMD3100 としても知られ、当初は HIV 治療用に開発されたものであるが、現在までに FDA の承認を受けている唯一の C X C R 4 拮抗薬である。AMD3100 は、直接的な治療の方法ではなく採取および自家移植のため、造血幹細胞を末梢血に動員するようにリンパ腫および多発性骨髄腫患者に投与される。多くが現在利用可能な標準治療に耐性を示すものである C X C R 4 を発現するがんを治療するための満たされていない臨床的な要望が存在する。

【0591】

C X C R 4 陽性であるがんは、内部放射線療法に感受性である可能性がある。本願では、C X C R 4 を標的とするペプチドを、放射性同位体で、通常は β 粒子放射体または α 粒子放射体で、放射性標識して、病変に高局所用量の放射線を送達する。これら放射性放射は、通常、DNA 損傷を与え、それによって細胞死を誘発する。この治療法は腫瘍学で利用されており、ソマトスタチン受容体 (神経内分泌腫瘍用) および前立腺特異的膜抗原 (

10

20

30

40

50

転移性去勢抵抗性前立腺がん用) が二つの例である。外部ビーム放射線療法とは異なり、この全身治療は、転移性の状況においても有効であり得る。治療用放射性同位体には、 ^{177}Lu 、 ^{90}Y 、 ^{225}Ac 、および ^{64}Cu が含まれるが、これらに限定されない。

【0592】

心臓病態に関して、 ^{90}Y -Pentixaetherまたは ^{177}Lu -Pentixaetherによる内部放射線療法を用いた小規模の遡及研究で、以前に特定されたアテローム硬化性プラークを有する患者において、CXCR4の発現および活性の退縮が実証された。したがって、放射性核種療法は、アテローム性動脈硬化症などの炎症性疾患のための新規の治療経路を提示し得る。

【0593】

特定の実施形態では、式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはCの化合物は、療法(例えば、がん療法)に使用される放射性同位体とコンジュゲートする。これには、 ^{165}Er 、 ^{212}Bi 、 ^{211}At 、 ^{166}Ho 、 ^{149}Pm 、 ^{159}Gd 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{175}Yb 、 ^{142}Pr 、 ^{177}Lu (β -放射体、 $t_{2/1}=6.65\text{d}$)、 ^{111}In 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{47}Sc 、 ^{90}Y (β -放射体、 $t_{2/1}=2.66\text{d}$)、 ^{117}mSn 、 ^{153}Sm 、 ^{149}Tb 、 ^{61}Tb 、 ^{224}Ra 、 ^{225}Ac (α -放射体、 $t_{2/1}=9.95\text{d}$)、 ^{227}Th 、 ^{223}Ra 、 ^{77}As 、 ^{131}I 、 ^{64}Cu 、または ^{67}Cu などの放射性同位体が含まれる。

【0594】

放射性同位体(例えば、X)が治療用放射性同位体である場合、対象におけるCXCR4の発現を特徴とする疾患または状態の治療のための化合物(またはその医薬組成物)の特定の実施形態の使用が開示されている。したがって、対象におけるCXCR4の発現を特徴とする疾患または状態を治療するための医薬の調製における化合物の使用が提供される。対象におけるCXCR4の発現を特徴とする疾患または状態を治療する方法も提供され、該方法は、式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B、またはCの化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、および薬学的に許容される賦形剤を含む組成物を対象に投与することを含む。例えば、限定されないが、疾患は、CXCR4発現がん(例えば、非ホジキンリンパ腫、リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、副腎皮質がん、肺がん、乳がん、腎細胞がん、結腸直腸がん)であり得る。したがって、対象におけるCXCR4発現がんを治療するための本発明の特定の化合物の使用が開示されており、 R^{X} は、治療用放射性同位体を含むか、または治療用放射性同位体と錯体を形成する。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

製造方法

【0595】

本明細書に提示される化合物はペプチドを組み込み、これは当技術分野で確立された様々な方法のうちのいずれかによって合成され得る。これには、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)および/もしくはt-ブチルオキシカルボニル(Boc)の化学的性質を用いた方法、ならびに/または他の合成アプローチを使用した、液相ペプチド合成および固相ペプチド合成が含まれるが、これらに限定されない。

【0596】

固相ペプチドの合成方法および合成技術は、当技術分野で十分に確立されている。例えば、ペプチドは、目的とするアミノ酸残基を一度に一つずつ連続的に組み込むことによって合成され得る。かかる方法では、ペプチド合成は、典型的には、目的とするペプチドのC末端アミノ酸を好適な樹脂に結合させることから始まる。これに先立ち、アミノ酸の反応性側鎖およびアルファアミノ基は、好適な保護基によって反応から保護され、これによりアルファカルボキシル基のみが、固体支持体上のアミン基、ヒドロキシル基、またはハロゲン化アルキル基などの官能基と反応することが可能になる。C末端アミノ酸を支持体にカップリングさせた後、アミノ酸の側鎖および/またはアルファアミノ基上の保護基が選択的に除去され、目的とする次のアミノ酸のカップリングが可能になる。所望のペプチ

10

20

30

40

50

ドが完全に合成されるまでこのプロセスを繰り返し、その時点でペプチドを脱保護し、支持体から切断し、精製することができる。固相ペプチド合成のための機器の非限定的な例は、A p p t e c 社エンデバー (E n d e a v o r) 90 ペプチド合成装置である。

【0597】

さらなるアミノ酸のカップリングを可能にするために、F m o c 保護基を、例えば、ピペリジン (20~50% v / v) の D M F 溶液などの弱塩基性条件下で、固体支持体上のアミノ酸から除去することができる。付加しようとするアミノ酸は、カップリング (例えば、アルファカルボキシレートにおける) のために活性化する必要もある。活性化剤の非限定的な例としては、2- (1 H-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ヘキサフルオロホスフェート (H B T U)、2- (1 H-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テトラフルオロボレート (T B T U)、2- (7-アザ-1 H-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ヘキサフルオロホスフェート (H A T U)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (B O P)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス (ピロリジノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (P y B O P) が挙げられるが、これらに限定されない。1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール (H O B t) および 1-ヒドロキシ-7-アザ-ベンゾトリアゾール (H O A t) などのトリアゾールを使用することによってラセミ化が最小限に抑えられる。カップリングは、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A / D I E A) などの好適な塩基の存在下で実施され得る。長鎖ペプチドの場合、または所望の場合、ペプチドの合成およびライゲーションが使用され得る。

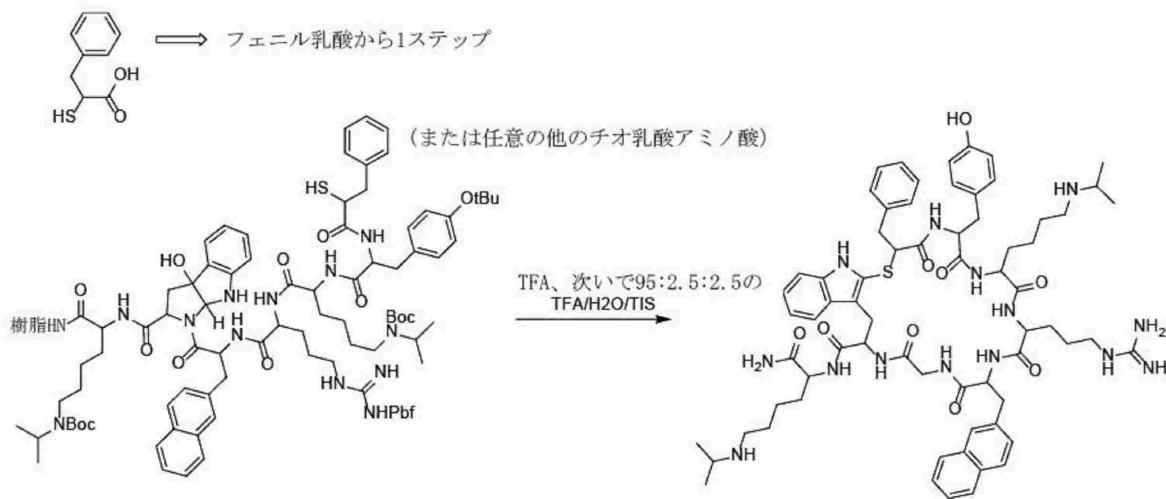
【0598】

ペプチドを伸長させるための典型的なペプチド結合の形成とは別に、側鎖から側鎖、または側鎖から骨格のアミノもしくはカルボキシレートのいずれかである側鎖官能基 (例えば、カルボン酸基またはアミノ基) に結合することによって、ペプチドを分枝状に伸長させることができる。アミノ酸側鎖へのカップリングは、任意の公知の方法によって実施され得、また樹脂上で、または樹脂なしで実施され得る。非限定的な例としては、カルボキシル基を含有するアミノ酸側鎖 (例えば、A s p、D - A s p、G l u、D - G l u、A a d など) と、アミノ基を含有するアミノ酸側鎖 (例えば、L y s、D - L y s、O r n、D - O r n、D a b、D - D a b、D a p、D - D a p など) またはペプチド N 末端との間にアミドを形成すること、アミノ基を含有するアミノ酸側鎖 (例えば、L y s、D - L y s、O r n、D - O r n、D a b、D - D a b、D a p、D - D a p など) と、カルボキシル基を含有するアミノ酸側鎖 (例えば、A s p、D - A s p、G l u、D - G l u など) またはペプチド C 末端のいずれかとの間にアミドを形成すること、およびアジド基 (例えば、L y s (N₃)、D - L y s (N₃) など) を含有するアミノ酸側鎖とアルキン基 (例えば、P r a、D - P r a など) との間にクリックケミストリーを介して 1, 2, 3-トリアゾールを形成すること、が挙げられる。適切な官能基上の保護基がアミド結合形成前に選択的に除去されなければならない一方で、1, 2, 3-トリアゾールを形成するためのクリック反応を介したアルキン基とアジド基との間の反応は、選択的脱保護の必要はない。選択的に除去可能な保護基の非限定的な例としては、2-フェニルイソプロピルエステル (O-2-Ph i P r) (例えば、A s p / G l u 上)、ならびに 4-メチルトリチル (M t t)、アリルオキシカルボニル (a l l o c)、1- (4, 4-ジメチル-2, 6-ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン) エチル (D d e)、および 1- (4, 4-ジメチル-2, 6-ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン) -3-メチルブチル (i v D d e) (例えば、L y s / O r n / D a b / D a p 上) が挙げられる。O-2-Ph i P r 保護基及び M t t 保護基は、2.5% トリフルオロ酢酸 (T F A) の D C M 溶液などの弱酸性条件下で選択的に脱保護することができる。保護基 a l l o c は、D C M 中のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) およびフェニルシランを使用して選択的に脱保護することができる。保護基 D d e および i v D d e は、2~5% ヒドラジンの D M F 溶液を使用して選択的に脱保護することができる。その後、A s p / G

Lu (L体またはD体) および Lys / Orn / Dab / Dap (L体またはD体) の脱保護後の側鎖を、例えば、上述のカップリング反応条件を使用することにより、カップリングすることができる。

【0599】

式A、A-I、A-II、A-III、およびA-IV化合物は、上述の技術を使用して、ペプチドN末端を側鎖のカルボキシレート（ペプチドの7位の残基において）に連結することによって環化され得る（例示的な反応条件は実施例に記載する）。式Bの化合物は、Flickと呼ばれる環状内のトリプタチオニンのステープル反応またはイソインドールのステープル反応を使用して環化されて²¹、ペプチド内の1位および7位の残基の側鎖を連結することができ（例示的な反応条件は実施例に記載する）、得られたイソインドールは、固有の蛍光特性のイメージングとなる。式Cの化合物は、例えば、以下のスキームに示されるように、ペプチド内の1位の残基においてチオ乳酸アミノ酸（thiolactic amino acid）を使用して同様に環化され得る。



【0600】

ペプチド骨格のアミドは、N-メチル化され得る（すなわち、アルファアミノメチル化）。これは、ペプチド合成中に Fmoc-N-メチル化アミノ酸を直接使用することによって達成され得る。あるいは、光延条件下でのN-メチル化が実施され得る。最初に、遊離一級アミン基が、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（Ns-Cl）および2,4,6-トリメチルピリジン（コリジン）のNMP溶液を使用して保護される。その後、N-メチル化が、トリフェニルホスフィン、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（DIEAD）、およびメタノールの存在下で達成され得る。次いで、N-脱保護が、メルカプトエタノールおよび1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）のNMP溶液を使用して実施され得る。保護後のアミノ酸をN-メチル化アルファアミノ基にカップリングするために、HATU、HOAt、およびDIEAが使用され得る。

【0601】

チオエーテル（-S-）結合の形成（例えば、L¹に対して）は、固相上または溶液相中でのいずれかで達成され得る。例えば、チオエーテル（-S-）結合の形成は、塩基（N,N-ジイソプロピルエチルアミンなど）の存在下で適切な溶媒（N,N-ジメチルホルムアミドなど）中で、チオール含有化合物（システイン側鎖上のチオール基など）とハロゲン化アルキル（3-（Fmoc-アミノ）プロピルブロミドなど）とをカップリングすることによって達成することができる。反応が溶液相中で行われる場合、使用される反応物は、好ましくは、当量のモル比（1:1）であり、また所望の生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により精製することができる。反応が固相上で行われる、すなわち、一方の反応物が固相に結合されてい

る場合、もう一方の反応物は、通常、過剰量（固相に結合した反応物の3当量以上）で使用される。反応後、過剰量の未反応の反応物および試薬は、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、メタノール、およびジクロロメタンなどの溶媒の組み合わせを使用して、固相（樹脂）を順次洗浄することによって除去することができる。

【0602】

チオール基とマレイミド基との間の結合の形成（例えば、 L^1 に対して）は、単にハロゲン化アルキルをマレイミド含有化合物で置き換えることによって、チオエーテル（－S－）結合の形成について上述した条件を使用して実施することができる。同様に、この反応は、固相上または溶液相中で実施することができる。反応が溶液相中で行われる場合、使用される反応物は、好ましくは、当量のモル比（1：1）であり、また所望の生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により精製することができる。反応が固相上で行われる、すなわち、一方の反応物が固相に結合されている場合、もう一方の反応物は、通常、過剰量（固相に結合した反応物の3当量以上）で使用される。反応後、過剰量の未反応の反応物および試薬は、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、メタノール、およびジクロロメタンなどの溶媒の組み合わせを使用して、固相（樹脂）を順次洗浄することによって除去することができる。

10

【0603】

非ペプチド部分（例えば、放射性標識基、アルブミン結合基、および／またはリンカー）は、ペプチドが固体支持体に結合している間、ペプチドN末端にカップリングされ得る。これは、非ペプチド部分が活性化カルボキシレート（および必要に応じて保護基）を含む場合に容易であり、これにより、カップリングを樹脂上で実施することができるようになる。例であって、限定されないが、1，4，7，10－テトラアザシクロドデカン－1，4，7，10－四酢酸（DOTA）トリス（tert－ブチルエステル）などの二官能性キレート剤は、N－ヒドロキシスクシンイミド（NHS）およびN，N’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）の存在下で活性化されて、ペプチドにカップリングすることができる。あるいは、非ペプチド部分は、液相または固相のいずれかの条件下で銅触媒クリック反応を介して化合物に組み込まれてもよい。銅触媒クリック反応は、当技術分野で十分に確立されている。例えば、2－アジド酢酸は、最初に、NHSおよびDCCによって活性化され、そしてペプチドにカップリングする。その後、アルキン含有非ペプチド部分が、水、ならびに例えばアセトニトリル（ACN）およびDMFなどの有機溶媒中の Cu^{2+} およびアスコルビン酸ナトリウムの存在下で、アジド含有ペプチドにクリック結合され得る。非ペプチド部分は溶液相中で付加されてもよく、これはごく通常実施されている。

20

30

【0604】

キレート剤の合成は周知であり、また多くのキレート剤は市販されている（例えば、Sigma-Aldrich（商標）社／Milipore Sigma（商標）社などから）。キレート剤への放射性金属のコンジュゲートのプロトコルも周知である（例えば、以下の実施例1を参照）。シリコン－フッ素－受容体部分の合成は、これまでに報告されている手順に従って達成することができる（例えば、Bernard-Gauthier et al. Biomed Res Int. 2014 2014：454503、Kostikov et al. Nature Protocols 2012 7：1956－1963、Kostikov et al. Bioconjug Chem. 2012 18：23：106－114。この各々は、参照によりその全体が組み込まれる）。放射性同位体置換アリール基の合成または取得も同様に容易である。

40

【0605】

化合物上の $R^{13}R^{14}BF_3$ 要素の合成は、これまでに報告されている手順に従って達成することができる（例えば、Liu et al. Angew Chem Int Ed 2014 53：11876－11880、Liu et al. J Nucl Med 2015 55：1499－1505、Liu et al. Nat Protoc 2015 10：1423－1432、Kuo et al. , J Nucl M

50

ed 2019 60:1160-1166。この各々は参照によりその全体が組み込まれる)。概して、このBF₃含有モチーフは、リンカー上でBF₃含有アジド(またはアルキニル)基とアルキニル(またはアジド)基との間に1, 2, 3-トリアゾール環を形成することによって、またはリンカー上でBF₃含有カルボキシレートとアミノ基との間にアミド結合を形成することによって、クリックケミストリーを介してリンカーにカップリングすることができる。BF₃含有のアジド、アルキン、またはカルボキシレートを作製するために、最初にボロン酸エステル含有のアジド、アルキン、またはカルボキシレートを、HCl、DMF、およびKHF₂の混合物中でのボロン酸エステルのBF₃への変換によって調製する。アルキルのBF₃については、ボロン酸エステル含有のアジド、アルキン、またはカルボキシレートは、ボロン酸エステル含有アルキルハライド(ヨードメチルボロン酸ピナコールエステルなど)をアミン含有のアジド、アルキン、またはカルボキシレート(N, N-ジメチルプロパルギルアミンなど)とカップリングすることによって調製することができる。アリールのBF₃については、ボロン酸エステルは、アリールハライド(ヨウ素または臭化物)およびビス(ピナコラート)ジボロンを使用した鈴木カップリングを介して調製することができる。

