

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-542592

(P2024-542592A)

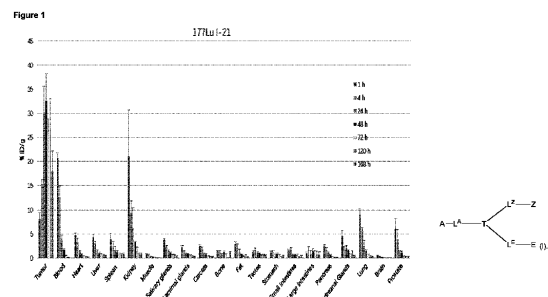
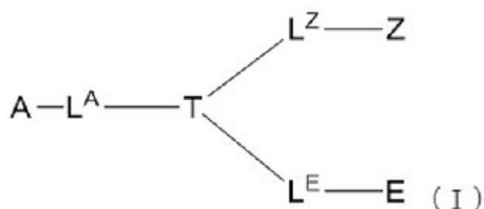
(43)公表日 令和6年11月15日(2024.11.15)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	5/072(2006.01)	C 0 7 K	5/072	4 C 0 8 4	
C 0 7 K	5/062(2006.01)	C 0 7 K	5/062	4 C 0 8 5	
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00	4 H 0 4 5	
C 0 7 K	5/083(2006.01)	C 0 7 K	5/083		
C 0 7 K	1/13 (2006.01)	C 0 7 K	1/13		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全244頁) 最終頁に続く
(21)出願番号 特願2024-531425(P2024-531425)		(71)出願人 524197622			
(86)(22)出願日 令和4年11月23日(2022.11.23)		フルーライフ・テクノロジーズ・ホンコン・リミテッド			
(85)翻訳文提出日 令和6年7月4日(2024.7.4)		FULL-LIFE TECHNOLOGIES HK LIMITED			
(86)国際出願番号 PCT/US2022/050952		中華人民共和国香港特別行政区アドミラルティ、クイーンズウェイ、ナンバー8			
(87)国際公開番号 WO2023/097038		9、リッポ・センター、タワー・トゥー、ユニット417、4／エフ			
(87)国際公開日 令和5年6月1日(2023.6.1)		(74)代理人 100145403			
(31)優先権主張番号 63/283,361		弁理士 山尾 憲人			
(32)優先日 令和3年11月26日(2021.11.26)		(74)代理人 100156144			
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		弁理士 落合 康			
(81)指定国・地域 AP(BW,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,MC,		(72)発明者 リュウ, ファ			
最終頁に続く		アメリカ合衆国07069ニュージャー 最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 細胞表面受容体を標的とする開裂可能放射性リガンド及びその使用

(57)【要約】

本出願は、一つ以上の循環促進基、一つ以上の標的結合基、一つ以上のキレート基、少なくとも一つの開裂可能リンカー及び少なくとも3価である少なくとも一つの分岐基を含む化合物、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物に関する。本出願はさらに、本出願の化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物と、一つ以上の放射性核種とを含む放射性核種錯体またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、ならびに前記化合物または前記錯体を含む組成物を含む。本出願は、標的細胞を標的化及び／または殺傷するための化合物、錯体及び組成物の使用方法も含む。例えば、前記化合物には、式Iの化合物が含まれる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一つ以上の循環促進基、一つ以上の標的結合基、一つ以上のキレート基、及び少なくとも一つの少なくとも 3 価である分岐基を含む化合物、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物であって、

前記少なくとも 3 価である分岐基は、少なくとも一つの標的結合基に直接または第 1 の非開裂性リンカーを介して、少なくとも一つの循環促進基に直接、第 2 の非開裂性リンカーを介して、または第 1 の開裂可能リンカーを介して、及び少なくとも一つのキレート基に直接、第 3 の非開裂性リンカーを介して、または第 2 の開裂可能リンカーを介して連結しており、

ただし、前記少なくとも 3 価である分岐基は、前記第 1 の開裂可能リンカーを介して、少なくとも一つの前記循環促進基に連結されているか、または

前記少なくとも 3 価である分岐基は、前記第 2 の開裂可能リンカーを介して、少なくとも一つの前記キレート基に連結されていることとする、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物。

【請求項 2】

約 37℃におけるマウス血漿中の *ex vivo* 半減期が、約 4 時間～約 360 時間、約 6 時間～約 144 時間、約 12 時間～約 120 時間、約 18 時間～約 108 時間、または約 24 時間～約 96 時間である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記第 1、第 2 及び第 3 の非開裂性リンカーが分解に抵抗し、前記第 1、第 2 及び第 3 の非開裂性リンカーが、マウス血漿への前記化合物の投与後少なくとも約 4 時間、少なくとも約 8 時間、少なくとも約 12 時間、少なくとも約 16 時間、少なくとも約 32 時間、または少なくとも約 48 時間後に、*ex vivo* マウス血漿中で 5% 未満、4% 未満、3% 未満、または 2% 未満分解される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記第 1、第 2 及び第 3 の非開裂性リンカーが、生理的条件下で、少なくとも約 2～約 8 時間、少なくとも約 4 時間～約 16 時間、少なくとも約 12 時間～約 24 時間、少なくとも約 1 日～約 5 日、または少なくとも約 5 日～約 10 日間分解に抵抗する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記第 1、第 2 及び第 3 の非開裂性リンカーがそれぞれ、酸、塩基、還元剤、酸化剤及び酵素のうちの一つ以上による分解に抵抗する一つ以上の非開裂性部分を含む、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

前記第 1、第 2 及び第 3 の非開裂性リンカーがそれぞれ、前記基を含む化合物の血漿への投与下、少なくとも約 2～約 8 時間、少なくとも約 4 時間～約 16 時間、少なくとも約 12 時間～約 24 時間、少なくとも約 1 日～約 5 日、少なくとも約 5 日～約 10 日、または投与後少なくとも約 24 時間、約 37℃の *ex vivo* 血漿中で分解に抵抗する一つ以上の非開裂性部分を含む、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

前記第 1、第 2 及び第 3 の非開裂性リンカーがそれぞれ、アミン結合、エーテル結合、チオエーテル結合、アミド結合、尿素基、チオ尿素基、チオアミド基、またはトリアゾール基から選択される分解に抵抗する一つ以上の非開裂性部分を含む、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

前記第 1 及び第 2 の開裂可能リンカーが、*ex vivo* マウス血漿中で分解され、マウス血漿中で、約 37℃において、約 4 時間～約 360 時間、約 6 時間～約 144 時間、約 12 時間～約 120 時間、約 18 時間～約 108 時間、または約 24 時間～96 の *ex vivo* マウス血漿中半減期を有する、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

前記第 1 及び第 2 の開裂可能リンカーが *ex vivo* マウス血漿中で分解され、マウス血漿中で、約 37℃において、前記開裂可能リンカーの約 5%、約 6%、約 7%、約 8%、約 9% または約 10% より多くが、約 48～約 96 時間後、または約 60～約 96 時間後に分解される、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

前記第 1 及び第 2 の開裂可能リンカーが、酸、塩基、還元剤、酸化剤及び酵素のうちの一つ以上によって分解される一つ以上の開裂可能部分を含む、請求項 8 または請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記一つ以上の開裂可能部分が、エステル基、ジスルフィド結合、チオエステル基、カルバメート基、カーボネート基、ヒドラゾン結合、オキシム結合、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記第 1 及び第 2 の開裂可能リンカーが、独立して、1～4 個の開裂可能部分を含む、請求項 10 または請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

前記少なくとも 3 価である分岐基が、少なくとも一つの前記標的結合基に直接または前記第 1 の非開裂性リンカーを介して、少なくとも一つの前記循環促進基に前記第 1 の開裂可能リンカーを介して、及び少なくとも一つの前記キレート基に直接または前記第 3 の非開裂性リンカーを介して連結されている、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

前記少なくとも 3 価である分岐基が、少なくとも一つの前記キレート基に直接連結している、請求項 13 に記載の化合物。

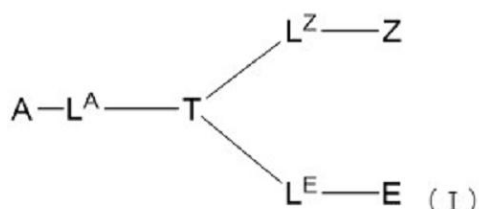
【請求項 15】

前記循環促進基がアルブミン結合基であり、前記標的結合基が前立腺特異的膜抗原 (PSMA) 結合基である、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

前記化合物が、式 I

【化 1】



(式中、

A は循環促進基であり；

Z は標的結合基であり；

E はキレート基であり；

T は少なくとも 3 価である分岐基であり；

L^A 及び L^E は、それぞれ独立に、直接結合、開裂可能リンカー、または非開裂性リンカーであり；そして

L^Z は直接結合または非開裂性リンカーであり、

ただし、 L^A 及び L^E のうちの少なくとも一方が、開裂可能リンカーである)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物である、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

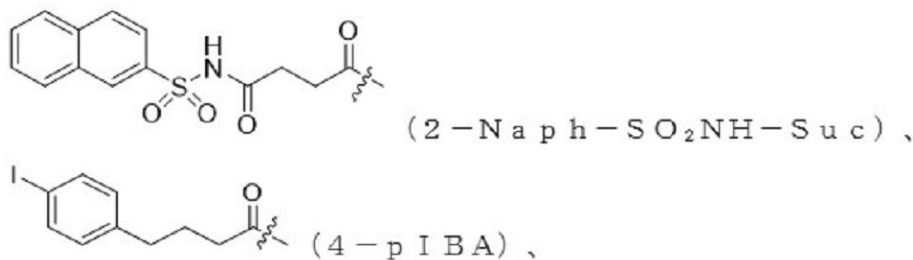
【請求項 17】

A がアルブミン結合基である、請求項 16 記載の化合物。

【請求項 18】

前記アルブミン結合基が、

【化 2】



10

非置換または置換 C (O) C₁₋₂₆アルキレンCO₂H、非置換または置換 C (O) C₂₋₂₆アルケニレンCO₂H、非置換または置換 C (O) C₁₋₂₆アルキル、及び非置換または置換 C (O) C₂₋₂₆アルケニルから選択される、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

前記アルブミン結合基が、2-N a p h-S O₂NH-S u c、4-p I B A、非置換または置換 C (O) C₁₄₋₁₈アルキレンCO₂H、及び非置換または置換 C (O) C₁₄₋₁₉アルキルから選択される、請求項 18 に記載の化合物。

20

【請求項 20】

前記アルブミン結合基が、4-p I B A、C (O) C₁₅アルキル、C (O) C₁₇アルキル、C (O) C₁₆アルキレンCO₂H、及びC (O) C₁₈アルキレンCO₂Hから選択される、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

前記アルブミン結合基がC (O) C₁₆アルキレンCO₂Hである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

E が、キレート剤由来のキレート基であり、前記キレート剤が、一つ以上の放射性核種を錯形成させることができる、環状二官能性キレート剤及び非環状二官能性キレート剤から選択される、請求項 16～21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 23】

前記キレート剤が、1, 4, 7-トリアザシクロノナン (TACN) ; 1, 4, 7-トリアザシクロノナン-三酢酸 (NOTA) ; 1, 4, 7-トリアザシクロノナン-N-コハク酸-N', N''-二酢酸 (NOTASA) ; 1, 4, 7-トリアザシクロノナン-N-グルタミン酸-N', N''-二酢酸 (NODAGA) ; 1, 4, 7-トリアザシクロノナン-N, N', N''-トリス (メチレンホスホン) 酸 (NOTP) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン ([12] アン N4) (サイクレン) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロトリデカン ([13] アン N4) ; 1, 4, 7, 11-テトラアザシクロテトラデカン (イソ-サイクラム) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸 (DOTA) ; 2- (1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-イル) 酢酸 (DO1A) ; 2, 2'- (1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 7-ジイル) 二酢酸 (DO2A) ; 2, 2', 2''- (1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリイル) 三酢酸 (DO3A) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-テトラ (メタンホスホン酸) (DOTP) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 7-ジ (メタンホスホン酸) (DO2P) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリ (メタンホスホン酸) (DO3P) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-グルタミン酸-4, 7, 10-三酢酸 (DOTAGA) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-コハク酸-4, 7, 10-三酢酸 (DOTASA) ; 1, 4, 8, 11-テ

40

50

トラアザシクロテトラデカン（〔14〕アンN4）（サイクラム）；1，4，8，12-テトラアザシクロペンタデカン（〔15〕アンN4）；1，5，9，13-テトラアザシクロヘキサデカン（〔16〕アンN4）；1，4-エタノ-1，4，8，11-テトラアザシクロテトラデカン（エト-サイクラム）；1，4，8，11-テトラアザシクロテトラデカン-1，4，8，1-テトラ酢酸（TEETA）；2-（1，4，8，11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イル）酢酸（TE1A）；2，2'-（1，4，8，11-テトラアザシクロテトラデカン-1，8-ジイル）二酢酸（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（CB-TE2A）；3，6，10，13，16，19-ヘキサアザビシクロ〔6.6.6〕イコサン（サル）；1，4，7，10-テトラ-（2-カルバモイルメチル）-シクロドデカン（TCMC）；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（マクロパ）、フタロシアニン及びその誘導体；ならびにポルフィリン及びその誘導体から選択される、請求項22に記載の化合物。

10

【請求項24】

前記キレート剤がDOTA及びDOTAGAから選択される、請求項23に記載の化合物。

【請求項25】

Zが腫瘍結合基であり、前記腫瘍結合基が、前立腺特異的膜抗原（PSMA）結合基、グルカゴン様ペプチド-1受容体（GLP-1R）結合基、グルコース依存性インスリン刺激性ポリペプチド（胃抑制性ポリペプチド；GIP）受容体（GIP-R）結合基、葉酸受容体（FR）結合基、コレシストキニン-2受容体（CKK2R）結合基、ガストリン放出ペプチド受容体（GRPR）結合基、ソマトスタチン受容体2（SSTR2）結合基、ニューロテンシン受容体1（NTR1）結合基、ニューロペプチドY受容体1型（Y1R）結合基、ネクチン-4結合基、デルタ様リガンド3（DLL3）結合基、上皮細胞接着分子（EpCAM）結合基、腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー2（Trop-2）結合基、インスリン様成長因子-1（IGF-1）受容体結合基、及びヒト上皮成長因子受容体2（HER2）結合基から選択される、請求項16～24のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項26】

前記腫瘍結合基がPSMA結合基である、請求項25に記載の化合物。

30

【請求項27】

PSMA結合基が、キスクエン酸、アスパラギン酸-グルタミン酸（Asp-Glu）、Glu-Glu、グリシン-グルタミン酸（Gly-Glu）、γ-グルタミン酸-グルタミン酸（γ-Glu-Glu）及びβ-N-アセチル-L-アスパラギン酸-L-グルタミン酸（β-NAAG）から選択されるペプチド類似体である、請求項26に記載の化合物。

【請求項28】

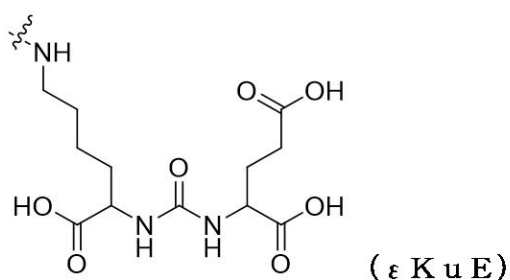
前記PSMA結合基が、グルタミン酸部分に結合したリン、チオール、または尿素誘導体を含む、請求項26に記載の化合物。

40

【請求項29】

前記PSMA結合基が

【化 3】



10

である、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

前記 P S M A 結合基が ε K u E であり、前記アルブミン結合基が C (O) C₁₂₋₁₈ アルキレン C O₂ H である、請求項 18 ~ 24 及び 29 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 31】

T が、少なくとも第 1 の末端官能基、第 2 の末端官能基及び第 3 の末端官能基を含む、少なくとも 3 価である分岐基であり、これらの官能基が同じものであるかまたは異なるものであり、それぞれ L^A（または代替的に A）、L^Z（または代替的に Z）及び L^E（または代替的に E）に結合して、独立に、アミド基、尿素基、チオ尿素基またはチオアミド基を形成する、請求項 16 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 32】

T が、L^A（または代替的に A）及び／または L^E（または代替的に E）に結合して、エステル基、チオエステル基、カーボネート基、カルバメート基、ジスルフィド結合、ヒドラゾン基、またはオキシム基をさらに形成する、請求項 16 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 33】

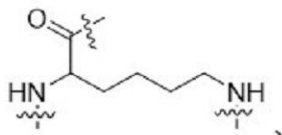
T が、リジン、オルニチン、ホモリジン、2, 3-ジアミノプロピオン酸 (D A P)、2, 4-ジアミノ酪酸 (D A B)、システイン、ホモシステイン、またはグルタミン由来のアミノ酸残基から選択される、請求項 31 及び請求項 32 に記載の化合物。

30

【請求項 34】

T がリジン、

【化 4】



D A P または D A B 由来のアミノ酸残基である、請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 35】

T がリジン、D A P または D A B 由来のアミノ酸残基であり、前記アルブミン結合基が C (O) C₁₆ アルキレン C O₂ H であり、前記 P S M A 結合基が ε K u E である、請求項 18 ~ 24 及び 29 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 36】

L^A 及び L^E のうちの一方が開裂可能リンカーであり、他方が直接結合または非開裂性リンカーである、請求項 16 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 37】

L^A が開裂可能リンカーであり、L^E が直接結合または非開裂性リンカーである、請求項 16 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 38】

50

L^E が直接結合であり、 L^A が開裂可能リンカーである、請求項 16～35 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 39】

L^Z が非開裂性リンカーである、請求項 16～38 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 40】

L^Z が直接結合である、請求項 16～38 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 41】

L^Z が非開裂性リンカーである場合、及び／または L^A 及び L^E のうち的一方が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーが、独立に、分解に抵抗する一つ以上の非開裂性部分を含み、

ここで、前記分解に抵抗する一つ以上の非開裂性部分が、アミン結合、エーテル結合、チオエーテル結合、アミド結合、チオアミド結合、尿素結合及びチオ尿素結合から選択される、請求項 16～35 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 42】

各非開裂性リンカーが、独立に、アミノ酸残基、 R^1NC_{1-20} アルキレン NR^2 、 R^1NC_{1-20} アルケニレン NR^2 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン $C(O)$ 、 R^1NC_{1-20} アルキレン $C(O)$ 、 R^1NC_{1-20} アルケニレン $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン NHR^2 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン NR^2 、 $C(S)C_{1-20}$ アルキレン $C(S)$ 、 $C(S)C_{1-20}$ アルケニレン $C(S)$ 、 $C(S)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $C(S)C_{1-20}$ アルケニレン $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(S)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン $C(S)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン O 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン O 、 R^1NC_{1-20} アルケニレン $C(S)$ 、 $C(S)C_{1-20}$ アルキレン NR^2 、及び $C(S)C_{1-20}$ アルケニレン NR^2 から選択される一つ以上の基を含み、後者の 19 基が、任意選択で、一つ以上の S 、 O 、 NH 、 $N(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(O)$ 、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $C(S)NH$ 、 $NHC(S)$ 、 $NHC(O)NH$ 、 $NHC(S)NH$ 、 $NHC(NH)$ 、 $NHC(NC_{1-4}$ アルキル)、 $C(NH)NH$ 、 $C(NC_{1-4}$ アルキル) NH 、 NC_{4-10} シクロアルキル、 C_{4-10} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール及び C_{5-10} ヘテロアリールで中断され、各アルキル、アルキレン及びアルケニレンが、任意選択で、ハロ、 CO_2H 、 C_{1-6} アルキル、 OH 、 OC_{1-6} アルキル、 SH 、 SC_{1-6} アルキル、 NR^3R^4 、 C_{1-4} アルキレン OH 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} アルキレン NR^3R^4 から選択される一つ以上の置換基で置換されており、ここで、各 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立して、 H 及び C_{1-4} アルキルから選択される、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 43】

各非開裂性リンカーが、独立に、アミノ酸残基、 R^1NC_{1-20} アルキレン NR^2 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 R^1NC_{1-20} アルキレン $C(O)$ 、及び $C(O)C_{1-20}$ アルキレン NR^2 から選択される一つ以上の基を含み、後者の 4 基が、任意選択で、一つ以上の S 、 O 、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 NC_{4-6} シクロアルキル、 C_{4-6} ヘテロシクロアルキルで中断され、各アルキル及びアルキレンが、任意選択で、ハロ、 CO_2H 、 C_{1-6} アルキル、 OH 、 OC_{1-6} アルキル、 SH 、 SC_{1-6} アルキル、 NR^3R^4 、 C_{1-4} アルキレン OH 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキル及び C_{1-4} アルキレン NR^3R^4 から選択される一つ以上の置換基で置換されており、ここで、各 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立して、 H 及び C_{1-4} アルキルから選択される、請求項 42 に記載の化合物。

【請求項 44】

L^A 及び L^E の一方または両方が開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーが、独立に、一つ以上のアミノ酸残基、 R^5NC_{1-20} アルキレン NR^6 、 R^5NC_{1-20} アルケニレン NR^5 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン $C(O)$ 、 R^5NC_{1-20} アルキレン $C(O)$ 、 R^5NC_{1-20} アルケニレン $C(O)$ 、

10

20

30

40

50

O ）、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン NR^6 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン NR^6 、 $C(S)C_{1-20}$ アルキレン $C(S)$ 、 $C(S)C_{1-20}$ アルケニレン $C(S)$ 、 $C(S)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $C(S)C_{1-20}$ アルケニレン $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(S)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン $C(S)$ 、 SC_{1-20} アルキレン S 、 SC_{1-20} アルケニレン S 、 SC_{1-20} アルキレン NR^6 、 SC_{1-20} アルケニレン NR^6 、 R^5NC_{1-20} アルキレン S 、 R^5NC_{1-20} アルケニレン S 、 R^5NC_{1-20} アルキレン O 、 R^5NC_{1-20} アルケニレン O 、 OC_{1-20} アルキレン NR^6 、 OC_{1-20} アルケニレン NR^6 、 SC_{1-20} アルキレン O 、 SC_{1-20} アルケニレン O 、 OC_{1-20} アルキレン S 、及び OC_{1-20} アルケニレン S 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン O 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン O 、 OC_{1-20} アルキレン $C(O)$ 、 OC_{1-20} アルケニレン $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン S 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン S 、 SC_{1-20} アルキレン $C(O)$ 、 SC_{1-20} アルケニレン $C(O)$ 、 R^5NC_{1-20} アルキレン $C(S)$ 、 R^5NC_{1-20} アルケニレン $C(S)$ 、 $C(S)C_{1-20}$ アルキレン NR^6 、 $C(S)C_{1-20}$ アルケニレン NR^6 、 $C(S)C_{1-20}$ アルキレン O 、 $C(S)C_{1-20}$ アルケニレン O 、 OC_{1-20} アルキレン $C(S)$ 、 OC_{1-20} アルケニレン $C(S)$ 、 SC_{1-20} アルキレン $C(S)$ 、 SC_{1-20} アルケニレン $C(S)$ 、 OC_{1-20} アルキレン O 、 OC_{1-20} アルケニレン O 、 SC_{1-20} アルキレン S 、 SC_{1-20} アルケニレン S から選択される一つ以上の基を含み、後者の50個の基が、任意選択で、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)NH$ 、 $NHC(O)O$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)S$ 、 NC_{1-4} アルキル $C(O)O$ 、 $NHOC(O)NH$ 、 NC_{1-4} アルキル $OC(O)$ 、 $C=NNH$ 、 $C=NNH_2$ 、 $C=NOH$ 、 $C=NO$ 、 $NH-NH$ 、 $NH-NC_{1-4}$ アルキル、 NC_{1-4} アルキル- NH 、 NC_{1-4} アルキル NC_{1-4} アルキル、 S 、 O 、 NH 、 $N(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(O)$ 、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $NHC(O)NH$ 、 $NHC(S)NH$ 、 $C(S)NH$ 、 $NHC(S)$ 、 $NHC(NH)$ 、 $NHC(NC_{1-4}$ アルキル)、 $C(NH)NH$ 、 $C(NC_{1-4}$ アルキル) NH 、 NC_{4-18} シクロアルキル、 C_{4-10} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリアル及び C_{5-10} ヘテロアリアルのうちの一つ以上によって中断され、各アルキル、アルキレン及びアルケニレンが、任意に、ハロ、 CO_2H 、 C_{1-6} アルキル、 OH 、 OC_{1-6} アルキル、 SH 、 SC_{1-6} アルキル、 NR^7R^7 、 C_{1-4} アルキレン OH 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} アルキレン NR^7R^8 から選択される一つ以上の置換基で置換され、ここで、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、独立に、 H 及び C_{1-4} アルキルから選択され、ただし、少なくとも二つの基が連結して開裂可能部分を形成しているか、または、前記一つ以上の基が、少なくとも一つの開裂可能部分を含んでいるものとし、また、前記開裂可能部分は、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)NH$ 、 $NHC(O)O$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)S$ 、 $C=NNH$ 、 $C=NO$ 、 NC_{1-4} アルキル $C(O)O$ 、 $NHOC(O)NH$ 、 NC_{1-4} アルキル $OC(O)$ 、 $NH-NH$ 、 $NH-NC_{1-4}$ アルキル、 NC_{1-4} アルキル- NH 、 NC_{1-4} アルキル- NC_{1-4} アルキル、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される、請求項16～35のいずれか1項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項45】

各開裂可能リンカーが、独立に、一つ以上のアミノ酸残基、 R^5NC_{1-20} アルキレン NR^6 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 R^5NC_{1-20} アルキレン $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン NR^6 、 R^5NC_{1-20} アルキレン O 、 OC_{1-20} アルキレン NR^6 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン O 及び OC_{1-20} アルキレン $C(O)$ から選択される一つ以上の基を含み、後者の8個の基が、任意選択で、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)NH$ 、 $NHC(O)O$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)S$ 、 NC_{1-4} アルキル $C(O)O$ 、 $NHOC(O)NH$ 、 NC_{1-4} アルキル $OC(O)$ 、 S 、 O 、 NH 、 $N(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(O)$ 、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $NHC(O)NH$ 、 $NHC(S)NH$ 、 $C(S)NH$ 、 $NHC(S)$ 、 C_{4-18} シクロ

アルキル、 C_{4-10} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール及び C_{5-10} ヘテロア
 リールのうちの一つ以上によって中断され、各アルキル及びアルキレンが、ハロ、 CO_2
 H 、 C_{1-6} アルキル、 OH 、 OC_{1-6} アルキル、 SH 、 SC_{1-6} アルキル、 NR^7R^8 、 C_{1-4} アル
 キレン OH 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキル及び C_{1-4} アルキ
 レン NR^7R^8 から選択される一つ以上の置換基で任意に置換されており、

ここで、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、独立に、 H 及び C_{1-4} アルキルから選択され、
 ただし、少なくとも二つの基が連結して開裂可能部分を形成しているか、または、
 前記一つ以上の基が、少なくとも一つの開裂可能部分を含んでいるものとし、また、
 前記開裂可能部分は、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)NH$
 $NHC(O)O$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)S$ 、 NC_{1-4} アルキル $C(O)O$ 及び酵素的
 に開裂可能なペプチド配列から選択される、請求項 44 に記載の化合物。

10

【請求項 46】

各開裂可能リンカーが、独立に、一つ以上のアミノ酸残基、 R^5NC_{1-20} アルキレ
 ン NR^6 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 R^5NC_{1-20} アルキレン $C(O)$
 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン NR^6 、 R^5NC_{1-20} アルキレン O 、 OC_{1-20} アル
 キレン NR^6 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン O 及び OC_{1-20} アルキレン $C(O)$ 、
 から選択される一つ以上の基を含み、後者の 8 つの基が、任意選択で、 $S-S$ 、 $C(O)$
 O 、 $OC(O)$ 、 S 、 O 、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 C_{4-18} シクロアルキル、及び
 C_{4-10} ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断され、各アルキル及び
 アルキレンは、任意選択で、ハロ、 CO_2H 、 NR^7R^8 、及び C_{1-4} アルキレン NR^7
 R^8 から選択される一つ以上の置換基で置換されており、

20

ここで、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、独立に、 H 及び C_{1-4} アルキルから選択され、
 ただし、少なくとも二つの基が連結して開裂可能部分を形成しているか、または、
 前記一つ以上の基が、少なくとも一つの開裂可能部分を含んでいるものとし、また、
 前記開裂可能部分は、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 及び酵素的に開裂可能なペプチド
 配列から選択される、請求項 45 に記載の化合物。

【請求項 47】

アミノ酸残基、及び R^5NC_{1-20} アルキレン O 、 OC_{1-20} アルキレン NR^6 、 C
 $(O)C_{1-20}$ アルキレン O 及び OC_{1-20} アルキレン $C(O)$ のうちの一つが連結し
 て、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ から選択される開裂可能部分を形成している、請求項 46
 に記載の化合物。

30

【請求項 48】

前記アミノ酸残基が、アラニン (Ala)、アルギニン (Arg)、アスパラギン (A
 sn)、アスパラギン酸 (Asp)、システイン (Cys)、グルタミン (Gln)、グ
 ルタミン酸 (Glu)、グリシン (Gly)、ヒスチジン (His)、イソロイシン (I
 le)、ロイシン (Leu)、リジン (Lys)、メチオニン (Met)、フェニルアラ
 ニン (Phe)、プロリン (Pro)、セリン (Ser)、スレオニン (Thr)、トリ
 プトファン (Trp)、チロシン (Tyr)、バリン (Val)、ピロリジン (Pyl)
 Sec 、ピロリンカルボキシリジン (PCL) から選択される天然
 に存在するアミノに由来する、請求項 42 ~ 47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

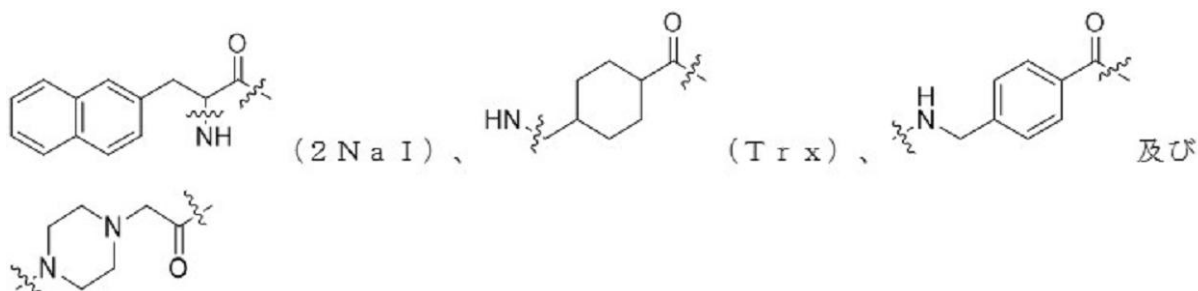
【請求項 49】

前記 Glu 由来のアミノ酸残基が、 α -アミノ及び α -カルボキシを介して、または α -
 α -アミノ及び γ -カルボキシを介して連結しており、
 前記 Lys 由来のアミノ酸残基が、 α -アミノ及び α -カルボキシを介して、または α -
 α -アミノ及び ϵ -アミノを介して連結している、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 50】

L^A 、 L^E 及び / または L^Z 中の前記アミノ酸残基が、

【化 5】



10

から選択される非天然アミノ酸に由来する、請求項 42～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 51】

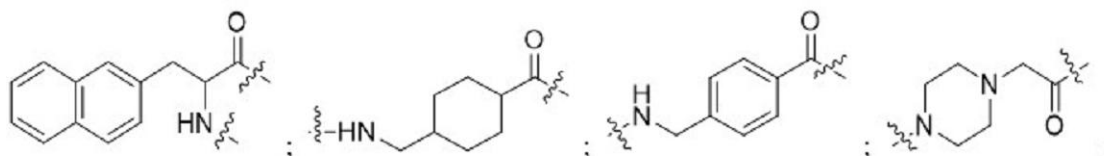
L^A 、 L^E 及び／または L^Z 中の前記アミノ酸残基が、オルニチン、ホモリジン、2,3-ジアミノプロピオン酸 (DAP)、2,4-ジアミノ酪酸 (DAB) 及びホモシステインから選択される修飾アミノ酸由来である、請求項 42～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 52】

L^Z が非開裂性リンカーであり、及び／または L^A 及び L^E のうち的一方が非開裂性リンカーである場合に、各非開裂性リンカーが、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec もしくは PCL、またはそれらの D エナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAB または DAP 由来の一つ以上のアミノ酸残基；

20

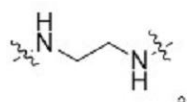
【化 6】



30

R^1NC_1-20 アルキレン NR^2 ； $C(O)C_1-20$ アルキレン $C(O)$ ； R^1NC_1-20 アルキレン $C(O)$ ；及び $C(O)C_1-20$ アルキレン NR^2 から選択される一つ以上の基を含み、後者の 4 つの基が、任意選択で、S、O、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 C_4-6 シクロアルキル及び C_4-6 ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断されており、ここで各 R^1 及び R^2 は、独立に、H 及び C_1-2 アルキルから選択される、請求項 42～51 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【化 7】

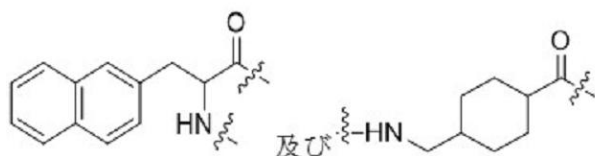


40

【請求項 53】

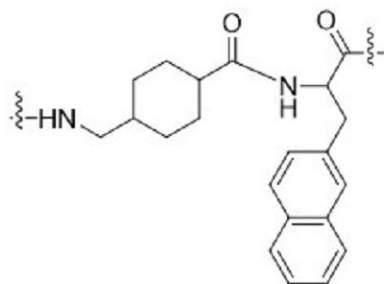
L^Z が、

【化 8】



50

から選択される一つ以上の基を含む非開裂性リンカーであり、
 L^Z が、
 【化 9】



10

であるか、それを含む、請求項 52 に記載の化合物。

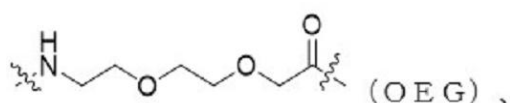
【請求項 54】

L^Z が、Tyr または Phe 由来の一つ以上のアミノ酸残基から選択される一つ以上の基を含む非開裂性リンカーである、請求項 52 に記載の化合物。

【請求項 55】

L^Z が、

【化 10】



20

R^1NC_{1-20} アルキレン NR^2 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 R^1NC_{1-20} アルキレン $C(O)$ 、及び $C(O)C_{1-20}$ アルキレン NR^2 から選択される一つ以上の基をさらに含み、ここで、各 R^1 及び R^2 が、独立に、H 及び C_{1-2} アルキルから選択される、請求項 52～54 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 56】

L^A 及び L^E のうち的一方が非開裂性リンカーであり、前記非開裂性リンカーが、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、もしくは Sec、またはそれらの D エナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAB または DAP 由来の一つ以上のアミノ酸残基；OEG、 R^1NC_{1-20} アルキレン NR^2 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 R^1NC_{1-20} アルキレン $C(O)$ 、及び $C(O)C_{1-20}$ アルキレン NR^2 から選択される一つ以上の基を含み、ここで、各 R^1 及び R^2 が、独立に、H 及び C_{1-2} アルキルから選択される、請求項 52 に記載の化合物。

30

【請求項 57】

L^A 及び L^E の一方または両方が開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーが、独立に、一つ以上のアミノ酸残基； R^5NC_{1-20} アルキレン $C(O)$ ； $C(O)C_{1-20}$ アルキレン NR^6 ； $C(O)C_{1-20}$ アルキレン O 及び OC_{1-20} アルキレン $C(O)$ から選択される一つ以上の基を含み、後者の 4 つの基が、任意選択で、S-S、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、O、 $C(O)NH$ 及び $NHC(O)$ のうちの一つ以上によって中断され、各アルキル及びアルキレンは、ハロ、 CO_2H 、 NR^7R^7 及び C_{1-4} アルキレン NR^7R^8 から選択される一つ以上の置換基で任意に置換されており、ここで、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、独立に、H 及び C_{1-4} アルキルから選択され、ただし、少なくとも二つの基が連結して開裂可能部分を形成しているか、または、前記一つ以上の基が、少なくとも一つの開裂可能部分を含んでいるものとし、また、前記開裂可能部分は、S-S、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される、請求項 44～51 のいずれか 1 項に記載の化合物。

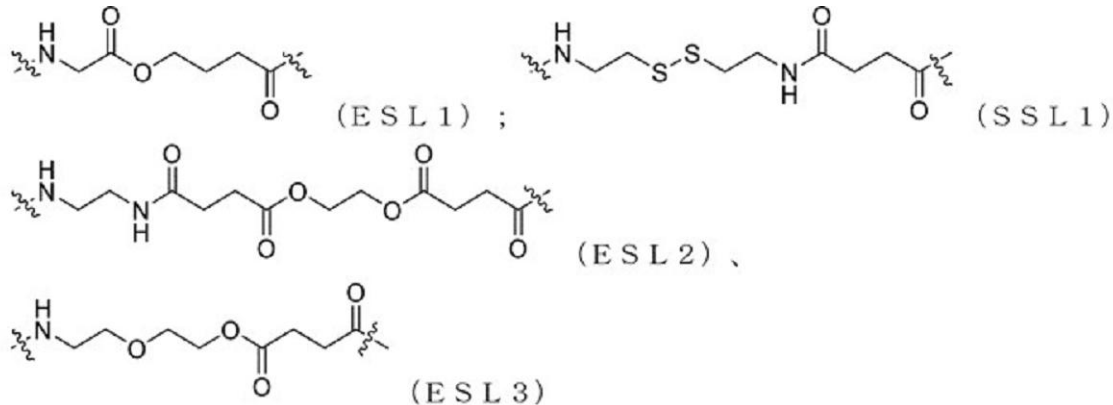
40

50

【請求項 58】

L^A 及び L^E の一方または両方が開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーが、独立に、

【化 11】



10

及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される少なくとも一つの基を含む、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 59】

前記開裂可能リンカーが、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレンOまたは OC_{1-20} アルキレン $C(O)$ に連結して、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基を含む、請求項 57 に記載の化合物。

20

【請求項 60】

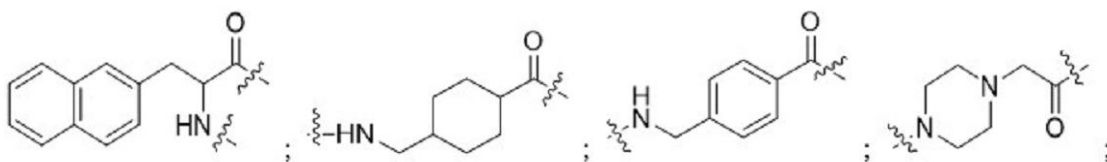
前記酵素的に開裂可能なペプチド配列が、Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala及びSer-Lysから選択される、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 61】

各開裂可能リンカーが、独立に、任意選択で、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、SecもしくはPCL、またはそれらのDエナンチオマー由来のアミノ酸残基；DABまたはDAP由来の一つ以上のアミノ酸残基、

30

【化 12】



R^5NC_{1-20} アルキレン NR^6 ；及び任意選択で一つ以上のOで中断される R^5NC_{1-20} アルキレン $C(O)$ から選択される一つ以上の基をさらに含む、請求項 57～60 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 62】

各開裂可能リンカーが、独立に、Gly、Glu、Leu、Phe、Tyr、もしくはLys、またはそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAP及びDAB由来の一つ以上のアミノ酸残基； R^5NC_{1-20} アルキレン NR^6 ；及び任意選択で一つ以上のOで中断される R^5NC_{1-20} アルキレン $C(O)$ ；及び任意選択でS-S、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、O、 $C(O)NH$ 及び $NHC(O)$ の一つ以上によって中断される、少なくとも一つの R^5NC_{1-20} アルキレン $C(O)$ （ただし、 R^5NC_{1-20} アルキレン $C(O)$ は、S-S、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ ）

50

のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする) ; または
 $C(O)C_{1-10}$ アルキレン O または OC_{1-10} アルキレン $C(O)$ に連結して、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基 ; または

$Met-Val-Lys$ 、 $Ala-Val$ 、 $Ala-Pro$ 、 $Gly-Pro$ 、 $Ser-Ser$ 、 $Ser-Gly$ 、 $Gly-Ala$ 及び $Ser-Lys$ から選択される、酵素的に開裂可能なペプチド配列 ;

から選択される一つ以上の基を含む、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 63】

L^A が開裂可能リンカーであり、 L^E が直接結合または非開裂性リンカーである、請求項 41 ~ 62 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 64】

L^A が開裂可能リンカーであり、 L^E が直接結合である、請求項 41 ~ 62 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 65】

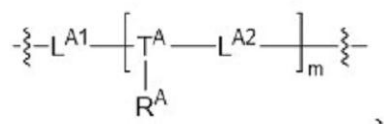
L^A 、 L^E 及び L^Z が、それぞれ独立に、1 ~ 5 個の基、1 ~ 4 個の基、1 ~ 3 個の基、または 1 もしくは 2 個の基を含む、請求項 42 ~ 63 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 66】

L^A が

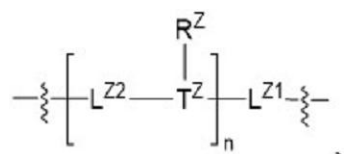
【化 13】

20



L^Z が

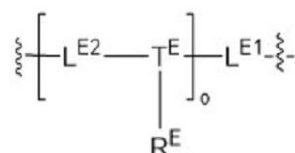
【化 14】



30

及び L^E が

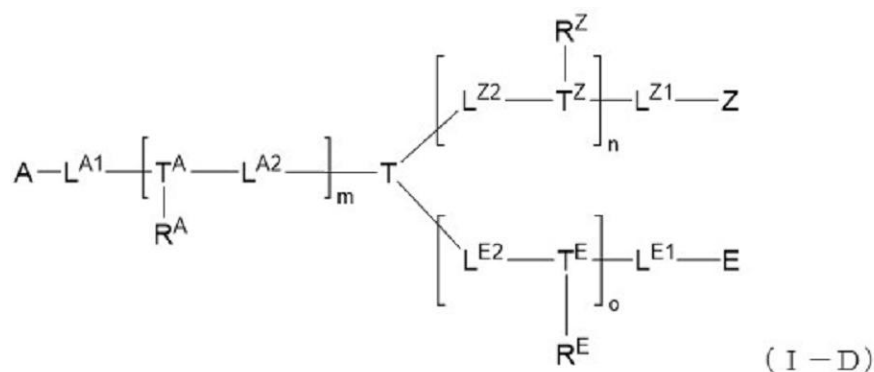
【化 15】



40

であり、また、式 I の化合物が式 I - D

【化 1 6】



10

(式中、

A、Z、E 及び T は、請求項 16～34 のいずれか 1 項に定義されている通りであり；

T^A 、 T^Z 、 T^E は、それぞれ独立に、請求項31～34のいずれか1項に定義される T であり、 T^A 、 T^Z 、 T^E 及び T は、同じものであるか、または異なるものであり；

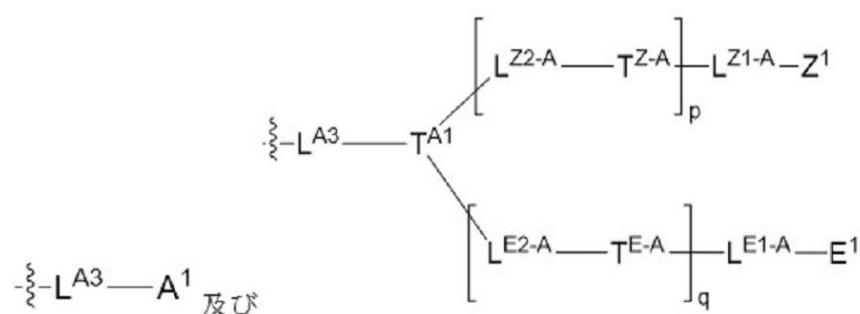
L^{A^1} 及び L^{A^2} は、それぞれ独立に、請求項 42～47、52、及び 56～64 のいずれか 1 項に定義される L^A であり；

L^{E^1} 及び L^{E^2} は、それぞれ独立に、請求項 42～47、52、及び 56～64 のいずれか 1 項に定義される L^E であり；

L^{Z^1} 及び L^{Z^2} は、それぞれ独立に、請求項 4 2 ～ 4 3 及び 5 2 ～ 5 5 のいずれか 1 項に定義される L^Z であり；

 R^A は、

【化 1 7】

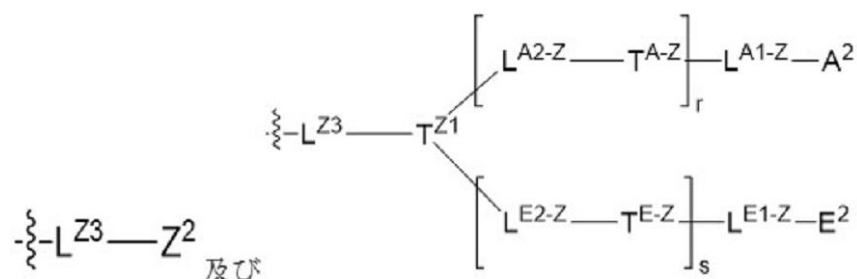


30

から選択され、

R^Z は、

【化 18】

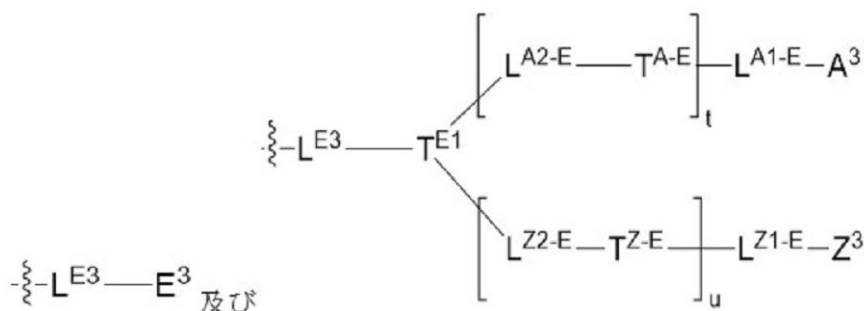


40

から選択され、

R^E は、

【化 19】



10

から選択され、

T^{A1} 、 T^{Z-A} 、 T^{E-A} 、 T^{Z1} 、 T^{A-Z} 、 T^{E-Z} 、 T^{E1} 、 T^{Z-E} 、 T^{A-E} は、それぞれ独立に、請求項31～34のいずれか1項に定義されるTであり、T、 T^{A1} 、 T^{Z-A} 、 T^{E-A} 、 T^{Z1} 、 T^{A-Z} 、 T^{E-Z} 、 T^{E1} 、 T^{Z-E} 及び T^{A-E} は、同じものであるかまたは異なるものであり；

L^{A3} 、 L^{A1-Z} 、 L^{A2-Z} 、 L^{A1-E} 及び L^{A2-E} は、それぞれ独立に、請求項42～47、52、及び56～64のいずれか1項に定義される L^A であり；

L^{E1-A} 、 L^{E2-A} 、 L^{E1-Z} 、 L^{E2-Z} 及び L^{E3} は、それぞれ独立に、請求項42～47、52、及び56～64のいずれか1項に定義される L^E であり；

20

L^{Z3} 、 L^{Z1-A} 、 L^{Z2-A} 、 L^{Z1-E} 及び L^{Z2-E} は、それぞれ独立に、請求項42～43及び52～55のいずれか1項に定義される L^Z であり；

A^1 、 A^2 及び A^3 は、それぞれ独立に、請求項16～21のいずれか1項に定義されるAであり、 A^1 、 A^2 、 A^3 及びAは、同じものであるか、または異なるものであり；

Z^1 、 Z^2 及び Z^3 はそれぞれ独立に、請求項25～29のいずれか1項に定義されるZであり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及びZは同じものであるか、または異なるものであり；

E^1 、 E^2 及び E^3 は、それぞれ独立に、請求項22～24のいずれか1項に定義されるEであり、 E^1 、 E^2 、 E^3 及びEは、同じものであるか、または異なるものであり；ならびに

m、n、o、p、q、r、s、t及びuは、それぞれ独立に、0及び1から選択され、ここで、 L^{A3} 、 L^{E1-A} 、 L^{E2-A} 、 L^{A1-Z} 、 L^{A2-Z} 、 L^{E1-Z} 、 L^{E2-Z} 、 L^{E3} 、 L^{A1-E} 、及び L^{A2-E} のうちの少なくとも一つは、開裂可能リンカーである。）

30

の化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物である、請求項16～35のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項67】

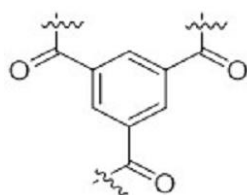
Tがリジンである、請求項66に記載の化合物。

【請求項68】

T^A 、 T^Z 、及び T^E が、それぞれ独立に、リジンまたはグルタミン由来のアミノ酸残基、及びトリメシン酸残基から選択される、請求項66または請求項67に記載の化合物。

40

【化 20】

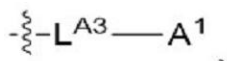


【請求項69】

mが1、n及びoがともに0、 R^A が

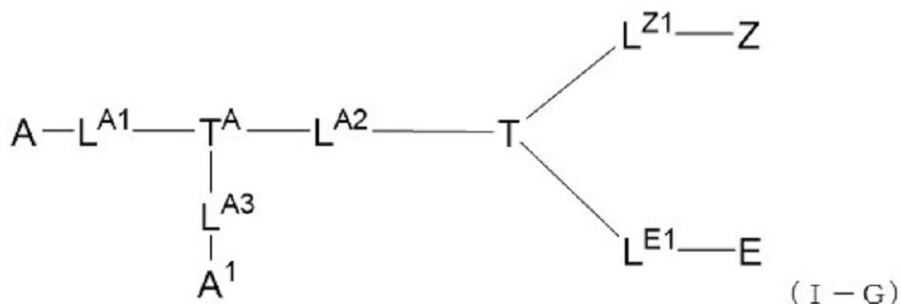
50

【化 2 1】



及び式 I - D の化合物が式 I - G

【化 2 2】



10

(式中、

A、Z、E 及び T は、請求項 16～34 のいずれか 1 項に定義されている通りであり；
 $\text{L}^{\text{A}1}$ 、 $\text{L}^{\text{A}2}$ 及び $\text{L}^{\text{A}3}$ は、それぞれ独立に、請求項 42～47、52 及び 56～64 のいずれか 1 項に定義される L^{A} であり；

20

A^1 は、請求項 16～21 のいずれか 1 項に定義される A であり、 A^1 と A は同じものであるか、または異なるものであり；

$\text{L}^{\text{Z}1}$ は、請求項 42～43 及び 52～55 のいずれか 1 項に定義される L^{Z} であり；

$\text{L}^{\text{E}1}$ は、請求項 42～47、52、及び 56～64 のいずれか 1 項に定義される L^{E} であり；

ただし、 $\text{L}^{\text{A}1}$ 、 $\text{L}^{\text{A}2}$ 、 $\text{L}^{\text{A}3}$ 、 $\text{L}^{\text{E}1}$ のうちの少なくとも一つは開裂可能リンカーである。）

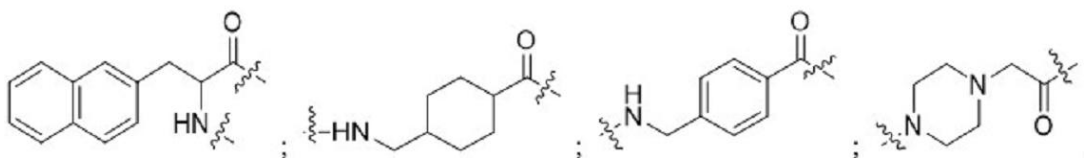
の化合物である、請求項 66～68 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 70】

一つ以上の $\text{L}^{\text{A}1}$ 、 $\text{L}^{\text{A}2}$ 、 $\text{L}^{\text{A}3}$ 、及び $\text{L}^{\text{E}1}$ が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーが、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec もしくは PCL、またはそれらの D エナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAB または DAP 由来の一つ以上のアミノ酸残基；

30

【化 2 3】



40

$\text{R}^1\text{NC}_1\text{---}20\text{アルキレンNR}^2$ ； $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{---}20\text{アルキレンC}(\text{O})$ ； $\text{R}^1\text{NC}_1\text{---}20\text{アルキレンC}(\text{O})$ ；及び $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{---}20\text{アルキレンNR}^2$ から選択される一つ以上の基を含み、後者の 4 つの基は、任意選択で、S、O、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})$ 、 $\text{C}_4\text{---}6$ シクロアルキル及び $\text{C}_4\text{---}6$ ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断され、各 R^1 及び R^2 は、独立に、H 及び $\text{C}_1\text{---}2$ アルキルから選択される、請求項 69 に記載の化合物。

【請求項 71】

$\text{L}^{\text{A}1}$ 、 $\text{L}^{\text{A}2}$ 、 $\text{L}^{\text{A}3}$ 及び $\text{L}^{\text{E}1}$ のうちの一つ以上が開裂可能リンカーであり、各開裂

50

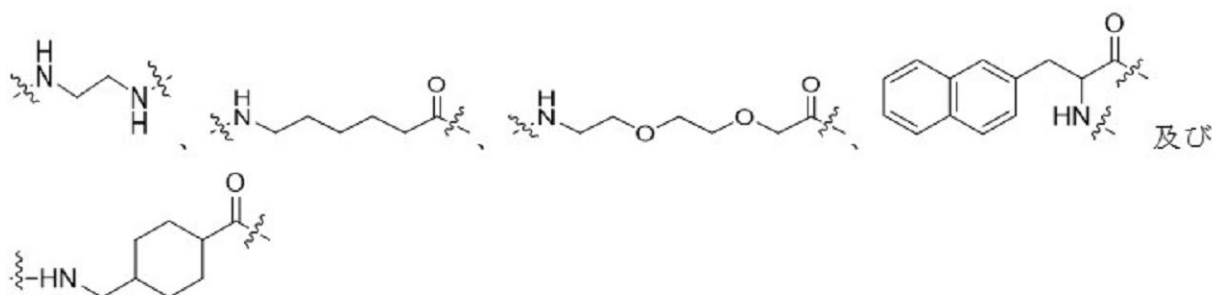
可能リンカーが、独立に、任意選択で、Gly、Glu、Leu、Phe、TyrもしくはLys、またはそれらのDエナンチオマー由来のアミノ酸残基；DAPまたはDAB由来の一つ以上のアミノ酸残基； R^5NC_{1-20} アルキレンNR⁶；及び任意選択で一つ以上のOによって中断される R^5NC_{1-20} アルキレンC(O)；及び任意選択でS-S、C(O)O、OC(O)、O、C(O)NH及びNHC(O)のうちの一つ以上によって中断される、少なくとも一つの R^5NC_{1-20} アルキレンC(O)（ただし、 R^5NC_{1-20} アルキレンC(O)は、S-S、C(O)O及びOC(O)のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする）；またはC(O)C₁₋₁₀アルキレンOまたはOC₁₋₁₀アルキレンC(O)に連結して、C(O)O及びOC(O)から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基；またはMet-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala及びSer-Lysから選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列；から選択される一つ以上の基を含む、請求項69に記載の化合物。

10

【請求項72】

L^{Z1}が、

【化24】



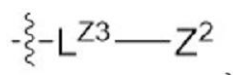
20

から選択される一つ以上の基を含む非開裂性リンカーである、請求項69～71のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項73】

nが1、m及びoがともに0、R^Zが

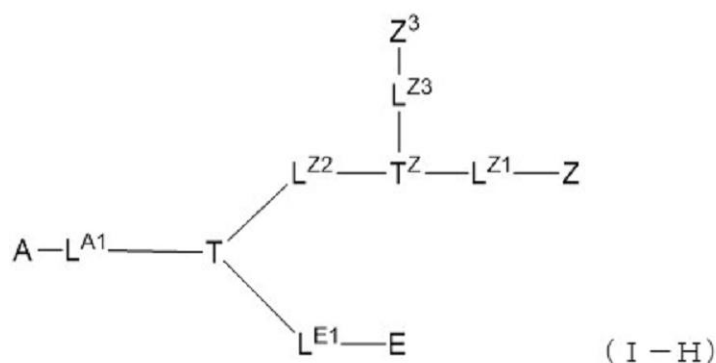
【化25】



30

及び式I-Dの化合物が式I-H

【化26】



40

(式中、

50

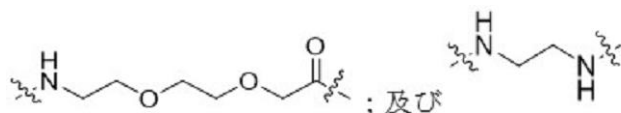
A、Z、E及びTは請求項16～34のいずれか1項に定義されている通りであり；
 Z^3 は、請求項25～29のいずれか1項に定義されるZであり、同じものであるか、または異なるものであり；
 L^A は、請求項42～47、52及び56～64のいずれか1項に定義される L^A であり；
 L^Z 、 L^Z 及び L^Z は、それぞれ独立に、請求項42～43及び52～55のいずれか1項に定義される L^Z であり；
 L^E は、請求項42～47、52及び56～64のいずれか1項に定義される L^E であり；
 ただし、 L^A 及び L^E のうちの少なくとも一方が、開裂可能リンカーである。) 10
 の化合物である、請求項66～68のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項74】

L^A 及び L^E のうちの一方が非開裂性リンカーである場合に、前記非開裂性リンカーが、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、SecもしくはPCL、またはそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DABまたはDAP由来の一つ以上のアミノ酸残基；OEG、 R^1NC_{1-20} アルキレン NR^2 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 R^1NC_{1-20} アルキレン $C(O)$ 、及び $C(O)C_{1-20}$ アルキレン NR^2 から選択される一つ以上の基を含み、ここで、各 R^1 及び R^2 は、独立に、H及び C_{1-2} アルキルから選択される、請求項73に記載の化合物。 20

【請求項75】

L^A 及び L^E のうちの一方が非開裂性リンカーである場合に、前記非開裂性リンカーが、Glu由来のアミノ酸残基、
 【化27】



から選択される一つ以上の基を含み、そして他方が直接結合である、請求項73に記載の化合物。 30

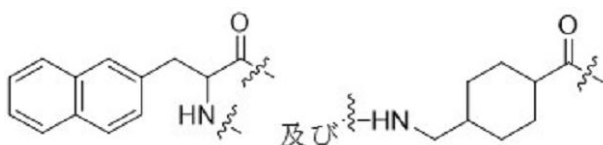
【請求項76】

L^A 及び L^E のうちの一方または両方が開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーが、独立に、Gly、Glu、Leu、Phe、TyrもしくはLys、またはそれらのDエナンチオマー由来のアミノ酸残基；DAPまたはDAB由来の一つ以上のアミノ酸残基； R^5NC_{1-20} アルキレン NR^6 ；及び任意選択で一つ以上のOによって中断される、 R^5NC_{1-20} アルキレン $C(O)$ ；及び
 任意選択でS-S、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、O、 $C(O)NH$ 及び $NHC(O)$ のうちの一つ以上によって中断される、少なくとも一つの R^5NC_{1-20} アルキレン $C(O)$ （ただし、 R^5NC_{1-20} アルキレン $C(O)$ は、S-S、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする）；または
 $C(O)C_{1-10}$ アルキレンOまたは OC_{1-10} アルキレン $C(O)$ に連結して、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基；または
 Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala及びSer-Lysから選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列；
 から選択される一つ以上の基を含む、請求項73～75のいずれか1項に記載の化合物。 40

【請求項77】

50

L^{Z1} 及び L^{Z3} の一方または両方が、それぞれ独立に、
【化 28】

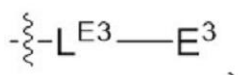


から選択される一つ以上の基を含む非開裂性リンカーである、請求項 73～76 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 78】

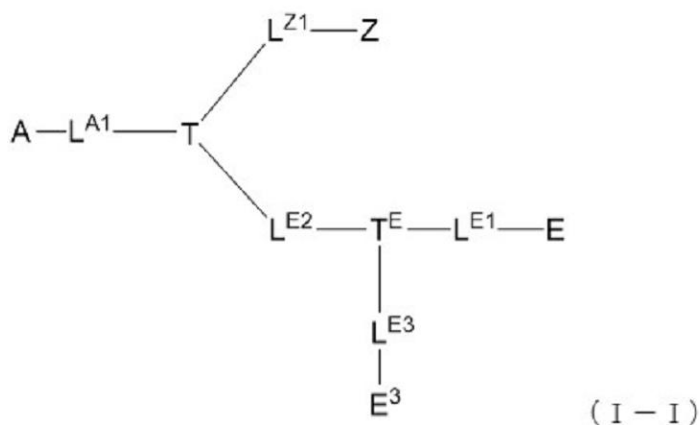
o が 1、 m 及び n がともに 0、 R^E が

【化 29】



及び式 I-D の化合物が式 I-I

【化 30】



(I-I)

(式中、

A、Z、E 及び T は請求項 16～34 のいずれか 1 項に定義されている通りであり；
 E^3 は、請求項 22～24 のいずれか 1 項に定義される E であり、 E^3 及び E は同じものであるか、または異なるものであり；

L^{A1} は、請求項 42～47、52 及び 56～64 のいずれか 1 項に定義される L^A であり；

L^{E1} 、 L^{E2} 及び L^{E3} は、それぞれ独立に、請求項 42～47、52 及び 56～64 のいずれか 1 項に定義される L^E であり；

L^{Z1} は、請求項 42～43 及び 52～55 のいずれか 1 項に定義される L^Z であり、ただし、 L^{E1} 、 L^{E2} 、 L^{E3} 、及び L^{A1} の少なくとも一つが、開裂可能リンカーである。) 40

の化合物である、請求項 66～68 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 79】

L^{E1} 、 L^{E2} 及び L^{E3} のいずれか一つが非開裂性リンカーである場合に、各非開裂性リンカーが、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec もしくは PCL、またはそれらの D エナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAB または DAP に由来する一つ以上のアミノ酸残基；

10

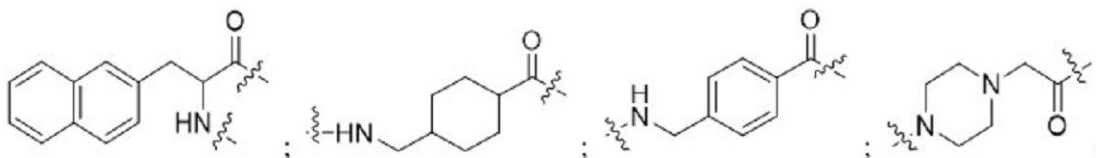
20

30

40

50

【化 3 1】



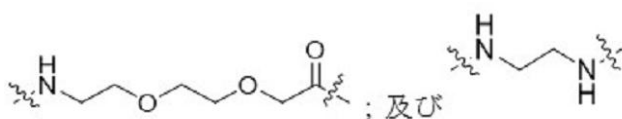
R^1NC_1-20 アルキレン NR^2 ; $C(O)C_1-20$ アルキレン $C(O)$; R^1NC_1-20 アルキレン $C(O)$; 及び $C(O)C_1-20$ アルキレン NR^2 から選択される一つ以上の基を含み、後者の 4 つの基は、任意選択で、S、O、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 C_4-6 シクロアルキル及び C_4-6 ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断され、ここで、各 R^1 及び R^2 は、独立に、H 及び C_1-2 アルキルから選択される、請求項 78 に記載の化合物。

10

【請求項 80】

LE^1 及び LE^3 が、それぞれ独立に、非開裂性リンカーであり、各非開裂性リンカーが、それぞれ独立に、Glu 由来のアミノ酸残基、

【化 3 2】



20

から選択される一つ以上の基を含み、 LE^2 が直接結合である、請求項 78 または請求項 79 に記載の化合物。

【請求項 81】

LE^1 、 LE^2 、 LE^3 及び LA^1 のうちの一つ以上が開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーが、独立に、任意選択で、Gly、Glu、Leu、Phe、Tyr もしくは Lys、またはそれらの D エナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAP または DAB 由来の一つ以上のアミノ酸残基； R^5NC_1-20 アルキレン NR^6 ；及び任意選択で一つ以上の O によって中断される R^5NC_1-20 アルキレン $C(O)$ ；及び任意選択で S-S、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、O、 $C(O)NH$ 及び $NHC(O)$ のうちの一つ以上によって中断される、少なくとも一つの R^5NC_1-20 アルキレン $C(O)$ （ただし、 R^5NC_1-20 アルキレン $C(O)$ は、S-S、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする）；または $C(O)C_1-10$ アルキレン O または OC_1-10 アルキレン $C(O)$ に連結して、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基；または

30

Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala 及び Ser-Lys から選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列；

40

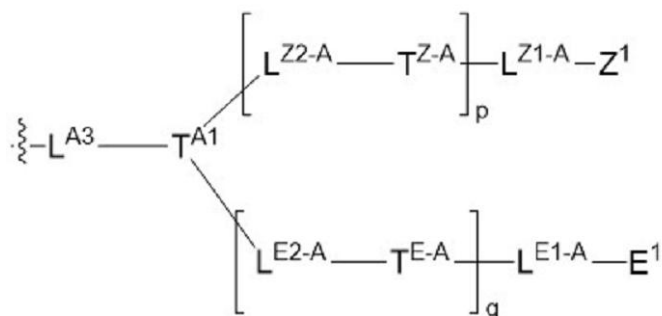
から選択される一つ以上の基を含む、請求項 78 に記載の化合物。

【請求項 82】

m が 1、n 及び o がともに 0、ならびに RA が

50

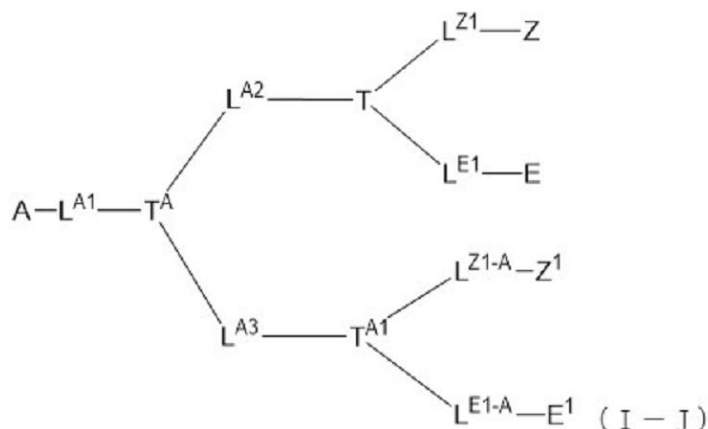
【化 3 3】



10

(ここで、 q 及び p は 0) であり、また、式 I - D の化合物が式 I - J

【化 3 4】



20

(式中、

A 、 Z 、 T 及び E は、請求項 16 ~ 34 のいずれか 1 項に定義されている通りであり；
 E^1 は、請求項 22 ~ 24 のいずれか 1 項に定義される E であり、 E^1 及び E は同じものであるか、または異なるものであり；

30

Z^1 は、請求項 25 ~ 29 のいずれか 1 項に定義される Z であり、 Z^1 及び Z は同じものであるか、または異なるものであり；

L^{A1} 、 L^{A2} 及び L^{A3} は、それぞれ独立に、請求項 42 ~ 47、52 及び 56 ~ 64 のいずれか 1 項に定義される L^A であり；

T^A 及び T^{A1} は、それぞれ独立に、請求項 31 ~ 34 のいずれか 1 項に定義される T であり、 T^A 、 T^{A1} 及び T は同じものであるか、または異なるものであり；

L^{Z1} 及び L^{Z1-A} は、それぞれ独立に、請求項 42 ~ 43 及び 52 ~ 55 のいずれか 1 項に定義される L^Z であり；

L^{E1} 及び L^{E1-A} は、それぞれ独立に、請求項 42 ~ 47、52、及び 56 ~ 64 のいずれか 1 項に定義される L^E であり、

40

ただし、 L^{A1} 、 L^{A2} 、 L^{A3} 、 L^{E1} 及び L^{E1-A} のうちの少なくとも一つが、開裂可能リンカーである。)

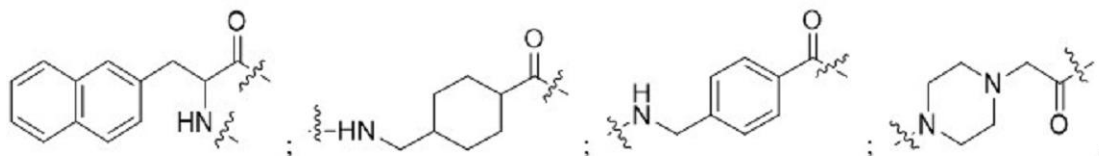
の化合物である、請求項 66 ~ 68 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 83】

L^{A1} 、 L^{A2} 、 L^{A3} 、 L^{E1} 及び L^{E1-A} のいずれかが非開裂性リンカーである場合に、各非開裂性リンカーが、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec もしくは PCL、またはそれらの D エナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAB または DAP 由来の一つ以上のアミノ酸残基；

50

【化 3 5】



R^1NC_1-20 アルキレン NR^2 ; $C(O)C_1-20$ アルキレン $C(O)$; R^1NC_1-20 アルキレン $C(O)$; 及び $C(O)C_1-20$ アルキレン NR^2 から選択される一つ以上の基を含み、後者の 4 つの基は、任意選択で、 S 、 O 、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 C_4-6 シクロアルキル及び C_4-6 ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断され、ここで、各 R^1 及び R^2 は、独立に、 H 及び C_1-2 アルキルから選択される、請求項 8 2 に記載の化合物。

10

【請求項 8 4】

LA^1 、 LA^2 、 LA^3 、 LE^1 及び LE^1-A のうちの一つ以上が、独立に、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーが、独立に、 Gly 、 Glu 、 Leu 、 Phe 、 Tyr もしくは Lys 、またはそれらの D エナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基； DAP 及び DAB 由来の一つ以上のアミノ酸残基； R^5NC_1-20 アルキレン NR^6 ；及び、任意選択で一つ以上の O によって中断される、 R^5NC_1-20 アルキレン $C(O)$ ；及び

20

任意選択で $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 O 、 $C(O)NH$ 及び $NHC(O)$ のうちの一つ以上によって中断される、少なくとも一つの R^5NC_1-20 アルキレン $C(O)$ （ただし、 R^5NC_1-20 アルキレン $C(O)$ は、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする）；または

$C(O)C_1-10$ アルキレン O または OC_1-10 アルキレン $C(O)$ に連結して、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基；または

$Met-Val-Lys$ 、 $Ala-Val$ 、 $Ala-Pro$ 、 $Gly-Pro$ 、 $Ser-Ser$ 、 $Ser-Gly$ 、 $Gly-Ala$ 及び $Ser-Lys$ から選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列；

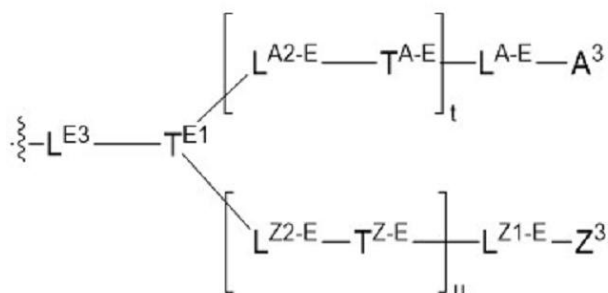
30

から選択される一つ以上の基を含む、請求項 8 2 に記載の化合物。

【請求項 8 5】

o が 1、 n 及び m がともに 0、ならびに R^E が

【化 3 6】

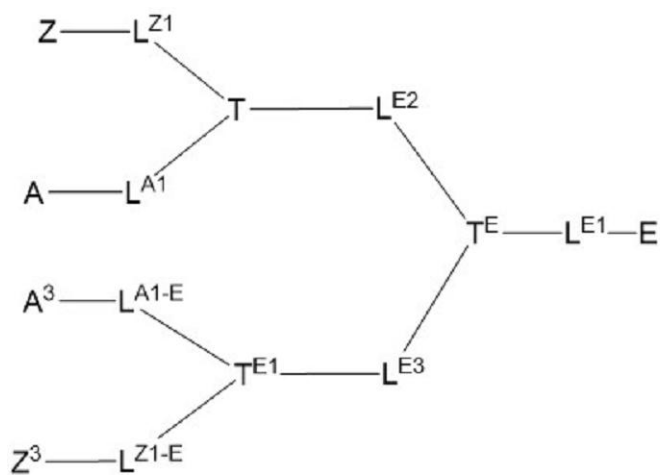


40

（ここで、 t 及び u は 0）であり、また、式 I-D の化合物が式 I-K

50

【化 3 7】



(I-K)

10

(式中、

A、Z、T 及び E は、請求項 16～34 のいずれか 1 項に定義されている通りであり；
 A³ は、請求項 16～21 のいずれか 1 項に定義される A であり、A³ 及び A は同じものであるか、または異なるものであり；

Z³ は、請求項 25～29 のいずれか 1 項に定義される Z であり、Z³ 及び Z は同じものであるか、または異なるものであり；

20

L^{A1} 及び L^{A1-E} は、それぞれ独立に、請求項 42～47、52、及び 56～64 のいずれか 1 項に定義される L^A であり；

T^E 及び T^{E1} は、それぞれ独立に、請求項 31～34 のいずれか 1 項に定義される T であり、T、T^E 及び T^{E1} は、同じものであるか、または異なるものであり；

L^{Z1} 及び L^{Z1-E} は、それぞれ独立に、請求項 42～43 及び 52～55 のいずれか 1 項に定義される L^Z であり；

L^{E1}、L^{E2} 及び L^{E3} は、それぞれ独立に、請求項 42～47、52 及び 56～64 のいずれか 1 項に定義される L^E であり、

ただし、L^{E1}、L^{E2}、L^{E3}、L^{A1}、L^{A1-E} の少なくとも一つが、開裂可能リンカーである。)

30

の化合物である、請求項 66～68 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 86】

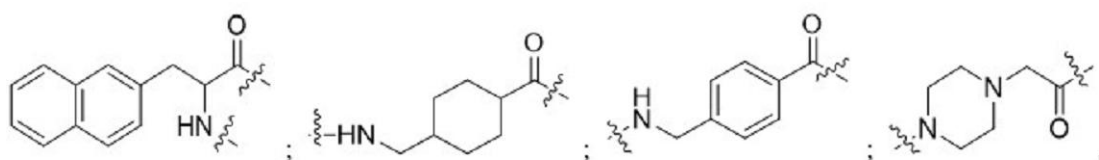
T、T^E 及び T^{E1} のそれぞれが、独立に、リジンまたはグルタミン由来のアミノ酸残基及びトリメシン酸残基から選択される、請求項 85 に記載の化合物。

【請求項 87】

L^{E1}、L^{E2}、L^{E3}、L^{A1} 及び L^{A1-E} のいずれかが非開裂性リンカーである場合に、各非開裂性リンカーが、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec もしくは PCL、またはそれらの D エナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAB または DAP 由来の一つ以上のアミノ酸残基；

40

【化 3 8】



R¹NC₁₋₂₀アルキレンNR²；C(O)C₁₋₂₀アルキレンC(O)；R¹NC₁

50

−20アルキレンC(O)；及びC(O)C₁₋₂₀アルキレンNR²から選択される一つ以上の基を含み、後者の4つの基は、任意選択で、S、O、C(O)NH、NHC(O)、C₄₋₆シクロアルキル及びC₄₋₆ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断され、ここで、各R¹及びR²は、独立に、H及びC₁₋₂アルキルから選択される、請求項85または請求項86に記載の化合物。

【請求項88】

LE¹、LE²、LE³、LA¹及びLA^{1-E}のうちの一つ以上が、独立に、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーが、独立に、Gly、Glu、Leu、Phe、TyrもしくはLys、またはそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAP及びDAB由来の一つ以上のアミノ酸残基；R⁵NC₁₋₂₀アルキレンNR⁶；及び、任意選択で一つ以上のOによって中断される、R⁵NC₁₋₂₀アルキレンC(O)；ならびに

任意選択でS-S、C(O)O、OC(O)、O、C(O)NH及びNHC(O)のうちの一つ以上によって中断される、少なくとも一つのR⁵NC₁₋₂₀アルキレンC(O)（ただし、R⁵NC₁₋₂₀アルキレンC(O)は、S-S、C(O)O及びOC(O)のうちの一つ以上によって中断されるものとする）；または

C(O)C₁₋₁₀アルキレンOまたはOC₁₋₁₀アルキレンC(O)に連結して、C(O)O及びOC(O)から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基；または

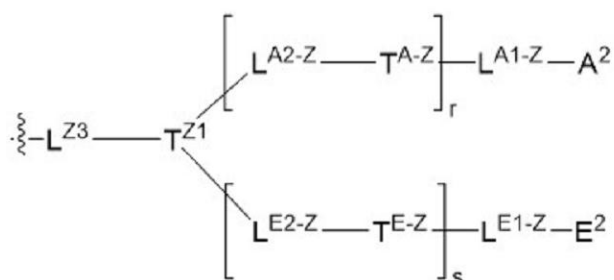
Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala及びSer-Lysから選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列；

から選択される一つ以上の基を含む、請求項85または請求項86に記載の化合物。

【請求項89】

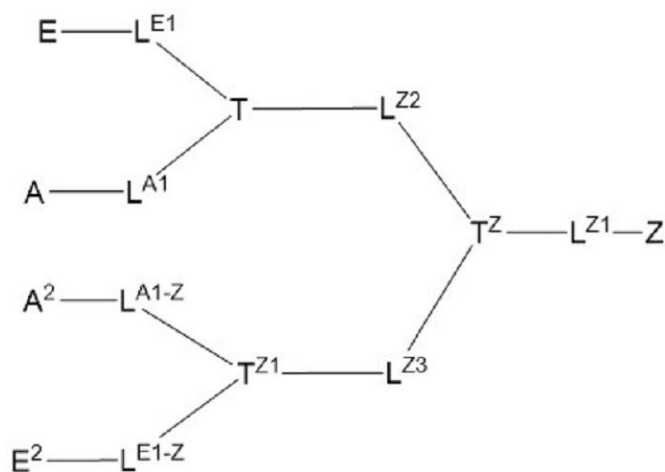
nが1、m及びoがともに0、ならびにR^Zが

【化39】



（ここで、r及びsは0）であり、また、式I-Dの化合物が式I-L

【化40】



(I-L)

(式中、

A、Z、T及びEは、請求項16～34のいずれか1項に定義されている通りであり；
A²は、請求項16～21のいずれか1項に定義されるAであり、A²及びAは同じものであるか、または異なるものであり；

E²は、請求項22～24のいずれか1項に定義されるEであり、E²及びEは同じものであるか、または異なるものであり；

L^{A1}及びL^{A1-Z}は、それぞれ独立に、請求項42～47、52、及び56～64のいずれか1項に定義されるL^Aであり；

T^Z及びT^{Z1}は、それぞれ独立に、請求項31～34のいずれか1項に定義されるTであり、T、T^Z及びT^{Z1}は、同じものであるか、または異なるものであり；

L^{A1}及びL^{A1-Z}は、それぞれ独立に、請求項42～47、52、及び56～64のいずれか1項に定義されるL^Eであり；

L^{E1}及びL^{E1-Z}は、それぞれ独立に、請求項42～47、52、及び56～64のいずれか1項に定義されるL^Eであり；

L^{Z1}、L^{Z2}及びL^{Z3}は、それぞれ独立に、請求項42～43及び52～55のいずれか1項に定義されるL^Zである。

ただし、L^{A1}、L^{A1-Z}、L^{E1}及びL^{E1-Z}の少なくとも一つが、開裂可能リンカーである。)

の化合物である、請求項66～68のいずれか1項に記載の化合物。

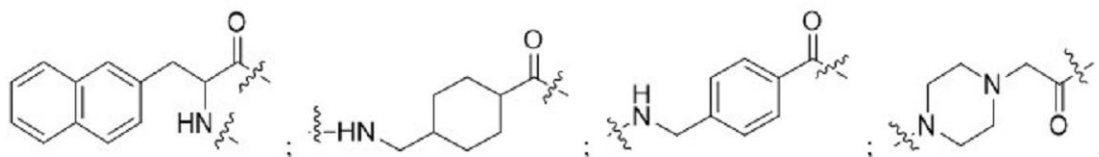
【請求項90】

T、T^Z及びT^{Z1}のそれぞれが、独立に、リジンまたはグルタミン由来のアミノ酸残基及びトリメシン酸残基から選択される、請求項89に記載の化合物。

【請求項91】

L^{A1}、L^{A1-Z}、L^{E1}、及びL^{E1-Z}のいずれかが非開裂性リンカーである場合に、各非開裂性リンカーが、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、SecもしくはPCL、またはそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DABまたはDAP由来の一つ以上のアミノ酸残基；

【化41】



R¹NC₁₋₂₀アルキレンNR²；C(O)C₁₋₂₀アルキレンC(O)；R¹NC₁₋₂₀アルキレンC(O)；及びC(O)C₁₋₂₀アルキレンNR²から選択される一つ以上の基を含み、後者の4つの基は、任意選択で、S、O、C(O)NH、NHC(O)、C₄₋₆シクロアルキル及びC₄₋₆ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断され、ここで、各R¹及びR²は、独立に、H及びC₁₋₂アルキルから選択される、請求項89または請求項90に記載の化合物。

【請求項92】

L^{A1}、L^{A1-Z}、L^{E1}及びL^{E1-Z}のうちの一つ以上が開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーが、独立に、Gly、Glu、Leu、Phe、TyrもしくはLys、またはそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAP及びDAB由来の一つ以上のアミノ酸残基；R⁵NC₁₋₂₀アルキレンNR⁶；及び任意選択で一つ以上のOによって中断されるR⁵NC₁₋₂₀アルキレンC(O)；ならびに任意選択でS-S、C(O)O、OC(O)、O、C(O)NH及びNHC(O)のうちの一つ以上によって中断される、少なくとも一つのR⁵NC₁₋₂₀アルキレンC(O)

(ただし、 R^5NC_{1-20} アルキレンC(O)は、S-S、C(O)O及びOC(O)のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする) ; または
C(O)C₁₋₁₀アルキレンOまたはOC₁₋₁₀アルキレンC(O)に連結して、C(O)O及びOC(O)から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基 ; または
Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala及びSer-Lysから選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列 ;
から選択される一つ以上の基を含む、請求項89または請求項90に記載の化合物。
【請求項93】
式Iの化合物が以下の化合物リストから選択される、請求項16に記載の化合物 :

10

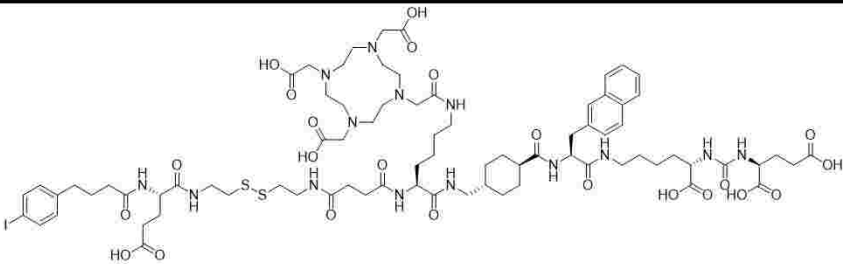
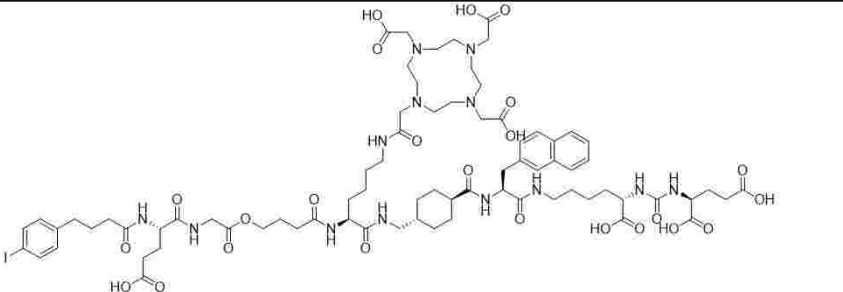
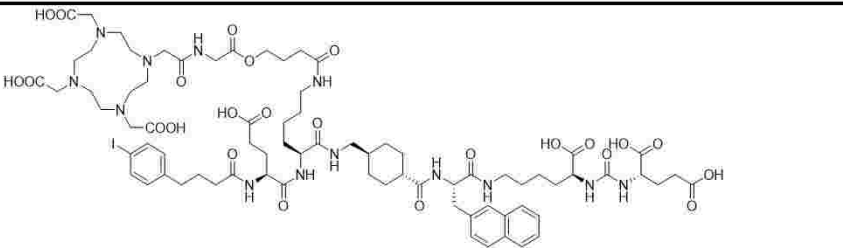
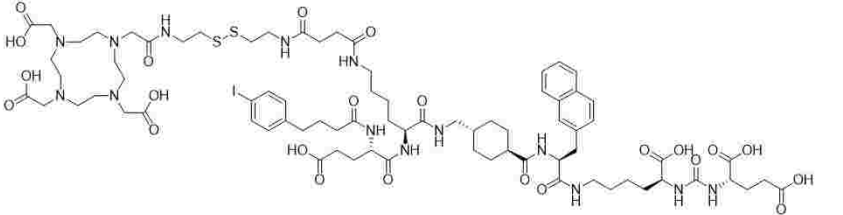
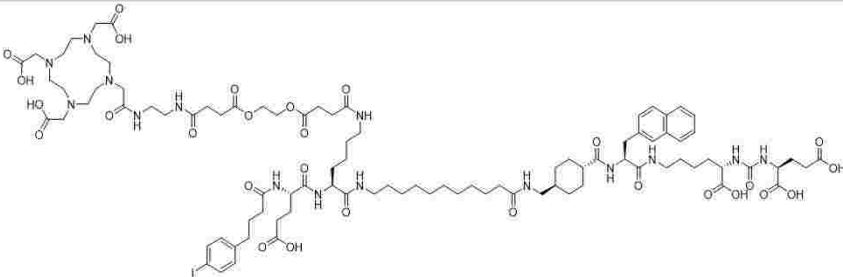
20

30

40

50

【表 1 - 1】

LD	化合物名	構造
I-1	4pIBA-Glu-SSL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-2	4pIBA-Glu-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-3	4pIBA-Glu-Lys(-ESL1-DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-4	4pIBA-Glu-Lys(-SSL1-DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-5	4pIBA-Glu-Lys(-ESL2-DOTA)-Aun-Trx-2Nal-eKuE	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

I-6	DOTA- ESL2- Lys(-Glu- 4pIBA)- Trx-2Nal- cKuE	
I-7	4pIBA- Glu-OEG- OEG-Lys(- OEG- OEG-Glu- 4pIBA)- Lys(- ESL1- DOTA)- OEG-Trx- 2Nal-cKuE	
I-8	4pIBA- Glu-OEG- OEG-Lys(- OEG- OEG-Glu- 4pIBA)- OEG- ESL1- Lys(DOTA)Trx-2Nal- cKuE	
I-9	4pIBA- Glu-Lys[- Suc-cLys- Val-Met- Gly- DOTA]- Trx-2Nal- cKuE	

10

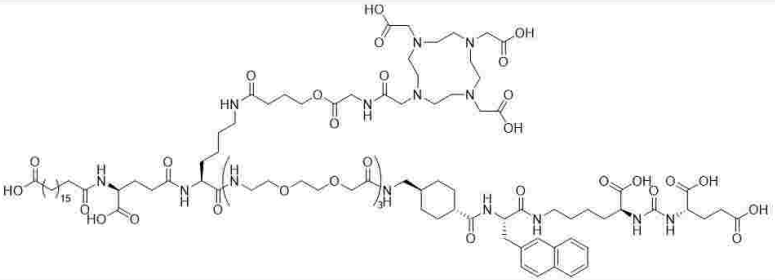
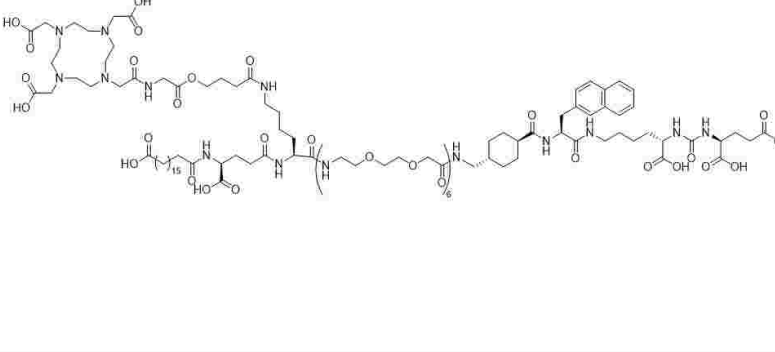
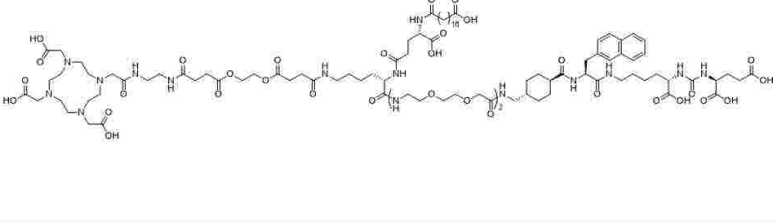
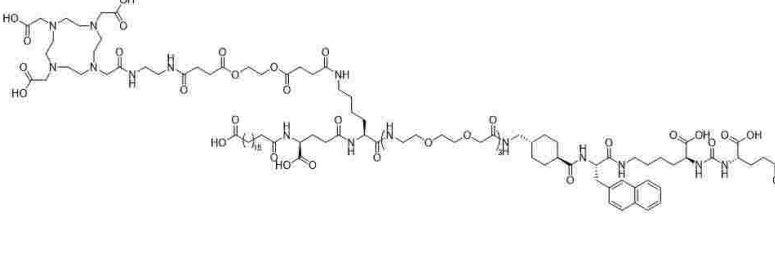
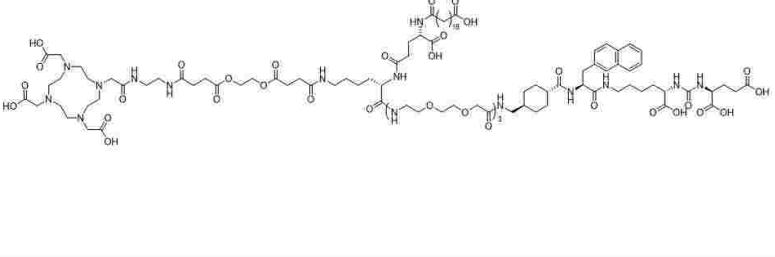
20

30

40

50

【表 1 - 3】

I-10	HO-C18-gGlu-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-cKuE	
I-11	HO-C18-gGlu-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-cKuE	
I-12	HO-C18-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-Trx-2Nal-cKuE	
I-13	HO-C18-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-cKuE	
I-14	HO-C20-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-cKuE	

10

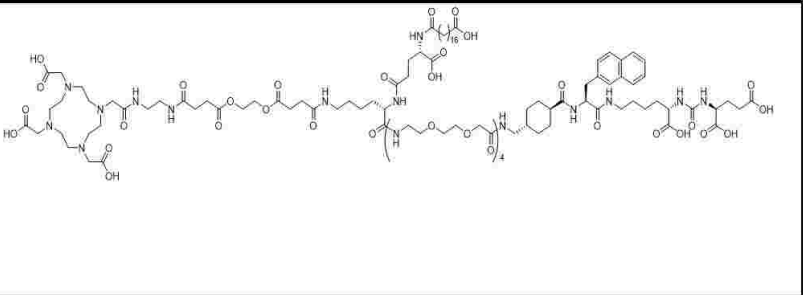
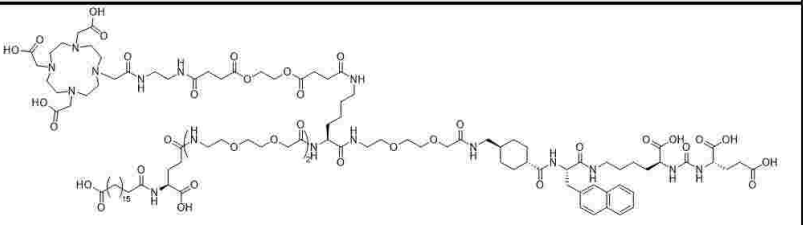
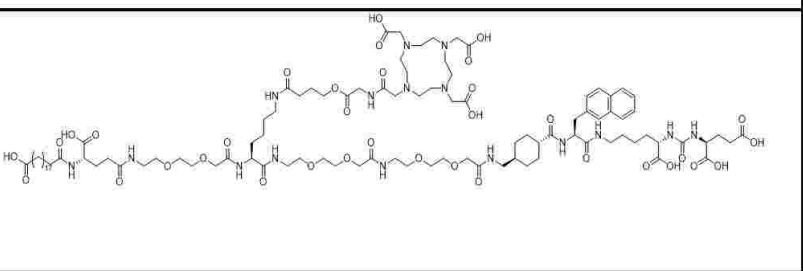
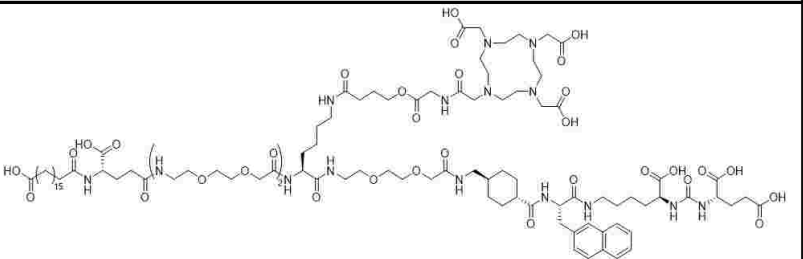
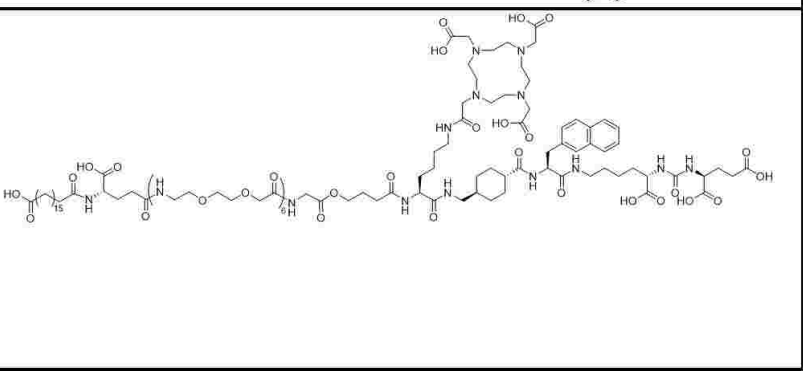
20

30

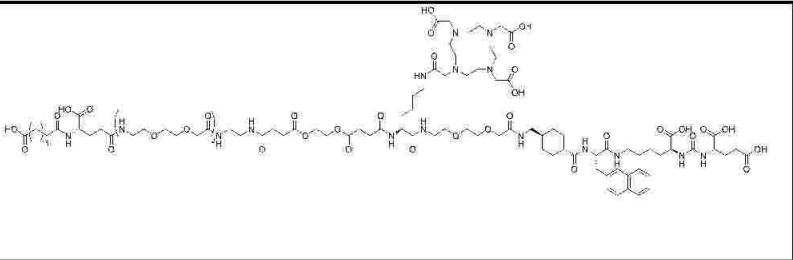
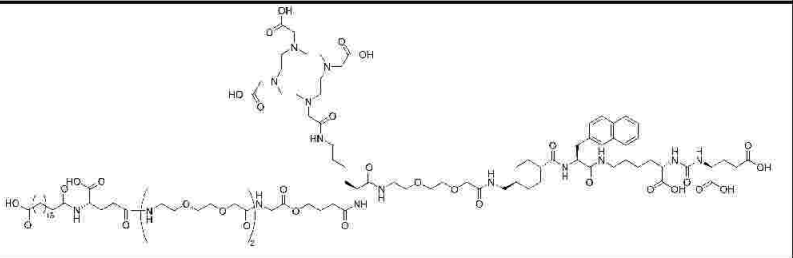
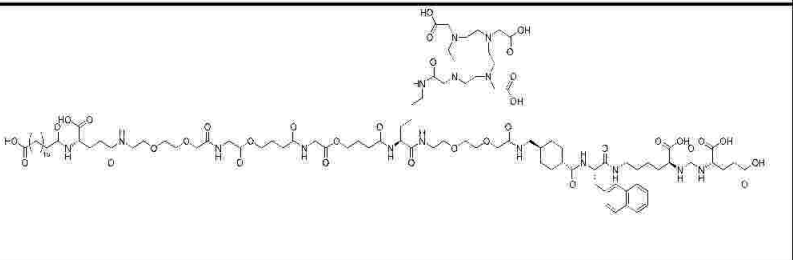
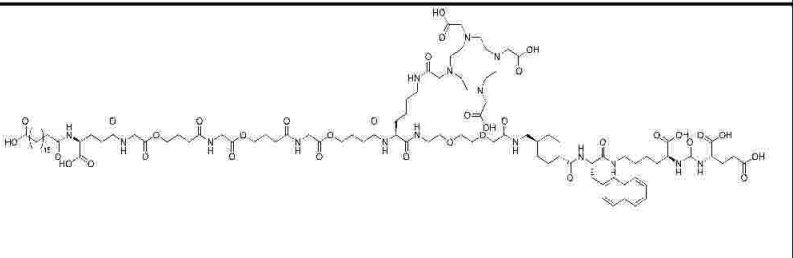
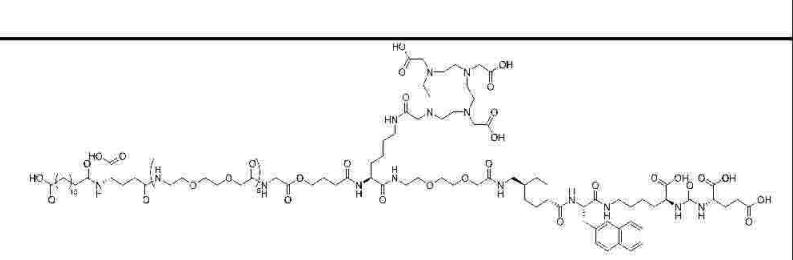
40

50

【表 1 - 4】

I-15	HO-C18-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-OEG-OEG-Trx-2NaI-cKuE	
I-16	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-Trx-2NaI-cKuE	
I-17	HO-C20-gGlu-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-Trx-2NaI-cKuE	
I-18	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-Trx-2NaI-cKuE	
I-19	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-OEG-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2NaI-cKuE	

【表 1 - 5】

I-20	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL2-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-21	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-22	HO-C18-gGlu-OEG-ESL1-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-23	HO-C18-gGlu-ESL1-ESL1-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-24	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	