10

20

30

40

50

【0606】

¹⁸F-¹⁹F同位体交換反応によるBF₃含有化合物の¹⁸F-フッ素化は、これまでに公開された手順に従って達成することができる(Liu et al. Nat Protoc 2015 10:1423-1432、その全体が参照により組み込まれる)。概して、約100nmolのBF₃含有化合物を、15μlのピリダジン-HCl緩衝液(pH=2.0~2.5、1M)、15μlのDMF、および1μlの7.5mMのKHF₂水溶液の混合物中に溶解する。反応混合物に¹⁸F-フッ化物溶液(生理食塩水中、60μl)を添加し、得られた溶液を80℃で20分間加熱する。反応の終了時に、所望の生成物を、固相抽出によって、または移動相として水およびアセトニトリルの混合物を使用した逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって、精製することができる。

【0607】

ペプチドが固体支持体上で完全に合成されたら、所望のペプチドは、TFA、トリイソプロピルシラン(TIS)、および水などの好適な試薬を使用して、固体支持体から切断され得る。同時に、Boc、ペンタメチルジヒドロベンゾフラン-5-スルホニル(Pbf)、トリチル(Trt)、およびtert-ブチル(tBu)などの側鎖保護基が除去される(すなわち、脱保護)。未精製ペプチドは、冷エーテルを添加し、続いて遠心分離することにより、沈殿させ、溶液から回収され得る。ペプチドの精製および特徴解析は、ペプチドのサイズ、電荷、および極性に基づいて、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)などの標準の分離技法により実施され得る。精製されたペプチドの特徴は、質量分析法または他の同様のアプローチによって確認され得る。

【0608】

本発明について、特定の化合物の合成および評価のための以下の実施例でさらに例示することとする。

【実施例】

【0609】

化学合成

実験:

【0610】

試薬および溶媒を市販の供給元から購入し、別段の記載がない限り、さらなる精製を行うことなく使用した。ペプチドは、Liberty Blue自動マイクロ波ペプチド合成装置(CEM Corporations社)またはPurePep Chorus GT(Gyros Protein Technologies社)で合成した。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は、(1)モデル1200のクォータナリポンプ、モデル1200のUV吸収検出器およびBioscan社NaIシンチレーション検出器を

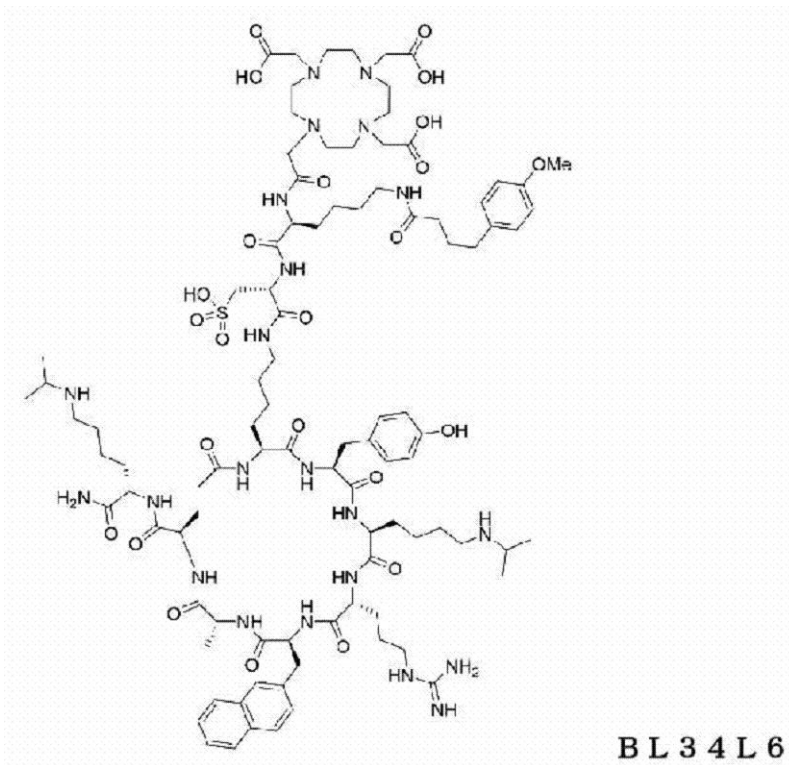
備えた Agilent 社 1260 インフィニティシステム、(2) Agilent 社 1100 HPLC システム、または (3) モデル 1260 インフィニティ II 分取バイナリポンプ、モデル 1260 インフィニティ可変波長検出器 (220 nm に設定)、および 1290 インフィニティ II 分取 Open-Bed フラクションコレクタを備えた Agilent 社 1260 インフィニティ II 分取システムで実施した。合成に使用した HPLC カラムは、Phenomenex 社から購入したセミ分取カラム (Agilent 社 Eclipse XDB-C18、5 μ m、9.4 $\times$ 250 mm) または分取カラム (Gemini、NX-C18、5 μ m、110 $\text{\AA}$ 、50 $\times$ 30 mm) であった。質量分析は、ESI イオン源を備えた AB SCIEX 4000 QTRAP 質量分析計システムまたは Waters 社 2695 セパレーションモジュールおよび Waters 社 Micromass ZQ 質量分析計システムを使用して実施した。

10

【0611】

BL34L6 の合成

【化142】



20

30

【0612】

0.1 mmol スケールで、Rink Amide Protide 樹脂を、90 $^{\circ}$ C で 20% のピペリジン-DMF (3 mL) で脱保護し (1 分)、次いで DMF (3 mL $\times$ 3) で洗浄した。次いで、Fmoc-Lys (iPr, Boc)-OH (5 当量、0.5 mmol、DMF 中 0.2 M) を、DMF 中 1 M の DIC / 1 M の Oxyma (1 mL / 0.5 mL) を使用して 90 $^{\circ}$ C でカップリングし (4 分)、続いて、上述のように Fmoc 脱保護を行った。Fmoc-D-Glu (OALL)-OH、Fmoc-D-Ala-OH ($\times$ 2)、Fmoc-2-Nal-OH ($\times$ 2)、Fmoc-D-Arg (Pbf)-OH ($\times$ 2)、Fmoc-Lys (iPr, Boc)-OH、Fmoc-Tyr (tBu)-OH ($\times$ 2)、および Fmoc-Lys (ivDde)-OH を、同様の様式で連続的にカップリングした。-OALL (アリルオキシ) 基を、Pd (PPh₃)₄ / フェニルシラン (0.25 / 1.5 当量) で除去し (35 $^{\circ}$ C、6 分、 $\times$ 2)、続いて Fmoc 脱保護を行った。75 $^{\circ}$ C で HATU / HOAt / DIPEA (1 / 1 / 2 当量) を用いて環化を実施した (12 分、 $\times$ 3)。ivDde 基を、DMF 中の 2% ヒドラジン (3 mL、室温、5 分、 $\times$ 5) で除去した。Fmoc-システイン酸および Fmoc-Lys (ivD

40

50

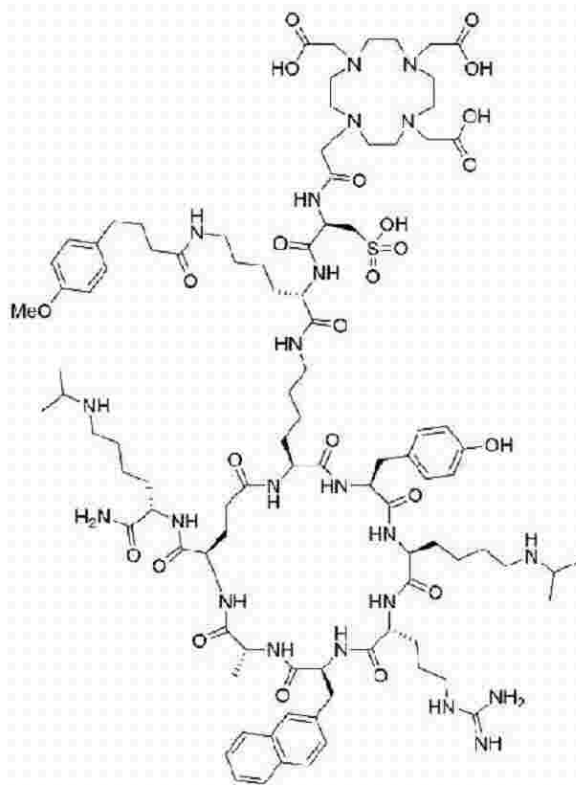
d e) -OHを、上述のようにカップリングした。HATU/HOAt/DIPEA (4/4/8 当量) を使用したDOTA (4 当量) のカップリング、それに次ぐivDdeの脱保護、およびHATU/HOAt/DIPEA (4/4/8 当量) を用いた4-(4-メトキシフェニル)ブタン酸のカップリングで合成を継続した。ペプチドを、35℃で3時間、TFA/TIP/H₂O/フェノール (90/2.5/2.5/5%) で樹脂から切断した。未精製ペプチドを、冷ジエチルエーテル中で沈殿させ、エーテルで洗浄し (×2)、H₂O/MeCN混合物中で凍結乾燥させた。未精製ペプチドを、溶媒A:H₂O/0.1%TFA、およびB:MeCN/0.1%TFAを用いて、4.5mL/分 (20分間にわたって31%のB、t_R=7.189分) で、セミ分取HPLCカラムで精製した。試料を白色固体に凍結乾燥させた。質量計算値 (M+H⁺) : 2026.08m/z ; 実測値 (M+3H⁺) /3 : 676.21m/z。

10

【0613】

BL34L7の合成

【化143】



BL34L7

20

30

【0614】

0.1mmolスケールで、Rink Amide Protide樹脂を、90℃で20%のピペリジン-DMF (3mL) で脱保護し (1分)、次いでDMF (3mL×3) で洗浄した。次いで、Fmoc-Lys (iPr, Boc) -OH (5 当量、0.5mmol、DMF中0.2M) を、DMF中1MのDIC/1MのOxyma (1mL/0.5mL) を使用して90℃でカップリングし (4分)、続いて、上述のようにFmoc脱保護を行った。Fmoc-D-Glu (OALL) -OH、Fmoc-D-Ala-OH (×2)、Fmoc-2-Nal-OH (×2)、Fmoc-D-Arg (Pbf) -OH (×2)、Fmoc-Lys (iPr, Boc) -OH、Fmoc-Tyr (tBu) -OH (×2)、およびFmoc-Lys (ivDde) -OHを、同様の様式で連続的にカップリングした。-OALL基を、Pd (PPh₃)₄/フェニルシラン (0.25/1.5 当量) で除去し (35℃、6分、×2)、続いてFmoc脱保護を行った。75℃でHATU/HOAt/DIPEA (1/1/2 当量) を用いて環化を実施した (12分、×3)。ivDde基を、DMF中の2%ヒドラジン (3mL、室温、5分、×5)

40

50

た。-OALL基を、Pd(PPh₃)₄/フェニルシラン(0.25/1.5当量)で除去し(35℃、6分、×2)、続いてFmoc脱保護を行った。75℃でHATU/HOAt/DIPEA(1/1/2当量)を用いて環化を実施した(12分、×3)。ivdde基を、DMF中の2%ヒドラジン(3mL、室温、5分、×5)で除去した。Fmoc-システイン酸を上述のようにカップリングした。Fmoc脱保護の後、DOTA(4当量)を、HATU/HOAt/DIPEA(4/4/8当量)を使用してカップリングした。その後、Mtt保護基をDCM中の2%TFA(4mL、室温、2分、×8)で除去し、DCM(3mL×5)およびDMF(4mL×5)で洗浄した。樹脂を、DMF中の10%DIPEA(5mL、5分、二回)で中和し、その後、4-(4-メトキシフェニル)ブタン酸のカップリングを行った。ペプチドを、35℃で3時間、TFA/TIP/H₂O/フェノール(90/2.5/2.5/5%)で樹脂から切断した。未精製ペプチドを、冷ジエチルエーテル中で沈殿させ、エーテルで洗浄し(×2)、H₂O/MeCN混合物中で凍結乾燥させた。未精製ペプチドを、溶媒A:H₂O/0.1%TFA、およびB:MeCN/0.1%TFAを用いて、4.5mL/分(20分にわたって31%のB、t_R=5.827分)で、セミ分取HPLCカラムで精製した。計算値質量(M+H⁺):2026.08m/z;実測値(M+3H)³⁺/3:676.41m/z。

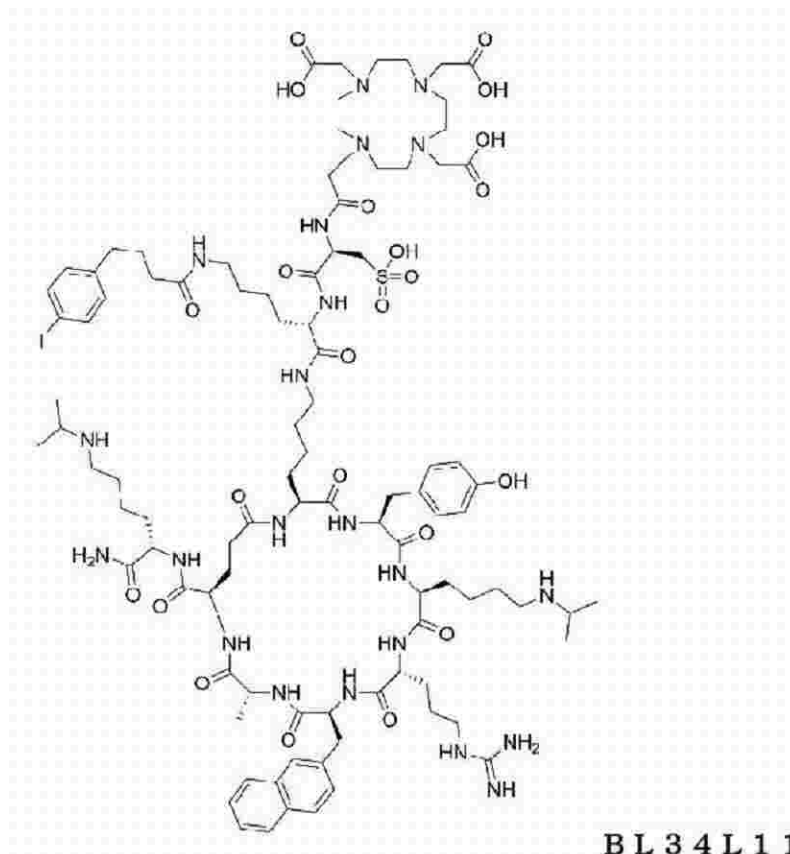
10

[0617]

BL34L11の合成

[化145]

20



30

40

[0618]

0.1mmolスケールで、Rink Amide Protide樹脂を、90℃で20%ピペリジン-DMF(3mL)で脱保護し(1分)、次いでDMF(3mL×3)で洗浄した。次いで、Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH(5当量、0.5mmol、DMF中0.2M)を、DMF中1MのDIC/1MのOxyma(1mL/0.5mL)を使用して90℃でカップリングし(4分)、続いて、上述のようにFmoc脱保護を行った。Fmoc-D-Glu(OALL)-OH、Fmoc-D-Ala-OH(×2)、Fmoc-2-Nal-OH(×2)、Fmoc-D-Arg(Pbf)-O

50

H (×2)、Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH (×2)、およびFmoc-Lys(ivDde)-OHを、同様の様式で連続的にカップリングした。-OALL基を、Pd(PPh₃)₄/フェニルシラン(0.25/1.5当量)で除去し(35℃、6分、×2)、続いてFmoc脱保護を行った。75℃でHATU/HOAt/DIPEA(1/1/2当量)を用いて環化を実施した(12分、×3)。ivDde基を、DMF中の2%ヒドラジン(3mL、室温、5分、×5)で除去した。Fmoc-Lys(ivDde)-OHおよびFmoc-システイン酸を、上述のようにカップリングした。HATU/HOAt/DIPEA(4/4/8当量)を使用したDOTA(4当量)のカップリング、それに次ぐivDde脱保護、およびHATU/HOAt/DIPEA(4/4/8当量)を用いた4-(4-ヨードフェニル)ブタン酸のカップリングで合成を継続した。ペプチドを、35℃で3時間、TFA/TIP/H₂O/フェノール(90/2.5/2.5/5%)で樹脂から切断した。未精製ペプチドを、冷ジエチルエーテル中で沈殿させ、エーテルで洗浄し(×2)、H₂O/MeCN混合物中で凍結乾燥させた。未精製ペプチドを、溶媒A:H₂O/0.1%TFA、およびB:MeCN/0.1%TFAを用いて、30mL/分(15分にわたって31%のB、t_R=8.617分)で、分取HPLCで精製した。試料を凍結乾燥して白色固体とした。計算値質量(M+H⁺):2121.96m/z;実測値(M+2H)²⁺/2:1061.98m/z。