10

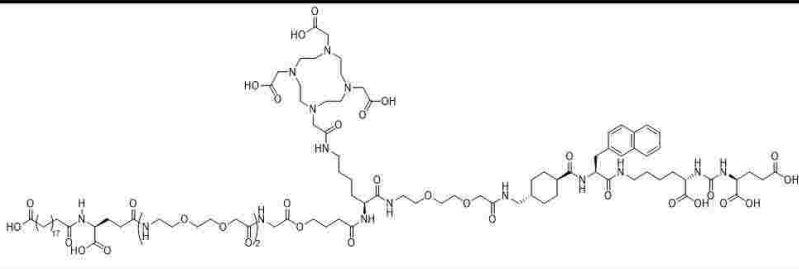
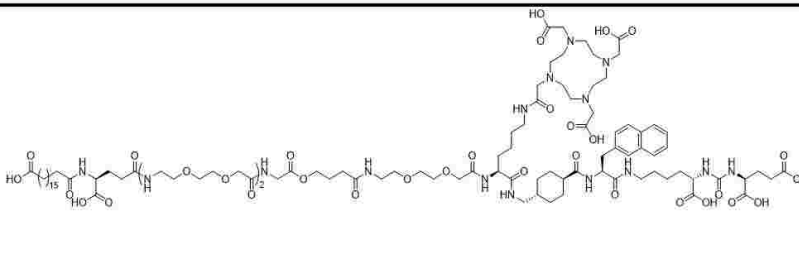
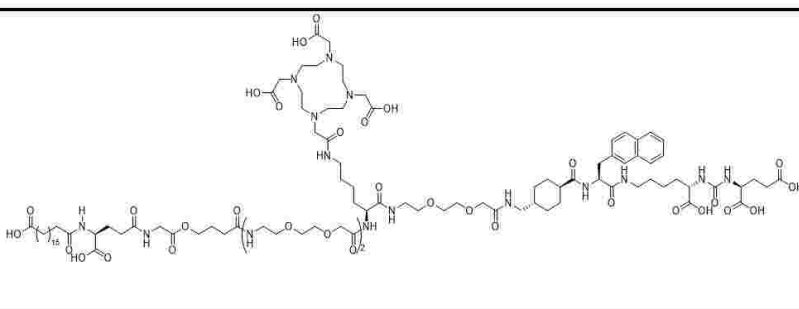
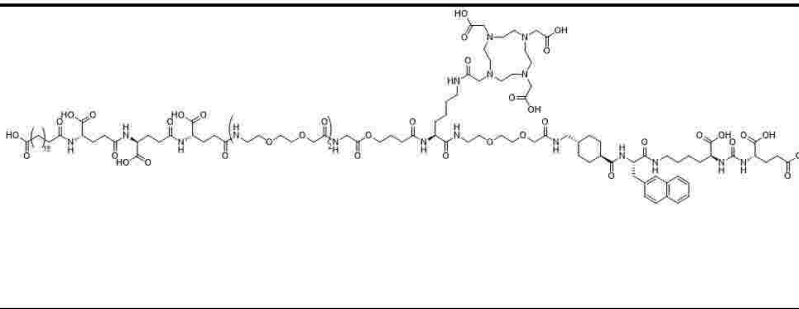
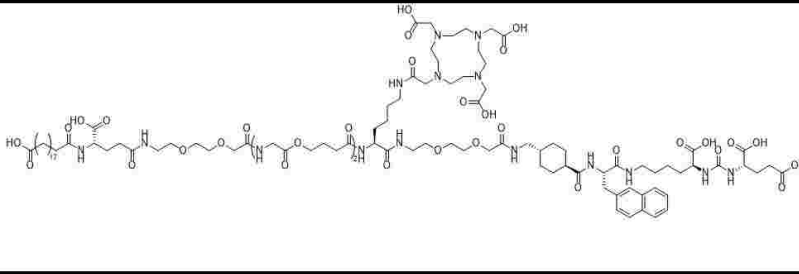
20

30

40

50

【表 1 - 6】

I-25	HO-C20-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-26	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-27	HO-C18-gGlu-ESL1-OEG-OEG-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-28	HO-C18-gGlu-gGlu-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-29	HO-C20-gGlu-OEG-ESL1-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	

10

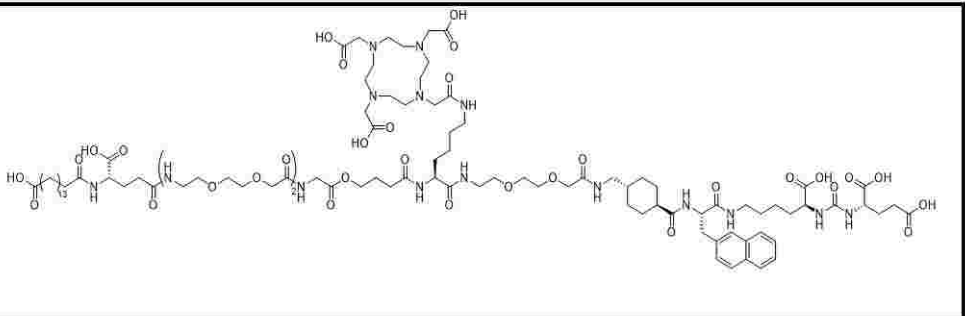
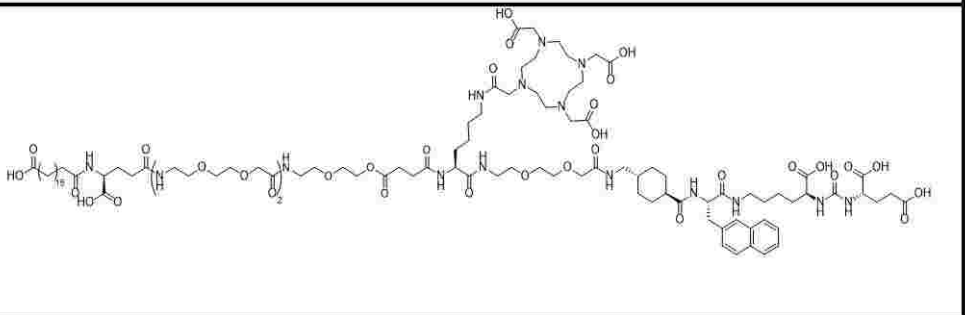
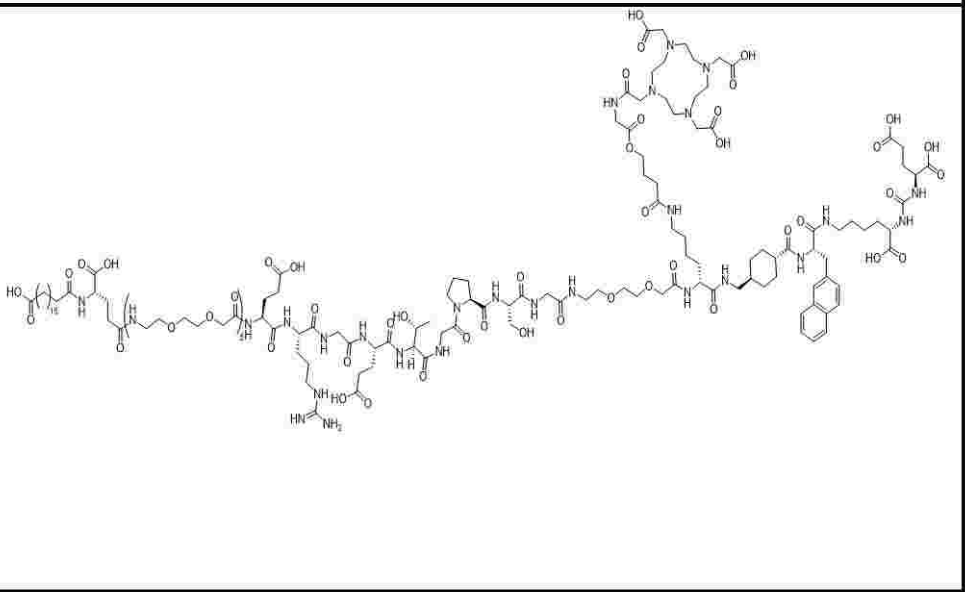
20

30

40

50

【表 1 - 7】

I-30	HO-C16-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-31	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL3-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-32	(HO-C18)-gGlu-OEG-OEG-OEG-OEG-Glu-Arg-Gly-Glu-Thr-Gly-Pro-Ser-Gly-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	

10

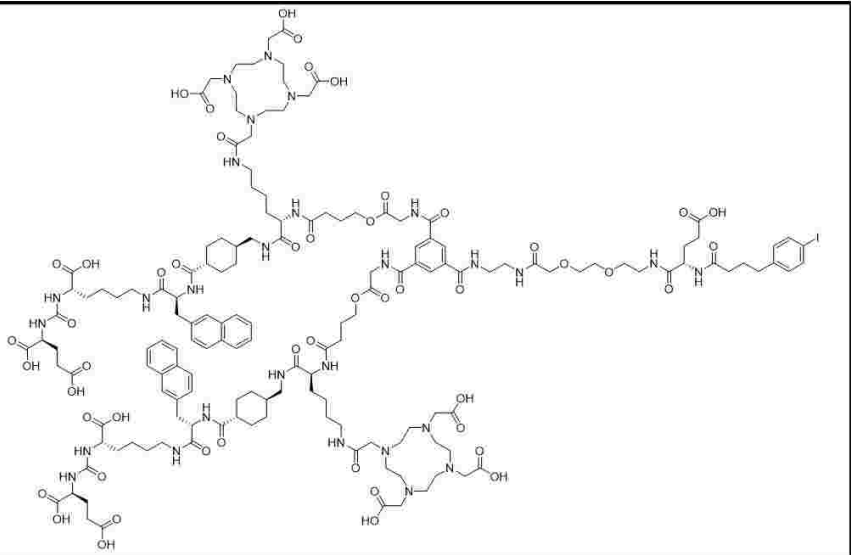
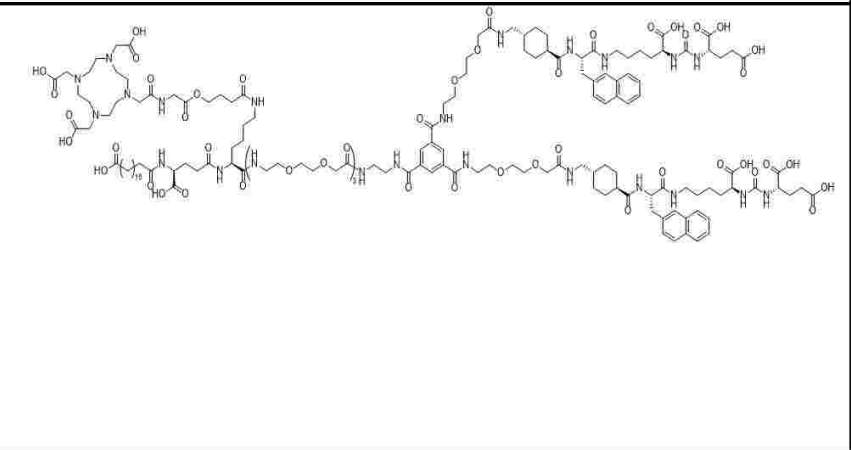
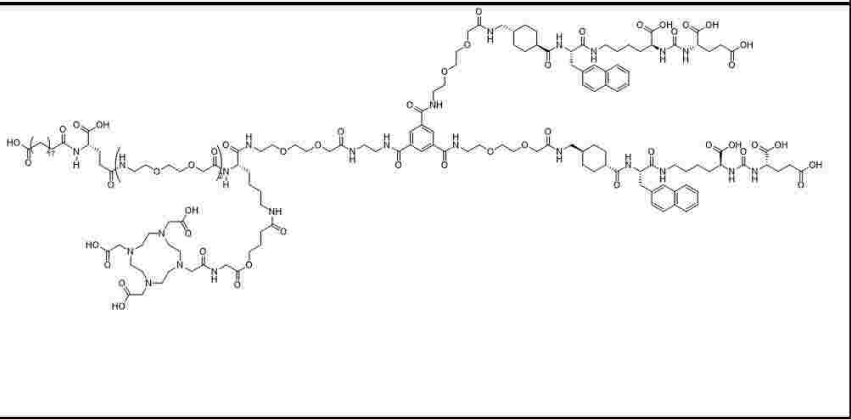
20

30

40

50

【表 1 - 8】

I-33	4pIBA-Glu-OEG-NH2CH2C H2NH-TMA[- ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2NaI-cKuE]2	
I-34	HO-C18-gGlu-Lys(- ESL1-DOTA)- OEG-OEG-OEG-NH2CH2C H2NH-TMA(- OEG-Trx-2NaI-cKuE)2	
I-35	HO-C20-gGlu-OEG-OEG-Lys(- ESL1-DOTA)- OEG-NH2CH2C H2NH-TMA(- OEG-Trx-2NaI-cKuE)2	

10

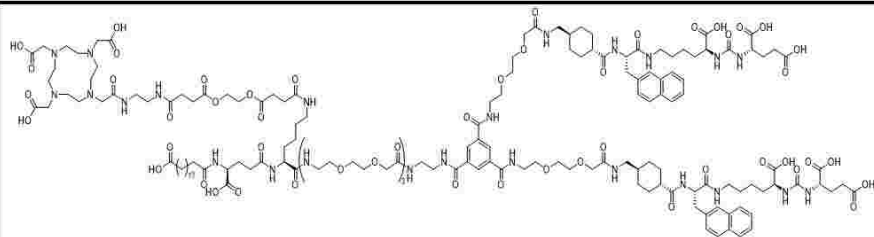
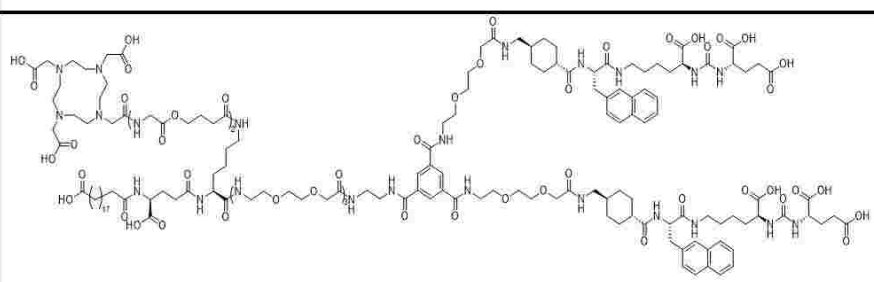
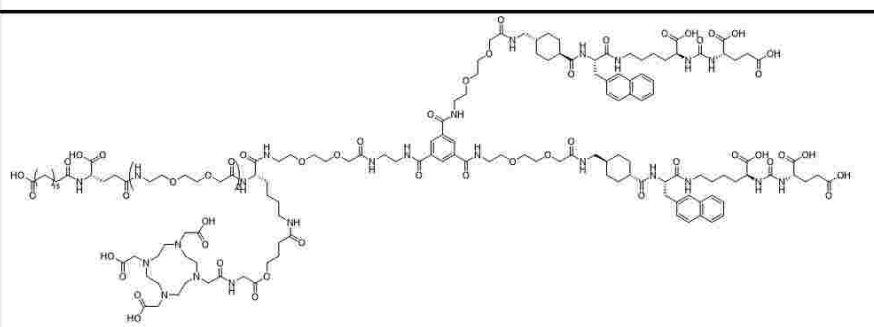
20

30

40

50

【表 1 - 9】

I-36	HO-C20- gGlu-Lys(- ESL2- DOTA)- OEG- OEG- OEG- NH2CH2C H2NH- TMA(- OEG-Trx- 2NaI- eKuE)2	 The chemical structure of I-36 is a complex molecule featuring a central aromatic core with multiple amide and ether linkages. It includes a DOTA-like moiety (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid) and a TMA (trimethylammonium) group. The structure is highly branched and contains several carboxylic acid groups.
I-37	HO-C20- gGlu-Lys(- ESL1- ESL1- DOTA)- OEG- OEG- OEG- NH2CH2C H2NH- TMA(- OEG-Trx- 2NaI- eKuE)2	 The chemical structure of I-37 is similar to I-36 but with a different arrangement of the ESL1 and ESL2 moieties. It features a central aromatic core with multiple amide and ether linkages, including a DOTA-like moiety and a TMA group. The structure is highly branched and contains several carboxylic acid groups.
I-38	HO-C18- gGlu-OEG- OEG-Lys(- ESL1- DOTA)- OEG- NH2CH2C H2NH- TMA(- OEG-Trx- 2NaI- eKuE)2	 The chemical structure of I-38 is similar to I-36 and I-37 but with a different arrangement of the ESL1 and ESL2 moieties. It features a central aromatic core with multiple amide and ether linkages, including a DOTA-like moiety and a TMA group. The structure is highly branched and contains several carboxylic acid groups.

10

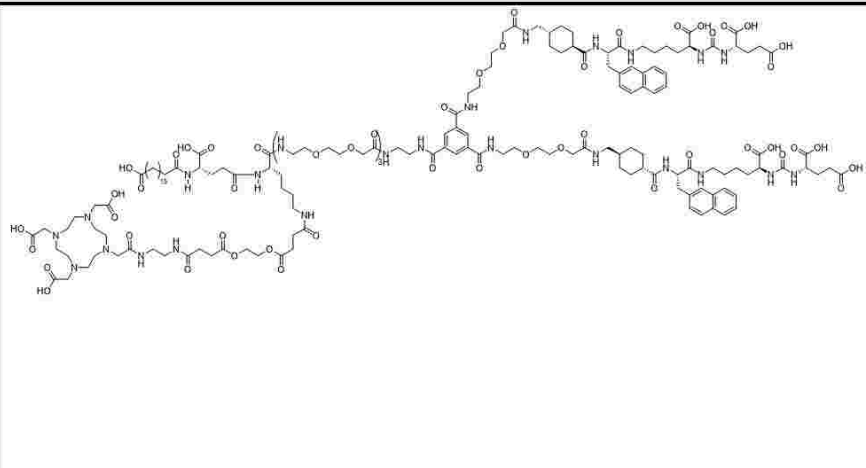
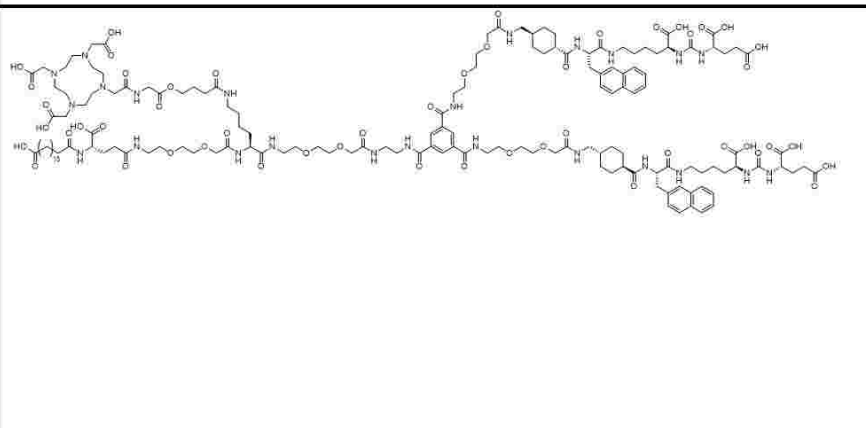
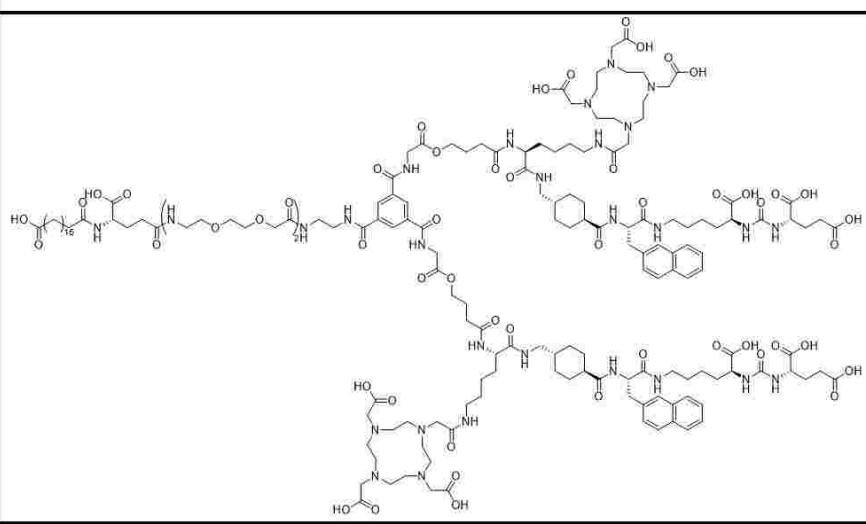
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

I-39	HO-C18-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-OEG-NH2CH2C H2NH-TMA(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)2	
I-40	HO-C18-gGlu-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-NH2CH2C H2NH-TMA(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)2	
I-41	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-NH2CH2C H2NH-TMA[-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE]2	

10

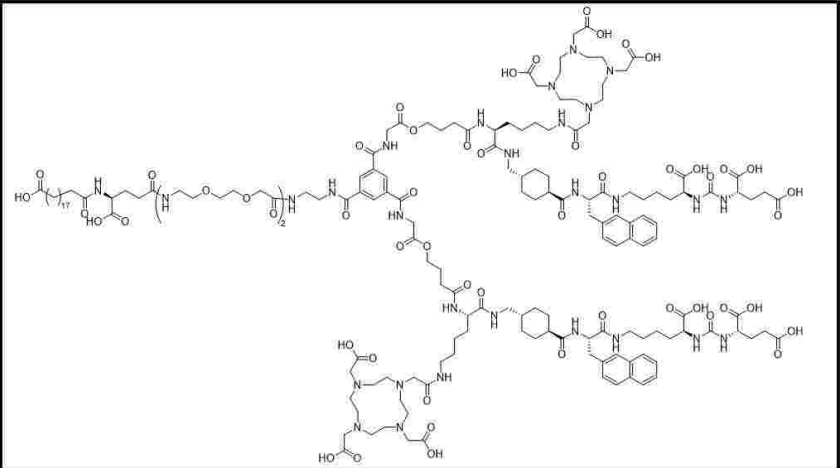
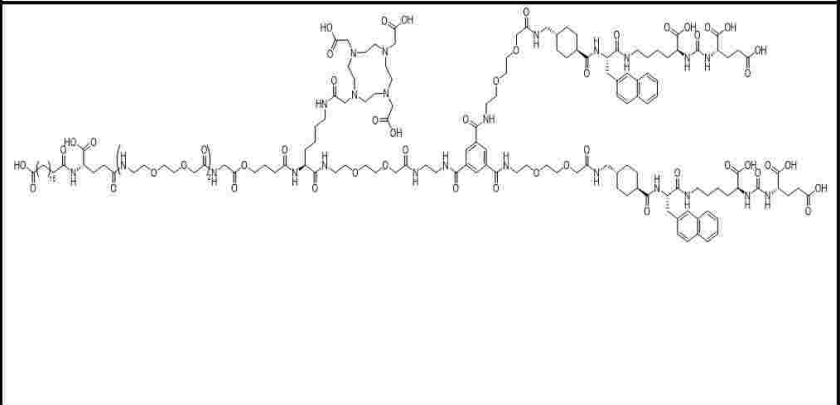
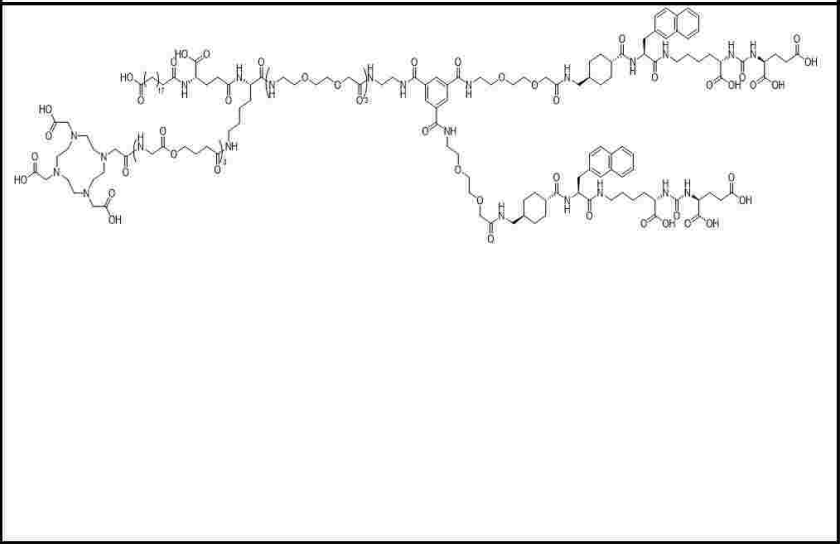
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

I-42	HO-C20-gGlu-OEG-OEG-NH2CH2CH2NH-TMA[-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2NaI-eKuE]2	
I-43	[HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-NH2CH2CH2NH-TMA(-OEG-Trx-2NaI-eKuE)2	
I-44	[HO-C20-gGlu-Lys(-ESL1-ESL1-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-NH2CH2CH2NH-TMA(-OEG-Trx-2NaI-eKuE)2	

10

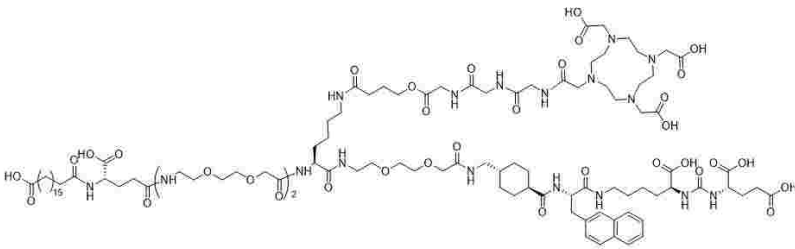
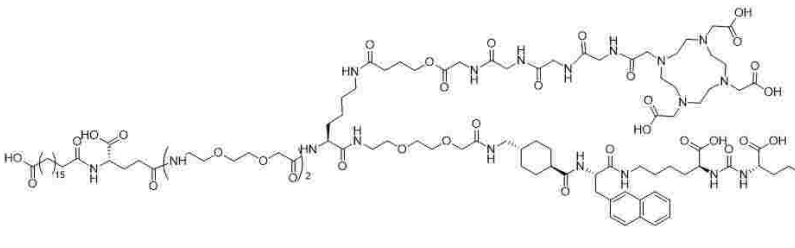
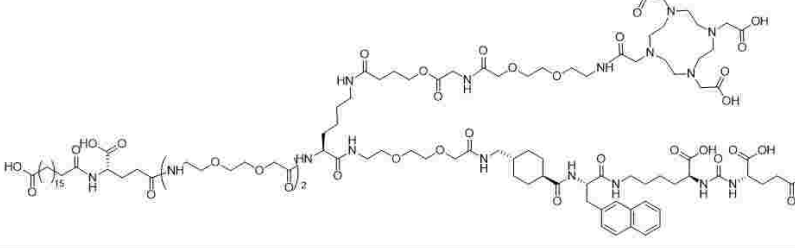
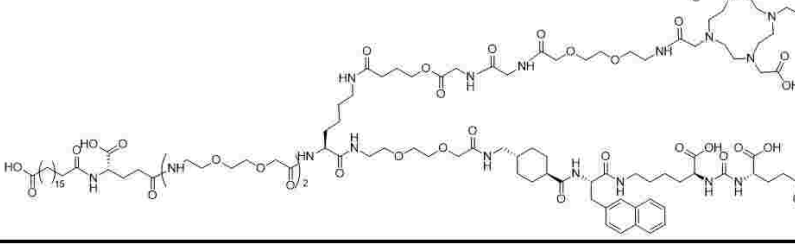
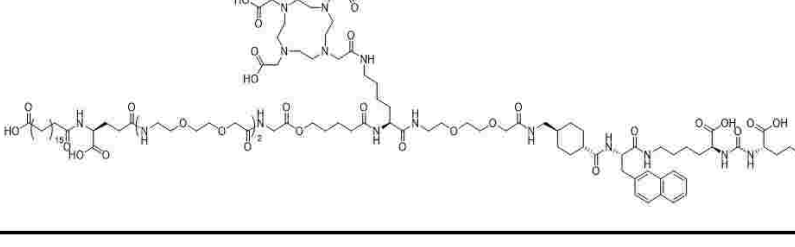
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

I-45	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-Gly-Gly-DOTA)-OEG-Trx-2NaI-cKuE	
I-46	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-Gly-Gly-Gly-DOTA)-OEG-Trx-2NaI-cKuE	
I-47	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-OEG-DOTA)-OEG-Trx-2NaI-cKuE	
I-48	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-Gly-OEG-DOTA)-OEG-Trx-2NaI-cKuE	
I-49	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-5hPA-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2NaI-cKuE	

10

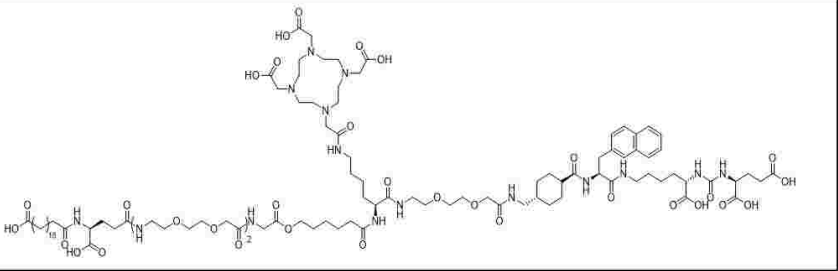
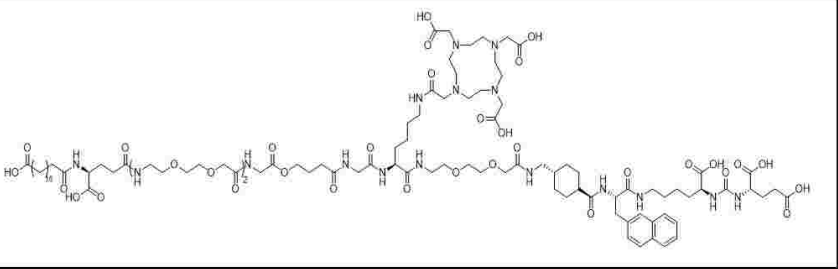
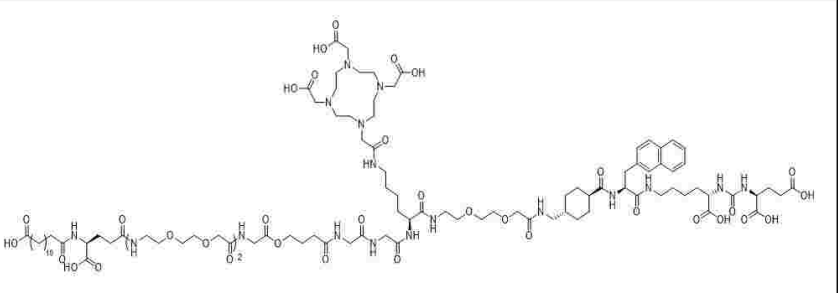
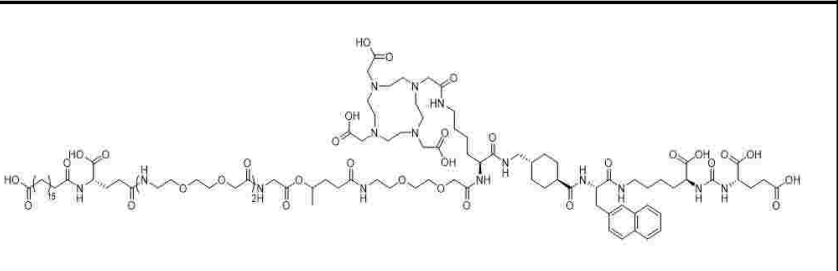
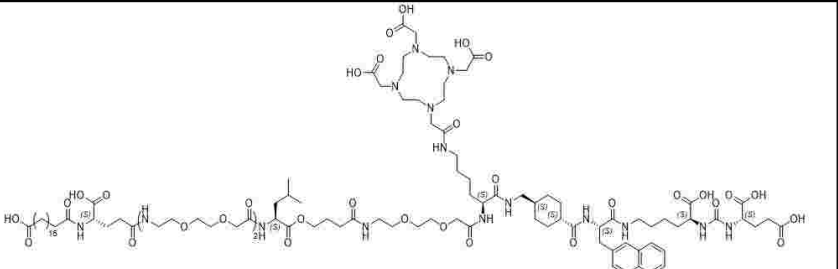
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

I-50	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-6hHA-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-51	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-52	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-53	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-4hPA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-54	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hBA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

I-55 (a)	(R)-HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hPA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2NaI-eKuE	
I-55 (b)	(S)-HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hPA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2NaI-eKuE	
I-56	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2NaI-eKuE	
I-57	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-OCH2CO-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2NaI-eKuE	
I-58	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2NaI-eKuE	

10

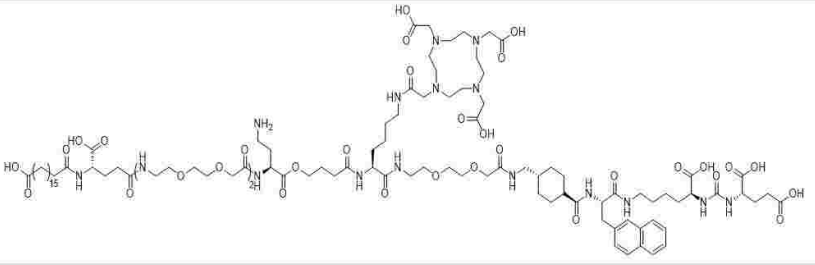
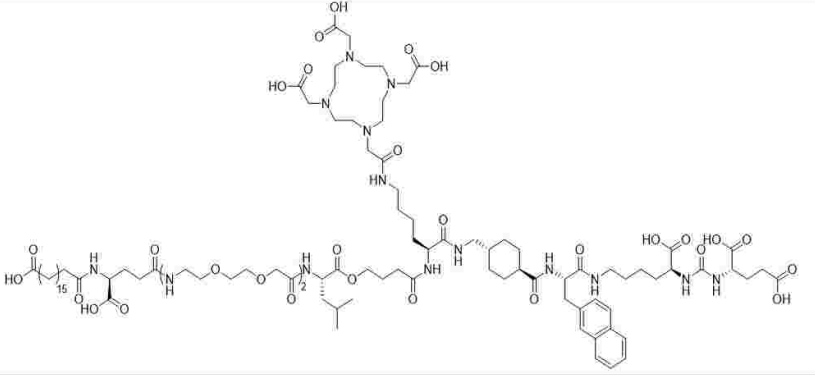
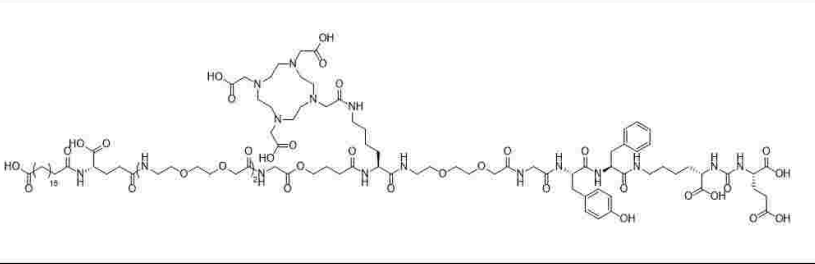
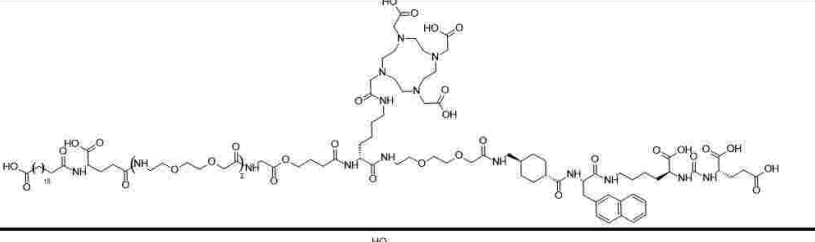
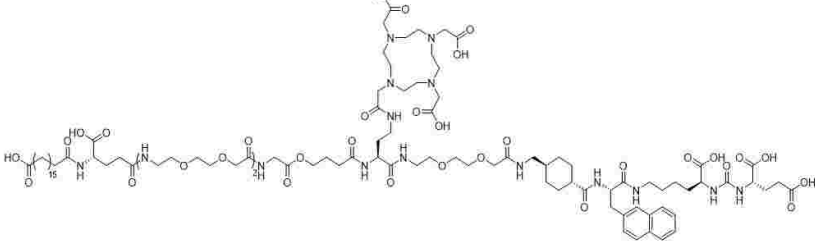
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

I-59	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Dab-4hBA-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-cKuE	
I-60	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hBA-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-cKuE	
I-61	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-cKuE	
I-62	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-k(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-cKuE	
I-63	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Dab(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-cKuE	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

I-64	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-cKuE	
I-65	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-cKuE	
I-66	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-5hPA-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-cKuE	
I-67	4pIBA-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2NaI-cKuE	
I-68	C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2NaI-cKuE	

及び

10

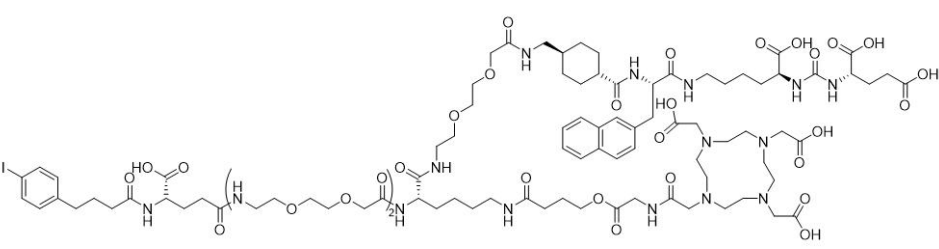
20

30

40

50

【表 1 - 17】

I-69 4pIBA-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-Trx-2NaI-eKuE	
---	--

10

またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物。

【請求項 94】

請求項 1～93 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物と、一つ以上の放射性核種とを含む、放射性核種錯体またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物。

【請求項 95】

前記一つ以上の放射性核種が、C、N、F、S、Br、Ru、Tc、Ga、In、Zn、Gd、Bi、At、Cu、Pb、Fe、Ti、F、I、Y、Sr、Ra、P、Re、Sc、Zr、Rh、Pt、Rb、Au、Sn、Tl、Co、Pm、ランタニド、またはアクチニドの放射性同位体である、請求項 94 に記載の放射性核種錯体。

20

【請求項 96】

前記一つ以上の放射性核種が、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 、 ^{99}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^{52}Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{82}Rb 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{66}Ho 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{111}In 、 ^{153}Gd 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{197}Pt 、 ^{103}Pd 、 ^{109}Pd 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{97}Ru 、 ^{227}Th 、 ^{229}Th 、 ^{32}P 、 ^{161}Tb 、 ^{33}P 、 ^{149}Tb 、 ^{125}I 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{201}Tl 、 ^{119}Sb 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 ^{55}Co 、 ^{47}Sc 、 ^{149}Pm 及び ^{161}Ho から選択される、請求項 94 または請求項 95 に記載の放射性核種錯体。

30

【請求項 97】

前記一つ以上の放射性核種が、画像化に使用するため、または治療に使用するためのものである、請求項 96 に記載の放射性核種錯体。

【請求項 98】

前記画像化に使用するための一つ以上の放射性核種が、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^{52}Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{82}Rb 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、 ^{203}Pb 及び ^{123}I から選択される、請求項 96 に記載の放射性核種錯体。

40

【請求項 99】

治療に使用するための一つ以上の放射性同位体が、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{66}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{111}In 、 ^{153}Gd 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{197}Pt 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{103}Pd 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{177}Lu 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{227}Th 、 ^{229}Th 、 ^{149}T

50

b、 ^{32}P 、 ^{161}Tb 、 ^{33}P 、 ^{125}I 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{201}Tl 、 ^{119}Sb 、 ^{58}Mn 、 ^{47}Sc 、 ^{149}Pm 及び ^{161}Ho から選択される、請求項96に記載の放射性核種錯体。

【請求項100】

放射性同位体が ^{177}Lu 、 ^{212}Pb または ^{225}Ac である、請求項99に記載の放射性核種錯体。

【請求項101】

放射性同位体が ^{177}Lu である、請求項99に記載の放射性核種錯体。

【請求項102】

請求項1～93のいずれか1項に記載の一つ以上の化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、または請求項94～101のいずれか1項に記載の一つ以上の放射性核種錯体もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、ならびに担体を含む組成物。

10

【請求項103】

請求項1～93のいずれか1項に記載の一つ以上の化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、または請求項94～101のいずれか1項に記載の一つ以上の放射性核種錯体もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、ならびに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項104】

請求項1～93のいずれか1項に記載の一つ以上の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、ならびに一つ以上の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物を、それを必要とする対象に投与するための指示書を含むキット。

20

【請求項105】

請求項1～93のいずれか1項に記載の一つ以上の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、ならびに請求項94～101のいずれかに定義される一つ以上の放射性核種、ならびに任意選択で、前記一つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物を、それを必要とする対象に投与するための指示書、及び前記放射性同位元素を、それを必要とする対象に投与するための指示書を含むキット。

30

【請求項106】

請求項95～101のいずれか1項に記載の一つ以上の放射性核種錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、ならびに一つ以上の化合物錯体を、それを必要とする対象に投与するための指示書を含むキット。

【請求項107】

一つ以上の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、前記一つ以上の放射性核種錯体またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、または前記一つ以上の放射性同位元素が、それぞれ一つ以上の医薬組成物中に前記キット中に存在する、請求項104～106のいずれか1項に記載のキット。

40

【請求項108】

請求項1～93のいずれか1項に記載の一つ以上の式Iの化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、または請求項94～101のいずれか1項に記載の一つ以上の放射性核種錯体もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、疾患または障害を治療する方法。

【請求項109】

前記疾患または障害が癌である、請求項108に記載の方法。

50

【請求項 110】

癌が P S M A 陽性癌である、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 111】

細胞における増殖活性を阻害する方法であって、有効量の請求項 1～93 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、または請求項のいずれか 1 項に記載の放射性核種錯体もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物を前記細胞に投与することを含む前記方法。

【請求項 112】

前記一つ以上の化合物または錯体が、請求項 99 に定義される治療で使用するための放射性核種を含む、請求項 111 に記載の方法。

10

【請求項 113】

請求項 1～93 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、または請求項 98 に記載の画像化に使用するための一つ以上の放射性核種錯体もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物の画像化有効量を投与し、放出されたガンマ線を検出する画像化技術を適用することにより、対象中の組織を画像化する方法。

【請求項 114】

請求項 1～93 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、または請求項 98 に記載の画像化に使用するための一つ以上の放射性核種錯体もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物の診断有効量を投与し、放出されたガンマ線を検出する画像化技術を適用することにより、対象の癌を診断する方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2021年11月26日に出願された共同係属の米国仮特許出願第63／283,361号の優先権の利益を主張するものであり、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

【0002】

本出願は概して、細胞表面受容体を標的とする開裂可能放射性リガンドの分野に関する。特に、本発明は、循環促進基、標的結合基、放射性同位体及び開裂可能リンカーを含む化合物、ならびにその組成物に関する。本発明はまた、標的細胞を標的化及び／または殺傷するための化合物ならびに組成物の使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

癌は、体の細胞の一部が制御不能に増殖し、体の他の部分に転移する病気である。正常細胞と比較して、癌細胞は細胞膜上の特定の受容体を過剰発現する場合がある (S g o u r o s G e t a l . , 2020)。例えば、前立腺癌の細胞は主に、前立腺特異的膜抗原 (P S M A) 受容体を過剰発現する。P S M A は主に前立腺特異膜貫通タンパク質で、前立腺腺癌では良性の前立腺よりも100倍から1000倍多く発現される (D o r f f T B e t a l . , 2019)。グルカゴン様ペプチド1 (G L P - 1) 受容体は、ほぼ100%のインスリノーマ腫瘍で高度に過剰発現される (K o r n e r M e t a l . , 2012)。葉酸受容体 α は、卵巣癌細胞の大部分で、 10^6 受容体／細胞の密度で発現される一方、正常細胞でのその発現は、著しく低い (K a l l i K R e t a l . , 2008)。ソマトスタチン受容体2 (S S T R 2) は、神経内分泌腫瘍の80%以上で過剰発現される (Q i a n Z R e t a l . , 2017)。

40

【0004】

このような受容体の過剰発現は、薬物がしばしば、細胞殺滅部分とペイロードを送達す

50

るためのベクターとを含む結合物、構築物、錯体、または混成物として構築される、標的化癌治療を促進する。最も注目すべき例としては、抗体－薬物結合物、ペプチド－薬物結合物、細胞ベースの治療法 C A R－T などがある。治療用ペイロードは、細胞毒性低分子、タンパク質、免疫賦活剤、放射性核種などであり得る。この分類で承認されている薬剤の例としては、アドセトリス（ブレンツキシマブベドチン）、カドサイラ（トラスツズマブエムタンシン）、ルタセラ（ルテチウム（ ^{177}Lu ）オキシドトレオチド）、キムリア（チサゲンクリューセル）などがある。

【0005】

放射性リガンドは通常、過剰発現された目的の受容体を探し、放射性同位元素を標的部位に誘導する標的部位を含む。放射性金属ベースの放射性リガンド治療薬の場合、キレートはリンカーを介して標的部位に連結される。キレートが放射性核種と錯体化されると（放射性標識）、最終的な放射性リガンド錯体が形成される。放射性リガンドは標的細胞に放射性ペイロードを送達し、続いて α 粒子、 β 粒子、または γ 粒子をその場で放出し、DNA鎖の損傷または破壊を引き起こし、最終的に癌細胞を死滅させる。同様に、診断用放射性核種が使用される場合は、放射性リガンド診断薬が生成される。

【0006】

放射性リガンドを最適化する目的の一つは、腫瘍への取り込みを最大化し、正常臓器への標的外蓄積を最小化することである。放射性リガンドが癌細胞表面の標的受容体に結合すると、結果として生じる受容体－放射性リガンド錯体は、しばしば内在化され、放射性同位元素は癌細胞内に濃縮される。受容可能な治療域を達成するためには、注入された放射性同位元素の投与量のうちの十分な量が、標的細胞に蓄積されなければならない。さらに、非標的正常組織における放射性同位元素の蓄積は、適度に低くなければならない。

【0007】

低分子と高分子の両方が放射性リガンドの標的ベクターとして使用されてきたが、それぞれ異なる生体内放射性核種分布プロファイルをもたらす。ペプチドや低分子をベースにした放射性リガンドは、全身循環から速やかに消失することが多く、そのほとんどは腎濾過によって排泄される。場合によっては、そのような短い半減期は、放射性同位元素の取り込みにおいて、腫瘍対正常臓器の高いコントラストを提供する。しかし、血中滞留時間が短いことは、腫瘍の取り込みには不利に働くことが多い。さらに、かなりの量のペプチド足場及び低分子ベースの放射性リガンドが腎臓に蓄積する傾向があり、放射性核種取り込みの腫瘍対腎臓比が悪くなる。一方、抗体ベースの放射性リガンドは、血液循環半減期が著しくより長く、腎臓クリアランスがより遅いことによって区別され、腫瘍への取り込みがより高く、腎臓への取り込みが相対的により低くなる。にもかかわらず、長時間の血液曝露により、骨髄、脾臓、肝臓などの正常臓器への取り込みが高くなることは避けられない。

【0008】

その結果、投与された放射性同位元素を標的癌細胞に高い割合で送達すると同時に、腎臓、血液、肝臓、脾臓、及び骨髄などの正常臓器による取り込みを維持するか、または理想的には減少させることができる、改良型放射性リガンドが必要とされている。

【0009】

ペプチドベースの化合物の循環半減期の短さの問題を回避するために、長いポリエチレングリコール（PEG）の結合、及び4-（p-ヨードフェニル）酪酸（またはメチル類似体）、エバンスブルーモチーフ、イブプロフェンなどの血清アルブミン結合部分の組み込みが採用されてきた（Dapp S et al., 2011; Wang Z et al., 2018; Choy C J et al., 2017; Kuo H T et al., 2018; Deberle L M et al., 2020; Kramer V et al., 2021）。前者はPEGの大きな流体力学的サイズによって血漿中半減期を延長し、後者は血清アルブミンタンパク質を関与させることによって同じことを達成し、その結果、放射性リガンドの腎クリアランスが遅くなる。このような修飾はまじまじの結果を生んでいる。PSMAを標的とした放射性リガンド治療の場合は、高い腫瘍取り

込みが達成されたが、腎臓への取り込みが著しく増加したため、このような放射性リガンドの臨床応用は制限された。ひとつの代表的な例として、PSMA-617と比較した場合のHTK01169 (Kuo HT et al., 2018) がある。腎臓におけるPSMA放射性リガンドの高い取り込みは、腎臓におけるPSMA受容体の高い発現に起因する場合があります、したがって半減期を増加させる任意のリガンドは、腎臓と腫瘍の両方でより高い取り込みを経験する。しかし、より高い取り込みは、個々に修飾された放射性リガンドの固有の物理化学的性質に起因することもあり得る。

【0010】

Mabベースの放射性リガンドの場合では、肝臓や他の正常臓器への放射性同位元素の蓄積を減少させるために、開裂可能構築物が一時的に検討された (Arano Y. et al., 1996)。これは、Mabと放射性同位体錯体との間に代謝可能な結合を導入することによって行われたが、わずかな改善しか得られなかった。これは、共有結合で修飾されたMabの体内動態が遅く、代謝可能な結合を持つことの利点が減少したためと思われる。これとは別に、これらの代謝可能なリンカーは非標的放射性同位元素錯体を放出することしかできなかった。

10

【0011】

全体として、高い腫瘍取り込みと低い正常臓器蓄積を同時に達成できる最適化された放射性同位元素はまだ不足している。このような放射性同位体の生体内分布プロファイルは、有効性と安全性プロファイルを著しく改善し、治療指標を高めると期待される。

【発明の概要】

20

【0012】

前述の限界を考慮し、細胞表面受容体を標的とする新しい放射性リガンドを本明細書に記載する。これらの化合物は、細胞応答、分解、クリアランス、その他の基本的特性を最適化するように設計される。

【0013】

したがって、本出願には、一つ以上の循環促進基、一つ以上の標的結合基、一つ以上のキレート基、及び少なくとも3価である分岐基を少なくとも一つ含む化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物が含まれ、

ここで、少なくとも3価である分岐基は、少なくとも一つの標的結合基に直接または第1の非開裂性リンカーを介して、少なくとも一つの循環促進基に直接、第2の非開裂性リンカーを介して直接、または第1の開裂性リンカーを介して、及び少なくとも一つのキレート基に直接、第3の非開裂性リンカーを介して、または第2の開裂可能リンカーを介して連結されているが、

30

ただし、少なくとも3価である分岐基が、第1の開裂可能リンカーを介して少なくとも一つの循環促進基に連結されているか、または

少なくとも3価である分岐基が、第2の開裂可能リンカーを介して少なくとも一つのキレート基に連結されているものとする。

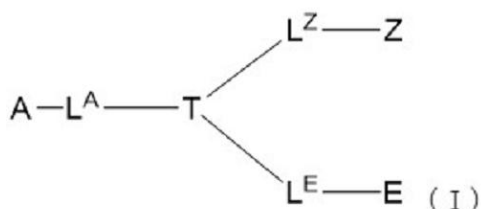
【0014】

いくつかの実施形態では、化合物は、約4時間～約360時間、約6時間～約144時間、約12時間～約120時間、約18時間～約108時間、または約24時間～約96時間の、約37℃におけるマウス血漿中のex vivo半減期を有する。

40

【0015】

いくつかの実施形態では、化合物は式Iの化合物であり、本出願はまた、式I【化1】



50

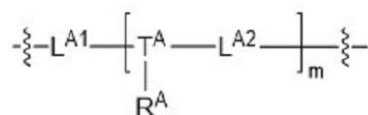
(式中、
 Aは循環促進基であり；
 Zは標的結合基であり；
 Eはキレート基であり；
 Tは少なくとも3価である分岐基であり；
 L^A 及び L^E は、それぞれ独立に、直接結合、開裂可能リンカー、または非開裂性リンカーであり；また
 L^Z は直接結合または非開裂性リンカーであり、
 ただし、 L^A 及び L^E のうちの少なくとも一方が開裂可能リンカーであるものとする。)
 の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び／または溶媒和物を含む。

10

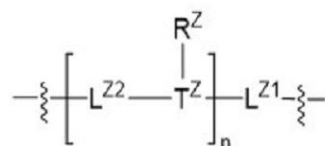
【0016】

いくつかの実施形態では、 L^A は

【化2】

であり、 L^Z は

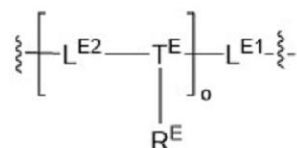
【化3】



20

であり、 L^E は

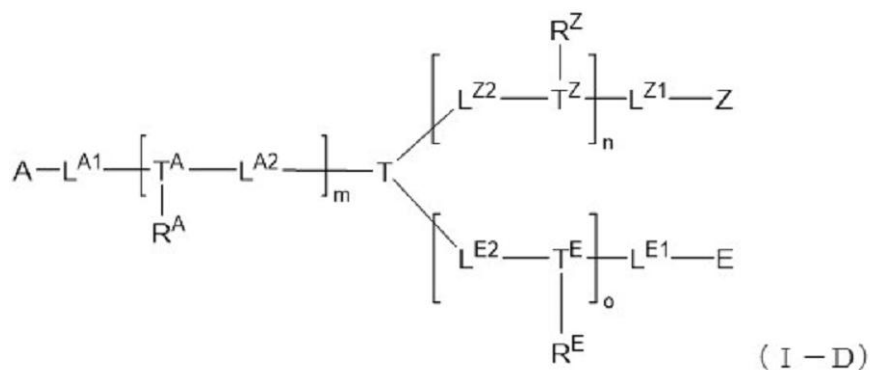
【化4】



30

である。したがって、本出願はまた、式Iの化合物が式I-D

【化5】

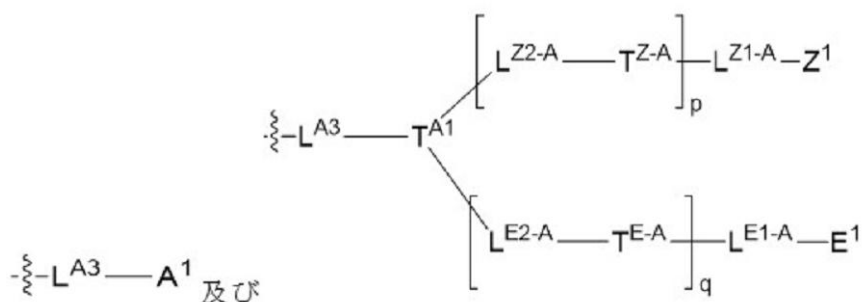


40

(式中、
 A、Z、E及びTは式Iで定義される通りであり、
 T^A 、 T^Z 、 T^E はそれぞれ独立に式Iで定義されるTであり、 T^A 、 T^Z 、 T^E 及びTは、同じものであるかまたは異なるものであり；
 L^{A1} 及び L^{A2} は、それぞれ独立に式Iで定義される L^A であり；

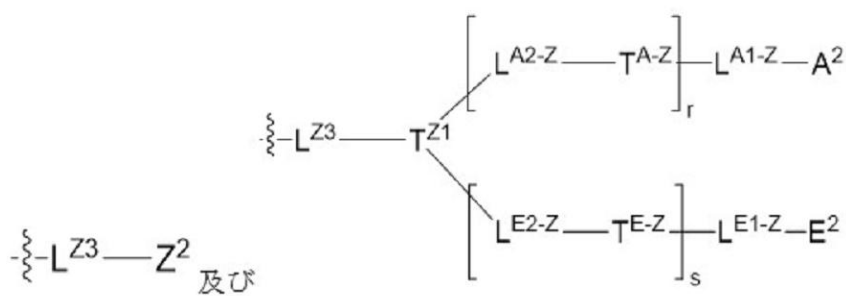
50

L^{E1} 及び L^{E2} は、それぞれ独立に式 I で定義される L^E であり；
 L^{Z1} 及び L^{Z2} は、それぞれ独立に式 I で定義される L^Z であり；
 R^A は、
 【化 6】



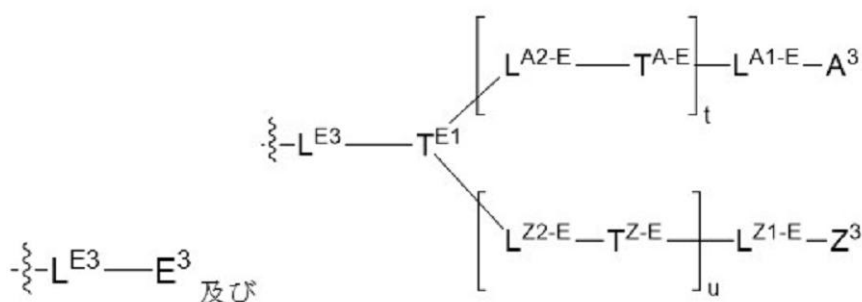
10

から選択され、
 R^Z は、
 【化 7】



20

から選択され、
 R^E は、
 【化 8】



30

から選択され、
 T^{A1} 、 T^{Z-A} 、 T^{E-A} 、 T^{Z1} 、 T^{A-Z} 、 T^{E-Z} 、 T^{E1} 、 T^{Z-E} 、 T^{A-E} はそれぞれ独立に式 I で定義される T であり、T、 T^{A1} 、 T^{Z-A} 、 T^{E-A} 、 T^{Z1} 、 T^{A-Z} 、 T^{E-Z} 、 T^{E1} 、 T^{Z-E} 及び T^{A-E} は、同じものであるかまたは異なるものであり；
 L^{A3} 、 L^{A1-Z} 、 L^{A2-Z} 、 L^{A1-E} 及び L^{A2-E} は、それぞれ独立に式 I で定義される L^A であり；
 L^{E3} 、 L^{E1-A} 、 L^{E2-A} 、 L^{E1-Z} 及び L^{E2-Z} は、それぞれ独立に式 I で定義される L^E であり；
 L^{Z3} 、 L^{Z1-A} 、 L^{Z2-A} 、 L^{Z1-E} 及び L^{Z2-E} は、それぞれ独立に式 I で定義される L^Z であり；

40

50

A^1 、 A^2 及び A^3 は、それぞれ独立に式 I で定義される A であり、 A^1 、 A^2 、 A^3 及び A は、同じものであるかまたは異なるものであり；

Z^1 、 Z^2 及び Z^3 は、それぞれ独立に式 I で定義される A であり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z は、同じものであるかまたは異なるものであり；

E^1 、 E^2 及び E^3 は、それぞれ独立に式 I で定義される E であり、 E^1 、 E^2 、 E^3 及び E は、同じものであるかまたは異なるものであり；また

m、n、o、p、q、r、s、t 及び u は、それぞれ独立に 0 及び 1 から選択され、ここで、 LA^3 、 LE^1-A 、 LE^2-A 、 LA^1-Z 、 LA^2-Z 、 LE^1-Z 、 LE^2-Z 、 LE^3 、 LA^1-E 及び LA^2-E の少なくとも一つは開裂可能リンカーである。）

の化合物である式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び／または溶媒和物を含む。

10

【0017】

本出願は、上記で定義した化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、ならびに一つ以上の放射性核種を含む放射性核種錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物をさらに含む。

【0018】

本出願は、一つ以上の上記化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、または一つ以上の上記放射性核種錯体もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、ならびに担体を含む組成物を含む。

20

【0019】

本出願は、一つ以上の上記化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、または一つ以上の上記放射性核種錯体もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、ならびに薬学的に許容される担体を含む組成物を含む。

【0020】

本出願はまた、以下を含むキットも含む：

一つ以上の上記化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、ならびに、一つ以上の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物を、それを必要とする対象に投与するための指示書。

30

【0021】

本出願は、以下を含むキットをさらに含む：

一つ以上の上記化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、ならびに、一つ以上の上記で定義した放射性核種、ならびに、任意に、一つ以上の化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物を、それを必要とする対象に、ならびに放射性同位元素を、それを必要とする対象に投与するための指示書。

【0022】

本出願は、以下を含むキットも含む：

一つ以上の上記放射性核種錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、ならびに一つ以上の化合物錯体を、それを必要とする対象に投与するための指示書。

40

【0023】

さらに、治療有効量の一つ以上の上記化合物、または一つ以上の上記放射性核種錯体、もしくはそれらの薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物を、それを必要とする対象に投与することを含む、疾患または障害を治療する方法が含まれる。

【0024】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は癌である。

【0025】

本出願はまた、細胞における増殖活性を阻害する方法であって、有効量の一つ以上の上

50

記化合物、または一つ以上の上記の放射性核種錯体、もしくはそれらの薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物を、細胞に投与することを含む方法を含む。

【0026】

本出願はまた、画像化有効量の一つ以上の上記化合物、または上記のような画像化に使用するための一つ以上の放射性核種錯体、またはそれらの薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物を投与し、放出されたガンマ線を検出する画像化技術を適用することによって、対象中の組織を画像化する方法を含む。

【0027】

本出願はまた、診断有効量の一つ以上の上記の化合物、または上記のような画像化に使用するための一つ以上の放射性核種錯体、またはそれらの薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物を投与し、放出されたガンマ線を検出する画像化技術を適用することによって、対象における癌の診断をする方法を含む。

10

【0028】

本出願の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、詳細な説明及び具体的な実施例は、本出願の実施形態を示す一方で、例示のためにのみ与えられるものであり、特許請求の範囲は、これらの実施形態によって限定されるべきではなく、全体として本明細書と一致する最も広い解釈が与えられるべきであることが理解されるべきである。

【0029】

次に、本出願の特定の実施形態について、添付図面を参照してより詳細に説明する。

20

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】PC3-PIP腫瘍を有するマウスにおける例示的錯体 $^{177}\text{Lu-I-21}$ の生体内分布を示す。

【図2】PC3-PIP腫瘍を有するマウスにおける例示的錯体 $^{177}\text{Lu-I-35}$ の生体内分布を示す。

【図3】例示的化合物 $^{177}\text{Lu-I-21}$ のex vivoマウス血漿安定性サンプルのradio-HPLCトレースを示す。

【図4】 $^{177}\text{Lu-C-6}$ のex vivoマウス血漿安定性サンプルのradio-HPLCトレースを示す。

30

【図5A】転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)患者の、 $^{68}\text{Ga-PSMA11}$ (ゴゼトチド)PET/CT画像(左パネル)、及び $^{111}\text{In-I-21}$ SPECT/CT画像(投与48時間後)(中パネル:前、右パネル:後)を示す。

【図5B】転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)患者の、 $^{68}\text{Ga-PSMA11}$ (ゴゼトチド)PET/CT画像(左パネル)、及び $^{111}\text{In-I-21}$ SPECT/CT画像(投与48時間後)(中パネル:前、右パネル:後)を示す。

【図5C】転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)患者の、 $^{68}\text{Ga-PSMA11}$ (ゴゼトチド)PET/CT画像(左パネル)、及び $^{111}\text{In-I-21}$ SPECT/CT画像(投与48時間後)(中パネル:前、右パネル:後)を示す。

【図5D】転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)患者の、 $^{68}\text{Ga-PSMA11}$ (ゴゼトチド)PET/CT画像(左パネル)、及び $^{111}\text{In-I-21}$ SPECT/CT画像(投与48時間後)(中パネル:前、右パネル:後)を示す。

40

【発明を実施するための形態】

【0031】

I. 定義

別段の記載がない限り、本項及び他の項に記載された定義及び実施形態は、当業者であれば理解できるように、本明細書に記載された本出願のすべての実施形態及び態様のうち、それらが適しているものに適用されることが意図されている。

【0032】

特許請求の範囲、要約、及び図面を含む本明細書に開示されたすべての特徴、ならびに

50

開示された方法またはプロセスにおけるすべてのステップは、かかる特徴及び／またはステップの少なくとも一部が相互に排他的である組み合わせを除き、任意の組み合わせで組み合わせることができる。特許請求の範囲、要約、図面を含む本明細書に開示された各特徴は、明示的に別段の記載がない限り、同一、同等、または類似の目的を果たす代替的な特徴で置き換えることができる。

【0033】

本出願及び請求項において使用される場合、「～を含む (comprising)」(及び「comprises」、「comprises」などのcomprisingの任意の形)、「～を有する (having)」(及び「have」、「has」などのhavingの任意の形)、「～を含む (including)」(及び「include」、「includes」などのincludingの任意の形)、または「～を含む (containing)」(及び「contain」、「contains」などのcontainingの任意の形)という語は、包括的またはオープンエンドであり、追加の、復唱されていない要素または工程ステップを除外するものではない。

10

【0034】

本明細書で使用される用語「～からなる (consisting)」及びその派生語は、記載された特徴、要素、成分、群、整数、及び／またはステップの存在を特定し、他の記載されていない特徴、要素、成分、群、整数、及び／またはステップの存在も除外する閉じた用語であることを意図している。

20

【0035】

本明細書において使用される場合、「本質的に～からなる」という用語は、記載された特徴、要素、成分、群、整数、及び／またはステップの存在、ならびにこれらの特徴、要素、成分、群、整数、及び／またはステップの基本的かつ新規な特性に重大な影響を与えないものの存在を規定することを意図している。

【0036】

本明細書で使用される用語「約 (about)」、「実質的に」、及び「約 (approximately)」は、最終結果が大きく変化しないような、修正された用語の妥当な量の偏差を意味する。これらの程度の用語は、この偏差が修飾する単語の意味を否定しない場合、または文脈が当業者にそうでないことを示唆しない限り、修飾された用語の少なくとも±5%の偏差を含むと解釈されるべきである。

30

【0037】

本出願で使用される場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、内容が明確に指示しない限り、複数形の参照を含む。例えば、「a compound」を含む実施形態は、一つの化合物、または二つ以上の追加の化合物を有する特定の態様を提示すると理解されるべきである。

【0038】

「追加の」または「第2の」成分または効果、例えば追加のまたは第2の化合物を含む実施形態では、本明細書で使用される第2の化合物は、他の化合物または第1の化合物とは異なる。「第3の」化合物は、他の化合物、第1の化合物、及び第2の化合物とは異なり、さらに列挙された化合物または「追加の」化合物も同様に異なる。

40

【0039】

本明細書で使用される用語「及び／または」は、列挙された項目が個々に、または組み合わせられて存在する、または使用されることを意味する。実際には、この用語は、列挙された項目の「少なくとも一つ」または「一つ以上」が使用されるか、または存在することを意味する。エナンチオマー、プロドラッグ、その塩及び／または溶媒和物に関する「及び／または」という用語は、本出願の化合物が、個々のエナンチオマー、プロドラッグ、塩及び水和物、ならびに例えば本出願の化合物の溶媒和物の塩の組み合わせとして存在することを意味する。

【0040】

本明細書で使用される用語「本出願 (the application) の化合物 (複

50

数可)」または「本出願 (the present application) の化合物 (複数可)」などは、式 I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I、I-J、I-K、I-L、I-A'、I-A' (a)、I-A' (b)、I-A' (c)、I-A' (d)、I-B'、I-C' 及び I-D' の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物を指す。

【0041】

本明細書で使用される用語「本出願の錯体 (complex)」または「本出願の錯体 (complexes)」などは、一つ以上の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物と、一つ以上の放射性核種とを含む錯体を指す。

【0042】

本明細書で使用される用語「本出願 (the application) の組成物」または「本出願 (the present application) の組成物」などは、本出願の化合物または錯体の 1 種以上を含む組成物を指す。

【0043】

本明細書で使用される用語「放射性リガンド」は、標的部分と放射性核種を含む化合物を指す。本出願の錯体は、放射性リガンドの例である。

【0044】

本明細書で使用される用語「放射性核種」は、放射性崩壊を起こすことができる任意の原子を指す。本明細書では、放射性核種という用語は、放射性核種、放射性同位元素、放射性同位体と同義に使用される。

【0045】

本明細書で使用される用語「適切な」とは、特定の化合物または条件の選択は、実施される特定の合成操作、形質転換される分子の同一性、及び／または化合物の特定の用途に依存するであろうが、その選択は当業者の技術の範囲内であることを意味する。

【0046】

本明細書では、当業者が使用する多くの化学用語や略語を使用する。それでもなお、選択した用語の定義は、明確性と一貫性のために提供される。

【0047】

本明細書で使用される用語「保護基」または「PG」などは、分子の別の部分を操作または反応させながら、分子の反応性部分における副反応を防ぐために、分子の反応性部分を保護またはマスクする化学部分を指す。操作または反応が完了した後、分子の残りの部分の品質を低下させない、または分解しない条件下で保護基を除去する。適切な保護基の選択は、当業者により行うことができる。多くの従来の保護基が当技術分野で知られており、例えば、“Protective Groups in Organic Chemistry”, McOmie, J. F. W. Ed., Plenum Press, 1973、Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999、及び Kocienski, P. Protecting Groups, 3rd Edition, 2003, Georg Thieme Verlag (The Americas) に記載されている。

【0048】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、それが単独で使用されるか他の基の一部として使用されるかにかかわらず、直鎖または分岐鎖の飽和アルキル基を意味する。参照されるアルキル基において可能な炭素原子の数は、接頭辞「C_{n1-n2}」によって示される。例えば、C₁₋₁₀アルキルという用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。すべてのアルキル基は、特に断りのない限り、任意にフッ素置換される。

【0049】

「アルキレン」という用語は、それが単独で使用されるか他の基の一部として使用されるかにかかわらず、直鎖または分岐鎖の飽和アルキレン基、すなわち、その末端の二つに

10

20

30

40

50

置換基を含む飽和炭素鎖を意味する。参照されるアルキレン基において可能な炭素原子の数は、接頭辞「 C_{n1-n2} 」によって示される。例えば、 C_{2-6} アルキレンという用語は、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキレン基を意味する。すべてのアルキレン基は、特に断りのない限り、任意にフッ素置換される。

【0050】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、それが単独で使用されるか他の基の一部として使用されるかにかかわらず、少なくとも一つの二重結合を含む直鎖または分枝鎖の不飽和アルキル基を意味する。参照されるアルキレン基において可能な炭素原子の数は、接頭辞「 C_{n1-n2} 」によって示される。例えば、 C_{2-6} アルケニルという用語は、2、3、4、5または6個の炭素原子、及び少なくとも1個の二重結合を有するアルケニル基を意味する。すべてのアルケニル基は、特に断りのない限り、任意にフッ素置換される。

10

【0051】

「アルケニレン」という用語は、それが単独で使用されるか他の基の一部として使用されるかにかかわらず、少なくとも一つの二重結合を含む直鎖または分枝鎖の不飽和アルキル基であって、その末端の二つに置換基を含むものを意味する。参照されるアルキレン基において可能な炭素原子の数は、接頭辞「 C_{n1-n2} 」によって示される。例えば、 C_{2-6} アルケニレンという用語は、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルケニレン基を意味する。すべてのアルケニレン基は、特に断りのない限り、任意にフッ素置換される。

20

【0052】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、それが単独で使用されるか他の基の一部として使用されるかにかかわらず、少なくとも一つの芳香族環を含み、6～20個の炭素原子を含む炭素環式基を指す。

【0053】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、それが単独で使用されるか他の基の一部として使用されるかにかかわらず、3～20個の炭素原子及び一つ以上の環を含む飽和炭素環式基を意味する。参照されるシクロアルキル基において可能な炭素原子の数は、数的接頭辞「 C_{n1-n2} 」によって示される。例えば、 C_{3-10} シクロアルキルという用語は、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

30

【0054】

本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、それが単独で使用されるか他の基の一部として使用されるかにかかわらず、原子の一つ以上がO、S及びNから選択されるヘテロ原子であり、残りの原子がCである、3～20個の原子を含む少なくとも一つの非芳香族環を含む環式基を指す。ヘテロシクロアルキル基は飽和または不飽和（すなわち、一つ以上の二重結合を含む）のいずれかである。ヘテロシクロアルキル基が接頭辞 C_{n1-n2} を含む場合、この接頭辞は、対応する炭素環式基中の炭素原子の数を示し、その環原子の一つ以上、好適には1～5つがO、S及びNから選択されるヘテロ原子で置換され、残りの原子はCである。

40

【0055】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、それが単独で使用されるか他の基の一部として使用されるかにかかわらず、原子の一つ以上がO、S及びNから選択されるヘテロ原子であり、残りの原子がCである、5～20個の原子を含む少なくとも一つのヘテロ芳香環を含む環式基を指す。ヘテロアリール基が接頭辞 C_{n1-n2} を含む場合、この接頭辞は、環原子の一つ以上、好適には1～5個が上記で定義されるヘテロ原子で置換されている、対応する炭素環式基における炭素原子の数を示す。ヘテロアリール基は任意にベンゾ縮合される。

【0056】

アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルキル基を含むす

50

すべての環状基は、一つまたは二つ以上の環を含む（すなわち多環式である）。環式基が二つ以上の環を含む場合、環は縮合されるか、架橋されるか、スピロ縮合されるか、または結合で連結され得る。

【0057】

本明細書で使用される「ベンゾ縮合」とは、ベンゼン環が他の環と縮合した多環式基を指す。

【0058】

第1の環が第2の環と「縮合されている」ことは、第1の環及び第2の環が、隣接する二つの原子を共有していることを意味する。

【0059】

第1の環が第2の環と「架橋されている」ことは、第1の環及び第2の環が、隣接していない二つの原子を共有していることを意味する。

【0060】

第1の環が第2の環と「スピロ縮環されている」ことは、第1の環及び第2の環が、その間に一つの原子を共有していることを意味する。

【0061】

本明細書で使用される「標的結合基」とは、それが結合する標的部位によって認識される部位を指す。

【0062】

本明細書で使用される「標的」または「標的部位」という用語は、標的結合基が結合できる細胞表面の受容体、例えば細胞表面受容体、抗原、例えば前立腺特異的膜抗原（PSMA）または他のタンパク質を意味する。

【0063】

本明細書で使用される「循環促進基」という用語は、本出願化合物の血中循環時間を増加させる化学構造である。

【0064】

本明細書で使用される「キレート基」という用語は、放射性核種を錯体化できるキレート剤のことである。

【0065】

本明細書で使用される「少なくとも3価である分岐基」という用語は、少なくとも3つの末端官能基を含み、各末端官能基が別の分子構造と連結する分子構造を指す。少なくとも3つの末端官能基は、同一であっても異なってもよい。

【0066】

本明細書で使用される「*in vivo*半減期」という用語は、対象に投与された化合物の半量が、対象の循環（例えば、血液）及び／または他の組織から排出されるのに必要な時間を指す。

【0067】

本明細書で使用される「半減期」という用語は、化合物の薬物動態学的特性を指し、対象への化合物投与後の化合物の平均生存時間の尺度である。半減期とは、対象に投与された化合物の半量が、対象の体内またはその特定の区画（例えば、血清または他の組織）から排出されるのに要する時間のことである。

【0068】

本明細書で使用される「*ex vivo*血漿中半減期」という用語は、血漿、例えばマウス血漿と混合された化合物の半量が、約37℃及び中性pHにおいて血漿内で、品質を低下されるのに要する時間を意味する。*ex vivo*血漿中半減期は、例えば放射性リガンドをマウス血漿中で、37℃で培養することにより測定することができる。希望する各時点で、サンプルの一定分量を取り出し、精製し、放射性検出器付きHPLCで分析する場合がある。これにより、完全なままの放射性リガンドの残存率を測定し、これをプロットして*ex vivo*血漿中半減期の指標とすることができる。

【0069】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される「リンカー基」という用語は、二つ以上の他の分子構造を連結する任意の分子構造を指す。

【0070】

本明細書で使用される「非開裂性リンカー基」という用語は、二つ以上の他の分子構造と一緒に結合し、非開裂性部分を構成する任意の分子構造を指す。非開裂性リンカー基は、連結されるべき分子の相補的官能基と反応して非開裂性部位を形成する官能基を、それぞれの末端に含む。本出願の化合物が二つ以上の非開裂性リンカーを含む場合、各非開裂性リンカーは独立した非開裂性リンカーであり、一つ以上の非開裂性リンカーは、同じであっても異なってもよい。

【0071】

本明細書で使用される「開裂可能リンカー」という用語は、二つ以上の他の分子構造と一緒に結合し、少なくとも一つの開裂可能部分を含む、任意の分子構造を指す。開裂可能リンカー基は、連結されるべき分子の相補的な官能基と反応して、非開裂または開裂可能部分を形成する官能基を、それぞれの末端に含む。本出願の化合物が二つ以上の開裂可能リンカーを含む場合、各開裂可能リンカーは独立した開裂可能リンカーであり、一つ以上の開裂可能リンカーは、同じであっても異なってもよい。

【0072】

本明細書で使用される「非開裂性部分（複数可）」という用語は、酸、塩基、還元剤、酸化剤及び酵素の一つ以上による分解に抵抗する化学官能基を指す。非開裂部位は、概して開裂に対して安定であるが、例えば、化合物または非開裂部位を含む化合物の部分が標的部位に送達または輸送された後、一定時間後に、細胞、組織または器官内の酵素または生理学的条件によって開裂可能である場合がある。

【0073】

本明細書で使用される「開裂可能部分（複数可）」という用語は、酸、塩基、還元剤、酸化剤、酵素の一つ以上によって分解される化学官能基を指す。

【0074】

本明細書で使用される「開裂に対して安定な」または「分解に抵抗する」という用語は、化学的官能基を含む化合物をマウス血漿と混合させた後、少なくとも約48時間後に、その約5%未満が約37℃のマウス血漿中で分解される化学的官能基を指す。

【0075】

本明細書において開裂可能部分に関連して使用される「分解された」または「開裂可能な」という用語は、開裂可能部分を含む化合物をマウス血漿と混合させた後、少なくとも約48時間後に、開裂可能部分の約5%より多くが、約37℃のマウス血漿中で分解されることを意味する。

【0076】

本明細書で使用される「アミノ酸残基」という用語は、カルボキシル基の「-OH」とアミノ基の「H」部分を除いたアミノ酸を指す。

【0077】

本明細書で使用される「アミノ酸」という用語は、カルボキシル（-CO₂H）官能基とアミン（-NH₂）官能基を含む化合物である。

【0078】

本明細書で使用される場合、「非天然アミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸ではなく、合成的に、または天然アミノ酸の修飾によって得られるアミノ酸を指す。

【0079】

本明細書で使用される「天然に存在するアミノ酸」という用語は、天然に存在し、遺伝暗号によってコードされているアミノ酸、及びコードされているアミノ酸が後に *in vivo* で修飾されたアミノ酸を指す。

【0080】

「少なくとも一つ」という用語は、項目の前にある場合は、その項目の単一の要素を、または項目のリストの前にある場合は、その項目の単一の要素及びそれらの項目の任意の

10

20

30

40

50

組み合わせを指す。例えば、「a、b、cのうち少なくとも一つ」は、a、b、c、a-b、a-c、b-c及びa-b-c、ならびに同じ要素の倍数との組み合わせ（例えば、a-a、a-a-a、a-a-b、a-a-c、a-b-b、a-c-c、b-b、b-b-b、b-b-c、c-c及びc-c-c、またはa、b、cの任意の他の順序）を網羅することを意図している。

【0081】

本明細書で使用され、当技術分野でよく理解されているように、「治療すること」または「治療」という用語は、臨床結果を含む有益なまたは所望の結果を得るための取り組み方を意味する。有益なまたは所望の臨床的結果には、一つ以上の症状または状態の緩和または改善、疾患の範囲の減少、安定した（すなわち、悪化していない）疾患の状態、疾患の広がり、防止、疾患の進行の遅延または緩徐化、疾患の状態の改善または緩和、疾患の再発の減少、及び検出可能または検出不可能にかかわらず寛解（部分的または全体的であるかを問わない）が含まれるが、これらに限定されない。「治療すること」及び「治療」はまた、治療を受けなかった場合に予想される生存期間と比較して、生存期間を延長することも意味し得る。初期の癌を有する対象は、例えば、進行を予防するために治療されることができ、または、寛解状態にある対象は、再発を予防するために、本出願の化合物または組成物で治療され得る。治療方法は、治療有効量の本出願化合物の一種以上を対象に投与することを含み、任意に単回投与からなるか、またはその代わりに一連の投与を含む。

10

【0082】

疾患、障害または病態を「緩和する」とは、疾患を治療しない場合と比較して、疾患、障害または病態の程度及び／または望ましくない臨床症状が軽減されること、及び／または進行の時間的経過が遅くなるか、または長くなることを意味する。

20

【0083】

本明細書で使用される「予防すること (preventing)」、「予防 (prevention)」または「予防 (prophylaxis)」、あるいはそれらの同義語は、患者が疾患、障害または病態に罹患する、あるいは疾患、障害または病態に関連する症状を発現するリスクまたは確率を減少させることを意味する。

【0084】

本明細書で使用される場合、「治療上有効な量」という用語は、所望の結果を得るのに必要な投与量及び期間において有効な、本出願の化合物もしくは一つ以上の化合物、または本出願の錯体もしくは一つ以上の錯体の量を意味する。

30

【0085】

本出願の一つ以上の錯体に関連して使用される場合、「画像化有効量」という用語は、錯体を対象に投与され、錯体から放出される放射線が陽電子放出断層撮影法（「PET」）、または単一光子放出断層撮影法（「SPECT」）、またはオトリラジオグラフィー、またはex vivoもしくはin vitro結合アッセイを用いて検出される場合に、可視画像を生成するのに十分な錯体の量をいう。

【0086】

本明細書で使用される場合、「診断有効量」という用語は、例えば、評価される特定の状態の診断を含む、所望の診断効果を達成するのに必要な投与量及び期間において有効な、本出願の化合物もしくは一つ以上の化合物、または本出願の錯体もしくは一つ以上の錯体の量を意味する。

40

【0087】

本明細書で使用される「投与される」という用語は、本出願の一つ以上の化合物、錯体または組成物の画像化上、診断上及び／または治療上有効な量を、細胞、組織、器官または対象に投与することを意味する。

【0088】

本明細書で使用される「癌」という用語は、細胞増殖性の疾患状態を指す。

【0089】

50

本明細書で使用される「対象」という用語は、哺乳類を含む動物界のすべての一員を含み、好適にはヒトを指す。したがって、本出願の方法及び用途は、ヒトの治療及び獣医学的用途の両方に適用可能である。

【0090】

本明細書で用いる「細胞」という用語は、単一細胞または複数の細胞を指し、細胞培養物中または対象中の細胞を含む。

【0091】

「薬学的に許容される」という用語は、対象、例えばヒトの治療に適合することを意味する。

【0092】

「薬学的に許容される担体」とは、非毒性の溶媒、分散剤、賦形剤、アジュバントなど、医薬組成物、すなわち対象に投与可能な剤形の形成を可能にするために、有効成分と混合される物質を意味する。

【0093】

「薬学的に許容される塩」とは、対象の治療に適した、またはそれに適合する、酸付加塩または塩基付加塩のいずれかを意味する。

【0094】

対象の治療に適した、またはそれに適合する酸付加塩は、任意の塩基性化合物の無毒性の有機または無機の酸付加塩である。

【0095】

対象の治療に適した、またはそれに適合する塩基付加塩は、任意の酸性化合物の無毒性の有機または無機の塩基付加塩である。

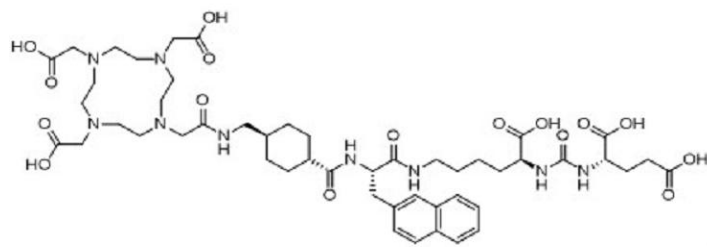
【0096】

本明細書で使用される「溶媒和物」という用語は、適切な溶媒の分子が結晶格子に取り込まれた化合物、または化合物の塩及び／またはプロドラッグを意味する。適切な溶媒とは、投与量において生理学的に許容されるものである。

【0097】

本明細書で使用される「PSMA-617」、「Vipivotide tetra xetan」、「DOTA-Trx-2NaLeKuE」、または「C-1」という用語は、化学名：((S)-1-カルボキシ-5-((S)-3-(ナフタレン-2-イル)-2-((1r, 4S)-4-((2-(4, 7, 10-トリス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1-イル)アセトアミド)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド)プロパンアミド)ペンチル)カルバモイル)-L-グルタミン酸テトラ(トリフルオロ酢酸)を有し、以下の化学式を有する化合物を指す：

【化9】



【0098】

本明細書で使用される「HTK01169」または「4pIBA-Glu-Lys(DOTA)-Trx-2NaLeKuE」という用語は、以下の化学式を有する化合物を指す：