10

20

30

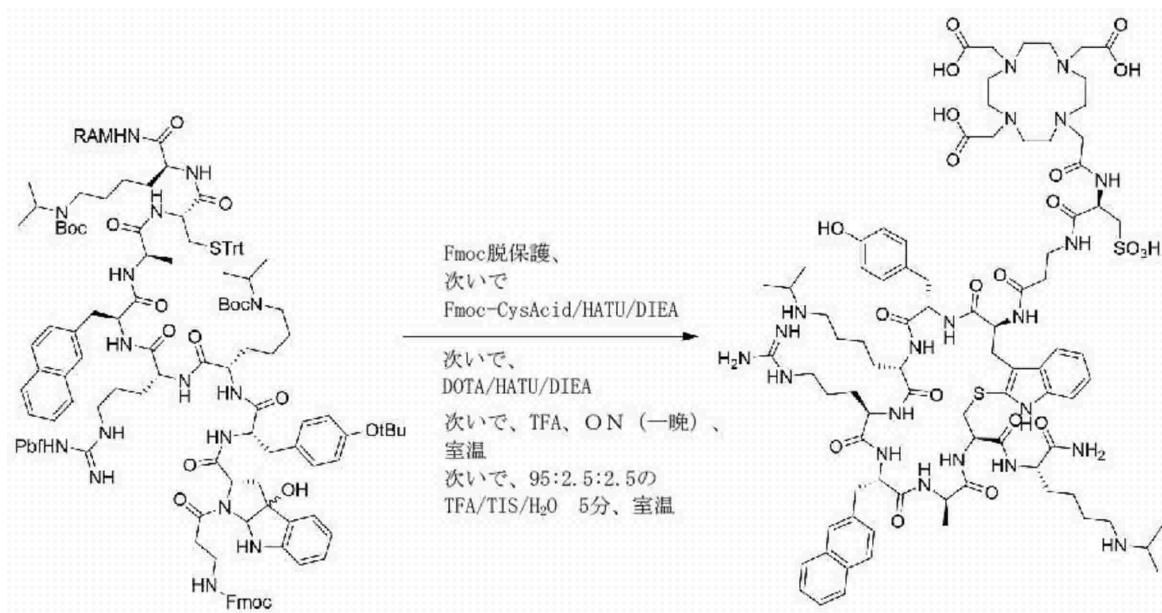
40

50

【0619】

化合物Aの合成

【化146】



MT16-145-L-Hpi 化合物A

【0620】

MT16-145-L-Hpiの合成: MBHA Rink Amide (0.04mmol) 樹脂を3mLのDMF中に溶媒和し、N₂を20分間バブリングすることによって混合し、次いで液を排出した。樹脂を3mLの20%ピペリジン-DMF中に再懸濁し、N₂を50℃で1分間バブリングすることによって混合し、溶液を排出し、このプロセスを新しい3mL分のDMFで繰り返した。樹脂を、3mL分のDMFで三回洗浄した(N₂でのバブリングによって混合し、次いで液を排出した)。樹脂を、Fmoc-Xaa-OH(100mM)、HCTU(100mM)、N-メチルモルホリン(200mM)を含有する3mLのDMF中に、少なくとも7.5当量のアミノ酸およびカップリング剤と共に再懸濁し、樹脂への最初のロードを行った。カップリング溶液中に懸濁した樹脂を、50℃で5分間、N₂でバブリングすることによって混合した。例外は以下のとおり

である：Fmoc-アザ- $Xaa-OH$ ジペプチドは、 $50^{\circ}C$ で50分間、 N_2 でバブリングすることによって混合した。Fmoc-Hpi-OHは、室温で1時間、 N_2 でバブリングすることによって混合した。樹脂を3mL分のDMFで洗浄した（ $\times 3$ ）（ N_2 のバブリングによって混合し、次いで液を排出した）。最後のカップリング後、次いで樹脂を3mL分のDCMで洗浄した（ $\times 4$ ）（ N_2 のバブリングによって混合し、次いで液を排出した）。次いで、樹脂を、 N_2 を20分間流すことによって乾燥させた。樹脂を、合成装置において5mLのDMF中に手動で懸濁し、 N_2 での20分間のバブリングによって混合し、合成装置でFmocを脱保護し、次いでDMFで洗浄した（ $\times 3$ ）。1mLのDMF中の74.1mgのFmoc- β -Ala-OH、102.2mgのCOMU、0.12mLのDIEAの溶液を反応容器に添加し、約1～1.5時間バブリングした。一時間ごとに新しいカップリング溶液を調製した。このプロセスを三回繰り返し、結果として総反応時間は5.5時間となった。カップリングの最終ラウンド後、樹脂をDCMで洗浄し（ $\times 4$ ）、ペプチド合成装置上で20分間乾燥させた。樹脂結合直鎖ペプチドを、合成装置で5mLのDMF中に手動で懸濁し、20分間の N_2 でのバブリングで混合した。Fmocを、20%のピペリジン-DMF（3mL）で処理することによって脱保護し、 N_2 でのバブリングによって混合した。樹脂をDMFで洗浄した（ $\times 3$ ）。合成装置において30分間、1：2：2のAc₂O/EtOAc/コリジン（5mL）と共にインキュベートし、次いでDMFで洗浄し（ $\times 3$ ）、次いでDCMで洗浄し（ $\times 4$ ）、次いで20分間乾燥させた。乾燥樹脂を、2mLのTFAを有する丸底フラスコ中で一晩攪拌した。翌朝、鮮黄色が消滅するまで、50 μ LのTISおよび50 μ LのH₂Oを添加した。このTFAを15mLのファルコンチューブ内に濾過し、Et₂Oで粉碎し（ $\times 3$ ）、ペレットを空気下で乾燥させ、0.1%FAを含むH₂O/MeCN中に溶解させ、50 $\times$ 21mmカラムでの0.1%FAを含むH₂O/MeCNを使用したグラジエント溶出によりC18でのHPLCにより精製した。純粋な画分を回収し、凍結し、凍結乾燥させた。純粋なペプチドを、溶媒A：H₂O/0.1%FA、およびB：MeCN/0.1%FAを用いて再注入するが、これはAgilent社Eclipse XDDC18 C18カラム（9.4 $\times$ 250mm）で、はじめに0～32分の間、0.1%FAを含む95% H₂Oから65% H₂Oで、次いで32～35分の間、0.1%FAを含む65～0%のH₂Oで、流量2mL/分で溶出した（ $t_R = 23.362$ 分）。LRMS-ESI（m/z）：C₆₈H₉₈N₁₆O₁₁S（M+2H）²⁺/2 計算値673.4m/z 実測値673.7m/z。

10

20

30

【0621】

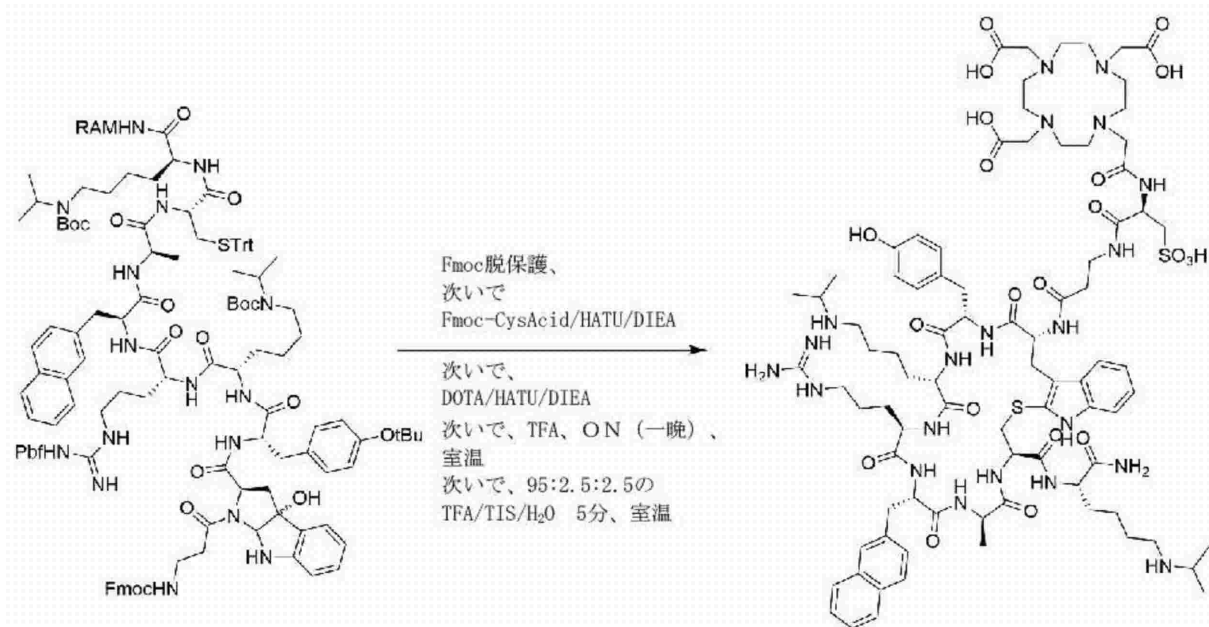
化合物Aの合成：MT16-145-L-Hpiの合成から、Fmoc- β -Ala-OHの付加後、Fmocを、20%ピペリジン-DMF（3mL）で処理することによって脱保護し、 N_2 のバブリングによって混合する。樹脂は、DMFで洗浄する（ $\times 3$ ）。Fmoc-システイン酸を、次いでDOTAを、室温で、DMF中のHATUおよびDIEAを使用して4/4/8当量でカップリングする。乾燥樹脂を、2mLのTFAを有する丸底フラスコ中で一晩攪拌する。翌朝、鮮黄色が消滅するまで、50 μ LのTISおよび50 μ LのH₂Oを添加する。このTFAを15mLのファルコンチューブ内に濾過し、Et₂Oで粉碎し（ $\times 3$ ）、ペレットを空気下で乾燥させる。

40

【0622】

化合物Bの合成

【化 1 4 7】



10

MT16-133-D-Hpi
【0623】

化合物 B

20

MT16-145-D-Hpiの合成：MT16-145-L-Hpiの合成から、Fmoc-L-Hpiの代わりに、Fmoc-D-Hpi-OHを、N₂のバブリングにより室温で1時間混合した。樹脂を3 mL分のDMFで洗浄した（×3）（N₂のバブリングによって混合し、次いで液を排出した）。最後のカップリング後、次いで樹脂を3 mL分のDCMで洗浄した（×4）（N₂のバブリングによって混合し、次いで液を排出した）。樹脂を、N₂で20分間流すことによって乾燥させた。樹脂を、合成装置で5 mLのDMF中に手動で懸濁させ、N₂のバブリングで20分間混合した。Fmocを合成装置で脱保護し、次いでDMFで洗浄した（×3）。1 mLのDMF中、74.1 mgのFmoc-β-Ala-OH、102.2 mgのCOMU、0.12 mLのDIEAを反応容器に添加し、約1～1.5時間バブリングした。一時間ごとに新しいカップリング溶液を作製した。3回繰り返し、結果として総反応時間は5.5時間となった。カップリングの最終ラウンド後、樹脂をDCMで洗浄し（×4）、ペプチド合成装置上で20分間乾燥させた。樹脂結合直鎖ペプチドを、合成装置で5 mLのDMF中に手動で懸濁し、20分間のN₂でのバブリングで混合した。Fmocを、20%のピペリジン-DMF（3 mL）で処理することによって脱保護し、N₂でのバブリングによって混合した。樹脂をDMFで洗浄した（×3）。合成装置において30分間、1：2：2のAc₂O/EtOAc/コリジン（5 mL）と共にインキュベートし、次いでDMFで洗浄し（×3）、次いでDCMで洗浄し（×4）、次いで20分間乾燥させた。乾燥樹脂を、2 mLのTFAを有する丸底フラスコ中で一晚攪拌した。翌朝、鮮黄色が消滅するまで、50 μLのTISおよび50 μLのH₂Oを添加した。このTFAを15 mLのファルコンチューブ内に濾過し、Et₂Oで粉碎し（×3）、ペレットを空気下で乾燥させ、0.1% FAを含むH₂O/MeCN中に溶解させ、50×21 mmカラムでの0.1% FAを含むH₂O/MeCNを使用したグラジエント溶出によりC18でのHPLCにより精製した。純粋な画分を回収し、凍結し、凍結乾燥させた。純粋なペプチドを、溶媒A：H₂O/0.1% FA、およびB：MeCN/0.1% FAを用いて再注入し、これはAgilent社Eclipse XDDC18 C18カラム（9.4×250 mm）で、はじめに0～32分の間、0.1% FAを含む95% H₂Oから65% H₂O、次いで32～35分の間、0.1% FAを含む65～0%のH₂Oで、流量2 mL/分で溶出した（t_R=24.171分）。LRMS-ESI（m/z）：C₆₈H₉₈N₁₆O₁₁S（M+2H）²⁺/2 計算値673.4 m/z 実測値673.6 m/z。

30

40

50

【0624】

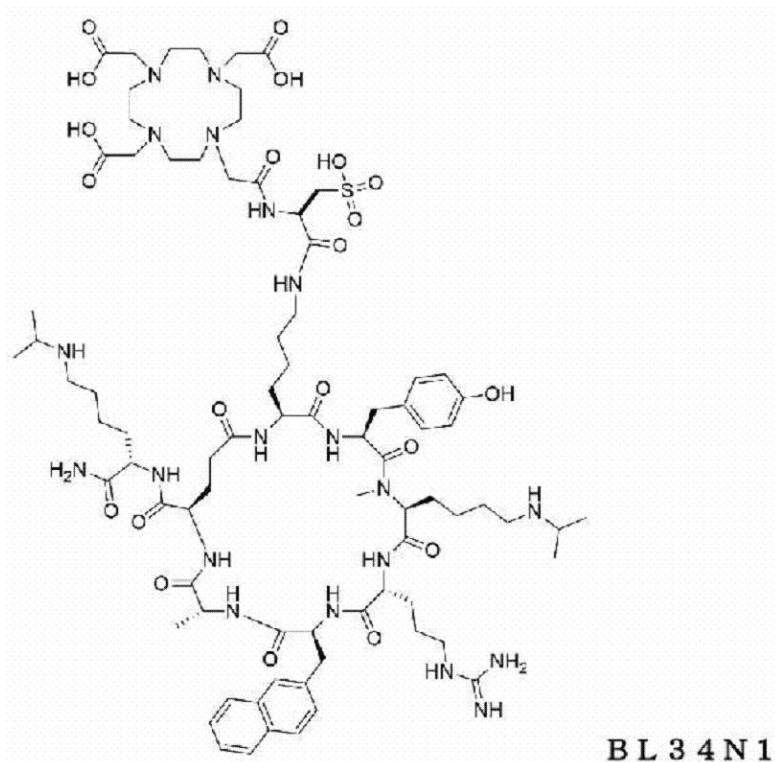
化合物Bの合成：MT16-145-D-Hpiの合成から、Fmoc-β-Ala-OHの付加後、Fmocを20%ピペリジン-DMF（3mL）で処理することによって脱保護し、N₂のバブリングによって混合した。樹脂は、DMFで洗浄する（×3）。Fmoc-システイン酸を、次いでDOTAを、室温で、DMF中のHATUおよびDIEAを使用して4/4/8当量でカップリングする。乾燥樹脂を、2mLのTFAを有する丸底フラスコ中で一晩攪拌する。翌朝、鮮黄色が消滅するまで、50μLのTISおよび50μLのH₂Oを添加する。TFAを15mLのファルコンチューブ内に濾過し、Et₂Oで粉碎し（×3）、ペレットを空気下で乾燥させた。

【0625】

10

BL34N1の合成

【化148】



20

30

【0626】

0.2mmolスケールで、Fmoc-Rink Amide MBHA樹脂（Iris GmbH社、0.08mmol/g）を、DMF中の20%v/vピペリジンで、室温で30分間、二回脱保護し、3mLのDMFで7回洗浄した。次いで、Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OHを、DMF中の4/8/4当量のFmoc-AA-OH/DIC/Oxymaを使用して樹脂に1時間コンジュゲートした。樹脂は、各脱保護後に3mLのDMFで7回洗浄した。Fmoc基を、DMF中の20%v/vピペリジンで25分間除去した。Fmoc-D-Glu(OALL)-OH、Fmoc-D-Ala（×2）、Fmoc-2-Nal-OH（×2）、Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH（×2）、およびFmoc-Lys(iPr, Boc)-OHを、同様の手順に従ってペプチジル樹脂に順次カップリングした。

40

【0627】

樹脂（0.15mmol）を、CH₂Cl₂（0.1M）中のo-ニトロベンゼンスルホンクロリド（3当量）および2, 4, 6-コリジン（5当量）で、室温で2時間処理した。樹脂を洗浄した後（CH₂Cl₂×3、DMF×3、およびTHF×3）、無水THF（0.1M）中のN-Ns保護樹脂の懸濁液に、MeOH（5当量）、PPh₃（5当量）、およびジアゾジカルボン酸ジエチル（diethyl diazodicarb

50

oxylate) (5当量) を 0℃ で添加した。混合物を室温で 2 時間振とうし、次いで樹脂を洗浄した (THF × 3 および CHCl₃ × 3)。N-メチル化樹脂を DBU (5 当量) および 2-メルカプトエタノール (10 当量) で、室温で 1.5 時間処理して、N-メチルアミノ酸を N 末端に有する保護ペプチド樹脂を得た。Fmoc アミノ酸の N-メチルアミノ酸へのカップリングのために、HATU および 1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) を用いた。Fmoc 基を、20% (v/v) ピペリジン-DMF で 20 分間処理することによって脱保護した。この場合、Fmoc-Tyr(tBu)-OH であることとなる。Fmoc-Lys(ivDde)-OH (×2) を、DMF 中の 4/8/4 当量の Fmoc-AA-OH/DIC/Oxyma を使用してペプチジル樹脂に順次カップリングし、1 時間振とうした。D-Glu 上の -OAll 保護基を、DCM (6 mL) 中の Pd(PPh₃)₄ (30 mg) / フェニルシラン (450 μL) を使用して除去した (4 × 25 分、室温で)。次いで、Lys(ivDde) 上の N^a-Fmoc を除去し、DMF 中の DIC/HOBt を使用して環化を実施した (2 × 2 時間、室温で)。環化後、10 分間、4 サイクルで、DMF 中の 3 mL の 2% N₂H₄ を添加することによって ivDde 基を除去した。Fmoc-システイン酸を、次いで DOTA(tBu)₃ を、室温で、DMF 中の HATU および DIEA を使用して 4/4/8 当量でカップリングした。ペプチドは、室温で 5 時間、92.5/2.5/2.5 の TFA/TIS/H₂O のカクテル溶液で処理することによって、脱保護し、同時に樹脂から切断した。濾過後、TFA を真空中で除去し、冷ジエチルエーテルの添加によりペプチドを沈殿させた。未精製ペプチドを、はじめに 0~7 分の間、0.1% TFA を含む H₂O 中の 5% MeCN で、次いで 7~8 分の間、5~35% の MeCN で、次いで 8~9 分の間、35 から 100% の MeCN で、流量 15 mL/分 で溶出される (t_R = 5.167 分)、セミ分取カラムを使用したセミ分取 HPLC によって精製した。C₈₀H₁₂₆N₂₀O₂₁S 計算値質量: [M+2H]²⁺/2: 868.5 m/z; 実測値 [M+2H]²⁺/2: 869.0 m/z。

10

20

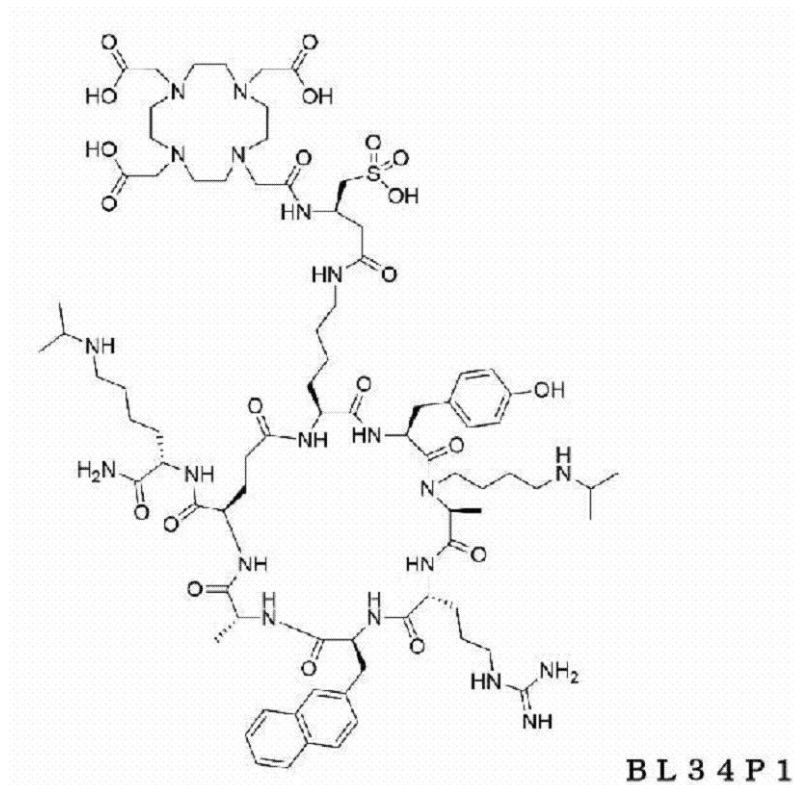
30

40

【0628】

BL34P1 の合成

【化149】



【0629】

50

BL34N1の合成から、0.05mmolスケールでのFmoc-D-Arg-OHのFmoc基の除去後、樹脂を、DMF中の4/8/4当量のFmoc-D-Ala-OH/DIC/Oxymaを使用して室温で1時間、二回カップリングした。Fmoc-D-Ala-OHをカップリング後、Fmoc基をDMF中の20%v/vピペリジンで25分間除去し、樹脂を七回洗浄した後、CH₂Cl₂ (0.1M)中のo-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (3当量) および2, 4, 6-コリジン (5当量) で、室温で2時間処理した。樹脂を洗浄した後 (CH₂Cl₂ × 3、DMF × 3、およびTHF × 3)、無水THF (0.1M)中のN-Ns保護樹脂の懸濁液に、tBu-(4-ヒドロキシブチル) (イソプロピル) カルバメート (5当量)、PPh₃ (5当量)、およびジアゾジカルボン酸ジエチル (diethyl diazodicarboxylate) (5当量) を0℃で添加した。混合物を室温で2時間振とうし、次いで樹脂を洗浄した (THF × 3およびCHCl₃ × 3)。このサイクルを、完全なアルキル化のために三回繰り返した。N-アルキル化樹脂をDBU (5当量) および2-メルカプトエタノール (10当量) で、室温で1.5時間処理して、N-メチルアミノ酸をN末端に有する保護ペプチド樹脂を得た。Fmocアミノ酸のN-メチルアミノ酸へのカップリングのために、HATUおよびHOAtを用いた。Fmoc基を、20% (v/v) ピペリジン-DMFで20分間処理することによって脱保護した。この場合、Fmoc-Tyr(tBu)-OHであることとなる。Fmoc-Lys(ivDde)-OH (×2) を、DMF中の4/8/4当量のFmoc-AA-OH/DIC/Oxymaを使用してペプチジル樹脂に順次カップリングし、1時間振とうした。D-Glu上の-OALL保護基を、DCM (5mL)中のPd(PPh₃)₄ (10mg) /フェニルシラン (150μL) を使用して除去した (4×25分、室温で)。次いで、Lys(ivDde)上のN^a-Fmocを除去し、DMF中のDIC/HOBtを使用して環化を実施した (2×2時間、室温で)。環化後、10分間、4サイクルで、DMF中の3mLの2% N₂H₄を添加することによってivDde基を除去した。Fmoc-システイン酸-OHを、次いでDOTA(tBu)₃を、室温で、DMF中のHATUおよびDIEAを使用して4/4/8当量でカップリングした。ペプチドは、室温で5時間、92.5/2.5/2.5のTFA/TIS/H₂Oのカクテル溶液で処理することによって、脱保護し、同時に樹脂から切断した。濾過後、TFAを真空中で除去し、冷ジエチルエーテルの添加によりペプチドを沈殿させた。

10

20

30

【0630】

未精製ペプチドを、はじめに0~7分の間、0.1% TFAを含む水中の5% アセトニトリルで、次いで7~8分の間、5から35%のアセトニトリルで、次いで8~9分の間、35~100%のアセトニトリルで、流量15mL/分で溶出される (t_R = 5.478分)、セミ分取カラムを使用したセミ分取HPLCによって精製した。ESI-MS: BL34P1、C₈₁H₁₂₈N₂₀O₂₁SNaKの計算値 [M+Na+K]²⁺/2 906.1m/z; 実測値 [M+Na+K]²⁺/2 906.6m/z。

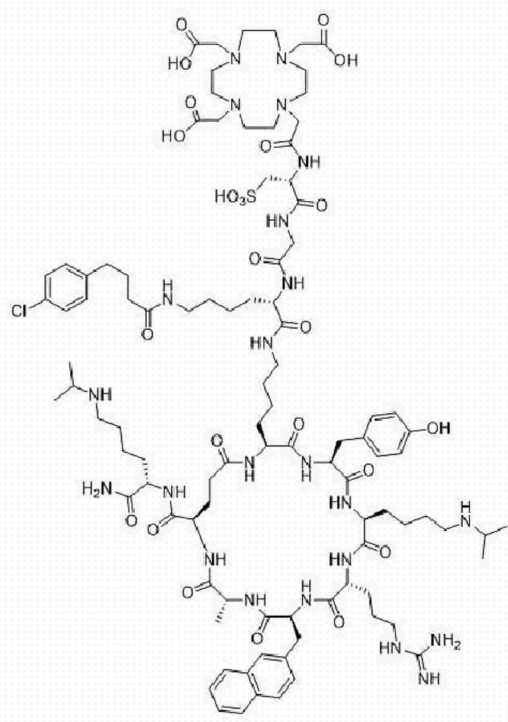
【0631】

BL34L16の合成

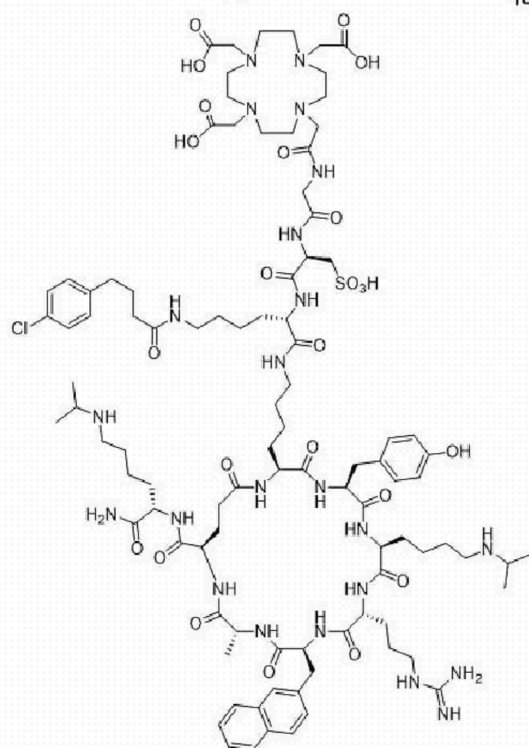
40

50

【化 1 5 1】



化合物C



化合物D

【0 6 3 4】

化合物CおよびDは、BL34L16について上記に概説した例示的な合成経路に従って作製することができる。

【0 6 3 5】

BL34L20の合成

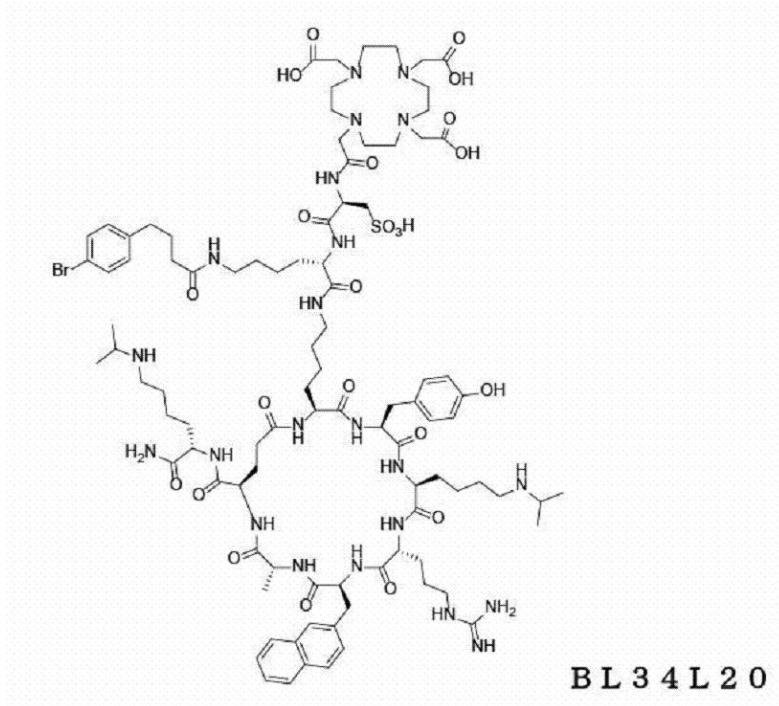
10

20

30

40

【化 1 5 2】



10

20

【0636】

0.1 mmol スケールで、Rink Amide Protide 樹脂を、90℃で20%ピペリジン-DMF (3 mL) で脱保護し (1分)、次いでDMF (3 mL × 3) で洗浄した。次いで、Fmoc-Lys (iPr, Boc)-OH (5当量、0.5 mmol、DMF中0.2 M) を、DMF中1 MのDIC / 1 MのOxyma (1 mL / 0.5 mL) を使用して90℃でカップリングし (4分)、続いて、上述のようにFmoc脱保護を行った。Fmoc-D-Glu (OALL)-OH、Fmoc-D-Ala-OH (×2)、Fmoc-2-Nal-OH (×2)、Fmoc-D-Arg (Pbf)-OH (×2)、Fmoc-Lys (iPr, Boc)-OH、Fmoc-Tyr (tBu)-OH (×2)、およびFmoc-Lys (ivDde)-OHを、同様の様式で連続的にカップリングした。-OALL基を、Pd (PPh₃)₄ / フェニルシラン (0.25 / 1.5当量) で除去し (35℃、6分、×2)、続いてFmoc脱保護を行った。75℃でHATU / HOAt / DIPEA (1 / 1 / 2当量) を用いて環化を実施した (12分、×3)。ivDde基を、DMF中の2%ヒドラジン (3 mL、室温、5分、×5) で除去した。Fmoc-Lys (ivDde)-OHおよびFmoc-システイン酸を、上述のようにカップリングした。HATU / HOAt / DIPEA (4 / 4 / 8当量) を使用したDOTA (4当量) の結合、それに次ぐivDde脱保護、およびHATU / HOAt / DIPEA (4 / 4 / 8当量) を用いた4-(4-プロモフェニル) ブタン酸のカップリングで合成を継続した。ペプチドを、35℃で3時間、TFA / TIP / H₂O / フェノール (90 / 2.5 / 2.5 / 5%) で樹脂から切断した。未精製ペプチドを、冷ジエチルエーテル中で沈殿させ、エーテルで洗浄し (×2)、H₂O / MeCN混合物中で凍結乾燥させた。未精製ペプチドを、溶媒A : H₂O / 0.1% TFA、およびB : MeCN / 0.1% TFA、30 mL / 分 (15分にわたって25%から35%のB、tR = 6.00分) を用いて分取HPLCで精製した。試料を凍結乾燥して白色固体とした。計算値質量 (M+H⁺) : 2073.98 m/z ; 実測値 (M+2H)²⁺ / 2 : 1038.29 m/z。

30

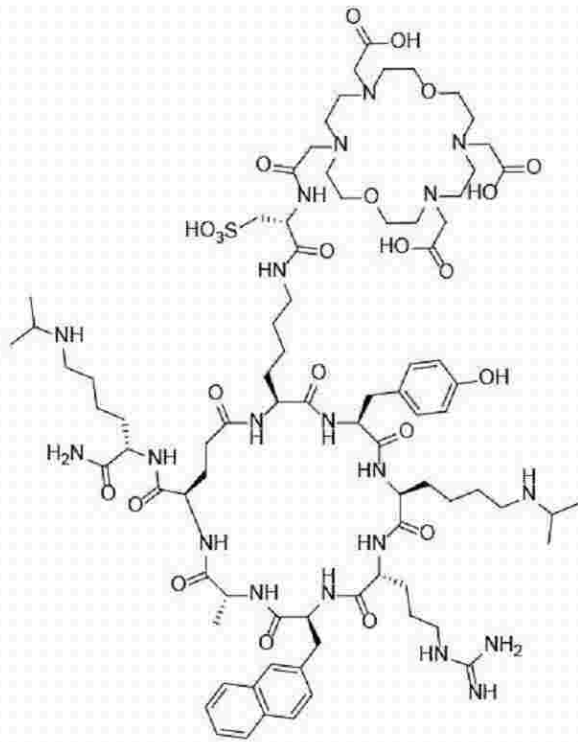
40

【0637】

クラウン-BL34の合成

50

【化 1 5 3】



10

20

【0638】

0.05mmolスケールで、Rink Amide Protide樹脂を、樹脂をDMF中の20%ピペリジンで処理することによって脱保護した(3×8分)。次いで、Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OHを樹脂に結合し、続いてFmoc-D-Glu(OALL)-OH、Fmoc-D-Ala-OH、Fmoc-2-Nal-OH、Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、およびFmoc-Lys(ivDde)-OHを、Fmoc系の化学的性質を使用した固相ペプチド合成を介してカップリングした。全てのカップリングを、Fmoc保護アミノ酸(4当量)、HATU(4当量)、およびDIEA(7当量)を使用してDMF中で行った。-OALL基を、Pd(PPh₃)₄/フェニルシラン(0.25/24当量)で除去し(30分、×2)、続いてFmoc脱保護した。環化をHATU/HOAt/DIPEA(3/3/6当量)で実施し、12時間カップリングした。ivDde基を、DMF中の2%ヒドラジンで除去した(5×5分)。Fmoc-システイン酸を上述のようにカップリングした。HATU/DIPEA(4/7当量)を使用したクラウン(tBu)₃(4当量)のカップリングで合成を継続した。次いで、ペプチドは、95/5のトリフルオロ酢酸(TFA)/トリイソプロピルシラン(TIS)で、室温で2時間処理することによって、脱保護し、同時に樹脂から切断した。濾過後、このTFA溶液に冷ジエチルエーテルを添加することによってペプチドを沈殿させた。未精製ペプチドを、セミ分取カラムを使用したHPLCによって精製した。HPLC条件は、4.5mL/分の流量で0.1%ギ酸を含む微量金属水中の13%アセトニトリルであった。保持時間は9.7分であった。所望のペプチドを含有する溶出物を回収し、貯留し、凍結乾燥した。計算値質量(M+H)⁺: 1809.96m/z; 実測値(M+2H)²⁺/2: 905.72m/z。