10

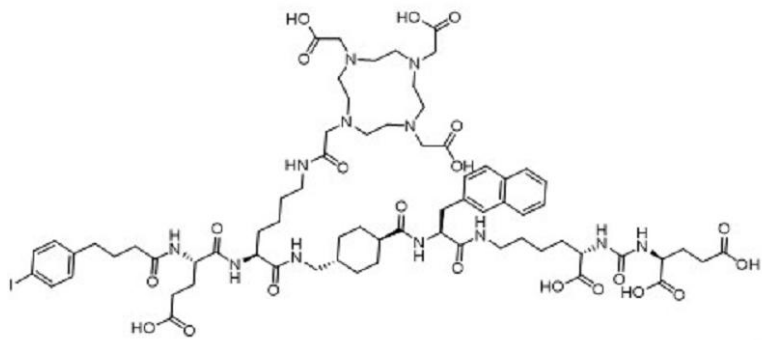
20

30

40

50

【化 1 0】

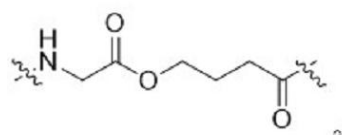


10

【0 0 9 9】

本明細書で使用する「E S L 1」という用語は、以下の化学式を有する開裂可能リンカー基を指す：

【化 1 1】

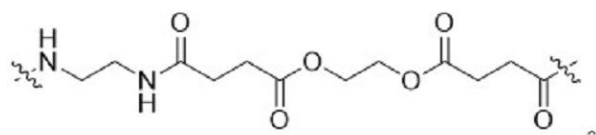


20

【0 1 0 0】

本明細書で使用する「E S L 2」という用語は、以下の化学式を有する開裂可能リンカー基を指す：

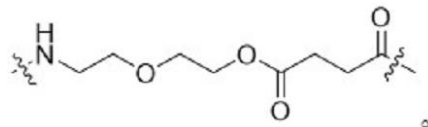
【化 1 2】



【0 1 0 1】

本明細書で使用する「E S L 3」という用語は、以下の化学式を有する開裂可能リンカー基を指す：

【化 1 3】

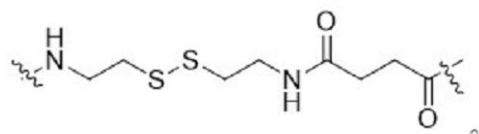


30

【0 1 0 2】

本明細書で使用する「S S L 1」という用語は、以下の化学式を有する開裂可能リンカー基を指す：

【化 1 4】



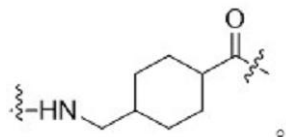
40

【0 1 0 3】

本明細書で使用する「T r X」という用語は、以下の化学式を有するリンカー基を指す：

50

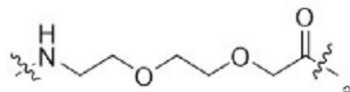
【化 1 5】



【0 1 0 4】

本明細書で使用される「O E G」という用語は、以下の化学式を有するリンカー基を指す：

【化 1 6】

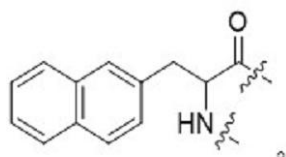


10

【0 1 0 5】

本明細書で使用される「2 N a I」という用語は、以下の化学式を有するリンカー基を指す：

【化 1 7】

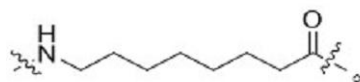


20

【0 1 0 6】

本明細書で使用される「A o c」という用語は、以下の化学式を有するリンカー基を指す：

【化 1 8】

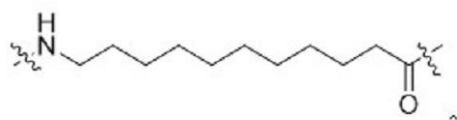


30

【0 1 0 7】

本明細書で使用される「A u n」という用語は、以下の化学式を有するリンカー基を指す：

【化 1 9】

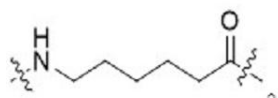


40

【0 1 0 8】

本明細書で使用される「A v a」という用語は、以下の化学式を有するリンカー基を指す：

【化 2 0】

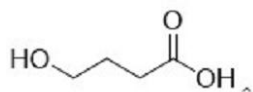


【0 1 0 9】

50

本明細書で使用される用語「4 h B A」は、化学名 4-ヒドロキシブタン酸を有し、以下の化学式を有するリンカー基化合物を指す：

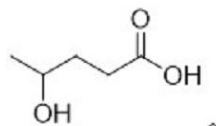
【化 2 1】



【0 1 1 0】

本明細書で使用される「4 h P A」という用語は、化学名 4-ヒドロキシペンタン酸を有し、以下の化学式を有するリンカー基化合物を指す：

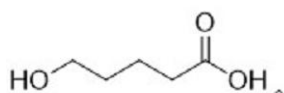
【化 2 2】



【0 1 1 1】

本明細書で使用される「5 h P A」という用語は、化学名 6-ヒドロキシペンタン酸を有し、以下の化学式を有するリンカー基化合物を指す：

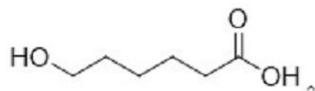
【化 2 3】



【0 1 1 2】

本明細書で使用される「6 h P A」という用語は、化学名 6-ヒドロキシヘキサン酸を有し、以下の化学式を有するリンカー基化合物を指す：

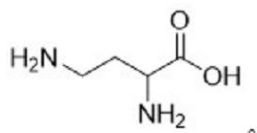
【化 2 4】



【0 1 1 3】

本明細書で使用される「D A B」という用語は、化学名 2, 4-ジアミノ酪酸を有し、以下の化学式を有するリンカー基化合物を指す：

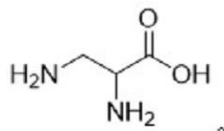
【化 2 5】



【0 1 1 4】

本明細書で使用される「D A P」という用語は、化学名 2, 3-ジアミノプロピオン酸を有し、以下の化学式を有するリンカー基化合物を指す：

【化 2 6】



10

20

30

40

50

【0115】

記号

【化27】

~~~~~

は、結合を横切って垂直に描かれた場合、化学基の共有結合点を示す。

【0116】

例えば、本出願の治療方法、用途、組成物、パッケージ及び／またはキットに関して使用される場合、対象、例えば「それを必要とする」対象とは、本出願の一つ以上の化合物もしくは錯体、またはそれらの薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物の投与から利益を得るであろう対象である。

10

【0117】

#### II. 本出願の化合物及び錯体

本出願は、細胞表面受容体を標的とする改良された放射性リガンド、放射性リガンドの調製方法、及び標的細胞を標的化及び／または阻害するためのそれらの使用方法に関する。特に、本出願は、循環促進基、標的化部位、放射性核種及び開裂可能リンカーを含む放射性リガンド及びその組成物に関する。本発明者らは、本明細書に記載の放射性リガンドが、標的外の正常臓器への蓄積を最小限に維持しながら、標的細胞における放射性核種の取り込みをより多くすることを示した。正常臓器としては、腎臓及び血液が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0118】

放射性リガンドにアルブミン結合モチーフのような循環促進基を導入する場合、そのようなモチーフの化学構造は、得られる放射性リガンドの標的受容体への結合親和性、例えば *in vivo* 生体内分布、腫瘍による放射性核種の取り込み、及び腫瘍と腎臓との間の放射性核種の取り込み比に影響を与える可能性がある。したがって、放射性リガンド分野におけるアルブミン結合剤の問題点は、腫瘍と腎臓の間の取り込み比が悪くなることである。これは、例えば、PSMA-617 (C-1) と比較した場合、HTK01169 (C-2)、PSMA-ABL-56 (C-10) または別の既知化合物 C-9 の間に見られる。

30

【0119】

正常臓器への放射性核種の曝露量を最小限に抑え、放射性リガンドを非標的受容体発現細胞に蓄積しにくい代謝物に意図的に分解するために、本発明者らは放射性リガンド化合物に開裂可能リンカーを導入した。当技術分野における薬物錯体の概念とは異なり、本出願の放射性リガンド化合物の開裂プロセスは、標的腫瘍部位ではなく、血漿中及び全身で起こるように意図的に設計されている。そのような開裂プロセスは、特定の腫瘍濃縮酵素、または腫瘍微小環境内の特有の化学的条件に依存しない。したがって、そのような設計は、予想される開裂動態にかなりの影響を与える可能性のある腫瘍の不均一性の性質の影響を回避し、体内での薬物（放射性核種）分布プロファイルの患者間変動を最小限に抑えることを保証する。

40

【0120】

例えば、PC3-PIP腫瘍を有するマウスにおいてHTK01169 (C-2) と比較した場合のI-2、I-11、I-18、I-21、I-34、I-43のような本出願の例示的化合物、及びLNCap腫瘍を有するマウスにおいてABL-56 (C-10) またはC-9と比較した場合のI-18、I-21、I-67及びI-69のような本出願の例示的化合物によって例示されるように、本発明者らは、アルブミン結合モチーフを有する放射性リガンドに開裂可能リンカーを導入することにより、高い腫瘍取り込みを維持しながら、腫瘍と腎臓の間の取り込み比が改善されることを示した（例えば、表34参照）。

【0121】

50

さらに、PC3-PIP腫瘍を有するマウスにおけるI-21対I-2、I-11またはI-18対I-3のような本出願の例示的化合物、及びLNCap腫瘍を有するマウスにおけるI-21対I-67及びI-18対I-69によって例示されるように、本発明者らは、HTK01169 (C-2) 中の4-pIBAのような放射性リガンド分野でしばしば使用されるアルブミン結合剤と比較した場合、アルブミン結合モチーフとして長鎖脂肪酸を使用することは、その受容体に対する*in vitro*結合親和性の低下を示すにもかかわらず、改善された生体内分布プロファイリング、例えば、増進された腫瘍取り込み、及び改善されたまたは同等の腫瘍と腎臓との間の取り込み比、を提供する（例えば、表34を参照）。

#### 【0122】

さらに、本発明者らは、例えば、アルブミン結合部位及びキレートの位置に対する開裂可能リンカーの配置位置の違いも、*in vivo*で、放射性核種の異なる生体内分布プロファイルをもたらすことを示した。例えば、PSMA標的放射性リガンドの場合、キレート（放射性核種）及び標的結合基の両方を有する断片を特異的に放出するエステル（複数可）などの開裂可能部分を含む化合物は、開裂してキレート（放射性核種）のみを含む断片を放出するエステルなどの開裂可能部分を含む化合物よりも、より優れた生体内分布プロファイルと腫瘍取り込みを示した。このような嗜好性は、アルブミン結合剤の種類には依存しない。当業者であれば、放射性リガンドを特異的に取り込み得る正常臓器が存在する場合、キレート（放射性核種）と標的化結合基の両方を有する断片の放出は、非標的化キレート（放射性核種）の放出に対して、より良好な腫瘍／非標的比を生じないはずであると予想するかもしれない。しかしながら、PC3-PIP腫瘍を有するマウスにおける例示的化合物I-2及びI-3、ならびにPC3-PIPまたはLNCap腫瘍を有するマウスにおけるI-21対I-18で例示されるように、本発明者らは、高い腫瘍取り込みを維持しながら、投与後24時間または96時間で、腫瘍対非腫瘍比の2～8倍の増加を観察した（表34）。

#### 【0123】

前述のエステルなどの開裂性部位に付言すると、開裂速度及び生体内分布プロファイルは、アルブミン結合部位などの循環促進基の性質、によっても影響を受ける、アルブミン結合部位などの循環促進基からエステルなどの開裂可能部分（複数可）までの間の距離、放射性核種キレート基からエステルなどの開裂可能部分（複数可）までの間の距離、エステルに隣接する残基、エステルの配向、及びエステルなどの開裂可能部分の数によっても影響を受ける（表3）。

#### 【0124】

したがって、本出願には、一つ以上の循環促進基、一つ以上の標的結合基、一つ以上のキレート基、及び少なくとも3価である分岐基を少なくとも一つ含む化合物、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物が含まれ、ここで、少なくとも3価である分岐基は、少なくとも一つの標的結合基に直接または第1の非開裂性リンカーを介して、少なくとも一つの循環促進基に直接、第2の非開裂性リンカーを介して、または第1の開裂可能リンカーを介して、及び少なくとも一つのキレート基に直接、第3の非開裂性リンカーを介して、または第2の開裂可能リンカーを介して連結しており、ただし少なくとも3価である分岐基が、第1の開裂可能リンカーを介して少なくとも一つの循環促進基に連結されているか、または少なくとも3価である分岐基が、第2の開裂可能リンカーを介して少なくとも一つのキレート基に連結されているものとする。

#### 【0125】

いくつかの実施形態では、循環促進基は、アルブミン結合基及びポリエチレングリコール鎖から選択される。いくつかの実施形態では、循環促進基はアルブミン結合基である。

#### 【0126】

いくつかの実施形態では、標的結合基は細胞、任意選択で癌細胞に結合している。した

10

20

30

40

50

がって、いくつかの実施形態では、標的結合基は腫瘍結合基である。いくつかの実施形態では、標的結合基は、細胞表面上の抗原または他のタンパク質、例えば細胞表面受容体に結合している。いくつかの実施形態では、標的結合基は、前立腺特異的膜抗原（P S M A）結合基、グルカゴン様ペプチド-1受容体（G L P-1 R）結合基、グルコース依存性インスリノトリピックポリペプチド（胃抑制ポリペプチド；G I P）受容体（G I P-R）結合基、葉酸受容体（F R）結合基、コレシストキニン-2受容体（C C K 2 R）結合基、ガストリン放出ペプチド受容体（G R P R）結合基、ソマトスタチン受容体2（S S T R 2）結合基、及びニューロテンシン受容体1（N T R 1）結合基、ニューロペプチドY受容体1型（Y 1 R）結合基、ネクチン-4結合基、デルタ様リガンド3（D L L 3）結合基、上皮細胞接着分子（E p C A M）結合基、腫瘍関連カルシウムシグナル伝達物質2（T r o p-2）結合基、インスリン様成長因子-1（I G F-1）受容体結合基、ヒト上皮成長因子受容体2（H E R 2）結合基である。いくつかの実施形態では、標的結合基はP S M A結合基である。

10

#### 【0127】

いくつかの実施形態では、循環促進基はアルブミン結合基であり、標的結合基はP S M A結合基である。

#### 【0128】

いくつかの実施形態では、少なくとも3価である分岐基は、少なくとも一つの標的結合基に直接または第1の非開裂性リンカーを介して連結されており、少なくとも一つの循環促進基に第1の開裂性リンカーを介して連結されており、及び少なくとも一つのキレート基に直接または第3の非開裂性リンカーを介して連結されている。いくつかの実施形態では、少なくとも3価である分岐基は、少なくとも一つの標的結合基に直接または第1の非開裂性リンカーを介して連結されており、少なくとも一つの循環促進基に第1の開裂性リンカーを介して連結されており、及び少なくとも一つのキレート基に直接連結されている。

20

#### 【0129】

いくつかの実施形態では、少なくとも3価である分岐基は、少なくとも一つの標的結合基に直接または第1の非開裂性リンカーを介して連結されており、少なくとも一つの循環促進基に直接または第2の非開裂性リンカーを介して連結されており、及び少なくとも一つのキレート基に第2の開裂性リンカーを介して連結されている。

30

#### 【0130】

いくつかの実施形態では、化合物は、約4時間～約360時間、約6時間～約144時間、約12時間～約120時間、約18時間～約108時間、または約24時間～約96時間の、約37℃におけるマウス血漿中のe x v i v o半減期を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、約37℃におけるマウス血漿中のe x v i v o半減期が約24時間～約96時間である。

#### 【0131】

いくつかの実施形態では、第1、第2及び第3の非開裂性リンカーは分解に抵抗し、第1、第2及び第3の非開裂性リンカーは、マウス血漿への化合物投与後少なくとも約4時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、少なくとも約16時間、少なくとも約32時間、または少なくとも約48時間後に、e x v i v oマウス血漿中で5%未満、4%未満、3%未満、または2%未満分解される。

40

#### 【0132】

いくつかの実施形態では、第1、第2及び第3の非開裂性リンカーは分解に抵抗し、群を構成する化合物は、マウス血漿への投与後少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、少なくとも約16時間、少なくとも約24時間、または少なくとも約32時間後に、マウス血漿中で5%未満、4%未満、3%未満、または2%未満分解される。

#### 【0133】

いくつかの実施形態では、第1、第2及び第3の非開裂性リンカーは、生理的条件下で少なくとも約2～約8時間、少なくとも約4時間～約16時間、少なくとも約12時間～

50

約 24 時間、少なくとも約 1 日～約 5 日、または少なくとも約 5 日～約 10 日間、分解に抵抗する。

【0134】

いくつかの実施形態では、第 1、第 2 及び第 3 の非開裂性リンカーはそれぞれ独立に、一つ以上の非開裂性部分を含む。いくつかの実施形態では、第 1、第 2 及び第 3 の非開裂性リンカーはそれぞれ、酸、塩基、還元剤、酸化剤及び酵素のうち的一方以上による分解に抵抗する、一つ以上の非開裂性部分を含む。

【0135】

いくつかの実施形態では、第 1、第 2 及び／または第 3 の非開裂性リンカーはそれぞれ、酸及び塩基のうち的一方以上による分解に抵抗する、一つ以上の非開裂性部分を含む。したがって、いくつかの実施形態では、第 1、第 2 及び／または第 3 の非開裂性リンカーは、血漿中での分解に抵抗する。いくつかの実施形態では、第 1、第 2 及び／または第 3 の非開裂性リンカーは、基を含む化合物の血漿への投与後 24 時間未満または少なくとも約 24 時間から、少なくとも約 2～約 8 時間、少なくとも約 4 時間～約 16 時間、少なくとも約 12 時間～約 24 時間、少なくとも約 1 日～約 5 日、少なくとも約 5 日～約 10 日下、約 37℃の *ex vivo* 血漿中で分解に抵抗する、一つ以上の非開裂性部分を含む。

10

【0136】

いくつかの実施形態では、第 1、第 2 及び第 3 の非開裂性リンカーは、酵素による分解に独立に抵抗する、一つ以上の非開裂性部分を含む。

【0137】

20

いくつかの実施形態では、第 1、第 2 及び第 3 の非開裂性リンカーは、アミン結合、エーテル結合、チオエーテル結合、アミド結合、尿素結合、チオ尿素基、チオアミド基またはトリアゾール基から選択される、分解に抵抗する一つ以上の非開裂性部分を含む。いくつかの実施形態では、トリアゾール基はクリックケミストリーを用いて調製される。

【0138】

いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 の開裂可能リンカーは、*ex vivo* マウス血漿中で分解され、マウス血漿中約 37℃で約 4 時間～約 360 時間、約 6 時間～約 144 時間、約 12 時間～約 120 時間、約 18 時間～約 108 時間、または約 24 時間～96 の *ex vivo* マウス血漿中半減期を有する。

【0139】

30

いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 の開裂可能リンカーは、*ex vivo* マウス血漿中で分解され、開裂可能リンカーの約 5%、約 6%、約 7%、約 8%、約 9% または約 10% 超が、マウス血漿中約 37℃で約 48～約 96 時間後、または約 60～約 96 時間後に分解される。

【0140】

いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 の開裂可能リンカーはそれぞれ、酸、塩基、還元剤、酸化剤及び酵素のうち的一方以上によって分解される、一つ以上の開裂可能部分を含む。

【0141】

いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 の開裂可能リンカーはそれぞれ、酵素によって分解される、一つ以上の開裂可能部分を含む。

40

【0142】

いくつかの実施形態では、一つ以上の開裂可能部分は、エステル基、ジスルフィド結合、チオエステル基、カルバメート基、カーボネート基、ヒドラゾン結合、ケトキシム結合またはアルドキシム結合などのオキシム結合、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から、独立に選択される。

【0143】

いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 の開裂可能リンカーは、酸及び塩基のうち的一方以上によって分解可能な、一つ以上の開裂可能部分を含む。したがって、いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 の開裂可能リンカーは、循環血液及びマウス血漿などの *ex*

50

v i v o 血漿中で分解される。

【0144】

したがって、いくつかの実施形態では、第1及び第2の開裂可能リンカーは、それぞれ独立に、循環血液及びe x v i v o 血漿中で開裂可能な、少なくとも一つの開裂可能部分を含む。いくつかの実施形態では、第1及び第2の開裂可能リンカーは、独立に、循環血液及びe x v i v o 血漿中で開裂可能な、1～4個の開裂可能部分を含む。いくつかの実施形態では、第1及び第2の開裂可能リンカーは、独立に、循環血液及びe x v i v o 血漿中で開裂可能な、1～3個の開裂可能部分を含む。いくつかの実施形態では、第1及び第2の開裂可能リンカーは、独立に、循環血液及びe x v i v o 血漿中で開裂可能な、1～2個の開裂可能部分を含む。いくつかの実施形態では、第1及び第2の開裂可能リンカーは、独立に、循環血液及びe x v i v o 血漿中で開裂可能な一つの開裂可能部分を含む。いくつかの実施形態では、第1及び第2の開裂可能リンカーは、それぞれ独立に、e x v i v o マウス血漿中で開裂可能であり、マウス血漿への化合物の投与後、少なくとも約4時間～約360時間、約6時間～約144時間、約12時間～約120時間、約18時間～約108時間、または約24時間～約96時間の、約37℃におけるe x v i v o マウス血漿中半減期を有する、少なくとも一つの開裂可能部分を含む。

10

【0145】

いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物（任意選択で、第1及び第2の開裂可能リンカー）は、1～4個の開裂可能部分を含む。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物（任意選択で、第1及び第2の開裂可能リンカー）は、1～3個の開裂可能部分を含む。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物（任意選択で、第1及び第2の開裂可能リンカー）は、3個の開裂可能部分を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、二つの開裂可能部分を含む。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物（任意選択で、第1及び第2の開裂可能リンカー）は、1個または2個の開裂可能部分を含む。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物（任意選択で、第1及び第2の開裂可能リンカー）は、1個の開裂可能部分を含む。

20

【0146】

第1、第2及び第3の非開裂性リンカーは開裂可能部分を含まない一方、開裂可能リンカーについては、非開裂性部分をさらに含むことも可能な場合があることが、当業者には理解されよう。非開裂性リンカー基は、連結されるべき分子の相補的な官能基と反応して、非開裂性部分を形成する官能基をそれぞれの末端に含むことが、当業者には理解されよう。

30

【0147】

非開裂性リンカー及び開裂性リンカーは、連結（例えば、官能基）を介して二つ以上の分子構造を結合させること、及び非開裂性リンカーについては、リンカーと結合されるべき分子との間の連結は非開裂性であり、また開裂性リンカーについては、開裂性リンカーと結合されるべき分子との間の連結も開裂性であり得ることが、当業者にはさらに理解されよう。

40

【0148】

さらに、少なくとも3価である分岐基は、連結されるべき少なくとも3つの分子のそれぞれの相補的な官能基と反応する官能基を各末端上に含むことが、当業者には理解されよう。いくつかの実施形態では、少なくとも3価である分岐基は、これらの基の任意の一つ、または第1、第2及び／または第3の非開裂性リンカー、及び／または第1及び第2の開裂可能リンカーに直接結合している場合に、循環促進基、標的結合基、及び／またはキレート基の相補的な官能基と反応する官能基を各末端上に含む。

【0149】

当業者にはさらに、少なくとも3価である分岐基は、循環促進基、標的結合基、及び／またはキレート基に、または第1、第2及び／または第3の非開裂性リンカーに、及び／

50

または第1及び第2の開裂可能リンカーに、連結（例えば、官能基）を介して連結していること、第1、第2及び／または第3の非開裂性リンカーまたは標的結合基に結合している場合には、少なくとも3価である分岐基と、第1、第2及び／または第3の非開裂性リンカーまたは結合されるべき標的結合基との間の連結は非開裂性であること、そして、第1及び／または第2の開裂可能リンカー、循環促進基及び／または標的結合基に結合している場合には、少なくとも3価である分岐基と、第1及び／または第2の開裂可能リンカー、循環促進基及び／または標的結合基との間の連結は、非開裂性または開裂可能であることが理解されよう。

【0150】

いくつかの実施形態では、少なくとも3価である分岐基は、少なくとも第1の末端官能基、第2の末端官能基、及び第3の末端官能基を含み、それらはそれぞれ、標的結合基に直接または第1の非開裂性リンカーを介して、循環促進基に直接または第2の非開裂性リンカーを介して、または第1の開裂性リンカーを介して、及びキレート基に直接または第3の非開裂性リンカーを介して、または第2の開裂性リンカーを介して連結している。

10

【0151】

いくつかの実施形態では、非開裂性リンカー基（例えば、第1の非開裂性リンカー、第2の非開裂性リンカー、及び第3の非開裂性基）、及び開裂可能リンカー基（例えば、第1の開裂可能リンカー基及び第2の開裂可能リンカー基）は、任意選択的に、それぞれの末端上の官能基に加えて、一つの標的結合基、一つの循環促進基、または一つのキレート基に加えて、連結されるべき分子の相補的な官能基と反応する官能基を含む。いくつかの実施形態では、標的結合基、循環促進基またはキレート基に加えて、分子は他の標的結合基、循環促進基及び／またはキレート基、及び／または他の開裂可能または非開裂性リンカーである。

20

【0152】

いくつかの実施形態では、第1の非開裂性リンカーは、第2の標的結合基を分岐基にさらに連結しており、第2の非開裂性リンカーまたは第1の開裂可能リンカーは、第2の循環促進基を分岐基にさらに連結しており、及び／または第3の非開裂性リンカーまたは第2の開裂可能リンカーは、第2のキレート基を分岐基に連結している。いくつかの実施形態では、第1の非開裂性リンカーは、第2の標的結合基を分岐基にさらに連結している。いくつかの実施形態では、第2の非開裂性リンカーまたは第1の開裂可能リンカーは、第2の循環促進基を分岐基にさらに連結している。いくつかの実施形態では、第3の非開裂性リンカーまたは第2の開裂可能リンカーは、第2のキレート基を分岐基に連結している。

30

【0153】

いくつかの実施形態では、第1の非開裂性リンカーは、別のキレート基及び／または循環促進基を分岐基にさらに連結しており、第2の非開裂性リンカーまたは第1の開裂可能リンカーは、別の標的結合基及び／またはキレート基を分岐基にさらに連結しており、及び／または第3の非開裂性リンカーまたは第2の開裂可能リンカーは、別の循環促進基及び／または標的結合基を分岐基に連結している。いくつかの実施形態では、第1の非開裂性リンカーは、別のキレート基及び循環促進基を分岐基にさらに連結しており、第2の非開裂性リンカーまたは第1の開裂可能リンカーは、別の標的結合基及びキレート基を分岐基にさらに連結しており、及び／または第3の非開裂性リンカーまたは第2の開裂可能リンカーは、別の循環促進基及び標的結合基を分岐基に連結している。いくつかの実施形態では、第1の非開裂性リンカーは、第2のキレート基及び第2の循環促進基を分岐基にさらに連結している。いくつかの実施形態では、第2の非開裂性リンカーまたは第1の開裂可能リンカーは、第2の標的結合基及び第2のキレート基を分岐基にさらに連結している。いくつかの実施形態では、第3の非開裂性リンカーまたは第2の開裂可能リンカーは、第2の循環促進基及び第2の標的結合基を分岐基に連結している。

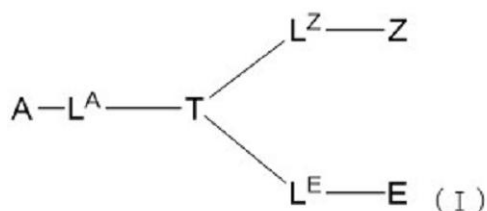
40

【0154】

したがって、いくつかの実施形態では、化合物は、式I

50

## 【化 2 8】



(式中、

A は循環促進基であり；

10

Z は標的結合基であり；

E はキレート基であり；

T は少なくとも 3 価である分岐基であり；

$\text{L}^A$  及び  $\text{L}^E$  は、それぞれ独立に、直接結合、開裂可能リンカーまたは非開裂性リンカーであり；そして

$\text{L}^Z$  は直接結合または非開裂性リンカーであり、

ただし、 $\text{L}^A$  及び  $\text{L}^E$  の少なくとも一方が開裂可能リンカーであるものとする。)

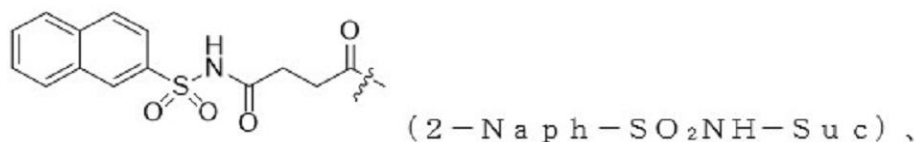
の化合物、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物である。

## 【0155】

いくつかの実施形態では、A は、アルブミン結合基及びポリエチレングリコール鎖から選択される。いくつかの実施形態では、A はアルブミン結合基である。いくつかの実施形態では、アルブミン結合基は以下から選択される：

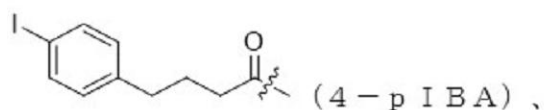
20

## 【化 2 9】



## 【化 3 0】

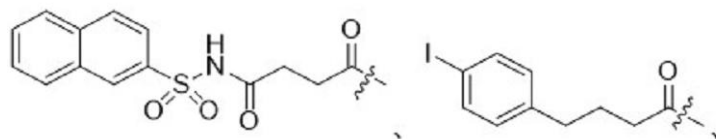
30



非置換または置換  $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-26}$  アルキレン  $\text{CO}_2\text{H}$ 、非置換または置換  $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-26}$  アルケニレン  $\text{CO}_2\text{H}$ 、非置換または置換  $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-26}$  アルキル、及び非置換または置換  $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-26}$  アルケニル。いくつかの実施形態では、アルブミン結合基は以下から選択される：

## 【化 3 1】

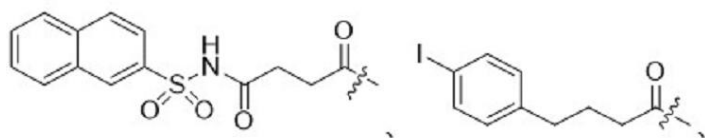
40



非置換または置換  $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6-20}$  アルキレン  $\text{CO}_2\text{H}$ 、非置換または置換  $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6-20}$  アルケニレン  $\text{CO}_2\text{H}$ 、非置換または置換  $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6-19}$  アルキル、及び非置換または置換  $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-20}$  アルケニル。いくつかの実施形態では、アルブミン結合基は以下から選択される：

50

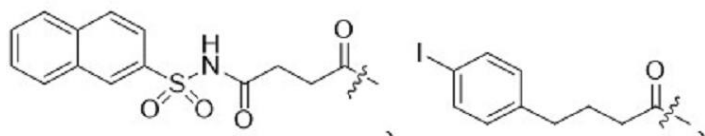
## 【化 3 2】



非置換または置換  $C(O)C_{6-20}$  アルキレン  $CO_2H$ 、非置換または置換  $C(O)C_{6-20}$  アルケニレン  $CO_2H$ 、非置換または置換  $C(O)C_{6-18}$  アルキル、及び非置換または置換  $C(O)C_{2-20}$  アルケニル。いくつかの実施形態では、アルブミン結合基は、

10

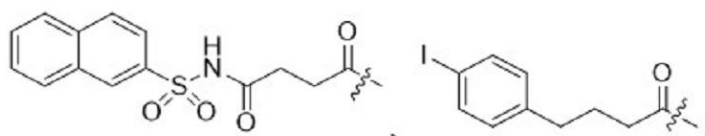
## 【化 3 3】



非置換または置換  $C(O)C_{12-18}$  アルキレン  $CO_2H$ 、及び非置換または置換  $C(O)C_{12-18}$  アルケニレン  $CO_2H$ 、非置換または置換  $C(O)C_{12-19}$  アルキル、及び非置換または置換  $C(O)C_{12-18}$  アルケニル。いくつかの実施形態では、アルブミン結合基は以下から選択される：

20

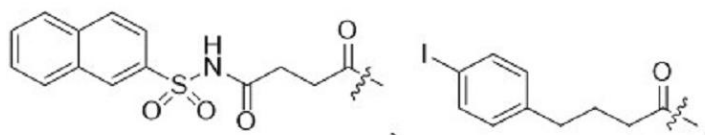
## 【化 3 4】



非置換または置換  $C(O)C_{12-18}$  アルキレン  $CO_2H$ 、及び非置換または置換  $C(O)C_{12-18}$  アルケニレン  $CO_2H$ 、非置換または置換  $C(O)C_{12-18}$  アルキル、及び非置換または置換  $C(O)C_{12-18}$  アルケニル。いくつかの実施形態では、アルブミン結合基は以下から選択される：

30

## 【化 3 5】

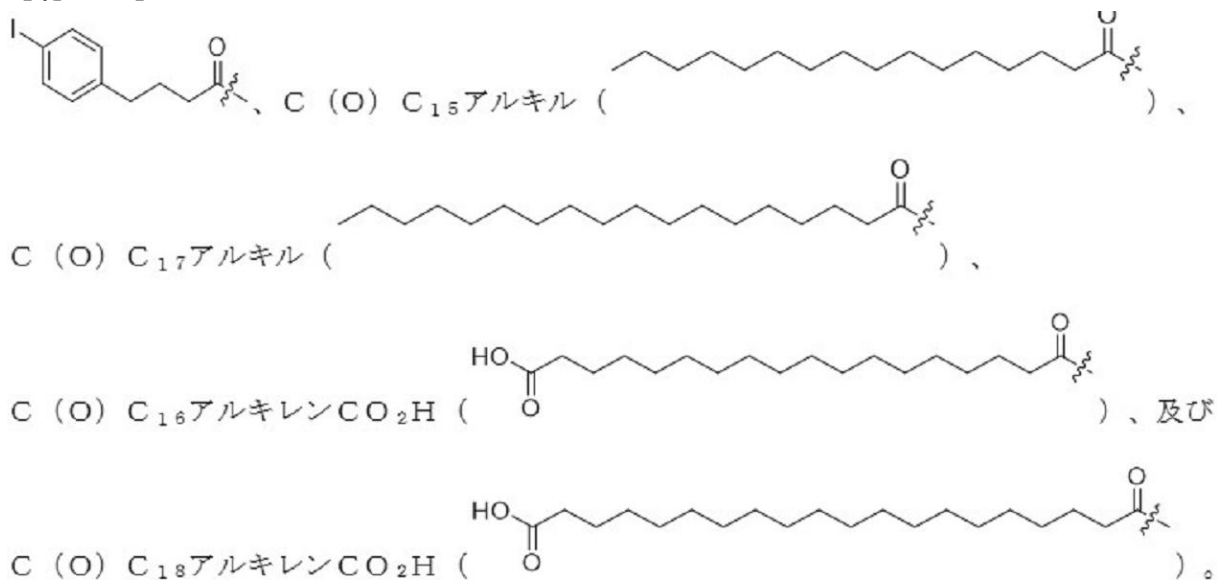


非置換または置換  $C(O)C_{14-18}$  アルキレン  $CO_2H$ 、及び非置換または置換  $C(O)C_{14-18}$  アルキル。  
いくつかの実施形態では、アルブミン結合基は以下から選択される：

40

50

## 【化 3 6】

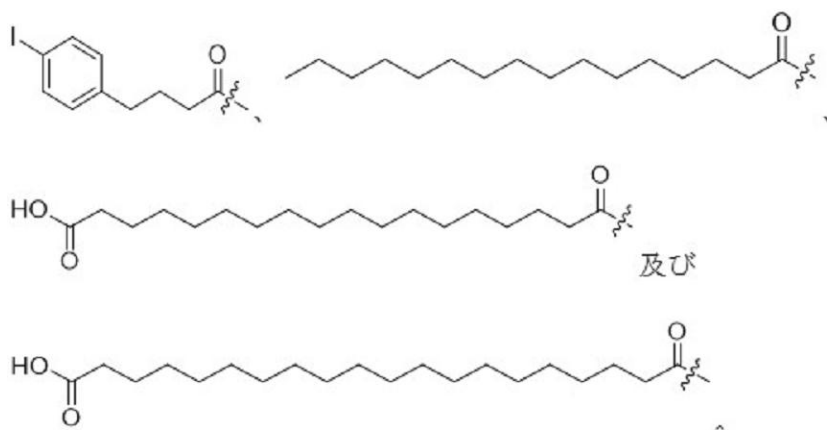


10

## 【0156】

いくつかの実施形態では、アルブミン結合基は以下から選択される：

## 【化 3 7】



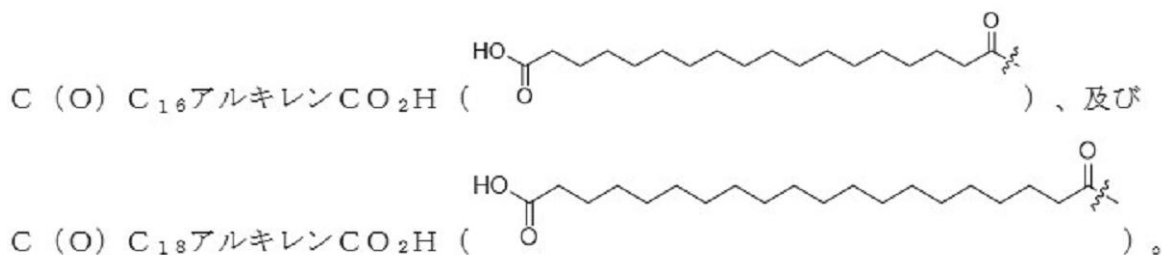
20

30

## 【0157】

いくつかの実施形態では、アルブミン結合基は、非置換または置換  $C(O)C_{12-18}$ アルキレン $CO_2H$ から選択される。いくつかの実施形態では、アルブミン結合基は、 $C(O)C_{12-18}$ アルキレン $CO_2H$ から選択される。いくつかの実施形態では、アルブミン結合基は、以下から選択される：

## 【化 3 8】



40

いくつかの実施形態では、アルブミン結合基は、 $C(O)C_{16}$ アルキレン $CO_2H$ 、及び  $C(O)C_{18}$ アルキレン $CO_2H$ から選択される。いくつかの実施形態では、アルブミン結合基は  $C(O)C_{16}$ アルキレン $CO_2H$ である。

50

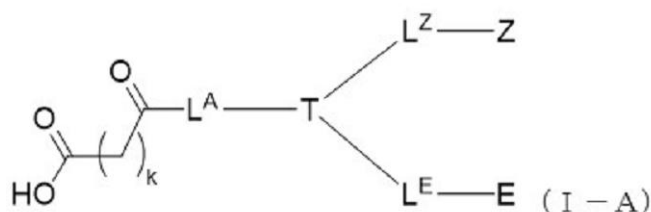
## 【0158】

いくつかの実施形態では、置換されている場合、各  $C(O)C_{6-20}$  アルキレン  $CO_2H$ 、 $C(O)C_{6-20}$  アルケニレン  $CO_2H$ 、 $C(O)C_{6-18}$  アルキル及び  $C(O)C_{2-20}$  アルケニルは、ハロ、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-4}$  アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 $SO_2CH_3$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  フルオロアルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、 $C_2-C_6$  フルオロアルキニル、 $C_3-C_6$  シクロアルキル、ならびに  $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $N$ 、 $NH$  及び  $NCH_3$  から選択される 1~2 個の環員を含む 3~6 員複素環のうちの一つ以上で置換されている。

## 【0159】

いくつかの実施形態では、本発明者らは、アルブミン結合基として  $C(O)C_{12-18}$  アルキレン  $CO_2H$  を含む式 I の化合物が、より高い腫瘍対腎臓取り込み比を示すことを発見した。したがって、例示的な実施形態では、アルブミン結合基 (A) は、非置換または置換  $C(O)C_{12-18}$  アルキレン  $CO_2H$  から選択される。したがって、いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I-A

## 【化39】



(式中、

$Z$ 、 $E$ 、 $T$ 、 $L^A$ 、 $L^E$  及び  $L^Z$  は、式 I で定義される通りであり、また  $k$  は 14~20 の整数である。

ただし、 $L^A$  及び  $L^E$  のうちの少なくとも一方が開裂可能リンカーであるものとする。) の化合物である。

## 【0160】

いくつかの実施形態では、 $k$  は 14~18 である。いくつかの実施形態では、 $k$  は 16~18 である。いくつかの実施形態では、 $k$  は 16 または 18 である。

## 【0161】

いくつかの実施形態では、 $E$  は、金属イオンと結合及び／または金属イオンと錯体を形成することが可能な任意のキレート基である。いくつかの実施形態では、 $E$  は、金属イオンと結合及び／または金属イオンと錯体化して、金属イオンを含む複素環を形成することが可能な任意のキレート基である。いくつかの実施形態では、 $E$  は、例えば、Banerjee et al., Nucl. Med. Biol., 2005, 32, 1-20, Wadas et al., Chem. Rev., 2010, 110, 2858-2902, 米国特許第 5,367,080 号、第 5,364,613 号、第 5,021,556 号、第 5,075,099 号、及び第 5,886,142 号に記載されている、当技術分野で公知の任意のキレート基である。

## 【0162】

いくつかの実施形態では、 $E$  は、キレート剤由来のキレート基である。いくつかの実施形態では、キレート剤は、一つ以上の放射性核種を錯体化することができる環式及び非環式二官能性キレート剤から選択される。いくつかの実施形態では、キレート剤は、以下から選択される：1,4,7-トリアザシクロノナン (TACN)；1,4,7-トリアザシクロノナン-三酢酸 (NOTA)；1,4,7-トリアザシクロノナン-N-コハク酸-N',N''-二酢酸 (NOTASA)；1,4,7-トリアザシクロノナン-N-グルタミン酸-N',N''-二酢酸 (NODAGA)；1,4,7-トリアザシクロノナン-N,N',N''-トリス(メチレンホスホン)酸 (NOTP)；1,4,7,10-テトラアザ

シクロドデカン（[12] ane N4）（サイクレン）；1，4，7，10-テトラアザシクロトリデカン（[13] ane N4）；1，4，7，11-テトラアザシクロテトラデカン（イソーサイクラム）；1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7，10-四酢酸（DOTA）；2-（1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1-イル）アセテート（DO1A）；2，2'-（1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，7-ジイル）二酢酸（DO2A）；2，2'，2''-（1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7-トリイル）三酢酸（DO3A）；1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7，10-テトラ（メチルホスホン酸）（DOTP）；1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，7-ジ（メチルホスホン酸）（DO2P）；1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7-トリ（メチルホスホン酸）（DO3P）；1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1-グルタミン酸-4，7，10-三酢酸（DOTAGA）；1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1-コハク酸-4，7，10-三酢酸（DOTASA）；1，4，8，11-テトラアザシクロテトラデカン（[14] ane N4）（サイクラム）；1，4，8，12-テトラアザシクロペンタデカン（[15] ane N4）；1，5，9，13-テトラアザシクロヘキサデカン（[16] ane N4）；1，4-エタノ-1，4，8，11-テトラアザシクロテトラデカン（エト-サイクラム）；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（TETA）；2-（1，4，8，11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イル）酢酸（TE1A）；2，2'-（1，4，8，11-テトラアザシクロテトラデカン-1，8-ジイル）二酢酸（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（CB-TE2A）；3，6，10，13，16，19-ヘキサアザビシクロ[6.6.6]エイコサン（Sar）；1，4，7，10-テトラ-（2-カルバモイル-メチル）-シクロドデカン（TCMC）；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（マクロパ）、フタロシアニン及びその誘導体；ポルフィリン及びその誘導体。いくつかの実施形態では、Eは、DOTA及びDOTAGAから選択されるキレート剤由来のキレート基である。

10

20

30

40

50

#### 【0163】

当業者であれば、本明細書で使用される「キレート剤由来のキレート基」とは、キレート化剤が式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物及び／またはプロドラッグに連結された後に形成されるキレート化剤誘導体を指すことを理解するであろう。例えば、「キレート剤由来のキレート基」は、キレート剤上の利用可能なカルボキシル基（またはそのエステル）の「-OH」（またはそのエステル）を含まないか、キレート剤上の利用可能なアミノ基の「H」部分を含まないか、キレート剤上の利用可能なイソチオシアネートの「NCS」部分を含まないか、キレート剤上の利用可能なマレイミド基の「H」部分を含まないキレート剤、キレート剤上の利用可能なアセチレン基を反応させて式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物及び／またはプロドラッグに連結した後のキレート剤、またはキレート剤上の利用可能なテトラゾール基を反応させて式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物及び／またはプロドラッグに連結した後のキレート剤であり得る。例えば、当業者であれば、EがDOTA由来のキレート基である場合、DOTA上の4つの利用可能なカルボキシル基のうち的一方から、一つの「-OH」が除去されて、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物及び／またはプロドラッグのL<sup>A</sup>（L<sup>A</sup>が直接結合である場合はT）への連結が形成されることを理解するであろう。

#### 【0164】

いくつかの実施形態では、Eは、利用可能な官能基の任意の一つを介してL<sup>A</sup>またはTに連結されている。いくつかの実施形態では、Eは、二つ以上のカルボキシル基を含むキレート基であり、Eは、カルボキシル官能基を介してL<sup>A</sup>またはTに連結されている。いくつかの実施形態では、Eは、DOTAまたはDOTAGA由来のキレート基であり、利用可能なカルボキシル官能基の任意の一つを介してL<sup>A</sup>またはTに連結されている。いく

つかの実施形態では、EはDOTA由来のキレート基であり、利用可能なカルボキシル官能基の任意の一つを介してL<sup>A</sup>またはTに連結されている。

【0165】

いくつかの実施形態では、一つ以上の放射性核種は、C、N、F、S、Br、Ru、Pd、Tc、Ga、In、Zn、Gd、Bi、At、Cu、Pb、Fe、Ti、F、I、Y、Sr、Ra、P、Re、Sc、Zr、Rh、Pt、Rb、Au、Sn、Tl、Co、Pm、ランタニド、またはアクチニドの放射性同位体である。

【0166】

いくつかの実施形態では、ランタニドはLu、Sm、Pm、Ho、またはTbである。

【0167】

いくつかの実施形態では、アクチニドはAcまたはThである。

【0168】

いくつかの実施形態では、一つ以上の放射性核種は、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>F、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br、<sup>77</sup>Br、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>35</sup>S、<sup>99m</sup>Tc、<sup>99m</sup>Tc、<sup>188</sup>Re、<sup>186</sup>Re、<sup>153</sup>Sm、<sup>67</sup>Ga、<sup>68</sup>Ga、<sup>111</sup>In、<sup>59</sup>Fe、<sup>63</sup>Zn、<sup>52</sup>Fe、<sup>45</sup>Ti、<sup>60</sup>Cu、<sup>61</sup>Cu、<sup>67</sup>Cu、<sup>64</sup>Cu、<sup>62</sup>Cu、<sup>82</sup>Rb、<sup>195m</sup>Pt、<sup>191m</sup>Pt、<sup>193m</sup>Pt、<sup>117m</sup>Sn、<sup>89</sup>Zr、<sup>177</sup>Lu、<sup>18</sup>F、<sup>123</sup>I、<sup>188</sup>Re、<sup>186</sup>Re、<sup>153</sup>Sm、<sup>66</sup>Ho、<sup>86</sup>Y、<sup>87</sup>Y、<sup>90</sup>Y、<sup>89</sup>Sr、<sup>111</sup>In、<sup>153</sup>Gd、<sup>225</sup>Ac、<sup>212</sup>Bi、<sup>213</sup>Bi、<sup>211</sup>At、<sup>198</sup>Au、<sup>199</sup>Au、<sup>193m</sup>Pt、<sup>197</sup>Pt、<sup>103</sup>Pd、<sup>109</sup>Pd、<sup>105</sup>Rh、<sup>103m</sup>Rh、<sup>223</sup>Ra、<sup>224</sup>Ra、<sup>97</sup>Ru、<sup>227</sup>Th、<sup>229</sup>Th、<sup>32</sup>P、<sup>161</sup>Tb、<sup>33</sup>P、<sup>149</sup>Tb、<sup>125</sup>I、<sup>203</sup>Pb、<sup>212</sup>Pb、<sup>201</sup>Tl、<sup>119</sup>Sb、<sup>58m</sup>Co、<sup>55</sup>Co、<sup>47</sup>Sc、<sup>149</sup>Pm及び<sup>161</sup>Hoから選択される。

【0169】

いくつかの実施形態では、一つ以上の放射性核種は、画像化に使用するため、または治療に使用するためのものである。

【0170】

いくつかの実施形態では、画像化に使用するための一つ以上の放射性核種は、<sup>99m</sup>Tc、<sup>188</sup>Re、<sup>186</sup>Re、<sup>153</sup>Sm、<sup>67</sup>Ga、<sup>68</sup>Ga、<sup>111</sup>In、<sup>59</sup>Fe、<sup>63</sup>Zn、<sup>52</sup>Fe、<sup>45</sup>Ti、<sup>60</sup>Cu、<sup>61</sup>Cu、<sup>67</sup>Cu、<sup>64</sup>Cu、<sup>62</sup>Cu、<sup>82</sup>Rb、<sup>198</sup>Au、<sup>199</sup>Au、<sup>195m</sup>Pt、<sup>191m</sup>Pt、<sup>193m</sup>Pt、<sup>117m</sup>Sn、<sup>89</sup>Zr、<sup>177</sup>Lu、<sup>18</sup>F及び<sup>123</sup>Iから選択される。一部の実施形態では、画像化に使用するための一つ以上の放射性核種は、<sup>177</sup>Luである。

【0171】

いくつかの実施形態では、治療に使用するための一つ以上の放射性核種は、<sup>188</sup>Re、<sup>186</sup>Re、<sup>153</sup>Sm、<sup>66</sup>Ho、<sup>90</sup>Y、<sup>89</sup>Sr、<sup>111</sup>In、<sup>153</sup>Gd、<sup>225</sup>Ac、<sup>212</sup>Bi、<sup>213</sup>Bi、<sup>211</sup>At、<sup>60</sup>Cu、<sup>61</sup>Cu、<sup>67</sup>Cu、<sup>64</sup>Cu、<sup>62</sup>Cu、<sup>198</sup>Au、<sup>199</sup>Au、<sup>195m</sup>Pt、<sup>193m</sup>Pt、<sup>197</sup>Pt、<sup>117m</sup>Sn、<sup>103</sup>Pd、<sup>105</sup>Rh、<sup>103m</sup>Rh、<sup>177</sup>Lu、<sup>223</sup>Ra、<sup>224</sup>Ra、<sup>227</sup>Th、<sup>229</sup>Th、<sup>149</sup>Tb、<sup>32</sup>P、<sup>161</sup>Tb、<sup>33</sup>P、<sup>125</sup>I、<sup>203</sup>Pb、<sup>212</sup>Pb、<sup>201</sup>Tl、<sup>119</sup>Sb、<sup>58m</sup>Co、<sup>47</sup>Sc、<sup>149</sup>Pm及び<sup>161</sup>Hoから選択される。

【0172】

いくつかの実施形態では、治療に使用するための一つ以上の放射性核種は、<sup>177</sup>Lu、<sup>212</sup>Pb、及び<sup>225</sup>Acから選択される。いくつかの実施形態では、治療に使用するための一つ以上の放射性核種は<sup>177</sup>Luである。

【0173】

いくつかの実施形態では、Zは細胞、任意選択で癌細胞に結合する。したがって、いくつかの実施形態では、Zは腫瘍結合基である。いくつかの実施形態では、Zは、細胞表面上の抗原または他のタンパク質、例えば細胞表面受容体に結合している。いくつかの実

10

20

30

40

50

形態では、Zは以下から選択される：前立腺特異的膜抗原（P S M A）結合基、グルカゴン様ペプチド-1受容体（G L P-1 R）結合基、グルコース依存性インスリン刺激性ポリペプチド（胃抑制性ポリペプチド；G I P）受容体（G I P-R）結合基、葉酸受容体（F R）結合基、コレシストキニン-2受容体（C C K 2 R）結合基、ガストリン放出ペプチド受容体（G R P R）結合基、ソマトスタチン受容体2（S S T R 2）結合基、ニューロテンシン受容体1（N T R 1）結合基、ニューロペプチドY受容体1型（Y 1 R）結合基、ネクチン-4結合基、デルタ様リガンド3（D L L 3）結合基、上皮細胞接着分子（E p C A M）結合基、腫瘍関連カルシウムシグナル伝達物質2（T r o p-2）結合基、インスリン様成長因子-1（I G F-1）受容体結合基、ヒト上皮成長因子受容体2（H E R 2）結合基。

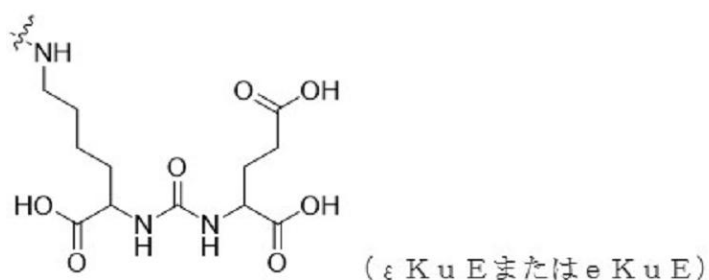
10

【0174】

いくつかの実施形態では、ZはP S M A結合基である。いくつかの実施形態では、P S M A結合基は、キスクエン酸、アスパラギン酸-グルタミン酸（A s p-G l u）、G l u-G l u、グリシン-グルタミン酸（G l y-G l u）、 $\gamma$ -グルタミン酸-グルタミン酸（ $\gamma$ -G l u-G l u）及び $\beta$ -N-アセチル-L-アスパラギン酸-L-グルタミン酸（ $\beta$ -N A A G）から選択されるペプチド類似体である。いくつかの実施形態では、P S M A結合基は、グルタミン酸部分に結合したリン、チオール、または尿素誘導体を含む。いくつかの実施形態では、P S M A結合基は、

【化40】

20



である。

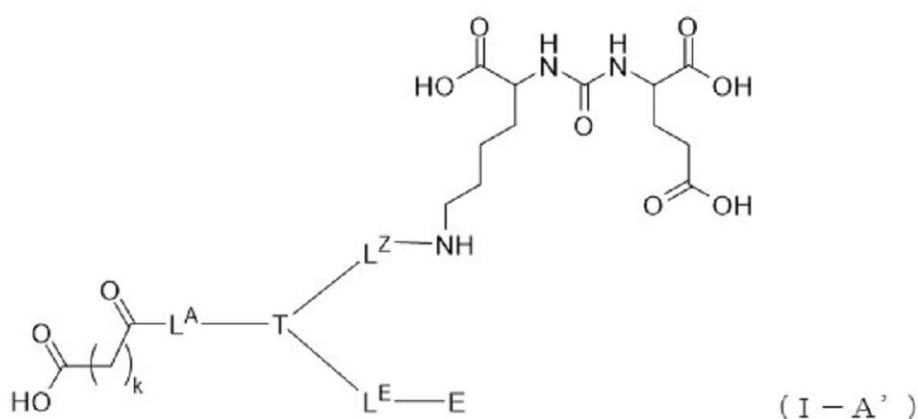
【0175】

30

いくつかの実施形態では、P S M A結合基は $\epsilon$  K u Eであり、アルブミン結合基（A）は、非置換または置換C（O）C<sub>12-18</sub>アルキレンCO<sub>2</sub>Hから選択される。いくつかの実施形態では、P S M A結合基は $\epsilon$  K u Eであり、アルブミン結合基（A）は、選択されたC（O）C<sub>12-18</sub>アルキレンCO<sub>2</sub>Hである。したがって、いくつかの実施形態では、P S M A結合基が $\epsilon$  K u Eであり、アルブミン結合基（A）が非置換または置換C（O）C<sub>12-18</sub>アルキレンCO<sub>2</sub>Hから選択される場合、式Iの化合物は、式I-A'、

【化41】

40



50

(式中、  
 $E$ 、 $T$ 、 $L^A$ 、 $L^E$  及び  $L^Z$  は、式 I で定義される通りであり、そして  
 $k$  は 14 ~ 20 の整数である。  
 ただし、 $L^A$ 、 $L^E$  のうちの少なくとも一方が開裂可能リンカーであるものとする。) の化合物である。

【0176】

いくつかの実施形態では、 $T$  は、少なくとも第 1 の末端官能基、第 2 の末端官能基、及び第 3 の末端官能基を含む、少なくとも 3 価である分岐基であり、これらの官能基は、同一であるかまたは異なり、それぞれ、 $L^A$  (または代替的に  $A$ )、 $L^Z$  (または代替的に  $Z$ ) 及び  $L^E$  (または代替的に  $E$ ) に結合している。いくつかの実施形態では、 $T$  は、同一であるかまたは異なる、少なくとも第 1 の末端官能基、第 2 の末端官能基、及び第 3 の末端官能基を含み、それぞれが  $L^A$  (または代替的に  $A$ )、 $L^Z$  (または代替的に  $Z$ ) 及び  $L^E$  (または代替的に  $E$ ) に結合している場合は、独立に、アミド基、尿素基、チオ尿素基またはチオアミド基を形成している。いくつかの実施形態では、 $L^A$  (または代替的に  $A$ )、及び／または  $L^E$  (または代替的に  $E$ ) に結合している場合、エステル基、チオエステル基、カーボネート基、カルバメート基、ジスルフィド結合、ヒドラゾン基、またはケトキシムもしくはアルドキシムなどのオキシム基がさらに形成されている。いくつかの実施形態では、 $L^A$  (または代替的に  $A$ )、及び／または  $L^E$  (または代替的に  $E$ ) に結合している場合は、酵素的に開裂可能配列が形成されている。

10

【0177】

いくつかの実施形態では、 $T$  は 3 価、4 価または 5 価の分岐基である。いくつかの実施形態では、 $T$  は 3 価の分岐基である。したがって、いくつかの実施形態では、 $T$  は 3 価の分岐基である。

20

【0178】

いくつかの実施形態では、 $T$  は、同一であるかまたは異なる、少なくとも第 1 の末端官能基、第 2 の末端官能基、及び第 3 の末端官能基を含み、 $L^A$  (または代替的に  $A$ )、 $L^Z$  (または代替的に  $Z$ )、及び  $L^E$  (または代替的に  $E$ ) に結合している場合は、それぞれ独立にアミド基を形成している。いくつかの実施形態では、 $L^A$  (または代替的に  $A$ )、及び／または  $L^E$  (または代替的に  $E$ ) に結合している場合は、アミド基、エステル基、またはジスルフィド結合基が形成されている。いくつかの実施形態では、 $L^A$  (または代替的に  $A$ )、及び／または  $L^E$  (または代替的に  $E$ ) に結合している場合は、エステル基が形成されている。いくつかの実施形態では、 $T$  は、同一であるかまたは異なる、少なくとも第 1 の末端官能基、第 2 の末端官能基、及び第 3 の末端官能基を含み、 $L^A$  (または代替的に  $A$ )、 $L^Z$  (または代替的に  $Z$ )、及び  $L^E$  (または代替的に  $E$ ) に結合している場合は、それぞれ独立にアミド基が形成されている。

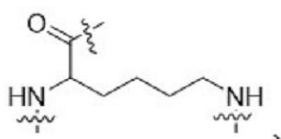
30

【0179】

いくつかの実施形態では、 $T$  は、リジン、オルニチン、ホモリジン、2, 3-ジアミノプロピオン酸 (DAP)、2, 4-ジアミノ酪酸 (DAB)、システイン、ホモシステイン、またはグルタミン由来のアミノ酸残基から選択される。いくつかの実施形態では、 $T$  は、リジン、

40

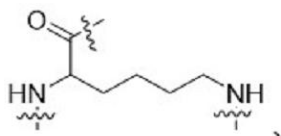
【化 42】



DAP または DAB 由来のアミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、 $T$  は、リジン、

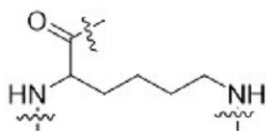
50

## 【化 4 3】



または D A B 由来のアミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、T は、リジン、

## 【化 4 4】



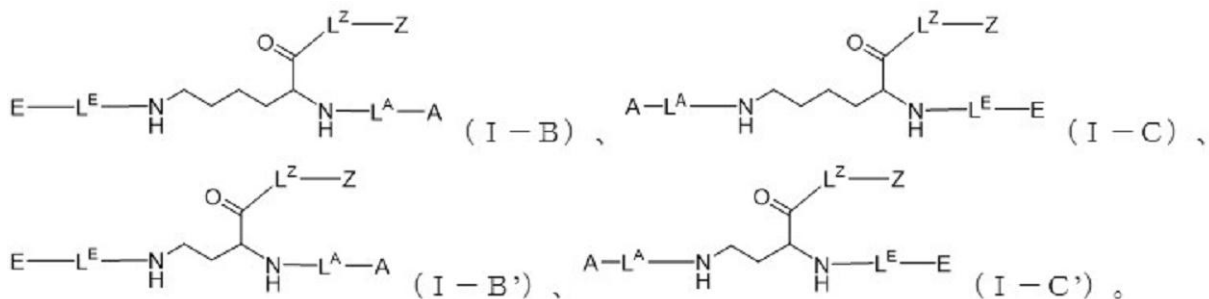
10

に由来するアミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、T は D A B 由来のアミノ酸残基である。

したがって、いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I - B の化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、式 I - C の化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、式 I - B' の化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、または式 I - C' の化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物である。

20

## 【化 4 5】

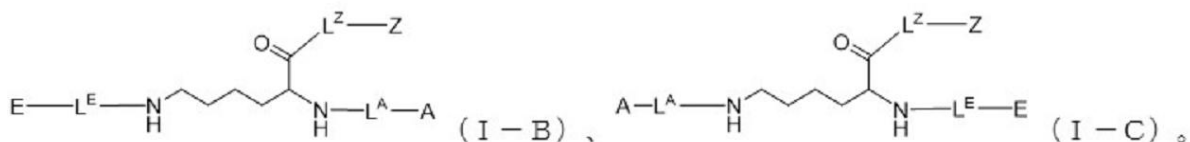


30

## 【0180】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I - B の化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、または式 I - C の化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物である：

## 【化 4 6】



40

## 【0181】

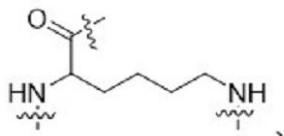
例示的な実施形態では、アルブミン結合基 (A) は、非置換または置換 C (O) C<sub>12</sub>-<sub>18</sub> アルキレン CO<sub>2</sub> H 及び C (O) C<sub>14</sub>-<sub>18</sub> アルキルから選択される。例示的な実施形態では、アルブミン結合基 (A) は、非置換または置換 C (O) C<sub>12</sub>-<sub>18</sub> アルキレン CO<sub>2</sub> H から選択される。

## 【0182】

例示的な実施形態では、アルブミン結合基 (A) は、非置換または置換 C (O) C<sub>12</sub>-<sub>18</sub> アルキレン CO<sub>2</sub> H から選択され、P S M A 基は ε K u E であり、T は、リジン、

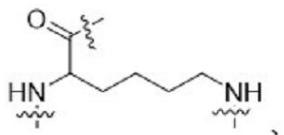
50

## 【化 4 7】



D A P または D A B 由来のアミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、アルブミン結合基 (A) は、非置換または置換 C (O) C<sub>12-18</sub> アルキレン C O<sub>2</sub> H から選択され、P S M A 基は ε K u E であり、T はリジン、

## 【化 4 8】



または D A B 由来のアミノ酸残基である。したがって、いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I - A' (a) の化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、式 I - A' (b) の化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、式 I - A' (c) の化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、ならびに式 I - A' (d) の化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物である：

10

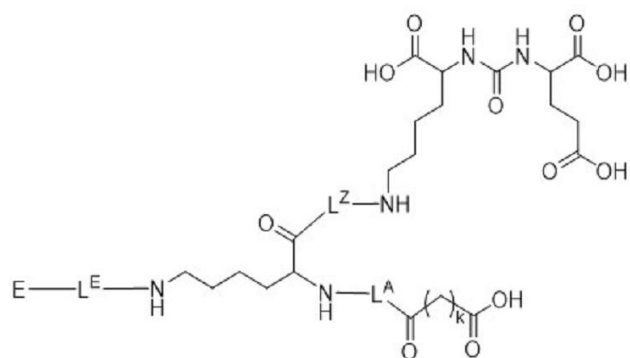
20

30

40

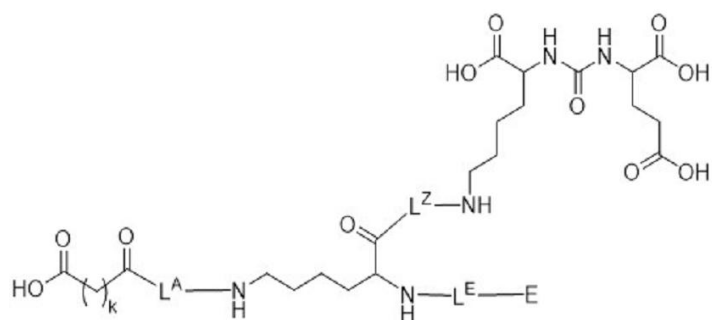
50

## 【化 4 9】



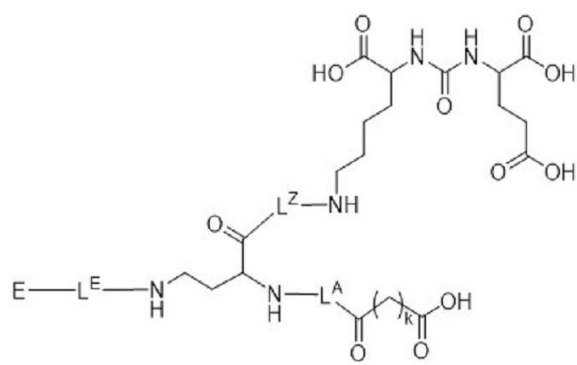
10

(I-A'(a))、



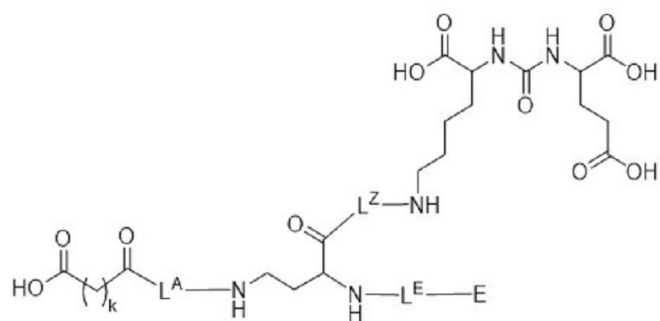
20

(I-A'(b))、



30

(I-A'(c))、



40

(I-A'(d))

(式 I-A(a)、式 I-A(b)、式 I-A(c) 及び式 I-A(d) の式中、  
E、T、L<sup>A</sup>、L<sup>E</sup> 及び L<sup>Z</sup> は、式 I で定義される通りであり、また  
k は 14～20 の整数である。

ただし、L<sup>A</sup> 及び L<sup>E</sup> のうちの少なくとも一方が、開裂可能リンカーであるものとする。  
)

## 【0183】

いくつかの実施形態では、式 I-A(a)、式 I-A(b)、式 I-A(c) 及び式 I-A(d) の式中の k は、14～18 である。いくつかの実施形態では、式 I-A(a)、式 I-A(b)、式 I-A(c) 及び式 I-A(d) の式中の k は、16～18 である

50

。いくつかの実施形態では、式 I-A (a)、式 I-A (b)、式 I-A (c) 及び式 I-A (d) の式中の k は、16 または 18 である。いくつかの実施形態では、式 I-A (a)、式 I-A (b)、式 I-A (c) 及び式 I-A (d) の式中の E は、14~18 である。いくつかの実施形態では、式 I-A (a)、式 I-A (b)、式 I-A (c) 及び式 I-A (d) の式中の E は、16 または 18 である。いくつかの実施形態では、式 I-A (a)、式 I-A (b)、式 I-A (c) 及び式 I-A (d) の式中の E は、DOTA 及び DOTAGA から選択されるキレート剤由来のキレート基である。

【0184】

いくつかの実施形態では、 $L^Z$  は直接結合である。いくつかの実施形態では、 $L^Z$  は、非開裂性リンカーである。

10

【0185】

いくつかの実施形態では、 $L^A$  及び  $L^E$  のうちの一方は、開裂可能リンカーであり、他方は直接結合または非開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^A$  及び  $L^E$  のうちの一方は直接結合であり、他方は開裂可能リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^A$  及び  $L^E$  のうちの一方は非開裂性リンカーであり、他方は開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^A$  及び  $L^E$  の両方が開裂可能リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^A$  は開裂可能リンカーであり、 $L^E$  は直接結合または非開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^A$  は開裂可能リンカーであり、 $L^E$  は直接結合である。いくつかの実施形態では、 $L^A$  は開裂可能リンカーであり、 $L^E$  は非開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^A$  は開裂可能リンカーであり、 $L^E$  は直接結合である。いくつかの実施形態では、 $L^A$  は開裂可能リンカーであり、 $L^E$  は非開裂性リンカーであり、 $L^Z$  は非開裂性リンカーである。

20

【0186】

いくつかの実施形態では、 $L^Z$  が非開裂性リンカーである場合、及び／または  $L^A$  及び  $L^E$  のうちの一方が非開裂性リンカーである場合、それぞれの非開裂性リンカーは、独立に、それぞれ一つ以上の非開裂部位を含む一つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^Z$  が非開裂性リンカーである場合、及び／または  $L^A$  及び  $L^E$  のうちの一方が非開裂性リンカーである場合、それぞれの非開裂性リンカーは、独立に、分解に抵抗する一つ以上の非開裂性部分を含む。いくつかの実施形態では、分解に抵抗する一つ以上の非開裂性部分は、アミン結合、エーテル結合、チオエーテル結合、アミド結合、チオアミド結合、尿素結合及びチオ尿素結合から選択される。

30

【0187】

いくつかの実施形態では、 $L^Z$  が非開裂性リンカーである場合、及び／または  $L^A$  及び  $L^E$  のうちの一方が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、アミノ酸残基、 $R^1NC_{1-20}$  アルキレン  $NR^2$ 、 $R^1NC_{1-20}$  アルケニレン  $NR^2$ 、 $C(O)C_{1-20}$  アルキレン  $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$  アルケニレン  $C(O)$ 、 $R^1NC_{1-20}$  アルキレン  $C(O)$ 、 $R^1NC_{1-20}$  アルケニレン  $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$  アルキレン  $NHR^2$ 、 $C(O)C_{1-20}$  アルケニレン  $NR^2$ 、 $C(S)C_{1-20}$  アルキレン  $C(S)$ 、 $C(S)C_{1-20}$  アルケニレン  $C(S)$ 、 $C(S)C_{1-20}$  アルキレン  $C(O)$ 、 $C(S)C_{1-20}$  アルケニレン  $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$  アルキレン  $C(S)$ 、 $C(O)C_{1-20}$  アルケニレン  $C(S)$ 、 $C(O)C_{1-20}$  アルキレン  $O$ 、 $C(O)C_{1-20}$  アルケニレン  $O$ 、 $R^1NC_{1-20}$  アルケニレン  $C(S)$ 、 $C(S)C_{1-20}$  アルキレン  $NR^2$ 、及び  $C(S)C_{1-20}$  アルケニレン  $NR^2$  から選択される一つ以上の基を含み、後者の 19 基は、任意選択で、一つ以上の S、O、NH、 $N(C_{1-6}$  アルカリ)、 $C(O)$ 、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $C(S)NH$ 、 $NHC(S)$ 、 $NHC(O)NH$ 、 $NHC(S)NH$ 、 $NHC(NH)$ 、 $NHC(NC_{1-4}$  アルキル)、 $C(NH)NH$ 、 $C(NC_{1-4}$  アルキル)  $NH$ 、 $NC_{4-10}$  シクロアルキル、 $C_{4-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール及び  $C_{5-10}$  ヘテロアリールで中断され、各アルキル、アルキレン及びアルケニレンは、任意選択で、ハロ、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、OH、 $OC_{1-6}$  アルキル、SH、 $SC_{1-6}$  アルキル、 $NR^3R^4$ 、 $C_{1-4}$

40

50

アルキレンOH、 $C_{1-4}$ アルキレンOC $_{1-4}$ アルキル、及び $C_{1-4}$ アルキレンNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>から選択される一つ以上の置換基で置換されており、ここで、各R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、H及び $C_{1-4}$ アルキルから独立に選択される。いくつかの実施形態では、L<sup>Z</sup>が非開裂性リンカーである場合、及び／またはL<sup>A</sup>及びL<sup>E</sup>のうち的一方が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、アミノ酸残基、HNC $_{1-20}$ アルキレンNH、HNC $_{1-20}$ アルケニレンNH、C(O)C $_{1-20}$ アルキレンC(O)、C(O)C $_{1-20}$ アルケニレンC(O)、HNC $_{1-20}$ アルキレンC(O)、HNC $_{1-20}$ アルケニレンC(O)、C(O)C $_{1-20}$ アルキレンNH、C(O)C $_{1-20}$ アルケニレンNH、C(S)C $_{1-20}$ アルキレンC(S)、C(S)C $_{1-20}$ アルケニレンC(S)、C(O)C $_{1-20}$ アルキレンC(S)、及びC(O)C $_{1-20}$ アルケニレンC(S)から選択される一つ以上の基を含み、後者の14基は、任意選択で、一つ以上のS、O、NH、N(C $_{1-6}$ アルカリ)、C(O)、C(O)NH、NHC(O)、C(S)NH、NHC(S)、NHC(O)NH、NHC(S)NH、NHC(NH)、NHC(NC $_{1-4}$ アルキル)、C(NH)NH、C(NC $_{1-4}$ アルキル)NH、NC $_{4-10}$ シクロアルキル、C $_{4-10}$ ヘテロシクロアルキル、C $_{6-10}$ アリール及びC $_{5-10}$ ヘテロアリールで中断され、各アルキル、アルキレン及びアルケニレンは、任意選択で、ハロ、CO<sub>2</sub>H、C $_{1-6}$ アルキル、OH、OC $_{1-6}$ アルキル、SH、SC $_{1-6}$ アルキル、NH<sub>2</sub>、NHC $_{1-4}$ アルキル及びN(C $_{1-4}$ アルキル)<sub>2</sub>から選択される一つ以上の置換基で置換されている。

10

20

#### 【0188】

いくつかの実施形態では、L<sup>Z</sup>が非開裂性リンカーである場合、及び／またはL<sup>A</sup>及びL<sup>E</sup>のうち的一方が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、アミノ酸残基、R<sup>1</sup>NC $_{1-20}$ アルキレンNR<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>NC $_{1-20}$ アルケニレンNR<sup>2</sup>、C(O)C $_{1-20}$ アルキレンC(O)、C(O)C $_{1-20}$ アルケニレンC(O)、R<sup>1</sup>NC $_{1-20}$ アルキレンC(O)、R<sup>1</sup>NC $_{1-20}$ アルケニレンC(O)、C(O)C $_{1-20}$ アルキレンNR<sup>2</sup>、及びC(O)C $_{1-20}$ アルケニレンNR<sup>2</sup>から選択される一つ以上の基を含み、後者の8基は、任意選択で、一つ以上のS、O、NH、N(C $_{1-6}$ アルカリ)、C(O)、C(O)NH、NHC(O)、NHC(O)NH、NHC(S)NH、NC $_{4-6}$ シクロアルキル、C $_{4-6}$ ヘテロシクロアルキル、C $_{6-10}$ アリール及びC $_{5-10}$ ヘテロアリールで中断され、各アルキル、アルキレン及びアルケニレンは、任意選択で、ハロ、CO<sub>2</sub>H、C $_{1-6}$ アルキル、OH、OC $_{1-6}$ アルキル、SH、SC $_{1-6}$ アルキル、NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、C $_{1-4}$ アルキレンOH、C $_{1-4}$ アルキレンOC $_{1-4}$ アルキル、及びC $_{1-4}$ アルキレンNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>から選択される一つ以上の置換基で置換されており、ここで、各R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、H及び $C_{1-4}$ アルキルから独立に選択される。いくつかの実施形態では、L<sup>Z</sup>が非開裂性リンカーである場合、及び／またはL<sup>A</sup>及びL<sup>E</sup>のうち的一方が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、アミノ酸残基、HNC $_{1-20}$ アルキレンNH、HNC $_{1-20}$ アルケニレンNH、C(O)C $_{1-20}$ アルキレンC(O)、C(O)C $_{1-20}$ アルケニレンC(O)、HNC $_{1-20}$ アルキレンC(O)、HNC $_{1-20}$ アルケニレンC(O)、C(O)C $_{1-20}$ アルキレンNH、及びC(O)C $_{1-20}$ アルケニレンNHから選択される一つ以上の基を含み、後者の8基は、任意選択で、一つ以上のS、O、NH、N(C $_{1-6}$ アルカリ)、C(O)、C(O)NH、NHC(O)、NHC(O)NH、NHC(S)NH、NC $_{4-6}$ シクロアルキル、C $_{4-6}$ ヘテロシクロアルキル、C $_{6-10}$ アリール及びC $_{5-10}$ ヘテロアリールで中断され、各アルキル、アルキレン及びアルケニレンは、任意選択で、ハロ、CO<sub>2</sub>H、C $_{1-6}$ アルキル、OH、OC $_{1-6}$ アルキル、SH、SC $_{1-6}$ アルキル、NH<sub>2</sub>、NHC $_{1-4}$ アルキル及びN(C $_{1-4}$ アルキル)<sub>2</sub>から選択される一つ以上の置換基で置換されている。

30

40

#### 【0189】

いくつかの実施形態では、L<sup>Z</sup>が非開裂性リンカーである場合、及び／またはL<sup>A</sup>及び

50

$L^E$  のうち的一方が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、アミノ酸残基、 $R^1NC_{1-20}$ アルキレン $NR^2$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $R^1NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、及び $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $NR^2$ から選択される一つ以上の基を含み、後者の4基は、任意選択で、一つ以上のS、O、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $NC_{4-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ ヘテロシクロアルキルで中断され、各アルキル、アルキレン及びアルケニレンは、任意選択で、ハロ、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、OH、 $OC_{1-6}$ アルキル、SH、 $SC_{1-6}$ アルキル、 $NR^3R^4$ 、 $C_{1-4}$ アルキレンOH、 $C_{1-4}$ アルキレン $OC_{1-4}$ アルキル、及び $C_{1-4}$ アルキレン $NR^3R^4$ から選択される一つ以上の置換基で置換されており、ここで、各 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、H及び $C_{1-4}$ アルキルから独立に選択される。いくつかの実施形態では、 $L^Z$ が非開裂性リンカーである場合、及び／または $L^A$ 及び $L^E$ のうち的一方が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、アミノ酸残基、 $HNC_{1-20}$ アルキレンNH、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $HNC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、及び $C(O)C_{1-20}$ アルキレンNHから選択される一つ以上の基を含み、後者の4基は、任意選択で、一つ以上のS、O、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $NC_{4-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-6}$ ヘテロシクロアルキルで中断され、各アルキル、アルキレン及びアルケニレンは、任意選択で、ハロ、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、OH、 $OC_{1-6}$ アルキル、SH、 $SC_{1-6}$ アルキル、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-4}$ アルキル及び $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ から選択される一つ以上の置換基で置換されている。

10

20

【0190】

いくつかの実施形態では、 $L^Z$ が非開裂性リンカーである場合、及び／または $L^A$ 及び $L^E$ のうち的一方が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、アミノ酸残基、 $R^1NC_{1-20}$ アルキレン $NR^2$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $R^1NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、及び $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $NR^2$ から選択される一つ以上の基を含み、後者の4基は、任意選択で、一つ以上のS、O、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $C_{4-6}$ シクロアルキル、及び $C_{4-6}$ ヘテロシクロアルキルで中断され、各アルキル及びアルキレンは、任意選択で、ハロ、 $CO_2H$ 、 $NR^3R^4$ 、及び $C_{1-4}$ アルキレン $NR^3R^4$ から選択される一つ以上の置換基で置換されており、ここで、各 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、H及び $C_{1-4}$ アルキルから独立に選択される。

30

【0191】

いくつかの実施形態では、 $L^Z$ が非開裂性リンカーである場合、及び／または $L^A$ 及び $L^E$ のうち的一方が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、アミノ酸残基、 $R^1NC_{1-20}$ アルキレン $NR^2$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $R^1NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、及び $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $NR^2$ から選択される一つ以上の基を含み、後者の4基は、任意選択で、一つ以上のS、O、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $C_{4-6}$ シクロアルキル、及び $C_{4-6}$ ヘテロシクロアルキルで中断されており、ここで、各 $R^1$ 及び $R^2$ は、H及び $C_{1-4}$ アルキルから独立に選択される。いくつかの実施形態では、 $L^Z$ が非開裂性リンカーである場合、及び／または $L^A$ 及び $L^E$ のうち的一方が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、アミノ酸残基、 $HNC_{1-20}$ アルキレンNH、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $HNC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、及び $C(O)C_{1-20}$ アルキレンNHから選択される一つ以上の基を含み、後者の4基は、任意選択で、一つ以上のS、O、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $C_{4-6}$ シクロアルキル、及び $C_{4-6}$ ヘテロシクロアルキルで中断されている。

40

【0192】

いくつかの実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、独立に、H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、及び $C(CH_3)_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、独立に、H及び $C_{1-3}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、独立に、H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、及び $CH(CH_3)_2$ から選択される。いくつかの実施形態では

50

、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、独立に、H、及び $CH_3$ から選択される。

【0193】

いくつかの実施形態では、 $L^A$ 及び $L^E$ のうち的一方または両方は開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、1～4個の開裂可能部分を含む少なくとも一つの基、または開裂可能部分を形成するように連結する少なくとも二つの基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^A$ 及び $L^E$ のうち的一方または両方は開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、それぞれ一つまたは二つの開裂可能部分を含む、及び／または開裂可能部分を形成するように連結されている、2～4個の基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^A$ 及び $L^E$ のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、それぞれが一つまたは二つの開裂可能部分を含む、及び／または連結して開裂可能部分を形成する、二つの基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^A$ 及び $L^E$ のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、一つまたは二つの開裂可能部分を含む、一つの基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^A$ 及び $L^E$ は両方とも開裂可能リンカーであり、それぞれは、それぞれが二つの開裂可能部分を含む、及び／またはさらに連結して開裂可能部分を形成する、一つまたは二つの基を含む。

10

【0194】

いくつかの実施形態では、 $L^A$ 及び $L^E$ のうち的一方または両方は開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、一つ以上のアミノ酸残基、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $NR^6$ 、 $R^5NC_{1-20}$ アルケニレン $NR^5$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン $C(O)$ 、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $R^5NC_{1-20}$ アルケニレン $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $NR^6$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン $NR^6$ 、 $C(S)C_{1-20}$ アルキレン $C(S)$ 、 $C(S)C_{1-20}$ アルケニレン $C(S)$ 、 $C(S)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $C(S)C_{1-20}$ アルケニレン $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(S)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン $C(S)$ 、 $SC_{1-20}$ アルキレン $S$ 、 $SC_{1-20}$ アルケニレン $S$ 、 $SC_{1-20}$ アルキレン $NR^6$ 、 $SC_{1-20}$ アルケニレン $NR^6$ 、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $S$ 、 $R^5NC_{1-20}$ アルケニレン $S$ 、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $O$ 、 $R^5NC_{1-20}$ アルケニレン $O$ 、 $OC_{1-20}$ アルキレン $NR^6$ 、 $OC_{1-20}$ アルケニレン $NR^6$ 、 $SC_{1-20}$ アルキレン $O$ 、 $SC_{1-20}$ アルケニレン $O$ 、 $OC_{1-20}$ アルキレン $S$ 、及び $OC_{1-20}$ アルケニレン $S$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $O$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン $O$ 、 $OC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $OC_{1-20}$ アルケニレン $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $S$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン $S$ 、 $SC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $SC_{1-20}$ アルケニレン $C(O)$ 、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $C(S)$ 、 $R^5NC_{1-20}$ アルケニレン $C(S)$ 、 $C(S)C_{1-20}$ アルキレン $NR^6$ 、 $C(S)C_{1-20}$ アルケニレン $NR^6$ 、 $C(S)C_{1-20}$ アルキレン $O$ 、 $C(S)C_{1-20}$ アルケニレン $O$ 、 $OC_{1-20}$ アルキレン $C(S)$ 、 $OC_{1-20}$ アルケニレン $C(S)$ 、 $SC_{1-20}$ アルキレン $C(S)$ 、 $SC_{1-20}$ アルケニレン $C(S)$ 、 $OC_{1-20}$ アルキレン $O$ 、 $OC_{1-20}$ アルケニレン $CO$ 、 $SC_{1-20}$ アルキレン $S$ 、 $SC_{1-20}$ アルケニレン $S$ から選択される一つ以上の基を含み、後者の50個の基は、任意選択で、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)NH$ 、 $NHC(O)O$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)S$ 、 $NC_{1-4}$ アルキル $C(O)O$ 、 $NHOC(O)NH$ 、 $NC_{1-4}$ アルキル $O$ 、 $C(O)$ 、 $C=NNH$ 、 $C=NNH_2$ 、 $C=NOH$ 、 $C=NO$ 、 $NH-NH$ 、 $NH-NC_{1-4}$ アルキル、 $NC_{1-4}$ アルキル- $NH$ 、 $NC_{1-4}$ アルキル $NC_{1-4}$ アルキル、 $S$ 、 $O$ 、 $NH$ 、 $N(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(O)$ 、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $NHC(O)NH$ 、 $NHC(S)NH$ 、 $C(S)NH$ 、 $NHC(S)$ 、 $NHC(NH)$ 、 $NHC(NC_{1-4}$ アルキル)、 $C(NH)NH$ 、 $C(NC_{1-4}$ アルキル) $NH$ 、 $NC_{4-18}$ シクロアルキル、 $C_{4-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール及び $C_{5-10}$ ヘテロアリールのうちの一つ以上によって中断されており、各アルキル、アルキレン及びアルケニレンは、任意に、ハロ、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $OH$ 、 $OC_{1-6}$ アルキル

20

30

40

50

、SH、SC<sub>1-6</sub>アルキル、NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>、C<sub>1-4</sub>アルキレンOH、C<sub>1-4</sub>アルキレンOC<sub>1-4</sub>アルキル、及びC<sub>1-4</sub>アルキレンNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>から選択される、一つ以上の置換基で置換されており、

ここで、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、独立に、H及びC<sub>1-4</sub>アルキルから選択され、ただし、少なくとも二つの基が連結して開裂可能部分を形成しているか、または、一つ以上の基が、少なくとも一つの開裂可能部分を含んでいるものとし、また、前記開裂可能部分は、S-S、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、OC(O)NH、NHC(O)O、SC(O)、C(O)S、C=NNH、C=NO、NC<sub>1-4</sub>アルキルC(O)O、NHOC(O)NH、NC<sub>1-4</sub>アルキルOC(O)、NH-NH、NH-NC<sub>1-4</sub>アルキル、NC<sub>1-4</sub>アルキル-NH、NC<sub>1-4</sub>アルキル-NC<sub>1-4</sub>アルキル、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される。いくつかの実施形態では、L<sup>A</sup>及びL<sup>E</sup>のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、アミノ酸残基、HNC<sub>1-20</sub>アルキレンNH、HNC<sub>1-20</sub>アルケニレンNH、C(O)C<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)、C(O)C<sub>1-20</sub>アルケニレンC(O)、HNC<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)、HNC<sub>1-20</sub>アルケニレンC(O)、C(O)C<sub>1-20</sub>アルキレンNH、C(O)C<sub>1-20</sub>アルケニレンNH、C(S)C<sub>1-20</sub>アルキレンC(S)、C(S)C<sub>1-20</sub>アルケニレンC(S)、C(S)C<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)、C(S)C<sub>1-20</sub>アルケニレンC(O)、C(O)C<sub>1-20</sub>アルキレンC(S)、C(O)C<sub>1-20</sub>アルケニレンC(S)、SC<sub>1-20</sub>アルキレンS、SC<sub>1-20</sub>アルケニレンS、SC<sub>1-20</sub>アルキレンNH、SC<sub>1-20</sub>アルケニレンNH、HNC<sub>1-20</sub>アルキレンS、HNC<sub>1-20</sub>アルケニレンS、HNC<sub>1-20</sub>アルキレンO、HNC<sub>1-20</sub>アルケニレンO、OC<sub>1-20</sub>アルキレンNH、OC<sub>1-20</sub>アルケニレンNH、SC<sub>1-20</sub>アルキレンO、SC<sub>1-20</sub>アルケニレンO、OC<sub>1-20</sub>アルキレンS、及びOC<sub>1-20</sub>アルケニレンSから選択される一つ以上の基を含み、後者の28個の基は、任意選択で、S-S、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、OC(O)NH、NHC(O)O、SC(O)、C(O)S、NC<sub>1-4</sub>アルキルC(O)O、NHOC(O)NH、NC<sub>1-4</sub>アルキルOC(O)、C=NNH、C=NNH<sub>2</sub>、C=NOH、C=NO、NH-NH、NH-NC<sub>1-4</sub>アルキル、NC<sub>1-4</sub>アルキル-NH、NC<sub>1-4</sub>アルキルNC<sub>1-4</sub>アルキル、S、O、NH、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)、C(O)、C(O)NH、NHC(O)、NHC(O)NH、NHC(S)NH、C(S)NH、NHC(S)、NHC(NH)、NHC(NC<sub>1-4</sub>アルキル)、C(NH)NH、C(NC<sub>1-4</sub>アルキル)NH、NC<sub>4-18</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6-10</sub>アリール及びC<sub>5-10</sub>ヘテロアリールのうちの一つ以上によって中断されており、各アルキル、アルキレン及びアルケニレンは、ハロ、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1-6</sub>アルキル、OH、OC<sub>1-6</sub>アルキル、SH、SC<sub>1-6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>1-4</sub>アルキル及びN(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>2</sub>から選択される、一つ以上の置換基で置換されており、ただし、一つ以上の基が、S-S、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、OC(O)NH、NHC(O)O、SC(O)、C(O)S、C=NNH、C=NO、NC<sub>1-4</sub>アルキルC(O)O、NHOC(O)NH、NC<sub>1-4</sub>アルキルOC(O)、NH-NH、NH-NC<sub>1-4</sub>アルキル、NC<sub>1-4</sub>アルキル-NH、NC<sub>1-4</sub>アルキル-NC<sub>1-4</sub>アルキル、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される、少なくとも一つの開裂可能部分を含むものとする。

#### 【0195】

いくつかの実施形態では、L<sup>A</sup>及びL<sup>E</sup>のうち的一方または両方は開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、一つ以上のアミノ酸残基、R<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンNR<sup>6</sup>、R<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルケニレンNR<sup>6</sup>、C(O)C<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)、C(O)C<sub>1-20</sub>アルケニレンC(O)、R<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)、R<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルケニレンC(O)、C(O)C<sub>1-20</sub>アルキレンNR<sup>6</sup>、C(O)C<sub>1-20</sub>アルケニレンNR<sup>6</sup>、C(S)C<sub>1-20</sub>アルキレンC(S)、C(S)C<sub>1-20</sub>アルケニレンC(S)、C(S)C<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)、C(S)C<sub>1-20</sub>

アルケニレンC(O)、C(O)C<sub>1-20</sub>アルキレンC(S)、SC<sub>1-20</sub>アルキレンS、SC<sub>1-20</sub>アルキレンNR<sup>6</sup>、R<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンS、R<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンO、R<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルケニレンO、OC<sub>1-20</sub>アルキレンNR<sup>6</sup>、OC<sub>1-20</sub>アルケニレンNR<sup>6</sup>、SC<sub>1-20</sub>アルキレンO、OC<sub>1-20</sub>アルキレンS、C(O)C<sub>1-20</sub>アルキレンO、C(O)C<sub>1-20</sub>アルケニレンO、OC<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)、及びOC<sub>1-20</sub>アルケニレンC(O)から選択される一つ以上の基を含み、後者の26個の基は、任意選択で、S-S、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、OC(O)NH、NHC(O)O、SC(O)、C(O)S、NC<sub>1-4</sub>アルキルC(O)O、NHOC(O)NH、NC<sub>1-4</sub>アルキルOC(O)、C=NNH、C=NNH<sub>2</sub>、C=NOH、C=NO、NH-NH、S、O、NH、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)、C(O)、C(O)NH、NHC(O)、NHC(O)NH、NHC(S)NH、C(S)NH、NHC(S)、NC<sub>4-18</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6-10</sub>アリール及びC<sub>5-10</sub>ヘテロアリールのうちの一つ以上によって中断されており、各アルキル、アルキレン及びアルケニレンは、任意に、ハロ、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1-6</sub>アルキル、OH、OC<sub>1-6</sub>アルキル、SH、SC<sub>1-6</sub>アルキル、NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>、C<sub>1-4</sub>アルキレンOH、C<sub>1-4</sub>アルキレンOC<sub>1-4</sub>アルキル、及びC<sub>1-4</sub>アルキレンNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>から選択される、一つ以上の置換基で置換されており、

ここで、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、独立に、H及びC<sub>1-4</sub>アルキルから選択され、ただし、少なくとも二つの基が連結して開裂可能部分を形成しているか、または、一つ以上の基が、少なくとも一つの開裂可能部分を含んでいるものとし、また、前記開裂可能部分は、S-S、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、OC(O)NH、NHC(O)O、SC(O)、C(O)S、C=NNH、C=NO、NC<sub>1-4</sub>アルキルC(O)O、NHOC(O)NH、NC<sub>1-4</sub>アルキルOC(O)、NH-NH、NH-NC<sub>1-4</sub>アルキル、NC<sub>1-4</sub>アルキル-NH、NC<sub>1-4</sub>アルキル-NC<sub>1-4</sub>アルキル、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される。いくつかの実施形態では、L<sup>A</sup>及びL<sup>E</sup>のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、アミノ酸残基、HNC<sub>1-20</sub>アルキレンNH、HNC<sub>1-20</sub>アルケニレンNH、C(O)C<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)、C(O)C<sub>1-20</sub>アルケニレンC(O)、HNC<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)、HNC<sub>1-20</sub>アルケニレンC(O)、C(O)C<sub>1-20</sub>アルキレンNH、C(O)C<sub>1-20</sub>アルケニレンNH、C(S)C<sub>1-20</sub>アルキレンC(S)、C(S)C<sub>1-20</sub>アルケニレンC(S)、C(S)C<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)、C(S)C<sub>1-20</sub>アルケニレンC(O)、C(O)C<sub>1-20</sub>アルキレンC(S)、SC<sub>1-20</sub>アルキレンS、SC<sub>1-20</sub>アルキレンNH、HNC<sub>1-20</sub>アルキレンS、HNC<sub>1-20</sub>アルキレンO、HNC<sub>1-20</sub>アルケニレンO、OC<sub>1-20</sub>アルキレンNH、OC<sub>1-20</sub>アルケニレンNH、SC<sub>1-20</sub>アルキレンO、及びOC<sub>1-20</sub>アルキレンSから選択される一つ以上の基を含み、後者の22個の基は、任意選択で、S-S、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、OC(O)NH、NHC(O)O、SC(O)、C(O)S、NC<sub>1-4</sub>アルキルC(O)O、NHOC(O)NH、NC<sub>1-4</sub>アルキルOC(O)、C=NNH、C=NNH<sub>2</sub>、C=NOH、C=NO、NH-NH、S、O、NH、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)、C(O)、C(O)NH、NHC(O)、NHC(O)NH、NHC(S)NH、C(S)NH、NHC(S)、NC<sub>4-18</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6-10</sub>アリール及びC<sub>5-10</sub>ヘテロアリールのうちの一つ以上によって中断されており、各アルキル、アルキレン及びアルケニレンは、ハロ、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1-6</sub>アルキル、OH、OC<sub>1-6</sub>アルキル、SH、SC<sub>1-6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>1-4</sub>アルキル及びN(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>2</sub>から選択される、一つ以上の置換基で置換されており、

ただし、一つ以上の基が、S-S、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、OC(O)NH、NHC(O)O、C=NNH、C=NO、SC(O)、C(O)S、NC<sub>1-4</sub>アルキルC(O)O、NHOC(O)NH、NC<sub>1-4</sub>アルキルOC(O)、NH-NH、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される、少なくとも一つの開裂可能部分を

10

20

30

40

50

含むものとする。

【0196】

いくつかの実施形態では、 $L^A$  及び  $L^E$  のうち的一方または両方は開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、一つ以上のアミノ酸残基、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $NR^6$ 、 $R^5NC_{1-20}$ アルケニレン $NR^6$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン $C(O)$ 、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $R^5NC_{1-20}$ アルケニレン $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $NR^6$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン $NR^6$ 、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $O$ 、 $R^5NC_{1-20}$ アルケニレン $O$ 、 $OC_{1-20}$ アルキレン $NR^6$ 、 $OC_{1-20}$ アルケニレン $NR^6$ 、 $OC_{1-20}$ アルキレン $S$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $O$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン $O$ 、 $OC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、及び  $OC_{1-20}$ アルケニレン $C(O)$  から選択される一つ以上の基を含み、後者の16個の基は、任意選択で、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)NH$ 、 $NHC(O)O$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)S$ 、 $NC_{1-4}$ アルキル $C(O)O$ 、 $NHOC(O)NH$ 、 $NC_{1-4}$ アルキル $OC(O)$ 、 $S$ 、 $O$ 、 $NH$ 、 $N(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(O)$ 、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $NHC(O)NH$ 、 $NHC(S)NH$ 、 $C(S)NH$ 、 $NHC(S)$ 、 $NC_{4-18}$ シクロアルキル、 $C_{4-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール及び  $C_{5-10}$ ヘテロアリールのうちの一つ以上によって中断されており、各アルキル、アルキレン及びアルケニレンは、任意に、ハロ、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $OH$ 、 $OC_{1-6}$ アルキル、 $SH$ 、 $SC_{1-6}$ アルキル、 $NR^7R^7$ 、 $C_{1-4}$ アルキレン $OH$ 、 $C_{1-4}$ アルキレン $OC_{1-4}$ アルキル、及び  $C_{1-4}$ アルキレン $NR^7R^8$  から選択される、一つ以上の置換基で置換されており、

ここで、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $R^8$  は、独立に、 $H$  及び  $C_{1-4}$ アルキルから選択され、ただし、少なくとも二つの基が連結して開裂可能部分を形成しているか、または、一つ以上の基が、少なくとも一つの開裂可能部分を含んでいるものとし、また、前記開裂可能部分は、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)NH$ 、 $NHC(O)O$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)S$ 、 $NC_{1-4}$ アルキル $C(O)O$ 、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される。いくつかの実施形態では、 $L^A$  及び  $L^E$  のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、アミノ酸残基、 $HNC_{1-20}$ アルキレン $NH$ 、 $HNC_{1-20}$ アルケニレン $NH$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン $C(O)$ 、 $HNC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $HNC_{1-20}$ アルケニレン $C(O)$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $NH$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルケニレン $NH$ 、 $HNC_{1-20}$ アルキレン $O$ 、 $HNC_{1-20}$ アルケニレン $O$ 、 $OC_{1-20}$ アルキレン $NH$ 、及び  $OC_{1-20}$ アルケニレン $NH$  から選択される一つ以上の基を含み、後者の12個の基は、任意選択で、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)NH$ 、 $NHC(O)O$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)S$ 、 $NC_{1-4}$ アルキル $C(O)O$ 、 $NHOC(O)NH$ 、 $NC_{1-4}$ アルキル $OC(O)$ 、 $S$ 、 $O$ 、 $NH$ 、 $N(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(O)$ 、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $NHC(O)NH$ 、 $NHC(S)NH$ 、 $C(S)NH$ 、 $NHC(S)$ 、 $NC_{4-18}$ シクロアルキル、 $C_{4-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール及び  $C_{5-10}$ ヘテロアリールのうちの一つ以上によって中断されており、各アルキル、アルキレン及びアルケニレンは、ハロ、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $OH$ 、 $OC_{1-6}$ アルキル、 $SH$ 、 $SC_{1-6}$ アルキル、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-4}$ アルキル及び  $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$  から選択される、一つ以上の置換基で置換されており、ただし、一つ以上の基が、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)NH$ 、 $NHC(O)O$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)S$ 、 $C=NNH$ 、 $C=NO$ 、 $NC_{1-4}$ アルキル $C(O)O$ 、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される、少なくとも一つの開裂可能部分を含むものとする。

【0197】

いくつかの実施形態では、 $L^A$  及び  $L^E$  のうち的一方または両方は開裂可能リンカーで

あり、各開裂可能リンカーは、独立に、一つ以上のアミノ酸残基、 $R^5NC_1-20$ アルキレン $NR^6$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $C(O)$ 、 $R^5NC_1-20$ アルキレン $C(O)$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $NR^6$ 、 $R^5NC_1-20$ アルキレン $O$ 、 $OC_1-20$ アルキレン $NR^6$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $O$ 、及び $OC_1-20$ アルキレン $C(O)$ から選択される一つ以上の基を含み、後者の8個の基は、任意選択で、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)NH$ 、 $NHC(O)O$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)S$ 、 $NC_1-4$ アルキル $C(O)O$ 、 $NHOC(O)NH$ 、 $NC_1-4$ アルキル $O$ 、 $C(O)$ 、 $S$ 、 $O$ 、 $NH$ 、 $N(C_1-6$ アルキル)、 $C(O)$ 、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $NHC(O)NH$ 、 $NHC(S)NH$ 、 $C(S)NH$ 、 $NHC(S)$ 、 $C_4-18$ シクロアルキル、 $C_4-10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6-10$ アリール及び $C_5-10$ ヘテロアリールのうちの一つ以上によって中断されており、各アルキル及びアルキレンは、任意に、ハロ、 $CO_2H$ 、 $C_1-6$ アルキル、 $OH$ 、 $OC_1-6$ アルキル、 $SH$ 、 $SC_1-6$ アルキル、 $NR^7R^7$ 、 $C_1-4$ アルキレン $OH$ 、 $C_1-4$ アルキレン $OC_1-4$ アルキル、及び $C_1-4$ アルキレン $NR^7R^8$ から選択される、一つ以上の置換基で置換されており、

ここで、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、独立に、 $H$ 及び $C_1-4$ アルキルから選択され、ただし、少なくとも二つの基が連結して開裂可能部分を形成しているか、または、一つ以上の基が、少なくとも一つの開裂可能部分を含んでいるものとし、また、前記開裂可能部分は、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)NH$ 、 $NHC(O)O$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)S$ 、 $NC_1-4$ アルキル $C(O)O$ 、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される。いくつかの実施形態では、 $L^A$ 及び $L^E$ のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、アミノ酸残基、 $HNC_1-20$ アルキレン $NH$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $C(O)$ 、 $HNC_1-20$ アルキレン $C(O)$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $NH$ 、 $HNC_1-20$ アルキレン $O$ 、 $OC_1-20$ アルキレン $NH$ から選択される一つ以上の基を含み、後者の6個の基は、任意選択で、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)NH$ 、 $NHC(O)O$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)S$ 、 $NC_1-4$ アルキル $C(O)O$ 、 $NHOC(O)NH$ 、 $NC_1-4$ アルキル $OC(O)$ 、 $S$ 、 $O$ 、 $NH$ 、 $N(C_1-6$ アルキル)、 $C(O)$ 、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $NHC(O)NH$ 、 $NHC(S)NH$ 、 $C(S)NH$ 、 $NHC(S)$ 、 $C_4-18$ シクロアルキル、 $C_4-10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6-10$ アリール及び $C_5-10$ ヘテロアリールのうちの一つ以上によって中断されており、各アルキル及びアルキレンは、ハロ、 $CO_2H$ 、 $C_1-6$ アルキル、 $OH$ 、 $OC_1-6$ アルキル、 $SH$ 、 $SC_1-6$ アルキル、 $NH_2$ 、 $NHC_1-4$ アルキル及び $N(C_1-4$ アルキル) $_2$ から選択される、一つ以上の置換基で置換されており、ただし、一つ以上の基が、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)NH$ 、 $NHC(O)O$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)S$ 、 $C=NNH$ 、 $C=NO$ 、 $NC_1-4$ アルキル $C(O)O$ 、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される、少なくとも一つの開裂可能部分を含むものとする。

【0198】

いくつかの実施形態では、 $L^A$ 及び $L^E$ のうち的一方または両方は開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、一つ以上のアミノ酸残基、 $R^5NC_1-20$ アルキレン $NR^6$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $C(O)$ 、 $R^5NC_1-20$ アルキレン $C(O)$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $NR^6$ 、 $R^5NC_1-20$ アルキレン $O$ 、 $OC_1-20$ アルキレン $NR^6$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $O$ 、 $OC_1-20$ アルキレン $C(O)$ から選択される一つ以上の基を含み、後者の8個の基は、任意選択で、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)NH$ 、 $NHC(O)O$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)S$ 、 $S$ 、 $O$ 、 $NH$ 、 $N(C_1-6$ アルキル)、 $C(O)$ 、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $NHC(O)NH$ 、 $NHC(S)NH$ 、 $C(S)NH$ 、 $NHC(S)$ 、 $C_4-18$ シクロアルキル、 $C_4-10$ ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断されており、各アルキル及びアルキレンは、任意に、ハロ、 $CO_2H$ 、 $C_1-6$ アルキル、 $OH$ 、 $O$

C<sub>1</sub>–6アルキル、SH、SC<sub>1</sub>–6アルキル、NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>、C<sub>1</sub>–4アルキレンOH、及びC<sub>1</sub>–4アルキレンNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>から選択される、一つ以上の置換基で置換されており、ここで、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、独立に、H及びC<sub>1</sub>–4アルキルから選択され、ただし、少なくとも二つの基が連結して開裂可能部分を形成しているか、または、一つ以上の基が、少なくとも一つの開裂可能部分を含んでいるものとし、また、前記開裂可能部分は、S–S、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、OC(O)NH、NHC(O)O、SC(O)、C(O)S、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される。いくつかの実施形態では、L<sup>A</sup>及びL<sup>E</sup>のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、アミノ酸残基、HNC<sub>1</sub>–20アルキレンNH、C(O)C<sub>1</sub>–20アルキレンC(O)、HNC<sub>1</sub>–20アルキレンC(O)、C(O)C<sub>1</sub>–20アルキレンNH、HNC<sub>1</sub>–20アルキレンO、及びOC<sub>1</sub>–20アルキレンNHから選択される一つ以上の基を含み、後者の6個の基は、任意選択で、S–S、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、OC(O)NH、SC(O)、C(O)S、S、O、NH、N(C<sub>1</sub>–6アルキル)、C(O)、C(O)NH、NHC(O)、NHC(O)NH、NHC(S)NH、C(S)NH、NHC(S)、C<sub>4</sub>–18シクロアルキル、及びC<sub>4</sub>–10ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断されており、各アルキル及びアルキレンは、ハロ、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub>–6アルキル、OH、OC<sub>1</sub>–6アルキル、SH、SC<sub>1</sub>–6アルキル、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>1</sub>–4アルキル及びN(C<sub>1</sub>–4アルキル)<sub>2</sub>から選択される、一つ以上の置換基で置換されており、ただし、一つ以上の基が、S–S、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、OC(O)NH、NHC(O)O、SC(O)、C(O)S、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される、少なくとも一つの開裂可能部分を含むものとする。

10

20

#### 【0199】

いくつかの実施形態では、L<sup>A</sup>及びL<sup>E</sup>のうち的一方または両方は開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、一つ以上のアミノ酸残基、R<sup>5</sup>NC<sub>1</sub>–20アルキレンNR<sup>6</sup>、C(O)C<sub>1</sub>–20アルキレンC(O)、R<sup>5</sup>NC<sub>1</sub>–20アルキレンC(O)、C(O)C<sub>1</sub>–20アルキレンNR<sup>6</sup>、R<sup>5</sup>NC<sub>1</sub>–20アルキレンO、OC<sub>1</sub>–20アルキレンNR<sup>6</sup>、C(O)C<sub>1</sub>–20アルキレンO、及びOC<sub>1</sub>–20アルキレンC(O)から選択される一つ以上の基を含み、後者の8個の基は、任意選択で、S–S、C(O)O、OC(O)、S、O、C(O)NH、NHC(O)、C<sub>4</sub>–18シクロアルキル、及びC<sub>4</sub>–10ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断されており、各アルキル及びアルキレンは、任意に、ハロ、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub>–6アルキル、OH、OC<sub>1</sub>–6アルキル、SH、SC<sub>1</sub>–6アルキル、NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>、C<sub>1</sub>–4アルキレンOH、及びC<sub>1</sub>–4アルキレンNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>から選択される、一つ以上の置換基で置換されており、ここで、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、独立に、H及びC<sub>1</sub>–4アルキルから選択され、ただし、少なくとも二つの基が連結して開裂可能部分を形成しているか、または、一つ以上の基が、少なくとも一つの開裂可能部分を含んでいるものとし、また、前記開裂可能部分は、S–S、C(O)O、OC(O)、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される。

30

#### 【0200】

いくつかの実施形態では、L<sup>A</sup>及びL<sup>E</sup>のうち的一方または両方は開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、一つ以上のアミノ酸残基、HNC<sub>1</sub>–20アルキレンNH、C(O)C<sub>1</sub>–20アルキレンC(O)、HNC<sub>1</sub>–20アルキレンC(O)、C(O)C<sub>1</sub>–20アルキレンNH、HNC<sub>1</sub>–20アルキレンO、OC<sub>1</sub>–20アルキレンNHから選択される一つ以上の基を含み、後者の6個の基は、任意選択で、S–S、C(O)O、OC(O)、S、O、C(O)NH、NHC(O)、C<sub>4</sub>–18シクロアルキル、及びC<sub>4</sub>–10ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断されており、各アルキル及びアルキレンは、任意に、ハロ、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub>–6アルキル、OH、OC<sub>1</sub>–6アルキル、SH、SC<sub>1</sub>–6アルキル、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>1</sub>–4アルキル及びN(C<sub>1</sub>–4アルキル)<sub>2</sub>から選択される、一つ以上の置換基で置換されており、

40

50

ただし、一つ以上の基が、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される、少なくとも一つの開裂可能部分を含むものとする。いくつかの実施形態では、 $L^A$  及び  $L^E$  のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、アミノ酸残基、 $R^5NC_1-20$ アルキレン $NR^6$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $C(O)$ 、 $R^5NC_1-20$ アルキレン $C(O)$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $NR^6$ 、 $R^5NC_1-20$ アルキレン $O$ 、 $OC_1-20$ アルキレン $NR^6$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $O$ 、及び  $OC_1-20$ アルキレン $C(O)$  から選択される一つ以上の基を含み、後者の8個の基は、任意選択で、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $S$ 、 $O$ 、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $C_{4-18}$ シクロアルキル及び  $C_{4-10}$ ヘテロシクロアルキル、のうちの一つ以上によって中断されており、各アルキル及びアルキレンは、ハロ、 $CO_2H$ 、 $NR^7R^7$ 、及び  $C_1-4$ アルキレン $NR^7R^8$  から選択される、一つ以上の置換基で置換されており、

ここで、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $R^8$  は、独立に、 $H$  及び  $C_1-4$ アルキルから選択され、ただし、少なくとも二つの基が連結して開裂可能部分を形成しているか、または、一つ以上の基が、少なくとも一つの開裂可能部分を含んでいるものとし、また、前記開裂可能部分は、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される。いくつかの実施形態では、 $L^A$  及び  $L^E$  のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、アミノ酸残基、 $HNC_1-20$ アルキレン $NH$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $C(O)$ 、 $HNC_1-20$ アルキレン $C(O)$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $NH$ 、 $HNC_1-20$ アルキレン $O$  及び  $OC_1-20$ アルキレン $NH$  から選択される一つ以上の基を含み、後者の6個の基は、任意選択で、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $S$ 、 $O$ 、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $C_{4-18}$ シクロアルキル、及び  $C_{4-10}$ ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断されており、

ただし、一つ以上の基が、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される、少なくとも一つの開裂可能部分を含むものとする。

#### 【0201】

いくつかの実施形態では、前記開裂可能部分は、 $S-S$ 、 $C(O)O$  及び  $OC(O)$  から選択される。いくつかの実施形態では、開裂可能部分は、 $C(O)O$  及び  $OC(O)$  から選択される。

#### 【0202】

いくつかの実施形態では、少なくとも二つの基が連結して、開裂可能部分を形成する。いくつかの実施形態では、アミノ酸残基、 $R^5NC_1-20$ アルキレン $O$ 、 $OC_1-20$ アルキレン $NR^6$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $O$ 、及び  $OC_1-20$ アルキレン $C(O)$  から選択される二つの基が連結して、 $C(O)O$  及び  $OC(O)$  から選択される開裂可能部分を形成する。いくつかの実施形態では、アミノ酸残基と、 $R^5NC_1-20$ アルキレン $O$ 、 $OC_1-20$ アルキレン $NR^6$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $O$ 、及び  $OC_1-20$ アルキレン $C(O)$  のうちの一つとが連結して、 $C(O)O$  及び  $OC(O)$  から選択される開裂可能部分を形成する。いくつかの実施形態では、アミノ酸残基と、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $O$ 、及び  $OC_1-20$ アルキレン $C(O)$  のうちの一つとが連結して、 $C(O)O$  及び  $OC(O)$  から選択される開裂可能部分を形成する。いくつかの実施形態では、 $OC_1-20$ アルキレン $C(O)$  は、4-ヒドロキシブタン酸 (4hBA)、4-ヒドロキシペンタン酸 (4hPA)、5-ヒドロキシペンタン酸 (5HPA) 及び 6-ヒドロキシヘキサン酸 (6hHA) から選択される。

#### 【0203】

いくつかの実施形態では、 $C_{4-10}$ シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルから選択される。

#### 【0204】

いくつかの実施形態では、 $C_{4-10}$ ヘテロシクロアルキルは、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピ

10

20

30

40

50

ロリル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサニル、ジチオラニル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアジニル、ジオキシチオモルホリノ、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピラニル、チアニル、ペペリジニル、ペペラジニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、モルホリニル、ジオキサニル、アゼパニル、ジアゼパニル、オキセパニル、及びチエパニルから選択される。

#### 【0205】

いくつかの実施形態では、C<sub>6-10</sub>アリアルは、フェニル、インダニルまたはナフチルから選択される。

#### 【0206】

いくつかの実施形態では、C<sub>5-11</sub>ヘテロアリアルは、トリアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル及びピリミジニルから選択される。

#### 【0207】

いくつかの実施形態では、L<sup>A</sup>、L<sup>E</sup>及び／またはL<sup>Z</sup>のアミノ酸残基は、アミノ酸に由来する。いくつかの実施形態では、L<sup>A</sup>、L<sup>E</sup>及び／またはL<sup>Z</sup>のアミノ酸残基は、天然に存在するアミノ酸、修飾アミノ酸、β-アミノ酸、γ-アミノ酸、天然に存在するアミノ酸または修飾アミノ酸のDエナンチオマー、及び非天然アミノ酸に由来する。

#### 【0208】

いくつかの実施形態では、L<sup>A</sup>、L<sup>E</sup>及び／またはL<sup>Z</sup>のアミノ酸残基は、天然に存在するアミノ酸であるアミノ酸に由来する。いくつかの実施形態では、天然に存在するアミノ酸は、アラニン (Ala)、アルギニン (Arg)、アスパラギン (Asn)、アスパラギン酸 (Asp)、システイン (Cys)、グルタミン (Gln)、グルタミン酸 (Glu)、グリシン (Gly)、ヒスチジン (His)、イソロイシン (Ile)、ロイシン (Leu)、リジン (Lys)、メチオニン (Met)、フェニルアラニン (Phe)、プロリン (Pro)、セリン (Ser)、スレオニン (Thr)、トリプトファン (Trp)、チロシン (Tyr)、バリン (Val)、ピロリジン (Pyl)、セレノシクリン (Sec)、ピロリンカルボキシリジン (PCL) から選択されるが、これらに限定されない。

#### 【0209】

いくつかの実施形態では、天然に存在するアミノ酸は、修飾アミノ酸を提供するために *in vivo* でさらに修飾される。したがって、いくつかの実施形態において、アミノ酸残基は、ヒドロキシプロリン、γ-カルボキシグルタミン酸、O-ホスホセリン、アゼチジンカルボン酸、2-アミノアジピン酸、3-アミノアジピン酸、β-アラニン、アミノプロピオン酸、2-アミノ酪酸、4-アミノ酪酸、6-アミノカプロン酸、2-アミノヘプタン酸、2-アミノイソ酪酸、3-アミノイソ酪酸、2-アミノピメリン酸、tert-ブチルグリシン、2, 4-ジアミノイソ酪酸、デスモシン、2, 2'-ジアミノピメリン酸、2, 3-ジアミノプロピオン酸、N-エチルグリシン、N-メチルグリシン、N-エチルアスパラギン、ホモプロリン、ヒドロキシリジン、アロヒドロキシリシン、3-ヒドロキシプロリン、4-ヒドロキシプロリン、イソデスモシン、アロイソロイシン、N-メチルアラニン、N-メチルグリシン、N-メチルイソロイシン、N-メチルペンチルグリシン、N-メチルバリン、ナフタラニン、ノルバリン、ノルロイシン、オルニチン、ペンチルグリシン、ピペコール酸、チオプロリンから選択されるが、これらに限定されないアミノ酸から誘導される。

#### 【0210】

いくつかの実施形態では、アミノ酸残基は、オルニチン、ホモリジン、2, 3-ジアミノプロピオン酸 (DAP)、2, 4-ジアミノ酪酸 (DAB) 及びホモシステインから選択される修飾アミノ酸に由来する。

#### 【0211】

いくつかの実施形態では、アミノ酸残基は、天然に存在するアミノ酸または修飾アミノ

10

20

30

40

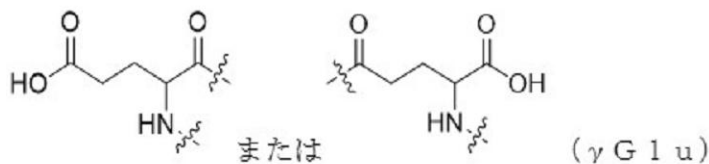
50

酸のDエナンチオマーに由来する。

【0212】

いくつかの実施形態では、Glu由来のアミノ酸残基は、 $\alpha$ -アミノ末端と $\alpha$ -カルボキシ末端、または $\alpha$ -アミノ末端と $\gamma$ -カルボキシ末端とを介して連結される。したがって、いくつかの実施形態では、Glu由来のアミノ酸残基は、

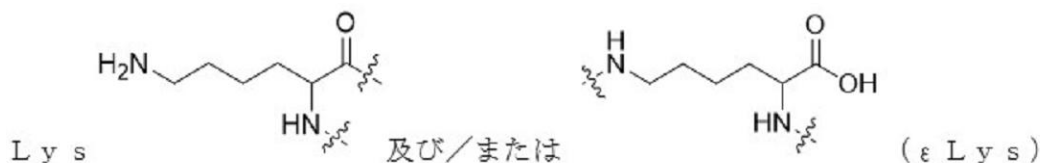
【化50】



10

である。いくつかの実施形態では、Asp由来のアミノ酸残基は、アミノ末端と $\alpha$ -カルボキシ末端とを介して連結されるか、またはアミノ末端と $\beta$ -カルボキシ末端とを介して連結される。いくつかの実施形態では、Lys由来のアミノ酸残基は、 $\alpha$ -アミノ末端と $\alpha$ -カルボキシ末端とを介して、または $\alpha$ -アミノ末端と $\epsilon$ -アミノ末端とを介して連結される。したがって、いくつかの実施形態では、アミノ酸残基は、

【化51】



20

に由来する。

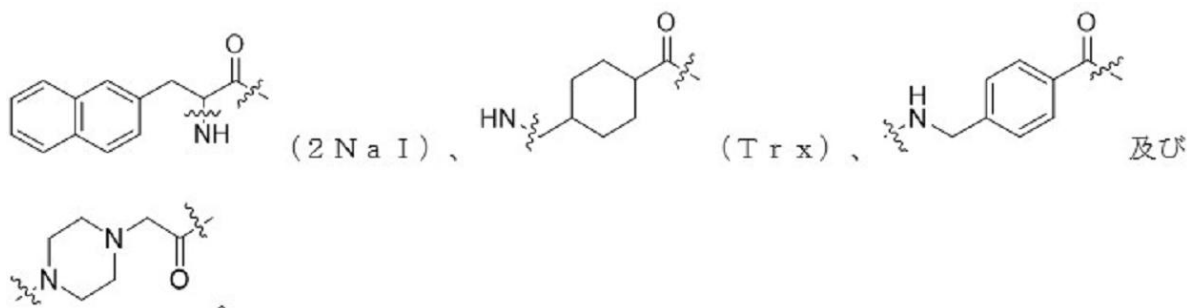
【0213】

いくつかの実施形態では、L<sup>A</sup>、L<sup>E</sup>及び/またはL<sup>Z</sup>のアミノ酸残基は、 $\beta$ -アミノ酸または $\gamma$ -アミノ酸に由来する。いくつかの実施形態では、 $\beta$ -アミノ酸は $\beta$ -アラニンである。

【0214】

いくつかの実施形態では、L<sup>A</sup>、L<sup>E</sup>及び/またはL<sup>Z</sup>のアミノ酸残基は、非天然アミノ酸に由来する。いくつかの実施形態では、L<sup>A</sup>、L<sup>E</sup>及び/またはL<sup>Z</sup>のアミノ酸残基は、以下から選択される：

【化52】



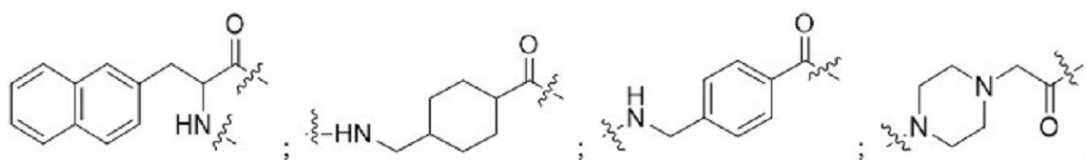
40

【0215】

したがって、いくつかの実施形態では、L<sup>Z</sup>が非開裂性リンカーである場合、及び/またはL<sup>A</sup>、及びL<sup>E</sup>のうちの 하나가非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、SecもしくはPCL、またはそれらのDエナンチオマー由来の一つ

50

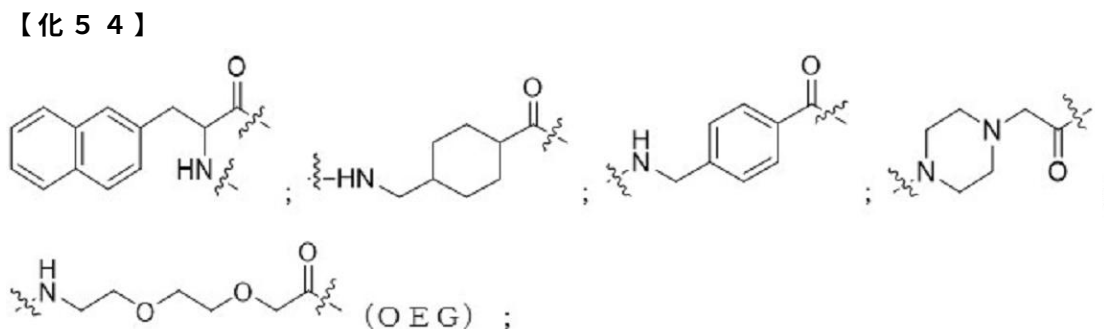
以上のアミノ酸残基；DABまたはDAP由来の一つ以上のアミノ酸残基；  
【化53】



$R^1NC_{1-20}$ アルキレン $NR^2$ ； $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ ； $R^1NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ ；及び $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $NR^2$ から選択される一つ以上の基を含み、後者の4つの基は、任意選択で、S、O、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $C_{4-6}$ シクロアルキル、及び $C_{4-6}$ ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断され、ここで、各 $R^1$ 及び $R^2$ は、独立に、H及び $C_{1-2}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $L^Z$ が非開裂性リンカーである場合、及び／または $L^A$ 及び $L^E$ のうちの一つが非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec、PCL、またはそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DABまたはDAP由来の一つ以上のアミノ酸残基；

10

20



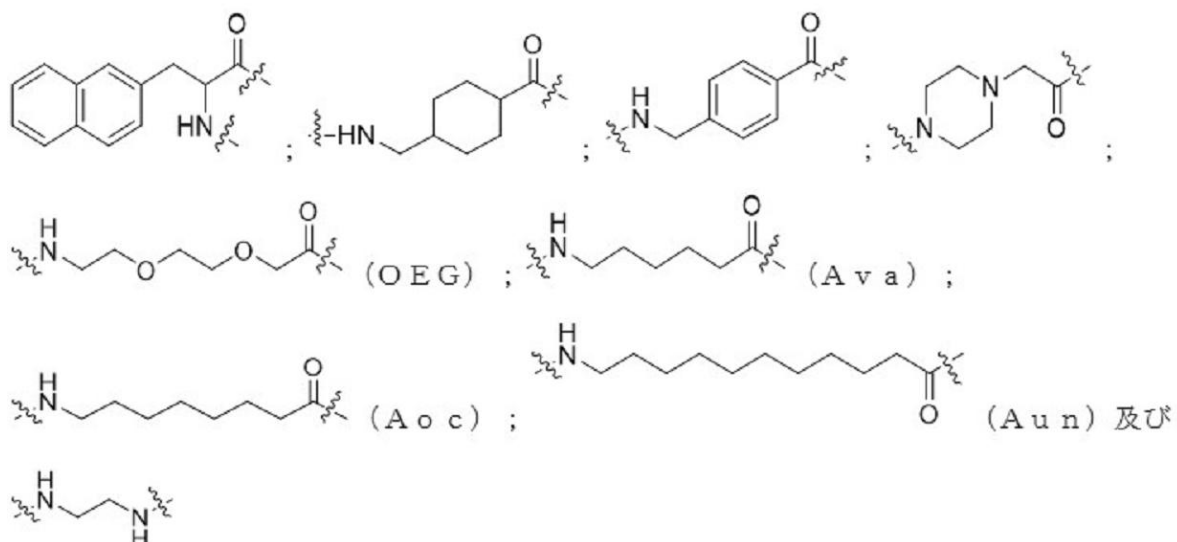
$R^1NC_{1-20}$ アルキレン $NR^2$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $R^1NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、及び $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $NR^2$ から選択される一つ以上の基を含み、ここで、各 $R^1$ 及び $R^2$ は、独立に、H及び $C_{1-2}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $L^Z$ が非開裂性リンカーである場合、及び／または $L^A$ 及び $L^E$ のうちの一つが非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec及びPCL、ならびにそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；

30

40

50

【化 5 5】

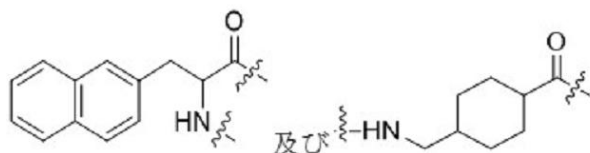


から選択される一つ以上の基を含む。

**【 0 2 1 6 】**

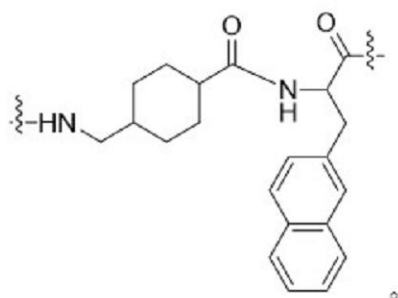
いくつかの実施形態では、 $L^Z$ は、

【化 5 6】



から選択される一つ以上の基を含む、非開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^Z$ は非開裂性リンカーであり、以下であるか、または以下を含む：

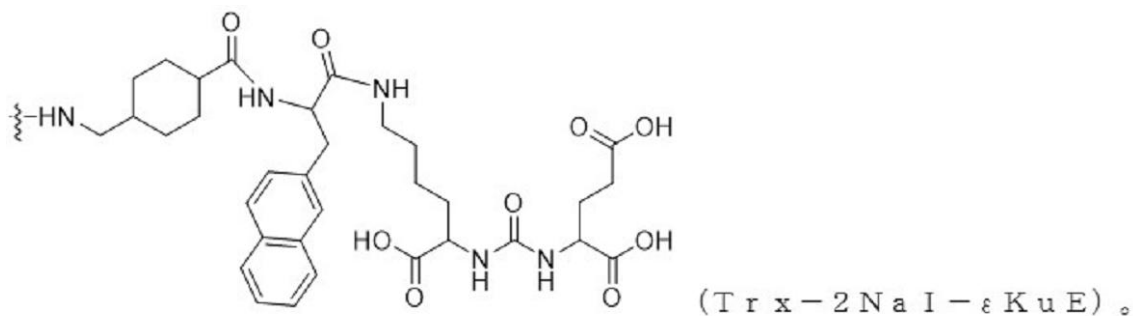
【化 5 7】



いくつかの実施形態では、 $L^Z$ は、 $Z$ に連結された非開裂性リンカーであり、式Iの化合物中の断片 $L^Z-Z$ は、以下であるか、または以下を含む：

40

## 【化 5 8】



10

## 【0217】

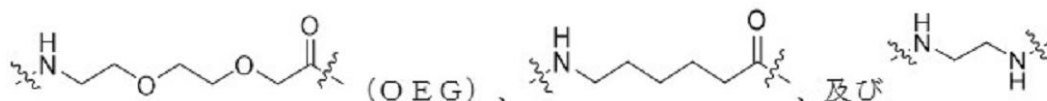
いくつかの実施形態では、 $L^Z$ は、TyrまたはPhe由来の一つ以上のアミノ酸残基から選択される一つ以上の基を含む、非開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^Z$ はZに連結された非開裂性リンカーであり、式Iの化合物中の断片 $L^Z-Z$ は、Tyr-Phe-εKuEであるか、またはそれを含む。

## 【0218】

いくつかの実施形態では、 $L^Z$ は、OEG； $R^1NC_1-20$ アルキレン $NR^2$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $C(O)$ 、 $R^1NC_1-20$ アルキレン $C(O)$ 、及び $C(O)C_1-20$ アルキレン $NR^2$ から選択される一つ以上の基をさらに含み、ここで、各 $R^1$ 及び $R^2$ は、独立に、H及び $C_1-2$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $L^Z$ は、

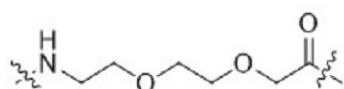
20

## 【化 5 9】



から選択される一つ以上の基をさらに含み。いくつかの実施形態では、 $L^Z$ は、

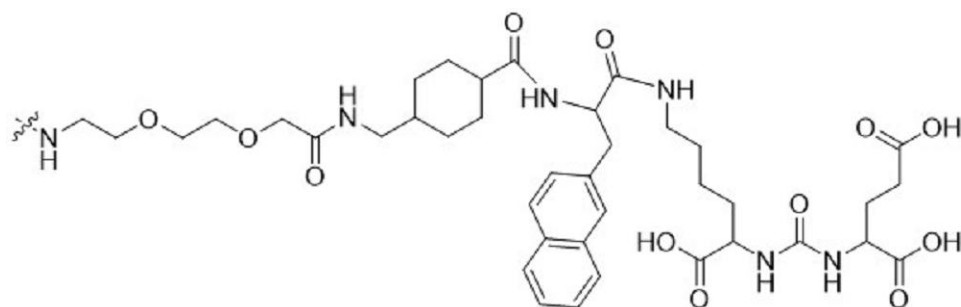
## 【化 6 0】



30

から選択される一つ以上の基をさらに含み、式Iの化合物中の断片 $L^Z-Z$ は、

## 【化 6 1】



40

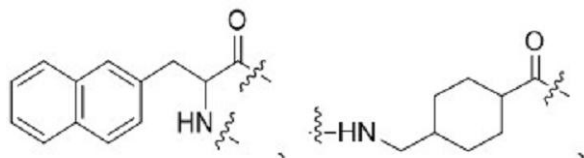
であるか、またはそれを含む。

## 【0219】

したがって、いくつかの実施形態では、 $L^Z$ は、OEG、

50

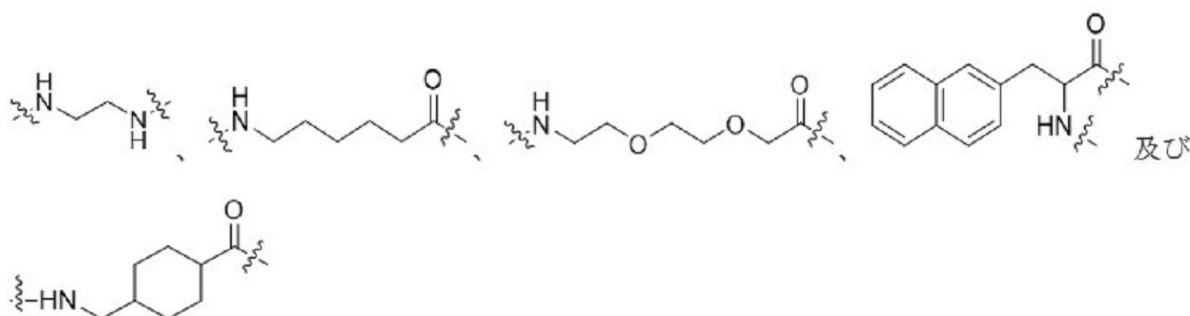
## 【化 6 2】



$R^1NC_1-20$ アルキレン $NR^2$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $C(O)$ 、 $R^1NC_1-20$ アルキレン $C(O)$ 、及び $C(O)C_1-20$ アルキレン $NR^2$ から選択される一つ以上の基を含む非開裂性リンカーであり、ここで、各 $R^1$ 及び $R^2$ は、独立に、H及び $C_1-2$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $L^Z$ は、

10

## 【化 6 3】



20

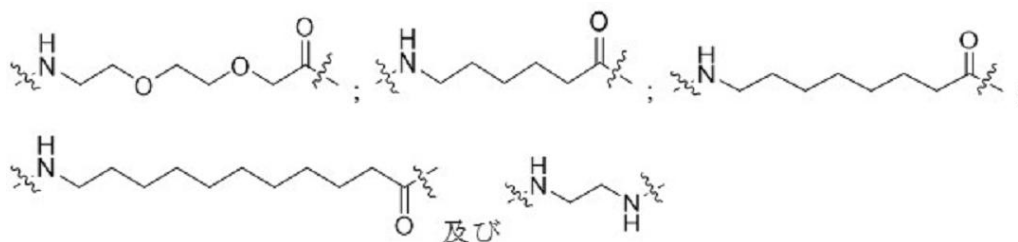
から選択される一つ以上の基を含む、非開裂性リンカーである。

## 【0220】

いくつかの実施形態では、 $L^A$ 及び $L^E$ のうちの一方は、非開裂性リンカーであり、非開裂性リンカーは、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、SecもしくはPCL、またはそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DABまたはDAP由来の一つ以上のアミノ酸残基；OEG、 $R^1NC_1-20$ アルキレン $NR^2$ 、 $C(O)C_1-20$ アルキレン $C(O)$ 、 $R^1NC_1-20$ アルキレン $C(O)$ 、及び $C(O)C_1-20$ アルキレン $NR^2$ から選択される一つ以上の基を含み、ここで各 $R^1$ 及び $R^2$ は、独立に、H及び $C_1-2$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $L^A$ 及び $L^E$ のうちの一方は、非開裂性リンカーであり、非開裂性リンカーは、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec及びPCL、ならびにそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；

30

## 【化 6 4】



40

から選択される一つ以上の基を含む。

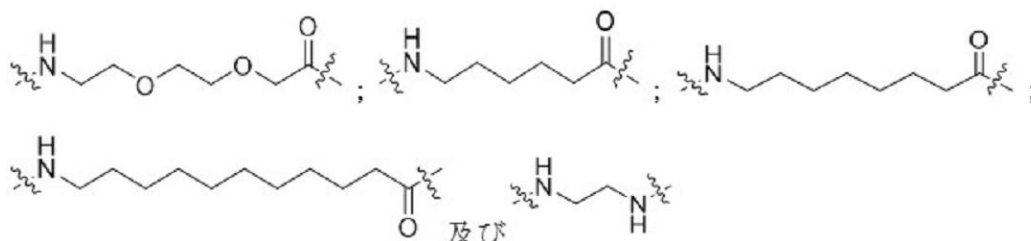
## 【0221】

いくつかの実施形態では、 $L^A$ 及び $L^E$ のうちの一方は、非開裂性リンカーであり、非開裂性リンカーは、Glu、Gly、Lys、Phe、Tyr、及びVal、またはそれ

50

らのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAB、 $R^1NC_{1-20}$ アルキレン $NR^2$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $R^1NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、及び $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $NR^2$ 由来のアミノ酸残基から選択される一つ以上の基を含み、ここで各 $R^1$ 及び $R^2$ は、独立に、H及び $C_{1-2}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $L^A$ 及び $L^E$ のうちの一方は、非開裂性リンカーであり、非開裂性リンカーは、Glu、Gly、Lys、Phe、Tyr、及びVal、ならびにそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；

【化65】



10

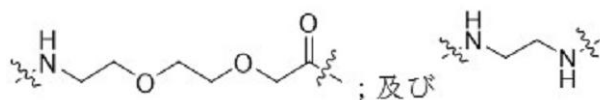
から選択される一つ以上の基を含む。

【0222】

いくつかの実施形態では、 $L^A$ は非開裂性リンカーであり、非開裂性リンカーは、Gly、Glu由来のアミノ酸残基、OEG、 $R^1NC_{1-20}$ アルキレン $NR^2$ 、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、 $R^1NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ 、及び $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $NR^2$ から選択される一つ以上の基を含み、ここで、各 $R^1$ 及び $R^2$ は、独立に、H及び $C_{1-2}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $L^A$ は非開裂性リンカーであり、非開裂性リンカーは、Glu由来のアミノ酸残基、

20

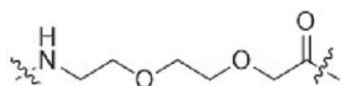
【化66】



から選択される一つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^A$ は非開裂性リンカーであり、非開裂性リンカーは、Glu由来のアミノ酸残基及び

30

【化67】

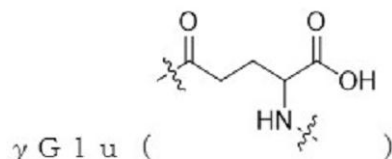


から選択される一つ以上の基を含む。

【0223】

いくつかの実施形態では、Glu由来のアミノ酸残基は、

【化68】

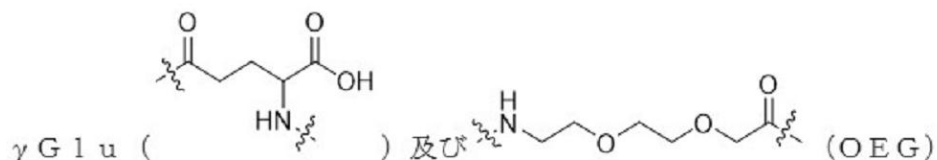


40

であり、 $L^A$ は非開裂性リンカーであり、非開裂性リンカーは、

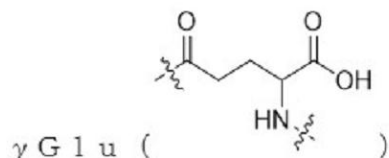
50

## 【化 6 9】



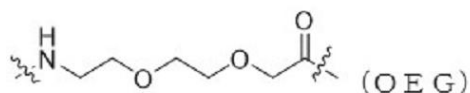
から選択される一つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^A$ は非開裂性リンカーであり、非開裂性リンカーは、一つ以上の

## 【化 7 0】



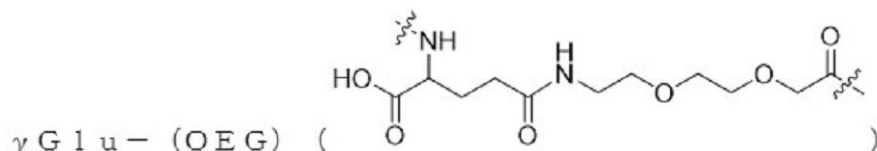
を含む。いくつかの実施形態では、 $L^A$ は非開裂性リンカーであり、非開裂性リンカーは、一つ以上の

## 【化 7 1】



を含む。いくつかの実施形態では、非開裂性リンカーは、 $\gamma\text{Glu}-\text{OEG}_{1-3}$ であるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、非開裂性リンカーは、

## 【化 7 2】

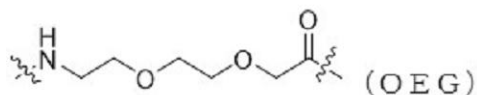


であるか、またはそれを含む。

## 【0 2 2 4】

いくつかの実施形態では、 $L^A$ は、二つ以上の

## 【化 7 3】



を含む。

## 【0 2 2 5】

いくつかの実施形態では、 $L^E$ は非開裂性リンカーであり、非開裂性リンカーは、 $\text{OEG}$ 、 $R^1\text{NC}_{1-20}$ アルキレン $\text{NR}^2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ アルキレン $\text{C}(\text{O})$ 、 $R^1\text{NC}_{1-20}$ アルキレン $\text{C}(\text{O})$ 、及び $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ アルキレン $\text{NR}^2$ から選択される一つ以上の基を含み、各 $R^1$ 及び $R^2$ は、独立に、 $\text{H}$ 及び $\text{C}_{1-2}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $L^E$ は非開裂性リンカーであり、非開裂性リンカーは、

10

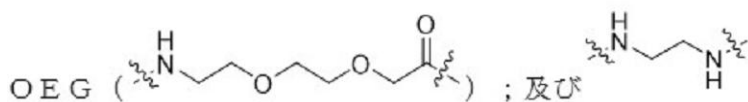
20

30

40

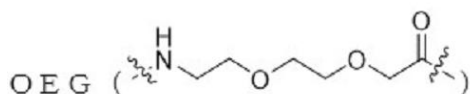
50

## 【化 7 4】



から選択される一つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^A$ は、二つ以上の

## 【化 7 5】



10

を含む。

## 【0 2 2 6】

いくつかの実施形態では、 $L^A$ 及び $L^E$ のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、一つ以上のアミノ酸残基； $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ ； $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $NR^6$ ； $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $O$ 及び $OC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ から選択される一つ以上の基を含み、後者の4つの基は、任意選択で、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $O$ 、 $C(O)NH$ 及び $NHC(O)$ のうちの一つ以上によって中断されており、各アルキル及びアルキレンは、任意に、ハロ、 $CO_2H$ 、 $NR^7R^7$ 、及び $C_{1-4}$ アルキレン $NR^7R^8$ から選択される一つ以上の置換基で置換されており；

20

ここで、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、独立に、 $H$ 及び $C_{1-4}$ アルキルから選択されるただし、少なくとも二つの基が連結して開裂可能部分を形成しているか、または、一つ以上の基が、少なくとも一つの開裂可能部分を含んでいるものとし、また、前記開裂可能部分は、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される。

## 【0 2 2 7】

いくつかの実施形態では、 $L^A$ 及び $L^E$ のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、開裂可能リンカーは、任意選択で $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $O$ 、 $C(O)NH$ 及び $NHC(O)$ のうちの一つ以上によって中断される、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ から選択される少なくとも一つの基を含む（ただし、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ は、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ のうちの一つ以上によって中断されるものとする）か；または、開裂可能リンカーは、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $O$ または $OC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ に連結して、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つの基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^A$ 及び $L^E$ のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、開裂可能リンカーは、任意選択で $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $O$ 、 $C(O)NH$ 及び $NHC(O)$ のうちの一つ以上によって中断される、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ から選択される少なくとも一つの基を含む（ただし、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ は、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ のうちの一つ以上によって中断されるものとする）か；または、開裂可能リンカーは、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $O$ または $OC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ に連結して、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^A$ 及び $L^E$ のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、開裂可能リンカーは、任意選択で $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $O$ 、 $C(O)NH$ 及び $NHC(O)$ のうちの一つ以上によって中断される、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ から選択される少なくとも一つの基を含む（ただし、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ は、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ のうちの一つ以上によって中断されるものとする）か；または、開裂可能リンカーは、 $C(O)C_{1-20}$ アルキレン $O$ または $OC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ に連結して、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ から選択される開裂可能部分を形成する、少な

30

40

50

くとも一つのアミノ酸残基を含む。

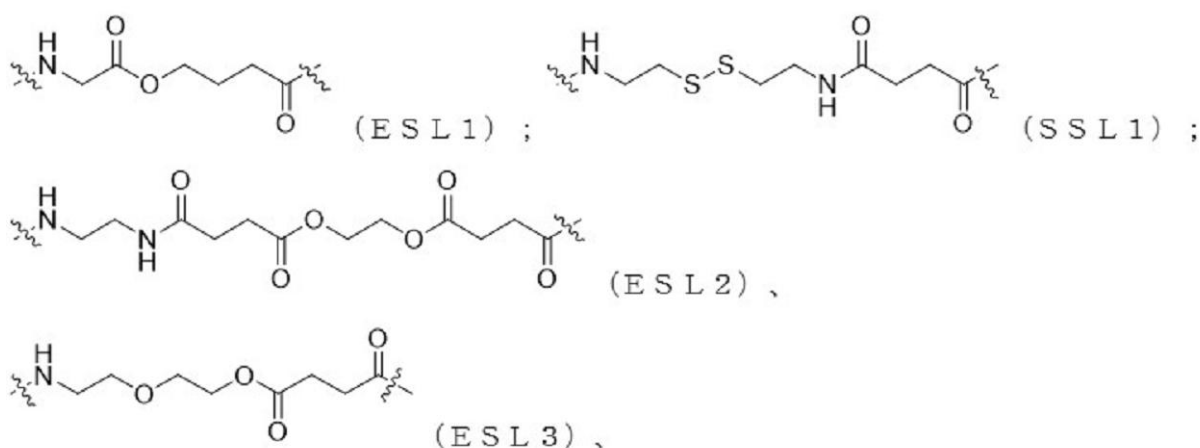
【0228】

いくつかの実施形態では、 $L^A$  及び  $L^E$  のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、開裂可能リンカーは、任意選択で  $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $O$ 、 $C(O)NH$  及び  $NHC(O)$  のうちの1~5つによって中断される、 $R^5NC_{1-20}$  アルキレン  $C(O)$  から選択される少なくとも一つの基を含む（ただし、 $R^5NC_{1-20}$  アルキレン  $C(O)$  は、 $S-S$ 、 $C(O)O$  及び  $OC(O)$  のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする）。いくつかの実施形態では、任意選択で  $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $O$ 、 $C(O)NH$  及び  $NHC(O)$  のうちの1~5つによって中断される  $R^5NC_{1-20}$  アルキレン  $C(O)$ （ただし、 $R^5NC_{1-20}$  アルキレン  $C(O)$  は、 $S-S$ 、 $C(O)O$  及び  $OC(O)$  のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする）は、 $ESL1$ 、 $SSL1$ 、 $ESL2$  及び  $ESL3$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $L^A$  及び  $L^E$  のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、開裂可能リンカーは、

10

20

【化76】



及び酵素的に開裂可能なペプチド配列から選択される少なくとも一つの基を含む。

【0229】

いくつかの実施形態では、 $L^A$  及び  $L^E$  のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、開裂可能リンカーは、 $C(O)C_{1-20}$  アルキレン  $O$  または  $OC_{1-20}$  アルキレン  $C(O)$  に連結して、 $C(O)O$  及び  $OC(O)$  から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^A$  及び  $L^E$  のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、開裂可能リンカーは、 $C(O)C_{1-10}$  アルキレン  $O$  または  $OC_{1-10}$  アルキレン  $C(O)$  に連結して、 $C(O)O$  及び  $OC(O)$  から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 $C(O)C_{1-10}$  アルキレン  $O$  または  $OC_{1-10}$  アルキレン  $C(O)$  に連結された少なくとも一つのアミノ酸残基は、天然に存在するアミノ酸またはその  $D$ -エナンチオマー、 $DAB$  及び  $DAP$  から選択されるアミノ酸に由来する。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、 $Gly$ 、 $Leu$ 、 $DAB$  及び  $DAP$  から選択される。したがって、いくつかの実施形態では、 $L^A$  及び  $L^E$  のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、開裂可能リンカーは、 $C(O)C_{1-10}$  アルキレン  $O$  または  $OC_{1-10}$  アルキレン  $C(O)$  に連結して、 $C(O)O$  及び  $OC(O)$  から選択される開裂可能部分を形成する、天然に存在するアミノ酸またはその  $D$ -エナンチオマー、 $DAB$  及び  $DAP$  の少なくとも一つのアミノ酸残基を含む。

30

40

【0230】

いくつかの実施形態では、酵素的に開裂可能なペプチド配列は、腎臓刷子縁酵素、サーモリシン、プロリネエンドペプチダーゼ、線維芽細胞活性化タンパク質 ( $FAP$ )、ネプリライシン、または一般的なエンドペプチダーゼによって開裂可能なペプチド配列である

50

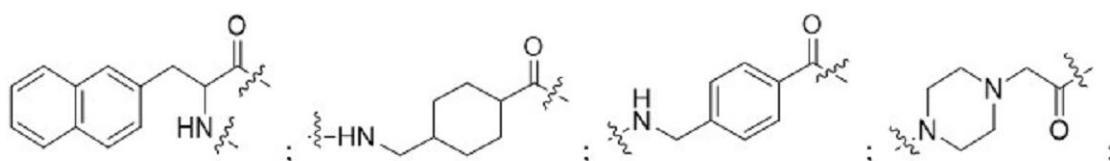
。いくつかの実施形態では、腎臓刷子縁酵素によって開裂可能なペプチド配列は、Met-Val-Lysから選択される。いくつかの実施形態では、サーモリシンにより開裂可能なペプチド配列は、Ala-Valである。いくつかの実施形態では、プロリネエンドペプチダーゼにより開裂可能なペプチド配列は、Ala-Pro及びGly-Proである。いくつかの実施形態では、FAPによって開裂可能なペプチド配列は、Gly-Proである。いくつかの実施形態では、ネプリライシンによって開裂可能なペプチド配列は、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala及びSer-Lysである。したがって、いくつかの実施形態では、酵素的に開裂可能なペプチド配列は、Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala及びSer-Lysから選択される。

10

【0231】

いくつかの実施形態では、開裂可能リンカーは、任意選択で、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、SecもしくはPCL、またはそれらのDエナンチオマー由来のアミノ酸残基；DABまたはDAP由来する一つ以上のアミノ酸残基；

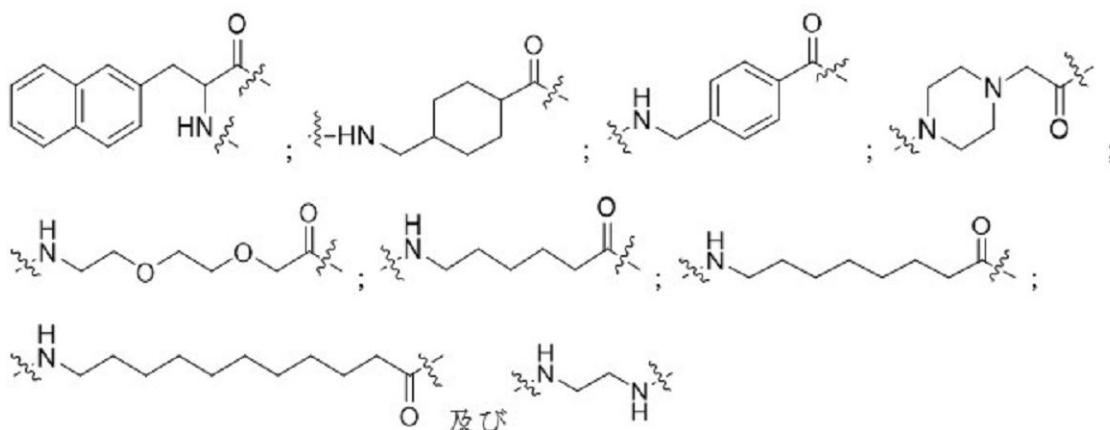
【化77】



20

$R^5NC_{1-20}$ アルキレン $NR^6$ ；及び、任意選択で一つ以上のOによって中断される $R^5NC_{1-20}$ アルキレンC(O)、から選択される一つ以上の基をさらに含む。いくつかの実施形態では、開裂可能リンカーは、任意選択で、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec及びPCL、ならびにそれらのDエナンチオマー由来のアミノ酸残基、

【化78】



40

から選択される一つ以上の基をさらに含む。

【0232】

いくつかの実施形態では、 $L^A$ 及び $L^E$ のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、Gly、Glu、Leu、Phe、TyrもしくはLys、またはそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAPまたはDAB由来の一つ以上のアミノ酸残基； $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $NR^6$ ；及び、任意選択で一つ以上のOによって中断される $R^5NC_{1-20}$ アルキレンC(O)；なら

50

びに

任意選択で  $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $O$ 、 $C(O)NH$  及び  $NHC(O)$  のうちの  