30

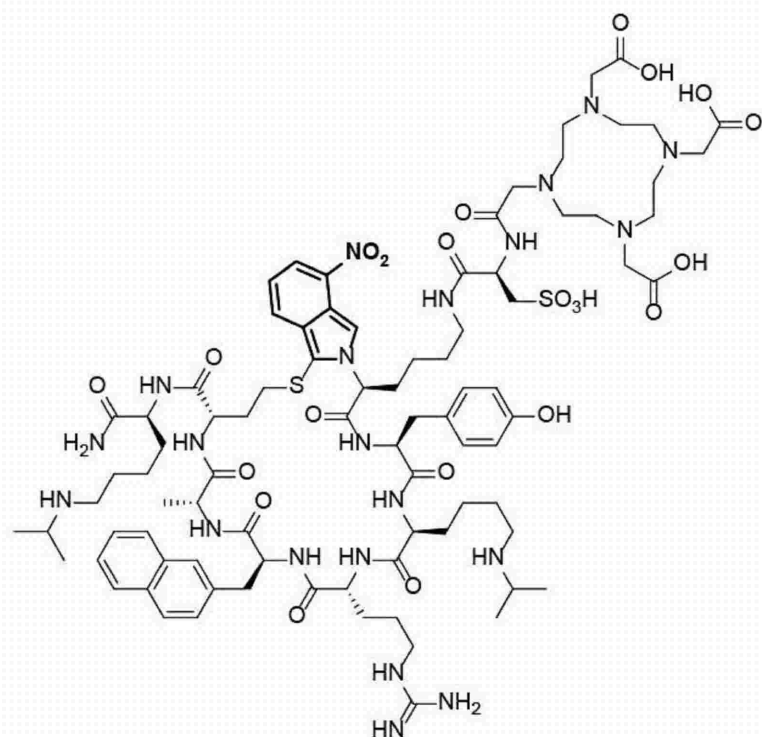
40

【0639】

3NOPA-BL34L2の合成

50

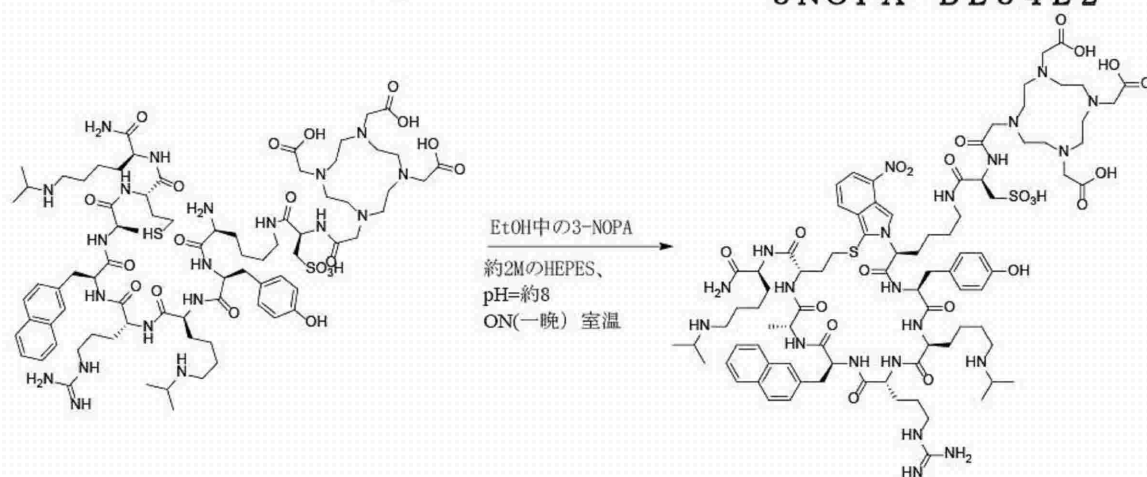
【化154-1】



10

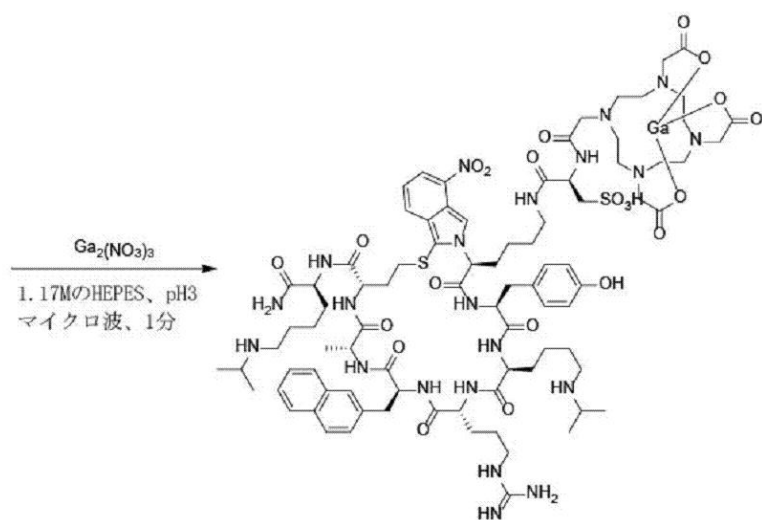
20

3NOPA-BL34L2



30

【化154-2】



40

50

スキーム：3-NOPA-BL34L2のFlickの手順

【0640】

Flickとガリウムキレート化：約2 μ モルの未精製ペプチド（凍結乾燥されたもの、15 mLのファルコンチューブ中）を400 μ Lの2 MのHEPES（pH 9）中に溶解し、80 μ Lの3-NOPAのEtOH溶液（0.05 M）を添加した。溶液を室温で一晩反応させた。次いで、反応混合物を、1 MのHCl（水溶液）でpH約4まで酸性化し、1 MのHCl中の300 μ LのGa(NO₂)₃（0.0282 M）を添加し（pH約3）、次いでシンチレーションバイアルに移し、マイクロ波下で20%の出力で1分間加熱した。次いで、反応混合物全体を、方法A（以下）を使用してRP-HPLCによって直接精製した。

10

【0641】

Flickのみ：1 mLのホウ酸塩緩衝液（pH約9.5）に溶解した4 μ モルの純粋なペプチド、0.05 Mの3-NOPAのEtOH溶液を120 μ L添加し、反応をボルテックス処理し、室温で4時間反応させた。次いで、ギ酸10 μ Lを添加し、反応混合物全体を、方法Aを使用したRP-HPLCによって直接精製した。

【0642】

以下の純粋なペプチドを再注入：

【0643】

LRMS（C₈₆H₁₂₄GaN₂₁O₂₂S₂）：（M+2H）²⁺/2 実測値：969.8、計算値：969.4（1¹³Cの場合）

20

【0644】

HPLC保持時間：（方法A）27.6分

【0645】

方法A：15 mL/分、50×21 mm C18、溶媒A：0.1%ギ酸を含むH₂O
溶媒B：0.1%ギ酸を含むMeCN

【0646】

0～7.5分は95：5のA/Bから65：35のA/B

【0647】

7.5分～8.0分は65：35のA/Bから0：1のA/B

【0648】

8.0分～9.5分は0：1のA/B

30

【0649】

HPLC方法B：2 mL/分、9.4×250 mm C18、溶媒A：0.1%ギ酸を含むH₂O、溶媒B：0.1%ギ酸を含むMeCN。

【0650】

0～12分は80：20のA/Bから60：40のA/B

【0651】

12分～15分は60：40のA/Bから0：1のA/B

【0652】

15分～20分は0：1のA/B

40

【0653】

20分～23分は0：1のA/Bから80：20のA/B

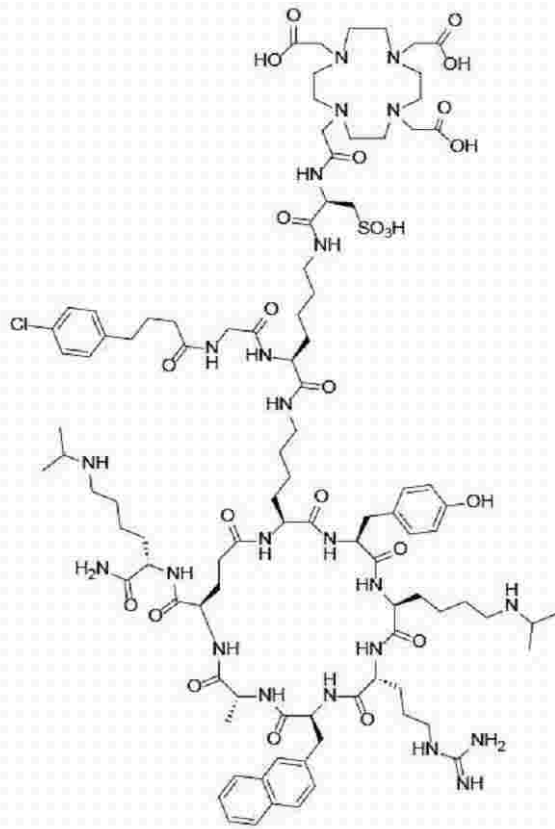
【0654】

23分～29分は80：20のA/B

【0655】

BL34T1の合成

【化 1 5 5】



10

20

【0 6 5 6】

0.05mmolスケールで、Rink Amide Protide樹脂を、樹脂をDMF中の20%ピペリジンで処理することによって脱保護した(3×8分)。次いで、Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OHを樹脂に結合し、続いてFmoc-D-Glu(OALL)-OH、Fmoc-D-Ala-OH、Fmoc-2-Nal-OH、Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、およびFmoc-Lys(ivDde)-OHを、Fmoc系の化学的性質を使用した固相ペプチド合成を介してカップリングした。全てのカップリングを、Fmoc保護アミノ酸(4当量)、HATU(4当量)、およびDIEA(7当量)を使用してDMF中で行った。-OALL基を、Pd(PPh₃)₄/フェニルシラン(0.25/24当量)で除去し(30分、×2)、続いてFmoc脱保護した。環化をHATU/HOAt/DIPEA(3/3/6当量)で実施し、12時間カップリングした。ivDde基を、DMF中の2%ヒドラジンで除去した(5×5分)。続いて、Fmoc-Lys(ivDde)-OH、Fmoc-GlyOH、およびp-クロロ4-フェニル酪酸を、上述のとおりこの配列にカップリングした。ivDde保護基をDMF中の2%ヒドラジンで選択的に除去した後(5×5分)、Fmoc-システイン酸をLys側鎖にカップリングした。HATU/DIPEA(4/7当量)を使用したクラウン(tBu)₃(4当量)のカップリングで合成を継続した。次いで、ペプチドは、95/5のトリフルオロ酢酸(TFA)/トリイソプロピルシラン(TIS)で、室温で2時間処理することによって、脱保護し、同時に樹脂から切断した。濾過後、このTFA溶液に冷ジエチルエーテルを添加することによってペプチドを沈殿させた。未精製ペプチドを、セミ分取カラムを使用したHPLCによって精製した。HPLC条件は、流量4.5mL/分で、0.1%TFAを含む28%アセトニトリルであった。保持時間は12.7分であった。所望のペプチドを含有する溶出物を回収し、貯留し、凍結乾燥した。計算値質量(M+2H)²⁺/2:1044.0m/z;実測値(M+2H)²⁺/2:1044.0m/z。

30

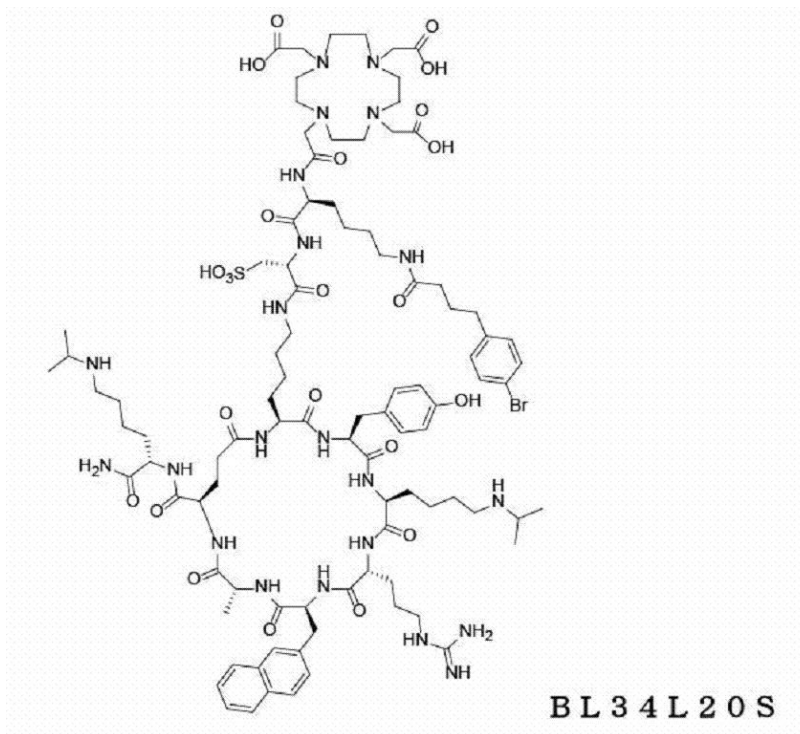
40

50

【0657】

BL34L20Sの合成

【化156】



10

20

【0658】

0.05mmolスケールで、Rink Amide Protide樹脂を、樹脂をDMF中の20%ピペリジンで処理することによって脱保護した(3×8分)。次いで、Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OHを樹脂に結合し、続いてFmoc-D-Glu(OALL)-OH、Fmoc-D-Ala-OH、Fmoc-2-Nal-OH、Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、およびFmoc-Lys(ivDde)-OHを、Fmoc系の化学的性質を使用した固相ペプチド合成を介してカップリングした。全てのカップリングを、Fmoc保護アミノ酸(4当量)、HATU(4当量)、およびDIEA(7当量)を使用してDMF中で行った。-OALL基を、Pd(PPh₃)₄/フェニルシラン(0.25/24当量)で除去し(30分、×2)、続いてFmoc脱保護した。環化をHATU/HOAt/DIPEA(3/3/6当量)で実施し、12時間カップリングした。ivDde基を、DMF中の2%ヒドラジンで除去した(5×5分)。次いで、Fmoc-システイン酸およびFmoc-Lys(ivDde)-OHを上述のようにカップリングさせた。HATU/DIPEA(4/7当量)を使用したDOTA(4当量)のカップリング、それに次ぐivDde脱保護、およびHATU/DIPEA(4/7当量)を用いた4-(4-ブロモフェニル)ブタン酸のカップリングで合成を継続した。次いで、ペプチドは、95/5のトリフルオロ酢酸(TFA)/トリイソプロピルシラン(TIS)で、室温で2時間処理することによって、脱保護し、同時に樹脂から切断した。濾過後、このTFA溶液に冷ジエチルエーテルを添加することによってペプチドを沈殿させた。未精製ペプチドを、セミ分取カラムを使用したHPLCによって精製した。HPLC条件は、流量4.5mL/分で0.1%TFAを含む29%アセトニトリルであった。保持時間は13.2分であった。所望のペプチドを含有する溶出物を回収し、貯留し、凍結乾燥した。計算値質量(M+2H)²⁺/2:1037.5m/z;実測値(M+2H)²⁺/2:1038.0m/z。

30

40

【0659】

活性データ

50

細胞培養

【0660】

Z138マントル細胞リンパ腫細胞株を、American Type Culture Collection (ATCC (登録商標) CRL-3001) から購入した。この細胞株を、10%ウシ胎児血清、100 I. U. /mL ペニシリン、および100 μ g /mL ストレプトマイシンを補充したIMDM培地と共に、加湿インキュベーター中で、5%のCO₂ 雰囲気、37℃で培養した。

【0661】

競合結合アッセイ

【0662】

CHO: CXCR4細胞を、24ウェルのポリ-D-リジンコーティングプレート (Corning BioCoat社) において 1×10^5 細胞/ウェルの密度で播種し、[¹²⁵I] SDF-1 α (0.01 nM、PerkinElmer社) および競合する非放射性リガンド (1 μ M ~ 0.1 pM) と共にインキュベートした。細胞、放射性リガンド、および競合ペプチドを、穏やかに振とうしながら、27℃で1時間インキュベートした。インキュベーション期間後、上清を吸引し、続いて1 mLの氷冷PBSで三回洗浄した。細胞を200 μ Lのトリプシンで回収し、 γ カウンターで計数した。データをGraphPad Prism 7にプロットして、IC₅₀値を決定した (GraphPad Software, Inc. 社、カリフォルニア州ラホヤ)。この値は、平均値 $\pm$ 標準偏差として報告される。化合物のサブセットの結果を表7に示す。

【0663】

放射性標識

【0664】

[⁶⁸Ga] GaCl₃を、合計4 mLの0.1 MのHClでiThemba Labsの発生装置から溶出した。溶出した[⁶⁸Ga] GaCl₃溶液を、2 mLの濃HClに添加した。次いで、この放射性混合物をDGA樹脂カラムに添加し、3 mLの5 MのHClで洗浄した。次いで、カラムを空気で乾燥させ、[⁶⁸Ga] GaCl₃ (0.10 ~ 0.50 GBq) を、0.5 mLの水を用いて、0.7 mLのHEPES緩衝液 (2 M、pH 5.3) 中の非標識前駆体 (25 μ g) の溶液を含有するバイアル中に溶出した。反応混合物を、マイクロ波オーブン (Danby社、DMW7700WDB) 中で、電力を2に設定し、1分間加熱した。混合物をセミ分取HPLCにより精製し、また品質管理は、非標識標準物質を12分の1の放射性トレーサーと共に同時注入する分析HPLCにより実施した。放射化学的収率 (減衰補正後) は>50%であり、放射化学的純度は>95%であった。