一つ以上によって中断される、少なくとも一つの  $R^5NC_{1-20}$  アルキレン  $C(O)$   
(ただし、 $R^5NC_{1-20}$  アルキレン  $C(O)$  は、 $S-S$ 、 $C(O)O$  及び  $OC(O)$   
のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする) ; または

$C(O)C_{1-10}$  アルキレン  $O$  または  $OC_{1-10}$  アルキレン  $C(O)$  に連結して、 $C(O)O$  及び  $OC(O)$  から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ  
酸残基 ; または

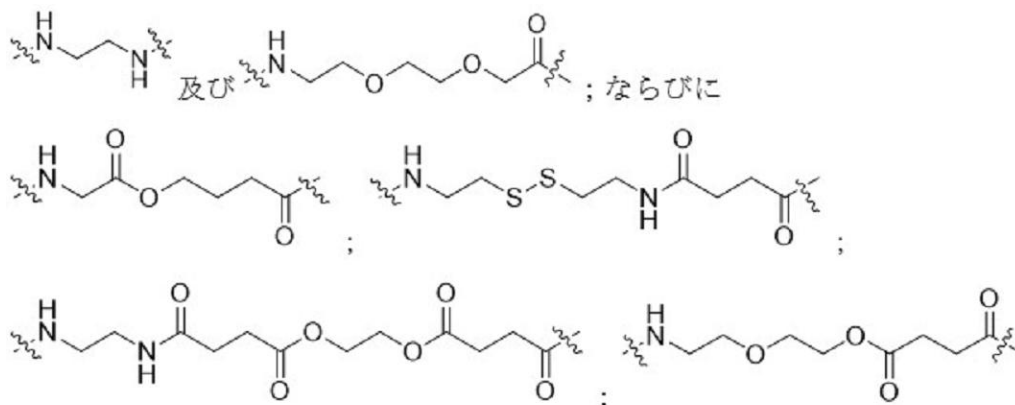
$Met-Val-Lys$ 、 $Ala-Val$ 、 $Ala-Pro$ 、 $Gly-Pro$ 、 $Ser-Ser$ 、 $Ser-Gly$ 、 $Gly-Ala$  及び  $Ser-Lys$  から選択される酵素的に開  
裂可能なペプチド配列 ; から選択される一つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、  
 $L^A$  及び  $L^E$  のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカー  
は、独立に、 $Gly$ 、 $Glu$ 、 $Leu$ 、 $Phe$ 、 $Tyr$ 、もしくは  $Lys$ 、またはそれらの D エナンチオマー由来のアミノ酸残基 ;  $DAP$  または  $DAB$  由来の一つ以上のアミノ酸  
残基 ;  $R^5NC_{1-20}$  アルキレン  $NR^6$  ; 及び、任意選択で一つ以上の  $O$  によって中断  
される、 $R^5NC_{1-20}$  アルキレン  $C(O)$  ; ならびに

$C(O)C_{1-10}$  アルキレン  $O$  または  $OC_{1-10}$  アルキレン  $C(O)$  に連結して、 $C(O)O$  及び  $OC(O)$  から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ  
酸残基、から選択される一つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^A$  及び  $L^E$  の  
うち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、  
 $Gly$ 、 $Glu$ 、 $Leu$ 、 $Phe$ 、 $Tyr$ 、もしくは  $Lys$ 、またはそれらの D エナンチオマー  
由来のアミノ酸残基 ;  $DAP$  または  $DAB$  由来の一つ以上のアミノ酸残基 ;  $R^5NC_{1-20}$   
アルキレン  $NR^6$  ; 及び、任意選択で一つ以上の  $O$  によって中断される  $R^5NC_{1-20}$   
アルキレン  $C(O)$  ; ならびに

任意選択で  $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $O$ 、 $C(O)NH$  及び  $NHC(O)$  のうちの  
一つ以上によって中断される、少なくとも一つの基  $R^5NC_{1-20}$  アルキレン  $C(O)$   
(ただし、 $R^5NC_{1-20}$  アルキレン  $C(O)$  が、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$   
のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする) ; または

$Met-Val-Lys$ 、 $Ala-Val$ 、 $Ala-Pro$ 、 $Gly-Pro$ 、 $Ser-Ser$ 、 $Ser-Gly$ 、 $Gly-Ala$  及び  $Ser-Lys$  から選択される酵素的に開  
裂可能なペプチド配列 ; から選択される一つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、  
 $L^A$  及び  $L^E$  のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカー  
は、独立に、 $Glu$ 、 $Lys$ 、 $Phe$ 、 $Tyr$ 、及びそれらの D エナンチオマー由来のア  
ミノ酸残基 ;

【化 79】



から選択される少なくとも一つの基、ならびに  $Met-Val-Lys$ 、 $Ala-Val$ 、  
 $Ala-Pro$ 、 $Gly-Pro$ 、 $Ser-Ser$ 、 $Ser-Gly$ 、 $Gly-Ala$   
及び  $Ser-Lys$  から選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列 ; から選択される一

つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^A$  及び  $L^E$  のうち的一方または両方は、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、Gly、Glu、Leu、Phe、Tyr、もしくはLys、またはそれらのDエナンチオマー由来のアミノ酸残基；DAP及びDAB由来の一つ以上のアミノ酸残基； $R^5NC_1-20$ アルキレン $NR^6$ ；及び、任意選択で一つ以上のOによって中断される、 $R^5NC_1-20$ アルキレンC(O)；ならびに

任意選択でS-S、C(O)O、OC(O)、O、C(O)NH及びNHC(O)のうちの一つ以上によって中断される、少なくとも一つの基 $R^5NC_1-20$ アルキレンC(O)（ただし、 $R^5NC_1-20$ アルキレンC(O)は、S-S、C(O)O及びOC(O)のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする）；から選択される一つ以上の基を含む。

10

#### 【0233】

いくつかの実施形態では、 $L^A$  は開裂可能リンカーであり、開裂可能リンカーは、Gly、Glu、Leu、Phe、TyrもしくはLys、またはそれらのDエナンチオマー由来のアミノ酸残基；DAPまたはDAB由来の一つ以上のアミノ酸残基； $R^5NC_1-20$ アルキレン $NR^6$ ；及び、任意選択で一つ以上のOによって中断される、 $R^5NC_1-20$ アルキレンC(O)；ならびに

任意選択でS-S、C(O)O、OC(O)、O、C(O)NH及びNHC(O)のうちの一つ以上によって中断される、少なくとも一つの $R^5NC_1-20$ アルキレンC(O)（ただし、 $R^5NC_1-20$ アルキレンC(O)は、S-S、C(O)O及びOC(O)のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする）；

20

C(O)C<sub>1-10</sub>アルキレンOまたはOC<sub>1-10</sub>アルキレンC(O)に連結して、C(O)O及びOC(O)から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基；または

Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala及びSer-Lysから選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列；から選択される一つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^A$  は開裂可能リンカーであり、開裂可能リンカーは、Gly、Glu、Leu、Phe、Tyr、もしくはLys、またはそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAPまたはDAB由来の一つ以上のアミノ酸残基； $R^5NC_1-20$ アルキレン $NR^6$ ；及び、任意選択で、一つ以上のOによって中断される、 $R^5NC_1-20$ アルキレンC(O)；ならびに

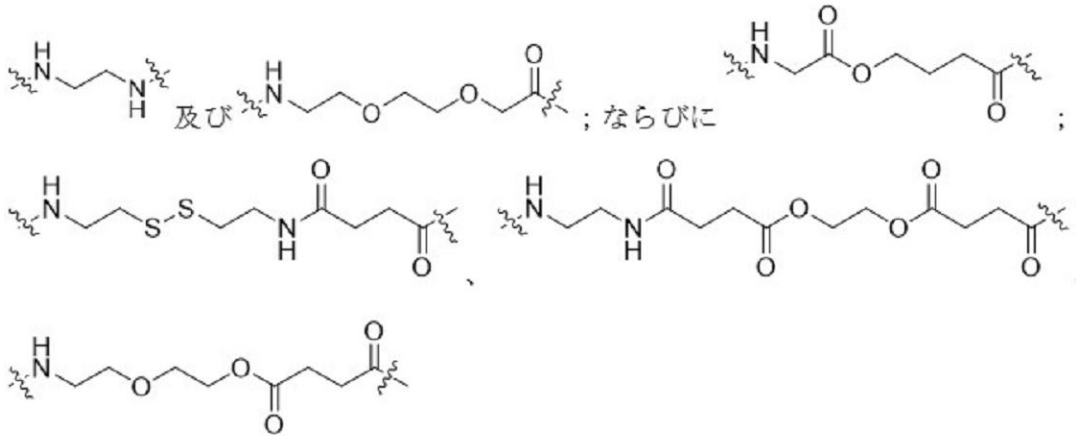
30

C(O)C<sub>1-10</sub>アルキレンOまたはOC<sub>1-10</sub>アルキレンC(O)に連結して、C(O)O及びOC(O)から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基；から選択される一つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^A$  は開裂可能リンカーであり、開裂可能リンカーは、Glu、Lys、Phe、Tyr、及びそれらのDエナンチオマー由来のアミノ酸残基；

40

50

## 【化 8 0】



10

から選択される少なくとも一つの基、ならびに Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala 及び Ser-Lys から選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列；から選択される一つ以上の基を含む。

## 【0234】

いくつかの実施形態では、 $L^E$  は開裂可能リンカーであり、開裂可能リンカーは、Gly、Glu、Leu、Phe、Tyr もしくは Lys、またはそれらの D エナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAP または DAB 由来の一つ以上のアミノ酸残基； $R^5NC_1-20$  アルキレン  $NR^6$ ；及び、任意選択で一つ以上の O によって中断される、 $R^5NC_1-20$  アルキレン C(O)；ならびに

20

任意選択で、S-S、C(O)O、OC(O)、O、C(O)NH 及び NHC(O) のうちの一つ以上によって中断される、少なくとも一つの  $R^5NC_1-20$  アルキレン C(O)（ただし、 $R^5NC_1-20$  アルキレン C(O) は、S-S、C(O)O 及び OC(O) のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする）；または

C(O)C<sub>1-10</sub> アルキレン O または OC<sub>1-10</sub> アルキレン C(O) に連結して、C(O)O 及び OC(O) から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基；または

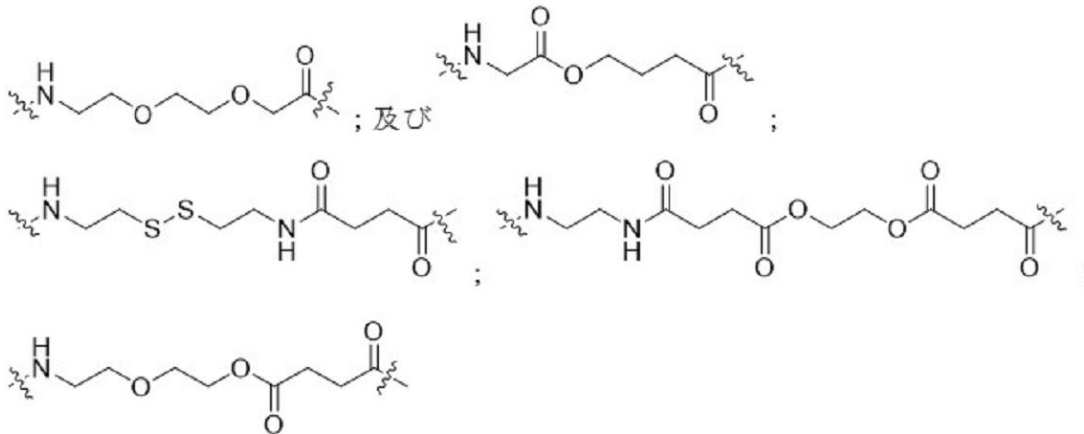
30

Met-Val-Ala-Val、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala 及び Ser-Lys から選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列；から選択される一つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^E$  は開裂可能リンカーであり、開裂可能リンカーは、Gly、Glu、Leu、Phe、Tyr もしくは Lys、またはそれらの D エナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAP 及び DAB 由来の一つ以上のアミノ酸残基； $R^5NC_1-20$  アルキレン  $NR^6$ ；ならびに、任意選択で一つ以上の O によって中断される、 $R^5NC_1-20$  アルキレン C(O)；ならびに、C(O)C<sub>1-10</sub> アルキレン O または OC<sub>1-10</sub> アルキレン C(O) に連結され、C(O)O 及び OC(O) から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基；から選択される一つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^E$  は開裂可能リンカーであり、開裂可能リンカーは、一つ以上の

40

50

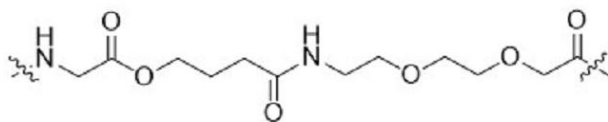
## 【化 8 1】



10

から選択される少なくとも一つの基、及び Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala 及び Ser-Lys から選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列を含む。例示的な実施形態では、 $L^E$  は開裂可能リンカーであり、開裂可能リンカーは

## 【化 8 2】



20

であるか、またはそれを含む。

## 【0 2 3 5】

いくつかの実施形態では、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $R^8$  は、独立に、H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、及び  $C(CH_3)_3$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $R^8$  は、独立に、H 及び  $C_{1-3}$  アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $R^8$  は、独立に、H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、及び  $CH(CH_3)_2$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $R^8$  は、独立に選択される H、及び  $CH_3$  である。

30

## 【0 2 3 6】

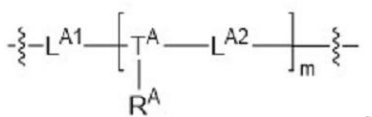
いくつかの実施形態では、 $L^A$ 、 $L^E$  及び  $L^Z$  は、それぞれ独立に、一緒に連結された 1～15 個の基、1～12 個の基、1～10 個の基、1～8 個の基、または 1～6 個の基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^A$ 、 $L^E$  及び  $L^Z$  は、それぞれ独立に、一緒に連結された 1～15 個の基、1～12 個の基、または 1～10 個の基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^A$ 、 $L^E$  及び  $L^Z$  は、それぞれ独立に、一緒に連結された 1～5 個の基、1～4 個の基、1～3 個の基、もしくは 1 個または 2 個の基からなる。いくつかの実施形態では、 $L^A$ 、 $L^E$  及び  $L^Z$  は、それぞれ独立に、一緒に連結された 1～4 個の基、1～3 個の基、もしくは 1 個または 2 個の基からなる。

40

## 【0 2 3 7】

いくつかの実施形態では、 $L^A$  は

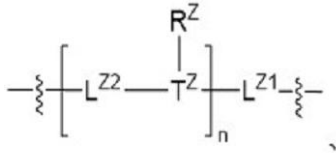
## 【化 8 3】



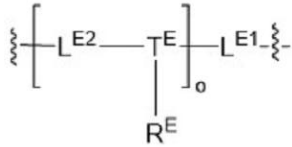
$L^Z$  は

50

【化 8 4】

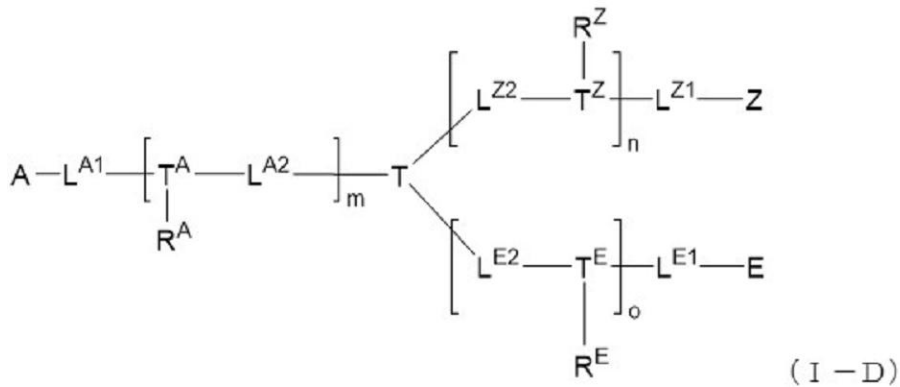
また、 $\text{L}^{\text{E}}$  は

【化 8 5】



であり、式 I の化合物は式 I - D :

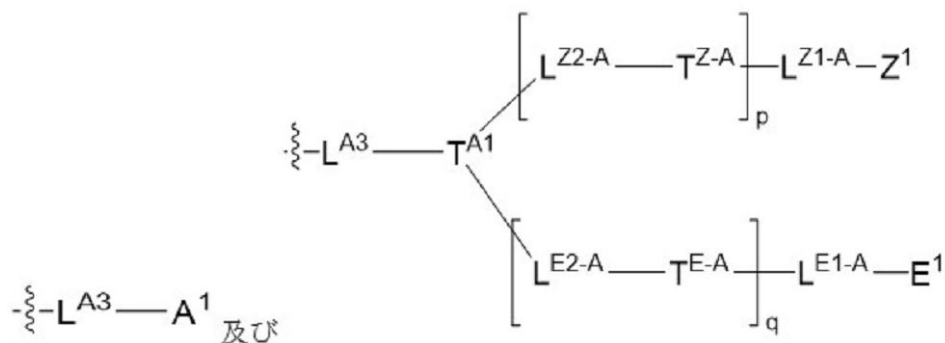
【化 8 6】



(式中、

 $\text{A}$ 、 $\text{Z}$ 、 $\text{E}$  及び  $\text{T}$  は式 I で定義される通りであり ; $\text{T}^{\text{A}}$ 、 $\text{T}^{\text{Z}}$ 、 $\text{T}^{\text{E}}$  はそれぞれ独立に式 I で定義される  $\text{T}$  であり、 $\text{T}^{\text{A}}$ 、 $\text{T}^{\text{Z}}$ 、 $\text{T}^{\text{E}}$  及び  $\text{T}$  は同じものであるかまたは異なるものであり ; $\text{L}^{\text{A1}}$  及び  $\text{L}^{\text{A2}}$  は、それぞれ独立に、式 I で定義される  $\text{L}^{\text{A}}$  であり ; $\text{L}^{\text{E1}}$  及び  $\text{L}^{\text{E2}}$  は、それぞれ独立に式 I で定義される  $\text{L}^{\text{E}}$  であり ; $\text{L}^{\text{Z1}}$  及び  $\text{L}^{\text{Z2}}$  は、それぞれ独立に式 I で定義される  $\text{L}^{\text{Z}}$  であり ; $\text{R}^{\text{A}}$  は、

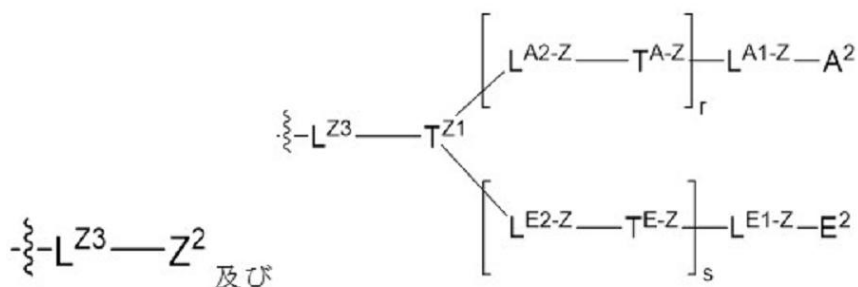
【化 8 7】



から選択され、

 $\text{R}^{\text{Z}}$  は、

【化 8 8】

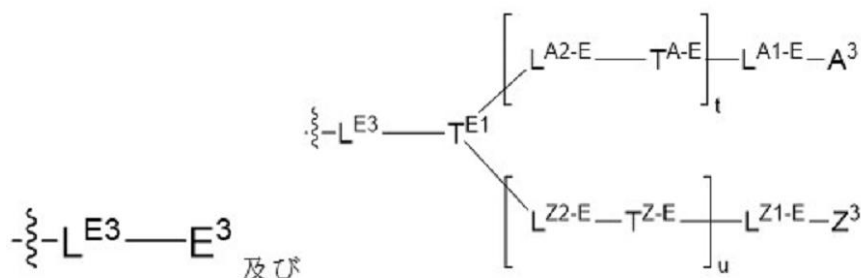


10

から選択され、

 $R^E$  は、

【化 8 9】



20

から選択され、

$T^{A1}$ 、 $T^{Z-A}$ 、 $T^{E-A}$ 、 $T^{Z1}$ 、 $T^{A-Z}$ 、 $T^{E-Z}$ 、 $T^{E1}$ 、 $T^{Z-E}$ 、 $T^{A-E}$  はそれぞれ独立に、式 I で定義される T であり、T、 $T^{A1}$ 、 $T^{Z-A}$ 、 $T^{E-A}$ 、 $T^{Z1}$ 、 $T^{A-Z}$ 、 $T^{E-Z}$ 、 $T^{E1}$ 、 $T^{Z-E}$  及び  $T^{A-E}$  は、同じものであるかまたは異なるものであり；

$L^{A3}$ 、 $L^{A1-Z}$ 、 $L^{A2-Z}$ 、 $L^{A1-E}$  及び  $L^{A2-E}$  は、それぞれ独立に、式 I で定義される  $L^A$  であり；

$L^{E1-A}$ 、 $L^{E2-A}$ 、 $L^{E1-Z}$ 、 $L^{E2-Z}$  及び  $L^{E3}$  は、それぞれ独立に、式 I で定義される  $L^E$  であり；

30

$L^{Z3}$ 、 $L^{Z1-A}$ 、 $L^{Z2-A}$ 、 $L^{Z1-E}$  及び  $L^{Z2-E}$  は、それぞれ独立に、式 I で定義される  $L^Z$  であり；

$A^1$ 、 $A^2$  及び  $A^3$  は、それぞれ独立に、式 I で定義される A であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  及び A は、同じものであるかまたは異なるものであり；

$Z^1$ 、 $Z^2$  及び  $Z^3$  は、それぞれ独立に、式 I で定義される Z であり、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  及び Z は、同じものであるかまたは異なるものであり；

$E^1$ 、 $E^2$  及び  $E^3$  は、それぞれ独立に、式 I で定義される E であり、 $E^1$ 、 $E^2$ 、 $E^3$  及び E は、同じものであるかまたは異なるものであり；

40

ならびに  $m$ 、 $n$ 、 $o$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $t$  及び  $u$  は、それぞれ独立に 0 及び 1 から選択され、ここで、 $L^{A3}$ 、 $L^{E1-A}$ 、 $L^{E2-A}$ 、 $L^{A1-Z}$ 、 $L^{A2-Z}$ 、 $L^{E1-Z}$ 、 $L^{E2-Z}$ 、 $L^{E3}$ 、 $L^{A1-E}$ 、 $L^{A2-E}$  の少なくとも一つは、開裂可能リンカーである。）

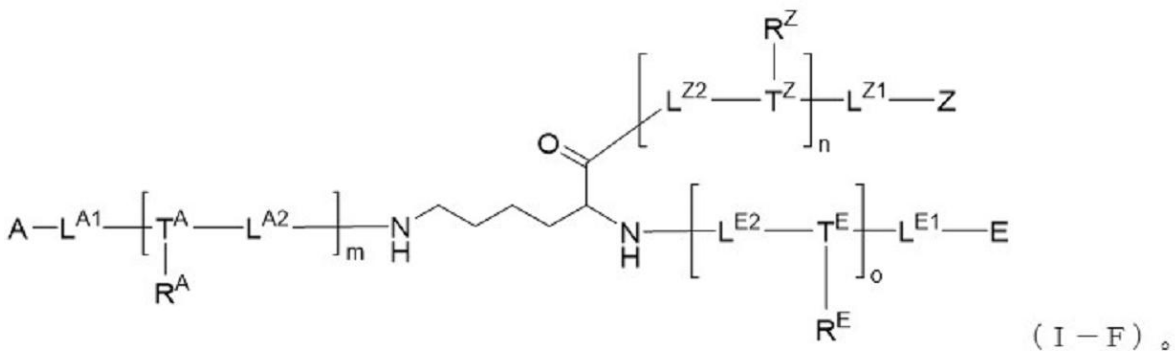
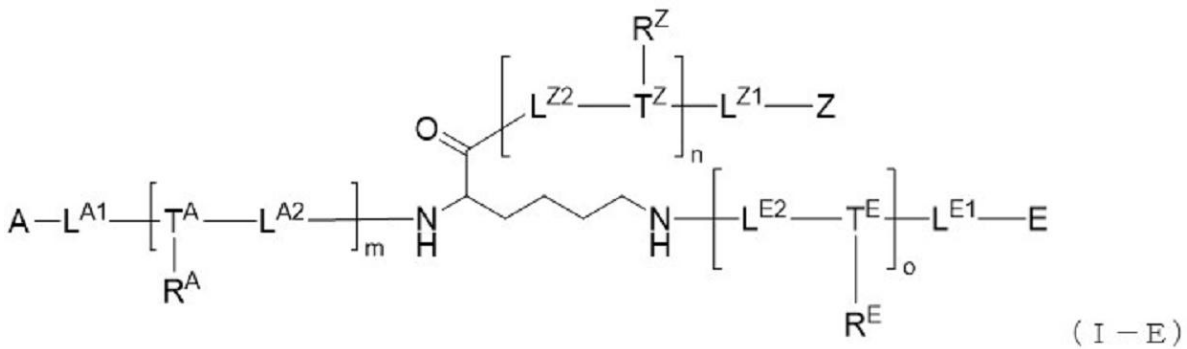
の化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物である。

【0238】

いくつかの実施形態では、T は、少なくとも 3 価である分岐基であり、少なくとも第 1 の末端官能基、第 2 の末端官能基、及び第 3 の末端官能基を含み、それらは同じものであるかまたは異なるものであり、それぞれ  $L^{A2}$ （または代替的に  $T^A$ 、 $L^{A1}$  または A）、 $L^{Z2}$ （または代替的に  $T^Z$ 、 $L^{Z1}$  または Z）、及び  $L^{E2}$ （または代替的に  $T^E$ 、 $L^{E1}$  または E）に結合している。例示的な実施形態では、T は、リジンまたは DAB である。例示的な実施形態では、T はリジンである。したがって、例示的な実施形態では、式

50

I-Dの化合物は、式I-EまたはI-Fの化合物である：  
【化90】



【0239】

いくつかの実施形態では、 $p$  及び  $r$  がそれぞれ 0 である場合、 $\text{L}^{\text{A}1}$  は式 I で定義される  $\text{L}^{\text{A}}$  であり、 $\text{L}^{\text{Z}1}$  は式 I で定義される  $\text{L}^{\text{Z}}$  であり、 $\text{L}^{\text{E}1}$  は式 I で定義される  $\text{L}^{\text{E}}$  であり、式 I-D の化合物は式 I の化合物と同じである。

【0240】

いくつかの実施形態では、 $\text{T}^{\text{A}}$ 、 $\text{T}^{\text{Z}}$  及び  $\text{T}^{\text{E}}$  は、それぞれ独立に、少なくとも 3 個である分岐基であり、少なくとも第 1 の末端官能基、第 2 の末端官能基、及び第 3 の末端官能基を含み、それらは同じものであるかまたは異なるものであり、それぞれ、 $\text{L}^{\text{A}1}$ 、 $\text{L}^{\text{A}2}$  及び  $\text{R}^{\text{A}}$ （または代替的に  $\text{A}$  及び  $\text{T}$ ）、 $\text{L}^{\text{Z}1}$ 、 $\text{L}^{\text{Z}2}$  及び  $\text{R}^{\text{Z}}$ （または代替的に  $\text{Z}$  及び  $\text{T}$ ）、ならびに  $\text{L}^{\text{E}1}$ 、 $\text{L}^{\text{E}2}$  及び  $\text{R}^{\text{E}}$ （または代替的に  $\text{E}$  及び  $\text{T}$ ）に結合している。

いくつかの実施形態では、 $\text{T}^{\text{A}}$ 、 $\text{T}^{\text{Z}}$  及び  $\text{T}^{\text{E}}$  は、それぞれ独立に、少なくとも 3 個である分岐基であり、少なくとも第 1 の末端官能基、第 2 の末端官能基、及び第 3 の末端官能基を含み、同じものであるかまたは異なるものであり、 $\text{L}^{\text{A}1}$ 、 $\text{L}^{\text{A}2}$  及び  $\text{R}^{\text{A}}$ （または代替的に  $\text{A}$  または  $\text{T}$ ）、 $\text{L}^{\text{Z}1}$ 、 $\text{L}^{\text{Z}2}$  及び  $\text{R}^{\text{Z}}$ （または代替的に  $\text{Z}$  及び  $\text{T}$ ）、ならびに  $\text{L}^{\text{E}1}$ 、 $\text{L}^{\text{E}2}$  及び  $\text{R}^{\text{E}}$ （または代替的に  $\text{E}$  及び  $\text{T}$ ）、アミド基、チオ尿素基、尿素基またはチオアミド基に結合している。

いくつかの実施形態では、 $\text{L}^{\text{A}1}$ 、 $\text{L}^{\text{A}2}$  及び  $\text{R}^{\text{A}}$ （または代替的に  $\text{A}$  もしくは  $\text{T}$ ）、ならびに  $\text{L}^{\text{E}1}$ 、 $\text{L}^{\text{E}2}$  及び  $\text{R}^{\text{E}}$ （または代替的に  $\text{E}$  及び  $\text{T}$ ）に結合している場合、エステル基、チオエステル基、カーボネート基、カルバメート基、ジスルフィド結合、ヒドラゾン基、またはケトキシムもしくはアルドキシムなどのオキシム基がさらに形成される。

いくつかの実施形態では、 $\text{T}^{\text{A}}$ 、 $\text{T}^{\text{Z}}$  及び  $\text{T}^{\text{E}}$  は、それぞれ独立に、リジン及び／またはグルタミン由来のアミノ酸残基、ならびにトリメシン酸残基

10

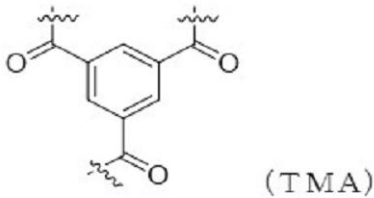
20

30

40

50

【化 9 1】



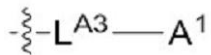
から選択される。いくつかの実施形態では、 $T^A$ 、 $T^Z$  及び  $T^E$  は、それぞれ独立に、リジン及び／またはグルタミン、 $DAB$  及び  $TMA$  由来のアミノ酸残基から選択される。いくつかの実施形態では、 $T^A$ 、 $T^Z$  及び  $T^E$  は、それぞれ独立に、リジン由来のアミノ酸残基及びトリメシン酸残基から選択される。

10

【0 2 4 1】

いくつかの実施形態では、 $R^A$  は

【化 9 2】



であり、 $L^{A1}$ 、 $L^{A2}$  及び  $L^{A3}$  は、それぞれ独立に、式 I で定義される  $L^A$  である。

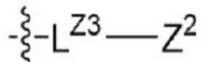
いくつかの実施形態では、 $A^1$  及び  $A$  は同じである。いくつかの実施形態では、 $A^1$  及び  $A$  は異なる。

20

【0 2 4 2】

いくつかの実施形態では、 $R^Z$  は

【化 9 3】



であり、 $L^{Z1}$ 、 $L^{Z2}$  及び  $L^{Z3}$  は、それぞれ独立に、式 I で定義される  $L^Z$  である。

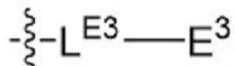
いくつかの実施形態では、 $Z^2$  及び  $Z$  は同じである。いくつかの実施形態では、 $Z^2$  及び  $Z$  は異なる。

30

【0 2 4 3】

いくつかの実施形態では、 $R^E$  は

【化 9 4】



であり、 $L^{E1}$ 、 $L^{E2}$  及び  $L^{E3}$  は、それぞれ独立に、式 I で定義される  $L^E$  である。

いくつかの実施形態では、 $E^3$  及び  $E$  は同じである。いくつかの実施形態では、 $E^3$  及び  $E$  は異なる。

40

【0 2 4 4】

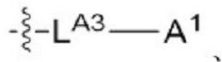
いくつかの実施形態では、 $L^{A3}$ 、 $L^{E1-A}$ 、 $L^{E2-A}$ 、 $L^{A1-Z}$ 、 $L^{A2-Z}$ 、 $L^{E1-Z}$ 、 $L^{E2-Z}$ 、 $L^{E3}$ 、 $L^{A1-E}$ 、及び  $L^{A2-E}$  のうちの 1～3 つが開裂可能リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{A3}$ 、 $L^{E1-A}$ 、 $L^{E2-A}$ 、 $L^{A1-Z}$ 、 $L^{A2-Z}$ 、 $L^{E1-Z}$ 、 $L^{E2-Z}$ 、 $L^{E3}$ 、 $L^{A1-E}$  及び  $L^{A2-E}$  のうちの二つまたは二つが開裂可能リンカーである。いくつかの実施形態では、各開裂可能リンカーは、1～3 個の開裂可能部分を含む。いくつかの実施形態では、各開裂可能リンカーは、一つまたは二つの開裂可能部分を含む。

【0 2 4 5】

いくつかの実施形態では、 $m$  は 1、 $n$  及び  $o$  は共に 0、 $R^A$  は

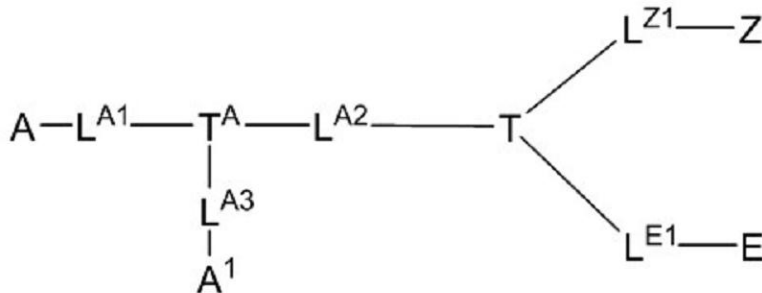
50

【化 9 5】



及び式 I - D の化合物は式 I - G :

【化 9 6】



10

(I - G)

(式中、

A、Z、E 及び T は式 I で定義される通りであり；

 $\text{L}^{\text{A}1}$ 、 $\text{L}^{\text{A}2}$  及び  $\text{L}^{\text{A}3}$  は、それぞれ独立に、式 I で定義される  $\text{L}^{\text{A}}$  であり； $\text{A}^1$  は式 I で定義される A であり、 $\text{A}^1$  及び A は同じものであるかまたは異なるものであり； $\text{L}^{\text{Z}1}$  は、式 I で定義される  $\text{L}^{\text{Z}}$  であり； $\text{L}^{\text{E}1}$  は、式 I で定義される  $\text{L}^{\text{E}}$  であり；ただし、 $\text{L}^{\text{A}1}$ 、 $\text{L}^{\text{A}2}$ 、 $\text{L}^{\text{A}3}$  及び  $\text{L}^{\text{E}1}$  のうちの少なくとも一つは開裂可能リンカーであるものとする。)

の化合物である。

【0 2 4 6】

いくつかの実施形態では、式 I - G の化合物中の  $\text{T}^{\text{A}}$  は、少なくとも 3 価である分岐基であり、少なくとも第 1 の末端官能基、第 2 の末端官能基、及び第 3 の末端官能基を含み、それらは同じものであるかまたは異なるものであり、 $\text{L}^{\text{A}1}$ 、 $\text{L}^{\text{A}2}$  及び  $\text{R}^{\text{A}}$  (または代替的に A 及び / または T) に結合している。例示的な実施形態では、式 I - G の化合物中の  $\text{T}^{\text{A}}$  は、リジン由来のアミノ酸残基、またはトリメシン酸残基である。

30

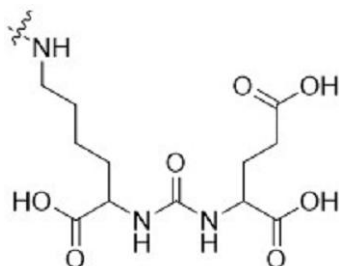
【0 2 4 7】

例示的な実施形態では、式 I - G の化合物中の  $\text{A}^1$  及び / または A は、それぞれ独立に、非置換または置換  $\text{C}(\text{O})\text{C}_{12-18}$  アルキレン  $\text{CO}_2\text{H}$  から選択される。

【0 2 4 8】

例示的な実施形態では、Z は

【化 9 7】



40

である。

【0 2 4 9】

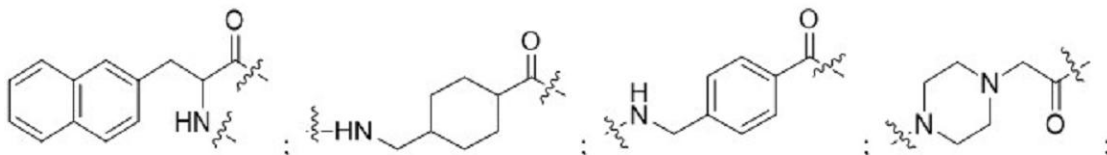
例示的な実施形態では、E は DOTA 及び DOTAGA から選択される。

50

## 【0250】

いくつかの実施形態では、式I-Gの化合物中の、 $LA^1$ 、 $LA^2$ 、 $LA^3$ 及び $LE^1$ のうちの一つ以上が非開裂性リンカーである場合、それぞれの非開裂性リンカーは、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、SecもしくはPCL、またはそれらのDエナンチオマー；DABまたはDAP由来の一つ以上のアミノ酸残基；

## 【化98】

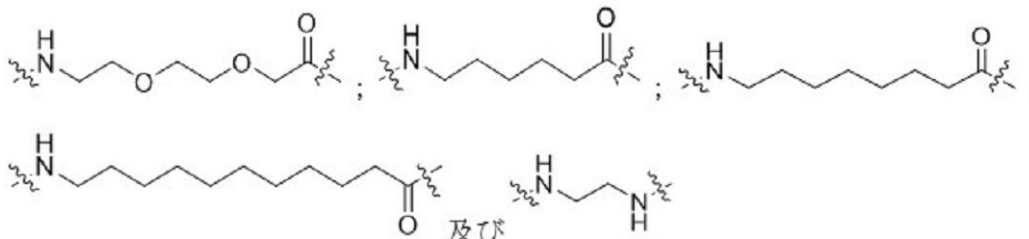


10

$R^1NC_1-20$ アルキレン $NR^2$ ； $C(O)C_1-20$ アルキレン $C(O)$ ； $R^1NC_1-20$ アルキレン $C(O)$ ；及び $C(O)C_1-20$ アルキレン $NR^2$ ；から選択される一つ以上の基を含み、後者4つの基は、任意選択でS、O、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $C_4-6$ シクロアルキル及び $C_4-6$ ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断され、ここで、各 $R^1$ 及び $R^2$ は、H及び $C_1-2$ アルキルから独立に選択される。いくつかの実施形態では、式I-Gの化合物中の $LA^1$ 、 $LA^2$ 、 $LA^3$ 、及び $LE^1$ の一つ以上が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、SecもしくはPCLまたはそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；

20

## 【化99】



30

から選択される一つ以上の基を含む。

## 【0251】

いくつかの実施形態では、式I-Gの化合物中の $LA^1$ 、 $LA^2$ 、 $LA^3$ 及び $LE^1$ のうちの一つ以上は、独立に、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、任意選択で、Gly、Glu、Leu、Phe、Tyr、もしくはLys、またはそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAPまたはDAB由来の一つ以上のアミノ酸残基； $R^5NC_1-20$ アルキレン $NR^6$ ；及び、任意選択で一つ以上のOによって中断される、 $R^5NC_1-20$ アルキレン $C(O)$ ；ならびに任意選択でS-S、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、O、 $C(O)NH$ 及び $NHC(O)$ のうちの一つ以上によって中断される、少なくとも一つの $R^5NC_1-20$ アルキレン $C(O)$ （ただし、 $R^5NC_1-20$ アルキレン $C(O)$ は、S-S、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする）；または $C(O)C_1-10$ アルキレンOまたは $OC_1-10$ アルキレン $C(O)$ に連結して、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$ から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基；または

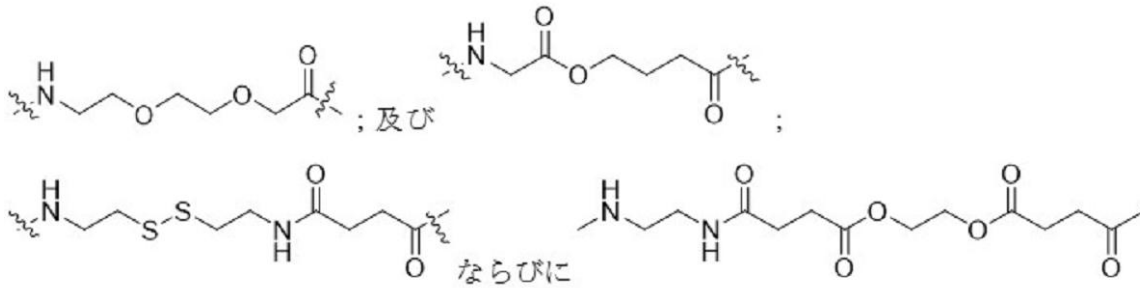
40

Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala及びSer-Lysから選択される酵素的に開

50



## 【化 1 0 2】



10

から選択される少なくとも一つの基を含む。

## 【0 2 5 5】

いくつかの実施形態では、式 I - G の化合物中の  $L^{A1}$ 、 $L^{A2}$ 、 $L^{A3}$  及び  $L^{E1}$  のうちの一つ以上は、Met - Val - Lys、Ala - Val、Ala - Pro、Gly - Pro、Ser - Ser、Ser - Gly、Gly - Ala 及び Ser - Lys からそれぞれ独立に選択される、酵素的に開裂可能なペプチド配列である。

## 【0 2 5 6】

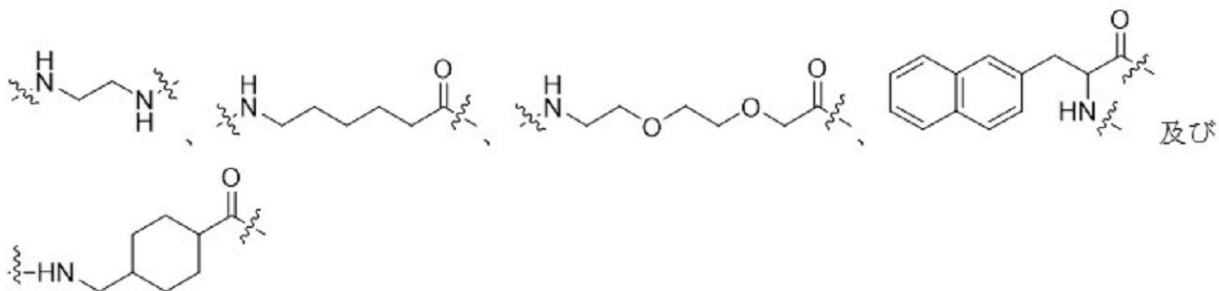
いくつかの実施形態では、式 I - G の化合物中の  $L^{A1}$ 、 $L^{A2}$ 、 $L^{A3}$  及び  $L^{E1}$  のうちの一つ以上は、開裂可能リンカーであり、それぞれ独立に、Gly、Glu、Leu、Phe、Tyr、もしくは Lys またはそれらの D エナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAP 及び DAB 由来の一つ以上のアミノ酸残基； $R^5NC_{1-20}$  アルキレン  $NR^6$ ；任意選択で一つ以上の O によって中断される、 $R^5NC_{1-20}$  アルキレン C(O)；ならびに C(O)  $C_{1-10}$  アルキレン O または  $OC_{1-10}$  アルキレン C(O) に連結して、C(O) O 及び OC(O) から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基；から選択される一つ以上の基を含む。

20

## 【0 2 5 7】

いくつかの実施形態では、式 I - G の化合物中の  $L^{Z1}$  は、

## 【化 1 0 3】



30

から選択される一つ以上の基を含む、非開裂性リンカーである。

## 【0 2 5 8】

いくつかの実施形態では、式 I - G の化合物中の  $A^1$  及び A は、両方とも同じである。

40

いくつかの実施形態では、式 I - G の化合物中の  $L^{A1}$  及び  $L^{A3}$  は両方とも同じであり、 $A^1$  及び A は両方とも同じである。

## 【0 2 5 9】

いくつかの実施形態では、式 I - G の化合物中の  $L^{A1}$ 、 $L^{A2}$  及び  $L^{A3}$  は、それぞれ独立に、直接結合または非開裂性リンカーであり、式 I - G の化合物中の  $L^{E1}$  は、開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{A1}$  及び  $L^{A3}$  は、それぞれ独立に、直接結合または非開裂性リンカーであり、 $L^{A2}$  は開裂性リンカーであり、 $L^{E1}$  は直接結合または非開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{A1}$  及び  $L^{A3}$  は、それぞれ独立に、開裂可能リンカーであり、 $L^{A2}$  は、直接結合または非開裂性リンカーであり、 $L^{E1}$  は、直接結合または非開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、L

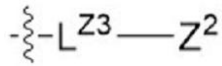
50

A<sup>1</sup> 及び L<sup>A3</sup> は両方とも同じである。

【0260】

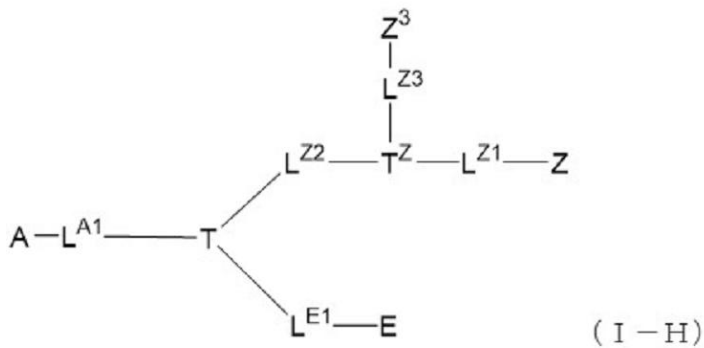
いくつかの実施形態では、n は 1、m 及び o は共に 0、R<sup>Z</sup> は

【化104】



であり、式 I - D の化合物は式 I - H :

【化105】



(式中、

A、Z、E 及び T は式 I で定義される通りであり；

Z<sup>3</sup> は式 I で定義される Z であり、同じものであるかまたは異なるものであり；

L<sup>A1</sup> は、式 I で定義される L<sup>A</sup> であり；

L<sup>Z1</sup>、L<sup>Z2</sup> 及び L<sup>Z3</sup> は、それぞれ独立に、式 I で定義される L<sup>Z</sup> であり；

L<sup>E1</sup> は、式 I で定義される L<sup>E</sup> であり；

ただし、L<sup>A1</sup> 及び L<sup>E1</sup> のうちの少なくとも一方が、開裂可能リンカーであるものとする。)

の化合物である。

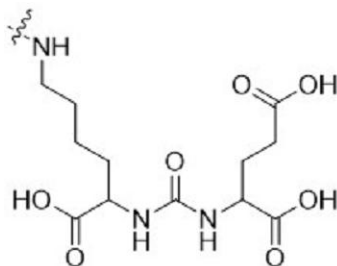
【0261】

いくつかの実施形態では、式 I - H の化合物中の T<sup>Z</sup> は、少なくとも第 1 の末端官能基、第 2 の末端官能基及び第 3 の末端官能基を含む、少なくとも 3 価である分岐基であり、これらは同じものであるかまたは異なるものであり、L<sup>Z1</sup> (または代替的に Z)、L<sup>Z2</sup> (または代替的に T) 及び Z<sup>3</sup> に結合する。例示的な実施形態では、T<sup>Z</sup> はリジン由来のアミノ酸残基または酸残基である。例示的な実施形態では、T<sup>Z</sup> はトリメシン酸残基である。

【0262】

例示的な実施形態では、Z 及び / または Z<sup>3</sup> は、

【化106】



である。

【0263】



を含む。

【0267】

いくつかの実施形態では、式I-Hの化合物中の $L^{A1}$ 及び／または $L^{E1}$ のうち的一方または両方は、独立に、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、任意選択で、Gly、Glu、Leu、Phe、Tyr、もしくはLysまたはそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAPまたはDAB由来の一つ以上のアミノ酸残基； $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $NR^6$ ；及び、任意選択で一つ以上のOによって中断される、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレンC(O)；及び任意選択でS-S、C(O)O、OC(O)、O、C(O)NH及びNHC(O)のうちの一つ以上によって中断される、少なくとも一つの $R^5NC_{1-20}$ アルキレンC(O)（ただし、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレンC(O)は、S-S、C(O)O及びOC(O)のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする）；またはC(O)C<sub>1-10</sub>アルキレンOまたはOC<sub>1-10</sub>アルキレンC(O)に連結して、C(O)O及びOC(O)から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基；またはMet-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala及びSer-Lysから選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列；から選択される一つ以上の基を含む。

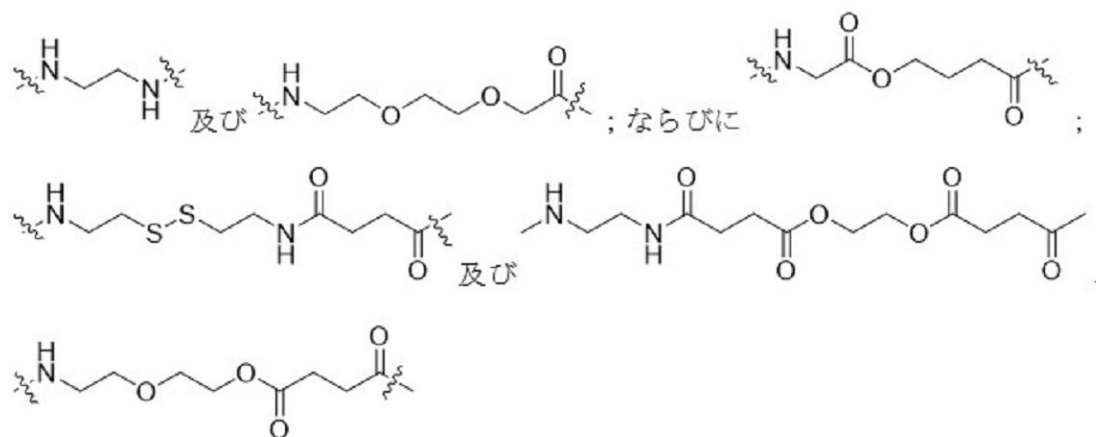
10

【0268】

いくつかの実施形態では、式I-Hの化合物中の $L^{A1}$ 及び／または $L^{E1}$ のうち的一方または両方は、独立に、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、任意選択で、Glu、Lys、Phe、Tyr、及びそれらのDエナンチオマー由来のアミノ酸残基；

20

【化111】



30

から選択される少なくとも一つの基；ならびにMet-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala及びSer-Lysから選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列；から選択される一つ以上の基を含む。

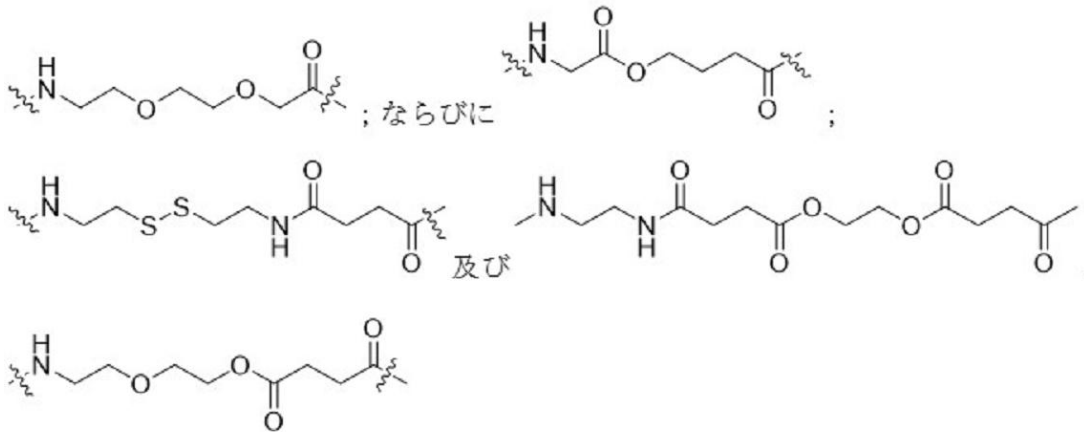
40

【0269】

いくつかの実施形態では、式I-Hの化合物中の $L^{E1}$ は、開裂可能リンカーであり、開裂可能リンカーは、一つ以上の

50

## 【化 1 1 2】



10

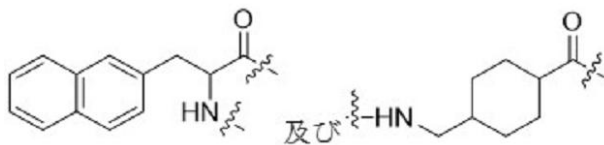
から選択される少なくとも一つの基、ならびに Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala 及び Ser-Lys から選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列を含む。

## 【0 2 7 0】

いくつかの実施形態では、式 I-H の化合物中の  $L^{Z1}$  及び / または  $L^{Z3}$  は、それぞれ独立に、

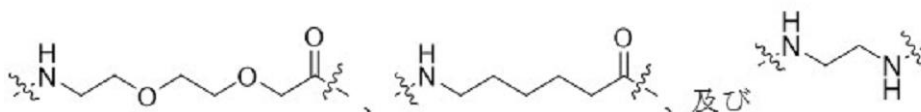
20

## 【化 1 1 3】



から選択される一つ以上の基を含む、非開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{Z1}$  及び  $L^{Z3}$  は両方とも同じである。いくつかの実施形態では、 $L^{Z1}$  及び / または  $L^{Z3}$  は、それぞれ独立に、

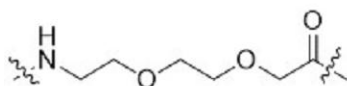
## 【化 1 1 4】



30

から選択される一つ以上の基をさらに含む。いくつかの実施形態では、 $L^{Z1}$  及び / または  $L^{Z3}$  は、それぞれ独立に、一つ以上の

## 【化 1 1 5】



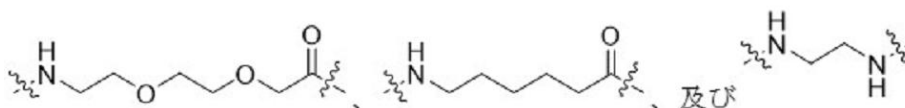
40

をさらに含む。いくつかの実施形態では、 $L^{Z1}$  及び  $L^{Z3}$  は、両方とも同じである。

## 【0 2 7 1】

いくつかの実施形態では、式 I-H の化合物中の  $L^{Z2}$  は、

## 【化 1 1 6】



50

から選択される一つ以上の基を含む、非開裂性リンカーである。

【0272】

いくつかの実施形態では、 $L^{A1}$ は直接結合または非開裂性リンカーであり、 $L^{E1}$ は開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{A1}$ は開裂可能リンカーであり、 $L^{E1}$ は直接結合または非開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{Z1}$ 及び $L^{Z3}$ は、両方とも同じ非開裂性リンカーである。

【0273】

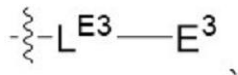
いくつかの実施形態では、式I-Hの化合物中の $Z^2$ 及び $Z$ は、両方とも同じである。いくつかの実施形態では、式I-Hの化合物中の $L^{Z1}$ 及び $L^{Z3}$ は両方とも同じであり、 $Z^1$ 及び $Z$ は両方とも同じである。

10

【0274】

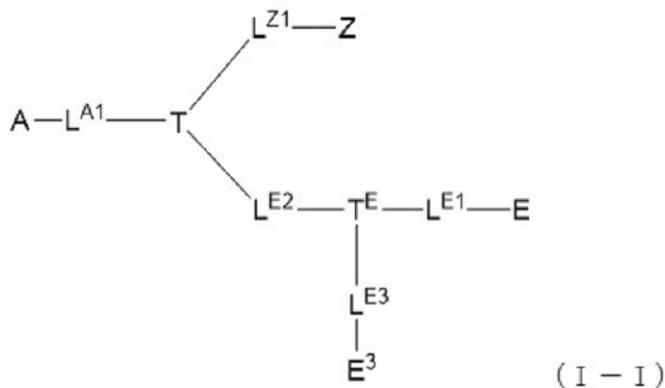
いくつかの実施形態では、 $o$ は1、 $m$ 及び $n$ は共に0、 $R^E$ は

【化117】



式I-Dの化合物は式I-I：

【化118】



20

30

(式中、

$A$ 、 $Z$ 、 $E$ 及び $T$ は式Iで定義される通りであり；

$E^3$ は式Iで定義される $E$ であり、 $E^3$ 及び $E$ は同じものであるかまたは異なるものであり；

$L^{A1}$ は、式Iで定義される $L^A$ であり；

$L^{E1}$ 、 $L^{E2}$ 及び $L^{E3}$ は、それぞれ独立に、式Iで定義される $L^E$ であり；

$L^{A1}$ は、式Iで定義される $L^A$ であり；

$L^{Z1}$ は、式Iで定義される $L^Z$ である

ただし、 $L^{E1}$ 、 $L^{E2}$ 、ならびに $L^{E3}$ 及び $L^{A1}$ のうちの少なくとも一つは開裂可能リンカーである。)

40

の化合物である。

【0275】

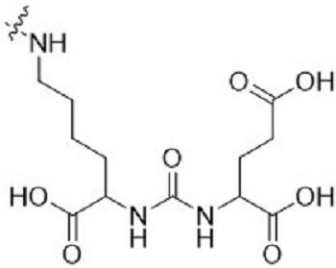
いくつかの実施形態では、式I-Iの化合物中の $T^E$ は、少なくとも第1の末端官能基、第2の末端官能基、及び第3の末端官能基を含む、少なくとも3価である分岐基であり、これらは同じものであるかまたは異なるものであり、 $L^{E1}$ （または代替的に $E$ ）、 $L^{E2}$ （または代替的に $T$ ）、及び $L^{E3}$ に結合している。例示的な実施形態では、式I-Iの化合物中の $T^E$ は、リジン由来のアミノ酸残基、またはトリメシン酸残基である。

【0276】

例示的な実施形態では、 $Z$ は

50

## 【化 1 1 9】



である。

10

## 【0 2 7 7】

例示的な実施形態では、E 及び／または E<sup>3</sup> は、それぞれ独立に、DOTA 及び DOTAGA から選択される。

## 【0 2 7 8】

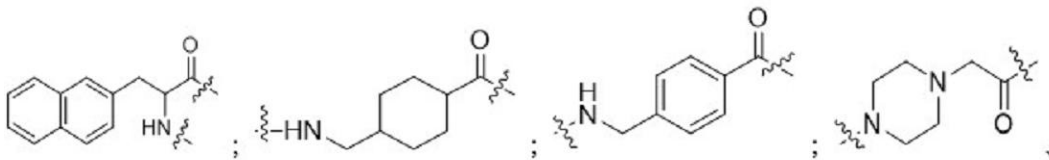
例示的な実施形態では、式 I-I の化合物中の A は、非置換または置換 C(O)C<sub>12</sub>-18 アルキレンCO<sub>2</sub>H から選択される。

## 【0 2 7 9】

いくつかの実施形態では、式 I-I の化合物中の L<sup>E1</sup>、L<sup>E2</sup> 及び L<sup>E3</sup> のうちの任意の一つが非開裂性リンカーである場合、非開裂性リンカーのそれぞれは、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec もしくは PCL、またはそれらの D エナンチオマー；DAB または DAP 由来の一つ以上のアミノ酸残基；

20

## 【化 1 2 0】

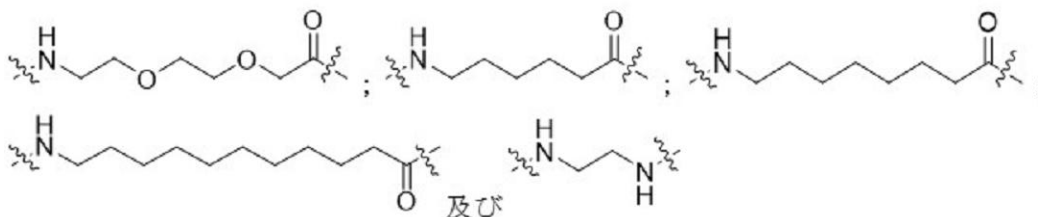


30

R<sup>1</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンNR<sup>2</sup>；C(O)C<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)；R<sup>1</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)；及びC(O)C<sub>1-20</sub>アルキレンNR<sup>2</sup>から選択される一つ以上の基を含み、後者の4つの基は、任意選択でS、O、C(O)NH、NHC(O)、C<sub>4-6</sub>シクロアルキル及びC<sub>4-6</sub>ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断され、各R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、独立に、H及びC<sub>1-2</sub>アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、式 I-I の化合物中の L<sup>E1</sup>、L<sup>E2</sup> 及び L<sup>E3</sup> のうちの任意の一つが非開裂性リンカーである場合、非開裂性リンカーのそれぞれは、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec、PCL 及びそれらの D エナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；

40

## 【化 1 2 1】

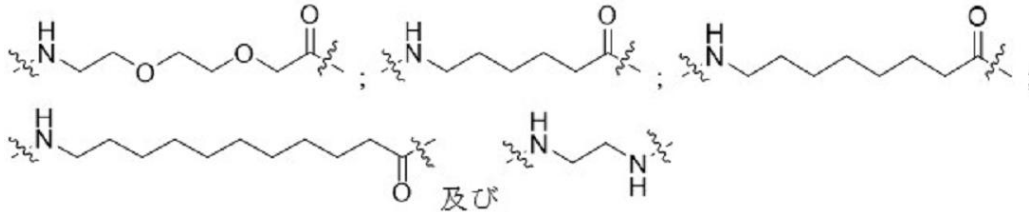


から選択される一つ以上の基を含む。

## 【0 2 8 0】

50

いくつかの実施形態では、式Ⅰ－Gの化合物中の $L^{E1}$ 、 $L^{E2}$ 及び $L^{E3}$ のうちの任意の一つが非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec、PCL及びそれらのDエナンチオマー由来一つ以上のアミノ酸残基；  
【化122】

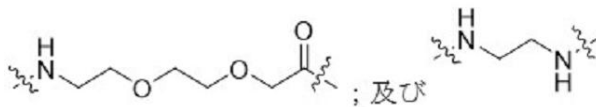


10

から選択される一つ以上の基を含む。

【0281】

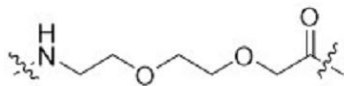
いくつかの実施形態では、式Ⅰ－Gの化合物中の $L^{E1}$ 及び $L^{E3}$ は、それぞれ独立に、非開裂性リンカーであり、各非開裂性リンカーは、独立に、Glu由来のアミノ酸残基、  
【化123】



20

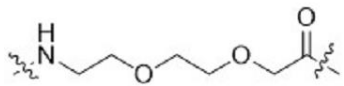
から選択される一つ以上の基を含み、 $L^{E2}$ は直接結合である。いくつかの実施形態では、 $L^{E1}$ 及び $L^{E3}$ は、それぞれ独立に、非開裂性リンカーであり、各非開裂性リンカーは、独立に、Glu由来のアミノ酸残基及び

【化124】

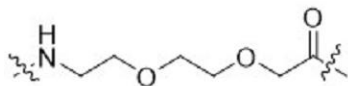


30

から選択される一つ以上の基を含み、 $L^{E3}$ は直接結合であるか、または一つ以上の  
【化125】



である。いくつかの実施形態では、 $L^{E1}$ 及び $L^{E3}$ は、それぞれ独立に、二つ以上の  
【化126】



40

を含む。

【0282】

いくつかの実施形態では、式Ⅰ－Iの化合物中の $L^{E1}$ 、 $L^{E2}$ 、 $L^{E3}$ 及び $L^{A1}$ のうちの一つ以上は、独立に、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、任意選択で、Gly、Glu、Leu、Phe、Tyr、もしくはLys、またはそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAPまたはDAB由来の一つ以上のアミノ酸残基； $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $NR^6$ ；及び任意選択で一つ以上のOによっ

50

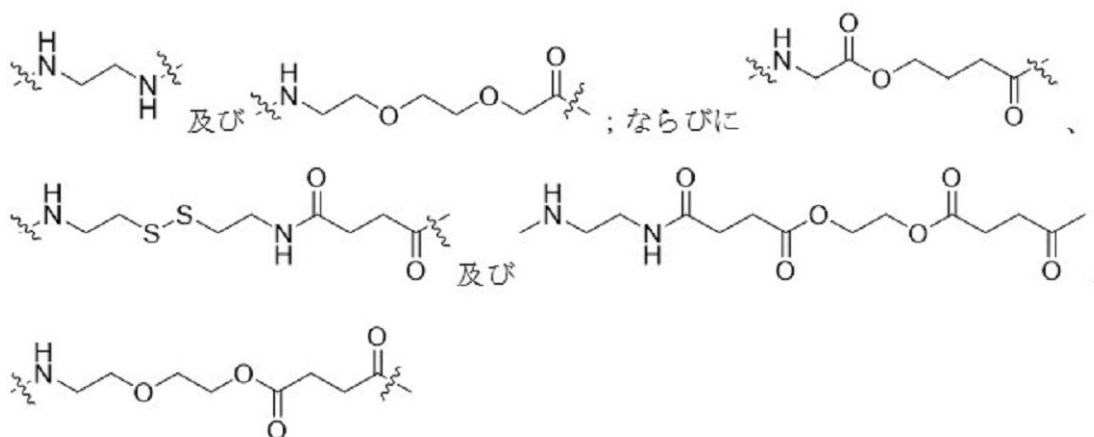
て中断される、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ ；ならびに  
 任意選択で $S-S$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $O$ 、 $C(O)NH$ 及び $NHC(O)$ のうち  
 の一つ以上によって中断される、少なくとも一つの $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$   
 （ただし、 $R^5NC_{1-20}$ アルキレン $C(O)$ は、 $S-S$ 、 $C(O)O$ 及び $OC(O)$   
 のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする）；または  
 $C(O)C_{1-10}$ アルキレン $O$ または $OC_{1-10}$ アルキレン $C(O)$ に連結して、 $C(O)O$   
 及び $OC(O)$ から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ  
 酸残基；または  
 $Met-Val-Lys$ 、 $Ala-Val$ 、 $Ala-Pro$ 、 $Gly-Pro$ 、 $Ser-Ser$ 、 $Ser-Gly$ 、 $Gly-Ala$ 及び  
 $Ser-Lys$ から選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列；から選択される一つ以上の基を含む。

10

【0283】

いくつかの実施形態では、式I-Iの化合物中の $LE^1$ 、 $LE^2$ 、 $LE^3$ 及び $LA^1$ のうち  
 の一つ以上は、独立に、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、任  
 意選択で、 $Glu$ 、 $Lys$ 、 $Phe$ 、 $Tyr$ 及びそれらのDエナンチオマー由来のアミノ  
 酸残基；

【化127】



20

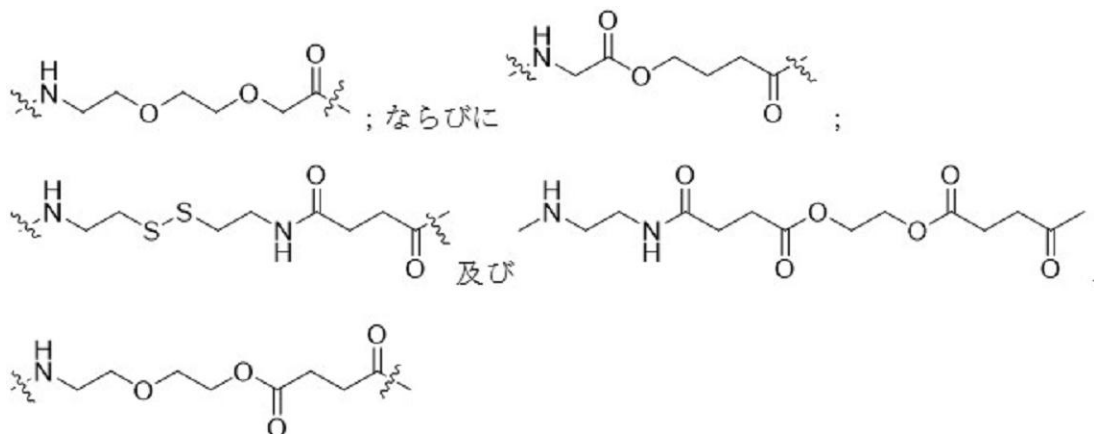
30

から選択される少なくとも一つの基、ならびに $Met-Val-Lys$ 、 $Ala-Val$ 、 $Ala-Pro$ 、 $Gly-Pro$ 、 $Ser-Ser$ 、 $Ser-Gly$ 、 $Gly-Ala$   
 及び $Ser-Lys$ から選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列を含む。

【0284】

いくつかの実施形態では、式I-Iの化合物中の $LA^1$ は、開裂可能リンカーであり、  
 開裂可能リンカーは、一つ以上の

【化128】



40

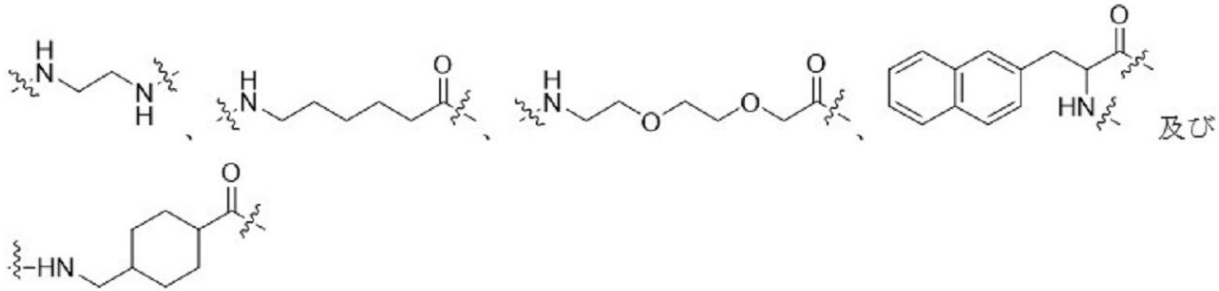
50

から選択される少なくとも一つの基、ならびに Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala 及び Ser-Lys から選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列；から選択される一つ以上の基を含む。

【0285】

いくつかの実施形態では、式 I-I の化合物中の  $L^{Z1}$  は、直接結合、または

【化129】



10

から選択される一つ以上の基を含む、非開裂性リンカーである。

【0286】

いくつかの実施形態では、式 I-G の化合物中の  $L^{E1}$ 、 $L^{E2}$  及び  $L^{E3}$  は、それぞれ独立に、直接結合または非開裂性リンカーであり、式 I-I の化合物中の  $L^{A1}$  は、式 I 中の  $L^A$  について定義される開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{E1}$  及び  $L^{E3}$  は、それぞれ独立に、直接結合または非開裂性リンカーであり、 $L^{E2}$  は、式 I の  $L^A$  について定義される開裂性リンカーであり、 $L^{A1}$  は、直接結合または非開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{E1}$  及び  $L^{E3}$  は、それぞれ独立に、開裂可能リンカーであり、 $L^{E2}$  は、式 I 中の  $L^A$  について定義される直接結合または非開裂性リンカーであり、 $L^{A1}$  は、直接結合または非開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{E1}$  及び  $L^{E3}$  は両方とも同じである。

20

【0287】

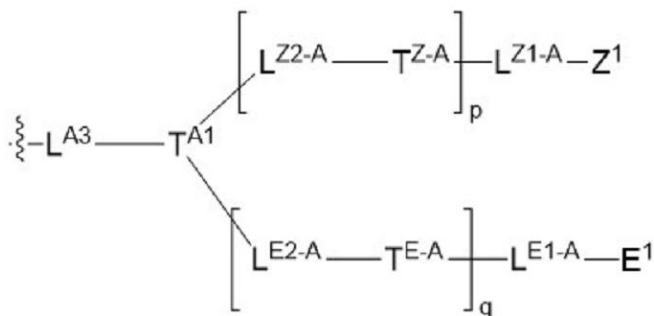
いくつかの実施形態では、式 I-I の化合物中の  $E^3$  及び  $E$  は、両方とも同じである。いくつかの実施形態では、式 I-I の化合物中の  $L^{E1}$  及び  $L^{E3}$  は、両方とも同じであり、 $E^3$  及び  $E$  は、両方とも同じである。

30

【0288】

いくつかの実施形態では、 $m$  は 1、 $n$  及び  $o$  はともに 0、 $R^A$  は

【化130】

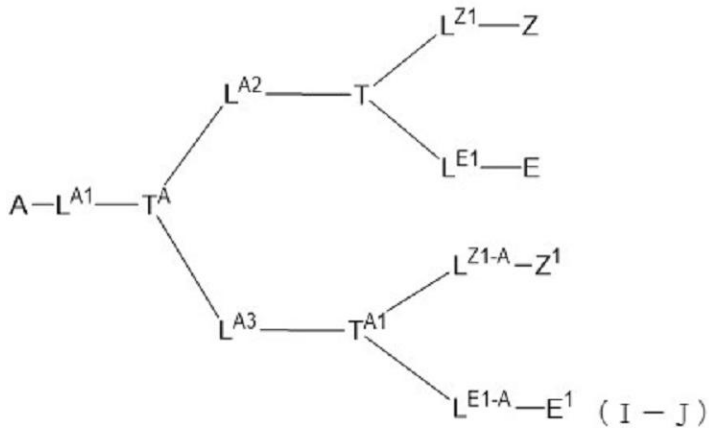


40

(ここで、 $q$  及び  $p$  は 0) であり、また、式 I-D の化合物は式 I-J :

50

【化 1 3 1】



(式中、

A、Z、T 及び E は式 I で定義される通りであり；

E<sup>1</sup> は式 I で定義される E であり、E<sup>1</sup> 及び E は同じものであるかまたは異なるものであり；Z<sup>1</sup> は式 I で定義される Z であり、Z<sup>1</sup> 及び Z は同じものであるかまたは異なるものであり；L<sup>A1</sup>、L<sup>A2</sup> 及び L<sup>A3</sup> は、それぞれ独立に、式 I で定義される L<sup>A</sup> であり；T<sup>A</sup> 及び T<sup>A1</sup> は、それぞれ独立に、式 I で定義される T であり、T<sup>A</sup>、T<sup>A1</sup> 及び T は同じものであるかまたは異なるものであり；L<sup>Z1</sup> 及び L<sup>Z1-A</sup> は、それぞれ独立に、式 I で定義される L<sup>Z</sup> であり；L<sup>E1</sup> 及び L<sup>E1-A</sup> は、それぞれ独立に、式 I で定義される L<sup>E</sup> であり；ただし、L<sup>A1</sup>、L<sup>A2</sup>、L<sup>A3</sup>、L<sup>E1</sup> 及び L<sup>E1-A</sup> のうちの少なくとも一つは、開裂可能リンカーであるものとする。)

の化合物である。

【0 2 8 9】

いくつかの実施形態では、T、T<sup>A</sup> 及び T<sup>A1</sup> のそれぞれは、少なくとも第 1 の末端官能基、第 2 の末端官能基、及び第 3 の末端官能基を含む、少なくとも三価である分岐基であり、これらは同じものであるかまたは異なるものであり、それぞれ、L<sup>A2</sup> (または代替的に T<sup>A</sup>)、L<sup>Z1</sup> (または代替的に Z)、及び L<sup>E1</sup> (または代替的に E) に、L<sup>A1</sup> (または代替的に A)、L<sup>A2</sup> (または代替的に T) 及び L<sup>A3</sup> (または代替的に T<sup>A1</sup>) に、ならびに L<sup>A3</sup> (または代替的に T<sup>A</sup>)、L<sup>Z1-A</sup> (または代替的に Z<sup>1</sup>) 及び L<sup>E1-A</sup> (または代替的に E<sup>1</sup>) に結合する。いくつかの実施形態では、T、T<sup>A</sup>、及び T<sup>A1</sup> のそれぞれは、独立に、リジンまたはグルタミン由来のアミノ酸残基、及びトリメシン酸残基から選択される。

30

【0 2 9 0】

例示的な実施形態では、式 I-J の化合物中の A は、非置換または置換 C(O)C<sub>1-2-18</sub> アルキレンCO<sub>2</sub>H から選択される。

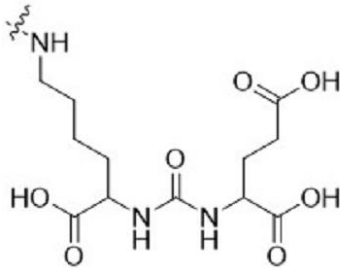
40

【0 2 9 1】

例示的な実施形態では、式 I-J の化合物中の Z<sup>1</sup> 及び / または Z は

50

## 【化 1 3 2】



である。

10

## 【0 2 9 2】

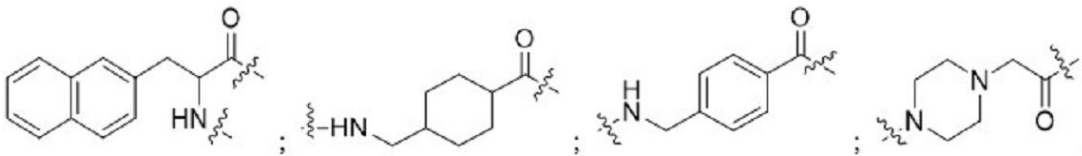
例示的な実施形態では、式 I - J の化合物の  $E^1$  及び / または  $E$  は、DOTA 及び DOTAGA から選択される。

## 【0 2 9 3】

いくつかの実施形態では、式 I - J の化合物中の任意の  $LA^1$ 、 $LA^2$ 、 $LA^3$ 、 $LE^1$  及び  $LE^1-A$  が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec もしくは PCL、またはそれらの D エナンチオマー；DAB または DAP 由来の一つ以上のアミノ酸残基；

20

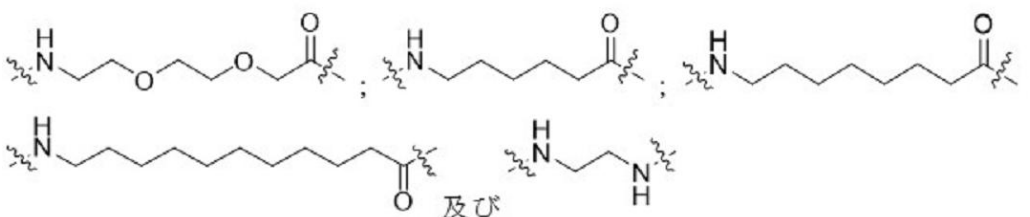
## 【化 1 3 3】



$R^1NC_{1-20}$  アルキレン  $NR^2$ ； $C(O)C_{1-20}$  アルキレン  $C(O)$ ； $R^1NC_{1-20}$  アルキレン  $C(O)$ ；及び  $C(O)C_{1-20}$  アルキレン  $NR^2$  から選択される一つ以上の基を含み、後者の 4 つの基は、任意選択で S、O、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、 $C_{4-6}$  シクロアルキル及び  $C_{4-6}$  ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断され、各  $R^1$  及び  $R^2$  は、独立に、H 及び  $C_{1-2}$  アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、式 I - J の化合物中の任意の  $LA^1$ 、 $LA^2$ 、 $LA^3$ 、 $LE^1$  及び  $LE^1-A$  が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec、PCL 及びそれらの D エナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；

30

## 【化 1 3 4】



40

から選択される一つ以上の基を含む。

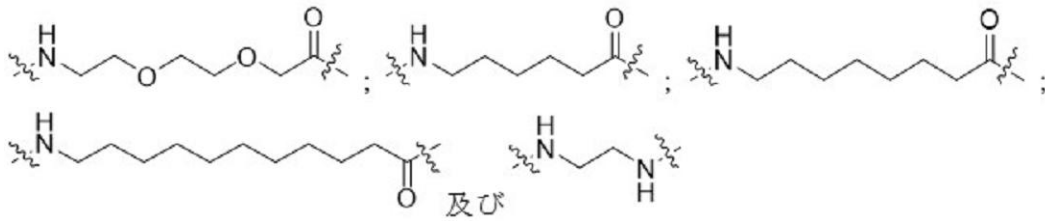
## 【0 2 9 4】

いくつかの実施形態では、式 I - J の化合物中の任意の  $LA^1$ 、 $LA^2$ 、 $LA^3$ 、 $LE^1$  及び  $LE^1-A$  が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu

50

、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec、PCL及びそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；

【化135】



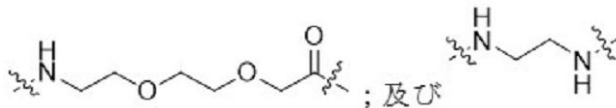
10

から選択される一つ以上の基を含む。

【0295】

いくつかの実施形態では、式I-Jの化合物中の任意のLA1、LA2、LA3、LE1及びLE1-Aが非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Glu由来のアミノ酸残基、

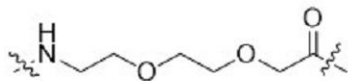
【化136】



20

から選択される一つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、式I-Jの化合物中の任意のLA1、LA2、LA3、LE1及びLE1-Aが非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは独立に、Glu由来のアミノ酸残基、及び

【化137】



から選択される一つ以上の基を含む。

【0296】

いくつかの実施形態では、式I-Jの化合物中のLA1、LA2、LA3、LE1及びLE1-Aのうちの一つ以上は、独立に、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、任意選択で、Gly、Glu、Leu、Phe、Tyr、もしくはLys、またはそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAP及びDAB由来の一つ以上のアミノ酸残基；R<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンNR<sup>6</sup>；及び、任意選択で一つ以上のOによって中断される、R<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)；ならびに任意選択でS-S、C(O)O、OC(O)、O、C(O)NH及びNHC(O)のうちの一つ以上によって中断される、少なくとも一つのR<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)（ただし、R<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)は、S-S、C(O)O及びOC(O)のうちの一つ以上によって中断されるものとする）；またはC(O)C<sub>1-10</sub>アルキレンOまたはOC<sub>1-10</sub>アルキレンC(O)に連結して、C(O)O及びOC(O)から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基；または

40

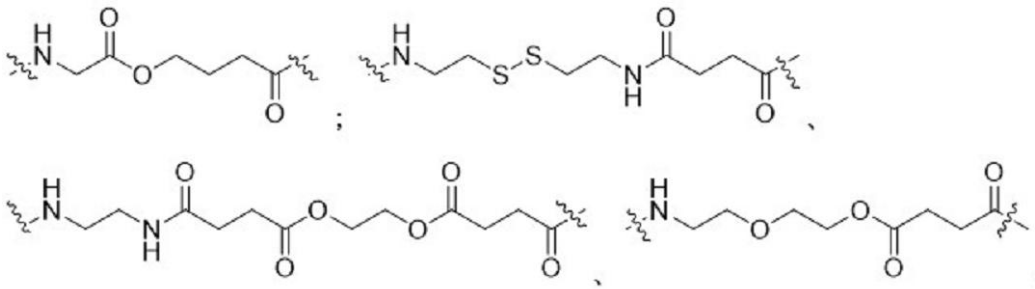
Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala及びSer-Lysから選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列、から選択される一つ以上の基を含む。

【0297】

いくつかの実施形態では、式I-Jの化合物中のLA1、LA2、LA3、LE1及びLE1-Aのうちの一つ以上は、独立に、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、

50

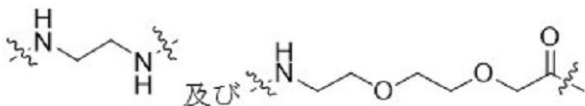
## 【化 1 3 8】



10

ならびに Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala 及び Ser-Lys から選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列、から選択される少なくとも一つの基を含み、また、任意選択で、Glu、Lys、Phe、Tyr 及びそれらの D エナンチオマー由来のアミノ酸残基；

## 【化 1 3 9】



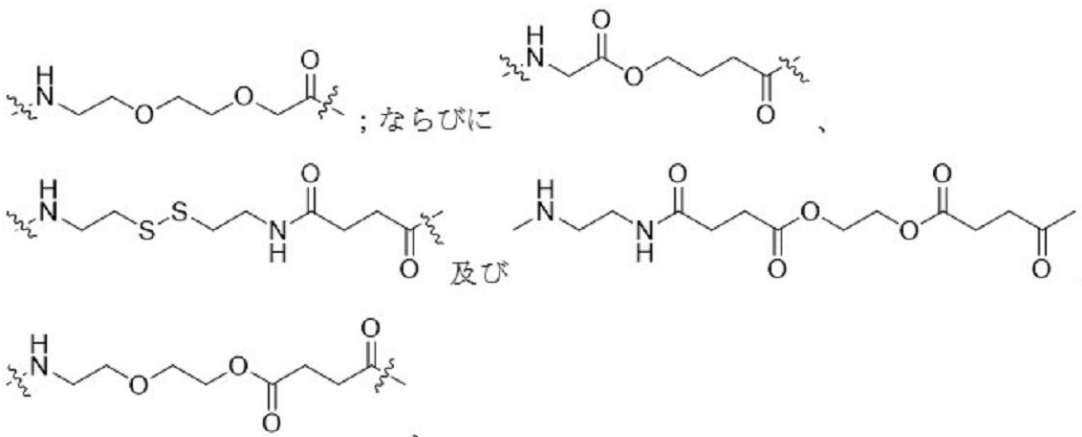
20

から選択される一つ以上の基を含む。

## 【0 2 9 8】

いくつかの実施形態では、式 I-J の化合物中の LA<sup>1</sup>、LA<sup>2</sup>、LA<sup>3</sup>、LE<sup>1</sup> 及び LE<sup>1</sup>-A のうちの一つ以上は、独立に、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、任意選択で、一つ以上の

## 【化 1 4 0】



30

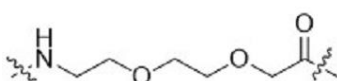
ならびに Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala 及び Ser-Lys から選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列、から選択される少なくとも一つの基を含む。

40

## 【0 2 9 9】

いくつかの実施形態では、式 I-J の化合物中の LA<sup>1</sup>、LA<sup>2</sup>、LA<sup>3</sup>、LE<sup>1</sup> 及び / または LE<sup>1</sup>-A のうちの一つ以上は、独立に開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、一つ以上の

## 【化 1 4 1】



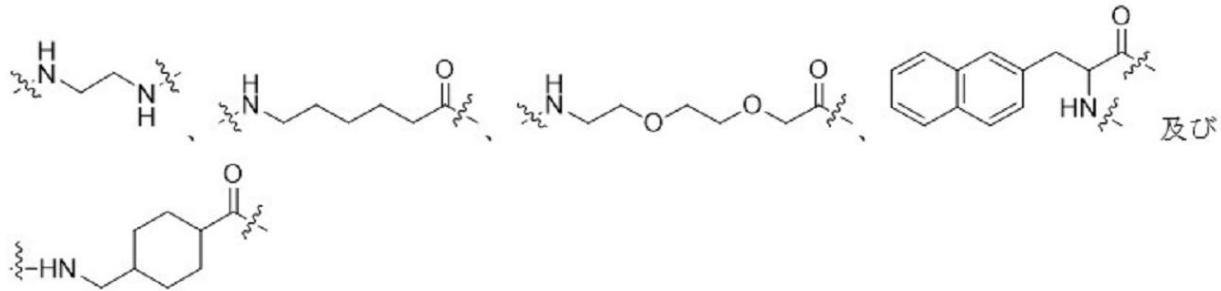
50

をさらに含む。

【0300】

いくつかの実施形態では、式Ⅰ-Jの化合物中の $L^{Z1}$ 及び $L^{Z1-A}$ は、それぞれ独立に、

【化142】



10

から選択される一つ以上の基を含む、非開裂性リンカーである。

【0301】

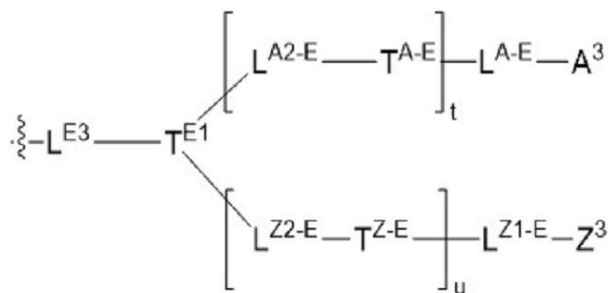
いくつかの実施形態では、 $L^{E1}$ 、 $L^{E1-A}$ 、 $L^{A1}$ 、 $L^{Z1}$ 及び $L^{Z1-A}$ は、それぞれ独立に、直接結合または非開裂性リンカーであり、 $L^{A2}$ 及び $L^{A3}$ は、それぞれ独立に開裂可能リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{E1}$ 、 $L^{E1-A}$ 、 $L^{A1}$ 、 $L^{Z1}$ 及び $L^{Z1-A}$ は、それぞれ独立に、直接結合または非開裂性リンカーであり、 $L^{A2}$ 及び $L^{A3}$ のうちの一方は、非開裂性リンカーであり、他方は開裂可能リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{A1}$ は開裂可能リンカーであり、 $L^{E1}$ 、 $L^{E1-A}$ 、 $L^{Z1}$ 、 $L^{Z1-A}$ 、 $L^{A2}$ 及び $L^{A3}$ は、それぞれ独立に、直接結合または非開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{A2}$ 及び $L^{A3}$ は両方とも同じである。いくつかの実施形態では、 $L^{Z1}$ 及び $L^{Z1-A}$ は両方とも同じである。いくつかの実施形態では、 $L^{E1}$ 及び $L^{E1-A}$ は両方とも同じである。

20

【0302】

いくつかの実施形態では、 $o$ は1、 $n$ 及び $m$ はともに0、 $R^E$ は

【化143】



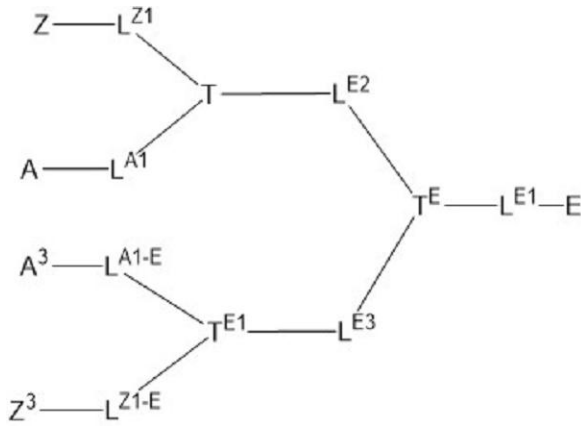
30

(ここで、 $t$ 及び $u$ は0)であり、また、式Ⅰ-Dの化合物は式Ⅰ-K：

40

50

【化 1 4 4】



10

(式中、

A、Z、T 及び E は式 I で定義される通りであり；

A<sup>3</sup> は式 I で定義される A であり、A<sup>3</sup> 及び A は同じものであるかまたは異なるものであり；Z<sup>3</sup> は式 I で定義される Z であり、Z<sup>3</sup> 及び Z は同じものであるかまたは異なるものであり；

20

L<sup>A1</sup> 及び L<sup>A1-E</sup> は、それぞれ独立に、式 I で定義される L<sup>A</sup> であり；T<sup>E</sup> 及び T<sup>E1</sup> は、それぞれ独立に、式 I で定義される T であり、T、T<sup>E</sup>、T<sup>E1</sup> は同じものであるかまたは異なるものであり；L<sup>Z1</sup> 及び L<sup>Z1-E</sup> は、それぞれ独立に、式 I で定義される L<sup>Z</sup> であり；L<sup>E1</sup>、L<sup>E2</sup> 及び L<sup>E3</sup> は、それぞれ独立に、式 I で定義される L<sup>E</sup> であり；ただし、L<sup>E1</sup>、L<sup>E2</sup>、L<sup>E3</sup>、L<sup>A1</sup>、L<sup>A1-E</sup> の少なくとも一つは開裂可能リンカーであるものとする。)

の化合物である。

【0303】

いくつかの実施形態では、T、T<sup>E</sup>、及び T<sup>E1</sup> のそれぞれは、少なくとも第 1 の末端官能基、第 2 の末端官能基、及び第 3 の末端官能基を含む、少なくとも 3 価である分岐基であり、これらは同じものであるかまたは異なるものであり、L<sup>A1</sup> (または代替的に A)、L<sup>Z1</sup> (または代替的に Z) 及び L<sup>E2</sup> (または代替的に T<sup>E</sup>) に、L<sup>E1</sup> (または代替的に E)、L<sup>E2</sup> (または代替的に T) 及び L<sup>A3</sup> (または代替的に T<sup>E1</sup>) に、ならびに L<sup>E3</sup> (または代替的に T<sup>E</sup>)、L<sup>A1-E</sup> (または代替的に A<sup>3</sup>) 及び L<sup>Z1-2</sup> (または代替的に Z<sup>3</sup>) に、それぞれ結合している。いくつかの実施形態では、T、T<sup>E</sup>、及び T<sup>E1</sup> のそれぞれは、独立に、リジンまたはグルタミン由来のアミノ酸残基、及びトリメシン酸残基から選択される。

30

【0304】

例示的な実施形態では、式 I-K の化合物中の A 及び / または A<sup>3</sup> は、非置換または置換 C(O)C<sub>12-18</sub> アルキレンCO<sub>2</sub>H から選択される。

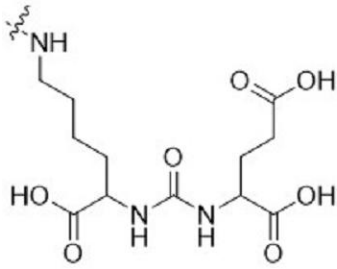
40

【0305】

例示的な実施形態では、式 I-K の化合物中の Z<sup>3</sup> 及び / または Z は

50

## 【化 1 4 5】



である。

10

## 【0306】

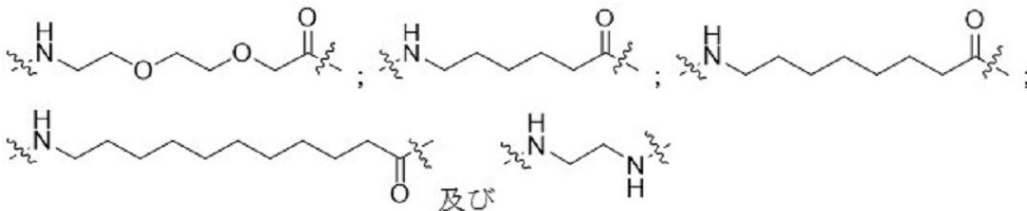
例示的な実施形態では、式 I - K の化合物の E は、DOTA 及び DOTAGA から選択される。

## 【0307】

いくつかの実施形態では、式 I - K の化合物中の任意の L<sup>E1</sup>、L<sup>E2</sup>、L<sup>E3</sup>、L<sup>A1</sup> 及び L<sup>A1-E</sup> のうちの任意の一つ以上が、非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec、PCL 及びそれらの D エナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；

20

## 【化 1 4 6】



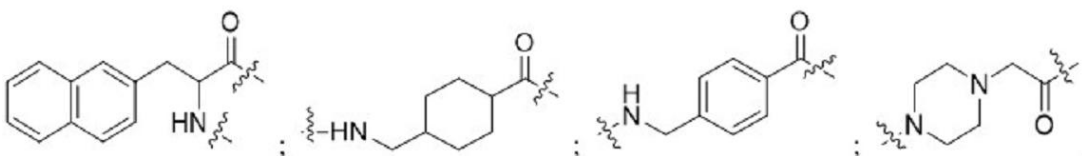
から選択される一つ以上の基を含む。

## 【0308】

30

いくつかの実施形態では、式 I - K の化合物中の任意の L<sup>E1</sup>、L<sup>E2</sup>、L<sup>E3</sup>、L<sup>A1</sup> 及び L<sup>A1-E</sup> のいずれかが非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec もしくは PCL、またはそれらの D エナンチオマー；DAB または DAP 由来の一つ以上のアミノ酸残基；

## 【化 1 4 7】



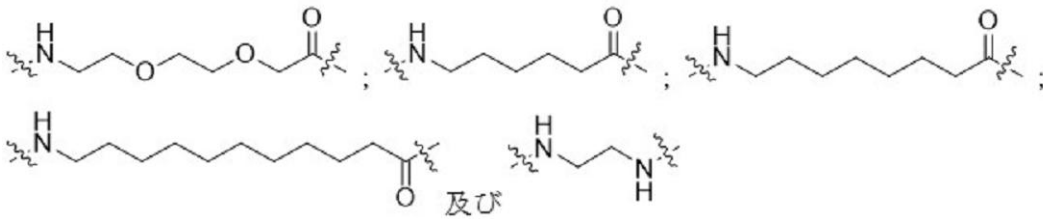
40

R<sup>1</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンNR<sup>2</sup>；C(O)C<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)；R<sup>1</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)；及びC(O)C<sub>1-20</sub>アルキレンNR<sup>2</sup>から選択される一つ以上の基を含み、後者の4つの基は、任意選択で、S、O、C(O)NH、NHC(O)、C<sub>4-6</sub>シクロアルキル及びC<sub>4-6</sub>ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断され、ここで、各R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、独立に、H及びC<sub>1-2</sub>アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、式 I - K の化合物中の任意の L<sup>E1</sup>、L<sup>E2</sup>、L<sup>E3</sup>、L<sup>A1</sup> 及び L<sup>A1-E</sup> のいずれかが非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立

50

に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec、PCL及びそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；

【化148】



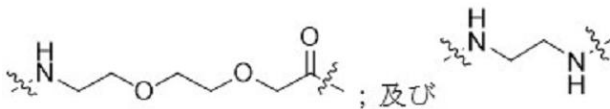
10

から選択される一つ以上の基を含む。

【0309】

いくつかの実施形態では、式I-Kの化合物中の任意のLE1、LE2、LE3、LA1及びLA1-Eのいずれかが非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Glu由来のアミノ酸残基、

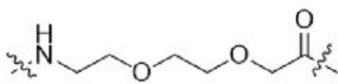
【化149】



20

から選択される一つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、式I-Kの化合物中の任意のLE1、LE2、LE3、LA1及びLA1-Eのいずれかが非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Glu由来のアミノ酸残基、及び

【化150】



30

から選択される一つ以上の基を含む。

【0310】

いくつかの実施形態では、式I-Kの化合物中の、LE1、LE2、LE3、LA1及びLA1-Eのうちの一つ以上は、独立に、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、Gly、Glu、Leu、Phe、Tyr、もしくはLys、またはそれらのDエナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAP及びDAB由来の一つ以上のアミノ酸残基；R<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンNR<sup>6</sup>；及び、任意選択で一つ以上のOによって中断される、R<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)；及び

任意選択でS-S、C(O)O、OC(O)、O、C(O)NH及びNHC(O)の一つ以上によって中断される、少なくとも一つのR<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)（ただし、R<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)は、S-S、C(O)O及びOC(O)のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする）；または

C(O)C<sub>1-10</sub>アルキレンOまたはOC<sub>1-10</sub>アルキレンC(O)に連結して、C(O)O及びOC(O)から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基；または

Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala及びSer-Lysから選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列；から選択される一つ以上の基を含む。

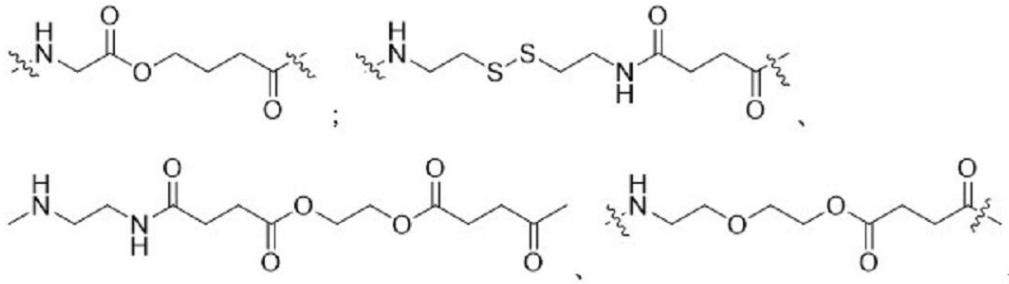
【0311】

いくつかの実施形態では、式I-Kの化合物中のLE1、LE2、LE3、LA1及びL

50

A<sup>1</sup> - E のうちの一つ以上は、独立に、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、

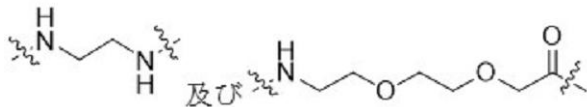
【化 1 5 1】



10

ならびに Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala 及び Ser-Lys から選択される、酵素的に開裂可能なペプチド配列、から選択される少なくとも一つの基を含み、任意選択で、Glu、Lys、Phe、Tyr 及びそれらの D エナンチオマー由来のアミノ酸残基；

【化 1 5 2】



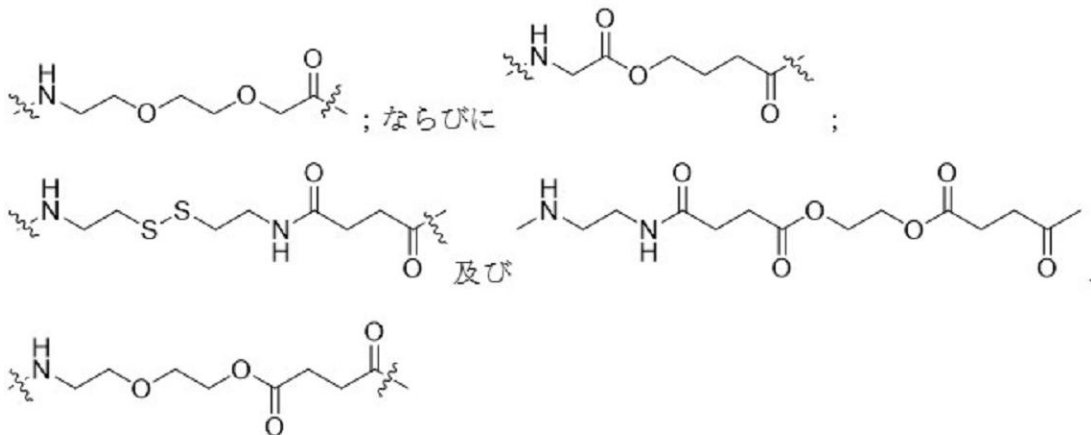
20

から選択される一つ以上の基を含む。

【0 3 1 2】

いくつかの実施形態では、式 I - K の化合物中の L<sup>E1</sup>、L<sup>E2</sup>、L<sup>E3</sup>、L<sup>A1</sup> 及び L<sup>A1-E</sup> のうちの一つ以上は、独立に、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、任意選択で、一つ以上の

【化 1 5 3】



30

から選択される少なくとも一つの基、ならびに Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala 及び Ser-Lys から選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列、を含む。

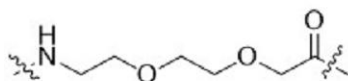
【0 3 1 3】

いくつかの実施形態では、式 I - K の化合物中の式 I - K の化合物中の L<sup>E1</sup>、L<sup>E2</sup>、L<sup>E3</sup>、L<sup>A1</sup> 及び L<sup>A1-E</sup> のうちの一つ以上は、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、任意選択で、一つ以上の

40

50

【化 1 5 4】

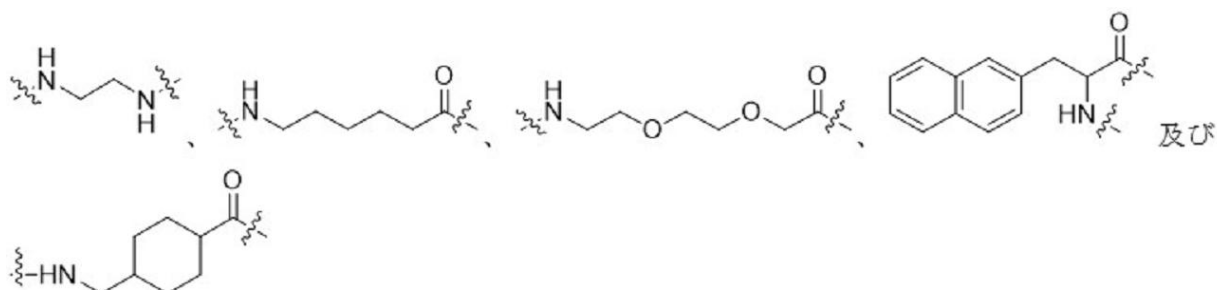


をさらに含む。

【0 3 1 4】

いくつかの実施形態では、式 I - K の化合物中の  $L^{Z1}$  及び  $L^{Z1-E}$  は、それぞれ独立に、

【化 1 5 5】



10

から選択される一つ以上の基を含む、非開裂性リンカーである。

20

【0 3 1 5】

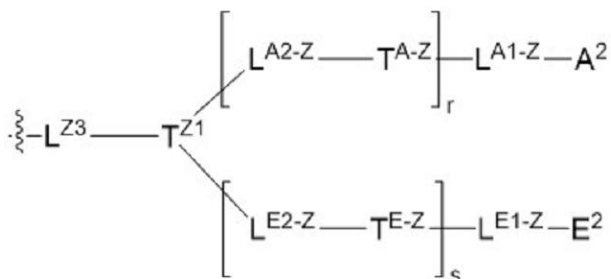
いくつかの実施形態では、 $L^{A1}$ 、 $L^{A1-E}$ 、 $L^{E1}$ 、 $L^{Z1}$  及び  $L^{Z1-E}$  は、それぞれ独立に、直接結合または非開裂性リンカーであり、 $L^{E2}$  及び  $L^{E3}$  は、それぞれ独立に、開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{A1}$ 、 $L^{A1-E}$ 、 $L^{E1}$ 、 $L^{Z1}$  及び  $L^{Z1-E}$  は、それぞれ独立に、直接結合または非開裂性リンカーであり、 $L^{E2}$  及び  $L^{E3}$  のうち的一方が非開裂性リンカーであり、他方が開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{E1}$  は開裂可能リンカーであり、 $L^{A1}$ 、 $L^{A1-E}$ 、 $L^{Z1}$ 、 $L^{Z1-E}$ 、 $L^{E2}$  及び  $L^{E3}$  は、それぞれ独立に、直接結合または非開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{E2}$  及び  $L^{E3}$  は両方とも同じである。いくつかの実施形態では、 $L^{Z1}$  及び  $L^{Z1-E}$  は両方とも同じである。いくつかの実施形態では、 $L^{A1}$  及び  $L^{A1-E}$  は両方とも同じである。

30

【0 3 1 6】

いくつかの実施形態では、 $n$  は 1、 $m$  及び  $o$  はともに 0、 $R^Z$  は

【化 1 5 6】

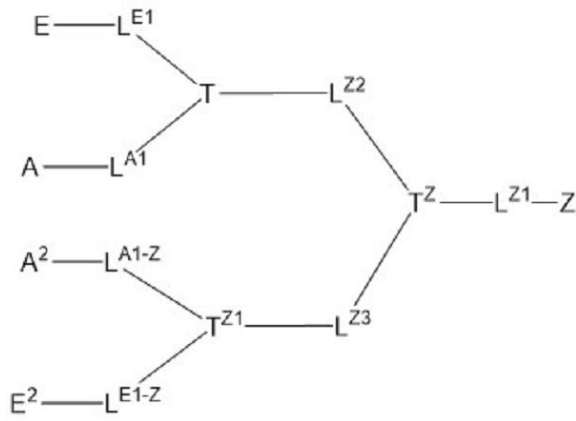


40

(ここで、 $r$  及び  $s$  は 0) であり、式 I - D の化合物は式 I - L :

50

【化 1 5 7】



10

(式中、

A、Z、T及びEは式Iで定義される通りであり；

A<sup>2</sup>は式Iで定義されるAであり、A<sup>2</sup>及びAは同じものであるかまたは異なるものであり；E<sup>2</sup>は式Iで定義されるEであり、E<sup>2</sup>及びEは同じものであるかまたは異なるものであり；

20

L<sup>A1</sup>及びL<sup>A1-Z</sup>は、それぞれ独立に、式Iで定義されるL<sup>A</sup>であり；T<sup>Z</sup>及びT<sup>Z1</sup>は、それぞれ独立に、式Iで定義されるTであり、T、T<sup>Z</sup>、T<sup>Z1</sup>は同じものであるかまたは異なるものであり；L<sup>A1</sup>及びL<sup>A1-Z</sup>は、それぞれ独立に、式Iで定義されるL<sup>E</sup>であり；L<sup>E1</sup>及びL<sup>E1-Z</sup>は、それぞれ独立に、式Iで定義されるL<sup>E</sup>であり；L<sup>Z1</sup>、L<sup>Z2</sup>及びL<sup>Z3</sup>は、それぞれ独立に、式Iで定義されるL<sup>Z</sup>であるただし、L<sup>A1</sup>、L<sup>A1-Z</sup>、L<sup>E1</sup>及びL<sup>E1-Z</sup>のうちの少なくとも一つは開裂可能リンカーであるものとする。)

の化合物である。

【0317】

30

いくつかの実施形態では、T、T<sup>Z</sup>、及びT<sup>Z1</sup>のそれぞれは、少なくとも第1の末端官能基、第2の末端官能基、及び第3の末端官能基を含む、少なくとも3価である分岐基であり、これらは同じものであるかまたは異なるものであり、L<sup>A1</sup>（または代替的にA）、L<sup>E1</sup>（または代替的にE）及びL<sup>Z2</sup>（または代替的にT<sup>Z</sup>）に、L<sup>Z1</sup>（または代替的にZ）、L<sup>Z2</sup>（または代替的にT）及びL<sup>Z3</sup>（または代替的にT<sup>Z1</sup>）に、ならびにL<sup>Z3</sup>（または代替的にT<sup>Z</sup>）、L<sup>A1-Z</sup>（または代替的にA<sup>2</sup>）及びL<sup>E1-Z</sup>（または代替的にE<sup>2</sup>）に、それぞれ結合している。いくつかの実施形態では、T、T<sup>Z</sup>、及びT<sup>Z1</sup>のそれぞれは、独立に、リジンまたはグルタミン由来のアミノ酸残基、及びトリメシン酸残基から選択される。

【0318】

40

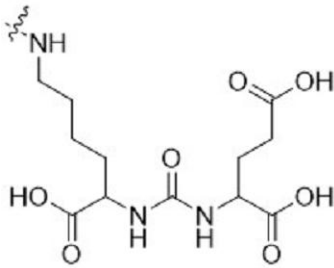
例示的な実施形態では、式I-Lの化合物中のA及び／またはA<sup>2</sup>は、独立に、非置換または置換C(O)C<sub>12-18</sub>アルキレンCO<sub>2</sub>Hから選択される。

【0319】

例示的な実施形態では、式I-Lの化合物中のZは

50

## 【化 1 5 8】



である。

10

## 【0 3 2 0】

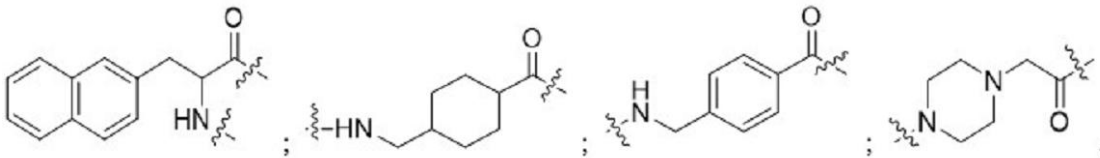
例示的な実施形態では、式 I - L の化合物の E 及び / または E<sup>2</sup> は、DOTA 及び DOTAGA から選択される。

## 【0 3 2 1】

いくつかの実施形態では、式 I - L の化合物中の任意の L<sup>A1</sup>、L<sup>A1-Z</sup>、L<sup>E1</sup> 及び L<sup>E1-Z</sup> が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec もしくは PCL、またはそれらの D エナンチオマー；DAB または DAP 由来の一つ以上のアミノ酸残基；

20

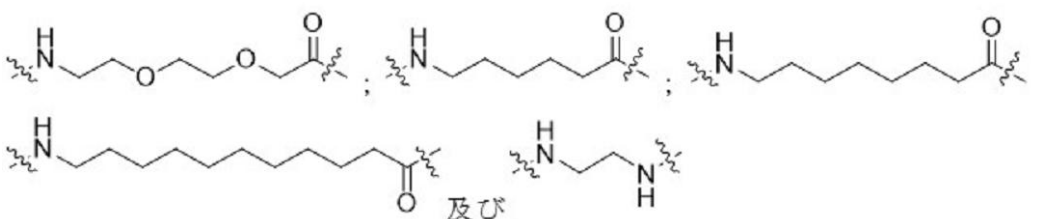
## 【化 1 5 9】



R<sup>1</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンNR<sup>2</sup>；C(O)C<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)；R<sup>1</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)；及びC(O)C<sub>1-20</sub>アルキレンNR<sup>2</sup>から選択される一つ以上の基を含み、後者の4つの基は、任意選択で、S、O、C(O)NH、NHC(O)、C<sub>4-6</sub>シクロアルキル及びC<sub>4-6</sub>ヘテロシクロアルキルのうちの一つ以上によって中断され、ここで、各R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、独立に、H及びC<sub>1-2</sub>アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、式 I - L の化合物中の任意の L<sup>A1</sup>、L<sup>A1-Z</sup>、L<sup>E1</sup> 及び L<sup>E1-Z</sup> が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec、PCL 及びそれらの D エナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；

30

## 【化 1 6 0】



40

から選択される一つ以上の基を含む。

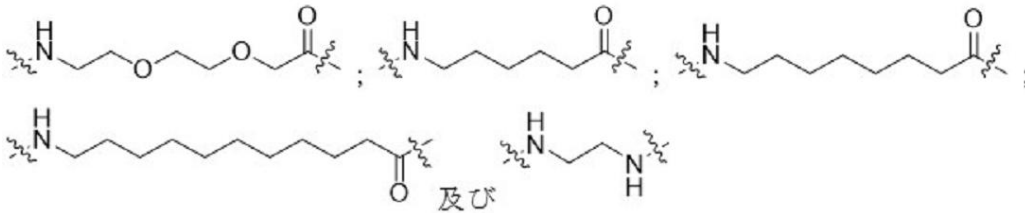
## 【0 3 2 2】

いくつかの実施形態では、式 I - L の化合物中の任意の L<sup>A1</sup>、L<sup>A1-Z</sup>、L<sup>E1</sup> 及び L<sup>E1-Z</sup> が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Ala、A

50

Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、Pyl、Sec、PCL 及びそれらの D エナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；

【化 161】



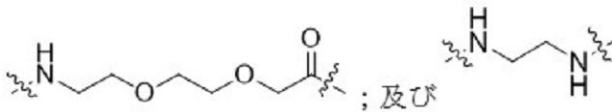
10

から選択される一つ以上の基を含む。

【0323】

いくつかの実施形態では、式 I-L の化合物中の任意の LA1、LA1-Z、LE1 及び LE1-Z が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Glu 由来のアミノ酸残基、

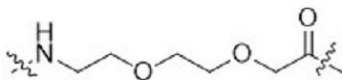
【化 162】



20

から選択される一つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、式 I-L の化合物中の任意の LA1、LA1-Z、LE1 及び LE1-Z が非開裂性リンカーである場合、各非開裂性リンカーは、独立に、Glu 由来のアミノ酸残基、及び

【化 163】



30

から選択される一つ以上の基を含む。

【0324】

いくつかの実施形態では、式 I-L の化合物中の LA1、LA1-Z、LE1 及び LE1-Z のうちの一つ以上は、独立して、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立して、Gly、Glu、Leu、Phe、Tyr、もしくは Lys、またはそれらの D エナンチオマー由来の一つ以上のアミノ酸残基；DAP 及び DAB 由来の一つ以上のアミノ酸残基；R<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンNR<sup>6</sup>；及び、任意選択で一つ以上の O によって中断される、R<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)；及び

任意選択で S-S、C(O)O、OC(O)、O、C(O)NH 及び NHC(O) のうちの一つ以上によって中断される、少なくとも一つの R<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)（ただし、R<sup>5</sup>NC<sub>1-20</sub>アルキレンC(O)は、S-S、C(O)O 及び OC(O) のうちの少なくとも一つによって中断されるものとする）；または

C(O)C<sub>1-10</sub>アルキレンO または OC<sub>1-10</sub>アルキレンC(O) に連結して、C(O)O 及び OC(O) から選択される開裂可能部分を形成する、少なくとも一つのアミノ酸残基；または

Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala 及び Ser-Lys から選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列；から選択される一つ以上の基を含む。

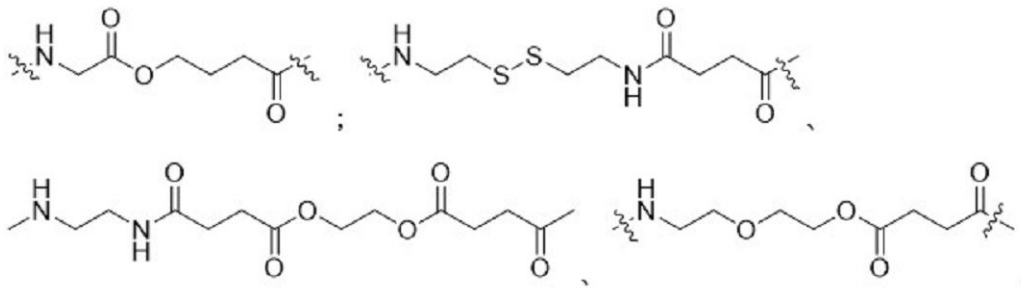
【0325】

いくつかの実施形態では、式 I-L の化合物中の LA1、LA1-Z、LE1 及び LE1

50

-Z のうちのひとつ以上は、独立に、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、

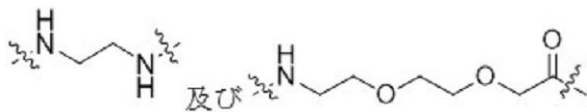
【化 1 6 4】



10

ならびに Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala 及び Ser-Lys から選択される、酵素的に開裂可能なペプチド配列、から選択される少なくとも一つの基を含み、任意選択で、Glu、Lys、Phe、Tyr 及びそれらの D エナンチオマー由来のアミノ酸残基；

【化 1 6 5】



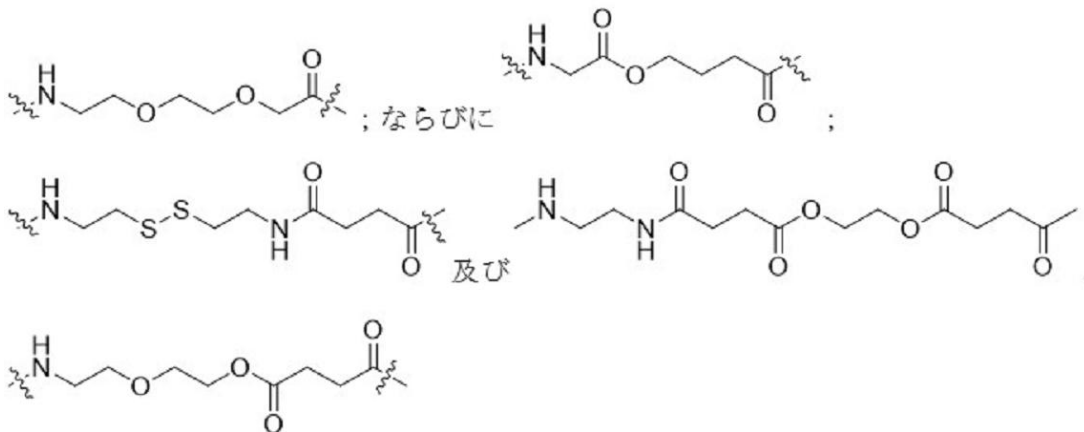
20

から選択される一つ以上の基を含む。

【0 3 2 6】

いくつかの実施形態では、式 I-L の化合物中の LA1、LA1-Z、LE1 及び LE1-Z のうちのひとつ以上は、独立に、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、任意選択で、一つ以上の

【化 1 6 6】



30

から選択される少なくとも一つの基、ならびに Met-Val-Lys、Ala-Val、Ala-Pro、Gly-Pro、Ser-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala 及び Ser-Lys から選択される酵素的に開裂可能なペプチド配列、を含む。

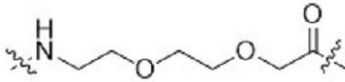
【0 3 2 7】

いくつかの実施形態では、式 I-L の化合物中の LA1、LA1-Z、LE1 及び LE1-Z のうちの少なくとも一つは、開裂可能リンカーであり、各開裂可能リンカーは、独立に、一つ以上の

40

50

【化 1 6 7】

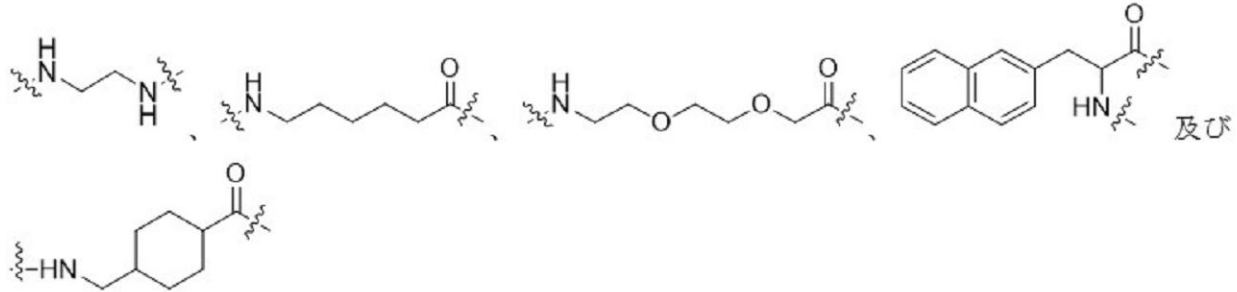


をさらに含む。

【0 3 2 8】

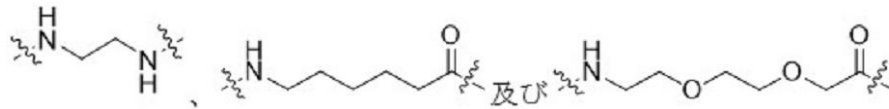
いくつかの実施形態では、式 I - L の化合物中の  $L^{Z1}$ 、 $L^{Z2}$  及び  $L^{Z3}$  は、それぞれ独立に、

【化 1 6 8】



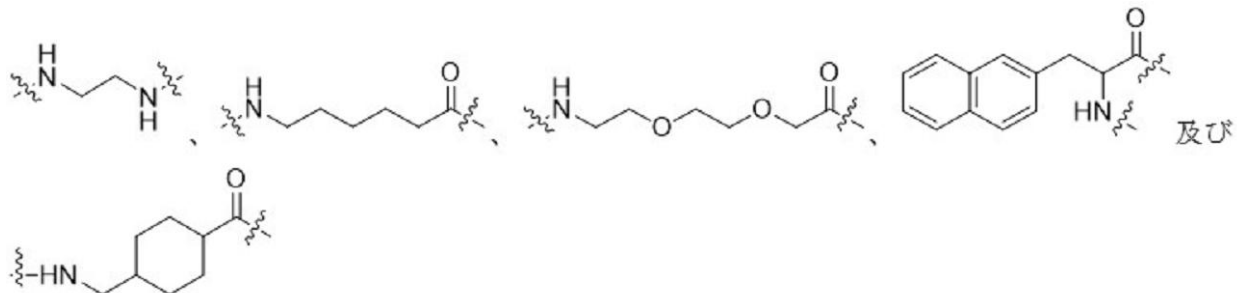
から選択される一つ以上の基を含む、非開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、式 I - L の化合物中の  $L^{Z2}$  及び  $L^{Z3}$  は、それぞれ独立に、

【化 1 6 9】



から選択される一つ以上の基を含む、非開裂性リンカーである。いくつかの実施形態では、式 I - L の化合物中の  $L^{Z1}$  は、それぞれ独立に、

【化 1 7 0】



から選択される一つ以上の基を含む、非開裂性リンカーである。

【0 3 2 9】

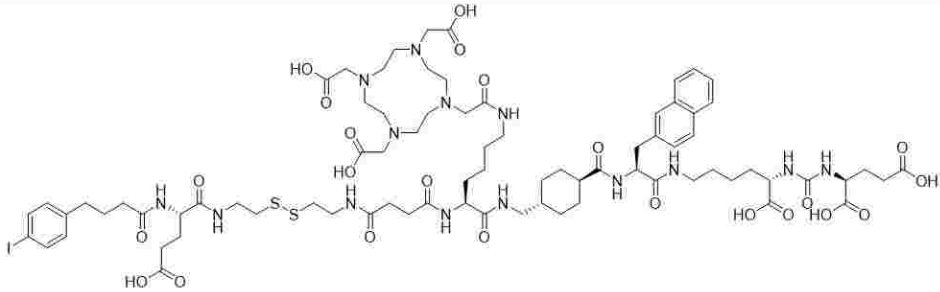
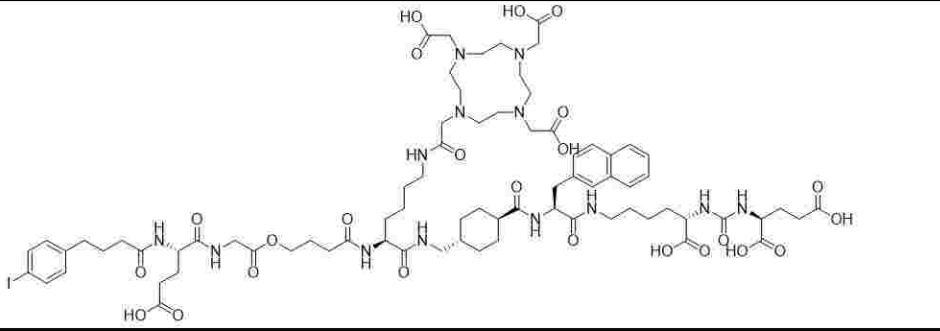
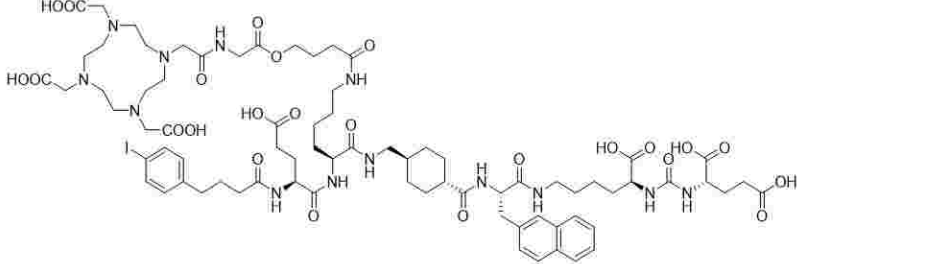
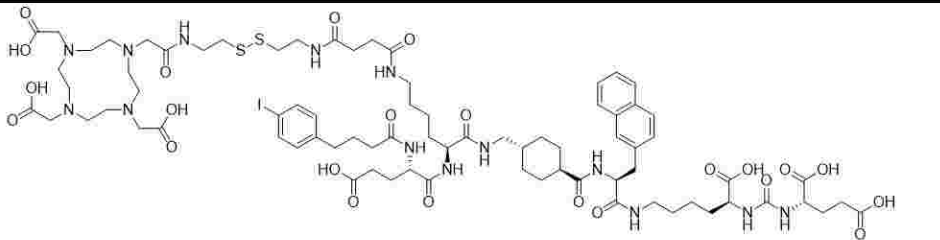
いくつかの実施形態では、 $L^{Z1}$ 、 $L^{Z2}$ 、 $L^{Z3}$ 、 $L^{E1}$  及び  $L^{E1-Z}$  は、それぞれ独立に、直接結合または非開裂性リンカーであり、 $L^{A1}$  及び  $L^{A1-Z}$  は、それぞれ独立に、開裂可能リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{Z1}$ 、 $L^{Z2}$ 、 $L^{Z3}$ 、 $L^{E1}$  及び  $L^{E1-Z}$  は、それぞれ独立に、直接結合または非開裂性リンカーであり、 $L^{A1}$  及び  $L^{A1-Z}$  のうち的一方が非開裂性リンカーであり、他方が開裂可能リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{Z1}$ 、 $L^{Z2}$ 、 $L^{Z3}$ 、 $L^{A1}$  及び  $L^{A1-Z}$  は、それぞれ独立に、直接結合または非開裂性リンカーであり、 $L^{E1}$  及び  $L^{E1-Z}$  は、それぞれ独立に、開裂可能リンカーである。いくつかの実施形態では、 $L^{Z1}$ 、 $L^{Z2}$ 、 $L^{Z3}$ 、 $L^{A1}$  及び  $L^{A1-Z}$  は、それぞれ独立に、直接結合または非開裂性リンカーであり、 $L^{E1}$  及び  $L^{E1-Z}$  の一方が非開裂性リンカーであり、他方が開裂性リンカーである。いく

つかの実施形態では、 $L^{Z2}$  及び  $L^{Z3}$  は、両方とも同じである。いくつかの実施形態では、 $L^{E1}$  及び  $L^{E1-Z}$  は、両方とも同じである。いくつかの実施形態では、 $L^{A1}$  及び  $L^{A1-Z}$  は、両方とも同じである。

【0330】

いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物は、以下の化合物リストまたはそれらの薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物から選択される。

【表1-1】

| ID  | 化合物名                                    | 構造                                                                                   |
|-----|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-1 | 4pIBA-Glu-SSL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE  |    |
| I-2 | 4pIBA-Glu-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE  |   |
| I-3 | 4pIBA-Glu-Lys(-ESL1-DOTA)-Trx-2Nal-eKuE |  |
| I-4 | 4pIBA-Glu-Lys(-SSL1-DOTA)-Trx-2Nal-eKuE |  |

10

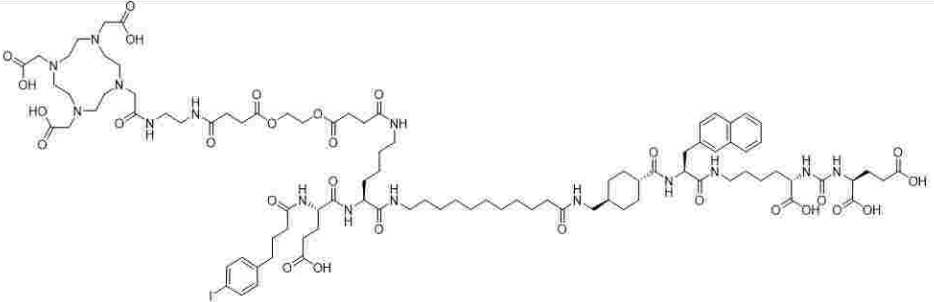
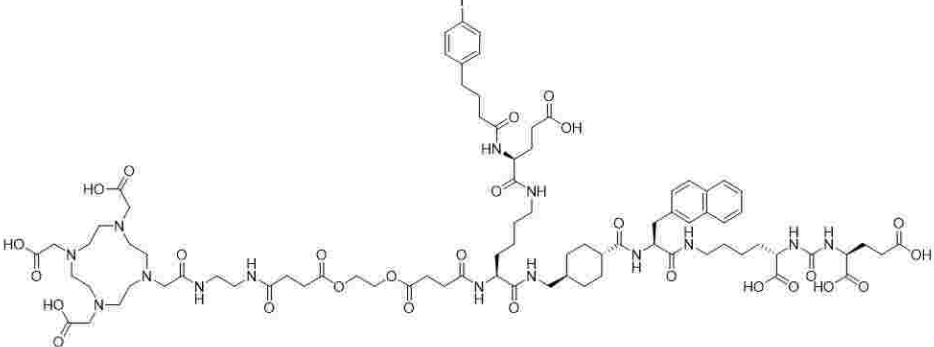
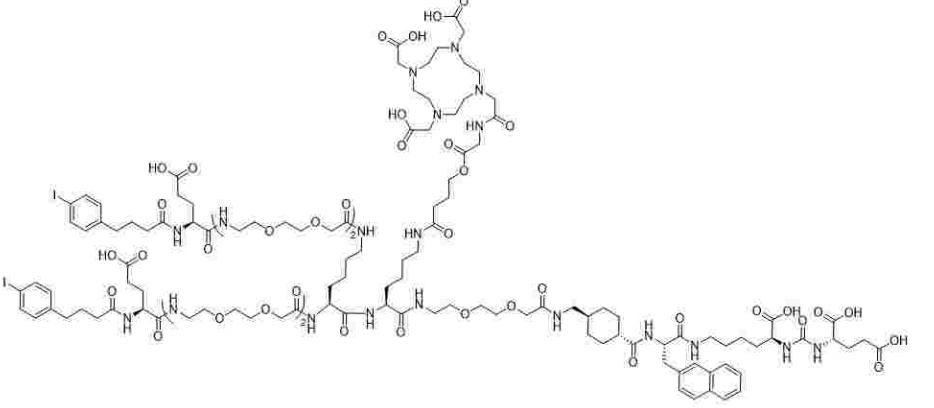
20

30

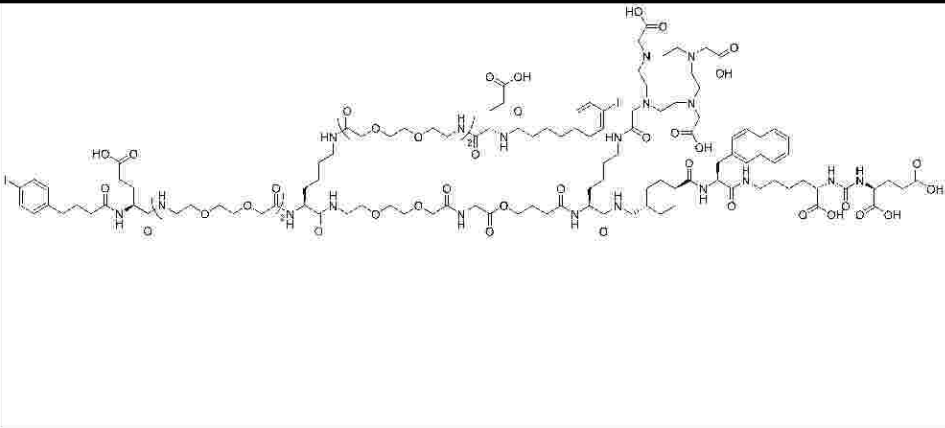
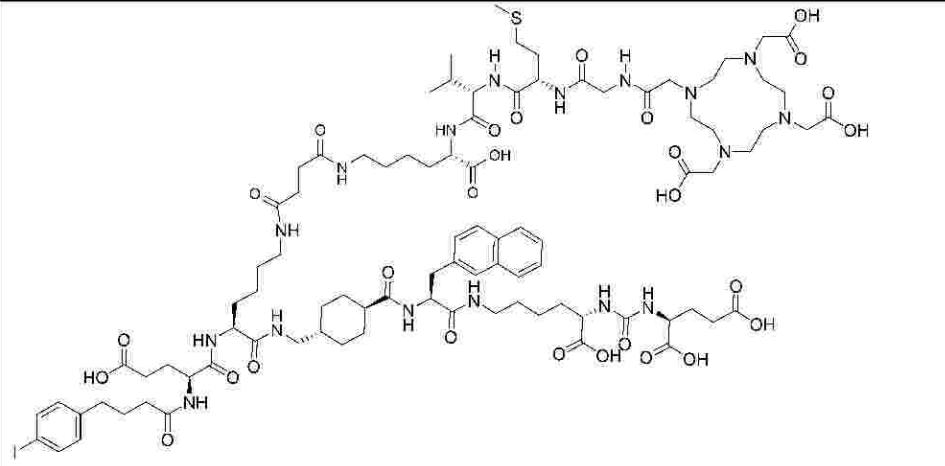
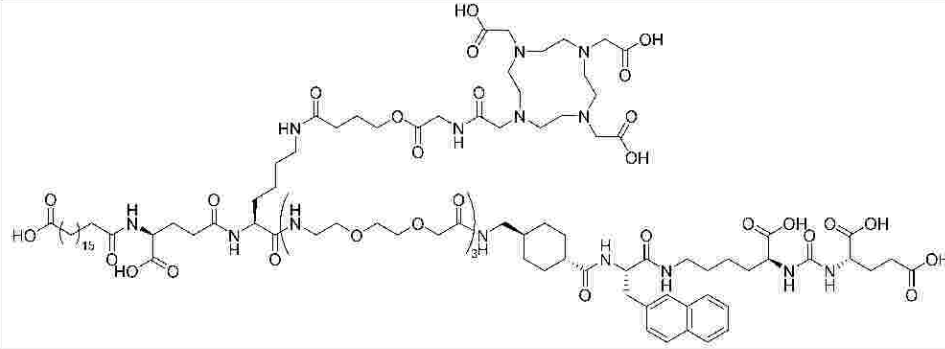
40

50

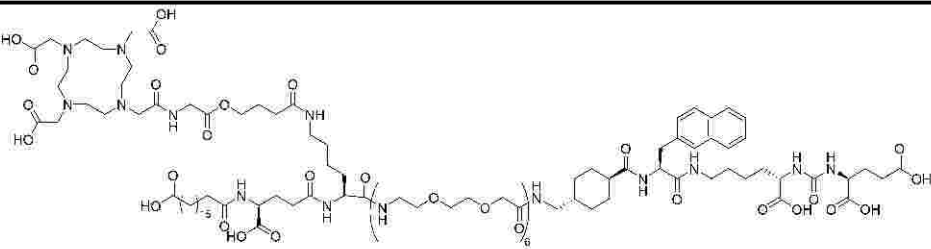
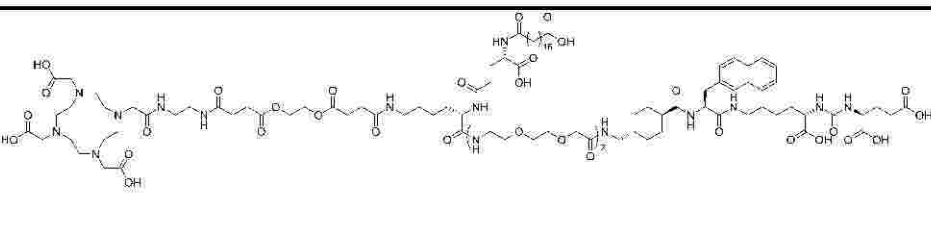
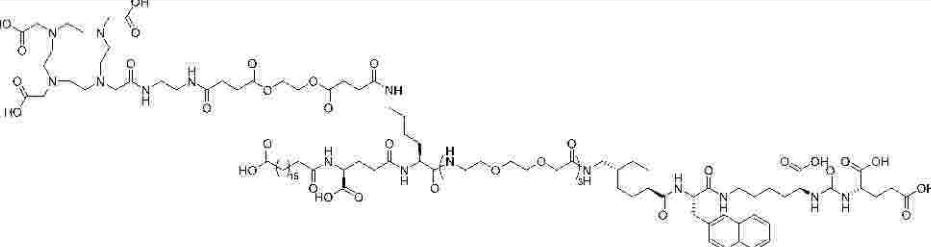
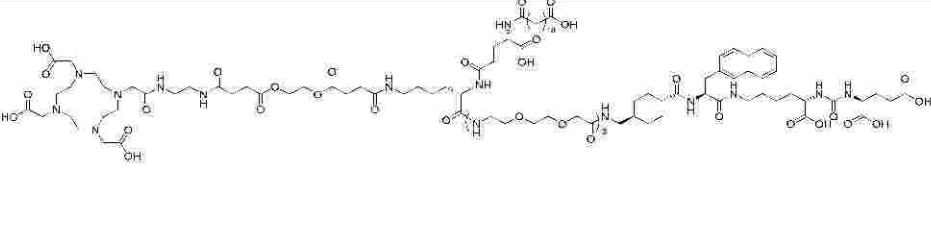
【表 1 - 2】

|     |                                                                             |                                                                                     |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I-5 | 4pIBA-Glu-Lys(-ESL2-DOTA)-Aun-Trx-2Nal-cKuE                                 |   | 10 |
| I-6 | DOTA-ESL2-Lys(-Glu-4pIBA)-Trx-2Nal-cKuE                                     |   | 20 |
| I-7 | 4pIBA-Glu-OEG-OEG-Lys(-OEG-OEG-Glu-4pIBA)-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-cKuE |  | 30 |

【表 1 - 3】

|      |                                                                            |                                                                                      |
|------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-8  | 4pIBA-Glu-OEG-OEG-Lys(-OEG-OEG-Glu-4pIBA)-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE |    |
| I-9  | 4pIBA-Glu-Lys[-Suc-eLys-Val-Met-Gly-DOTA]-Trx-2Nal-eKuE                    |   |
| I-10 | HO-C18-gGlu-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE                      |  |

【表 1 - 4】

|      |                                                           |                                                                                      |
|------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-11 | HO-C18-gGlu-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE |    |
| I-12 | HO-C18-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE         |    |
| I-13 | HO-C18-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE     |   |
| I-14 | HO-C20-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE     |  |

10

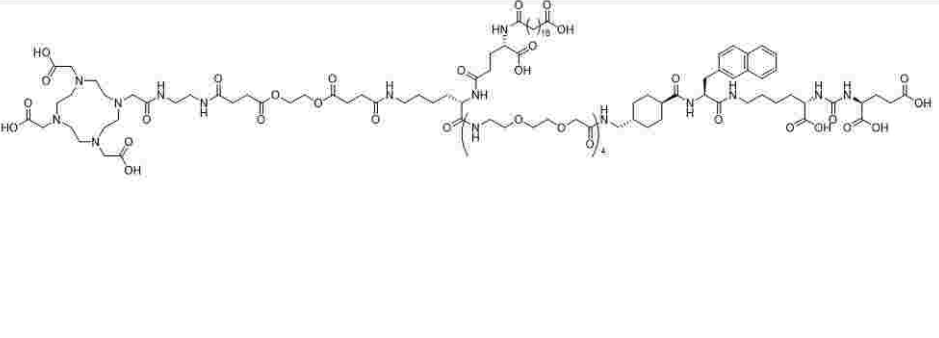
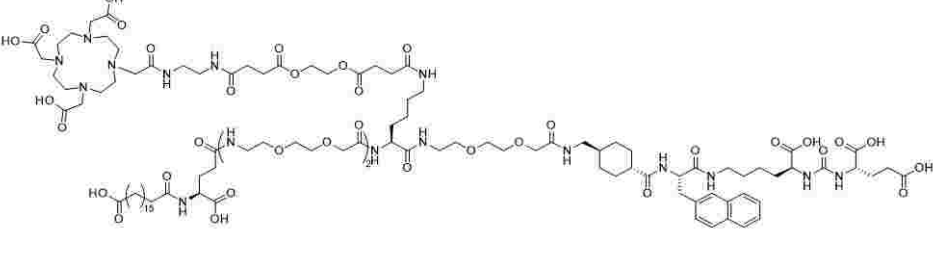
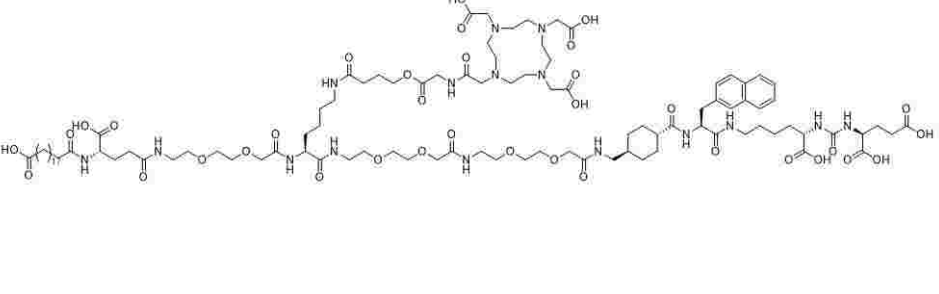
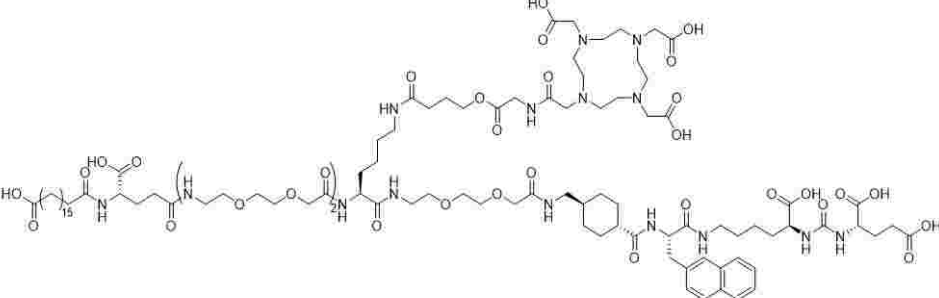
20

30

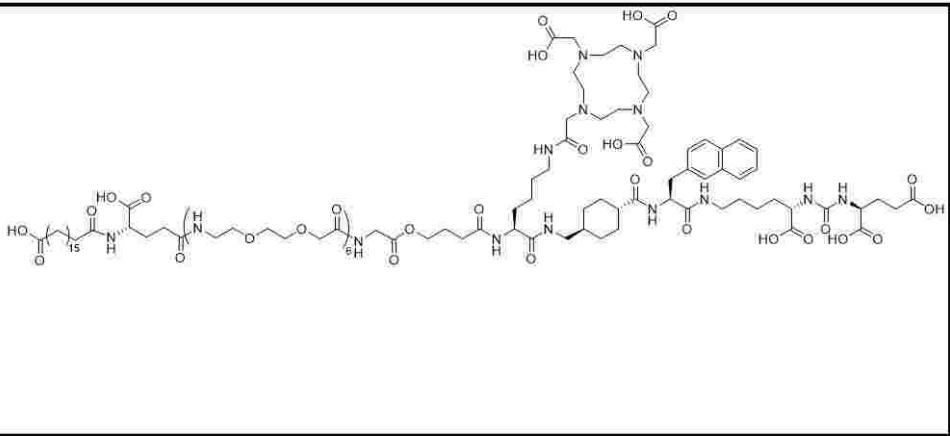
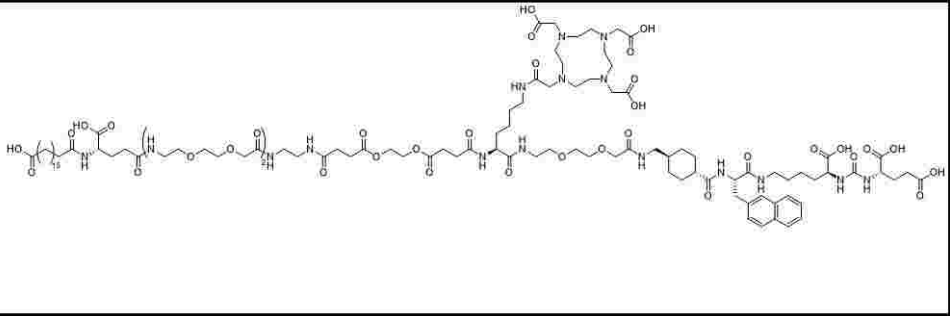
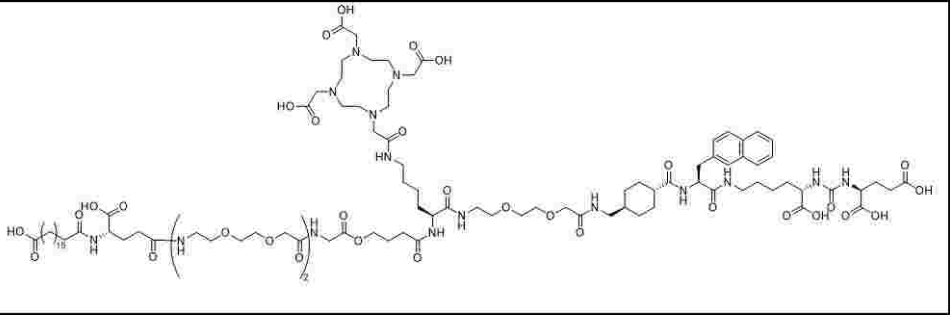
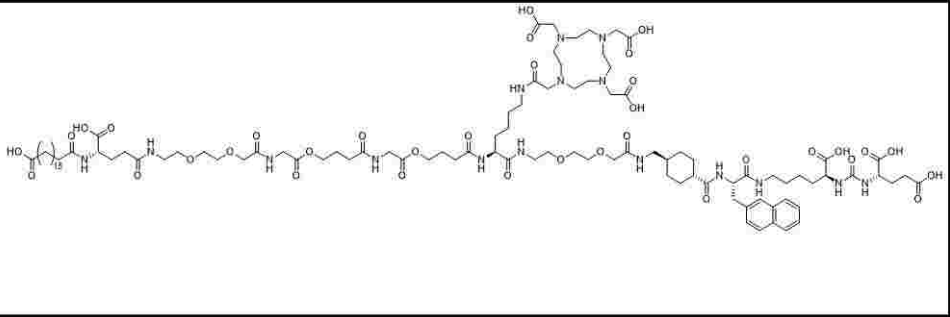
40

50

【表 1 - 5】

|      |                                                       |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-15 | HO-C18-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE |    |
| I-16 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE |    |
| I-17 | HO-C20-gGlu-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE |   |
| I-18 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE |  |

【表 1 - 6】

|      |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I-19 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE |  <p>Chemical structure of compound I-19. It features a long polyether chain with multiple ester linkages. Key components include a C18 hydrophobic group, a glutamic acid derivative (Glu), two ethylene glycol (OEG) units, an ethylene succinyl-L-homoserine (ESL1) unit, a lysine derivative (Lys) with a DOTA chelator, a tryptophan derivative (Trx), a 2-naphthyl group (2Nal), and an eKuE moiety.</p>            |
| I-20 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL2-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE     |  <p>Chemical structure of compound I-20. Similar to I-19, it contains a long polyether chain with ester linkages. It includes a C18 hydrophobic group, a glutamic acid derivative (Glu), two ethylene glycol (OEG) units, an ethylene succinyl-L-homoserine (ESL2) unit, a lysine derivative (Lys) with a DOTA chelator, an OEG unit, a tryptophan derivative (Trx), a 2-naphthyl group (2Nal), and an eKuE moiety.</p> |
| I-21 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE     |  <p>Chemical structure of compound I-21. It features a long polyether chain with ester linkages. Key components include a C18 hydrophobic group, a glutamic acid derivative (Glu), two ethylene glycol (OEG) units, an ethylene succinyl-L-homoserine (ESL1) unit, a lysine derivative (Lys) with a DOTA chelator, an OEG unit, a tryptophan derivative (Trx), a 2-naphthyl group (2Nal), and an eKuE moiety.</p>      |
| I-22 | HO-C18-gGlu-OEG-ESL1-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE    |  <p>Chemical structure of compound I-22. It features a long polyether chain with ester linkages. Key components include a C18 hydrophobic group, a glutamic acid derivative (Glu), one ethylene glycol (OEG) unit, two ethylene succinyl-L-homoserine (ESL1) units, a lysine derivative (Lys) with a DOTA chelator, an OEG unit, a tryptophan derivative (Trx), a 2-naphthyl group (2Nal), and an eKuE moiety.</p>     |

10

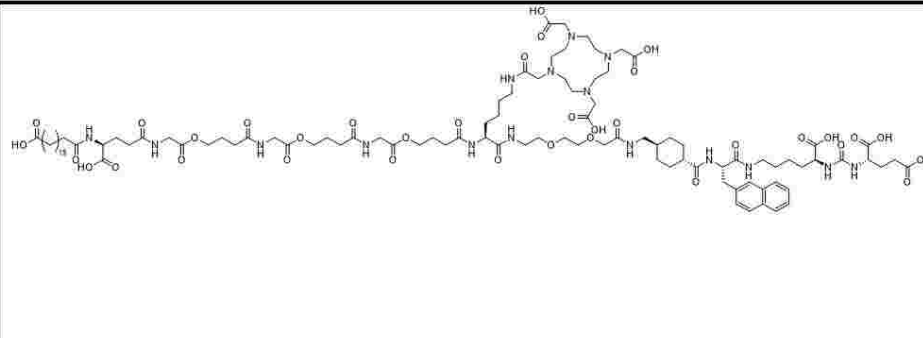
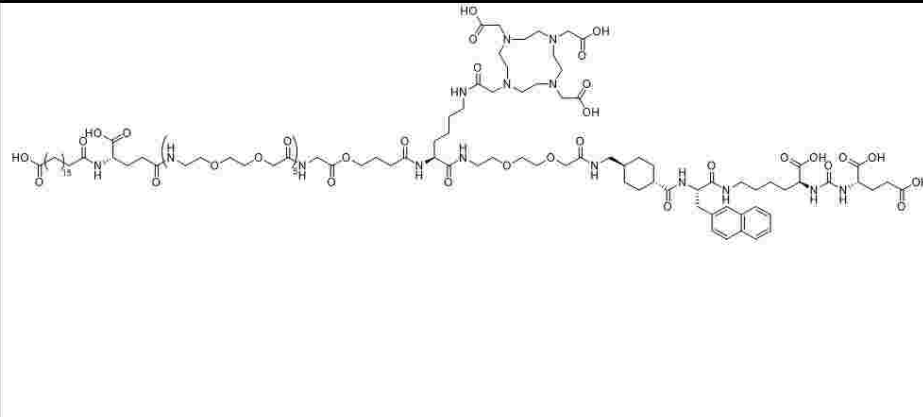
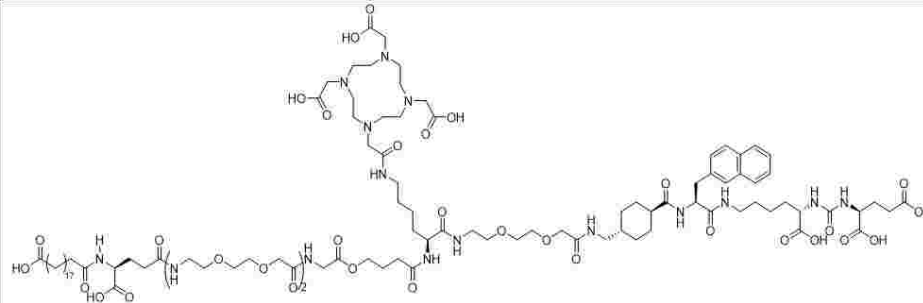
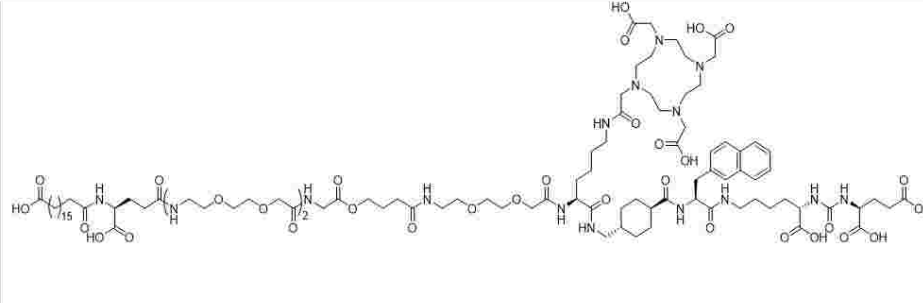
20

30

40

50

【表 1 - 7】

|      |                                                              |                                                                                      |
|------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-23 | HO-C18-gGlu-ESL1-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE            |    |
| I-24 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE |   |
| I-25 | HO-C20-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE         |  |
| I-26 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE         |  |

10

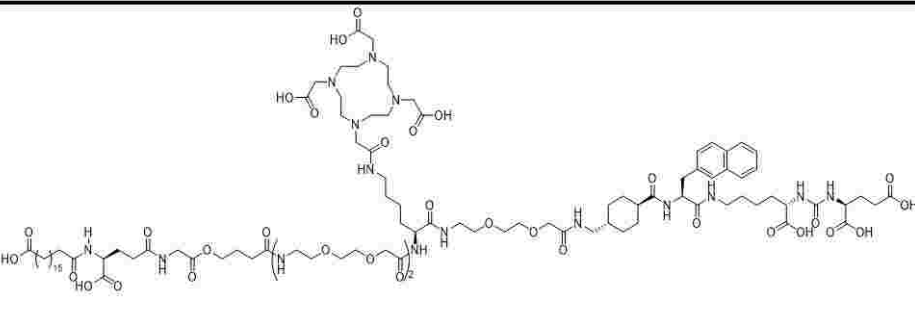
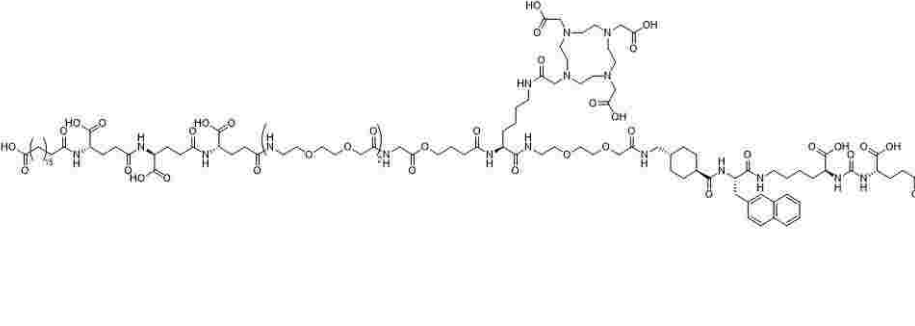
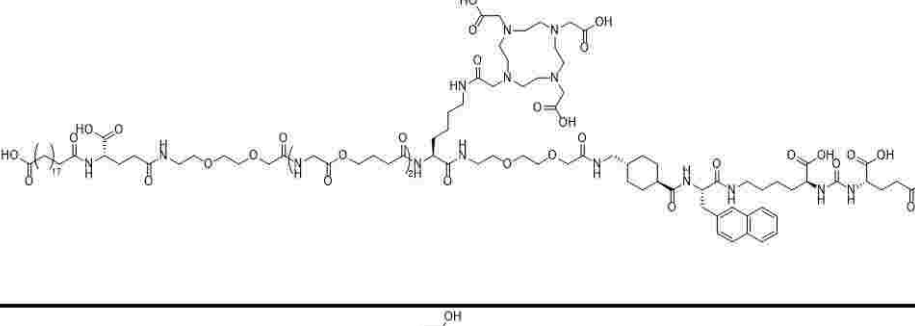
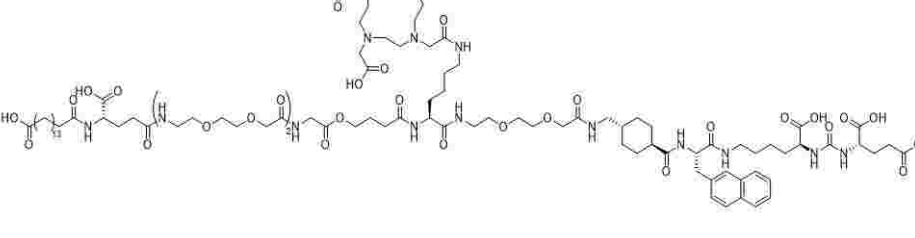
20

30

40

50

【表 1 - 8】

|      |                                                                |                                                                                      |
|------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-27 | HO-C18-gGlu-ESL1-OEG-OEG-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE           |    |
| I-28 | HO-C18-gGlu-gGlu-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE |    |
| I-29 | HO-C20-gGlu-OEG-ESL1-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE          |   |
| I-30 | HO-C16-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE           |  |

【表 1 - 9】

|      |                                                                                                     |  |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| I-31 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL3-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE                                                |  |
| I-32 | (HO-C18)-gGlu-OEG-OEG-OEG-OEG-Glu-Arg-Gly-Glu-Thr-Gly-Pro-Ser-Gly-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-Trx-2Nal-eKuE |  |

10

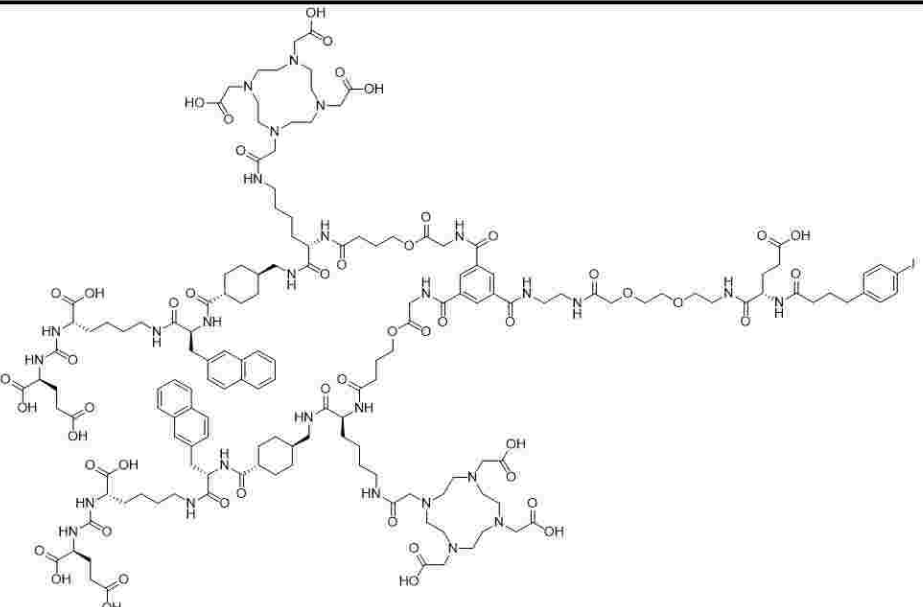
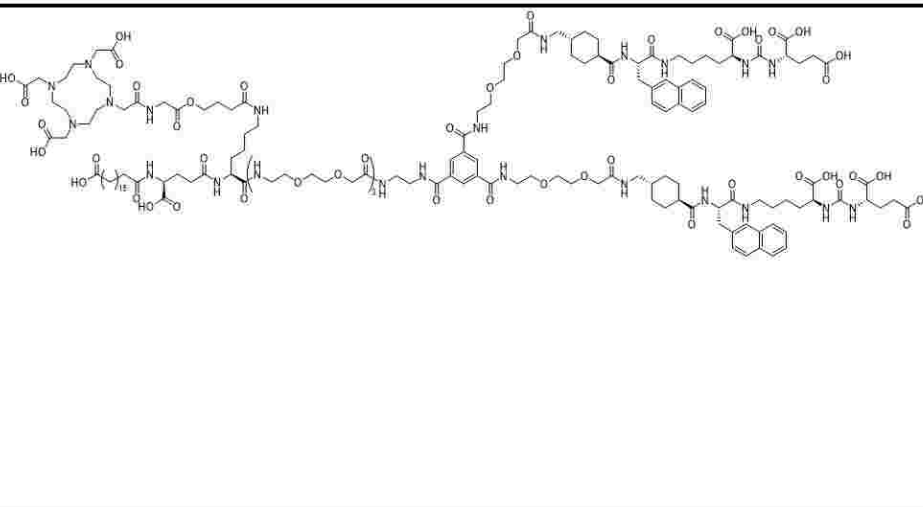
20

30

40

50

【表 1 - 10】

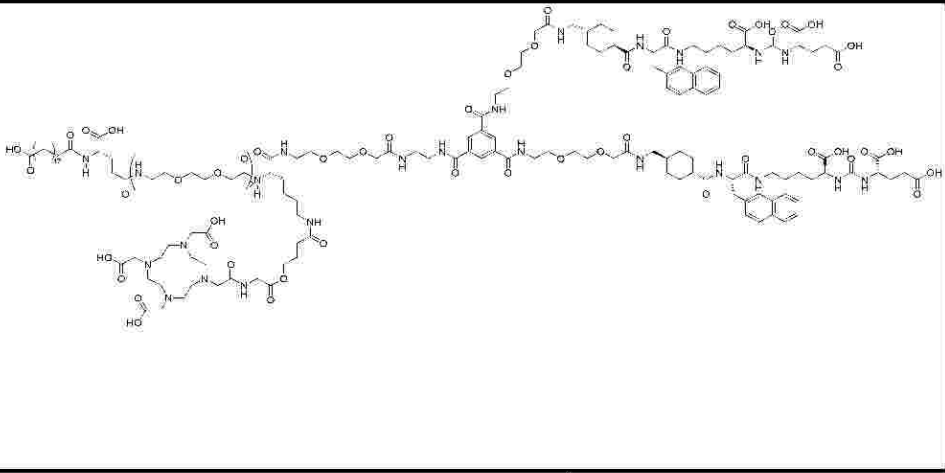
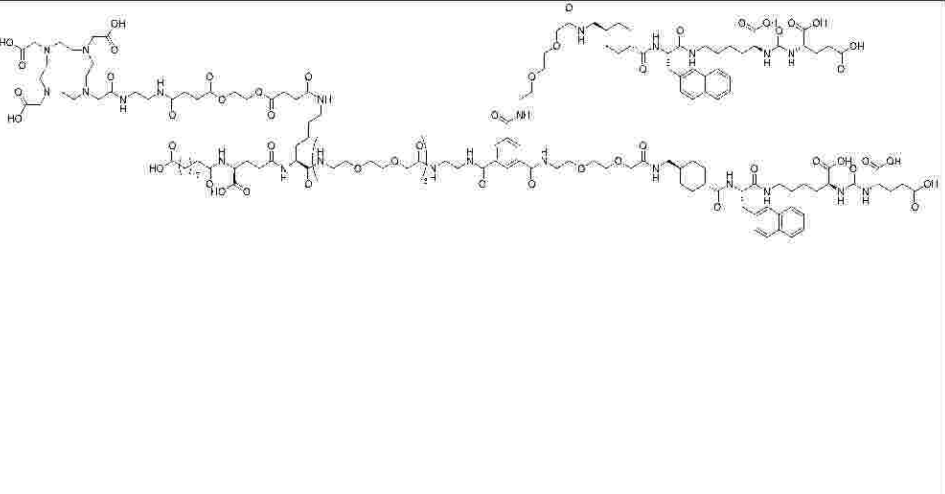
|      |                                                                                                                                                                                             |                                                                                     |    |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I-33 | <p>4pIBA-<br/>Glu-OEG-<br/>NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<br/>H<sub>2</sub>NH-<br/>TMA[-<br/>ESL1-<br/>Lys(DOTA<br/>)-Trx-2Nal-<br/>eKuE]<sub>2</sub></p>                                    |   | 10 |
| I-34 | <p>HO-C18-<br/>gGlu-Lys(-<br/>ESL1-<br/>DOTA)-<br/>OEG-<br/>OEG-<br/>OEG-<br/>NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<br/>H<sub>2</sub>NH-<br/>TMA(-<br/>OEG-Trx-<br/>2Nal-<br/>eKuE)<sub>2</sub></p> |  | 20 |

30

40

50

【表 1 - 1 1】

|      |                                                                                                                                                                                 |                                                                                     |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| I-35 | HO-C20-<br>gGlu-OEG-<br>OEG-Lys(-<br>ESL1-<br>DOTA)-<br>OEG-<br>NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C<br>H <sub>2</sub> NH-<br>TMA(-<br>OEG-Trx-<br>2NaI-<br>eKuE) <sub>2</sub>     |   |
| I-36 | HO-C20-<br>gGlu-Lys(-<br>ESL2-<br>DOTA)-<br>OEG-<br>OEG-<br>OEG-<br>NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C<br>H <sub>2</sub> NH-<br>TMA(-<br>OEG-Trx-<br>2NaI-<br>eKuE) <sub>2</sub> |  |

10

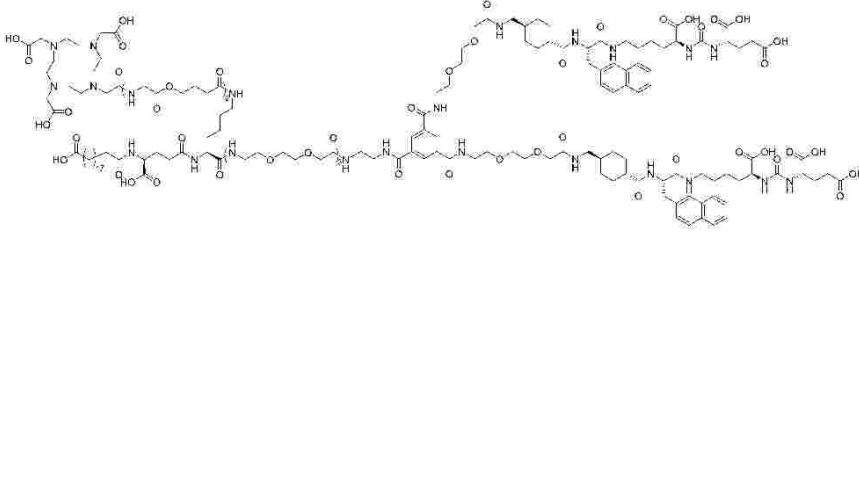
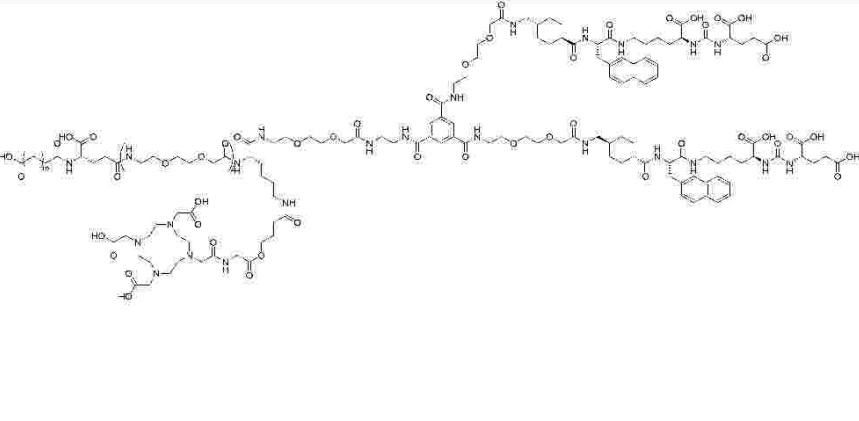
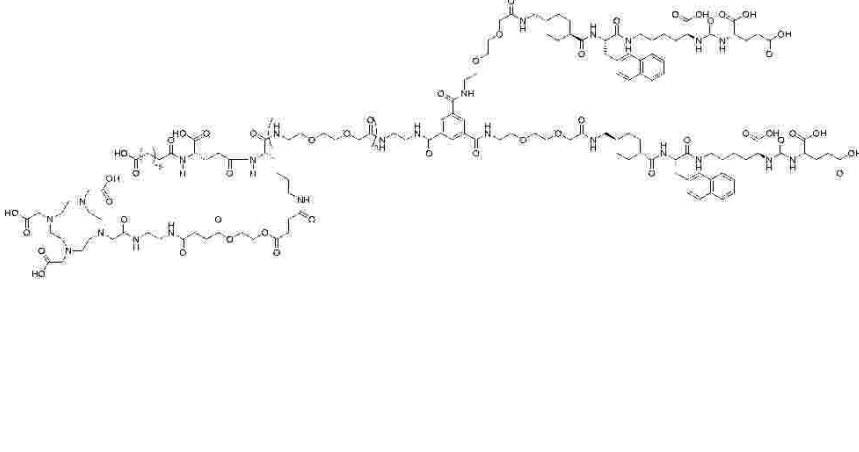
20

30

40

50

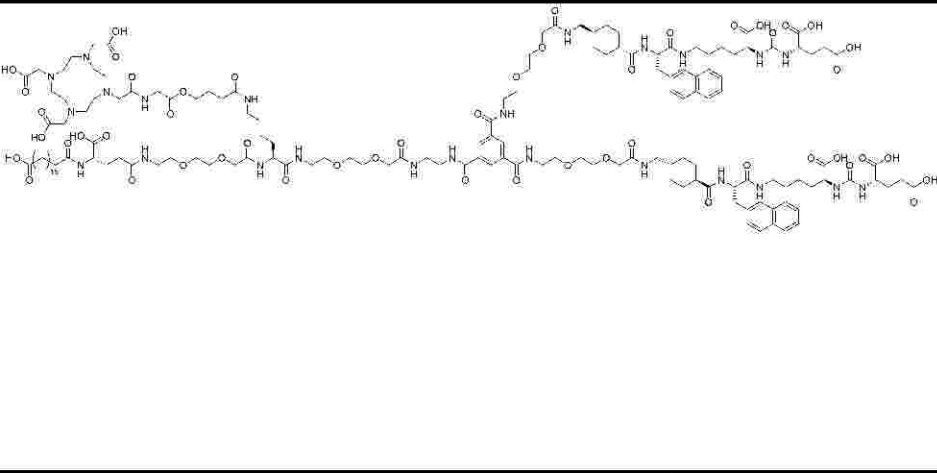
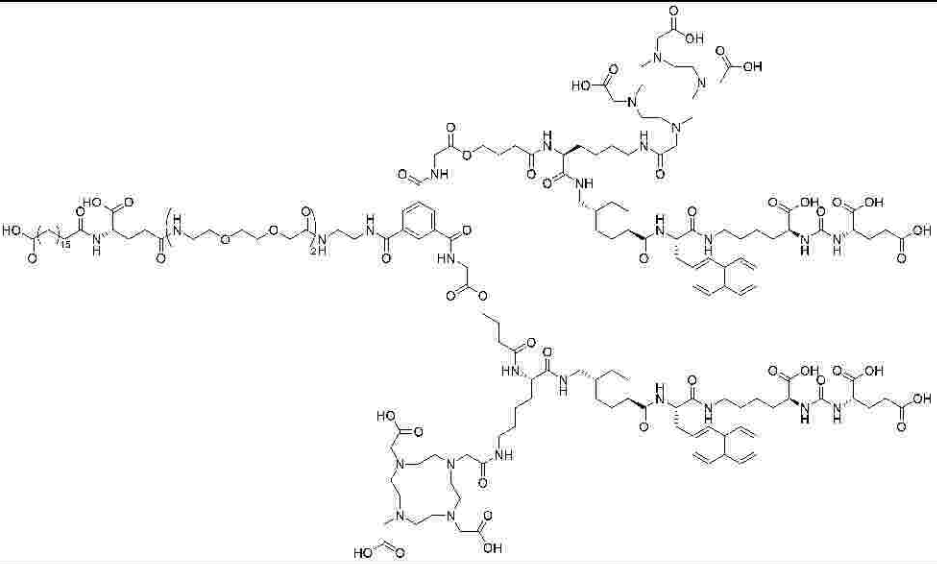
【表 1 - 1 2】

|      |                                                                                                                                      |                                                                                      |    |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I-37 | HO-C20-gGlu-Lys(-ESL1-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH-TMA(-OEG-Trx-2NaI-eKuE) <sub>2</sub> |    | 10 |
| I-38 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH-TMA(-OEG-Trx-2NaI-eKuE) <sub>2</sub>      |   | 20 |
| I-39 | HO-C18-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-OEG-NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH-TMA(-OEG-Trx-2NaI-eKuE) <sub>2</sub>      |  | 30 |

40

50

【表 1 - 1 3】

|      |                                                                                                                               |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| I-40 | HO-C18-gGlu-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -TMA(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)2 |   |
| I-41 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -TMA[-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE]2      |  |

10

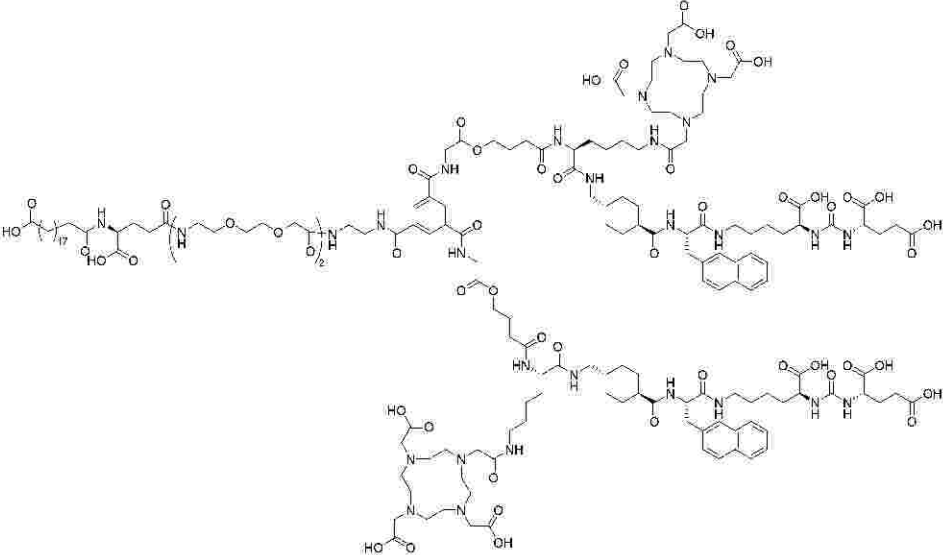
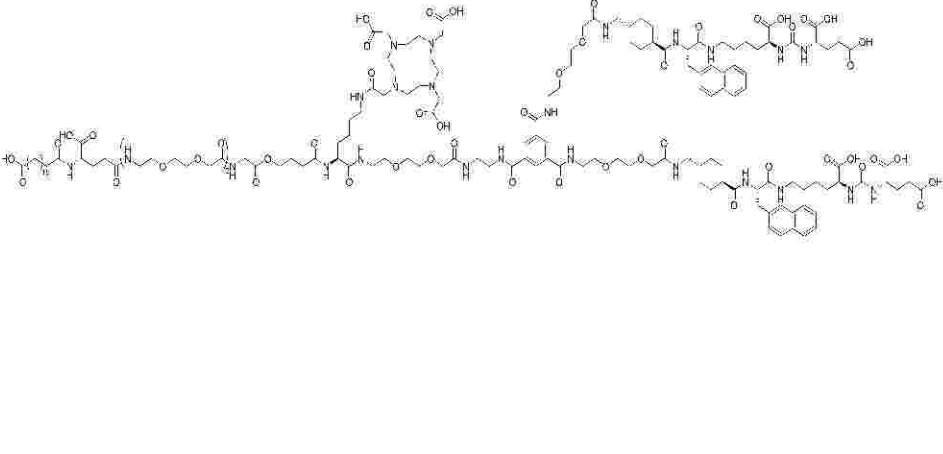
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

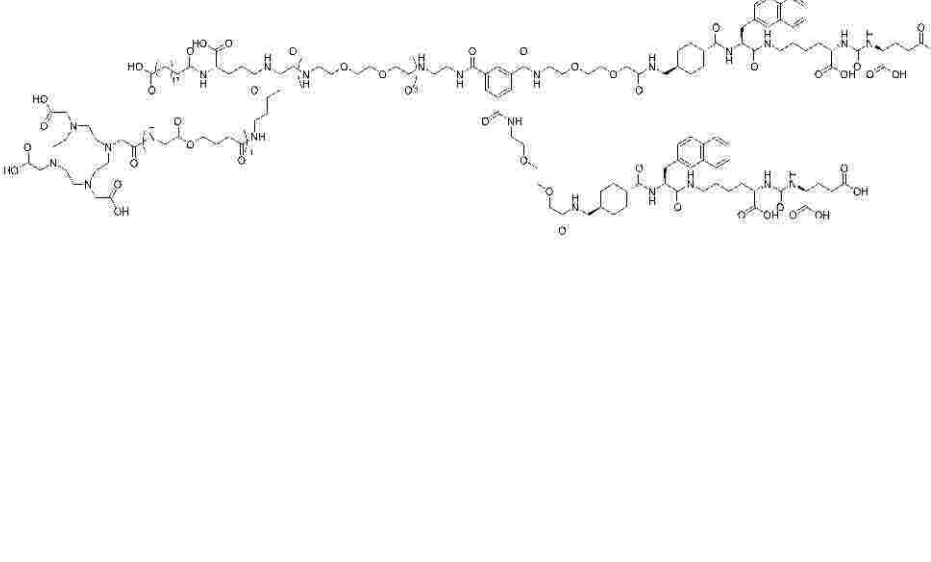
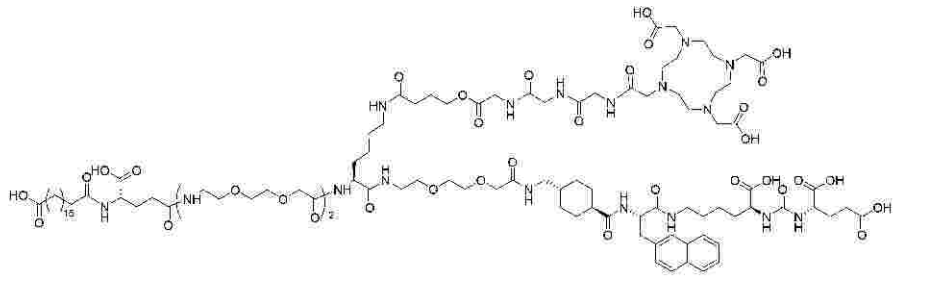
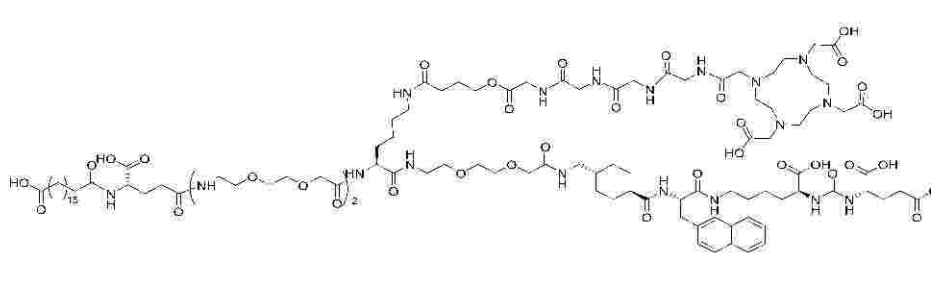
|      |                                                                                                                                       |                                                                                     |    |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I-42 | HO-C20-gGlu-OEG-OEG-NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH-TMA[-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2NaI-eKuE]2                            |   | 10 |
| I-43 | [HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH-TMA-(-OEG-Trx-2NaI-eKuE)2] |  | 20 |

30

40

50

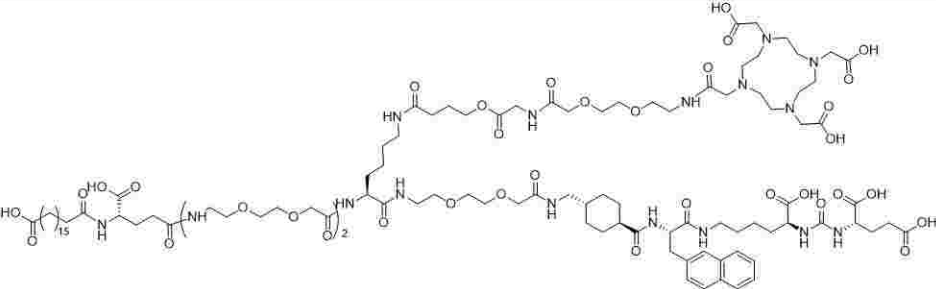
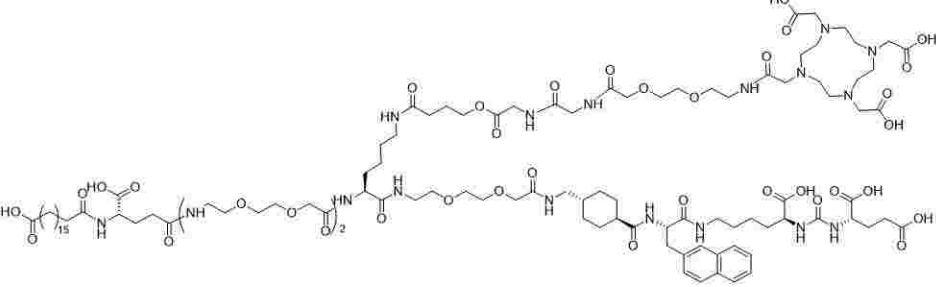
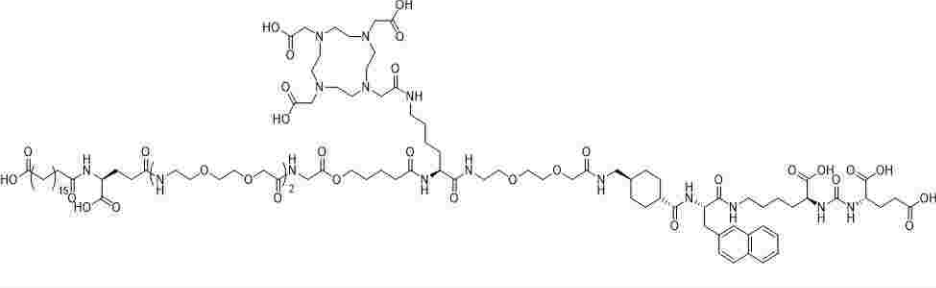
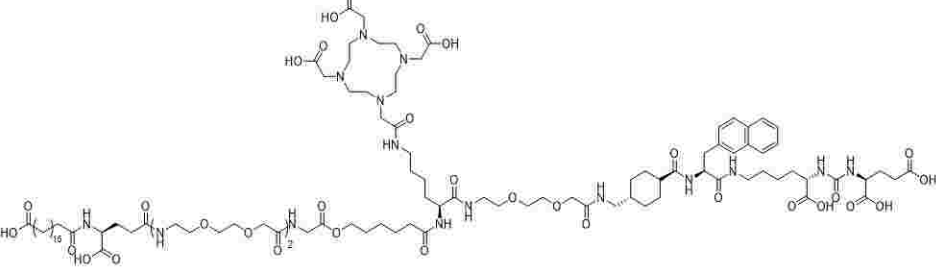
【表 1 - 1 5】

|      |                                                                                                                                     |                                                                                      |    |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I-44 | [HO-C20-gGlu-Lys(-ESL1-ESL1-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(H <sub>2</sub> NH)-]-TMA-(-OEG-Trx-2NaI-eKuE)2 |    | 10 |
| I-45 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-Gly-Gly-DOTA)-OEG-Trx-2NaI-eKuE                                                                       |   | 20 |
| I-46 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-Gly-Gly-Gly-DOTA)-OEG-Trx-2NaI-eKuE                                                                   |  | 30 |

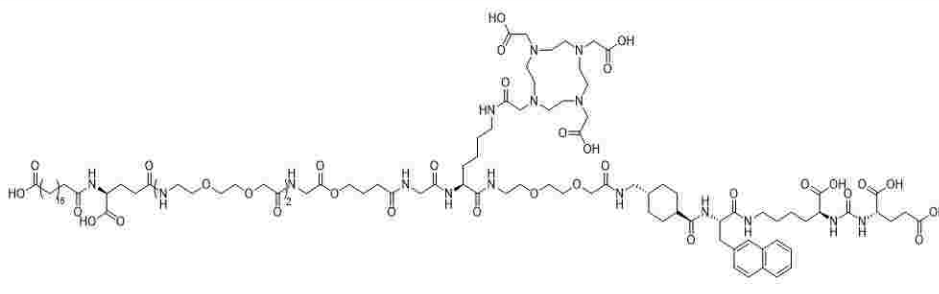
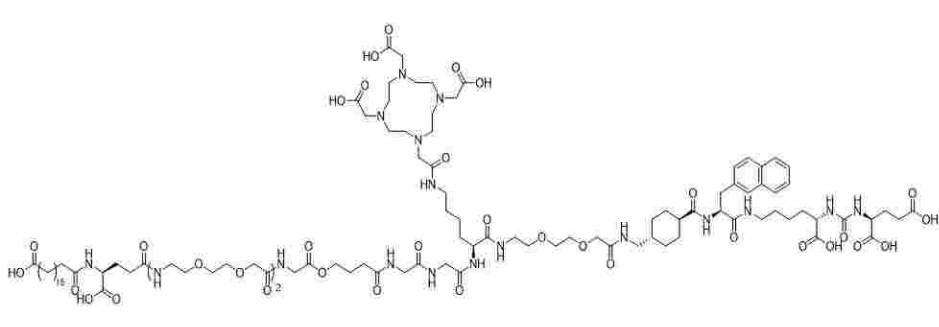
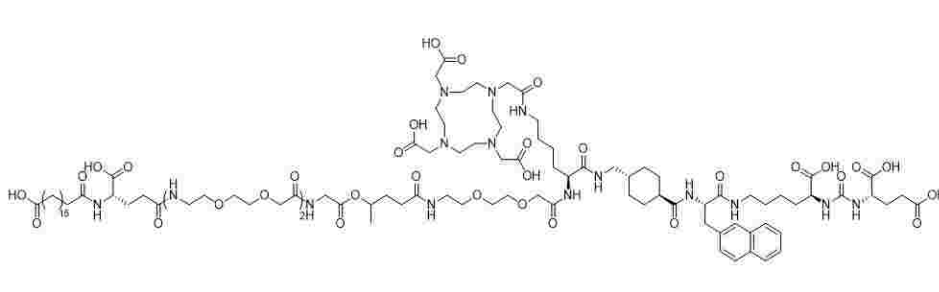
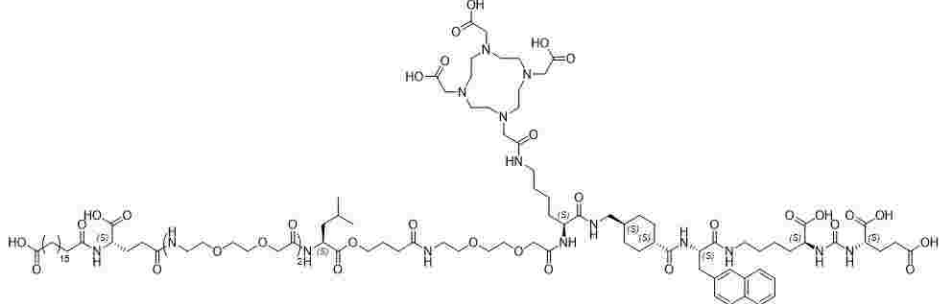
40

50

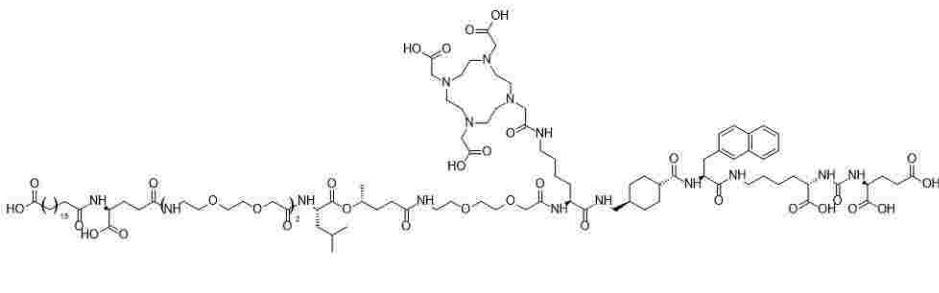
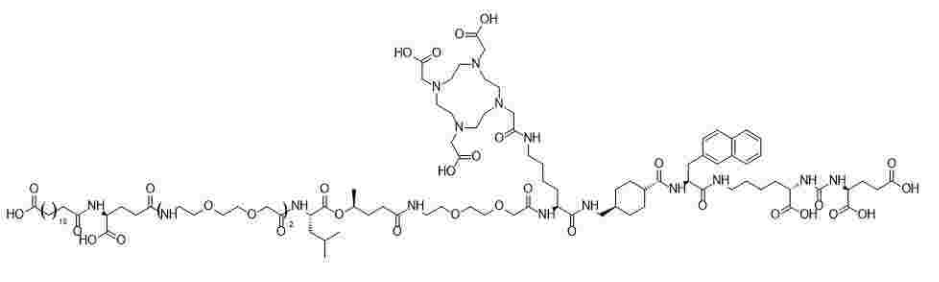
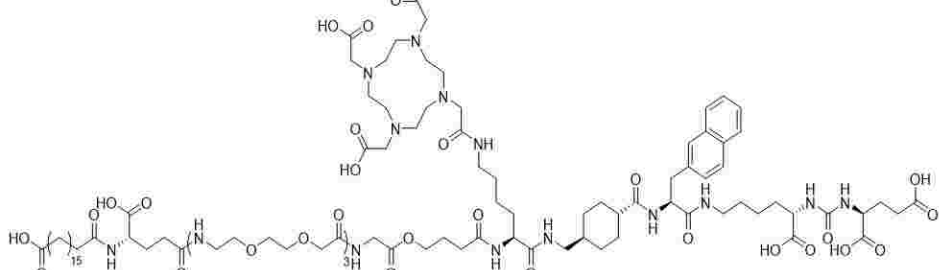
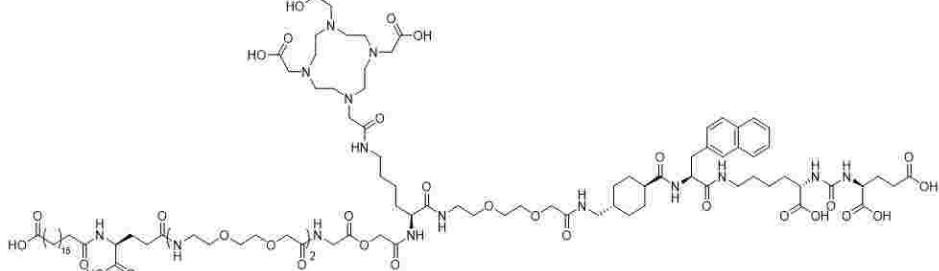
【表 1 - 1 6】

|      |                                                               |                                                                                      |
|------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-47 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-OEG-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE     |    |
| I-48 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-Gly-OEG-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE |    |
| I-49 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-5hPA-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE      |   |
| I-50 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-6hHA-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE      |  |

【表 1 - 1 7】

|      |                                                          |                                                                                      |
|------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-51 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE |    |
| I-52 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE |    |
| I-53 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-4hPA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE |   |
| I-54 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hBA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE |  |

【表 1 - 18】

|                                                                                         |                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>I-55<br/>(a)</p> <p>(R)-HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hPA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE</p> |    |
| <p>I-55<br/>(b)</p> <p>(S)-HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hPA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE</p> |    |
| <p>I-56</p> <p>HO-C18-gGlu-OEG-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE</p>                 |   |
| <p>I-57</p> <p>HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-OCH2CO-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE</p>           |  |

10

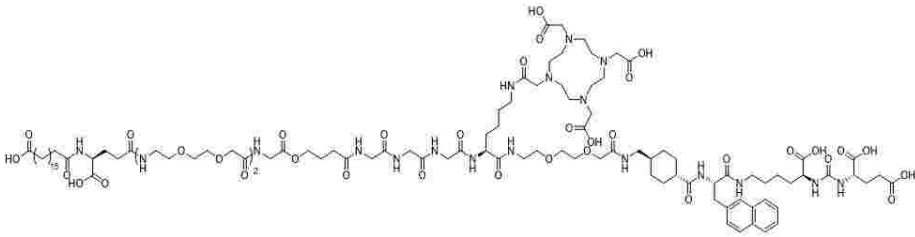
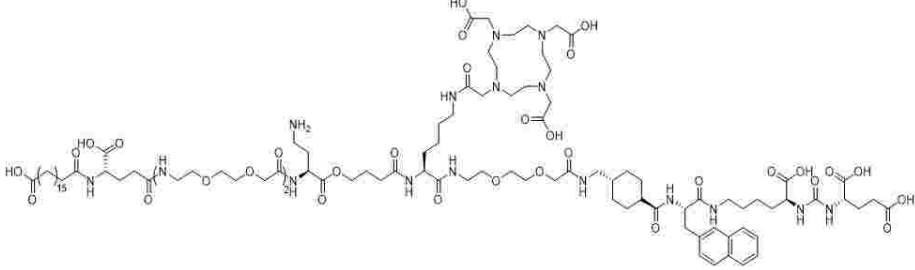
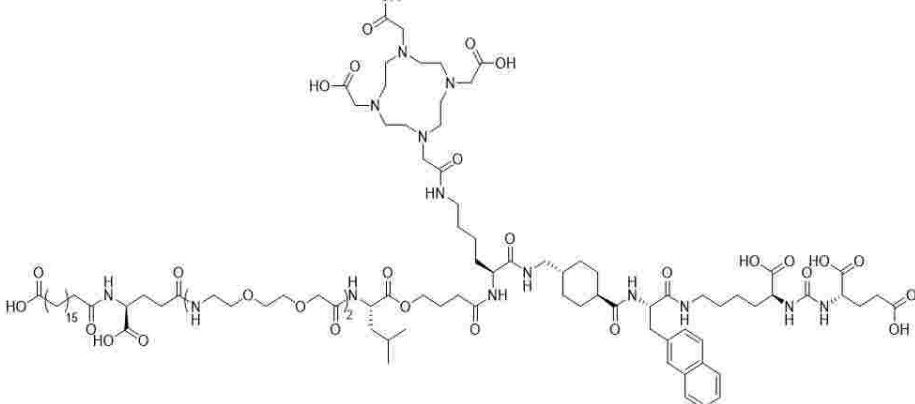
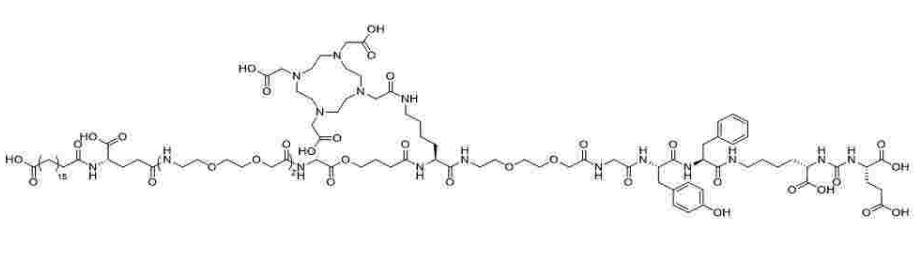
20

30

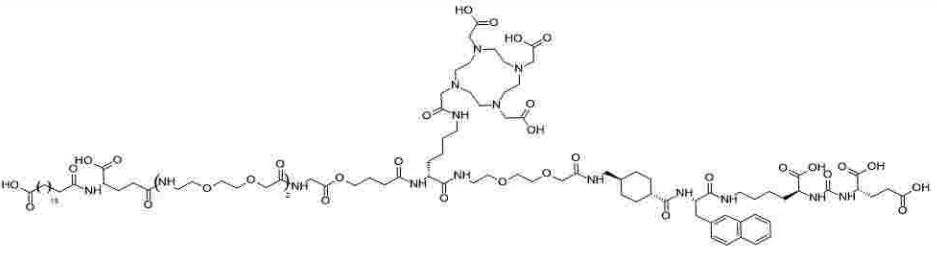
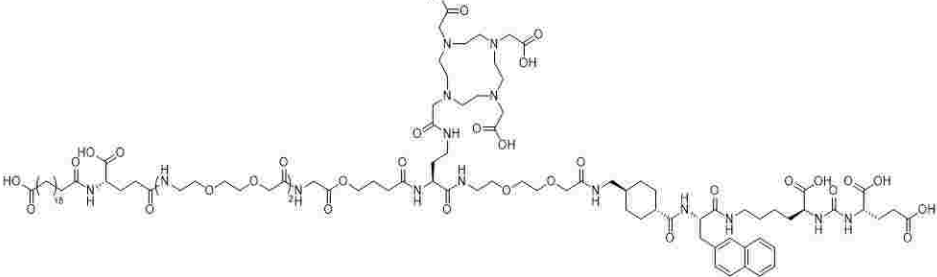
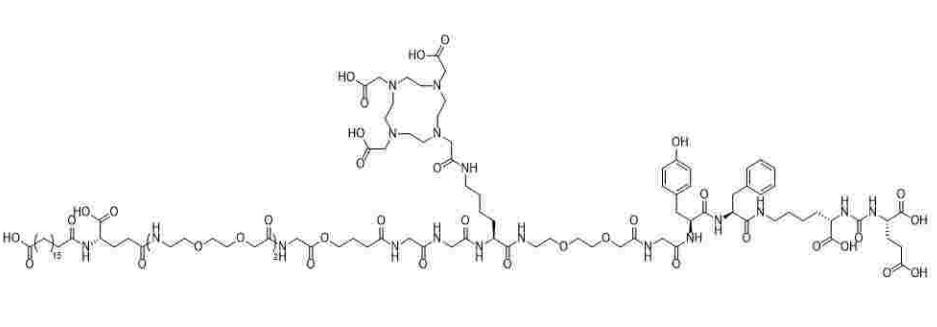
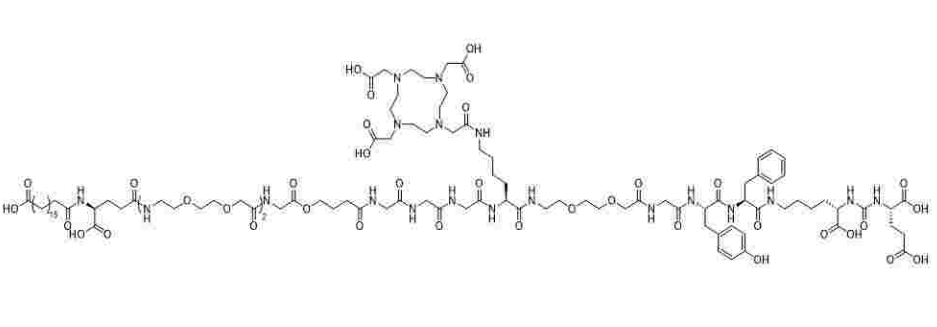
40

50

【表 1 - 1 9】

|      |                                                              |                                                                                      |
|------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-58 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE |    |
| I-59 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Dab-4hBA-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE     |    |
| I-60 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hBA-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE         |   |
| I-61 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-eKuE      |  |

【表 1 - 2 0】

|      |                                                                 |                                                                                      |
|------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-62 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-k(DOTA)-OEG-Trx-2NaI-eKuE              |    |
| I-63 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Dab(DOTA)-OEG-Trx-2NaI-eKuE            |    |
| I-64 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-eKuE |   |
| I-65 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-eKuE |  |

10

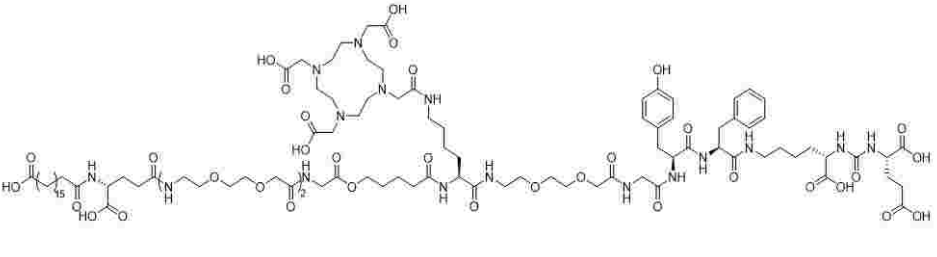
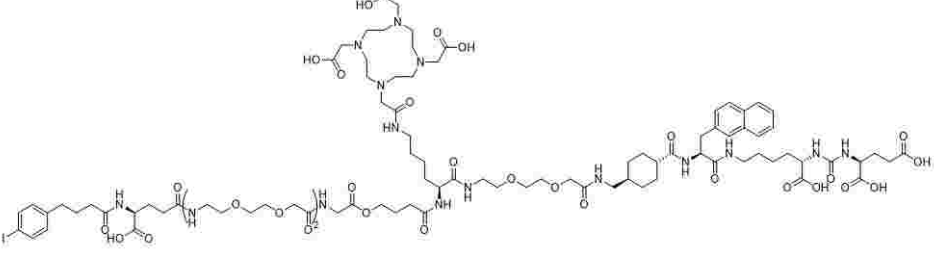
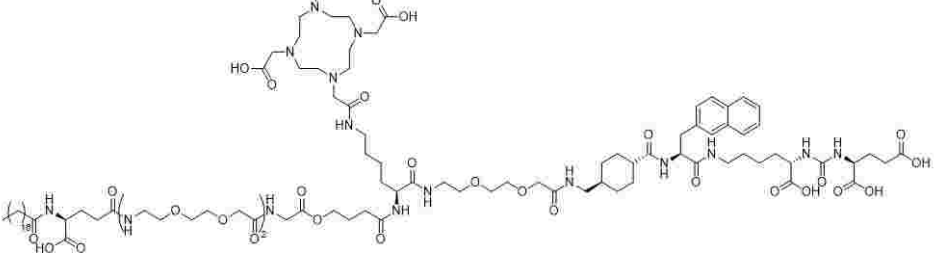
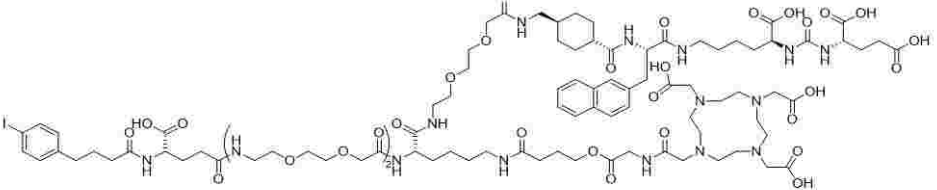
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

|      |                                                             |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-66 | HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-5hPA-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-cKuE |    |
| I-67 | 4pIBA-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-cKuE         |    |
| I-68 | C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-cKuE<br>及び     |   |
| I-69 | 4pIBA-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-cKuE        |  |

## 【0331】

キレート結合基は、放射性核種を錯体化することができる。したがって、いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物は、キレート結合基に錯体化された放射性同位体をさらに含む。

## 【0332】

したがって、本出願には、本出願の化合物またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物と、一つ以上の放射性核種とを含む、放射性核種錯体またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物も含まれる。

## 【0333】

いくつかの実施形態では、一つ以上の放射性核種は、C、N、F、S、Br、Ru、Tc、Ga、In、Zn、Gd、Bi、At、Cu、Pb、Fe、Ti、F、I、Y、Sr、Ra、P、Re、Sc、Zr、Rh、Pt、Rb、Au、Sn、Tl、Co、Pm、ラ

ンタニド、またはアクチニドの放射性同位体である。

【0334】

いくつかの実施形態では、ランタニドはLu、Sm、Ho、またはTbである。

【0335】

いくつかの実施形態では、アクチニドはAcまたはThである。

【0336】

いくつかの実施形態では、一つ以上の放射性核種は、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{59}\text{Fe}$ 、 $^{63}\text{Zn}$ 、 $^{52}\text{Fe}$ 、 $^{45}\text{Ti}$ 、 $^{60}\text{Cu}$ 、 $^{61}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{62}\text{Cu}$ 、 $^{82}\text{Rb}$ 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{66}\text{Ho}$ 、 $^{86}\text{Y}$ 、 $^{87}\text{Y}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{153}\text{Gd}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{212}\text{Bi}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{198}\text{Au}$ 、 $^{199}\text{Au}$ 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{197}\text{Pt}$ 、 $^{103}\text{Pd}$ 、 $^{109}\text{Pd}$ 、 $^{105}\text{Rh}$ 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 $^{223}\text{Ra}$ 、 $^{224}\text{Ra}$ 、 $^{97}\text{Ru}$ 、 $^{227}\text{Th}$ 、 $^{229}\text{Th}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{161}\text{Tb}$ 、 $^{33}\text{P}$ 、 $^{149}\text{Tb}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{203}\text{Pb}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{119}\text{Sb}$ 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 $^{55}\text{Co}$ 、 $^{47}\text{Sc}$ 、 $^{149}\text{Pm}$ 及び $^{161}\text{Ho}$ から選択される。

10

【0337】

いくつかの実施形態では、一つ以上の放射性核種は、画像化に使用するため、または治療に使用するためのものである。

20

【0338】

いくつかの実施形態では、画像化に使用するための一つ以上の放射性核種は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{59}\text{Fe}$ 、 $^{63}\text{Zn}$ 、 $^{52}\text{Fe}$ 、 $^{45}\text{Ti}$ 、 $^{60}\text{Cu}$ 、 $^{61}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{62}\text{Cu}$ 、 $^{82}\text{Rb}$ 、 $^{198}\text{Au}$ 、 $^{199}\text{Au}$ 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{203}\text{Pb}$ 及び $^{123}\text{I}$ から選択される。いくつかの実施形態では、画像化に使用するための一つ以上の放射性核種は、 $^{111}\text{In}$ である。いくつかの実施形態では、画像化に使用するための一つ以上の放射性核種は、 $^{177}\text{Lu}$ である。

。

【0339】

いくつかの実施形態では、治療で使用するための一つ以上の放射性核種は、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{66}\text{Ho}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{153}\text{Gd}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{212}\text{Bi}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{60}\text{Cu}$ 、 $^{61}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{62}\text{Cu}$ 、 $^{198}\text{Au}$ 、 $^{199}\text{Au}$ 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{197}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 $^{103}\text{Pd}$ 、 $^{105}\text{Rh}$ 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{223}\text{Ra}$ 、 $^{224}\text{Ra}$ 、 $^{227}\text{Th}$ 、 $^{229}\text{Th}$ 、 $^{149}\text{Tb}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{161}\text{Tb}$ 、 $^{33}\text{P}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{203}\text{Pb}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{119}\text{Sb}$ 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 $^{47}\text{Sc}$ 、 $^{149}\text{Pm}$ 及び $^{161}\text{Ho}$ から選択される。

30

【0340】

いくつかの実施形態では、治療に使用するための放射性核種は、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 及び $^{225}\text{Ac}$ から選択される。いくつかの実施形態では、画像化に使用するための一つ以上の放射性核種は、 $^{177}\text{Lu}$ である。

40

【0341】

一実施形態では、薬学的に許容される塩は、酸付加塩または塩基付加塩である。適切な塩の選択は、当業者によってなされ得る（例えば、S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19を参照のこと）。

【0342】

対象の治療に適した、またはそれに適合する酸付加塩は、任意の塩基性化合物の無毒性の有機または無機の酸付加塩である。酸付加塩を形成する塩基性化合物としては、例えば

50

、アミン基を含む化合物が挙げられる。適切な塩を形成する例示的な無機酸には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、及びオルトリン酸一水素ナトリウムや硫酸水素カリウムなどの酸性金属塩が含まれる。適切な塩を形成する例示的な有機酸には、モノー、ジー及びトリカルボン酸が含まれる。そのような有機酸の例は、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタミン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、桂皮酸、マンデル酸、サリチル酸、2-フェノキシ安息香酸、p-トルエンスルホン酸、及びメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸などのスルホン酸である。一実施形態では、一酸塩または二酸塩が形成され、このような塩は水和物、溶媒和物、実質的に無水のいずれかの形態で存在する。酸付加塩は水及び様々な親水性有機溶媒により溶けやすく、一般に、遊離塩基形態と比較して高い融点を示す。適切な塩の選択基準は当業者に公知であろう。それに限定されるものではないが、シュウ酸塩などの他の非薬学的に許容される塩も、例えば、実験室での使用のために本出願の化合物を単離する際、またはその後の薬学的に許容される酸付加塩への変換のために使用することができる。

10

#### 【0343】

対象の治療に適した、またはそれに適合する塩基付加塩は、任意の酸性化合物の非毒性の有機または無機の塩基付加塩である。塩基付加塩を形成する酸性化合物としては、例えば、カルボン酸基を含む化合物が挙げられる。好適な塩を形成する例示的な無機塩基には、アンモニアと同様に、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムまたはバリウムの水酸化物が含まれる。好適な塩を形成する例示的な有機塩としては、脂肪族、脂環式、または芳香族有機アミン、たとえば、イソプロピルアミン、メチルアミン、トリメチルアミン、ピコリン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂が挙げられる。例示的な有機塩基としては、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、カフェインなどが挙げられる。適切な塩を選択することは、例えば、化合物中の他の場所にエステル官能基があれば、それが加水分解されないようにするために有用である。適切な塩の選択基準は当業者には公知であろう。

20

30

#### 【0344】

本出願の化合物の溶媒和物としては、例えば、薬学的に許容される溶媒を用いて製造されたものが挙げられる。このような溶媒の例としては、水（得られる溶媒和物は水和物と呼ばれる）、エタノールなどが挙げられる。好適な溶媒は、投与量において生理学的に許容されるものである。

#### 【0345】

本出願の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、少なくとも一つの不斉中心を有することができる。化合物が二つ以上の不斉中心を有する場合、それらはジアステレオマーとして存在し得る。このような異性体及びその混合物はすべて、任意の割合で本出願の範囲内に包含されることを理解されたい。化合物の立体化学は、本明細書に記載された任意の化合物に示される通りであってもよいが、そのような化合物は、代替の立体化学を有する本出願の発明の化合物を一定量（例えば、20%未満、好適には10%未満、より好適には5%未満）含有していてもよいことをさらに理解されたい。分離した、純粋な、または部分的に精製された光学異性体、またはそれらのラセミ混合物としての任意の光学異性体が、本出願の範囲内に含まれることが意図されている。

40

#### 【0346】

本出願の化合物は、異なる互変異性体で存在することもあり、化合物が形成するあらゆる互変異性体、及びそれらの混合物が本出願の範囲に含まれることが意図されている。

50

## 【0347】

本出願の化合物は、さらに様々な多形形態で存在する可能性があり、形成されるいかなる多形またはそれらの混合物も本出願の範囲内に含まれることが意図されている。

## 【0348】

III. 本出願の発明の組成物及びキット

本出願の発明の化合物及び錯体は、従来の方法で、一つ以上の担体を用いて組成物に、好適に製剤化される。したがって、本出願には、本出願の一つ以上の化合物または錯体と担体とを含む組成物も含まれる。本出願の発明の化合物または錯体は、*in vivo*での投与に適した生物学的に適合する形態で対象に投与するための医薬組成物に、好適に製剤化される。したがって、本出願は、本出願の一つ以上の化合物または錯体と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物をさらに含む。本出願の実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載される疾患、障害または状態のいずれかの治療に使用される。

10

## 【0349】

本出願はまた、以下を含むキットを含む：

上記で定義した式Iの一つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、ならびに

式Iの一つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物を、それを必要とする対象に投与するための指示書。

## 【0350】

本出願はまた、以下を含むキットを含む：

上記で定義した式Iの一つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、ならびに

上記で定義した一つ以上の放射性同位体、ならびに

任意選択で、式Iの一つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物を、それを必要とする対象に投与するための指示書、ならびに放射性同位元素を、それを必要とする対象に投与するための指示書。

20

## 【0351】

本出願はまた、以下を含むキットを含む：

上記で定義した本出願の発明の一つ以上の錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、ならびに

一つ以上の化合物錯体を、それを必要とする対象に投与するための指示書。

30

## 【0352】

いくつかの実施形態では、上記で定義した式Iの一つ以上の化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、上記で定義した一つ以上の錯体もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、または上記で定義した一つ以上の放射性同位元素が、それぞれ一つ以上の医薬組成物中のキット中に存在する。

## 【0353】

いくつかの実施形態では、上記で定義された式Iの一つ以上の化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、上記で定義された一つ以上の錯体もしくはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物、または上記で定義された一つ以上の放射性同位元素を含む医薬組成物は、以下に記載されるように、非経口投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、非経口投与は注射によるものである。

40

## 【0354】

いくつかの実施形態では、キットは、静菌注射用水（BWF I）、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液またはブドウ糖溶液などの、薬学的に許容される緩衝液をさらに含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される緩衝液は、バイアルまたはアンプルなどの一つ以上の容器中で、キット中に存在する。

## 【0355】

いくつかの実施形態では、キットは画像化に使用するためのものである。いくつかの実施形態では、キットは治療に使用するためのものである。いくつかの実施形態では、キッ

50

トは、癌の治療における使用のためのものである。いくつかの実施形態では、キットは、本出願の任意の方法を実施するように適合及び／または配置される。したがって、本出願は、本出願の任意の方法を実施するように適合及び配置された、医薬パッケージまたはキットも含む。

#### 【0356】

本出願の発明の化合物または錯体は、当業者には理解されるように、選択された投与経路に応じて様々な形態で対象に投与される。例えば、本出願の化合物は、経口、吸入、非経口、口腔、舌下、鼻腔、直腸、膺、パッチ、ポンプ、ミニポンプ、局所または経皮投与により投与され、それに応じて製剤化された医薬組成物が使用される。いくつかの実施形態では、投与は、定期的または連続的な送達のためのポンプによって行われる。適切な組成物の選択及び調製のための従来の手順及び成分は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (2000-20th edition)、及び1999年発行のThe United States Pharmacopoeia: The National Formulary (USP 24 NF19)に記載されている。

10

#### 【0357】

非経口投与は、消化管(GI)以外の全身送達経路を含み、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経皮、鼻腔、肺内(例えば、エアロゾルの使用による)、髄腔内、直腸及び局所(パッチまたは他の経皮送達デバイスの使用を含む)の投与様式を含む。非経口投与は、選択された期間にわたる連続注入による場合がある。

20

#### 【0358】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物または錯体は、例えば、不活性希釈剤とともに、または同化可能な食用担体とともに経口投与されるか、または硬質もしくは軟質ゼラチンカプセルに封入されるか、または錠剤に圧縮されるか、または食餌に直接組み込まれる。いくつかの実施形態では、化合物は賦形剤と組み合わせられ、摂取可能な錠剤、口腔錠、トローチ、カプセル、カプレット、ペレット、顆粒、トローチ剤、チューインガム、粉末、シロップ、エリキシル、ウエハース、水溶液及び懸濁液などの形態で使用される。錠剤の場合、使用される担体としては、乳糖、トウモロコシデンプン、クエン酸ナトリウム、リン酸塩などがある。薬学的に許容される賦形剤としては、結合剤(例えば、前ゼラチン化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース)；充填剤(例えば、ラクトース、微結晶セルロースまたはリン酸カルシウム)；滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ)；崩壊剤(例えば、馬鈴薯デンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム)；または湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)がある。実施形態では、錠剤は、当該技術分野で周知の方法によってコーティングされる。経口投与用の錠剤、カプセル剤、カプレット剤、ペレット剤または顆粒剤の場合、有効成分の放出を制御するように設計されたEudragits(商標)などのpH感受性腸溶性コーティングが、任意選択で使用される。経口投与用剤形には、例えば、即時放出製剤や時限放出製剤といった、放出調節製剤も含まれる。放出調節製剤の例としては、徐放性製剤(SR)、長期放出性製剤(ER、XR、またはXL)、時限放出製剤、制御放出製剤(CR)、または連続的放出製剤(CRまたはContin)などが挙げられ、例えば、コーティング錠剤、浸透圧デリバリーデバイス、コーティングカプセル、マイクロカプセル化マイクロスフェア、凝集粒子、例えば、分子ふるいタイプの粒子、もしくは微細な中空透過性繊維束、または繊維状のパケットに凝集させられているか、または保持された刻んだ中空透過性繊維の形態で採用される。時限放出組成物は、例えばリポソームとして、または活性化合物がマイクロカプセル化、多重コーティングなどのような異なる分解性のコーティングで保護されたものとして製剤化される。リポソーム送達系には、例えば、小一枚膜小胞、大一枚膜小胞、多層膜小胞が含まれる。いくつかの実施形態では、リポソームは、コレステロール、ステアリンアミンまたはホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から形成される。カプセルの形態で経口投与する場合、有用な担体または希釈剤としては、ラクトース及び乾燥トウモロコシデンプンが挙げら

30

40

50

れる。

【0359】

いくつかの実施形態では、経口投与のための液体製剤は、例えば、溶液、シロップまたは懸濁液の形態をとるか、またはそれらは、好適には、使用前に水または他の好適なビヒクルで構成するための乾燥製品として提示される。水性懸濁液及び／または乳濁液が経口投与される場合、本出願の化合物は、乳化剤及び／または懸濁剤と組み合わせられる油性相に、好適に懸濁または溶解される。所望により、特定の甘味料及び／または香料及び／または着色料が添加される。経口投与用のこのような液体製剤は、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロースまたは水素化食用油脂）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）；非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油性エステルまたはエチルアルコール）；及び保存剤（例えば、メチルまたはプロピル p-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸）などの薬学的に許容される添加剤を用いて、従来手段により調製される。有用な希釈剤としては、ラクトース及び高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。

10

【0360】

本出願の化合物を凍結乾燥し、得られた凍結乾燥物を、例えば注射剤の調製に使用することもできる。

【0361】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物または錯体は、非経口的に投与される。例えば、本出願の化合物の溶液は、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と好適に混合された水中で調製される。いくつかの実施形態では、分散液は、アルコールを含む含まないグリセロール、液体ポリエチレングリコール、DMSOならびにそれらの混合物、及び油中で調製される。通常の貯蔵及び使用条件下では、これらの製剤は微生物の増殖を防ぐために保存剤を含む。当業者であれば、適切な製剤を調製する方法を知っているだろう。非経口投与の場合、通常、本出願の化合物の無菌溶液が調製され、溶液の pH は適切に調整され、緩衝化される。静脈内投与の場合は、製剤が等張になるように溶質の総濃度を調整する。眼投与の場合、軟膏または滴下可能な液体は、例えば、アプリケーションまたは点眼器などの当該技術分野で公知の眼送達システムによって送達される。いくつかの実施形態では、このような組成物は、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはポリビニルアルコールなどの粘液模倣剤、ソルビン酸、EDTA または塩化ベンジルクロムなどの防腐剤、及び通常量の希釈剤または担体を含む。肺投与の場合、希釈剤または担体は、エアロゾルの形成を可能にする適切なものを選択される。

20

30

【0362】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物または錯体は、従来のカテーテル技術または注入を使用することを含む、注射による非経口投与用に製剤化される。注射用の製剤は、例えば、保存剤を添加した単位剤形、例えば、アンプル中またはマルチ用量容器中に提示される。いくつかの実施形態では、組成物は、油性または水性ビヒクル中の無菌懸濁液、溶液または乳濁液などの形態をとり、懸濁剤、安定化剤及び／または分散剤などの製剤化剤を含む。いずれの場合も、その形態は無菌でなければならず、容易に注射できる程度に流動性がなければならない。あるいは、本出願の化合物または錯体は、好適には、使用前に適切なビヒクル、例えば滅菌パイロジェンフリー水で再構成するための滅菌粉末形態である。

40

【0363】

いくつかの実施形態では、鼻腔投与用組成物は、エアロゾル、滴下剤、溶液、ゲル及び粉末として都合よく製剤化される。

【0364】

口腔投与または舌下投与に適した組成物には、錠剤、ロゼンジ、パステイルなどがあり、本出願の化合物または錯体が、砂糖、アカシア、トラガカント、ゼラチン、グリセリンなどの担体と配合されている。

50

## 【0365】

本出願の化合物または錯体の坐剤形態は、膣、尿道、直腸への投与に有用である。

## 【0366】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物または錯体は、標的化可能な薬物キャリアとしての、可溶性ポリマーと結合される。このようなポリマーとしては、例えば、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンが挙げられる。さらに、いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、薬物の制御放出を達成するのに有用なクラスの生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸とのコポリマー、ポリε-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、及びヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーに結合される。

10

## 【0367】

その薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物を含む本出願の化合物または錯体は、それ自体で好適に使用されるが、一般に、本出願の発明の一つ以上の化合物（有効成分）が薬学的に許容される担体と会合した医薬組成物の形態で投与される。投与様式にもよるが、医薬組成物は、約0.05wt%～約99wt%、または約0.10wt%～約70wt%の有効成分、及び約1wt%～約99.95wt%、または約30wt%～約99.90wt%の薬学的に許容される担体を含み、すべての重量%は組成物全体を基準とする。

20

## 【0368】

## III. 本出願の方法及び用途

したがって、本出願は、治療有効量の本出願の一つ以上の化合物もしくは錯体またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物を、それを必要とする対象に投与することを含む、疾患または障害を治療する方法も含む。本出願はまた、疾患または障害の治療のための、本出願の一つ以上の化合物もしくは錯体またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物の使用、ならびに疾患または障害の治療のための、医薬品の調製のための本出願の一つ以上の化合物もしくは錯体またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物の使用を含む。本出願は、疾患または障害の治療における使用のための、本出願の一つ以上の化合物もしくは錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物をさらに含む。

30

## 【0369】

一つの実施形態では、化合物または錯体の標的結合基の標的は、疾患細胞上に存在する。実際、細胞表面上の受容体の存在及び／または過剰発現は、癌細胞を含む多くの疾患関連細胞の特徴である。別の実施形態によれば、標的結合基の標的（例えば細胞表面受容体）が、癌細胞上に存在し、疾患または障害が、癌である。例えば、一つの実施形態では、標的結合基の標的はPSMAであり、疾患または障害は前立腺癌である。別の実施形態では、標的結合基の標的はソマトスタチン受容体2であり、疾患または障害は神経内分泌腫瘍である。

40

## 【0370】

一つの実施形態では、疾患または障害は癌である。

## 【0371】

一つの実施形態では、癌は以下から選択されるが、これらに限定されない：急性リンパ芽球性白血病、成人；急性リンパ芽球性白血病、小児；急性骨髄性白血病、成人；副腎皮質癌；副腎皮質癌、小児；AIDS関連リンパ腫；AIDS関連悪性腫瘍；肛門癌；星細胞腫、小児小脳；星細胞腫、小児大脳；胆管癌、肝外；膀胱癌；膀胱癌、小児；骨肉腫／悪性線維性組織球腫；脳幹神経膠腫、小児；脳腫瘍、成人；脳腫瘍、脳幹神経膠腫、小児；脳腫瘍、小脳星細胞腫、小児；脳腫瘍、大脳星細胞腫／悪性神経膠腫、小児；脳腫瘍、上衣腫、小児；脳腫瘍、髓芽腫、小児；脳腫瘍、上脳原始神経外胚葉腫瘍、小児；

50