【0665】

動物モデル

【0666】

動物実験は、ブリティッシュコロンビア大学の動物倫理委員会 (Animal Ethics Committee) によって承認された研究プロトコルに基づいて、カナダ動物管理委員会 (Canadian Council on Animal Care) によって確立されたガイドラインに従って実施した。すべての試験について、雄のNOD.Cg-Rag1tm1MomIl2rgtm1Wjl/SzJ (NRG) マウスを使用し、また細胞は、比が1:1のPBS/マトリゲルの100 μ L溶液で注射した。前臨床撮像および生体内分布試験については、Z138を 5×10^6 個の細胞で左または右の脇腹に細胞を皮下接種し、腫瘍を200 ~ 300 mm³のサイズに増殖させた。

【0667】

PET/CT画像化

【0668】

PET/CT画像化実験は、Siemens社Inveon小動物PET/CTスキャナーを使用して実施した。各腫瘍担持マウスに、外側尾静脈から約6 ~ 8 MBqの⁶⁸G

10

20

30

40

50

a 標識トレーサーを注射した。注射の 50 分後、まず、PET 画像を再構成するためのセグメンテーション後の局在化および減衰補正のために 10 分間の CT スキャンを行い、このスキャンの後に 10 分間のスタティック PET の取得を行った。

【0669】

^{177}Lu を用いた放射性標識

【0670】

DOTA キレート剤にコンジュゲートされた化合物について、 $[\text{}^{177}\text{Lu}] \text{LuCl}_3$ (740~925 MBq) を、酢酸ナトリウム緩衝液 (0.5 mL、0.1 M、pH 4.5) 中の前駆体 (10 ナノモル) の溶液に添加した。混合物を 90°C で 15 分間インキュベートし、次いで、セミ分取カラムを使用した HPLC によって精製した。クラウンキレート剤にコンジュゲートされた化合物については、 $[\text{}^{177}\text{Lu}] \text{LuCl}_3$ (810 MBq) を、10% エタノールを含む酢酸アンモニア緩衝液 (0.5 mL、0.1 M、pH 5.5) 中の前駆体 (10 ナノモル) の溶液に添加した。混合物を 37°C で 30 分間インキュベートし、次いで、セミ分取カラムを使用して HPLC によって精製した。放射性標識された生成物を含有する溶出画分を回収し、水 (50 mL) で希釈し、エタノール (1 mL) および水 (1 mL × 2) で予め洗浄した C18 の Sep-Pak カートリッジに通した。 ^{177}Lu 標識生成物を、エタノール (0.4 mL) でカートリッジから溶出させ、画像化および生体内分布のために 1% アスコルビン酸中の生理食塩水で希釈した。品質管理、および natLu 標識標準の放射性トレーサーとの同時注入を、分析カラムを使用して実施した。

【0671】

SPECT / CT 画像化

【0672】

SPECT / CT 画像化実験は、MILabs 社 U-SPECT-II / CT スキャナーを使用して実施された。腫瘍担持マウスに、外側尾静脈から約 18.5~37 MBq の ^{177}Lu 標識化合物を注射した。マウスを、注射後の 1、4、24、72、および 120 時間時点で撮像を行った。各時点で、最初に、解剖学的参照のために 5 分間の CT スキャンを行い、その後、30 分間のスタティック放射スキャンを二回、リストモードで取得した。以下の化合物のサブセット： $[\text{}^{68}\text{Ga}] \text{Ga-BL34L11}$ 、 $[\text{}^{177}\text{Lu}] \text{Lu-BL34L11}$ 、および $[\text{}^{177}\text{Lu}] \text{Lu-BL34L20}$ 、 $[\text{}^{177}\text{Lu}] \text{Lu-クラウン-BL34}$ 、 $[\text{}^{68}\text{Ga}] \text{Ga-BL34N1}$ 、 $[\text{}^{68}\text{Ga}] \text{Ga-BL34T1}$ 、 $[\text{}^{177}\text{Lu}] \text{Lu-__BL34T1}$ 、および $[\text{}^{177}\text{Lu}] \text{Lu-__BL34L20S}$ について、結果をそれぞれ図 1~8 に示す。

【0673】

生体内分布

【0674】

イソフルラン麻酔下 (2 L / 分の O_2 中で 2~2.5% のイソフルラン) で、マウスに $[\text{}^{68}\text{Ga}] \text{Ga-BL34L6}$ または $[\text{}^{68}\text{Ga}] \text{Ga-BL34L7}$ を静脈内注射した。マウスは、イソフルランによる麻酔後、 CO_2 吸入によって安楽死させた。組織を採取し、PBS 中で洗浄し、軽く叩いて水分を取り、計量し、次いでガンマカウンター上で放射活性をアッセイした。計数された放射活性を、校正曲線を使用して、組織 1 グラム当たりの注射用量の割合 (% ID / g) に変換した。化合物のサブセットについて、結果を表 8~17 に示す。

【0675】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7 : hCXCR4 に対する BL34L6、BL34L7、および BL34L8 の結合親和性

ペプチド	IC ₅₀ (nM)
BL34L6	10-50
BL34L7	10-50
BL34L8	>100

【0676】

【表 8】

表 8 : 1 時間時点 (p. i. (注射後)) での、Z138 腫瘍担持マウスにおける [⁶⁸Ga] Ga-BL34L6 の生体内分布データ (%ID/g)

[⁶⁸ Ga]Ga-BL34L6	1 時間		
	平均値	SD	n
血液	0.83	0.37	4
精巣	0.26	0.10	4
胃	0.05	0.01	4
小腸	0.24	0.09	4
脾臓	0.45	0.17	4
膵臓	0.12	0.04	4
肝臓	1.60	0.49	4
副腎	0.29	0.15	4
腎臓	2.07	0.54	4
肺	0.99	0.51	4
心臓	0.22	0.07	4
筋肉	0.12	0.06	4
骨	0.14	0.04	4
脳	0.01	0.00	4
Z138 腫瘍	8.92	2.36	4
比率			
腫瘍対血液	11.55	2.91	4
腫瘍対筋肉	84.57	31.12	4
腫瘍対腎臓	4.36	0.62	4
腫瘍対膵臓	75.31	17.14	4
腫瘍対骨	66.48	12.82	4

【0677】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9 : 1 時間時点 (p. i. (注射後)) での、Z 1 3 8 腫瘍担持マウスにおける $[^{68}\text{Ga}] \text{Ga} - \text{BL} 3 4 \text{L} 7$ の生体内分布データ (% I D / g)

$[^{68}\text{Ga}] \text{Ga} - \text{BL} 3 4 \text{L} 7$	1時間		
	平均値	SD	n
血液	1.73	0.44	4
精巣	0.44	0.14	4
胃	0.09	0.01	4
小腸	0.34	0.06	4
脾臓	0.59	0.18	4
膵臓	0.23	0.05	4
肝臓	1.24	0.32	4
副腎	0.52	0.31	4
腎臓	2.45	0.44	4
肺	1.75	0.91	4
心臓	0.41	0.14	4
筋肉	0.14	0.04	4
骨	0.40	0.32	4
脳	0.04	0.01	3
Z138腫瘍	11.09	2.15	4
比率			
腫瘍対血液	6.50	0.40	4
腫瘍対筋肉	87.08	38.47	4
腫瘍対腎臓	4.51	0.12	4
腫瘍対膵臓	9.07	0.70	4
腫瘍対骨	37.21	17.44	4

【 0 6 7 8 】

【表 10】

表 10 : 1 時間および 3 時間時点 (p. i. (注射後)) での、Z 1 3 8 腫瘍担持マウスにおける $[^{68}\text{Ga}] \text{Ga-BL34L11}$ の生体内分布データ (%ID/g)

$[^{68}\text{Ga}] \text{Ga-BL34L11}$	1 時間			3 時間		
	平均値	SD	n	平均値	SD	n
血液	18.70	1.61	4	13.44	1.17	5
精巣	2.14	0.47	4	2.59	0.14	5
胃	0.97	0.73	4	0.48	0.19	5
小腸	1.28	0.62	4	1.11	0.08	5
脾臓	2.35	0.16	4	2.00	0.48	5
膵臓	1.67	0.19	4	1.42	0.12	5
肝臓	3.70	0.30	4	3.02	0.38	5
副腎	4.99	3.37	4	2.34	1.17	5
腎臓	5.39	1.14	4	3.90	0.43	5
肺	8.36	1.27	4	6.64	0.92	5
心臓	4.53	0.47	4	3.17	0.41	5
筋肉	1.39	0.20	4	1.08	0.05	5
骨	1.53	0.40	4	1.23	0.37	5
脳	0.29	0.04	4	0.22	0.02	5
Z138腫瘍	6.55	1.52	4	11.31	1.56	5
比率						
腫瘍対血液	0.35	0.09	4	0.85	0.15	5
腫瘍対筋肉	4.85	1.67	4	10.51	1.51	5
腫瘍対腎臓	1.27	0.45	4	2.91	0.42	5
腫瘍対膵臓	3.91	0.73	4	7.95	0.80	5
腫瘍対骨	4.32	0.38	4	10.33	4.93	5

【0679】

【表 1 1】

表 1 1 : 1 時間、3 時間、2 4 時間、7 2 時間、および 1 2 0 時間時点 (p. i. (注射後)) での、Z 1 3 8 腫瘍担持マウスにおける $[^{177}\text{Lu}] \text{Lu-BL34L11}$ の生体内分布データ (% ID/g)

$[^{177}\text{Lu}] \text{Lu-BL34L11}$	1時間			3時間			24時間			72時間			120時間		
	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD	n
血液	18.59	2.84	8	14.23	2.99	8	7.82	0.95	8	2.84	0.33	8	1.60	0.20	7
精巢	2.49	0.63	8	3.53	0.85	8	2.64	0.59	8	1.47	1.08	8	2.04	0.23	7
胃	0.61	0.24	8	0.83	0.30	8	0.75	0.36	8	0.32	0.09	8	0.24	0.05	7
小腸	1.56	0.30	8	1.35	0.36	8	0.79	0.22	8	0.38	0.05	8	0.21	0.05	7
脾臓	1.56	0.30	8	2.03	0.54	8	2.13	0.44	8	1.96	0.41	8	1.86	0.41	7
膵臓	1.80	0.34	8	1.54	0.39	8	1.05	0.09	8	0.45	0.11	8	0.53	0.31	7
肝臓	3.14	0.62	8	3.18	0.74	8	1.99	0.14	8	1.10	0.18	8	0.45	0.12	7
副腎	3.76	0.81	8	3.12	1.55	8	2.44	0.94	8	1.80	0.62	8	1.62	0.62	7
腎臓	5.23	0.80	8	3.92	0.82	8	2.67	0.38	8	1.19	0.13	8	0.75	0.10	7
肺	14.83	5.82	8	7.95	2.85	8	4.88	1.29	8	2.86	0.67	8	1.91	0.41	7
心臓	4.23	0.62	8	3.34	0.54	8	1.80	0.77	8	1.10	0.14	8	0.76	0.15	7
筋肉	1.20	0.20	8	1.25	0.22	8	0.76	0.12	8	0.38	0.05	8	0.21	0.04	7
骨	1.16	0.29	8	0.97	0.39	8	0.71	0.28	8	0.42	0.12	8	0.29	0.10	7
脳	0.29	0.05	8	0.22	0.05	8	0.18	0.05	8	0.07	0.01	8	0.05	0.01	7
Z138腫瘍	4.09	1.56	8	9.81	2.13	8	26.60	4.91	8	35.03	5.31	8	41.23	18.18	7
比率															
腫瘍対血液	0.22	0.05	8	0.69	0.11	8	3.42	0.56	8	12.31	1.06	8	24.97	9.12	7
腫瘍対筋肉	3.35	0.80	8	7.89	1.20	8	35.82	9.79	8	91.84	8.20	8	189.63	60.05	7
腫瘍対腎臓	0.78	0.22	8	2.52	0.37	8	10.08	1.89	8	29.32	2.88	8	54.25	23.16	7
腫瘍対膵臓	2.31	0.78	8	6.59	1.67	8	25.85	6.69	8	71.68	8.43	8	122.17	50.99	7
腫瘍対骨	2.39	1.55	8	8.14	10.00	8	28.27	30.56	8	53.72	69.32	8	55.86	70.90	7

【0 6 8 0】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表 1 2 : 1 時間および 3 時間時点 (p. i. (注射後)) での、Z 1 3 8 腫瘍担持マウスにおける $[^{68}\text{Ga}] \text{Ga}-\text{BL} 3 4 \text{L} 1 6$ の生体内分布データ (%ID/g)

$[^{68}\text{Ga}] \text{Ga}-\text{BL} 3 4 \text{L} 1 6$	1時間			3時間		
	平均値	SD	n	平均値	SD	n
血液	7.27	0.99	4	2.70	0.65	5
精巣	1.16	0.57	4	0.68	0.13	5
胃	0.26	0.05	4	0.16	0.05	5
小腸	0.86	0.19	4	0.41	0.07	5
脾臓	2.48	1.94	4	2.05	1.65	5
膵臓	0.76	0.19	4	0.31	0.07	5
肝臓	2.61	1.01	4	2.33	1.04	5
副腎	1.63	0.50	4	0.70	0.20	5
腎臓	3.56	0.57	4	2.20	0.30	5
肺	5.90	1.46	4	2.85	0.90	5
心臓	1.66	0.22	4	0.67	0.20	5
筋肉	0.61	0.14	4	0.32	0.07	5
骨	2.65	2.06	4	2.01	1.37	5
脳	0.11	0.01	4	0.06	0.01	5
Z138腫瘍	10.08	2.02	4	15.23	2.15	5
比率						
腫瘍対血液	1.38	0.18	4	5.74	0.56	5
腫瘍対筋肉	16.78	2.79	4	50.43	15.51	5
腫瘍対腎臓	2.83	0.36	4	6.92	0.21	5
腫瘍対膵臓	13.55	1.88	4	50.69	4.69	5
腫瘍対骨	6.11	4.03	4	19.26	26.50	5

【0 6 8 1】

【表 1 3】

表 1 3 : 1 時間、3 時間、2 4 時間、7 2 時間、および 1 2 0 時間時点 (p. i. (注射後)) での、Z 1 3 8 腫瘍担持マウスにおける $[^{177}\text{Lu}] \text{Lu-BL34L20}$ の生体内分布データ (% ID/g)

$[^{177}\text{Lu}] \text{Lu-BL34L20}$	1時間			3時間			24時間			72時間			120時間		
	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD	n
血液	14.07	1.59	8	11.84	0.81	8	2.84	0.52	8	0.45	0.10	8	0.36	0.09	9
精巣	1.78	0.30	8	2.81	0.42	8	1.01	0.37	8	0.65	0.14	8	0.56	0.11	9
胃	0.52	0.12	8	0.71	0.20	8	0.41	0.09	8	0.13	0.07	8	0.07	0.02	9
小腸	1.16	0.05	8	1.02	0.14	8	0.53	0.24	8	0.11	0.03	8	0.08	0.02	9
脾臓	1.92	0.29	8	1.86	0.25	8	1.12	0.21	8	0.95	0.34	8	0.77	0.20	9
膵臓	1.59	0.20	8	1.25	0.20	8	1.38	0.28	8	0.12	0.04	8	0.23	0.13	9
肝臓	2.80	0.34	8	3.16	0.42	8	0.84	0.52	8	0.44	0.15	8	0.19	0.12	9
副腎	2.44	1.49	8	2.29	0.73	8	1.10	0.76	8	0.81	0.39	8	1.24	2.08	9
腎臓	4.50	0.48	8	3.98	0.47	8	1.53	0.22	8	0.40	0.09	8	0.33	0.07	9
肺	8.78	0.84	8	6.60	1.04	8	1.90	0.27	8	0.68	0.17	8	0.72	0.64	9
心臓	3.05	0.33	8	3.01	0.18	8	0.76	0.33	8	0.25	0.04	8	0.18	0.04	9
筋肉	1.13	0.07	8	0.93	0.07	8	0.27	0.03	8	0.15	0.13	8	0.08	0.03	9
骨	1.02	0.25	8	0.78	0.20	8	0.29	0.09	8	0.26	0.17	8	0.30	0.23	9
脳	0.22	0.02	8	0.20	0.04	8	0.06	0.01	8	0.03	0.02	8	0.02	0.01	9
Z138腫瘍	5.94	1.20	8	15.38	2.37	8	27.38	6.03	8	23.65	5.21	8	23.59	9.39	9
比率															
腫瘍対血液	0.42	0.08	8	1.30	0.15	8	9.65	1.60	8	53.94	8.13	8	71.48	40.82	9
腫瘍対筋肉	5.29	1.14	8	16.67	2.76	8	101.97	15.64	8	233.96	116.23	8	356.88	210.38	9
腫瘍対腎臓	1.32	0.23	8	3.93	0.82	8	17.99	3.98	8	60.33	11.41	8	75.48	34.84	9
腫瘍対膵臓	3.77	0.83	8	12.58	2.60	8	70.90	13.72	8	206.32	40.30	8	257.05	140.78	9
腫瘍対骨	3.63	3.06	8	10.47	10.86	8	45.34	49.49	8	44.26	49.86	8	27.03	36.72	9

【 0 6 8 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 1 4 : 1 時間時点 (p. i. (注射後)) での、Z 1 3 8 腫瘍担持マウスにおける $[^{68}\text{Ga}] \text{Ga}-3\text{NOPA}-\text{BL}34\text{L}2$ の生体内分布データ (% ID/g)

$[^{68}\text{Ga}] \text{Ga}-3\text{NOPA}-\text{BL}34\text{L}2$	1時間		
	平均値	SD	n
血液	0.77	0.05	3
精巣	0.33	0.10	3
胃	0.12	0.05	3
小腸	0.58	0.08	3
脾臓	2.44	0.38	3
膵臓	0.21	0.03	3
肝臓	12.48	0.55	3
副腎	0.70	0.18	3
腎臓	5.66	0.38	3
肺	4.14	2.02	3
心臓	0.45	0.19	3
筋肉	0.19	0.01	3
骨	0.56	0.20	3
脳	0.03	0.00	3
Z138腫瘍	7.97	0.54	3
比率			
腫瘍対血液	10.41	1.09	3
腫瘍対筋肉	41.84	1.11	3
腫瘍対腎臓	1.41	0.17	3
腫瘍対膵臓	38.10	6.99	3
腫瘍対骨	15.53	5.65	3

【 0 6 8 3 】

【表 15】

表15：1時間、3時間、24時間、72時間、および120時間時点（p. i.（注射後））での、Z138腫瘍担持マウスにおける $[^{177}\text{Lu}]$ Lu-クラウン-BL34の生体内分布データ（%ID/g）

$[^{177}\text{Lu}]$ Lu- クラウン- BL34L20	1時間			3時間			24時間			72時間			120時間		
	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD	n
血液	0.35	0.04	5	0.08	0.01	6	0.02	0.01	6	0.01	0.00	5	0.00	0.00	4
精巣	0.11	0.02	5	0.04	0.00	6	0.04	0.01	6	0.03	0.01	5	0.03	0.01	4
胃	0.08	0.03	5	0.09	0.07	6	0.52	0.78	6	0.12	0.05	5	0.14	0.17	4
小腸	0.23	0.03	5	0.10	0.06	6	0.17	0.15	6	0.08	0.03	5	0.06	0.05	4
脾臓	0.29	0.04	5	0.23	0.11	6	0.26	0.04	6	0.24	0.09	5	0.22	0.01	4
膵臓	0.12	0.08	5	0.04	0.01	6	0.04	0.01	6	0.03	0.01	5	0.03	0.01	4
肝臓	0.73	0.04	5	0.77	0.11	6	0.81	0.13	6	0.67	0.12	5	0.59	0.10	4
副腎	0.20	0.07	5	0.11	0.03	6	0.10	0.03	6	0.08	0.04	5	0.05	0.02	4
腎臓	3.02	0.29	5	2.45	0.19	6	1.81	0.21	6	0.94	0.13	5	0.59	0.07	4
肺	0.53	0.06	5	0.28	0.09	6	0.20	0.05	6	0.17	0.06	5	0.15	0.04	4
心臓	0.14	0.03	5	0.06	0.01	6	0.05	0.02	6	0.05	0.01	5	0.05	0.01	4
筋肉	0.09	0.04	5	0.03	0.01	6	0.03	0.02	6	0.02	0.01	5	0.01	0.00	4
骨	0.15	0.03	5	0.15	0.05	6	0.51	0.18	6	0.66	0.16	5	0.56	0.24	4
脳	0.01	0.00	5	0.01	0.00	6	0.01	0.00	6	0.01	0.00	5	0.00	0.00	4
Z138腫瘍	13.66	1.12	5	11.71	0.91	6	7.28	1.14	6	3.47	0.48	5	2.38	0.30	4
比率															
腫瘍対血液	39.37	2.89	5	146.52	24.33	6	301.45	63.41	6	396.35	119.01	5	606.54	260.33	4
腫瘍対筋肉	161.45	48.94	5	429.51	114.75	6	280.73	132.04	6	175.09	62.98	5	177.51	44.59	4
腫瘍対腎臓	4.54	0.30	5	4.78	0.14	6	4.01	0.25	6	3.69	0.11	5	4.10	0.77	4
腫瘍対膵臓	140.13	51.79	5	275.94	50.95	6	198.39	14.48	6	103.04	19.81	5	77.98	15.75	4
腫瘍対骨	94.00	17.25	5	83.21	21.28	6	15.27	4.11	6	5.53	1.47	5	5.33	3.61	4

【0684】

10

20

30

40

50

【表 16】

表 16 : 1 時間時点 (p. i. (注射後)) での、Z 1 3 8 腫瘍担持マウスにおける $[^{68}\text{Ga}] \text{Ga}-\text{BL} 3 4 \text{N} 1$ の生体内分布データ (% I D / g)

$[^{68}\text{Ga}] \text{Ga}-\text{BL} 3 4 \text{N} 1$	1 時間		
	平均値	SD	n
血液	0.32	0.04	5
精巣	0.18	0.08	5
胃	0.05	0.02	5
小腸	0.19	0.02	5
脾臓	0.26	0.02	5
膵臓	0.08	0.01	5
肝臓	0.71	0.05	5
副腎	0.17	0.02	5
腎臓	2.70	0.59	5
肺	0.44	0.06	5
心臓	0.12	0.01	5
筋肉	0.09	0.05	5
骨	0.13	0.02	5
脳	0.02	0.00	5
Z138腫瘍	11.96	1.04	5
比率			
腫瘍対血液	37.70	3.76	5
腫瘍対筋肉	156.75	58.2	5
腫瘍対腎臓	4.60	1.05	5
腫瘍対膵臓	145.97	12.13	5
腫瘍対骨	92.20	21.57	5

【0685】

【表 17】

表 17：1 時間および 3 時間時点（p. i.（注射後））での、Z 138 腫瘍担持マウスにおける $[^{68}\text{Ga}] \text{Ga-BL34T1}$ の生体内分布データ（%ID/g）

<u>[68Ga]Ga-BL34T1</u>	1時間			3時間		
	平均値	SD	n	平均値	SD	n
血液	13.31	1.79	5	7.55	1.13	5
精巣	1.95	0.26	5	1.71	0.24	5
胃	0.49	0.15	5	0.44	0.16	5
小腸	1.31	0.20	5	0.89	0.14	5
脾臓	2.30	0.40	5	2.08	0.61	5
膵臓	1.24	0.20	5	0.92	0.12	5
肝臓	2.90	0.27	5	3.02	0.56	5
副腎	2.62	0.89	5	1.93	0.43	5
腎臓	5.01	0.96	5	4.15	0.66	5
肺	9.23	2.86	5	5.90	1.13	5
心臓	3.11	0.49	5	1.91	0.35	5
筋肉	0.99	0.18	5	0.73	0.09	5
骨	1.04	0.40	5	1.28	0.78	5
脳	0.19	0.03	5	0.16	0.03	5
Z138腫瘍	12.19	1.55	5	23.67	1.92	5
腫瘍対血液	0.93	0.19	5	3.17	0.25	5
腫瘍対筋肉	12.85	3.48	5	32.58	1.97	5
腫瘍対腎臓	2.52	0.63	5	5.78	0.67	5
腫瘍対膵臓	10.12	2.42	5	25.98	2.10	5
腫瘍対骨	12.68	3.70	5	21.94	7.02	5

【0686】

参照による組み込み

【0687】

本明細書に引用されるすべての参考文献、記事、刊行物、特許、特許公開公報、および特許出願は、すべての目的のためにその全体が参照により組み込まれる。しかしながら、本明細書に引用されるあらゆる参考文献、記事、刊行物、特許、特許公開公報、および特許出願の言及は、それらが有効な先行技術を構成するか、または世界中のどの国においても共通の通常の知識の一部を形成するということの承認またはいかなる形態の提案として解釈されるべきではなく、またそうされるべきではない。

【0688】

参考文献

1. Murdoch, C. CXCR4: chemokine receptor extraordinary. Immunol. Rev. 177, 175–184 (2000).
2. Griffith, J. W., Sokol, C. L. & Luster, A. D. Chemokines and Chemokine Receptors: Positioning Cells for Host Defense and Immunity. Annu. Rev. Immunol. 32, 659–702 (2014).
3. Ratajczak, M. Z. et al. The pleiotropic effects of the SDF-1-CXCR4 axis in organogenesis, regeneration and tumorigenesis. Le

ukemia 20, 1915–1924 (2006) .

4. George, J. et al. Transfer of Endothelial Progenitor and Bone Marrow Cells Influences Atherosclerotic Plaque Size and Composition in Apolipoprotein E Knockout Mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25, 2636–2641 (2005) .

5. Wang, A. et al. CXCR4/CXCL12 Hyperexpression Plays a Pivotal Role in the Pathogenesis of Lupus. *J. Immunol.* 182, 4448–4458 (2009) .

6. Wang, A. et al. Dysregulated expression of CXCR4/CXCL12 in subsets of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 62, 3436–3446 (2010) .

7. Guo, F. et al. CXCL12/CXCR4: a symbiotic bridge linking cancer cells and their stromal neighbors in oncogenic communication networks. *Oncogene* 35, 816–26 (2016) .

8. Jacobson, O. & Weiss, I. D. CXCR4 chemokine receptor overview: biology, pathology and applications in imaging and therapy. *Theranostics* 3, 1–2 (2013) .

9. Balkwill, F. Cancer and the chemokine network. *Nat. Rev. Cancer* 4, 540–550 (2004) .

10. Zlotnik, A. , Burkhardt, A. M. & Homey, B. Homeostatic chemokine receptors and organ-specific metastasis. *Nat. Rev. Immunol.* 11, 597–606 (2011) .

11. Domanska, U. M. et al. A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: No place to hide. *Eur. J. Cancer* 49, 219–230 (2013) .

12. Zhao, H. et al. CXCR4 over-expression and survival in cancer: a system review and meta-analysis. *Oncotarget* 6, 5022–40 (2015) .

13. Woodard, L. E. & Nimmagadda, S. CXCR4-Based Imaging Agents. *J. Nucl. Med.* 52, 1665–1669 (2011) .

14. Kuil, J. , Buckle, T. & van Leeuwen, F. W. B. Imaging agents for the chemokine receptor 4 (CXCR4). *Chem. Soc. Rev.* 41, 5239 (2012) .

15. Weiss, I. D. & Jacobson, O. Molecular Imaging of Chemokine Receptor CXCR4. *Theranostics* 3, 76–84 (2013) .

16. George, G. P. C. , Pisaneschi, F. , Nguyen, Q. -D. & Aboagye, E. O. Positron Emission Tomographic Imaging of CXCR4 in Cancer: Challenges and Promises. *Mol. Imaging* 14, 7290. 2014. 00041 (2015) .

17. Peng, S. et al. Identification of LY2510

10

20

30

40

50

924, a Novel Cyclic Peptide CXCR4 Antagonist That Exhibits Antitumor Activities in Solid Tumor and Breast Cancer Metastatic Models. *Mol. Cancer Ther.* 14, 480–491 (2015).

18. Salgia, R. et al. A randomized phase II study of LY2510924 and carboplatin / etoposide versus carboplatin / etoposide in extensive-disease small cell lung cancer. *Lung Cancer* 105, 7–13 (2017).

19. Tamamura, H. et al. A Low-Molecular-Weight Inhibitor against the Chemokine Receptor CXCR4: A Strong Anti-HIV Peptide T140. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 253, 877–882 (1998).

20. Fujii, N. et al. Molecular-Size Reduction of a Potent CXCR4-Chemokine Antagonist Using Orthogonal Combination of Conformation- and Sequence-Based Libraries. *Angew. Chemie Int. Ed.* 42, 3251–3253 (2003).

21. Todorovic, M. et al. Fluorescent Isoindole Crosslink (FLICK) Chemistry: A Rapid, User-friendly Stapling Reaction. *Angew. Chemie Int. Ed.* 58, 14120–14124 (2019).