脳腫瘍、視覚路及び視床下部神経腫瘍、小児；脳腫瘍、小児（その他）；乳癌；乳癌及び妊娠；乳癌、小児；乳癌、男性；気管支腺腫／カルチノイド、小児；カルチノイド腫瘍、小児；カルチノイド腫瘍、消化管；癌腫、副腎皮質；癌腫、膵島細胞；原発不明癌；中枢神経系リンパ腫、原発；小脳星細胞腫、小児；脳星細胞腫／悪性神経腫瘍、小児；子宮頸癌；小児癌；慢性リンパ性白血病；慢性骨髄性白血病；慢性骨髄増殖性疾患；腱鞘明細胞肉腫；大腸癌；大腸癌、小児；皮膚T細胞リンパ腫；子宮内膜癌；上衣腫、小児；上皮癌、卵巣；食道癌；食道癌、小児；ユーイング腫瘍ファミリー；頭蓋外胚細胞腫瘍、小児；頭蓋外胚細胞腫瘍；肝外胆管癌；眼球癌、眼内黒色腫；眼球癌、網膜芽細胞腫；胆嚢癌；胃（G a s t r i c）（胃（S t o m a c h））癌；胃（G a s t r i c）（胃（S t o m a c h））癌、小児；消化管カルチノイド腫瘍；頭蓋外胚細胞腫瘍、小児；胚細胞腫瘍、卵巣外；胚細胞腫瘍、卵巣；妊娠性絨毛腫瘍；神経腫瘍、小児脳幹；神経腫瘍、小児視覚路及び視床下部；ヘアリー細胞白血病；頭頸部癌；肝細胞（肝）癌、成人（原発性）；肝細胞（肝）癌、小児（原発性）；ホジキンリンパ腫、成人；ホジキンリンパ腫、小児；妊娠中のホジキンリンパ腫；下咽頭癌；視床下部及び視覚路神経腫瘍、小児；眼内黒色腫；膵島細胞癌（内分泌膵）；カボジ肉腫；腎臓癌；喉頭癌；喉頭癌、小児；白血病、急性リンパ芽球性、成人；白血病、急性リンパ芽球性、小児；白血病、急性骨髄性、成人；白血病、急性骨髄性、小児；白血病、慢性リンパ球性；白血病、慢性骨髄性；白血病、毛様細胞；口唇及び口腔癌；肝癌、成人（原発性）；肝癌、小児（原発性）；肺癌、非小細胞；肺癌、小細胞；リンパ芽球性白血病、成人急性；リンパ芽球性白血病、小児急性；リンパ球性白血病、慢性；リンパ腫、A I D S 関連；リンパ腫、中枢神経系（原発性）；リンパ腫、皮膚T細胞；リンパ腫、ホジキン病、成人；リンパ腫、ホジキン病、小児；リンパ腫、ホジキン病、妊娠中；リンパ腫、非ホジキン病、成人；リンパ腫、非ホジキン病、小児；リンパ腫、非ホジキン病、妊娠中；リンパ腫、中枢神経系原発；マクログロブリン血症、ワルデンシュトレーム；男性乳癌；悪性中皮腫、成人；悪性中皮腫、小児；悪性胸腺腫；髄芽腫、小児；黒色腫；黒色腫、眼内；メルケル細胞癌；中皮腫、悪性；原発不明の転移性扁平上皮癌；多発性内分泌腫瘍症候群、小児；多発性骨髄腫／形質細胞腫瘍；菌状息肉症；骨髄異形成症候群；骨髄性白血病、慢性；骨髄性白血病、小児急性；骨髄腫、多発性；骨髄増殖性疾患、慢性；鼻腔及び副鼻腔癌；上咽頭癌；上咽頭癌、小児；神経芽細胞腫；成人非ホジキンリンパ腫；小児非ホジキンリンパ腫；妊娠中の非ホジキンリンパ腫；非小細胞肺癌；口腔癌、小児；口腔癌及び口唇癌；口腔咽頭癌；骨肉腫／悪性骨繊維性組織球腫；卵巣癌、小児；卵巣上皮癌；卵巣胚細胞腫瘍；卵巣低悪性度腫瘍；膵臓癌；膵臓癌、小児；膵臓癌、膵島細胞；副鼻腔及び鼻腔癌；副甲状腺癌；陰茎癌；褐色細胞腫；松果体及び脳室上部の小児原始神経外胚葉腫瘍；下垂体腫瘍；形質細胞新生物／多発性骨髄腫；胸膜肺芽腫；妊娠と乳癌；妊娠とホジキンリンパ腫；妊娠と非ホジキンリンパ腫；原発性中枢神経系リンパ腫；原発性肝癌、成人；原発性肝癌、小児；前立腺癌；直腸癌；腎細胞（腎臓）癌；腎細胞癌、小児；腎盂及び尿管、移行細胞癌；網膜芽細胞腫；横紋筋肉腫、小児；唾液腺癌；唾液腺癌、小児；肉腫、ユーイング腫瘍ファミリー；肉腫、カボジ肉腫；肉腫（骨肉腫）／骨悪性線維性組織球腫；肉腫、横紋筋肉腫、小児；肉腫、軟部組織、成人；肉腫、軟部組織、小児；セザリー症候群；皮膚癌；皮膚癌、小児；皮膚癌（黒色腫）；皮膚癌（メルケル細胞）；小細胞肺癌；小腸癌；成人軟部肉腫；小児軟部肉腫；転移性原発を伴う扁平上皮癌；胃（G a s t r i c）（胃（S t o m a c h））癌；胃（G a s t r i c）（胃（S t o m a c h））癌、小児；脳室上原性神経外胚葉腫瘍、小児；T細胞リンパ腫、皮膚；精巣癌；胸腺腫、小児；胸腺腫、悪性；甲状腺癌；甲状腺癌、小児；腎盂及び尿管の移行細胞癌；妊娠性絨毛腫瘍；原発部位不明癌、小児；小児の珍しい癌；尿管及び腎盂の移行細胞癌；尿道癌；子宮肉腫；膣癌；視覚路及び視床下部の神経腫瘍、小児；外陰癌；ワルデンシュトレーム巨細胞グロブリン血症；ウィルムス腫瘍及び神経内分泌腫瘍。前述の癌の転移巣も、本明細書に記載の方法にしたがって治療することができる。

【0372】

一つの実施形態では、癌は前立腺癌または神経内分泌腫瘍である。

10

20

30

40

50

## 【0373】

一つの実施形態では、癌はP S M A陽性癌である。一つの実施形態では、P S M A陽性癌は前立腺癌である。

## 【0374】

治療の有効性は、特定の癌を診断または治療するための、任意の公知の方法と関連して決定される。癌の一つ以上の症状が緩和されることは、化合物または錯体が臨床的利益をもたらすことを示す。

## 【0375】

化合物または錯体は、化学療法、放射線療法及び／または免疫腫瘍学的療法を含む、少なくとも一つの追加の癌療法と組み合わせて投与することができる。他の癌療法は、少なくとも一つの追加の癌療法と任意の順序で、例えば同時、順次、または別々に投与することができる。

10

## 【0376】

本明細書で使用される場合、「癌を治療すること」には、癌または癌に関連する症状もしくは状態の逆転、緩和、または進行の抑制が含まれるが、これらに限定されない。「癌を治療すること」には、対象の生存期間を延長することも含まれる。生存期間は、任意選択で、本明細書に記載の細胞毒性剤または組成物による治療がなければ予想される生存期間よりも、少なくとも1、2、3、6もしくは12ヶ月、または少なくとも2、3、4、5もしくは10年延長される。「癌を治療すること」はまた、腫瘍塊を減少させること、及び／または腫瘍を減少させることを含む。任意選択で、腫瘍量及び／または腫瘍負荷は、本明細書に記載の細胞毒性剤または組成物による治療後、少なくとも5、10、25、50、75または100%減少する。「癌を治療すること」はまた、腫瘍の攻撃性、悪性度、及び／または浸潤性を低下させることを含む。

20

## 【0377】

本出願はまた、細胞における増殖活性を阻害する方法であって、有効量の本出願の一つ以上の化合物もしくは錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物を、細胞に投与することを含む方法を含む。本出願はまた、細胞における増殖活性の阻害のための、本出願の一つ以上の化合物もしくは錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物の使用、ならびに細胞における増殖活性の阻害のための医薬品調製のための、本出願の一つ以上の化合物もしくは錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物の使用を含む。本出願は、細胞における増殖活性の阻害に使用するための、本出願の一つ以上の化合物もしくは錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物をさらに含む。一つの実施形態では、一つ以上の化合物または錯体は、治療に使用するための放射性核種を含み、それらは、任意選択で、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{66}\text{Ho}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{153}\text{Gd}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{212}\text{Bi}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{60}\text{Cu}$ 、 $^{61}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{62}\text{Cu}$ 、 $^{198}\text{Au}$ 、 $^{199}\text{Au}$ 、 $^{195}\text{mPt}$ 、 $^{193}\text{mPt}$ 、 $^{197}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 $^{103}\text{Pd}$ 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{223}\text{Ra}$ 、 $^{224}\text{Ra}$ 、 $^{227}\text{Th}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{161}\text{Tb}$ 、 $^{33}\text{P}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{203}\text{Pb}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{119}\text{Sb}$ 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ または $^{161}\text{Ho}$ である。いくつかの実施形態では、一つ以上の放射性核種は、 $^{111}\text{In}$ である。いくつかの実施形態では、一つ以上の放射性核種は、 $^{177}\text{Lu}$ である。

30

40

## 【0378】

本出願はまた、本出願の一つ以上の化合物もしくは錯体またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物の画像化有効量を、画像化に使用するために、それを必要とする対象に投与し、放出されたガンマ線を検出する画像化技術を適用することによって、対象中の組織を画像化する方法を含む。

## 【0379】

本出願はまた、組織の画像化のために、画像化において使用するための、本出願の一つ以上の化合物もしくは錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物の使用、ならびに組織を画像化するための医薬品の調製のために、画像化において使用するた

50

めの放射性核種を含む、本出願の一つ以上の化合物もしくは錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物の使用を含む。本出願は、組織の画像化における使用のための、画像化において使用するための放射性核種を含む、本出願の一つ以上の化合物もしくは錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物をさらに含む。いくつかの実施形態では、使用は、放出されたガンマ線を検出する画像化技術を適用することをさらに含む。いくつかの実施形態では、一つ以上の化合物または錯体は、画像化に使用するための放射性核種を含み、それらは、任意選択で $^{99m}\text{Tc}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{59}\text{Fe}$ 、 $^{63}\text{Zn}$ 、 $^{52}\text{Fe}$ 、 $^{45}\text{Ti}$ 、 $^{60}\text{Cu}$ 、 $^{61}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{62}\text{Cu}$ 、 $^{198}\text{Au}$ 、 $^{199}\text{Au}$ 、 $^{195m}\text{Pt}$ 、 $^{191m}\text{Pt}$ 、 $^{193m}\text{Pt}$ 、 $^{117m}\text{Sn}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{203}\text{Pb}$ または $^{123}\text{I}$ である。いくつかの実施形態では、一つ以上の放射性核種は、 $^{111}\text{In}$ である。いくつかの実施形態では、一つ以上の放射性核種は、 $^{177}\text{Lu}$ である。

10

#### 【0380】

本出願はまた、本出願の一つ以上の化合物もしくは錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物の診断有効量を、それを必要とする対象に投与し、放出されたガンマ線を検出する画像化技術を適用することによって、対象の癌を診断する方法を含む。本出願はまた、本出願の一つ以上の化合物もしくは錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物の、癌を診断するための使用も含む。本出願は、癌の診断に使用するための画像化に使用するための放射性核種を含む、本出願の一つ以上の化合物もしくは錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物をさらに含む。いくつかの実施形態では、使用は、放出されたガンマ線を検出するために画像化技術を適用することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本出願の発明の一つ以上の化合物もしくは錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物は、画像化に使用するための放射性核種を含み、それらは、任意選択で、 $^{99m}\text{Tc}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{59}\text{Fe}$ 、 $^{63}\text{Zn}$ 、 $^{52}\text{Fe}$ 、 $^{45}\text{Ti}$ 、 $^{60}\text{Cu}$ 、 $^{61}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{62}\text{Cu}$ 、 $^{198}\text{Au}$ 、 $^{199}\text{Au}$ 、 $^{195m}\text{Pt}$ 、 $^{191m}\text{Pt}$ 、 $^{193m}\text{Pt}$ 、 $^{117m}\text{Sn}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{18}\text{F}$ または $^{123}\text{I}$ である。いくつかの実施形態では、一つ以上の放射性核種は、 $^{111}\text{In}$ である。いくつかの実施形態では、一つ以上の放射性核種は、 $^{177}\text{Lu}$ である。

20

#### 【0381】

いくつかの実施形態では、癌のような疾患もしくは障害を治療すること、または組織を画像化すること、もしくは癌を診断することは、標的外の細胞、組織及び／または器官と比較して、標的細胞、組織及び／または器官において、本出願の発明の化合物もしくは錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物のより大きな取り込みを有する。いくつかの実施形態では、癌などの疾患または障害を治療すること、または組織を画像化すること、または癌を診断することは、標的外の細胞、組織及び／または器官と比較して、及び本出願の発明の化合物または錯体における開裂可能部分（複数可）の存在を除く他の部分では同一の化合物または錯体と比較して、標的細胞、組織及び／または器官における、本出願の発明の化合物または錯体、またはその薬学的に許容される塩及び／または溶媒和物のより大きな取り込みを有する。

30

40

#### 【0382】

正常臓器への放射性核種の曝露量を最小限に抑え、放射性リガンドを非標的受容体発現細胞に蓄積しにくい代謝物に意図的に分解するために、本発明者らは放射性リガンド化合物に開裂可能リンカーを導入した。

#### 【0383】

一つの実施形態では、有効量は、対象の疾患状態、年齢、性別及び／または体重などの因子に応じて変化する。さらなる実施形態では、有効量に対応する所与の化合物または錯体の量は、所与の化合物または錯体、医薬製剤、投与経路、状態、疾患または障害の種類、治療される対象の同一性などの因子によって異なるが、それにもかかわらず、当業者によって日常的に決定され得る。一つの実施形態では、有効量は、それによる治療後に、任

50

意の疾患症状の改善または軽減として現れるものである。

【0384】

一つの実施形態では、化合物または錯体は、少なくとも1週間に1回投与される。しかし、別の実施形態では、化合物または錯体は、2週間、3週間または1ヶ月に約1回から対象に投与される。別の実施形態では、化合物または錯体は、約1週間に1回から約1日に1回投与される。別の実施形態では、化合物または錯体は、1日2、3、4、5または6回投与される。治療期間の長さは、疾患、障害または状態の重篤度、対象の年齢、本出願の化合物の濃度及び／または活性、及び／またはそれらの組み合わせなどの種々の要因に依存する。また、治療に使用される化合物または錯体の有効投与量は、特定の治療体制の過程で増加または減少する可能性があることも理解されよう。投与量の変化は、当該技術分野で公知の標準的な診断アッセイによって生じ、明らかになり得る。いくつかの事例では、慢性投与が必要である。例えば、化合物または錯体は、対象を治療するのに十分な量及び期間、対象に投与される。

10

【0385】

一つの実施形態では、対象は哺乳動物である。別の実施形態では、対象はヒトである。一つの実施形態では、対象は非ヒト動物である。一つの実施形態では、対象はイヌである。一つの実施形態では、対象はネコである。したがって、本出願の化合物、方法及び用途は、ヒト及び家畜に関する両方の疾患、障害及び状態に向けられる。

【0386】

本出願の発明の化合物または錯体の投与量は、化合物の薬力学的特性、投与様式、治療を受ける対象の年齢、健康状態及び体重、症状の性質及び程度、治療の頻度及び同時治療がある場合にはその種類、ならびに治療される対象における化合物のクリアランス率などの多くの因子に応じて変化する。当業者であれば、上記の因子に基づいて適切な投与量を決定することができる。いくつかの実施形態では、本出願の化合物または錯体は、臨床的応答に応じて必要に応じて調節される適切な用量で最初に投与される。投与量は一般に、本出願の化合物の血清レベルを約 $0.01\mu\text{g}/\text{cc}$ ～約 $1000\mu\text{g}/\text{cc}$ 、または約 $0.1\mu\text{g}/\text{cc}$ ～約 $100\mu\text{g}/\text{cc}$ に維持するように選択される。代表例として、本出願の一つ以上の化合物の経口投与量は、成人1日当たり約 $1\text{mg}$ ～約 $1000\text{mg}$ 、好適には1日当たり約 $1\text{mg}$ ～約 $500\text{mg}$ 、より好適には1日当たり約 $1\text{mg}$ ～約 $200\text{mg}$ の範囲となる。非経口投与の場合、代表的な量は、約 $0.001\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.01\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.01\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、または約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1\text{mg}/\text{kg}$ である。経口投与の場合、代表的な量は、約 $0.001\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.01\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、または約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1\text{mg}/\text{kg}$ である。坐剤の形態で投与する場合、代表的な量は約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、または約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1\text{mg}/\text{kg}$ である。

20

30

【0387】

IV. 本出願の化合物の調製方法

本出願の発明の化合物及び／または錯体、あるいは比較化合物は、様々な合成プロセスによって調製することができる。特定の構造的特徴及び／または置換基の選択は、他のプロセスに対する一つのプロセスの選択に影響し得る。本出願の化合物または比較化合物Iの所定の化合物、及び／または錯体を調製するための特定のプロセスの選択は、当業者の範囲内である。本出願の化合物を調製するためのいくつかの出発物質は、市販の化学品供給源から入手可能である。他の出発材料は、例えば以下に記載するように、当技術分野で周知の直接的な変換を使用して、入手可能な前駆体から容易に調製される。

40

【0388】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物または比較化合物は、当該分野で公知の固相ペプチド合成(SPPS)または溶液相カップリング技術、例えば、Stewart and Young, 1984, Solid Phase Synthesis, Second Edition, Pierce Chemical Co., Rockford, I

50

ll.; Fields and Noble, 1990, "Solid phase peptide synthesis utilizing 9-fluorenylmethyl oxycarbonyl amino acids," Int. J. Pept. Protein Res. 35:161-214; Geysen et al., 1987, J. Immunol. Methods 102:259-274、を用いて調製される。

【0389】

したがって、いくつかの実施形態では、SPPSにおいて、tert-ブトキシカルボニル (Boc) または9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) アミノ酸リンカー基などのN $\alpha$ -保護リンカー基が、 $\alpha$ -カルボニルにおいて活性化され、固相支持体の脱保護されたN $\alpha$ 官能性とカップリングする。その後、新たに付加されたN $\alpha$ -保護リンカー基は脱保護され、最終的な開裂ステップまで、必要に応じて次のN $\alpha$ -保護リンカー基とカップリングする。固相支持体からのリンカーのカップリング、脱保護、及び最終開裂ステップの化学的性質は、 $\alpha$ N-保護基の選択に依存することが当業者には理解されよう。いくつかの実施形態では、開裂は、トリイソプロピルシランなどのスカベンジャー試薬の存在下、任意選択で、酸、例えばトリフルオロ酢酸 (TFA) で処理することによって達成される。いくつかの実施形態では、 $\alpha$ N-保護基がFmocである場合、酸での開裂は側鎖の脱保護ももたらす。

【0390】

したがって、例示的な実施形態では、式Iの化合物または比較化合物は、当技術分野で公知のフルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) 固相ペプチド合成化学を用いて調製される。したがって、いくつかの実施形態では、式Iの化合物またはその断片は、Wang樹脂、Rink Amide-MBHAまたは同等の樹脂、及び適切な側鎖保護を有するFmoc保護リンカー基誘導体、例えばFmoc-Ala-OH、Fmoc-Arg (Pbf)-OH、Fmoc-Asn (Trt)-OH、Fmoc-Asp (OtBu)-OH、Fmoc-Cys (Trt)-OH、Fmoc-Gln (Trt)-OH、Fmoc-Glu (OtBu)-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His (Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Lys (Boc)-OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Ser (tBu)-OH、Fmoc-Thr (tBu)-OH、Fmoc-Trp (Boc)-OH、Fmoc-Tyr (tBu)-OH、Fmoc-Val-OH、Fmoc-Lys (Mtt)-OH、Fmoc-Aib-OH、Fmoc-Nle-OH、Fmoc-8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸 (Fmoc-OEG-OH)、Fmoc-トラネキサム酸 (Fmoc-Trx-OH)、Fmoc-Glu-OtBu、オクタデカン二酸モノ-tert-ブチルエステル、ノナデカン二酸モノ-tert-ブチルエステル、エイコサン二酸モノ-tert-ブチルエステル、及びテトラデカン二酸モノ-tert-ブチルエステルを使用して、手動で、または自動多相固相ペプチド合成機を用いて調製される。樹脂は、ジクロロメタン (DCM) と (DMF) との組み合わせなどの適切な溶媒を用いて膨潤される。各カップリング工程の前に、塩基に不安定なN $\alpha$ -保護基Fmocを、DMFなどの適当な溶媒中で、ピペリジンなどの適当な塩基を用いて、Fmoc保護基を開裂させる時間、例えば約10~15分かけて、Fmoc保護されたリンカー基から開裂させる。その後、樹脂をDMFなどの適当な溶媒で洗浄し、例えばピペリジンを除去する。過剰量のFmoc-リンカー基 (例えば、4~8モル当量) は、その後、当技術分野で公知のカップリング試薬、例えば、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) 及びシアノヒドロキシイミノ酢酸エチル (Oxyma、例えばOxyma Pure (登録商標))、または (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) 及び (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)) を用いて、DMFなどの適当な溶媒中、約1~約2時間かけてカップリングされ、そしてさらに、DMFなどの適当な溶媒で洗浄する。カップリング工程は、各リンカー基に対して1回ずつ繰り返される。

【0391】

必要に応じて、Fmoc-Lys(Mtt)-OH（すなわち、N- $\alpha$ -Fmoc-N- $\epsilon$ -4-メチルトリチル-L-リジン）リンカー基またはリンカー断片中の脱保護Lys(Mtt)-残基が、その基または残基を、ジクロロメタン(DCM)などの適当な溶媒中（例えば約30% v/v）でのヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP)で、適当な時間、例えば約1時間処理し、次いで樹脂を適当な溶媒で洗浄し、そしてDCM中のHFIPで処理を繰り返し、処理後にDCMで最終洗浄することによって除去される。

【0392】

カップリング後、式Iの化合物、比較化合物またはその断片は、例えばトリフルオロ酢酸(TFA)などの適当な酸で、任意選択で、トリイソプロピルシラン(TIP)などのトリアルキルシラン及び水の存在下で処理することにより、固相から開裂され、その後、ジエチルエーテルなどの適当な溶媒で沈殿される。生成物は水やアセトニトリルなどの適当な溶媒に溶解され、アセトニトリルの増加勾配を伴った、水やTFAなどの適当な溶媒または溶媒混合物を用いた、逆相HPLCなどの高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて精製される。関連する分画は、分析UPLCでチェックされる。純粋な標的化合物を含む分画がプールされ、凍結乾燥される。

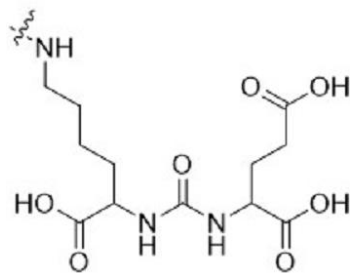
【0393】

DOTAのようなキレート基は、例えば、リンカー断片のリジン残基の $\epsilon$ -アミン、または腫瘍結合基及び／または循環増強基に結合したリンカー断片に、当技術分野で公知の活性エステル化学を用いて結合される。例えば、DOTAは、アミンなどの塩基の存在下で、リンカー断片と結合させる。

【0394】

腫瘍結合基またはその誘導体は、当該技術分野で公知の方法によって合成することができるか、または市販されている。例えば、腫瘍結合基 $\epsilon$ KuE

【化171】



は、適切に保護されたリジンを担持したWang樹脂と、4-ニトロフェニルクロロホルメートで予め活性化された適切に保護されたグルタミン酸とを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>のような適切な溶媒中、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)のような適切な塩基の存在下、約0℃などの低温で結合させることによって合成することができる。

【0395】

キレート基は、当該技術分野で既知の方法によって合成することができるか、または市販されている。例えば、DOTAはSigma-Aldrich(St. Louis, Missouri, United States)から入手可能である。

【0396】

いくつかの実施形態では、リンカーがトリアゾールを含む場合（すなわち、X<sup>3</sup>がトリアゾールである）、クリック反応条件を用いて、適切なアジド前駆体化合物を適切なアセチレン前駆体化合物と反応させることにより、トリアゾール環がリンカー基中に組み込まれる（例えば、Tetrahedron 2016, 72, 5257-5283; Tetrahedron 2016, 72, 6136-6141）。

【0397】

所望の化合物塩の形成は、標準的な技術を用いて達成される。例えば、中性化合物を適当な溶媒中、酸または塩基で処理し、形成された塩をろ過、抽出または他の適当な方法で単離する。

## 【0398】

溶媒和物の形成は、化合物と溶媒和物によって異なる。一般的に、溶媒和物は、化合物を適切な溶媒に溶解し、冷却するか、または溶媒和防止剤を使用して溶媒和物を単離することによって形成される。溶媒和物は通常、周囲条件下で乾燥または共沸される。特定の溶媒和物を形成するための適切な条件の選択は、当業者が行うことができる。適切な溶媒の例は、エタノール、水などである。水が溶媒である場合、分子は「水和物」と呼ばれる。本出願の化合物の溶媒和物の形成は、化合物と溶媒和物によって異なる。一般的に、溶媒和物は、化合物を適切な溶媒に溶解し、冷却するか、または溶媒和防止剤を使用して溶媒和物を単離することによって形成される。溶媒和物は通常、周囲条件下で乾燥または共沸される。特定の溶媒和物を形成するための適切な条件の選択は、当業者が行うことができる。

10

## 【0399】

本明細書に記載されるプロセスを通して、適切な場合、適切な保護基が、当業者には容易に理解されるであろう方法で、種々の反応物及び中間体に付加され、その後、中間体から除去されることが理解される。このような保護基を使用するための従来の手順及び適切な保護基の例は、例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis”, T. W. Green, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999)に記載されている。また、化学的操作による基または置換基の別の基または置換基への変換は、最終生成物に向かう合成経路上の任意の中間体または最終生成物に対して実施することができ、その際、変換の可能なタイプは、変換に採用される条件または試薬に対して、その段階で分子が有する他の官能基の固有の非互換性によってのみ制限されることも理解されたい。そのような固有の不適合性、及び適切な変換及び合成段階を適切な順序で実施することによってそれらを回避する方法は、当業者には容易に理解されるであろう。変換の例が本明細書において提示されるが、記載された変換は、変換が例示された一般的な基または置換基のみに限定されるものではないことを理解されたい。他の好適な変換の参照及び記載は、“Comprehensive Organic Transformations—A Guide to Functional Group Preparations” R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989)に記載されている。他の好適な反応の参照及び説明は、有機化学の教科書、例えば、“Advanced Organic Chemistry”, March, 4th ed. McGraw Hill (1992)や、“Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill (1994)に記載されている。中間体及び最終生成物の精製技術としては、例えば、カラムまたは回転プレート上での直相及び逆相クロマトグラフィー、再結晶、蒸留、液-液または固-液抽出などがあり、これらは当業者には容易に理解されるであろう。

20

30

## 【実施例】

## 【0400】

以下の非限定的な例は、本出願を例示するものである

## 【0401】

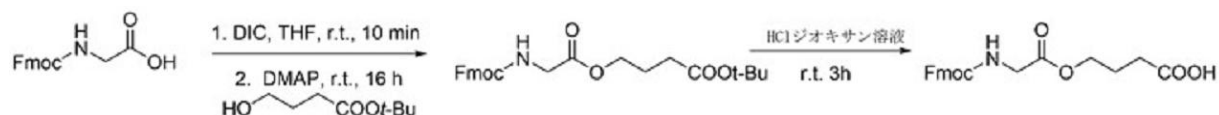
## A. 式Iの例示化合物の合成

## 一般的な方法

## i) 例示的なリンカー基部位の合成

## 保護されたリンカー基 E S L 1 の合成

## 【化172】



THF (15 mL) 中の Fmoc-Gly-OH (2.45 g、8.25 mmol) 及び DIC (1.04 g、8.25 mmol) の混合物を室温 (r.t.) で 10 分間攪拌

40

50

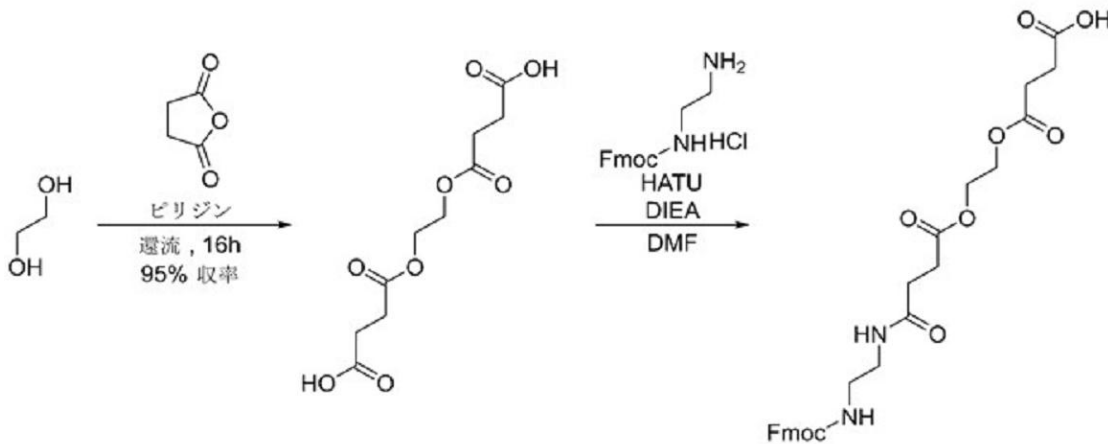
した後、DMAP (67 mg、0.55 mmol) 及び 4-ヒドロキシブタン酸 *tert*-ブチル (880 mg、5.5 mmol) を加えた。得られた混合物を一晩 *r. t.* で攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、粗生成物を酢酸エチル (EA) (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、エステル中間体を白色固体として得た (1.6 g、収率 75%)。エステル中間体 (1.6 g, 3.65 mmol) を塩酸/ジオキサン (2.5 M, 5 mL) に溶解し、*r. t.* で 3 時間攪拌した。得られた粗生成物を分取逆相 HPLC で精製し、Fmoc 保護 ESL1 カルボン酸 (800 mg) を白色固体として得た。

【0402】

10

保護された ESL2 リンカー基部分の合成

【化173】



20

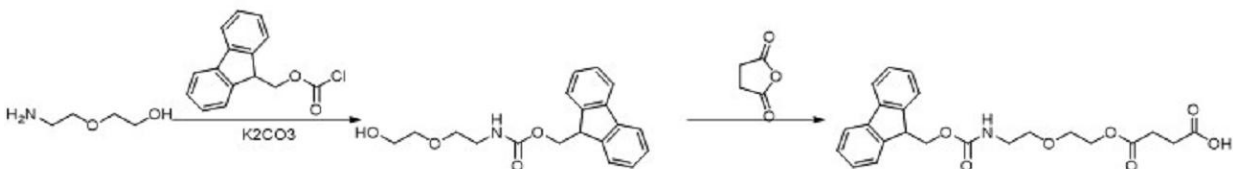
ピリジン (1.6 mL) 中の無水コハク酸 (2.0 g, 20 mmol) 及びエチレンジアミン (0.5 mL, 10 mmol) の混合物を、120°C で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗二酸中間体を油状物として得た (2.9 g、純度: 50%、収率 61%)。そのような中間体 (975 mg, 3.72 mmol)、モノ-Fmoc エチレンジアミン塩酸塩 (1 g, 3.1 mmol)、HBTU (1.78 g, 5.58 mmol)、及び DIEA (2.6 mL, 15.5 mmol) の DMF (5 mL) 中混合物を *r. t.* で 2 時間攪拌した。粗生成物を分取逆相 HPLC で精製し、保護された ESL2 カルボン酸 (320 mg) を白色固体として得た。

30

【0403】

保護された ESL3 リンカー基部分の合成

【化174】



40

DCM (10 mL) 中の Fmoc-Cl (630 mg, 6 mmol) 及び 2-(2-アミノエトキシ) エタノール (1.3 g, 5 mmol) の溶液を、H<sub>2</sub>O (10 mL) 中の K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 g, 10 mmol) 溶液に 0°C で滴下した。得られた混合物を *r. t.* で 4 時間攪拌した。有機相を分離し、H<sub>2</sub>O (20 mL) で 3 回洗浄した後、濃縮した。得られた残渣をメチル *tert*-ブチル エーテル (20 mL) に溶解し、再濃縮した。粗生成物を *n*-ヘキサン (20 mL) と混合し、-20°C に冷却後、遠心分離した。ペレットを *n*-ヘキサンの洗浄し、35°C で真空乾燥することにより、2-(Fmoc-2-アミノ

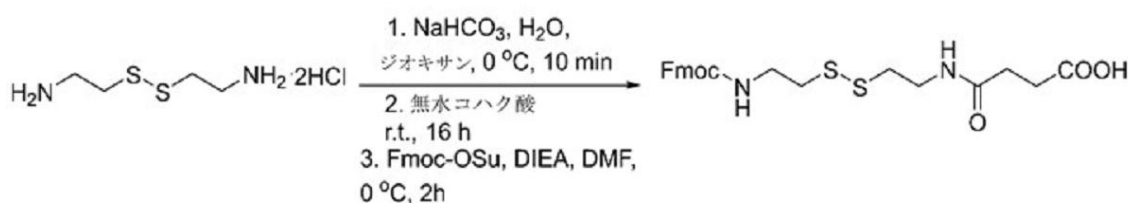
50

エトキシ) エタノール中間体 (1.1 g) を白色固体として取得し、これをさらに精製することなくそのまま使用した。DCM (20 mL) 中のそのような中間体 (1.1 g、3.4 mmol) 及び DMAP (83 mg、0.68 mmol) の溶液に、DCM (10 mL) 中の無水コハク酸 (680 mg、6.8 mmol) の溶液を滴下した。得られた反応溶液を r. t. で 24 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を分取逆相 HPLC で精製して、保護された ESL3 カルボン酸 (800 mg) を白色固体として得た。

【0404】

保護されたリンカー SSL1 リンカー基部分の合成

【化175】

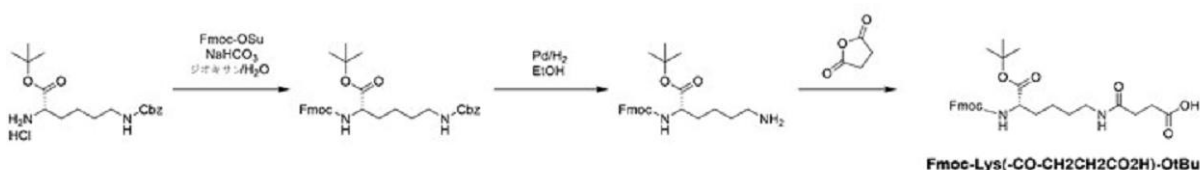


H<sub>2</sub>O (10 mL) 中の 2, 2'-ジチオビス (エチルアミン) 二塩酸塩 (2.25 g、10 mmol) の溶液に、0°C で NaHCO<sub>3</sub> (2.52 g、30 mmol) を加えた。得られた溶液を 10 分間攪拌した後、ジオキサン (100 mL) 及び無水コハク酸 (1 g、10 mmol) を加えた。反応混合物を r. t. で 16 時間攪拌した後、DMF (10 mL) 中の Fmoc-OSu (3.4 g、10 mmol) 及び DIEA (3.3 mL) の溶液を、0°C で滴下した。最終反応混合物を r. t. で 2 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈した。有機相を H<sub>2</sub>O (100 mL) で 3 回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥した後、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製し、SSL1 (1.5 g) を白色固体として得た。

【0405】

例示的リンカー Fmoc-Lys (-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H) -OtBu 断片の合成

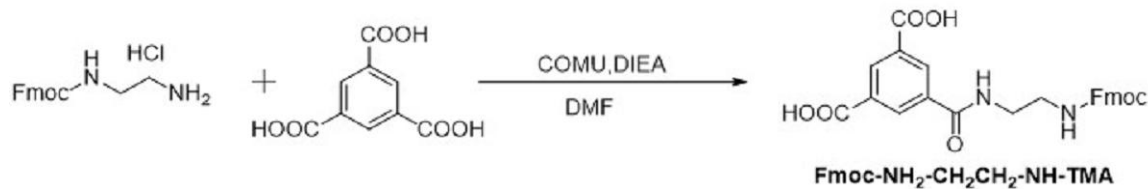
【化176】



H-Lys (Cbz) -OtBu · HCl (5 g、13.5 mmol)、Fmoc-OSu (3.8 g、11.25 mmol)、及び NaHCO<sub>3</sub> (3.4 g、40.5 mmol) の、ジオキサン (45 mL) 及び H<sub>2</sub>O (15 mL) 中溶液を、r. t. で 2 時間攪拌した。混合物を EA (50 mL) で 3 回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、Fmoc-Lys (Cbz) -OtBu (6.5 g、95% 収率) を白色固体として得た。Fmoc-Lys (Cbz) -OtBu (3.0 g、5.4 mmol) の EtOH (20 mL) 及び AcOH (2 mL) 溶液に、水素雰囲気下、Pb/C (150 mg) を加えた。混合物を 40°C で 1 時間攪拌し、ろ過し、濾液を濃縮して、Fmoc-Lys-OtBu (2.0 g) を固体として得た。DCM (20 mL) 中の Fmoc-Lys-OtBu (2.7 g、4.8 mmol) 及び無水コハク酸 (0.48 g、4.8 mmol) の溶液に、DIEA (1.24 g、9.6 mmol) を加えた。得られた混合物を r. t. で 2 時間攪拌した後、濃縮し、分取逆相 HPLC で精製して、Fmoc-Lys (-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H) -OtBu (800 mg) を白色固体として得た。

【0406】

例示的リンカー  $\text{Fmoc-NH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH-TMA}$  断片の合成  
【化 177】



モノ-Fmocエチレンジアミン塩酸塩 (2.0 g, 6.2 mmol) の DMSO (30 mL) 溶液に、トリメシン酸 (TMA) (1.36 g, 6.6 mmol)、COMU (3.2 g, 7.4 mmol) 及び DIEA (3.2 g, 24.8 mmol) を加えた。反応混合物を r. t. で 4 時間攪拌し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、H<sub>2</sub>O (100 mL) で 3 回抽出した。合わせた H<sub>2</sub>O 相に塩酸 (aq.) を加えて pH を 6 に調整し、生成物を沈殿させた。固体をろ過して集め、H<sub>2</sub>O (100 mL) で 3 回洗浄し、Fmoc-NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-TMA (1.0 g) を白色固体として得た。

【0407】

i i) ペプチド合成及び特性評価  
固相ペプチド合成プロトコル

使用した樹脂は、Wang 樹脂 (負荷量 1.1 mmol/g) である。使用した Fmoc 保護アミノ酸誘導体は、特に断りのない限り、標準的に推奨されているものである：Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Arg (Pbf)-OH、Fmoc-Asn (Trt)-OH、Fmoc-Asp (OtBu)-OH、Fmoc-Cys (Trt)-OH、Fmoc-Gln (Trt)-OH、Fmoc-Glu (OtBu)-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His (Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Lys (Boc)-OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Ser (tBu)-OH、Fmoc-Thr (tBu)-OH、Fmoc-Trp (Boc)-OH、Fmoc-Tyr (tBu)-OH、Fmoc-Val-OH、Fmoc-Lys (Mtt)-OH、Fmoc-8-アミノ-3, 6-ジオキサオクタン酸 (Fmoc-OEG-OH)、Fmoc-トラネキサム酸 (Fmoc-Trx-OH)、Fmoc-Glu-OtBu、Fmoc-3-(2-ナフチル)-L-アラニン (Fmoc-2-Nal-OH) など。その他の試薬としては、DOTA-トリス (tert-ブチルエステル)、パルミチン酸、オクタデカン二酸モノ-tert-ブチルエステル、エイコサン二酸モノ-tert-ブチルエステルなどが使用された。

【0408】

[Glu (tBu) - OtBu] - 尿素 - Lys - Wang 樹脂の調製

10

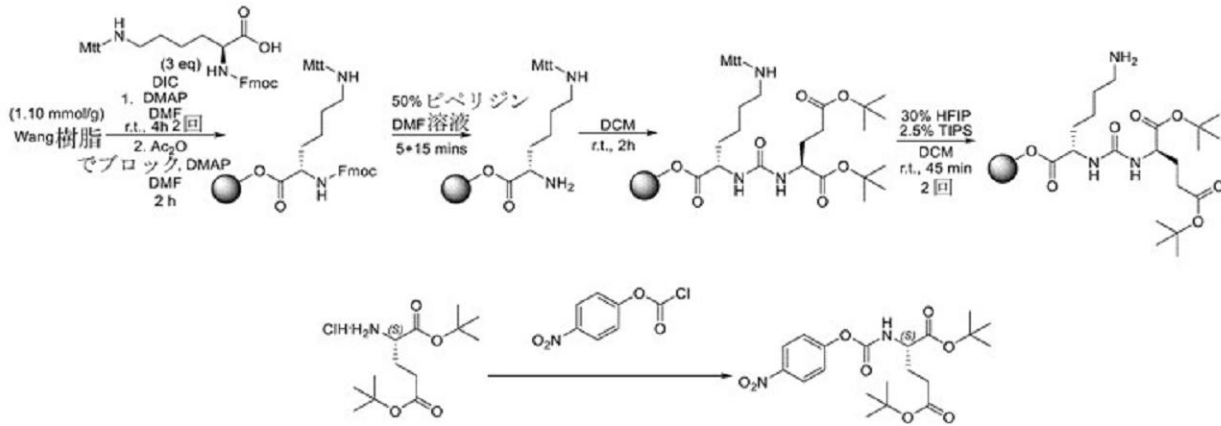
20

30

40

50

## 【化 1 7 8】



Wang樹脂（負荷量1.1mmol/g, 5.0mmol）を、SPPS反応容器中で、N<sub>2</sub>バブリングしながらDCM（50mL）で30分間膨潤させた。樹脂を排出し、DMF（50mL）で3回洗浄した。別のフラスコで、DMF（60mL）中のFmoc-Lys(Mtt)-OH（15mmol）、DIC（15mmol）及びDMAP（0.5mmol）の混合物を室温で15分間攪拌した後、上記の反応容器に移した。得られた混合物をN<sub>2</sub>で4時間バブリングした後、排出し、DMF（50mL）で6回洗浄し、続いてDMF（60mL）、無水酢酸（50mmol）及びDMAP（0.50mmol）を加えた。得られた混合物をN<sub>2</sub>で2時間バブリングした後、排液し、樹脂をDMF（50mL）で6回洗浄した。Fmocを除去するため、得られた樹脂をDMF（60mL）中の20%ピペリジンで10分間処理し、このステップを1回繰り返した。得られた樹脂をDMF（50mL）で6回洗浄した。別のフラスコに、0℃で、DCM（80mL）中のL-グルタミン酸ジ-tert-ブチルエステル塩酸塩（3.1g, 10.5mmol）、及び4-ニトロフェニルクロロホルメート（2g, 10mmol）の溶液に、DIEA（3.65mL, 21mmol）を滴下した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した後、室温に温め、さらに30分間攪拌した後、上記のSPPS反応容器に移した。反応混合物をN<sub>2</sub>バブリングで1時間攪拌した後、樹脂を排出し、DMF（50mL）で6回洗浄した。Mtt基を除去するために、樹脂をDCM（60mL）中の30%HFIP/2.5%TIPS溶液で45分間、N<sub>2</sub>バブリングしながら処理した。このステップを1回繰り返し、最終樹脂をDMF（50mL）で6回洗浄し、PSMA結合ペプチドを組み立てる出発樹脂として使用した。

## 【0409】

標準的な固相ペプチド合成：

組み立てプロトコル

合成はFmocベースの化学反応を用いて手作業で行った。段階的組み立ては、以下の手順で行った：

- 1) 樹脂をDCMとDMFで予備膨潤させる。
- 2) 20%ピペリジンでFmoc基を除去する（10分の処理を2回）。
- 3) 樹脂をDMFで洗浄し、ピペリジンを除去する。
- 4) Fmoc-アミノ酸（1mmol）、PyBOP（1mmol）、HOBt（0.2mmol）及びDMF（5mL）を、0.20mmolの樹脂を含む反応容器に添加し、続いてDIEA（2mmol）を添加し、得られた混合物を窒素バブリングで1～2時間混合する。
- 5) 樹脂を排出し、DMFで洗浄する。
- 6) 必要に応じて、N-ε-リジンMtt保護基は、樹脂をDCM中の30%（v/v）HFIPで1時間処理を2回することで除去できる。樹脂を排出し、それをDCM及びDMFで洗浄する。

7) 必要に応じて、リンカー  $\text{Fmoc-NHCH}_2\text{CH}_2\text{-NH-TMA}$  を、DMF 中で DIC 及び HOSu と 1 : 2 : 2 のモル比で混合し、最終濃度 0.20 M とし、室温で 4 時間攪拌することにより、予備活性化した。活性化されたリンカー (0.25 eq. 樹脂置換) をペプチジル樹脂に移し、混合物を N2 バブリングしながら 1 時間攪拌した。このステップを 2 回繰り返し、それぞれ 0.125 eq. (樹脂置換量に対して) の活性化リンカーを用いた。

8) それぞれ DMF (3 回)、DCM (3 回)、MeOH (3 回) で最終洗浄した。

#### 【0410】

##### 樹脂開裂条件及び精製

固相ペプチド組立て完了後、樹脂を DCM で洗浄し、TFA / TIS / H<sub>2</sub>O (95 : 2.5 : 2.5、v / v / v) で 1.5 ~ 3 時間処理した。樹脂をろ過し、TFA で 1 回洗浄し、合わせた濾液をメチル tert-ブチルエーテル (MTBE) で処理し、粗ペプチドを溶液から沈殿させた。沈殿物を遠心分離で回収し、ジエチルエーテルで 3 回洗浄した後、最小量の DMF に溶解して透明な溶液とした。粗ペプチドの DMF 溶液を、C18-逆相カラムを用いた逆相分取 HPLC (Waters Delta Prep 4000) で精製した。移動相 A : 0.1% TFA H<sub>2</sub>O ; B : 0.1% TFA アセトニトリル (ACN)。関連する分画を分析 UPLC で分析した。純粋な分画をプールし、凍結乾燥した。

10

#### 【0411】

##### 溶液中でのペプチドの固相後の二量化

20

イソフタル酸を DMF 中で DIC 及び HOSu と 1 : 2 : 2 のモル比で最終濃度 0.20 M まで混合して予備活性化し、室温で 4 時間攪拌した。活性化イソフタル酸 (1.0 eq.) を、DIEA (5 eq.) を加えた DMSO 中のペプチド (2.2 eq.) 溶液に移し、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。逆相 HPLC 精製に供する前に、反応混合物に濃 NH<sub>4</sub>OH 溶液を 1-2 滴加えた。

#### 【0412】

##### LC-MS 条件

装置 : Agilent prime-6125B\_2 LCMS。

カラム : Boltimate EXT C18 CoreShell 4.6 × 50 mm、2.7 μm。

30

検出 : UV (254 nm、214 nm、280 nm) 及び MS (ESI, 100 ~ 1000 amu)。

移動相 : A : H<sub>2</sub>O (0.05% ギ酸) ; B : ACN (0.05% ギ酸)。

流速 : 2.0 mL / min。

カラム温度 : 45 °C。

グラジエント : 1.5 分以内に 10% から 95% B、その後 95% B で 1.0 分。

#### 【0413】

##### 分析用 HPLC 条件

装置 : WATERS ARC UPLC。

カラム : XBridge BEH ペプチド BEH C18、3.5 μm、2.1 mm × 150 mm。

40

検出 : UV 254 nm、214 nm、280 nm。

移動相 : A : H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) ; B : ACN (0.1% TFA)。

カラム温度 : 40 °C。

流速 : 0.6 mL / min。

グラジエント :

【表 2】

| 時間 (分) | 0  | 1  | 11 | 13 | 13.5 | 15 |
|--------|----|----|----|----|------|----|
| A%     | 90 | 90 | 5  | 5  | 90   | 90 |
| B%     | 10 | 10 | 95 | 95 | 10   | 10 |

## 【0414】

i i i) 放射化学的手法

## 125I-錯体合成

38  $\mu$ L の例示化合物または比較化合物の溶液 (100 mM pH 7.5 リン酸ナトリウム中に 20  $\mu$ M) に、Na <sup>125</sup>I 溶液 (2.0 mCi、Perkin Elmer) を加えた後、14  $\mu$ L のクロミン-T 溶液 (100 mM pH 7.5 リン酸ナトリウム中に 500  $\mu$ M) を加えた。得られた溶液をよく混合し、室温で 5 分間放置した後、2  $\mu$ L のアスコルビン酸ナトリウム溶液 (新鮮な、H<sub>2</sub>O 中 50 mM) を加えた。得られた粗生成物を室温で 2 分間混合した後、精製のために Oasis HLB カートリッジ (10 mg) にロードした。カートリッジをまず 0.80 mL  $\times$  3 の H<sub>2</sub>O で洗浄し、生成物を 0.40 mL  $\times$  3 の 80% 水性エタノールで溶出した。画分は、移動相としてメタノール及び 1 M 酢酸アンモニウム (v/v: 4:1) を用い、ポリアミドフィルム上の放射性 TLC で分析し、Mini Scan (Eckert & Ziegler Radiopharma Inc.) で検出した。選択された画分をプールし、1% BSA と 5 mg/mL のアスコルビン酸ナトリウム含有 pH 7.5 100 mM リン酸ナトリウム緩衝液で希釈し、最終活性を約 50~100  $\mu$ Ci/mL とした。分取した生成物は、放射性リガンド結合アッセイに使用するまで -80°C で保存し、合成後 4 週間で失効させた。

10

20

## 【0415】

上記のプロトコルを用いて <sup>125</sup>I-C-8 錯体を調製した。

## 【0416】

## 177Lu 錯体合成

0.5 M の NaOAc 緩衝液 (20~50  $\mu$ L、pH=4.5) に、DMSO ストック溶液 (2000  $\mu$ M) 中の例示化合物または比較化合物 4  $\mu$ L、及び 2 mCi の <sup>177</sup>Lu (ITM Isotope Technologies、Munich) を加え、得られた混合物を 95°C で 15 分間加熱した。得られた生成物を放射性 TLC 及び radio-HPLC (カラム: Shim-pack GIST、5  $\mu$ m、4.6  $\times$  150 mm; 緩衝液 A: 0.2% ギ酸 H<sub>2</sub>O; 緩衝液 B: 0.1% ギ酸アセトニトリル; 流速: 1 mL/min; グラジエント: 0-5 分: 10% B から 95% B; その後 5-8 分: 95% B) で分析した。

30

## 【0417】

上記と同様のプロトコルを用いて、本出願の <sup>177</sup>Lu 錯体を調製した。

## 【0418】

## 式 I の例示的化合物の合成

以下の式 I の例示的化合物を上記の方法で調製した：。

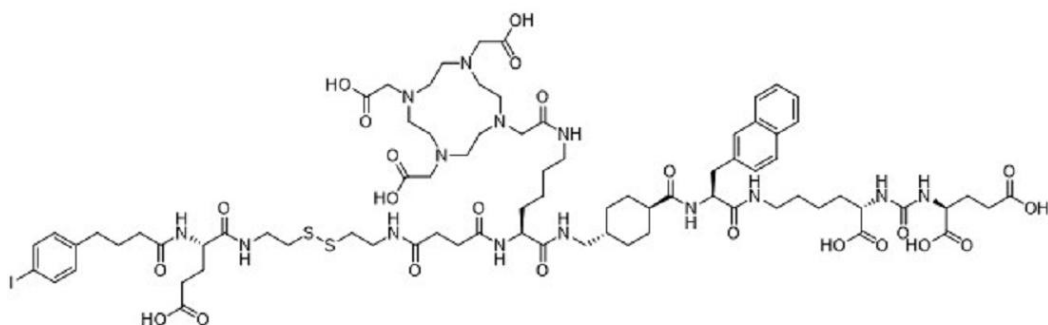
40

## 【0419】

実施例 1: 4pIBA-Glu-SSL1-Lys (DOTA)-Trx-2NaLeuKuE (I-1)

50

## 【化 1 7 9】



10

分子量（平均）計算値：1805.86 g/mol。

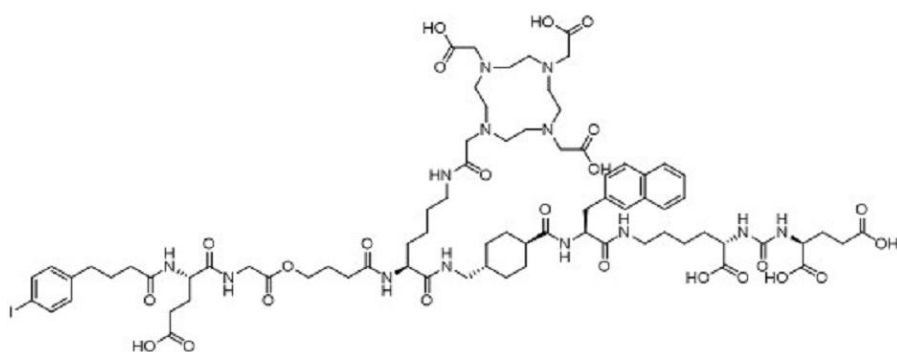
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：903.3；(M+3H)<sup>3+</sup>：602.8。

UPLC（214 nm）による純度：98.8%。

## 【0420】

実施例 2：4pIBA-Glu-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (I-2)

## 【化 1 8 0】



20

分子量（平均）計算値：1714.67 g/mol。

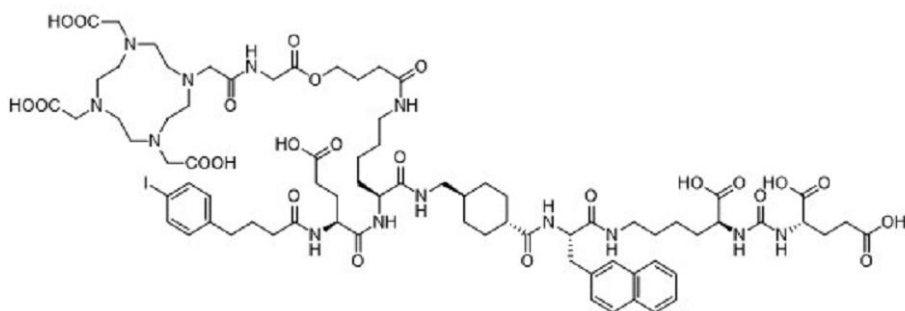
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：858.3；(M+3H)<sup>3+</sup>：572.5。

UPLC（214 nm）による純度：97.4%。

## 【0421】

実施例 3：4pIBA-Glu-Lys(-ESL1-DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (I-3)

## 【化 1 8 1】



40

分子量（平均）計算値：1714.67 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：858.4；(M+3H)<sup>3+</sup>：572.4。

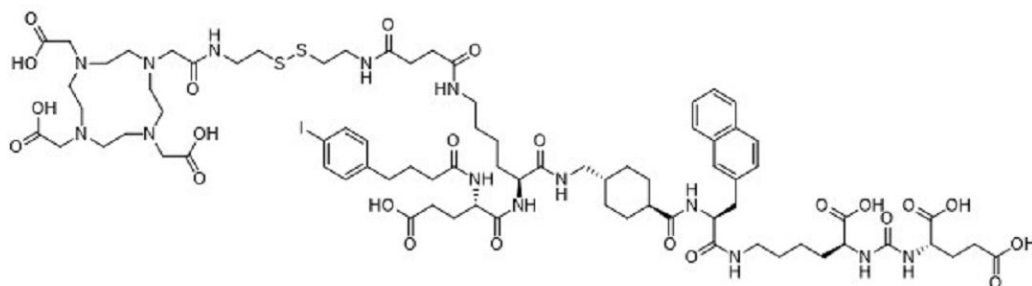
UPLC（214 nm）による純度：95.5%。

50

【0422】

実施例4：4pIBA-Glu-Lys(-SSL1-DOTA)-Trx-2Nal-eKuE、(I-4)

【化182】



10

分子量(平均)計算値：1805.86 g/mol。

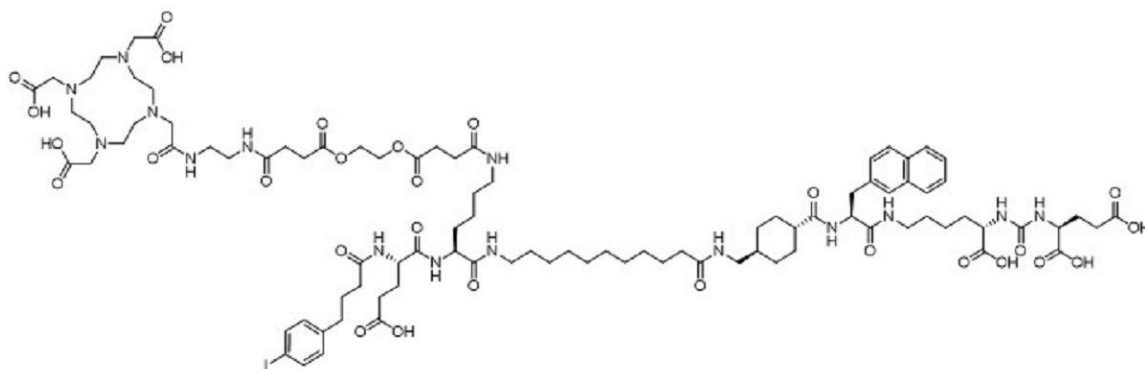
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：903.8；(M+3H)<sup>3+</sup>：602.8。

UPLC(214 nm)による純度：96.8%。

【0423】

実施例5：4pIBA-Glu-Lys(-ESL2-DOTA)-Aun-Trx-2Nal-eKuE (I-5)

【化183】



30

分子量(平均)計算値：2041.1 g/mol。

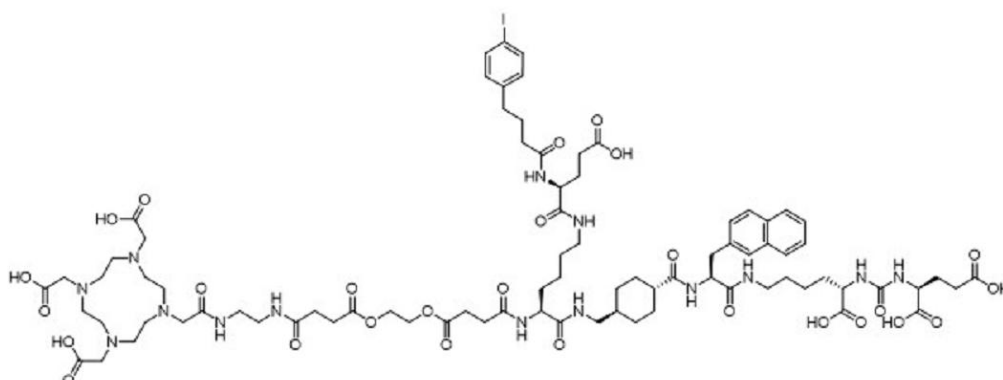
LC-MSによる測定：(M+3H)<sup>3+</sup>：681.2。

UPLC(214 nm)による純度：98.3%。

【0424】

実施例6：DOTA-ESL2-Lys(-Glu-4pIBA)-Trx-2Nal-eKuE (I-6)

【化184】



40

50

分子量（平均）計算値：1857.81 g/mol。

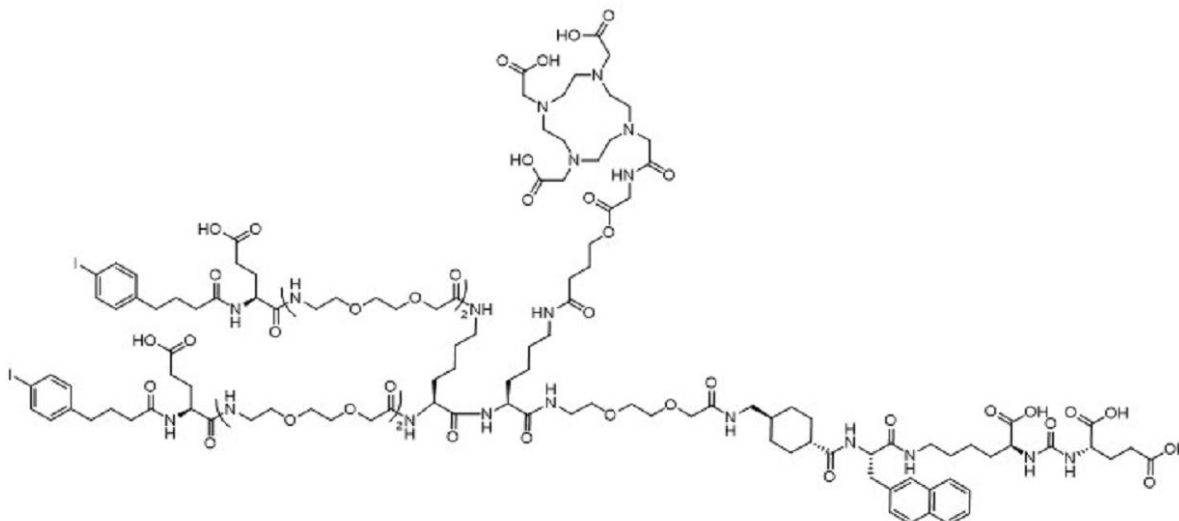
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：929.8；(M+3H)<sup>3+</sup>：620.3。

UPLC（214 nm）による純度：97.13%。

【0425】

実施例7：4pIBA-Glu-OEG-Lys(-OEG-OEG-Glu-4pIBA)-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-7)

【化185】



10

20

分子量（平均）計算値：2969.84 g/mol。

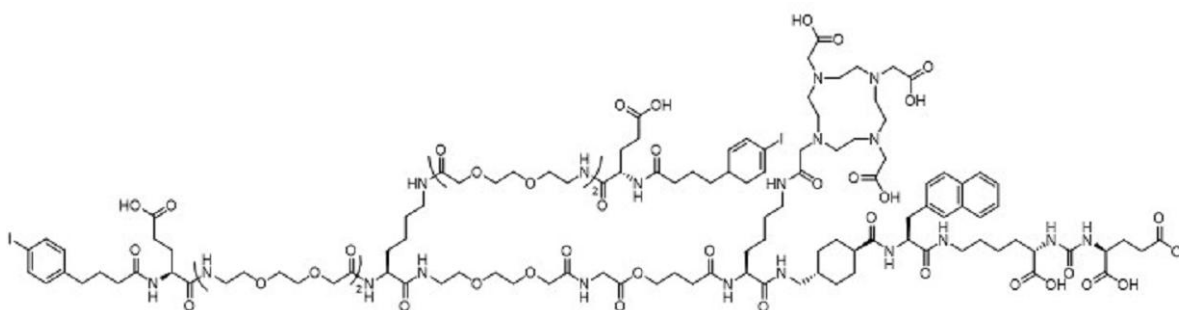
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1486.4；(M+3H)<sup>3+</sup>：991.6。

UPLC（214 nm）による純度：98.7%。

【0426】

実施例8：4pIBA-Glu-OEG-Lys(-OEG-OEG-Glu-4pIBA)-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE(I-8)

【化186】



40

分子量（平均）計算値：2969.84 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1485.5；(M+3H)<sup>3+</sup>：990.5。

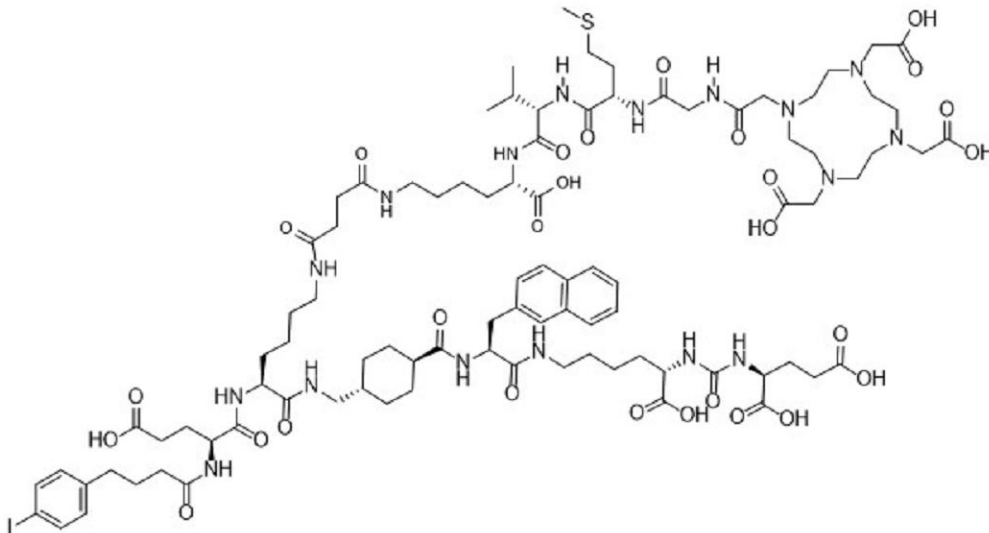
UPLC（214 nm）による純度：98.9%。

【0427】

実施例9：4pIBA-Glu-Lys[-Suc-eLys-Val-Met-Gly-DOTA]-Trx-2Nal-eKuE(I-9)

50

【化 1 8 7】



10

分子量（平均）計算値：2087.16 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1044.4；(M+3H)<sup>3+</sup>：696.5。

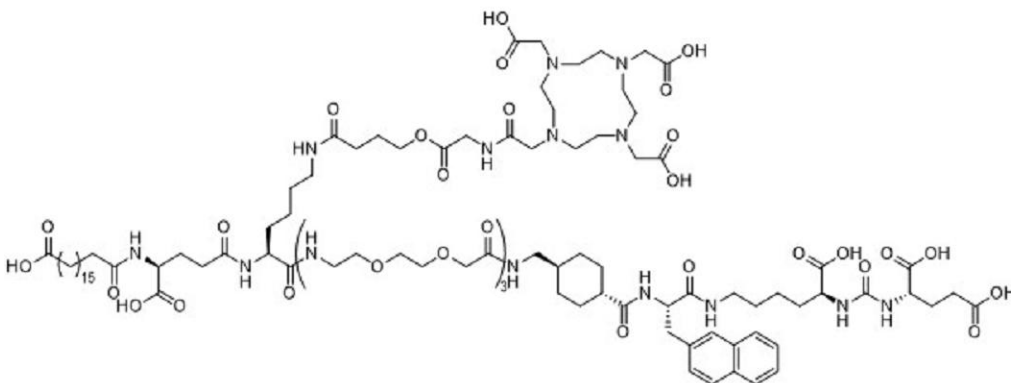
UPLC(214 nm)による純度：96.5%。

20

【0428】

実施例10：HO-C18-gGlu-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-10)

【化 1 8 8】



30

分子量（平均）計算値：2174.51 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+3H)<sup>3+</sup>：725.7；(M+4H)<sup>4+</sup>：544.6。

UPLC(214 nm)による純度：97.1%。

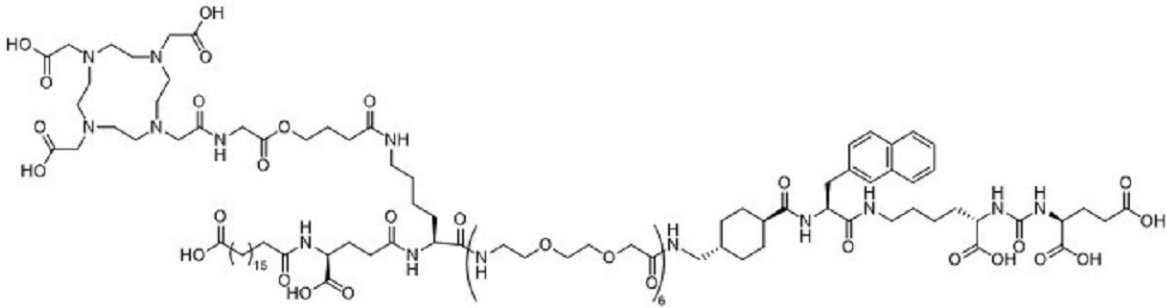
40

【0429】

実施例11：HO-C18-gGlu-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-11)

50

## 【化 1 8 9】



10

分子量（平均）計算値：2610.00 g/mol。

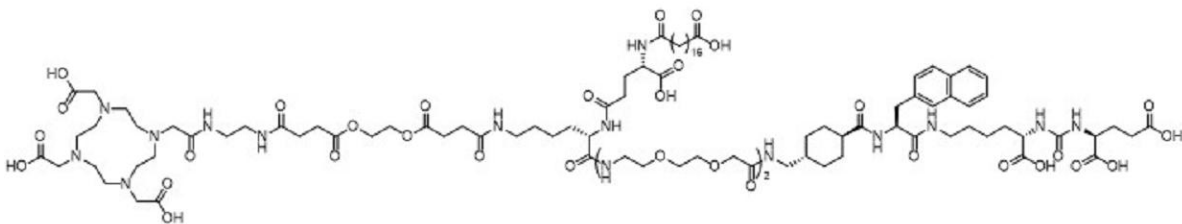
LC-MSによる測定：(M+3H)<sup>3+</sup>: 870.7；(M+4H)<sup>4+</sup>: 653.4；(M+5H)<sup>5+</sup>: 523.0。

UPLC（214 nm）による純度：100%。

## 【0430】

実施例 12：HO-C18-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-12)

## 【化 1 9 0】



20

分子量（平均）計算値：2172.50 g/mol。

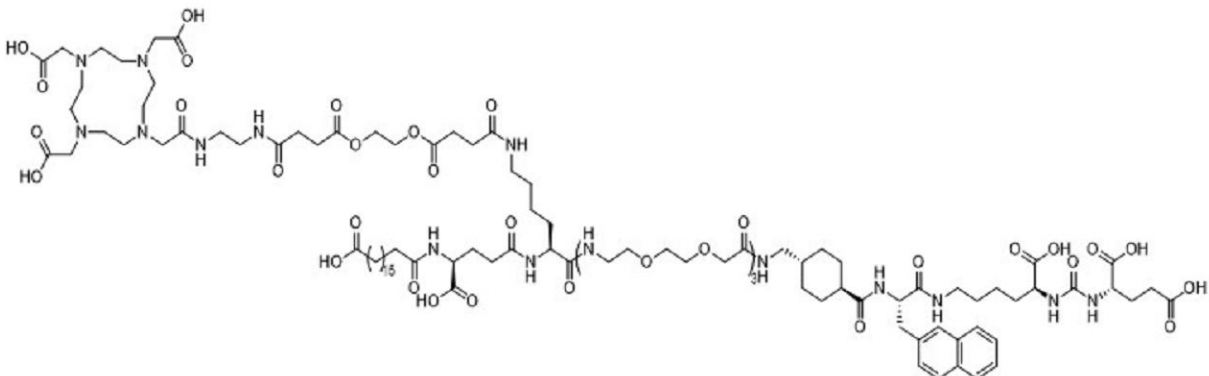
LC-MSによる測定：(M+3H)<sup>3+</sup>: 724.9；(M+4H)<sup>4+</sup>: 544.0。

UPLC（214 nm）による純度：95.3%。

## 【0431】

実施例 13：HO-C18-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-13)

## 【化 1 9 1】



40

分子量（平均）計算値：2317.55 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>: 1159.3；(M+3H)<sup>3+</sup>: 773.3；(M+4H)<sup>4+</sup>: 580.4。

UPLC（214 nm）による純度：96.6%。

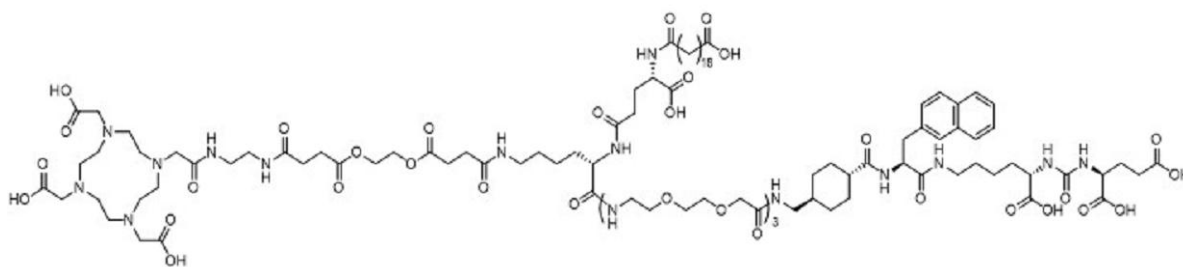
## 【0432】

実施例 14：HO-C20-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG

50

**G-Trx-2Nal-eKuE (I-14)**

【化192】



10

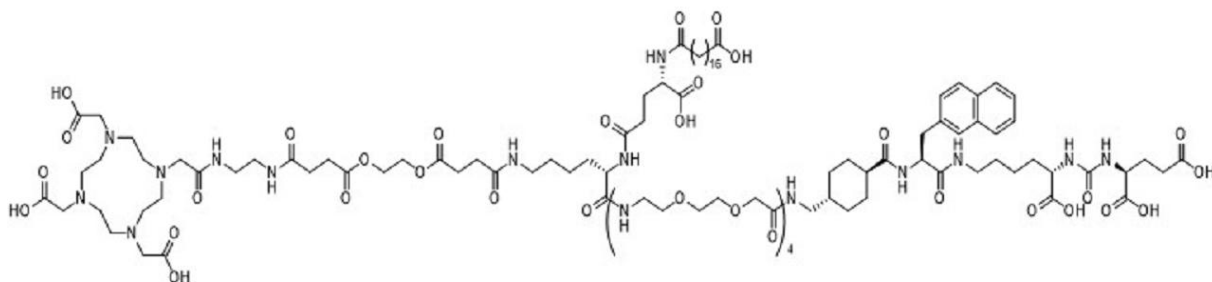
分子量 (平均) 計算値:  $2345.71 \text{ g/mol}$ 。LC-MSによる測定:  $(M+2H)^{2+}: 1173.6$ ;  $(M+3H)^{3+}: 782.6$ ;  $(M+4H)^{4+}: 587.3$ 。

UPLC (214 nm) による純度: 99.2%。

【0433】

**実施例15: HO-C18-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-15)**

【化193】



20

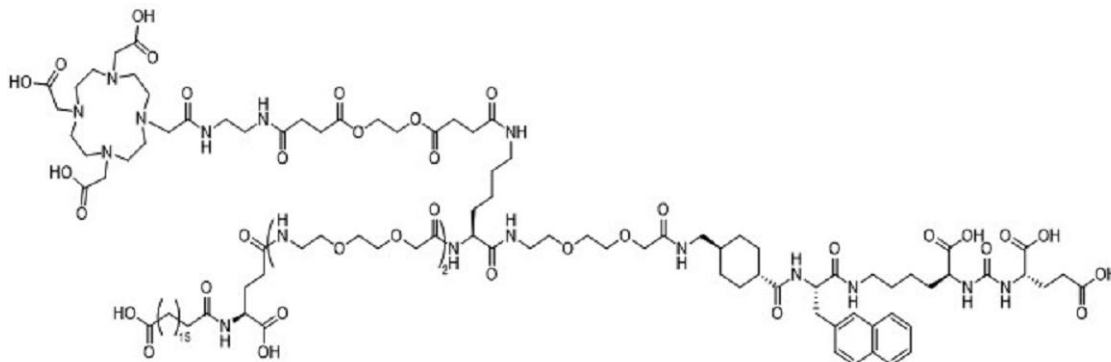
分子量 (平均) 計算値:  $2462.81 \text{ g/mol}$ 。LC-MSによる測定:  $(M+2H)^{2+}: 1232.0$ ;  $(M+3H)^{3+}: 821.7$ ;  $(M+4H)^{4+}: 616.6$ 。

UPLC (214 nm) による純度: 99.6%。

【0434】

**実施例16: HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-16)**

【化194】



40

分子量 (平均) 計算値:  $2317.65 \text{ g/mol}$ 。LC-MSによる測定:  $(M+2H)^{2+}: 1159.3$ ;  $(M+3H)^{3+}: 773.3$ ;  $(M+4H)^{4+}: 580.4$ 。

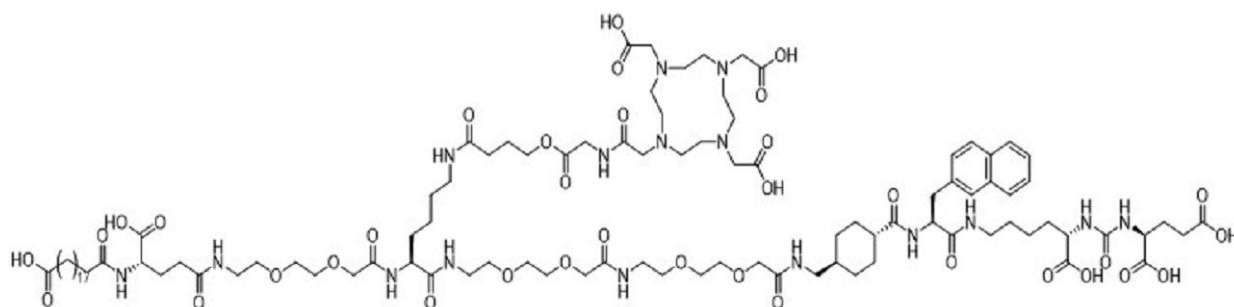
UPLC (214 nm) による純度: 96.6%。

50

【0435】

実施例 17 :  $\text{HO}-\text{C}_{20}-\text{gGlu}-\text{OEG}-\text{Lys}(-\text{ESL1}-\text{DOTA})-\text{OEG}-\text{OEG}-\text{Trx}-2\text{Nal}-\text{eKuE}(\text{I}-17)$

【化195】



10

分子量 (平均) 計算値 :  $2202.57 \text{ g/mol}$ 。

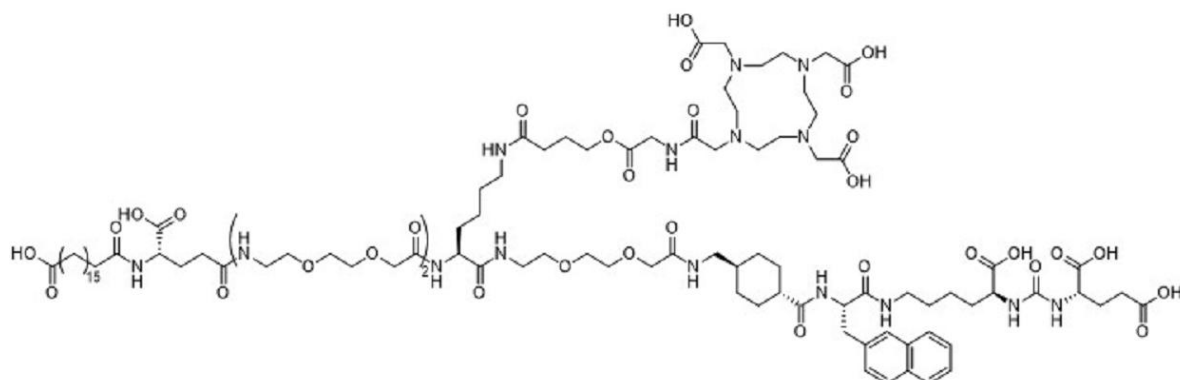
LC-MSによる測定 :  $(\text{M}+2\text{H})^{2+} : 1101.8$  ;  $(\text{M}+3\text{H})^{3+} : 735.0$  ;  $(\text{M}+4\text{H})^{4+} : 551.7$ 。

UPLC (214 nm) による純度 : 。

【0436】

実施例 18 :  $\text{HO}-\text{C}_{18}-\text{gGlu}-\text{OEG}-\text{OEG}-\text{Lys}(-\text{ESL1}-\text{DOTA})-\text{OEG}-\text{Trx}-2\text{Nal}-\text{eKuE}(\text{I}-18)$

【化196】



30

分子量 (平均) 計算値 :  $2173.51 \text{ g/mol}$ 。

LC-MSによる測定 :  $(\text{M}+2\text{H})^{2+} : 1087.8$  ;  $(\text{M}+3\text{H})^{3+} : 725.7$  ;  $(\text{M}+4\text{H})^{4+} : 544.6$ 。

UPLC (214 nm) による純度 :  $96.6\%$ 。

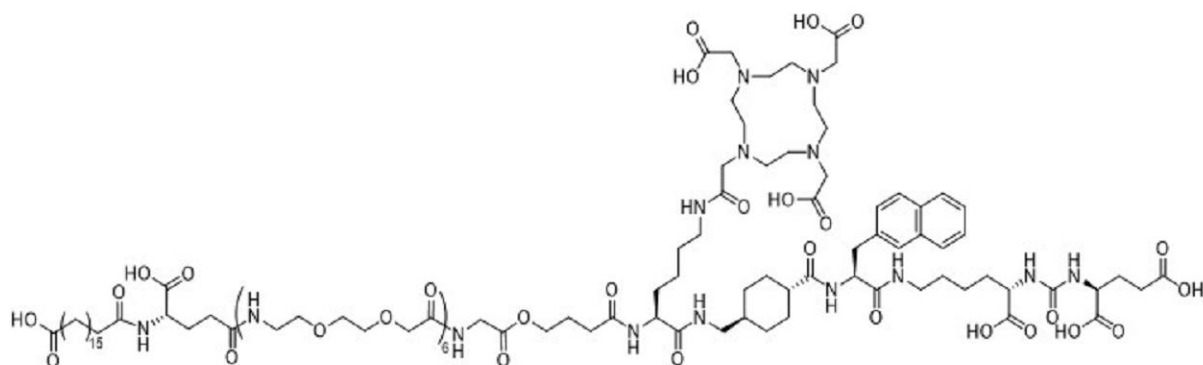
【0437】

実施例 19 :  $\text{HO}-\text{C}_{18}-\text{gGlu}-\text{OEG}-\text{OEG}-\text{OEG}-\text{OEG}-\text{ESL1}-\text{Lys}(\text{DOTA})-\text{Trx}-2\text{Nal}-\text{eKuE}(\text{I}-19)$

40

50

【化 1 9 7】



10

分子量（平均）計算値：2610.00 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1306.0；(M+3H)<sup>3+</sup>：870.7；(M+4H)<sup>4+</sup>：653.3。

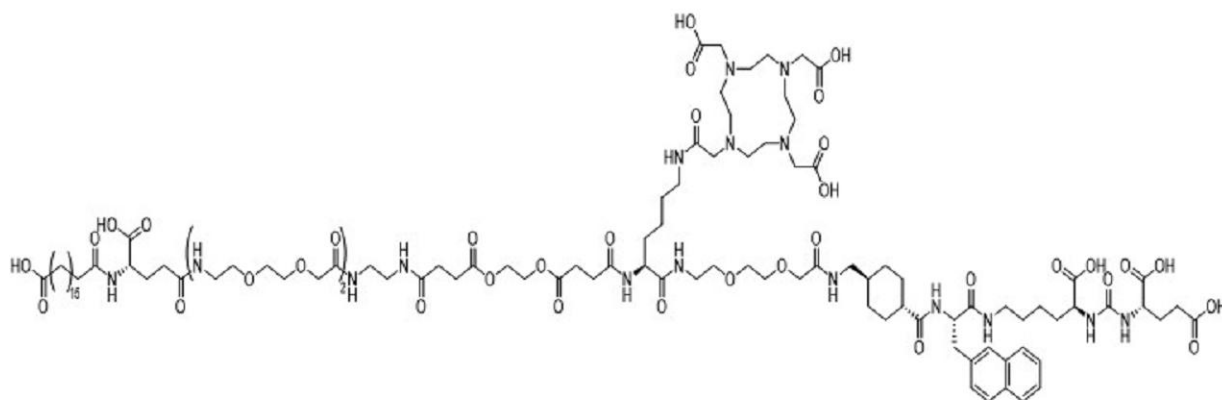
UPLC（214 nm）による純度：99.3%。

【0438】

実施例 20：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL2-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-20)

【化 1 9 8】

20



30

分子量（平均）計算値：2317.65 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1159.4；(M+3H)<sup>3+</sup>：773.4。

UPLC（214 nm）による純度：97.1%。

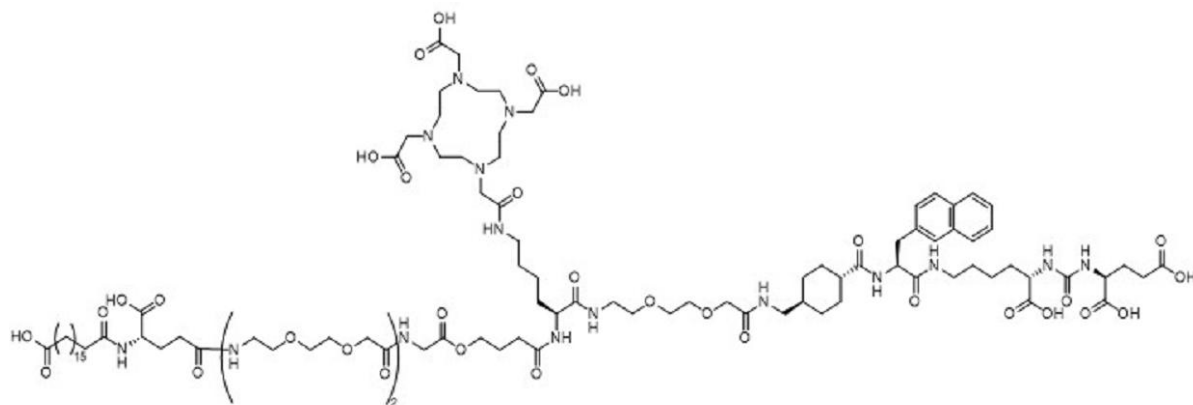
【0439】

実施例 21：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-21)

40

50

【化 1 9 9】



10

分子量（平均）計算値：2174.51 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1087.8；(M+3H)<sup>3+</sup>：725.7。

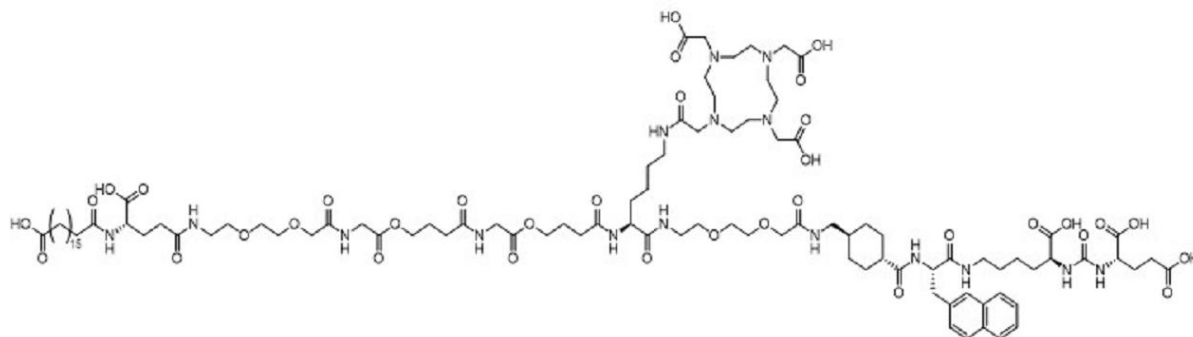
UPLC（214 nm）による純度：98.4%。

【0440】

実施例 22：HO-C18-gGlu-OEG-ESL1-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-22)

20

【化 2 0 0】



30

分子量（平均）計算値：2172.50 g/mol。

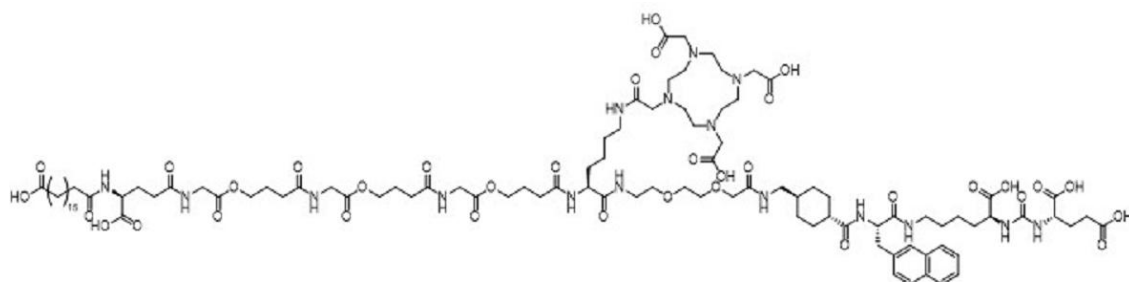
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1087.1；(M+3H)<sup>3+</sup>：725.0。

UPLC（214 nm）による純度：&gt;99.0%。

【0441】

実施例 23：HO-C18-gGlu-ESL1-ESL1-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-23)

【化 2 0 1】



40

分子量（平均）計算値：2170.48 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1086.0；(M+3H)<sup>3+</sup>：724

50

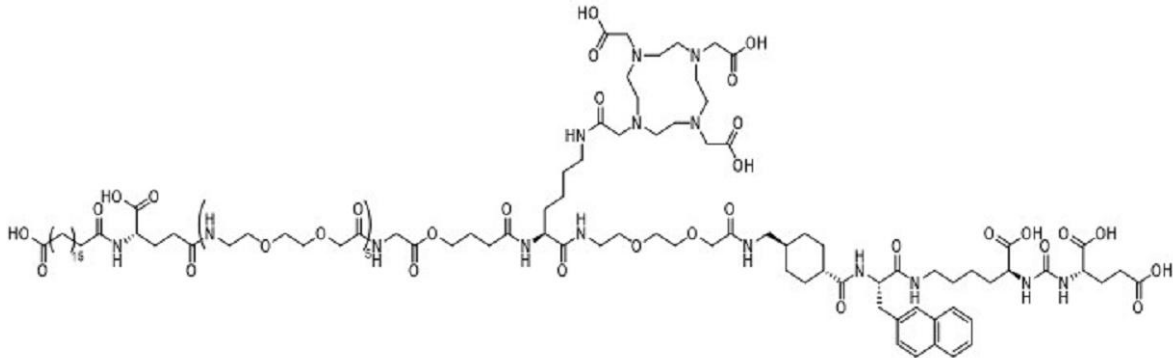
・ 4。

UPLC (214 nm) による純度：97.7%。

【0442】

実施例 24：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-OEG-ESL1-Lys (DOTA)-OEG-Trx-2NaI-eKuE (I-24)

【化202】



10

分子量 (平均) 計算値：2609.99 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1305.3；(M+3H)<sup>3+</sup>：870

.8；(M+4H)<sup>4+</sup>：653.4。

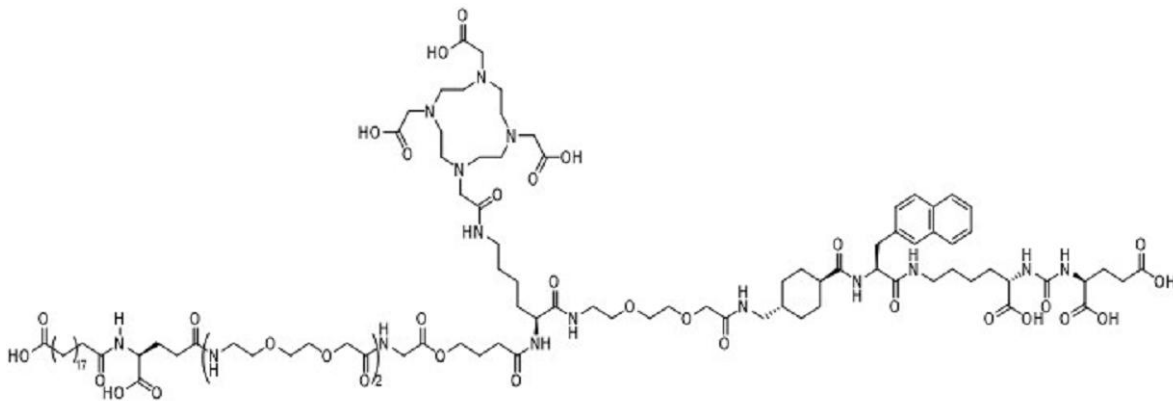
20

UPLC (214 nm) による純度：>99.0%。

【0443】

実施例 25：HO-C20-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys (DOTA)-OEG-Trx-2NaI-eKuE (I-25)

【化203】



30

分子量 (平均) 計算値：2202.57 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1101.8；(M+3H)<sup>3+</sup>：735

.0。

40

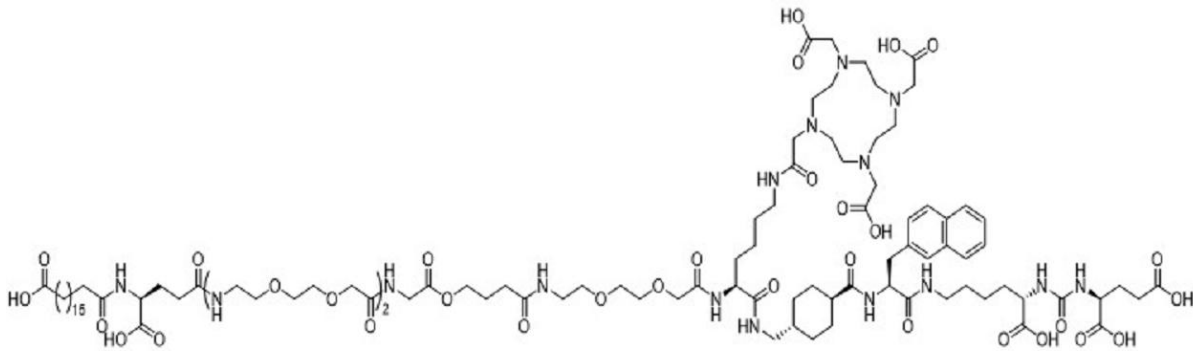
UPLC (214 nm) による純度：98.8%。

【0444】

実施例 26：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-OEG-Lys (DOTA)-Trx-2NaI-eKuE (I-26)

50

【化 2 0 4】



10

分子量（平均）計算値：2174.51 g/mol。

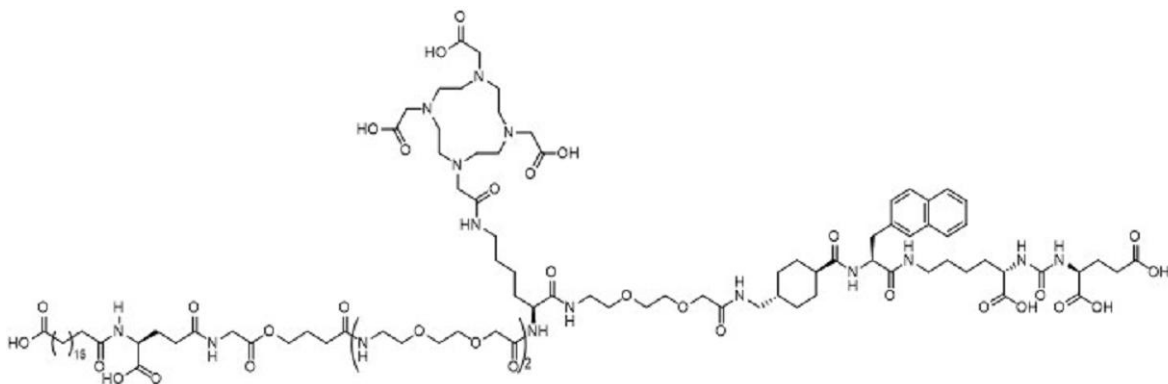
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1087.8；(M+3H)<sup>3+</sup>：725.6。

UPLC（214 nm）による純度：94.0%。

【0445】

実施例 27：HO-C18-gGlu-ESL1-OEG-OEG-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-27)

【化 2 0 5】



30

分子量（平均）計算値：2174.51 g/mol。

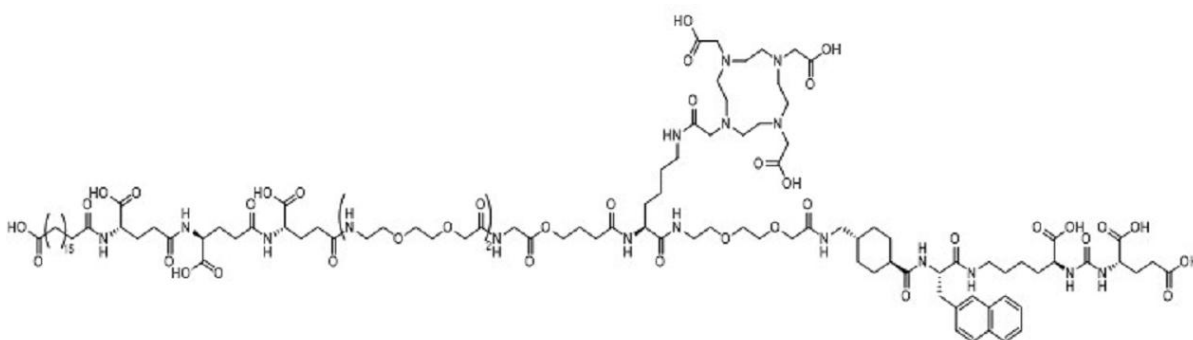
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1087.6；(M+3H)<sup>3+</sup>：725.7。

UPLC（214 nm）による純度：95.6%。

【0446】

実施例 28：HO-C18-gGlu-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-28)

【化 2 0 6】



40

分子量（平均）計算値：2432.74 g/mol。

50

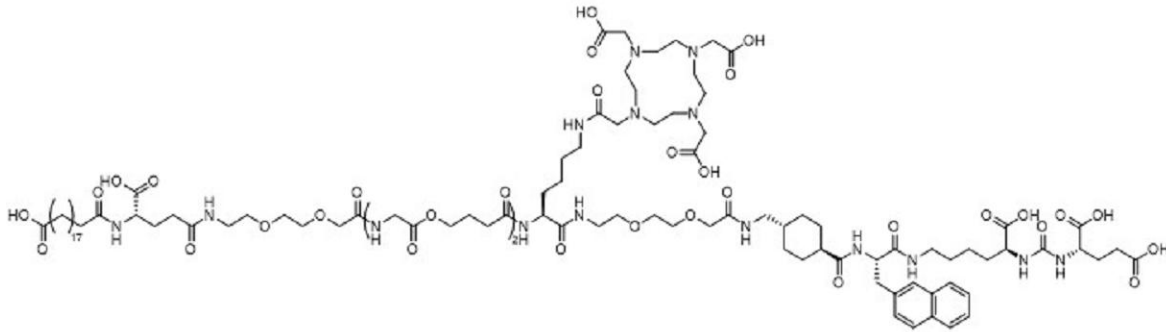
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1217.2；(M+3H)<sup>3+</sup>：811.8。

UPLC (214 nm) による純度：>99.0%。

【0447】

実施例29：HO-C20-gGlu-OEG-ESL1-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2NaI-eKuE(I-29)

【化207】



10

分子量(平均)計算値：2200.55 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1101.0；(M+3H)<sup>3+</sup>：734.3。

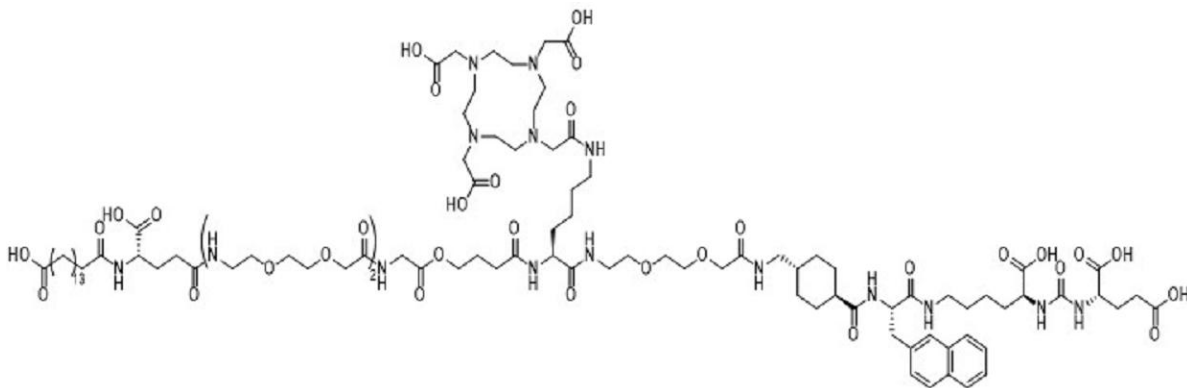
20

UPLC (214 nm) による純度：>99.0%。

【0448】

実施例30：HO-C16-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2NaI-eKuE(I-30)

【化208】



30

分子量(平均)計算値：2146.46 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1074.0；(M+3H)<sup>3+</sup>：716.6。

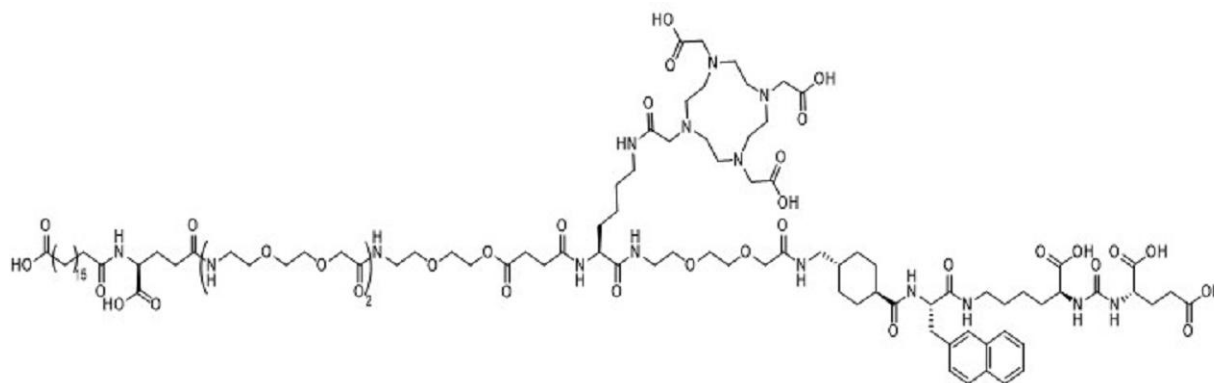
40

UPLC (214 nm) による純度：95.4%。

【0449】

実施例31：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL3-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2NaI-eKuE(I-31)

【化 2 0 9】



10

分子量（平均）計算値：2218.56 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>: 1109.8; (M+3H)<sup>3+</sup>: 740.3。

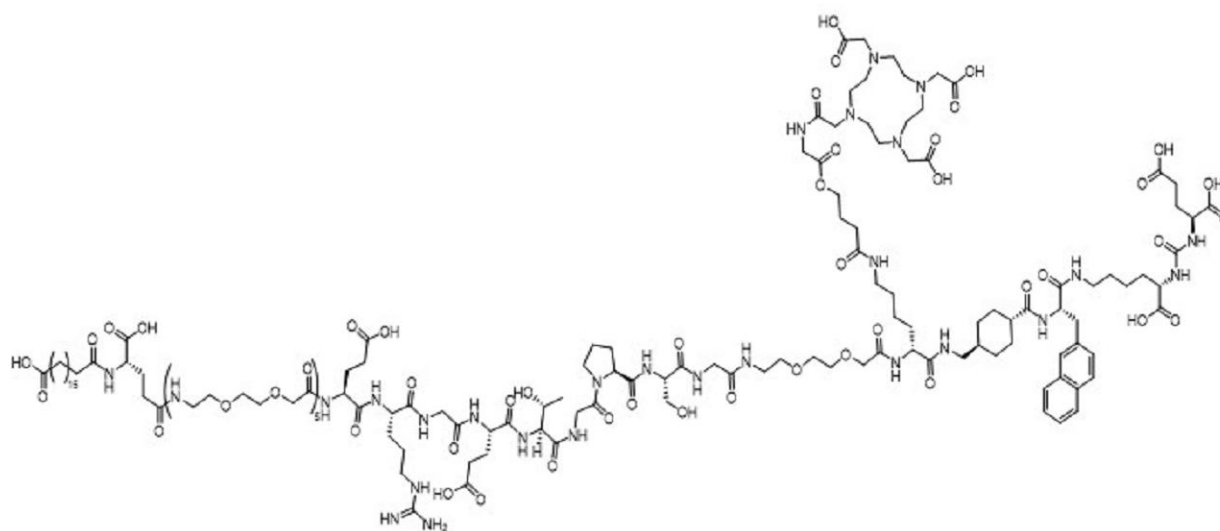
UPLC (214 nm) による純度：&gt;99.0%。

【0450】

実施例 32：(HO-C18)-gGlu-OEG-OEG-OEG-Glu-Arg-Gly-Thr-Gly-Pro-Ser-Gly-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-Trx-2Nal-eKuE(I-32)

20

【化 2 1 0】



30

分子量（平均）計算値：3480.86 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>: 1741.2; (M+3H)<sup>3+</sup>: 1160.8; (M+4H)<sup>4+</sup>: 871.0。

UPLC (214 nm) による純度：99.7%。

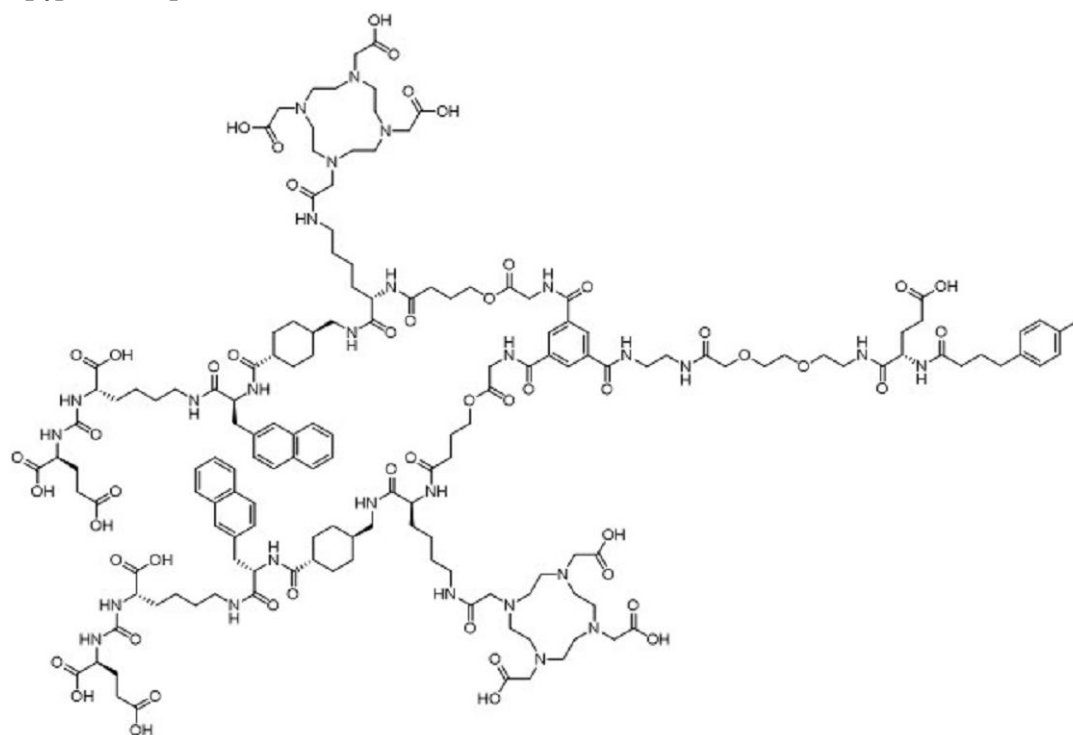
40

【0451】

実施例 33：4pIBA-Glu-OEG-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-TMA[-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE]<sub>2</sub>(I-33)

50

## 【化 2 1 1】



10

20

分子量（平均）計算値：3389.50 g/mol。

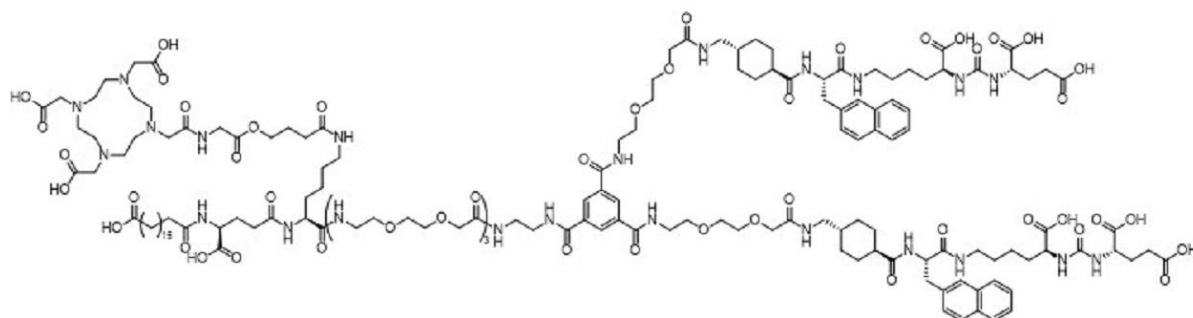
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>:1694.9；(M+3H)<sup>3+</sup>:1130.3；(M+4H)<sup>4+</sup>:848.0。

UPLC（214 nm）による純度：99.2%。

## 【0452】

実施例34：HO-C18-gGlu-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-TMA(-OEG-Trx-2NaI-eKuE)<sub>2</sub>(I-34)

## 【化 2 1 2】



30

40

分子量（平均）計算値：3336.77 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>:1670.4；(M+3H)<sup>3+</sup>:1114.0；835.7。

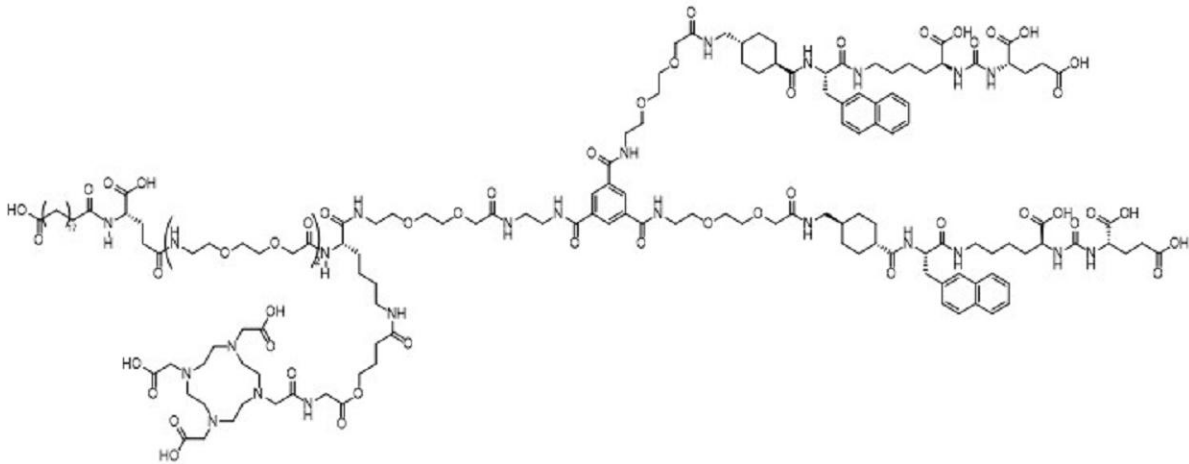
UPLC（214 nm）による純度：97.1%。

## 【0453】

実施例35：HO-C20-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-TMA(-OEG-Trx-2NaI-eKuE)<sub>2</sub>(I-35)

50

## 【化 2 1 3】



10

分子量（平均）計算値：3364.83 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1682.6；(M+3H)<sup>3+</sup>：1122.3；(M+4H)<sup>4+</sup>：842.0；(M+5H)<sup>5+</sup>：673.9。

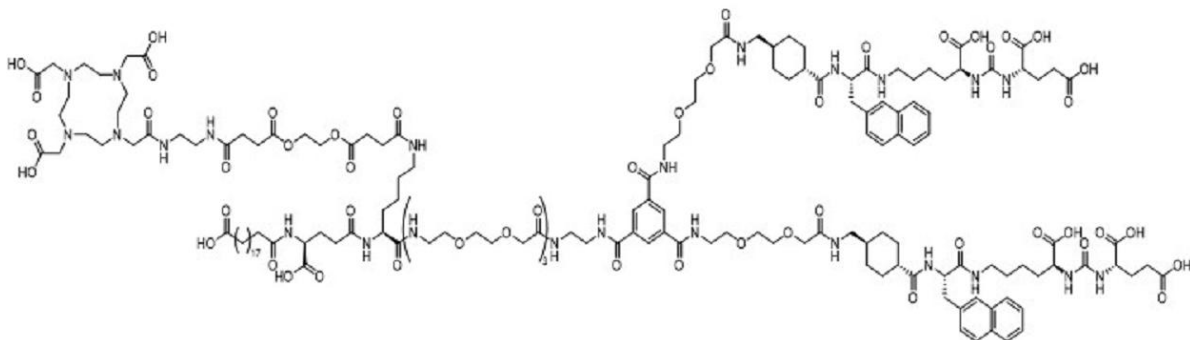
UPLC（214 nm）による純度：99.6%。

## 【0454】

実施例 36：HO-C20-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-OEG-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-TMA(-OEG-Trx-2NaI-eKuE)<sub>2</sub> (I-36)

20

## 【化 2 1 4】



30

分子量（平均）計算値：3507.97 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+3H)<sup>3+</sup>：1169.9；(M+4H)<sup>4+</sup>：877.8；(M+5H)<sup>5+</sup>：702.5。

UPLC（214 nm）による純度：99.6%。

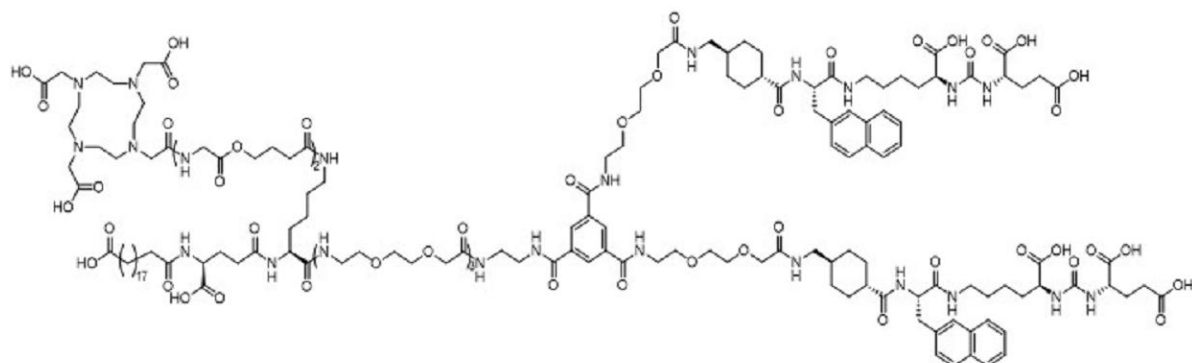
## 【0455】

実施例 37：HO-C20-gGlu-Lys(-ESL1-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-TMA(-OEG-Trx-2NaI-eKuE)<sub>2</sub> (I-37)

40

50

## 【化 2 1 5】



10

分子量（平均）計算値：3507.97 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+3H)<sup>3+</sup>：1169.9；(M+4H)<sup>4+</sup>：877.8；(M+5H)<sup>5+</sup>：702.4。

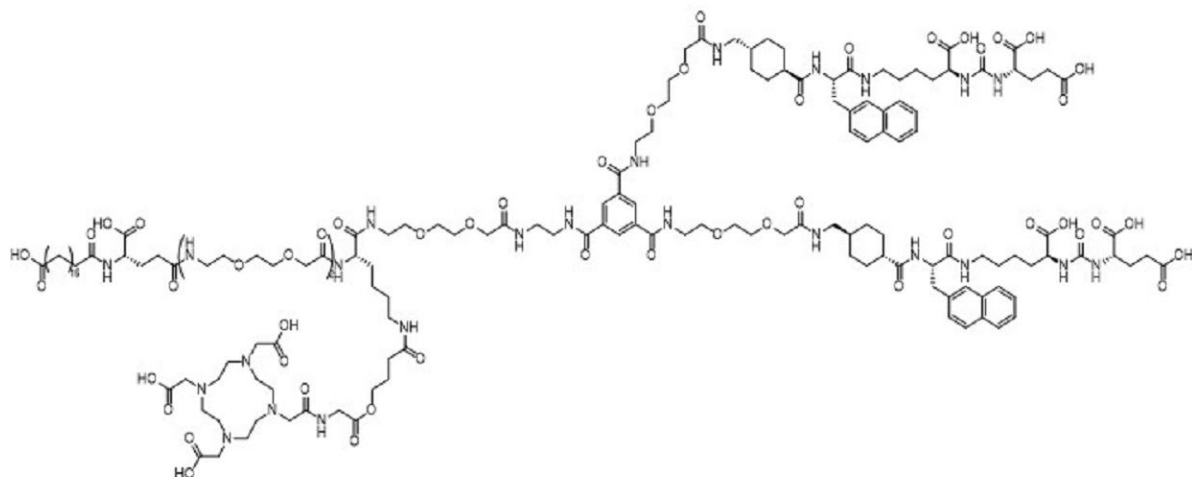
UPLC（214 nm）による純度：99.6%。

## 【0456】

実施例 38：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-TMA(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)<sub>2</sub> (I-38)

20

## 【化 2 1 6】



30

分子量（平均）計算値：3336.77 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1668.6；(M+3H)<sup>3+</sup>：1112.9；(M+4H)<sup>4+</sup>：835.0；(M+5H)<sup>5+</sup>：668.4。

UPLC（214 nm）による純度：98.9%。

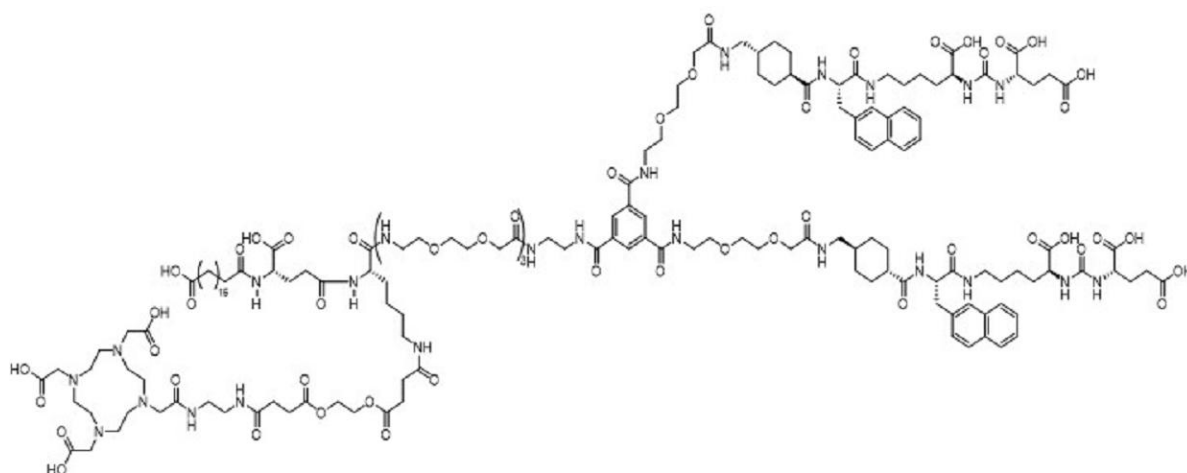
## 【0457】

実施例 39：HO-C18-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-TMA(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)<sub>2</sub> (I-39)

40

50

## 【化 2 1 7】



10

分子量（平均）計算値：3479.91 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：(M+3H)<sup>3+</sup>：1160.6；(M+4H)<sup>4+</sup>：870.8；(M+5H)<sup>5+</sup>：696.8。

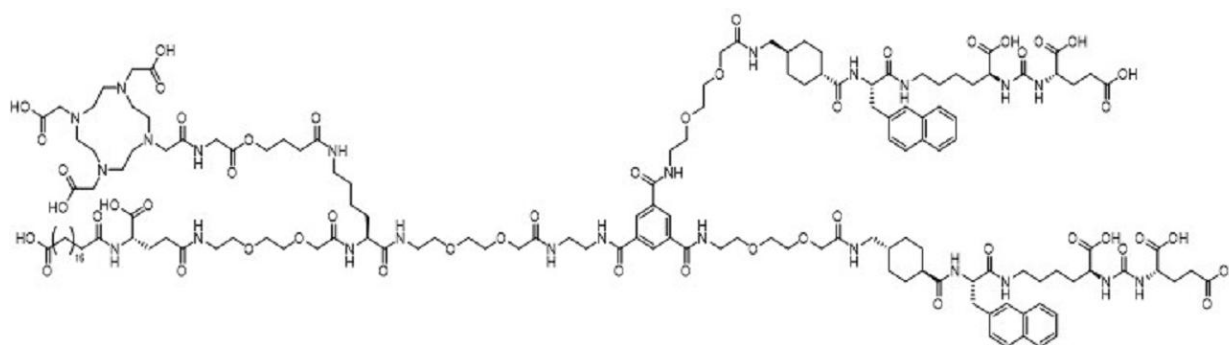
UPLC（214 nm）による純度：96.8%。

20

## 【0458】

実施例40：HO-C18-gGlu-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-TMA(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)<sub>2</sub>(I-40)

## 【化 2 1 8】



30

分子量（平均）計算値：3191.61 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1596.5；(M+3H)<sup>3+</sup>：1064.6；(M+4H)<sup>4+</sup>：798.8。

UPLC（214 nm）による純度：>99.0%。

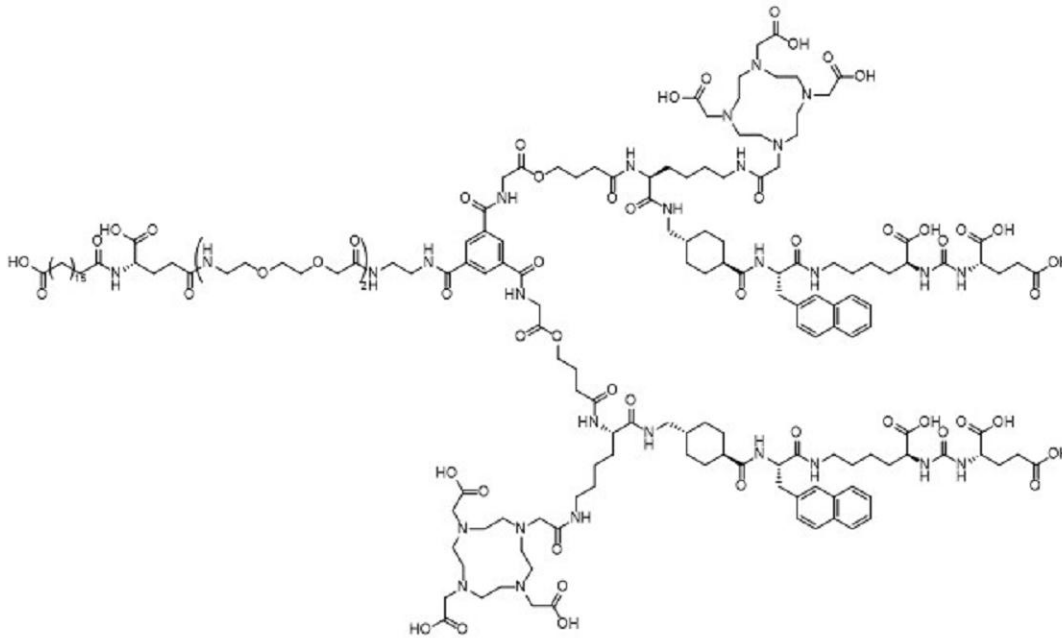
## 【0459】

実施例41：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-TMA[-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE]<sub>2</sub>(I-41)

40

50

## 【化 2 1 9】



10

分子量（平均）計算値：3559.02 g/mol。

20

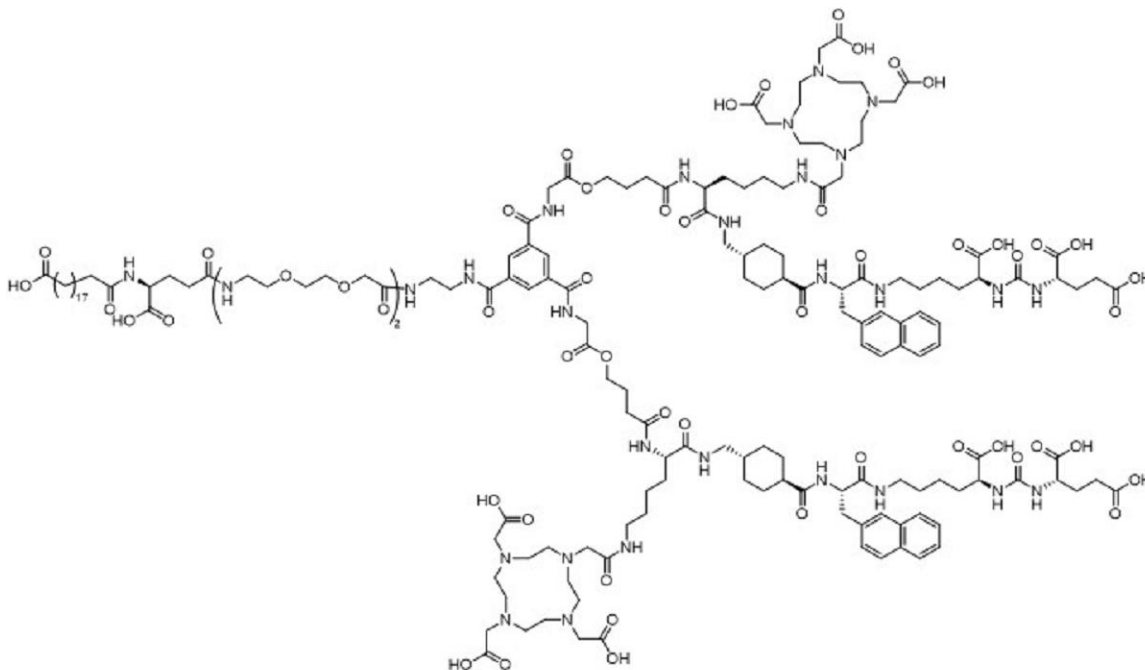
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：(M+3H)<sup>3+</sup>：1186.9；(M+4H)<sup>4+</sup>：890.4；(M+5H)<sup>5+</sup>：712.7。

UPLC (214 nm) による純度：98.2%。

## 【0460】

実施例42：HO-C20-gGlu-OEG-OEG-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-TMA [−ESL1-Lys(DOTA)−Trx-2Nal-eKuE]<sub>2</sub> (I-42)

## 【化 2 2 0】



30

40

分子量（平均）計算値：3587.07 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+3H)<sup>3+</sup>：1196.4；(M+4H)<sup>4+</sup>：897.5；(M+5H)<sup>5+</sup>：718.4。

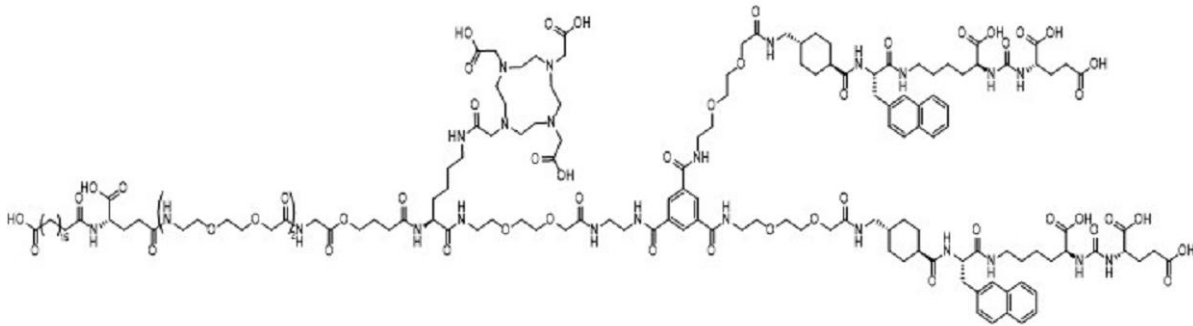
UPLC (214 nm) による純度：99.2%。

50

【0461】

実施例43：[HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-]-TMA-(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)<sub>2</sub>(I-43)

【化221】



10

分子量(平均)計算値：3336.77 g/mol。

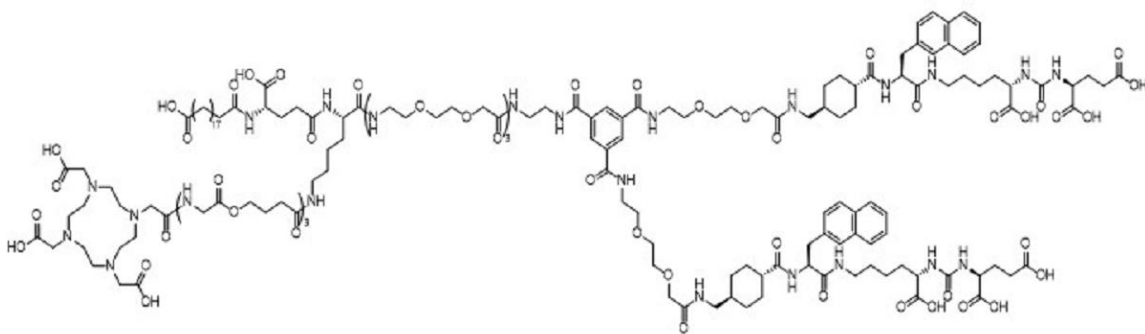
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1669.0；(M+3H)<sup>3+</sup>：1112.9；(M+4H)<sup>4+</sup>：835。

UPLC(214 nm)による純度：>99.0%。

【0462】

実施例44：[HO-C20-gGlu-Lys(-ESL1-ESL1-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-]-TMA-(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)<sub>2</sub>(I-44)

【化222】



30

分子量(平均)計算値：3651.11 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+3H)<sup>3+</sup>：1217.7；(M+4H)<sup>4+</sup>：913.5；(M+5H)<sup>5+</sup>：731.2。

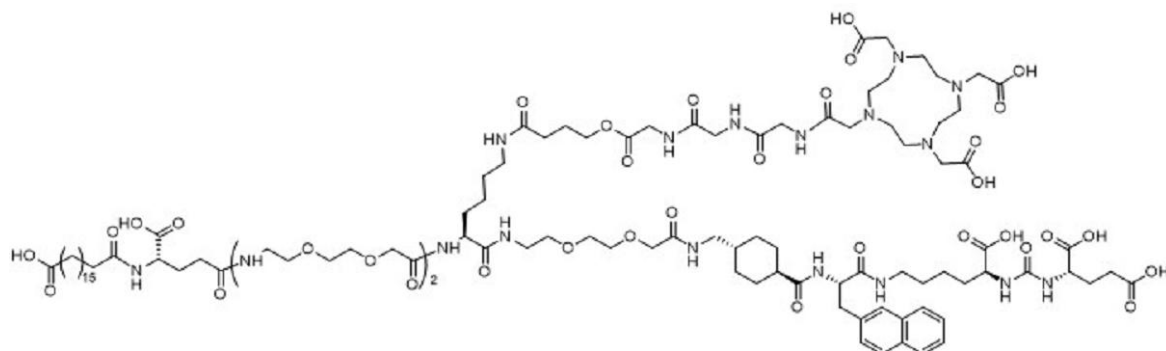
UPLC(214 nm)による純度：>99.0%。

【0463】

実施例45：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-Gly-Gly-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-45)

40

【化 2 2 3】



10

分子量（平均）計算値：2288.6 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1145.0；(M+3H)<sup>3+</sup>：763.6；(M+4H)<sup>4+</sup>：573.0。

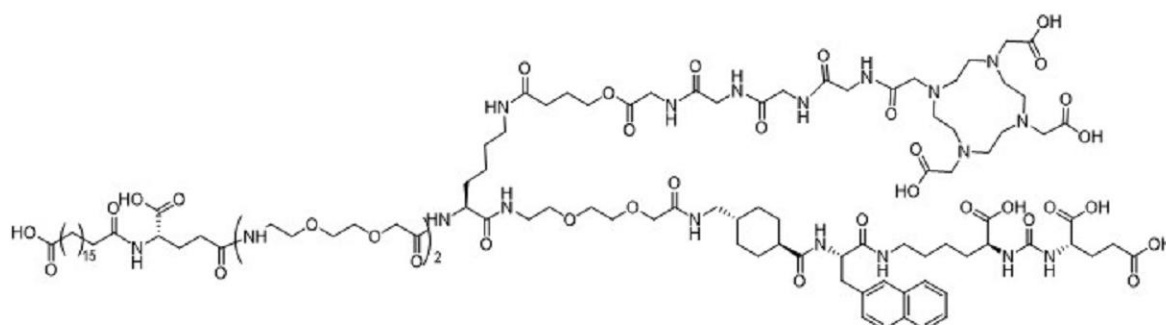
UPLC（214 nm）による純度：&gt;99.0%。

【0464】

実施例46：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-Gly-Gly-Gly-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-46)

【化 2 2 4】

20



30

分子量（平均）計算値：2345.7 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1173.4；(M+3H)<sup>3+</sup>：782.6；(M+4H)<sup>4+</sup>：587.3。

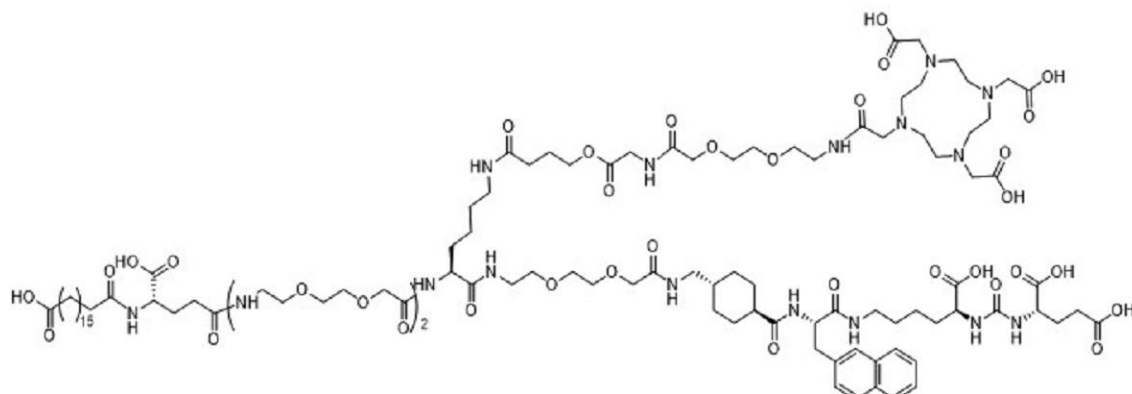