【図面】

【図1】

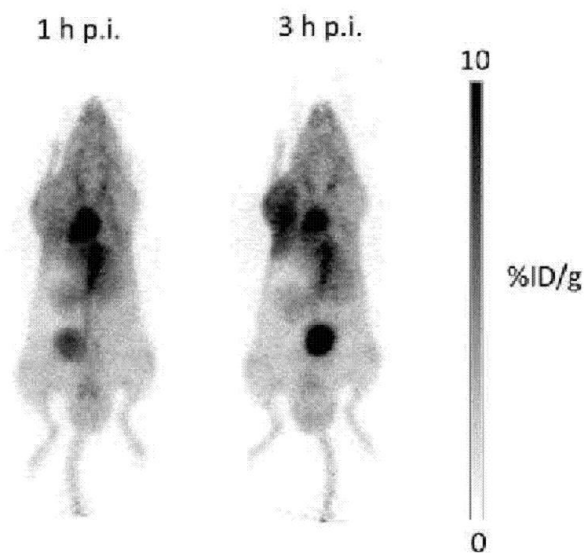


図1

【図2】

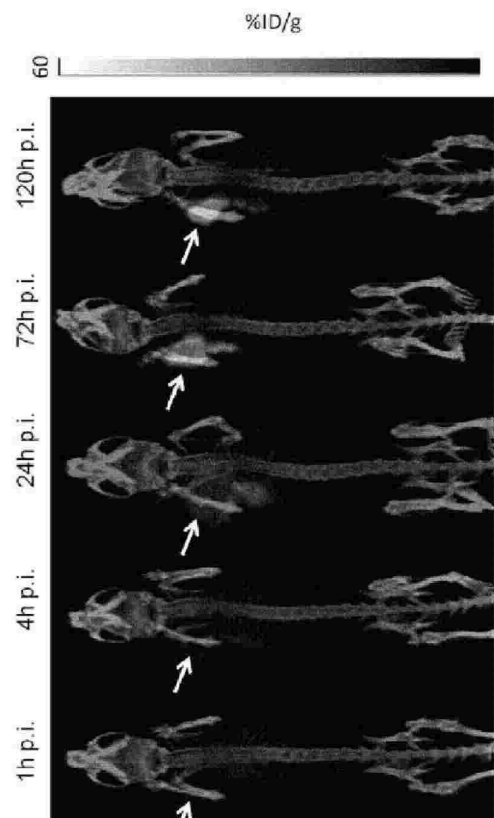


図2

10

20

30

40

50

【図 3】

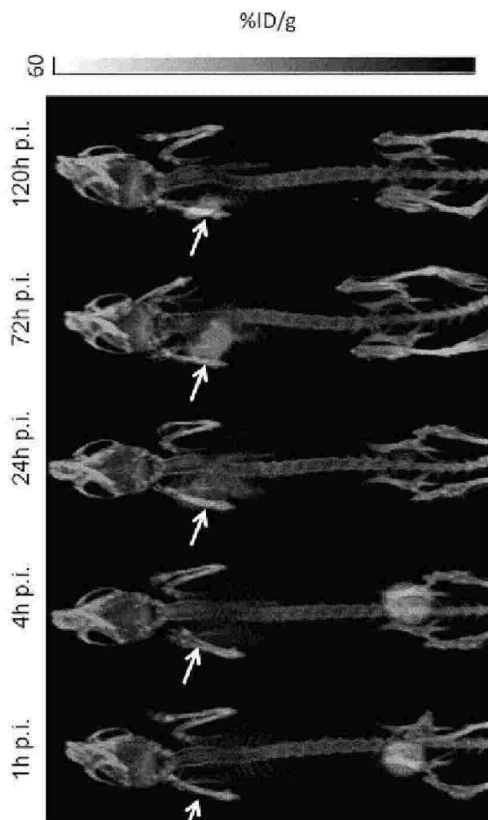


図 3

【図 4】

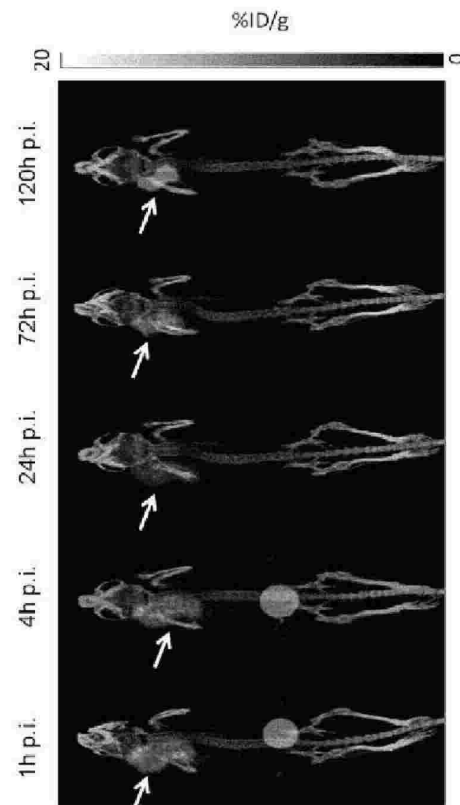


図 4

【図 5】

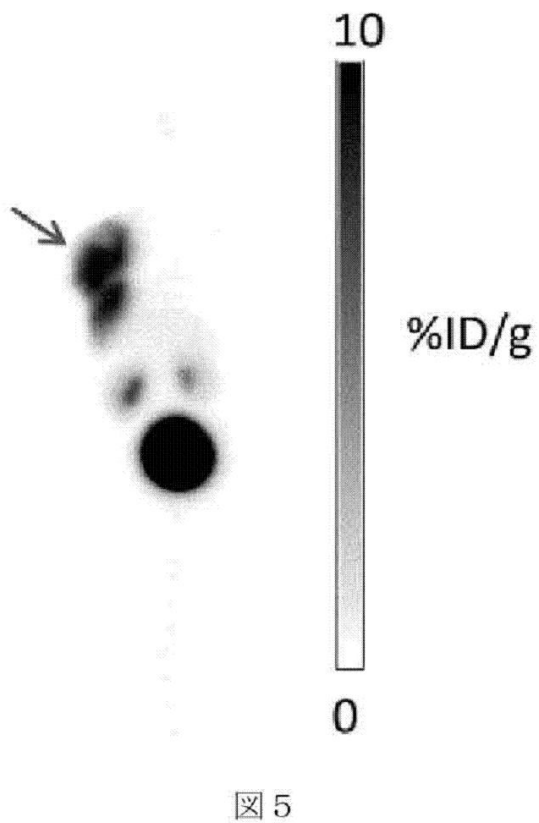


図 5

【図 6】

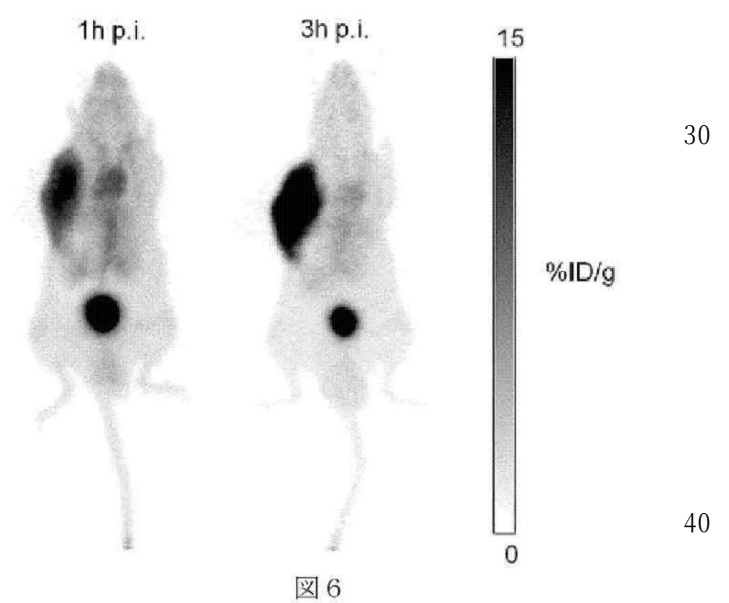


図 6

10

20

30

40

50

【図 7】

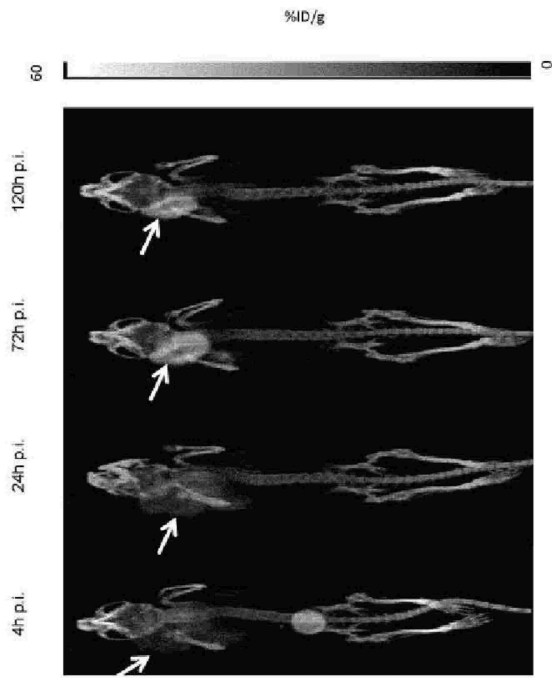


図 7

【図 8】

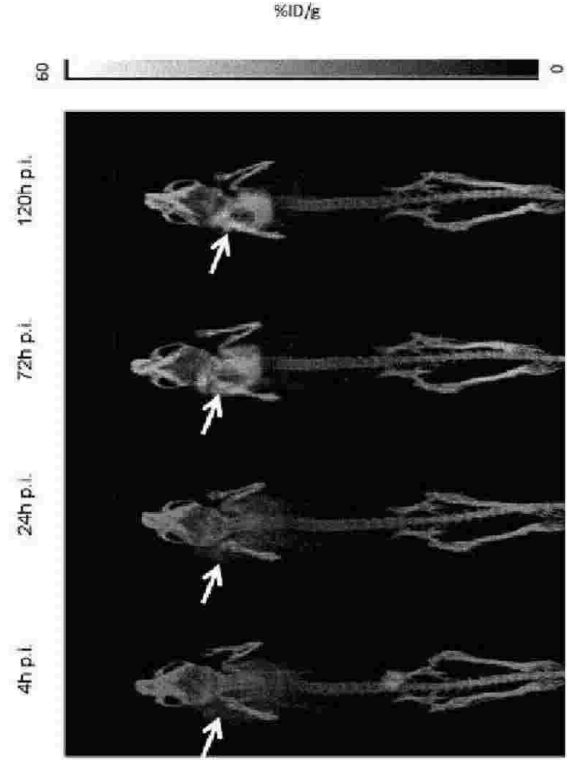


図 8

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2023/050538
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>C07K 7/56</i> (2006.01), <i>A61K 47/62</i> (2017.01), <i>A61K 51/08</i> (2006.01), <i>A61P 35/00</i> (2006.01), <i>C07K 1/13</i> (2006.01), <i>C07K 7/02</i> (2006.01) CPC: , <i>A61K 47/62</i> (2020.01), <i>A61K 51/08</i> (2020.01), <i>A61P 35/00</i> (2020.01), <i>C07K 1/13</i> (2020.01), <i>C07K 7/02</i> (2020.01), <i>C07K 7/56</i> (2020.01), <i>C07K 19/00</i> (2020.01) 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) Keywords searched across the whole IPC.		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Databases: Registry, CAPLUS, Questel Orbit, Google and The Canadian Patent Database. Keywords: CXCR4, Radiolabel+, Radioisotope+, Metal Chelator, Imaging and Peptide+		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO2020/210919 A1 (BÉNARD et al.) 22 October 2020 (22-10-2020) <i>See paragraph 45; and examples</i>	1-3, 8-45, 47-53, 67-109, 127-132 and 134-145
X	WO2019/050564 A1 (ZHANG et al.) 14 March 2019 (14-03-2019) <i>See abstract; paragraph 44; and examples</i>	1, 3, 16, 26-38, 42-45, 47-50, 52, 53, 67, 69, 79, 92, 93, 95, 99-104, 109, 110, 127, 128 and 135-145
X	WO2020/009093 (SUZUKI) 9 January 2020 (09-01-2020) <i>See abstract; paragraphs 11, 12 and 14; paragraphs 18 and 19; and examples</i>	1, 3, 16, 26-38, 42-50, 52, 53, 67, 69, 79, 92, 93, 95, 99-104, 109, 127, 128 and 135-145
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		☒ See patent family annex.
* "A" "D" "E" "L" "O" "P"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance document cited by the applicant in the international application earlier application or patent but published on or after the international filing date 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) document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 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 19 May 2023 (19-05-2023)		Date of mailing of the international search report 09 July 2023 (09-07-2023)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer Julie Brousseau (819) 360-9248

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/CA2023/050538

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US2008/0300177 A1 (KOHN et al.) 4 December 2008 (04-12-2008) <i>See abstract; paragraph 6; paragraph 184; and examples</i>	1, 26-38, 42-46, 48-50, 52, 53, 67, 69, 92, 93, 95, 109 and 143-145
P, X	WO2022/082312 A1 (BÉNARD et AL.) 28 April 2022 (28-04-2022) <i>See the whole document</i>	1-3, 8-53, 67-110, 127-132 and 134-145

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/CA2023/050538
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the 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. ☐ Claim Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. ☐ Claim 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. ☐ Claim Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. 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: <i>See extra sheet</i> 1. ☐ 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 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 claim 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 claim Nos.: 1 (in part), 2, 3 (in part), 8-15, 16-48 (in part), 49-53, 67-91, 92-95 (in part), 96, 97-110 (in part), 127-128 (in part), 129-132, 134 and 135-145 (in part) Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.	

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2023/050538

Continuation of Box III:

The claims are directed to a plurality of inventive concepts as follows:

Group A - Claims 1 (in part), 2, 3 (in part), 8-15, 16-48 (in part), 49-53, 67-91, 92-95 (in part), 96, 97-110 (in part), 127-128 (in part), 129-132, 134 and 135-145 (in part) are directed to Compounds of Formula A and uses thereof;

Group B - Claims 1 (in part), 3 (in part), 16-48 (in part), 54-61, 92-95 (in part), 97-110 (in part), 127-128 (in part), 133 and 135-145 (in part) are directed to Compounds of Formula B and uses thereof;

Group C - Claims 1 (in part), 3 (in part), 4-7, 16-48 (in part), 62-66, 92-95 (in part), 97-110 (in part), 127-128 (in part) and 135-145 (in part) are directed to Compounds of Formula C and uses thereof; and

Group D - Claims 111-126, 127-128 (in part) and 135-145 (in part) are directed to Compounds that do not appear to be included within Formula A, B or C and uses thereof.

The claims cannot be considered to be one invention in the sense of being so linked to form a single general inventive concept because each of the groups possess different special technical features and these features do not share any technical relationship.

The compounds of **Groups A-D** have different structural backbones. It should be noted that upon examination of **Group D**, further lack of unity within this group might be identified.

The claims must be limited to one inventive concept as set out in PCT Rule 13.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			International application No. PCT/CA2023/050538
Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2020210919A1	22 October 2020 (22-10-2020)	CN114364690A EP3956346A1 EP3956346A4 JP2022529007A US2022218852A1	15 April 2022 (15-04-2022) 23 February 2022 (23-02-2022) 18 January 2023 (18-01-2023) 16 June 2022 (16-06-2022) 14 July 2022 (14-07-2022)
WO2019050564A1	14 March 2019 (14-03-2019)	CA3065086A1 CN111183146A CN115003684A EP3679053A1 EP3679053A4 EP4097120A1 JP2020532496A JP2023516878A KR20200043970A US2019255185A1 US10639379B2 US2020155697A1 US11123437B2 US2022062433A1 WO2021150258A1 WO2021150258A9	14 March 2019 (14-03-2019) 19 May 2020 (19-05-2020) 02 September 2022 (02-09-2022) 15 July 2020 (15-07-2020) 27 October 2021 (27-10-2021) 07 December 2022 (07-12-2022) 12 November 2020 (12-11-2020) 21 April 2023 (21-04-2023) 28 April 2020 (28-04-2020) 22 August 2019 (22-08-2019) 05 May 2020 (05-05-2020) 21 May 2020 (21-05-2020) 21 September 2021 (21-09-2021) 03 March 2022 (03-03-2022) 29 July 2021 (29-07-2021) 11 November 2021 (11-11-2021)
WO202009093A1	09 January 2020 (09-01-2020)	JP2021165234A	14 October 2021 (14-10-2021)
US2008300177A1	04 December 2008 (04-12-2008)	US7691813B2 AR066648A1 AT516853T AU2008260326A1 AU2008260326B2 BRPI0812134A2 CA2688574A1 CA2688574C CL2008001467A1 CN101678213A CN101678213B CO6241137A2 CR111105A CY1111815T1 DK2160221T3 DOP2009000270A EA200971129A1 EA017716B1 ECSP109771A EP2160221A1 EP2160221B1 EP2377579A1 ES2367941T3 GT200900304A HK1141474A1 HRP20110551T1 IL201685A JO2776B1 JP2010529957A JP5358564B2 KR20100003737A KR101169846B1	06 April 2010 (06-04-2010) 02 September 2009 (02-09-2009) 15 August 2011 (15-08-2011) 11 December 2008 (11-12-2008) 21 July 2011 (21-07-2011) 18 November 2014 (18-11-2014) 11 December 2008 (11-12-2008) 18 February 2014 (18-02-2014) 05 December 2008 (05-12-2008) 24 March 2010 (24-03-2010) 06 November 2013 (06-11-2013) 20 January 2011 (20-01-2011) 12 April 2010 (12-04-2010) 07 October 2015 (07-10-2015) 19 September 2011 (19-09-2011) 15 January 2010 (15-01-2010) 30 April 2010 (30-04-2010) 28 February 2013 (28-02-2013) 26 February 2011 (26-02-2011) 10 March 2010 (10-03-2010) 20 July 2011 (20-07-2011) 19 October 2011 (19-10-2011) 11 November 2011 (11-11-2011) 09 November 2011 (09-11-2011) 12 November 2010 (12-11-2010) 30 September 2011 (30-09-2011) 30 April 2015 (30-04-2015) 15 March 2014 (15-03-2014) 02 September 2010 (02-09-2010) 04 December 2013 (04-12-2013) 11 January 2010 (11-01-2010) 01 August 2012 (01-08-2012)

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2023/050538

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		KR20110134519A	14 December 2011 (14-12-2011)
		KR101319740B1	17 October 2013 (17-10-2013)
		MA31666B1	01 September 2010 (01-09-2010)
		MX2009012952A	11 December 2009 (11-12-2009)
		MY149432A	30 August 2013 (30-08-2013)
		NZ580849A	30 March 2012 (30-03-2012)
		PE20090299A1	19 March 2009 (19-03-2009)
		PL2160221T3	30 December 2011 (30-12-2011)
		PT2160221E	12 September 2011 (12-09-2011)
		SI2160221T1	30 November 2011 (30-11-2011)
		TN2009000496A1	31 March 2011 (31-03-2011)
		TW200902556A	16 January 2009 (16-01-2009)
		TW1423987B	21 January 2014 (21-01-2014)
		UA99458C2	27 August 2012 (27-08-2012)
		USRF42274E	05 April 2011 (05-04-2011)
		US2010130409A1	27 May 2010 (27-05-2010)
		WO2008150689A1	11 December 2008 (11-12-2008)
		ZA200908345B	23 February 2011 (23-02-2011)
WO2022082312A1	28 April 2022 (28-04-2022)	AU2021366975A1	13 April 2023 (13-04-2023)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/54	(2017.01)	A 6 1 K	38/08
A 6 1 K	47/65	(2017.01)	A 6 1 K	47/54
C 0 7 K	14/76	(2006.01)	A 6 1 K	47/65
A 6 1 K	103/30	(2006.01)	C 0 7 K	14/76
A 6 1 K	103/00	(2006.01)	A 6 1 K	103:30
A 6 1 K	103/34	(2006.01)	A 6 1 K	103:00
A 6 1 K	103/32	(2006.01)	A 6 1 K	103:34
A 6 1 K	103/40	(2006.01)	A 6 1 K	103:32
A 6 1 K	101/02	(2006.01)	A 6 1 K	103:40
			A 6 1 K	101:02

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW ,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL ,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
ー ロード 1 0 3 - 6 1 9 0、ユニバーシティ・インダストリー リエゾン オフィス

(71)出願人 524384428

アルファ・オンコロジー・インコーポレイテッド

カナダ、ブイ5エックス・0シー3、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、サウスウエスト・マリーン・ドライブ450、エイティーンズ・フロア

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ベナール, フランソワ

カナダ、ブイ5ゼット・1エル3、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、ウエスト・テンス・アベニュー675、ビーシー・キャンサー・リサーチ・センター内

(72)発明者 リン, クォーシュヤン

カナダ、ブイ5ゼット・1エル3、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、ウエスト・テンス・アベニュー675、ビーシー・キャンサー・リサーチ・センター内

(72)発明者 リー, リー

カナダ、ブイ5ゼット・1エル3、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、ウエスト・テンス・アベニュー675、ビーシー・キャンサー・リサーチ・センター内

(72)発明者 ジャン, ジョンシン

カナダ、ブイ5ゼット・1エル3、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、ウエスト・テンス・アベニュー675、ビーシー・キャンサー・リサーチ・センター内

(72)発明者 クォン, ダニエル

カナダ、ブイ5ゼット・1エル3、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、ウエスト・テンス・アベニュー675、ビーシー・キャンサー・リサーチ・センター内

(72)発明者 ペラン, ダヴィド

カナダ、ブイ6ティ・1ゼット3、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、アグロノミー・ロード6190-103、ザ・ユニバーシティ・オブ・ブリティッシュ・コロンビア、ユニバーシティ・インダストリー・リエゾン・オフィス内

(72)発明者 トドロヴィチ, ミハイロ

カナダ、ブイ6ティ・1ゼット3、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、アグロノミー・ロード6190-103、ザ・ユニバーシティ・オブ・ブリティッシュ・コロンビア、ユニバーシティ・インダストリー・リエゾン・オフィス内

(72)発明者 ラウ, ジョセフ

カナダ、ブイ5エックス・0シー3、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、サウスウエスト・マリーン・ドライブ450、エイティーンズ・フロア、アルファ-9・セラノスティックス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 ライ, サムソン

カナダ、ブイ5エックス・0シー3、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、サウスウエスト・マリーン・ドライブ450、エイティーンズ・フロア、アルファ-9・セラノスティックス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 クオ, ショウ-ティン

カナダ、ブイ5ゼット・1エル3、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、ウエスト・テンス・アベニュー675、ビーシー・キャンサー・リサーチ・センター内

Fターム (参考) 4B063 QA01 QA18 QQ02 QQ08 QR48 QR56 QR58 QR63 QR66 QS36
QX01
4C076 AA95 CC27 DD60 EE41 EE59
4C084 AA02 AA03 AA12 BA01 BA09 BA17 BA25 BA32 CA59 DC50
NA14 ZB26
4C085 HH03 KA07 KA29 KB07 KB09 KB11 KB12 KB18 KB20 LL18
4H045 AA10 AA20 AA30 BA01 BA14 BA31 BA56 BA57 BA70 BA71
BA72 DA70 EA20 EA50 FA34 FA50 FA57 GA05 GA25