UPLC（214 nm）による純度：&gt;99.0%。

【0465】

実施例47：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-OEG-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-47)

【化 2 2 5】

40



50

分子量（平均）計算値：2319.7 g/mol。

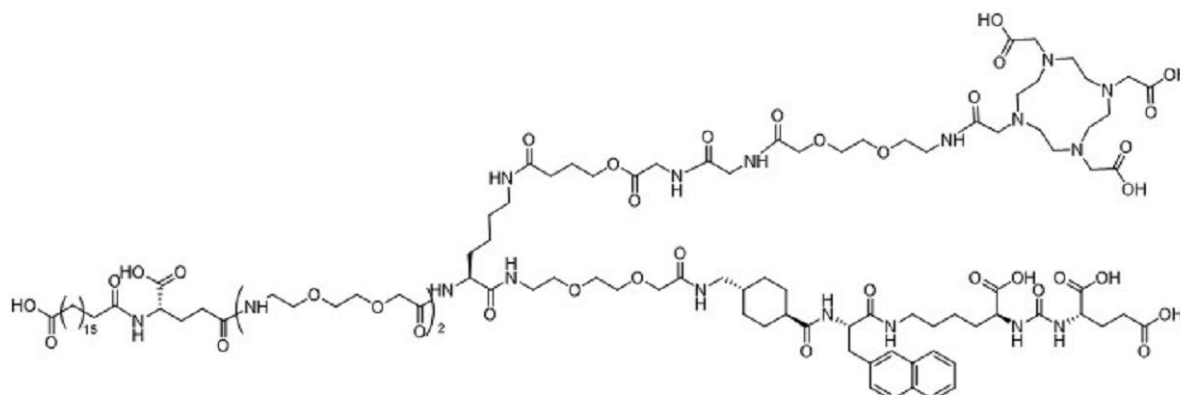
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1160.5；(M+3H)<sup>3+</sup>：774.0；(M+4H)<sup>4+</sup>：580.8。

UPLC（214 nm）による純度：95.4%。

【0466】

実施例48：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-Gly-OEG-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE

【化226】



分子量（平均）計算値：2376.7 g/mol。

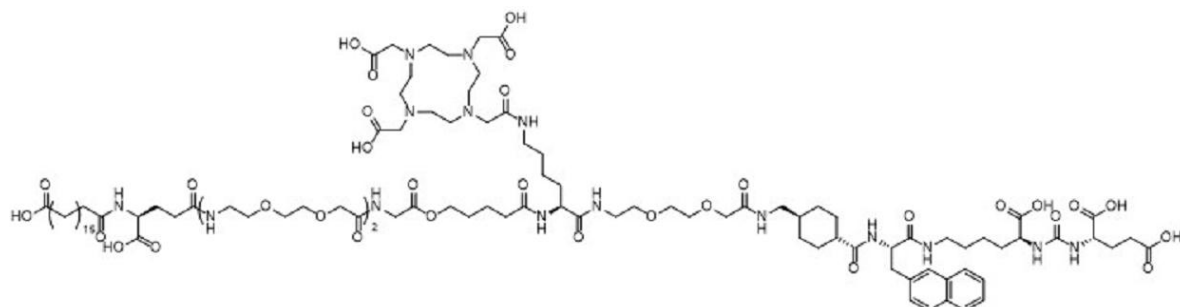
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1188.9；(M+3H)<sup>3+</sup>：793.1；(M+4H)<sup>4+</sup>：595.2。

UPLC（214 nm）による純度：98.1%。

【0467】

実施例49：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-5hPA-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-49)

【化227】



分子量（平均）計算値：2188.5 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1094.8；(M+3H)<sup>3+</sup>：730.3。

UPLC（214 nm）による純度：>94.8%。

【0468】

実施例50：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-6hHA-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-50)

10

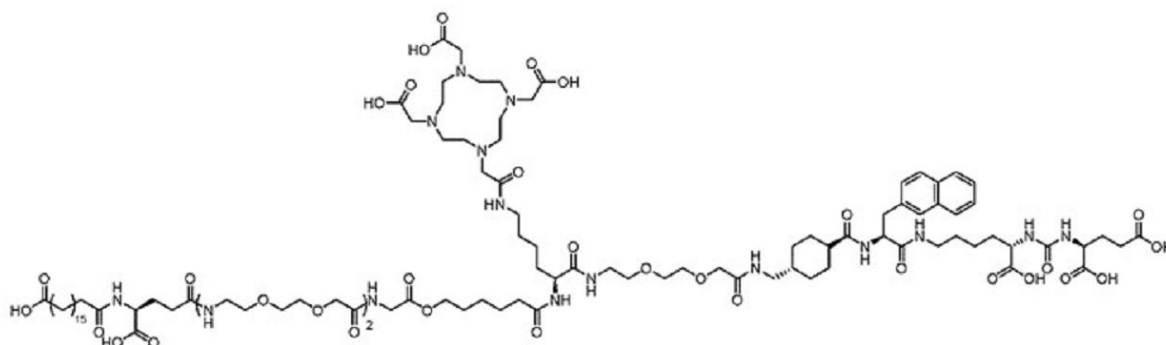
20

30

40

50

【化 2 2 8】



10

分子量（平均）計算値：2202.6 g/mol。

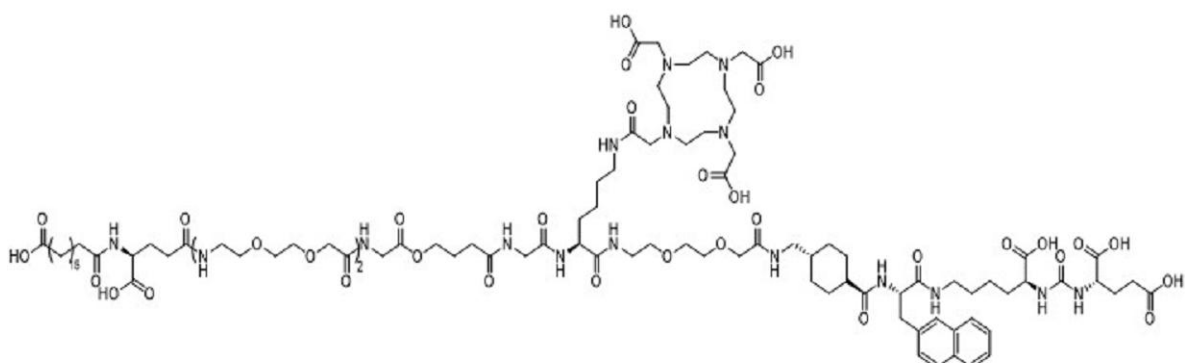
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1101.8；(M+3H)<sup>3+</sup>：735.0。

UPLC (214 nm) による純度：95.3%。

【0469】

実施例 51：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-51)

【化 2 2 9】



20

分子量（平均）計算値：2231.6 g/mol。

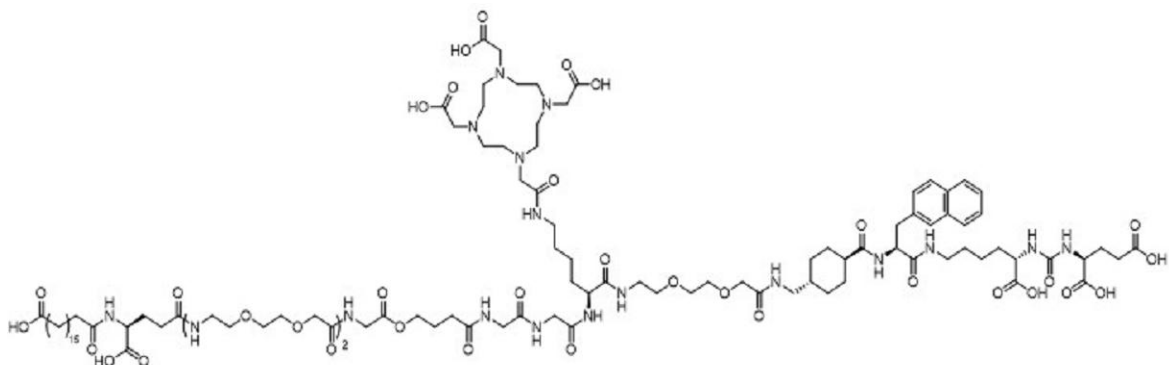
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1116.3；(M+3H)<sup>3+</sup>：744.7。

UPLC (214 nm) による純度：&gt;99.0%。

【0470】

実施例 52：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-52)

【化 2 3 0】



40

分子量（平均）計算値：2288.6 g/mol。

50

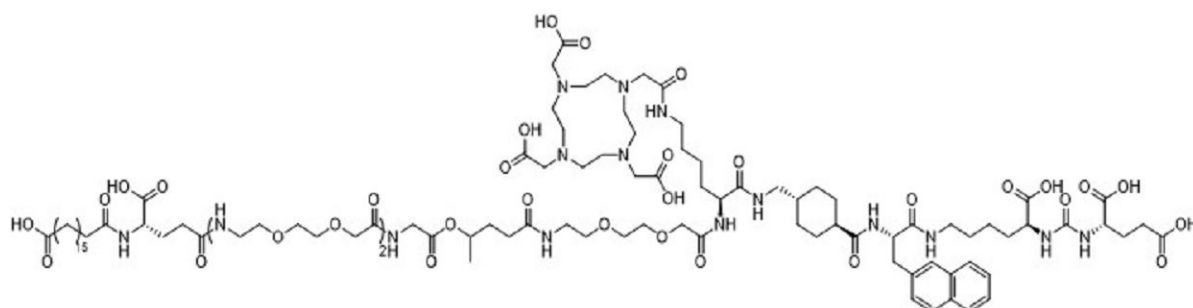
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1144.7；(M+3H)<sup>3+</sup>：763.7。

UPLC (214 nm) による純度：96.7%。

【0471】

実施例53：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-4hPA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE(I-53)

【化231】



10

分子量(平均)計算値：2188.5 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1095.1；(M+3H)<sup>3+</sup>：730.3。

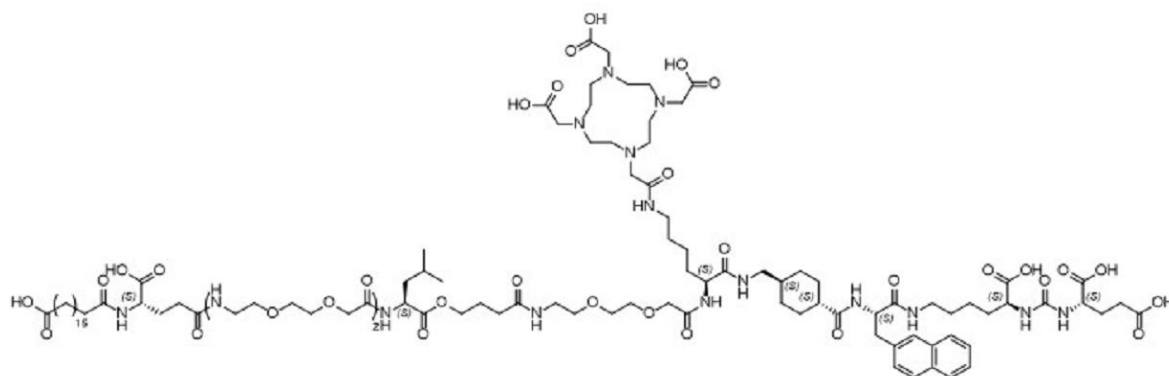
UPLC (214 nm) による純度：>99.0%。

20

【0472】

実施例54：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hBA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE(I-54)

【化232】



30

分子量(平均)計算値：2230.6 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1115.9；(M+3H)<sup>3+</sup>：744.3。

UPLC (214 nm) による純度：>99.0%。

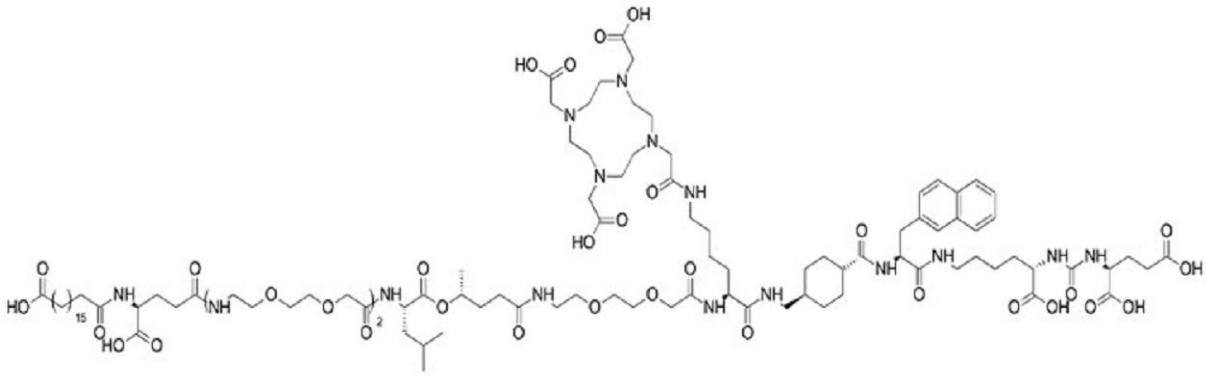
40

【0473】

実施例55(a)：HO-C18-gGlu-OEG-Leu-4hPA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE(I-55(a))

50

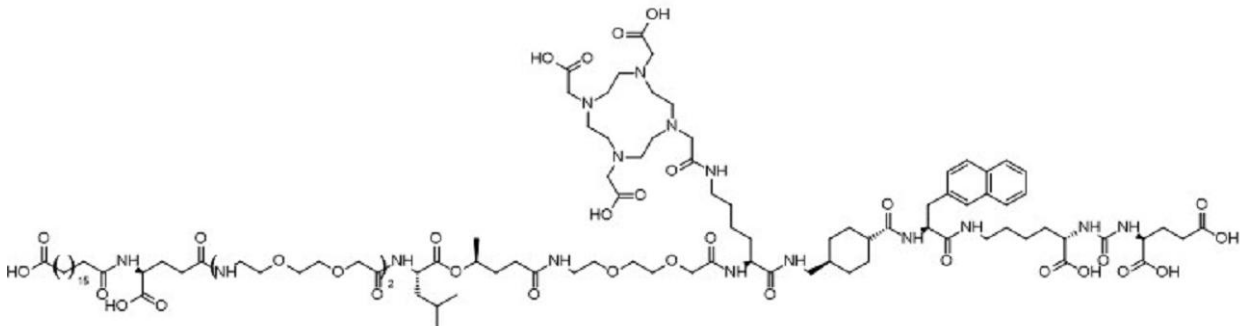
## 【化 2 3 3】



及び

実施例 5 5 (b) :  $\text{HO}-\text{C}18-\text{gGlu}-\text{OEG}-\text{Leu}-4\text{hPA}-\text{OEG}-\text{Lys}(\text{DOTA})-\text{Trx}-2\text{Nal}-\text{eKuE}(\text{I}-55(\text{b}))$

## 【化 2 3 4】



I-55 はラセミ体 4hPA を用いて二つのジアステレオマーの混合物として調製した。各ジアステレオマーは HPLC を用いて分離、単離された。UPLC による各異性体の特徴を以下に示す。二つの化合物のどちらが 4hPA で (R) 配置を有し、どちらが 4hPA で (S) 配置を有するかは決定されなかった。(i) のデータは I-55 (a) 及び I-55 (b) の一方に関するものであり、(ii) のデータは I-55 (a) または I-55 (b) の他方に関するものである。

30

## 【0 4 7 4】

(i) 分子量 (平均) 計算値 :  $2244.7 \text{ g/mol}$ 。

LC-MS による測定 :  $(\text{M}+2\text{H})^{2+} : 1122.9$  ;  $(\text{M}+3\text{H})^{3+} : 749.0$ 。

UPLC (214 nm) による純度 :  $>99.0\%$ 。

保持時間 : 7.58 分、及び。

## 【0 4 7 5】

(ii) 分子量 (平均) 計算値 :  $2244.7 \text{ g/mol}$ 。

40

LC-MS による測定 :  $(\text{M}+2\text{H})^{2+} : 1122.8$  ;  $(\text{M}+3\text{H})^{3+} : 749.0$ 。

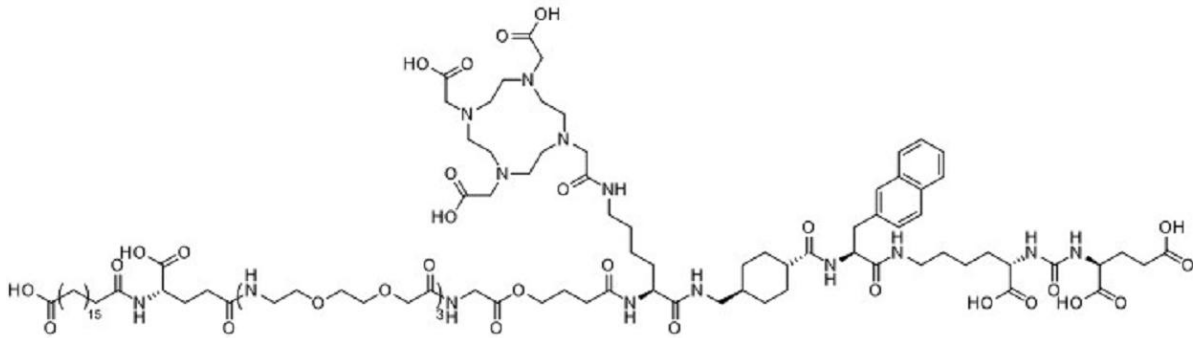
UPLC (214 nm) による純度 :  $97.6\%$ 。

保持時間 : 7.66 分。

## 【0 4 7 6】

実施例 5 6 :  $\text{HO}-\text{C}18-\text{gGlu}-\text{OEG}-\text{OEG}-\text{OEG}-\text{ESL1}-\text{Lys}(\text{DOTA})-\text{Trx}-2\text{Nal}-\text{eKuE}(\text{I}-56)$

【化 2 3 5】



10

分子量（平均）計算値：2174.5 g/mol。

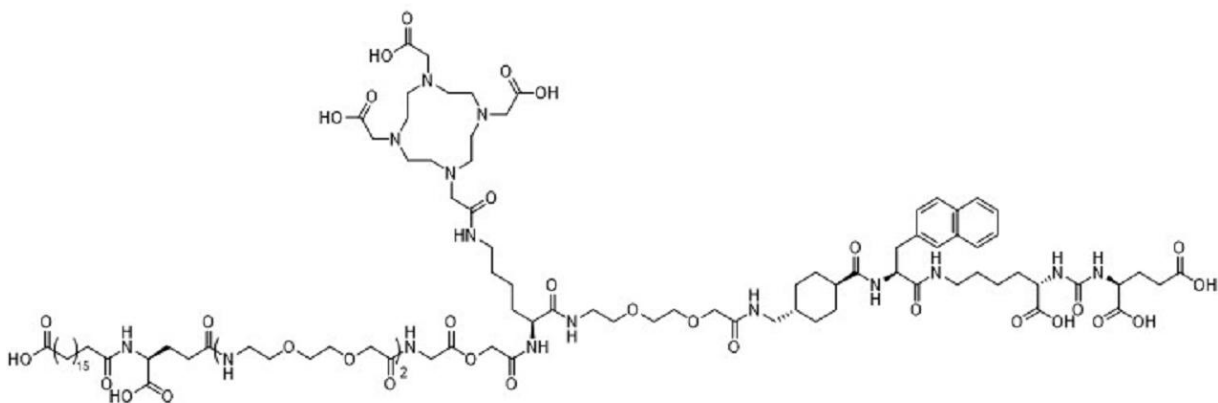
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1087.7；(M+3H)<sup>3+</sup>：725.6。

UPLC (214 nm) による純度：&gt;99.0%。

【0477】

実施例 57：HO-C18-gGlu-OEG-Gly-OCH<sub>2</sub>CO-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-57)

【化 2 3 6】



20

分子量（平均）計算値：2146.5 g/mol。

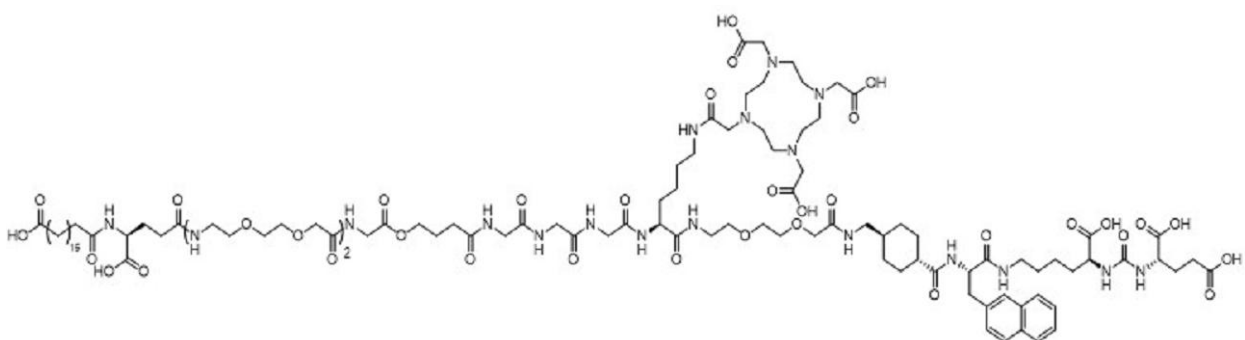
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1073.6；(M+3H)<sup>3+</sup>：716.3。

UPLC (214 nm) による純度：86.8%。

【0478】

実施例 58：HO-C18-gGlu-OEG-ESL1-Gly-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-58)

【化 2 3 7】



40

分子量（平均）計算値：2345.7 g/mol。

50

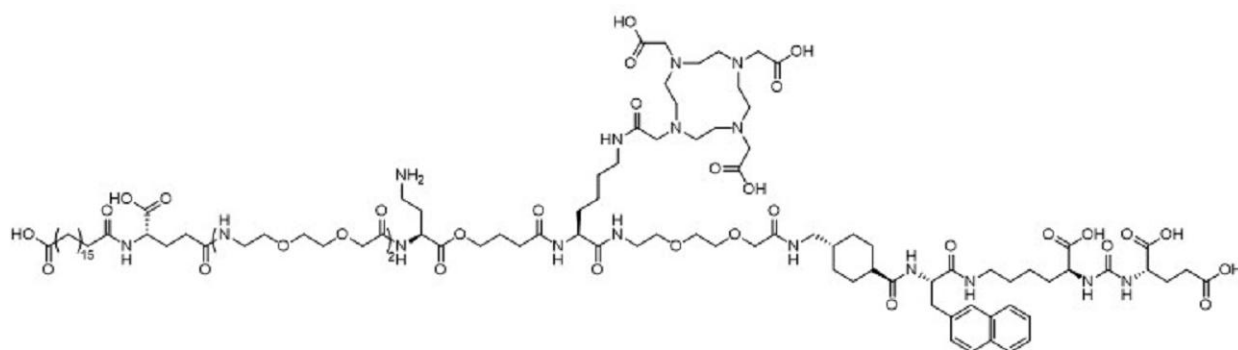
10

20

30

40

50



20

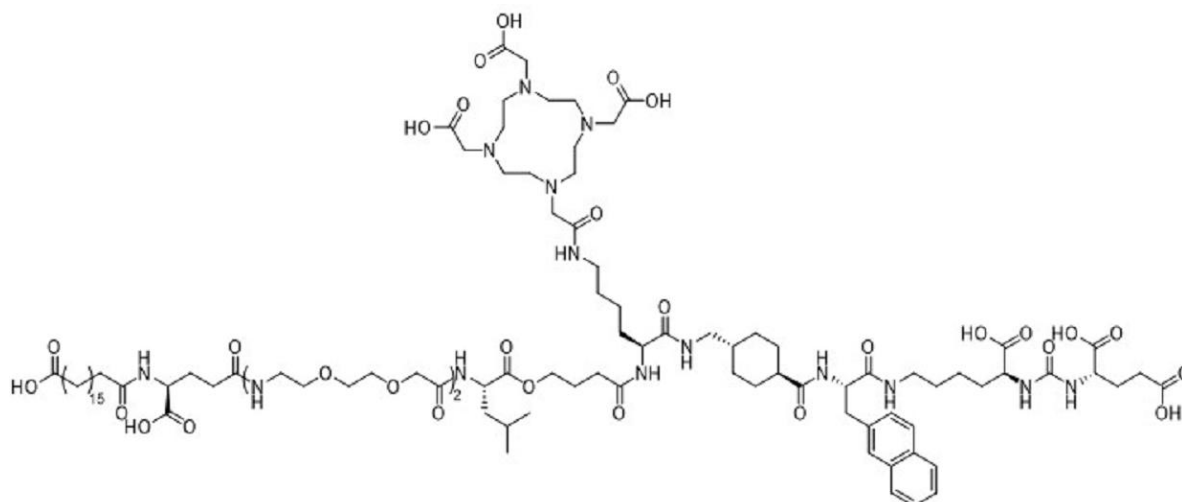
30

40

50

20

30



20

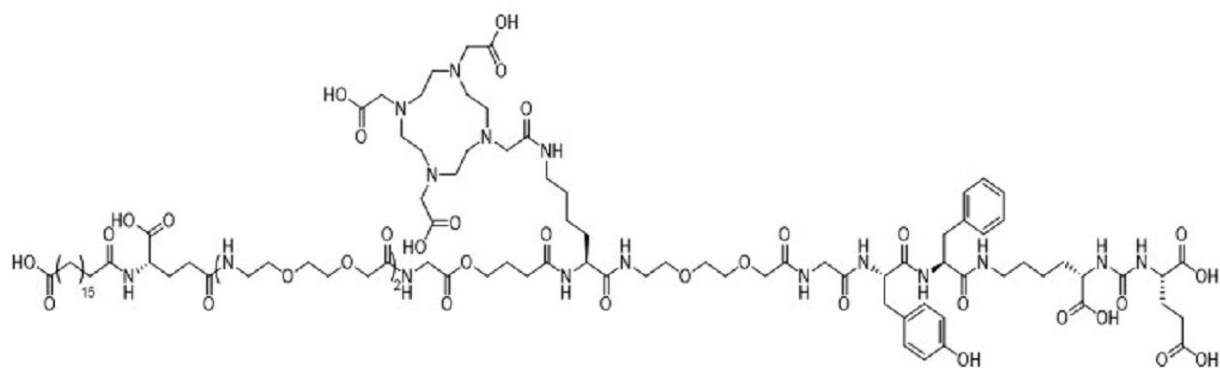
30

40

50

**实施例 61: HO-C18-gGlu-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-eKuE(I-61)**

【化 2 4 0】



10

分子量（平均）計算値：2205.5 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1103.5；(M+3H)<sup>3+</sup>：736.0。

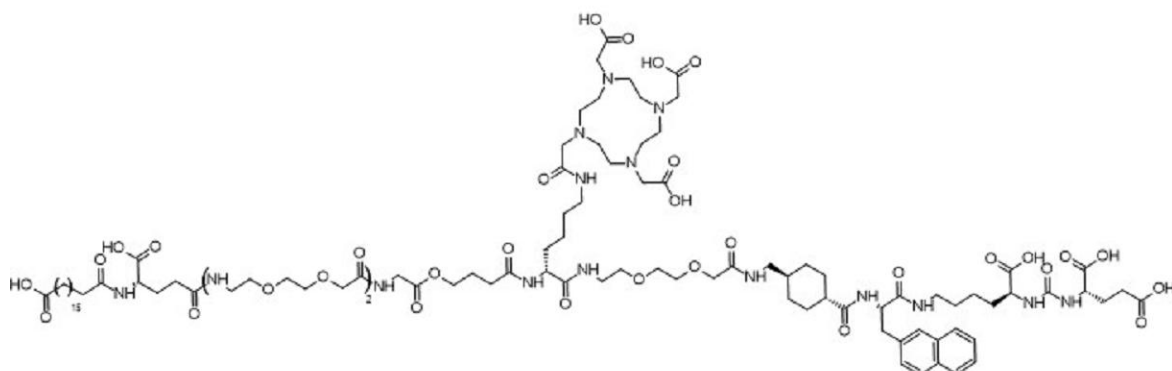
UPLC (214 nm) による純度：&gt;99.0%。

【0482】

実施例62：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-k(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-62)

【化 2 4 1】

20



30

分子量（平均）計算値：2174.5 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1087.8；(M+3H)<sup>3+</sup>：725.6。

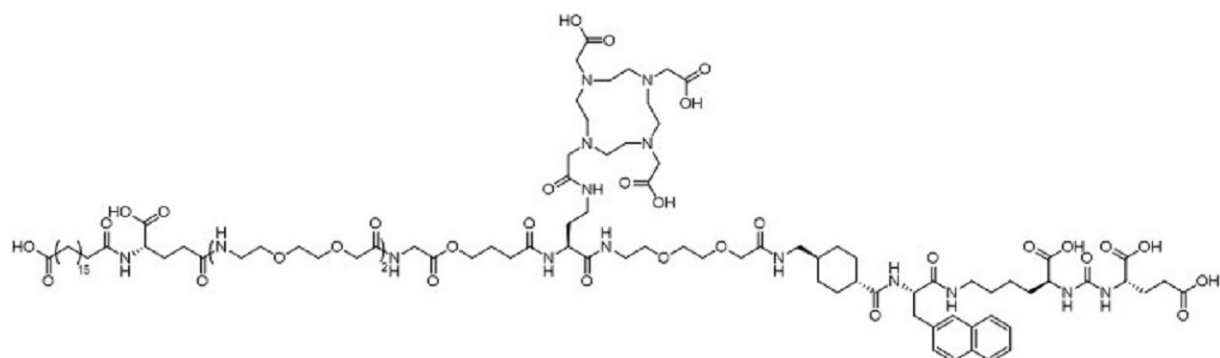
UPLC (214 nm) による純度：95.8%。

【0483】

実施例63：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Dab(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-63)

【化 2 4 2】

40



50

分子量（平均）計算値：2146.5 g/mol。

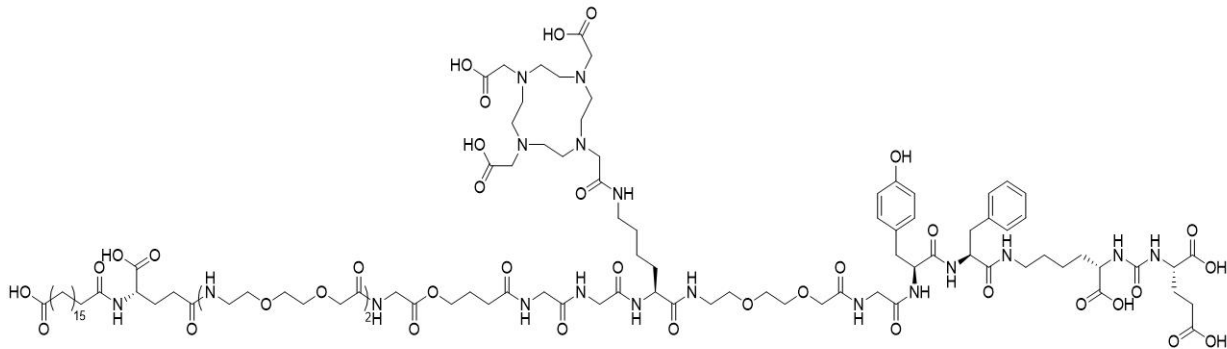
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1074.1；(M+3H)<sup>3+</sup>：716.4。

UPLC（214 nm）による純度：>99.0%。

【0484】

実施例64：HO-C18-gGlu-OEG-ESL1-Gly-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-eKuE(I-64)

【化243】



分子量（平均）計算値：2319.6 g/mol。

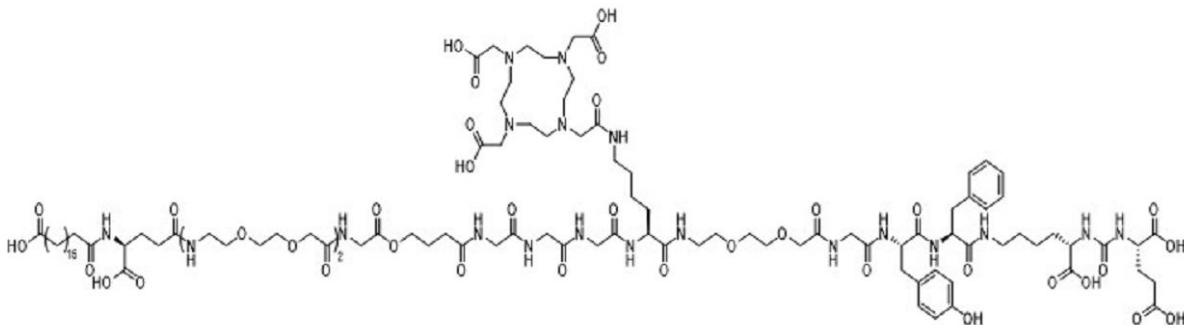
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1160.4；(M+3H)<sup>3+</sup>：774.0。

UPLC（214 nm）による純度：>99.0%。

【0485】

実施例65：HO-C18-gGlu-OEG-ESL1-Gly-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-eKuE(I-65)

【化244】



分子量（平均）計算値：2376.6 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1189.0；(M+3H)<sup>3+</sup>：793.0。

UPLC（214 nm）による純度：97.9%。

【0486】

実施例66：HO-C18-gGlu-OEG-Gly-5hPA-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-eKuE(I-66)

10

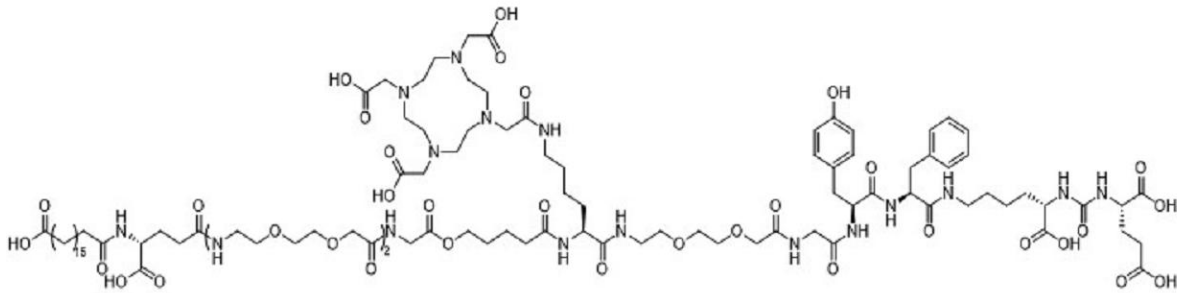
20

30

40

50

## 【化 2 4 5】



10

分子量（平均）計算値：2219.5 g/mol。

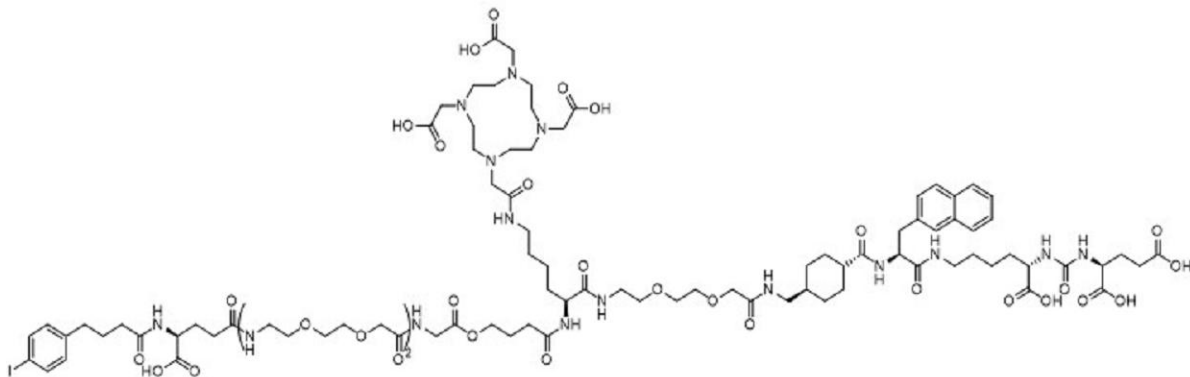
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1110.3；(M+3H)<sup>3+</sup>：740.7。

UPLC（214 nm）による純度：>99.0%。

## 【0487】

実施例67：4pIBA-gGlu-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-67)

## 【化 2 4 6】



20

分子量（平均）計算値：2150.2 g/mol。

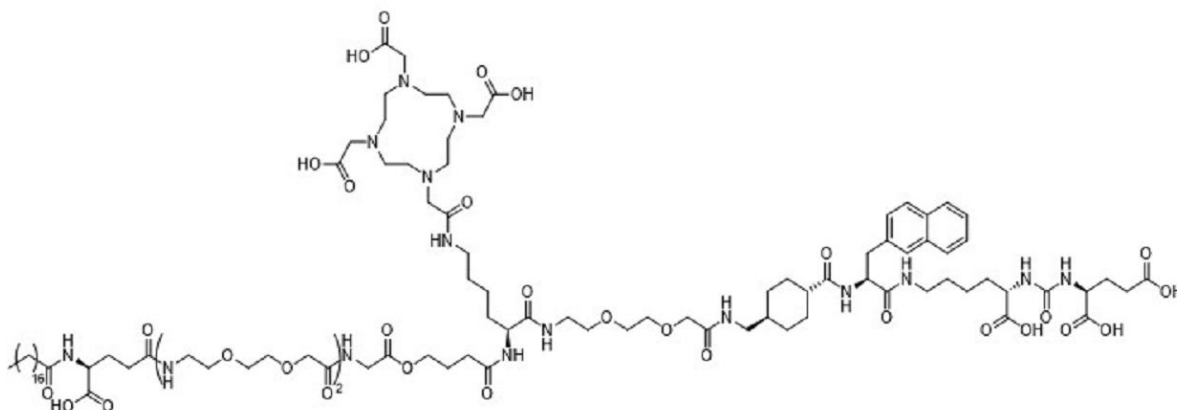
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1075.7；(M+3H)<sup>3+</sup>：717.5。

UPLC（214 nm）による純度：94.9%。

## 【0488】

実施例68：C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-68)

## 【化 2 4 7】



40

分子量（平均）計算値：2144.5 g/mol。

50

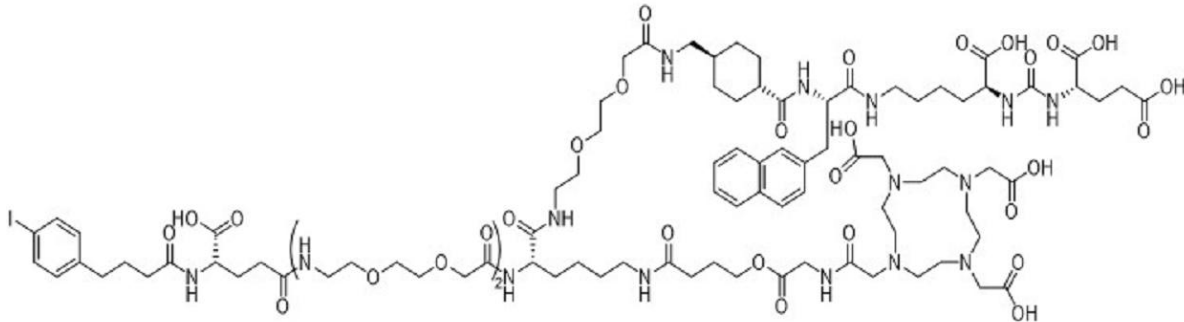
LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1072.7；(M+3H)<sup>3+</sup>：715.7。

UPLC (214 nm) による純度：97.8%。

【0489】

実施例69：4pIBA-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(I-69)

【化248】



10

分子量(平均)計算値：2150.2 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：1075.6；(M+3H)<sup>3+</sup>：717.4。

20

UPLC (214 nm) による純度：97.8%。

【0490】

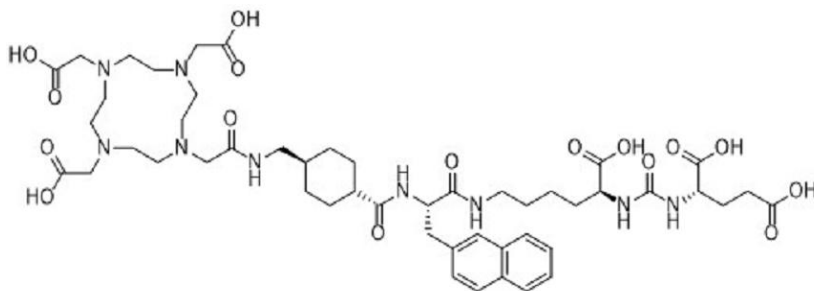
比較化合物の合成

上記の方法で以下の比較化合物を合成した。

【0491】

比較対照1：PSMA-617、DOTA-Trx-2Nal-eKuE(C-1)

【化249】



30

分子量(平均)計算値：1042.14 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：521.8。

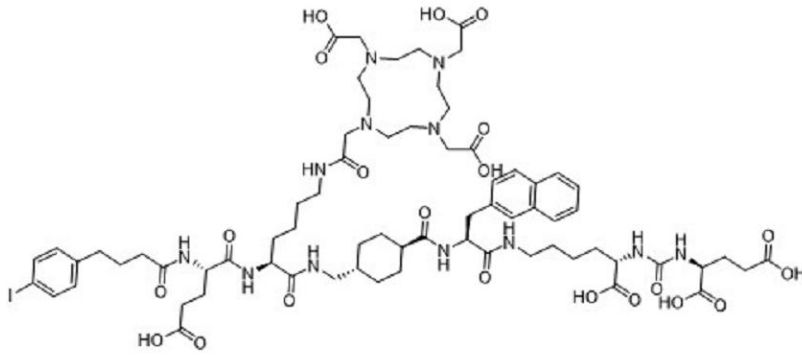
UPLC (214 nm) による純度：>99.0%。

【0492】

比較対照2：HTK01169、4pIBA-Glu-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE(C-2)

40

【化 2 5 0】



10

分子量（平均）計算値：1571.53 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：786.4；(M+3H)<sup>3+</sup>：524.7。

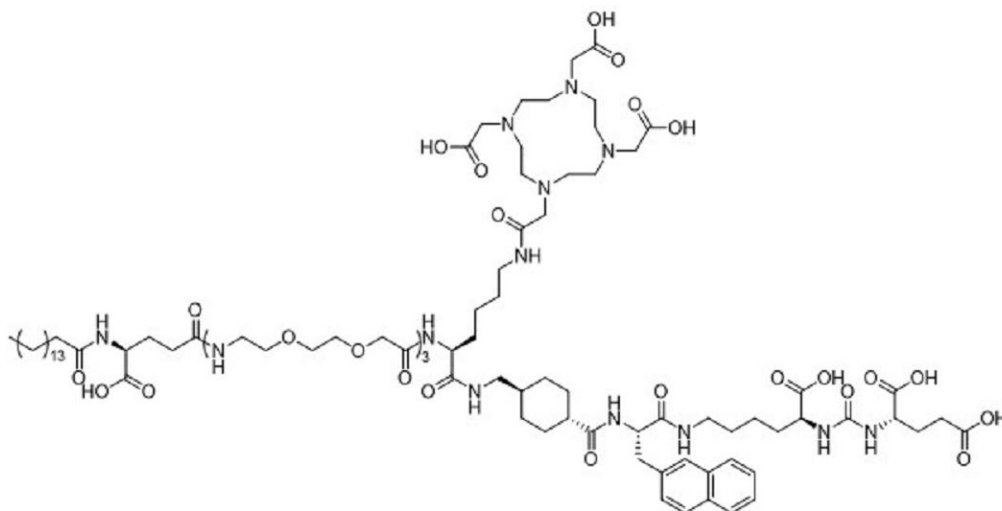
UPLC（214 nm）による純度：96.8%。

【0493】

比較対照3：C16-gGlu-OEG-OEG-K(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE(C-3)

【化 2 5 1】

20



30

分子量（平均）計算値：1973.33 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：987.5；(M+3H)<sup>3+</sup>：658.7。

UPLC（214 nm）による純度：99.8%。

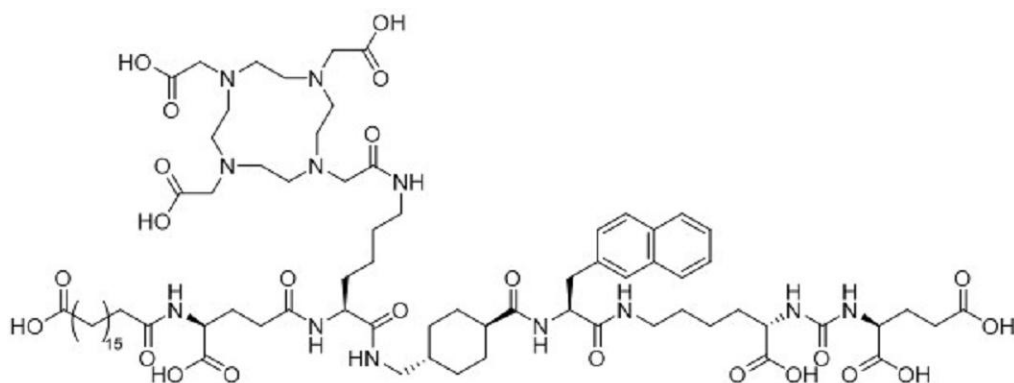
【0494】

比較対照4：HO-C18-gGlu-K(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE(C-4)

40

50

【化 2 5 2】



10

分子量（平均）計算値：1595.50 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：799.0；(M+3H)<sup>3+</sup>：532.9。

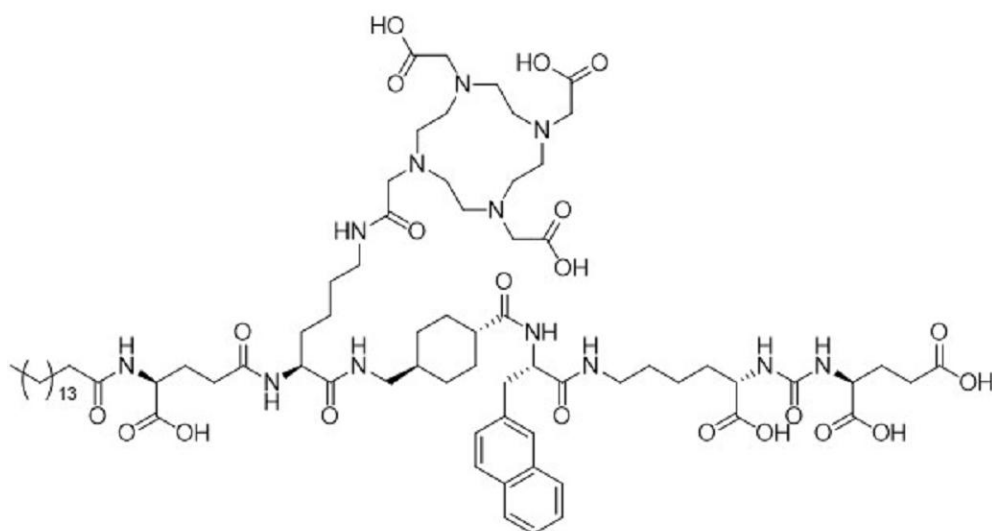
UPLC（214 nm）による純度：97.0%。

【0495】

比較対照5：C16-gGlu-K(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE(C-5)

【化 2 5 3】

20



30

分子量（平均）計算値：1537.86 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：770.0；(M+3H)<sup>3+</sup>：513.4。

UPLC（214 nm）による純度：98.6%。

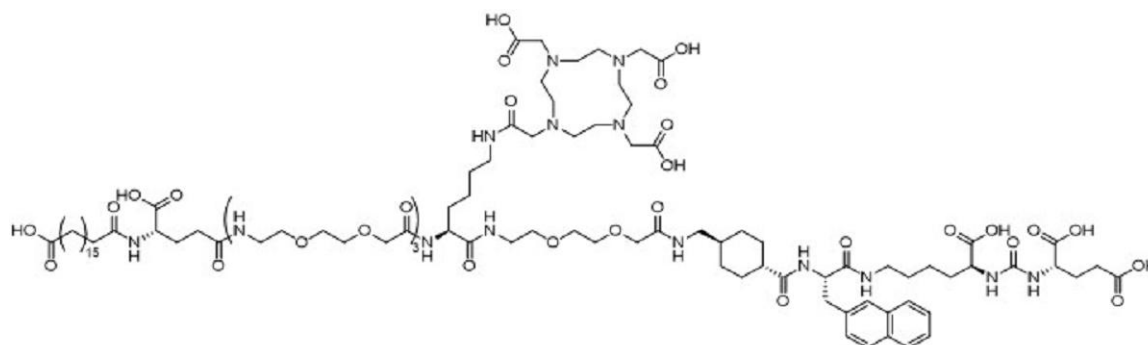
【0496】

比較対照6：HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE(C-6)

40

50

【化 2 5 4】



10

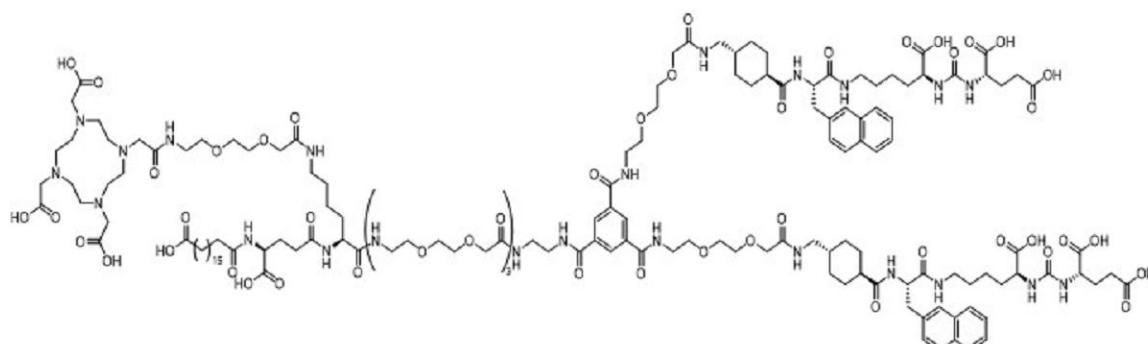
分子量 (平均) 計算値:  $2176.53 \text{ g/mol}$ 。LC-MS による測定:  $(M+2H)^{2+}: 1089.2$ ;  $(M+3H)^{3+}: 726.3$ 。UPLC (214 nm) による純度:  $>99.0\%$ 。

【0497】

比較対照 7:  $(\text{HO}-\text{C18}-\text{gGlu}-\text{Lys}(-\text{OEG}-\text{DOTA})-\text{OEG}-\text{OEG}-\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{TMA}(-\text{OEG}-\text{Trx}-2\text{Nal-eKuE}))_2(\text{C}-7)$ 

【化 2 5 5】

20



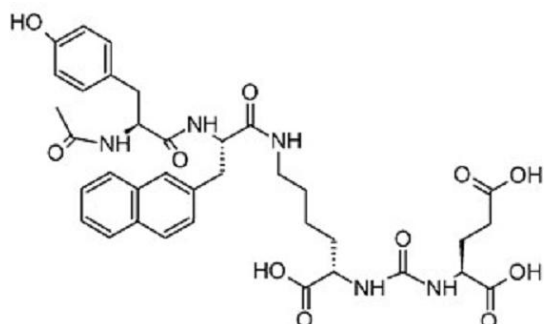
30

分子量 (平均) 計算値:  $3338.79 \text{ g/mol}$ 。LC-MS による測定:  $(M+2H)^{2+}: 1669.6$ ;  $(M+3H)^{3+}: 1113.5$ ;  $(M+4H)^{4+}: 835.5$ ;  $(M+5H)^{5+}: 668.7$ 。UPLC (214 nm) による純度:  $97.5\%$ 。

【0498】

比較対照 8 (C-8)

【化 2 5 6】



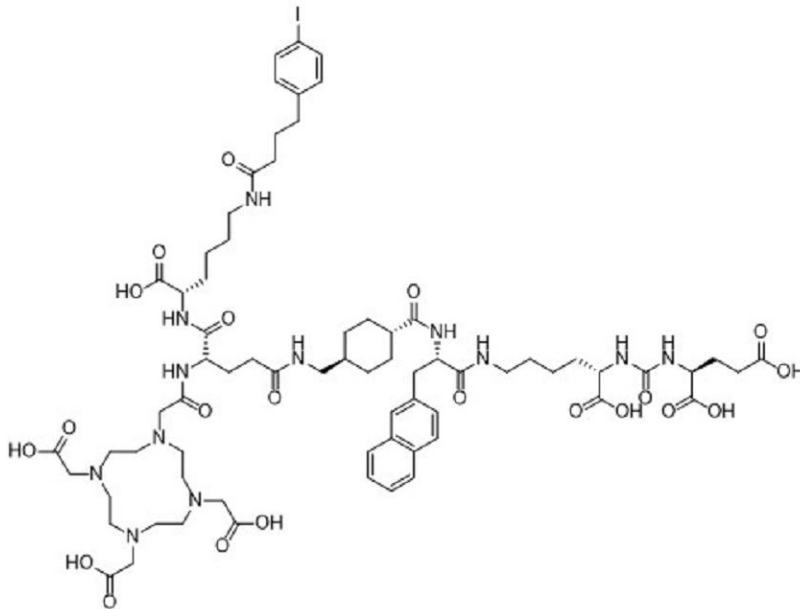
40

【0499】

比較対照 9:  $\text{DOTA}-\text{gGlu}(-\text{eLys}-4\text{pI.BA})-\text{Trx}-2\text{Nal-eKuE}(\text{C}-9)$ 

50

## 【化 2 5 7】



10

分子量（平均）計算値：1571.5 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：786.4；(M+3H)<sup>3+</sup>：524.8。

20

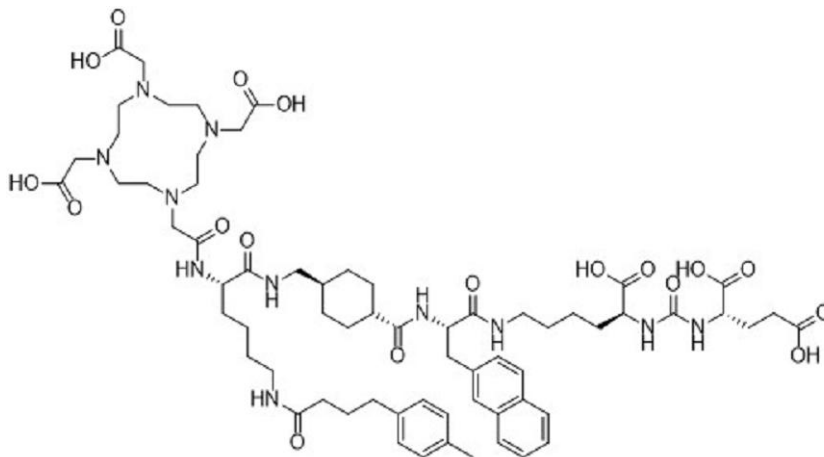
UPLC（214 nm）による純度：99.3%。

比較対照 9（DOTA-g Glu(-e Lys-4 pIBA)-Trx-2 NaI-e KuE）は、米国特許第 11,147,889 号に開示されている。

## 【0500】

比較対照 10：DOTA-Lys(pTBA)-Trx-2 NaI-e KuE（PSMA-ALB-56）（C-10）

## 【化 2 5 8】



30

分子量（平均）計算値：1330.6 g/mol。

LC-MSによる測定：(M+2H)<sup>2+</sup>：666.1。

UPLC（214 nm）による純度：>99.0%。

40

## 【0501】

比較対照 10（DOTA-Lys(pTBA)-Trx-2 NaI-e KuE）は、PSMA-ALB-56としても知られている（Muller et al Mol. Pharmaceuticals, 2018, 15, 2297-2306）。

## 【0502】

B：生物学的データ

50

## 細胞ベースの結合アッセイ

### 細胞培養

LNCaP細胞(ATCC)は、15%ウシ胎児血清(Gibco)及び1%ペニシリン-ストレプトマイシン(BI)を添加したRPMI-1640培地(Gibco)で、37℃、5%CO<sub>2</sub>の加湿培養器内で維持した。培地は2~3日ごとに新しい培地に交換した。実験は70~80%コンフルエンスの細胞で行った。

【0503】

### 結合アッセイプロトコル

試験化合物の結合親和性は、<sup>125</sup>I-C8を放射性リガンドとして用いた競合的細胞結合アッセイにより決定した。結合緩衝液(0.25%ウシ血清アルブミン添加RPMI-1640培地)に1~3×10<sup>6</sup> cells/mLの密度で浮遊させたLNCaP細胞を、MultiScreen-DV Filter Plate(Millipore)に100 µL/ウェルで移した(代わりに結合緩衝液を用いたブランク群を除く)。その後、細胞を、濃度を増加させた(0~10000 nM)試験化合物の存在下で、<sup>125</sup>I-C-8(0.02 µCi/well)と共に、37℃で1時間培養した(n=3)。各ウェルの最終容量は200 µLに維持し、不十分な容量は結合緩衝液で調整した。1時間の培養後、未結合の<sup>125</sup>I-C-8をMultiscreen vacuum manifold(Millipore)を用いてろ過し、結合緩衝液で3回洗浄した。フィルターを回収し、γカウンター(2480 WIZARD2、PerkinElmer)で放射能を個別に測定した。GraphPad Prism 8.0.1を用いて非線形回帰を行い、試験化合物の最良近似値IC<sub>50</sub>値(細胞上に結合した<sup>125</sup>I-C-8の50%が消失したときの阻害濃度)を算出した。

10

20

【0504】

### 安定性試験

#### 血漿安定性試験(マウス及びヒト)

マウスの血液は左心室の心臓穿刺により採取した。血液をヘパリンコートしたマイクロフュージチューブに入れ、3500 rpmで10分間遠心分離し、安定性試験用の血漿を分離した。ヒト血漿は直接購入した。

【0505】

2.0 mCi <sup>177</sup>Lu 標識ペプチドを50 µLの標識緩衝液に入れ、0.20 mLのマウス血清及び50 µLの0.8 Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.4)を混合し、37℃で培養した。各時点(0、1、2、4、24、48、72時間)で、25 µLのサンプルを採取し、1%ギ酸を含む100 µLのメタノールと混合し、30~60秒間静置した後、20000 rpmで10分間遠心した。100 µLの上清を回収し40 µLのH<sub>2</sub>Oで希釈した。得られた混合物100 µLをradio-HPLCに注入し、図2及び図3の例のように安定性評価を行った。GraphPad Prism 8.0.1を用いて線形回帰または非線形回帰でデータを近似し、試験化合物のT<sub>1/2</sub>値の最良近似値を算出した。

30

【0506】

#### 緩衝液安定性試験(pH 4.5及びpH 7.4)

40

<sup>177</sup>Lu 標識ペプチドを25 mM NaOAc緩衝液(pH 4.5)、25 mM NaOAc緩衝液及び3 mg/mLアスコルビン酸、PBS、PBS及び3 mg/mLアスコルビン酸で希釈し、約1.5 mCi/0.30 mLとした。試料は室温で培養した。0、1、4、24、48、72時間の各時点で、25 µLのアリコートを採取し、安定性評価のためにradio-HPLCに注入した。GraphPad Prism 8.0.1を用いて線形回帰または非線形回帰を行い、試験化合物のT<sub>1/2</sub>値の最良近似値を算出した。

【0507】

### 生体内分布試験

PC3-PiP腫瘍を有するSCIDマウスにおける生体内分布試験

50

これらの研究には、Institute of Cancer Research (Taconic Farms, Germantown, NY) の重症複合免疫不全 (ICR-SCID) マウスを使用した。マウスは無菌のマイクロアイソレーターケージに1ケージあたり4匹ずつ、12時間明期/12時間暗期の温度・湿度管理下で飼育され、オートクレーブ処理したげっ歯類用飼料 (Ralston Purina 300 Company, St. Louis, MO)、及び酸化水を不断給餌された。腫瘍細胞接種の準備として、SCIDマウスを、4%の導入率で、イソフルラン (Baxter Healthcare Corp., Deerfield, IL) で麻酔し、精密気化器と非再呼吸装置を用いて0.4Lの酸素を供給しながら2.5%の麻酔率で維持した。これらのマウスに、0.9% NaCl に懸濁した約  $10 \times 10^6$  PC-3 PIP細胞 (ヒトPSMAを安定的に発現する前立腺癌細胞PC-3)  $100 \mu\text{L}$  を、両側背面皮下注射した。異種移植腫瘍は接種後約3~5週間成長させ、その質量は0.05~2.26gであった (平均腫瘍サイズ0.39g)。SCIDマウス (平均体重28.4g) を用いた生体内分布試験は、0.9% NaCl  $100 \mu\text{L}$  中の、比活性83~300  $\mu\text{Ci}/\text{nmol}$  の被験化合物約5.0~30  $\mu\text{Ci}$  (約0.185~1.11 MBq) を尾静脈注射した。マウスを安楽死させ、注射後1、4、24、48、72、96、120、168時間後に組織と臓器を摘出した。組織及び臓器の重量を測定し、PerkinElmer Wizard 3自動 $\gamma$ カウンターで計数し、表5~24ならびに図1及び図2に示すように、各臓器または組織の注射投与率 (%ID) 及び%ID/gを算出した。全血中の%IDは、全血量を体重の6.5%と仮定して推定した。

10

20

【0508】

LNCap腫瘍を有するCB-17 SCIDマウスを用いた生体内分布試験

すべての動物飼育と実験手順は、China Institute of Radiation Protectionの倫理委員会が承認した動物プロトコルに従って行われた。これらの研究にはCB-17 SCIDマウス (Charles River, Beijing) を使用した。マウスは無菌のマイクロアイソレーターケージに1ケージあたり5匹以下で、12時間明期/12時間暗期の温度及び湿度制御条件下で飼育し、照射したげっ歯類用飼料及び逆浸透 (RO) 滅菌水を自由摂取させた。腫瘍細胞接種の準備として、マウスを4%の導入率のイソフルラン (RWD Life Science Inc.) で麻酔し、精密気化器と非再呼吸装置を用いて0.4Lの酸素を供給しながら2.5%の導入率で維持した。これらのマウスは、約  $4 \times 10^6$  のLNCap細胞を、 $200 \mu\text{L}$  のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 及びマトリゲル (Corning) (1/1) に懸濁したものを、背面脇腹皮下に注射された。異種移植腫瘍は接種後約2~4週間成長させ、その質量は0.05~0.50gであった (平均腫瘍サイズ0.20g)。ヌードマウスを用いた生体内分布試験は、0.9% NaCl  $100 \mu\text{L}$  中の、比活性50~250  $\mu\text{Ci}/\text{nmol}$  の被験化合物約10~50  $\mu\text{Ci}$  (約0.37~1.85 MBq) を、尾静脈注射した。マウスを安楽死させ、注射後1、4、24、48、72、96、120、168時間後に組織と臓器を摘出した。組織及び臓器の重量を測定し、PerkinElmer 2480 WIZARD 2  $\gamma$ カウンターで計数し、表25~33に示すように、各臓器または組織の注射投与率 (%ID) 及び%ID/gを算出した。

30

40

【0509】

ヒト画像データ

全身PET/CT撮影は、United ImagingのuMI780スキャナーを用いて、体重1kgあたり0.05mCiの $^{68}\text{Ga}$ -PSMA11 (ゴゼトチド) の投与約60分後に行われた。全身シンチグラフィ及びSPECT/CT撮影は、例示化合物 $^{111}\text{In}$ -FXN001の投与 (患者1人あたり3.3~4.4mCi) 4、24、48及び96時間後に、SiemensのSymbia T16スキャナーで行った。

【0510】

結果及び考察

放射性リガンド結合アッセイ

50

放射性リガンド競合結合アッセイにおける、本出願の選択された例示化合物の  $IC_{50}$  を上記のように決定した。結果を表 1 に示す。 $IC_{50}$  数値の平均値に基づく、本出願の選択された例示化合物の相対的結合親和性を表 2 に示す。

【0511】

本出願の化合物はすべて、上記の放射性リガンド競合結合アッセイにおいて、約  $1\text{ nM}$  ～約  $1\text{ }\mu\text{M}$  の範囲の  $IC_{50}$  値で PSMA に対する結合能を示した。PSMA 結合モチーフのような放射性リガンド上の基、例えば、長鎖脂肪酸（例えば、パルミチン酸）及び長鎖脂肪二酸（例えば、オクタデカン二酸）としての修飾が、結合親和性に影響を及ぼし得ることが観察された。

【表 3】

10

表 1. 放射性リガンド競合結合アッセイにおける選択化合物の  $IC_{50}$

| 非線形近似<br>総括表 | $LogIC_{50}$ |       |       | $IC_{50}$ |           |           |
|--------------|--------------|-------|-------|-----------|-----------|-----------|
|              | 平均<br>値      | +誤差   | -誤差   | 平均値       | +誤差       | -誤差       |
| C-1          | -8.544       | 0.138 | 0.138 | 2.86E-09  | 1.07E-09  | 7.80E-10  |
| C-7          | -7.766       | 0.152 | 0.150 | 1.716E-08 | 7.213E-09 | 5.009E-09 |
| I-12         | -6.906       | 0.156 | 0.157 | 1.24E-07  | 5.38E-08  | 3.77E-08  |
| I-13         | -6.647       | 0.302 | 0.299 | 2.25E-07  | 2.26E-07  | 1.12E-07  |
| I-15         | -6.502       | 0.205 | 0.201 | 3.15E-07  | 1.90E-07  | 1.17E-07  |
| I-16         | -6.579       | 0.222 | 0.213 | 2.637E-07 | 1.755E-07 | 1.023E-07 |
| I-17         | -6.274       | 0.218 | 0.211 | 5.32E-07  | 3.47E-07  | 2.05E-07  |
| I-21         | -7.202       | 0.164 | 0.161 | 6.279E-08 | 2.883E-08 | 1.949E-08 |
| I-34         | -7.361       | 0.301 | 0.283 | 4.360E-08 | 4.367E-08 | 2.089E-08 |
| I-35         | -7.233       | 0.165 | 0.161 | 5.84E-08  | 2.70E-08  | 1.81E-08  |
| I-36         | -6.965       | 0.213 | 0.203 | 1.083E-07 | 6.851E-08 | 4.049E-08 |
| I-38         | -7.627       | 0.084 | 0.083 | 2.36E-08  | 5.01E-09  | 4.13E-09  |
| I-39         | -7.064       | 0.262 | 0.246 | 8.63E-08  | 7.16E-08  | 3.74E-08  |
| I-40         | -7.677       | 0.198 | 0.190 | 2.104E-08 | 1.213E-08 | 7.461E-09 |
| I-41         | -7.437       | 0.313 | 0.291 | 3.652E-08 | 3.852E-08 | 1.785E-08 |
| I-42         | -7.757       | 0.138 | 0.137 | 1.749E-08 | 6.543E-09 | 4.739E-09 |

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 2.  $IC_{50}$  数値の平均値に基づく選択化合物の相対的結合親和性

| 化合物  | 相対的結合親和性    |
|------|-------------|
| C-1  | <u>1.00</u> |
| C-2  | 1.78        |
| C-3  | 0.02        |
| C-4  | 0.03        |
| C-5  | 0.04        |
| C-6  | 0.05        |
| C-7  | 0.14        |
| C-9  | 0.92        |
| I-1  | 1.84        |
| I-2  | 1.59        |
| I-3  | 1.30        |
| I-4  | 0.95        |
| I-5  | 1.08        |
| I-6  | 0.62        |
| I-7  | 0.56        |
| I-8  | 0.58        |
| I-9  | 1.80        |
| I-10 | 0.11        |
| I-11 | 0.04        |
| I-12 | 0.02        |
| I-13 | 0.01        |
| I-14 | 0.03        |
| I-15 | 0.01        |
| I-16 | 0.01        |
| I-17 | 0.01        |
| I-18 | 0.07        |
| I-19 | 0.07        |
| I-20 | 0.09        |
| I-21 | 0.09        |
| I-22 | 0.03        |
| I-23 | 0.04        |
| I-24 | 0.12        |

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

|      |      |
|------|------|
| I-25 | 0.20 |
| I-26 | 0.06 |
| I-27 | 0.09 |
| I-28 | 0.23 |
| I-29 | 0.07 |
| I-30 | 0.26 |
| I-31 | 0.13 |
| I-32 | 0.04 |
| I-33 | 0.81 |
| I-34 | 0.12 |
| I-35 | 0.05 |
| I-36 | 0.02 |
| I-37 | 0.29 |
| I-38 | 0.12 |
| I-39 | 0.03 |
| I-40 | 0.11 |
| I-41 | 0.06 |
| I-42 | 0.13 |
| I-43 | 0.28 |
| I-44 | 0.13 |
| I-49 | 0.09 |
| I-51 | 0.08 |
| I-52 | 0.05 |
| I-56 | 0.02 |
| I-61 | 0.01 |
| I-65 | 0.06 |
| I-67 | 0.33 |
| I-68 | 0.08 |

10

20

30

## 【0512】

## 安定性試験

安定性試験は上記のように行った。

## 【0513】

マウス血漿安定性試験で試験した開裂可能リンカーを有する例示的化合物は、図3に示すように、いずれもT1/2が数時間から約100時間の範囲で、経時的に有意な分解を示した。これに対し、 $^{177}\text{Lu}-\text{C}-2$ 、 $^{177}\text{Lu}-\text{C}-7$ 、及び $^{177}\text{Lu}-\text{C}-6$ などの非開裂性化合物は、図4に示すように、72時間以上にわたって非分解が観察され、試験において完全に安定であった。これとは別に、例示化合物 $^{177}\text{Lu}-\text{I}-21$ のような開裂可能化合物は、試験した緩衝液条件下で完全に安定であった。

40

50

## 【表 5】

表 3.  $^{177}\text{Lu}$  標識化合物の *e x - v i v o* マウス血漿安定性試験のデータ要約 (\*値は非線形回帰を用いて求めた)

| 残存率                | 0 min | 30 min | 1 h   | 2 h | 4 h   | 24 h  | 48 h  | 72 h  | T1/2 (h) |
|--------------------|-------|--------|-------|-----|-------|-------|-------|-------|----------|
| C-1                | 100   | -      | 100   | -   | 100   | 100   | 100   | 100   | 安定       |
| C-2                | 100   | -      | 100   | -   | 100   | 100   | 100   | 100   | 安定       |
| C-6                | 100   | -      | 100   | -   | 100   | 100   | 100   | 100   | 安定       |
| C-7                | 100   | -      | 100   | -   | 100   | 100   | 100   | 100   | 安定       |
| I-2                | 100   | -      | 95.6  | -   | 93.2  | 76.5  | 67.5  | 57.3  | 80.4     |
| I-3                | 100   | -      | 88.6  | -   | 54.8  | 13.0  | 9.30  | 3.99  | 4.9*     |
| I-11               | 100   | -      | 100   | -   | 100   | 76.64 | 69.48 | 56.04 | 56.0*    |
| I-18               | 100   | -      | 100   | -   | 89.5  | 79.5  | 59.8  | 51.8  | 78.8*    |
| I-20               | 89.90 | -      | 88.52 | -   | -     | 34.55 | 15.66 | 0     | 11.0*    |
| I-21               | 100   | 100    | 100   | 100 | 89.7  | 81.1  | 65.1  | -     | 70.5     |
| I-22               | 100   | -      | 82.3  | -   | 48.9  | 17.1  | 7.2   | 0     | 4.1*     |
| I-23               | 100   | -      | 65.5  | -   | 18.2  | 12.1  | -     | 2.41  | 1.5*     |
| I-24               | 100   | -      | 100   | -   | 100   | 95.92 | 83.83 | 75.28 | 139.3*   |
| I-26               | 100   | -      | 56.78 | -   | 7.97  | 0     | 0     | 0     | 1.2*     |
| I-27               | 100   | -      | 76.41 | -   | 67.57 | 7.59  | 0     | 0     | 5.3*     |
| I-30               | 100   | -      | 100   | -   | 90.22 | 82.22 | 68.73 | 62.49 | 143*     |
| I-31               | 100   | -      | 100   | -   | 93.02 | 83.94 | 63.55 | 52.78 | 78.5*    |
| I-35               | 100   | -      | 100   | -   | 100   | 83.05 | 71.49 | 54.27 | 84.8*    |
| I-38               | 100   | 100    | 100   | 100 | 100   | 85.3  | 72.6  | -     | 83.7     |
| I-37               | 100   | -      | 95.73 | -   | 90.7  | 75.7  | 57.9  | 46.3  | 62.9     |
| I-39               | 92.5  | -      | 87.5  | -   | 79.3  | 35.3  | 20.3  | 2.96  | 12.3*    |
| I-41               | 100   | -      | 100   | -   | 100   | 100   | 88.8  | 87.1  | 234*     |
| I-43               | 100   | -      | 100   | -   | 100   | 89.04 | 84.93 | 79.08 | 320*     |
| I-46               | 100   | -      | 95.1  | -   | 93.5  | 81.9  | 70.6  | 55.9  | 102*     |
| I-47               | 100   | -      | 100   | -   | 94.7  | 81.5  | 76.1  | 59.6  | 121*     |
| I-49               | 100   | -      | 100   | -   | 83.1  | 54.2  | 46.5  | 32.4  | 33.0*    |
| I-50               | 100   | -      | 100   | -   | 58.4  | 13.7  | 8.87  | 0     | 5.7*     |
| I-51               | 100   | -      | 100   | -   | 87.5  | 70.7  | 59.2  | 37.6  | 55.0*    |
| I-52               | 100   | -      | 94.7  | -   | 91.8  | 69.1  | 56.4  | 45.4  | 61.4*    |
| I-53               | 100   | -      | 82.1  | -   | 53.0  | 25.2  | 17.4  | 0     | 5.2*     |
| I-54               | 100   | -      | 90.7  | -   | 11.2  | 0     | 0     | 0     | 2.1*     |
| **I-55 (a) または (b) | 100   | -      | 100   | -   | 81.4  | 47.9  | 29.8  | 20.4  | 20.7*    |
| **I-55 (a) または (b) | 100   | -      | 88.1  | -   | 73.8  | 23.6  | 10.3  | 0     | 8.5*     |
| I-58               | 100   | -      | 100   | -   | 87.4  | -     | 52.2  | 37.2  | 45.8     |

\*\* I - 5 5 は 2 つのジアステレオマーの混合物として調製され、それぞれのジアステレオマーは H P L C を用いて分離・単離された。それぞれの立体化学は割り当てられなかった。2 つの異性体それぞれの安定性を測定し、上に記入した。

## 【表 6】

表 4.  $^{177}\text{Lu}$ -I-21 の様々な緩衝液条件下での安定性研究のデータ概要

| 残存率                                     | 0 h | 1 h | 4 h | 24 h | 48 h | 72 h |
|-----------------------------------------|-----|-----|-----|------|------|------|
| pH 4.5 25 mM NaOAc                      | 100 | 100 | 100 | 100  | 100  | 100  |
| pH 4.5 25 mM NaOAc<br>+ 3 mg/mL アスコルビン酸 | 100 | 100 | 100 | 100  | 100  | 100  |
| pH 7.4 PBS                              | 100 | 100 | 100 | 100  | 100  | 100  |
| pH 7.4 PBS<br>+ 3 mg/mL アスコルビン酸         | 100 | 100 | 100 | 100  | 100  | 100  |

10

## 【0514】

## 生体内分布試験

選択された化合物の生体内分布研究は上記のように行われた。

20

## 【0515】

試験したすべての例示化合物は、PSMA との結合親和性にかかわらず、放射性核種の腫瘍への取り込みが、良 (good) から優良 (excellent) であることを示した。血液、腎臓及び肝臓を含む、正常臓器における放射性核種の取り込みは、血液中の循環時間を延長するために導入された修飾基、及びキレート剤、アルブミン結合ドメイン及び PSMA 結合ドメインの間に配置された開裂可能及び非開裂性リンカーに依存することが判明した。さらに、これらの修飾基やリンカーは、放射性核種の腫瘍内滞留時間や、血液、腎臓、肝臓などの正常臓器における放射性核種のウォッシュアウト動態を決定する役割を果たすことも判明した。

30

## 【0516】

表 5～24 は PC3-PIP 腫瘍保有マウスにおける種々の化合物の生体内分布を示し、表 25～33 は LNCaP 腫瘍保有マウスにおける種々の化合物の生体内分布を示す。表 34 は、PC3-PIP または LNCaP 腫瘍保有マウスにおける  $^{177}\text{Lu}$  標識化合物の腫瘍及び腎臓への取り込みを比較したものである。

40

50

【表 7】

表 5. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける<sup>177</sup>Lu-C-1の生体内分布 (n=4)

| %ID/g | 1 h   | 4 h   | 24 h  | 48 h | 96 h | 1 h<br>STDEV | 4 h<br>STDEV | 24 h<br>STDEV | 48 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-------|-------|-------|------|------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| 腫瘍    | 14.01 | 12.78 | 10.43 | 8.39 | 7.25 | 6.03         | 5.64         | 2.85          | 1.65          | 0.97          |
| 血液    | 0.38  | 0.02  | 0.00  | 0.00 | 0.00 | 0.18         | 0.01         | 0.00          | 0.00          | 0.00          |
| 心臓    | 0.18  | 0.01  | 0.00  | 0.00 | 0.00 | 0.08         | 0.01         | 0.00          | 0.00          | 0.00          |
| 肝臓    | 0.23  | 0.06  | 0.02  | 0.02 | 0.01 | 0.10         | 0.02         | 0.00          | 0.00          | 0.00          |
| 脾臓    | 1.12  | 0.14  | 0.01  | 0.01 | 0.01 | 0.35         | 0.03         | 0.01          | 0.00          | 0.01          |
| 腎臓    | 10.89 | 1.82  | 0.18  | 0.10 | 0.04 | 3.67         | 1.00         | 0.05          | 0.03          | 0.01          |
| 筋肉    | 0.11  | 0.01  | 0.00  | 0.00 | 0.00 | 0.03         | 0.00         | 0.00          | 0.00          | 0.00          |
| 唾液腺   | 0.23  | 0.04  | 0.01  | 0.01 | 0.00 | 0.08         | 0.01         | 0.01          | 0.00          | 0.00          |
| 涙腺    | 0.36  | 0.03  | 0.00  | 0.01 | 0.00 | 0.09         | 0.03         | 0.00          | 0.01          | 0.01          |
| 枝肉    | 0.72  | 0.07  | 0.03  | 0.09 | 0.02 | 0.57         | 0.03         | 0.02          | 0.10          | 0.01          |
| 骨     | 0.11  | 0.01  | 0.12  | 0.00 | 0.00 | 0.04         | 0.01         | 0.22          | 0.00          | 0.01          |

【表 8】

表 6. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける<sup>177</sup>Lu-C-2の生体内分布 (n=4)

| %ID/g | 1 h | 4 h   | 24 h  | 48 h  | 96 h  | 1 h<br>STDEV | 4 h<br>STDEV | 24 h<br>STDEV | 48 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-----|-------|-------|-------|-------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| 腫瘍    | n/d | 29.98 | 41.11 | 30.71 | 19.78 | n/d          | 6.01         | 8.30          | 0.89          | 7.46          |
| 血液    | n/d | 7.07  | 0.53  | 0.09  | 0.02  | n/d          | 0.65         | 0.12          | 0.03          | 0.01          |
| 心臓    | n/d | 2.09  | 0.31  | 0.18  | 0.12  | n/d          | 0.32         | 0.05          | 0.03          | 0.01          |
| 肝臓    | n/d | 1.45  | 0.49  | 0.36  | 0.18  | n/d          | 0.20         | 0.07          | 0.08          | 0.02          |
| 脾臓    | n/d | 6.36  | 2.21  | 0.73  | 0.40  | n/d          | 2.04         | 0.54          | 0.13          | 0.09          |
| 腎臓    | n/d | 85.51 | 42.16 | 10.67 | 5.32  | n/d          | 25.98        | 16.39         | 1.56          | 1.78          |
| 筋肉    | n/d | 0.52  | 0.08  | 0.05  | 0.03  | n/d          | 0.06         | 0.02          | 0.01          | 0.00          |
| 唾液腺   | n/d | 1.85  | 0.56  | 0.33  | 0.19  | n/d          | 0.18         | 0.14          | 0.04          | 0.01          |
| 涙腺    | n/d | 3.17  | 0.98  | 0.33  | 0.24  | n/d          | 0.62         | 0.47          | 0.05          | 0.05          |
| 枝肉    | n/d | 1.23  | 0.30  | 0.16  | 0.12  | n/d          | 0.11         | 0.02          | 0.01          | 0.05          |
| 骨     | n/d | 0.54  | 0.11  | 0.07  | 0.04  | n/d          | 0.12         | 0.04          | 0.02          | 0.01          |

【表 9】

表 7. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける $^{177}\text{Lu}$ -I-2の生体内分布 (n=4)

| %ID/g | 1 h | 4 h   | 24 h  | 48 h  | 96 h | 1 h<br>STDEV | 4 h<br>STDEV | 24 h<br>STDEV | 48 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-----|-------|-------|-------|------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| 腫瘍    | n/d | 15.15 | 32.41 | 19.55 | 9.76 | n/d          | 4.38         | 9.87          | 3.13          | 3.11          |
| 血液    | n/d | 6.87  | 0.65  | 0.10  | 0.01 | n/d          | 0.96         | 0.19          | 0.03          | 0.01          |
| 心臓    | n/d | 1.78  | 0.28  | 0.09  | 0.06 | n/d          | 0.26         | 0.07          | 0.02          | 0.03          |
| 肝臓    | n/d | 1.61  | 0.36  | 0.27  | 0.15 | n/d          | 0.32         | 0.11          | 0.07          | 0.09          |
| 脾臓    | n/d | 2.97  | 0.60  | 0.36  | 0.14 | n/d          | 1.07         | 0.29          | 0.19          | 0.08          |
| 腎臓    | n/d | 27.61 | 6.39  | 3.04  | 0.96 | n/d          | 10.75        | 3.20          | 1.59          | 0.89          |
| 筋肉    | n/d | 0.45  | 0.07  | 0.02  | 0.01 | n/d          | 0.04         | 0.01          | 0.01          | 0.01          |
| 唾液腺   | n/d | 1.59  | 0.36  | 0.16  | 0.10 | n/d          | 0.18         | 0.09          | 0.03          | 0.03          |
| 涙腺    | n/d | 1.41  | 0.28  | 0.13  | 0.08 | n/d          | 0.23         | 0.04          | 0.04          | 0.05          |
| 枝肉    | n/d | 1.19  | 0.28  | 0.12  | 0.07 | n/d          | 0.12         | 0.12          | 0.03          | 0.03          |
| 骨     | n/d | 0.56  | 0.23  | 0.18  | 0.05 | n/d          | 0.03         | 0.18          | 0.06          | 0.01          |

10

20

【表 10】

表 8. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける $^{177}\text{Lu}$ -I-3の生体内分布 (n=4)

| %ID/g | 1 h | 4 h   | 24 h  | 48 h  | 96 h | 1 h<br>STDEV | 4 h<br>STDEV | 24 h<br>STDEV | 48 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-----|-------|-------|-------|------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| 腫瘍    | n/d | 21.64 | 13.88 | 14.31 | 6.29 | n/d          | 2.48         | 3.36          | 3.70          | 1.34          |
| 血液    | n/d | 5.70  | 0.18  | 0.03  | 0.00 | n/d          | 1.52         | 0.08          | 0.01          | 0.00          |
| 心臓    | n/d | 1.55  | 0.17  | 0.09  | 0.07 | n/d          | 0.39         | 0.03          | 0.01          | 0.02          |
| 肝臓    | n/d | 1.45  | 0.28  | 0.33  | 0.09 | n/d          | 0.36         | 0.09          | 0.07          | 0.02          |
| 脾臓    | n/d | 4.44  | 0.83  | 0.43  | 0.23 | n/d          | 1.27         | 0.46          | 0.05          | 0.10          |
| 腎臓    | n/d | 66.57 | 18.02 | 6.36  | 1.58 | n/d          | 14.24        | 12.66         | 1.97          | 0.64          |
| 筋肉    | n/d | 0.39  | 0.05  | 0.03  | 0.02 | n/d          | 0.10         | 0.02          | 0.01          | 0.01          |
| 唾液腺   | n/d | 1.78  | 0.34  | 0.22  | 0.13 | n/d          | 0.41         | 0.07          | 0.04          | 0.03          |
| 涙腺    | n/d | 2.35  | 0.38  | 0.19  | 0.13 | n/d          | 0.52         | 0.14          | 0.04          | 0.04          |
| 枝肉    | n/d | 1.17  | 0.17  | 0.20  | 0.08 | n/d          | 0.34         | 0.03          | 0.12          | 0.04          |
| 骨     | n/d | 0.50  | 0.08  | 0.24  | 0.05 | n/d          | 0.09         | 0.01          | 0.04          | 0.01          |

30

40

50

【表 1 1】

表 9. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける $^{177}\text{Lu}$ -I-4の生体内分布 (n=4)

| %ID/g | 1 h | 4 h   | 24 h | 48 h | 96 h  | 1 h<br>STDEV | 4 h<br>STDEV | 24 h<br>STDEV | 48 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-----|-------|------|------|-------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| 腫瘍    | n/d | 1.97  | 0.79 | 0.56 | 0.31  | n/d          | 0.36         | 0.07          | 0.10          | 0.10          |
| 血液    | n/d | 0.33  | 0.02 | 0.01 | 0.01  | n/d          | 0.07         | 0.00          | 0.00          | 0.01          |
| 心臓    | n/d | 0.14  | 0.04 | 0.02 | 0.01  | n/d          | 0.02         | 0.01          | 0.00          | 0.00          |
| 肝臓    | n/d | 0.33  | 0.16 | 0.12 | 0.06  | n/d          | 0.04         | 0.02          | 0.03          | 0.01          |
| 脾臓    | n/d | 0.56  | 0.16 | 0.12 | 0.06  | n/d          | 0.19         | 0.03          | 0.04          | 0.02          |
| 腎臓    | n/d | 19.91 | 4.05 | 1.37 | 0.26  | n/d          | 5.91         | 1.10          | 0.33          | 0.10          |
| 筋肉    | n/d | 0.05  | 0.02 | 0.01 | 0.00  | n/d          | 0.01         | 0.02          | 0.01          | 0.00          |
| 唾液腺   | n/d | 0.19  | 0.08 | 0.06 | 0.02  | n/d          | 0.04         | 0.01          | 0.02          | 0.00          |
| 涙腺    | n/d | 0.25  | 0.06 | 0.03 | -0.01 | n/d          | 0.06         | 0.03          | 0.01          | 0.00          |
| 枝肉    | n/d | 0.22  | 0.10 | 0.06 | 0.03  | n/d          | 0.06         | 0.10          | 0.03          | 0.01          |
| 骨     | n/d | 0.09  | 0.04 | 0.03 | 0.00  | n/d          | 0.01         | 0.01          | 0.01          | 0.01          |

【表 1 2】

表 10. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける $^{177}\text{Lu}$ -I-11の生体内分布 (n=4)

| %ID/g | 1 h   | 4 h   | 24 h  | 48 h  | 72 h  | 1 h<br>STDEV | 4 h<br>STDEV | 24 h<br>STDEV | 48 h<br>STDEV | 72 h<br>STDEV |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| 腫瘍    | 8.11  | 16.03 | 36.26 | 31.62 | 18.93 | 0.59         | 2.68         | 1.83          | 11.43         | 8.27          |
| 血液    | 23.54 | 17.47 | 4.27  | 1.29  | 0.21  | 2.81         | 2.33         | 0.94          | 0.68          | 0.10          |
| 心臓    | 6.08  | 4.91  | 1.72  | 0.90  | 0.49  | 0.47         | 0.58         | 0.15          | 0.34          | 0.08          |
| 肝臓    | 4.61  | 3.74  | 1.74  | 1.13  | 0.54  | 0.29         | 0.72         | 0.32          | 0.44          | 0.10          |
| 脾臓    | 4.45  | 3.62  | 2.69  | 1.81  | 0.94  | 1.33         | 0.94         | 0.88          | 0.63          | 0.33          |
| 腎臓    | 14.54 | 11.82 | 7.82  | 5.23  | 2.07  | 3.69         | 2.86         | 2.06          | 2.64          | 0.82          |
| 筋肉    | 1.16  | 1.25  | 0.43  | 0.25  | 0.17  | 0.09         | 0.13         | 0.06          | 0.07          | 0.03          |
| 唾液腺   | 5.18  | 3.79  | 2.13  | 1.52  | 0.94  | 0.82         | 0.57         | 0.30          | 0.49          | 0.20          |
| 涙腺    | 3.79  | 2.68  | 1.37  | 0.87  | 0.65  | 0.72         | 0.39         | 0.07          | 0.21          | 0.06          |
| 枝肉    | 2.63  | 2.71  | 0.95  | 0.59  | 0.33  | 0.20         | 0.27         | 0.16          | 0.16          | 0.06          |
| 骨     | 1.36  | 1.43  | 0.48  | 0.34  | 0.19  | 0.39         | 0.43         | 0.29          | 0.17          | 0.06          |

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 1 1. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける $^{177}\text{Lu-I-7}$ の生体内分布 (n=4)

| %ID/g | 1 h   | 4 h   | 24 h  | 48 h | 96 h | 1 h<br>STDEV | 4 h<br>STDEV | 24 h<br>STDEV | 48 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-------|-------|-------|------|------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| 腫瘍    | 8.61  | 17.21 | 16.70 | 8.13 | 2.61 | 1.59         | 8.61         | 5.75          | 1.46          | 2.61          |
| 血液    | 17.77 | 10.37 | 0.86  | 0.07 | 0.01 | 1.41         | 17.77        | 0.38          | 0.03          | 0.01          |
| 心臓    | 4.22  | 3.12  | 0.48  | 0.21 | 0.15 | 0.43         | 4.22         | 0.13          | 0.05          | 0.15          |
| 肝臓    | 3.51  | 2.48  | 0.62  | 0.27 | 0.19 | 0.30         | 3.51         | 0.15          | 0.05          | 0.19          |
| 脾臓    | 3.89  | 2.45  | 1.13  | 0.56 | 0.38 | 0.43         | 3.89         | 0.45          | 0.07          | 0.38          |
| 腎臓    | 32.70 | 24.75 | 18.01 | 4.45 | 1.92 | 4.79         | 32.70        | 9.09          | 1.06          | 1.92          |
| 筋肉    | 1.11  | 0.77  | 0.11  | 0.06 | 0.03 | 0.13         | 1.11         | 0.03          | 0.00          | 0.03          |
| 唾液腺   | 3.91  | 2.51  | 0.71  | 0.40 | 0.27 | 0.32         | 3.91         | 0.18          | 0.07          | 0.27          |
| 涙腺    | 2.93  | 2.36  | 0.41  | 0.25 | 0.17 | 0.31         | 2.93         | 0.08          | 0.07          | 0.17          |
| 枝肉    | 2.58  | 1.88  | 0.33  | 0.17 | 0.11 | 0.28         | 2.58         | 0.08          | 0.04          | 0.11          |
| 骨     | 1.34  | 0.59  | 0.18  | 0.10 | 0.07 | 0.39         | 1.34         | 0.08          | 0.02          | 0.07          |

【表 1 4】

表 1 2. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける $^{177}\text{Lu-I-34}$ 及び $^{177}\text{Lu-I-41}$ の生体内分布 (n=4)

|       | $^{177}\text{Lu-I-34}$ |               |       |               | $^{177}\text{Lu-I-41}$ |               |       |               |
|-------|------------------------|---------------|-------|---------------|------------------------|---------------|-------|---------------|
| %ID/g | 24 h                   | 24 h<br>STDEV | 96 h  | 96 h<br>STDEV | 24 h                   | 24 h<br>STDEV | 96 h  | 96 h<br>STDEV |
| 腫瘍    | 30.69                  | 5.03          | 30.41 | 8.40          | 37.99                  | 5.31          | 48.84 | 8.77          |
| 血液    | 8.28                   | 1.33          | 0.59  | 0.07          | 9.56                   | 2.08          | 0.65  | 0.14          |
| 心臓    | 2.99                   | 0.37          | 1.15  | 0.16          | 2.68                   | 0.55          | 0.52  | 0.07          |
| 肝臓    | 3.99                   | 0.67          | 2.55  | 0.33          | 3.28                   | 0.76          | 1.27  | 0.50          |
| 脾臓    | 4.79                   | 0.98          | 4.32  | 1.42          | 5.12                   | 1.85          | 1.56  | 0.34          |
| 腎臓    | 16.99                  | 2.87          | 5.34  | 1.03          | 39.21                  | 5.16          | 16.07 | 4.16          |
| 筋肉    | 0.84                   | 0.13          | 0.36  | 0.04          | 0.73                   | 0.05          | 0.14  | 0.04          |
| 唾液腺   | 3.53                   | 0.54          | 2.69  | 0.34          | 6.67                   | 6.74          | 0.92  | 0.21          |
| 涙腺    | 2.70                   | 1.69          | 1.19  | 0.23          | 2.10                   | 1.55          | 0.74  | 0.32          |
| 枝肉    | 1.85                   | 0.34          | 0.79  | 0.10          | 1.97                   | 0.41          | 0.42  | 0.10          |
| 骨     | 1.10                   | 0.15          | 0.70  | 0.20          | 0.91                   | 0.23          | 0.49  | 0.06          |

## 【表 15】

表 13. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける $^{177}\text{Lu-I-35}$ 、 $^{177}\text{Lu-I-36}$ 、 $^{177}\text{Lu-I-39}$ 、 $^{177}\text{Lu-I-42}$ 、 $^{177}\text{Lu-I-21}$ の生体内分布 (n=4)

|       | $^{177}\text{Lu-I-35}$ |               | $^{177}\text{Lu-I-36}$ |               | $^{177}\text{Lu-I-39}$ |               | $^{177}\text{Lu-I-42}$ |               | $^{177}\text{Lu-I-21}$ |               |
|-------|------------------------|---------------|------------------------|---------------|------------------------|---------------|------------------------|---------------|------------------------|---------------|
| %ID/g | 24 h                   | 24 h<br>STDEV | 24 h                   | 24 h<br>STDEV | 24 h                   | 24 h<br>STDEV | 24 h                   | 24 h<br>STDEV | 24 h                   | 24 h<br>STDEV |
| 腫瘍    | 21.63                  | 1.60          | 2.84                   | 0.32          | 5.41                   | 0.66          | 28.67                  | 5.66          | 44.94                  | 4.98          |
| 血液    | 11.10                  | 2.14          | 0.50                   | 0.07          | 0.31                   | 0.16          | 13.76                  | 1.69          | 6.55                   | 0.45          |
| 心臓    | 3.43                   | 0.34          | 0.37                   | 0.02          | 0.37                   | 0.10          | 3.92                   | 0.26          | 2.01                   | 0.31          |
| 肝臓    | 4.83                   | 0.69          | 0.90                   | 0.07          | 0.91                   | 0.18          | 4.74                   | 0.58          | 2.15                   | 0.12          |
| 脾臓    | 5.24                   | 1.39          | 1.31                   | 0.22          | 1.23                   | 0.22          | 6.18                   | 0.85          | 2.64                   | 0.33          |
| 腎臓    | 6.23                   | 0.98          | 1.88                   | 0.26          | 4.18                   | 1.71          | 11.60                  | 1.92          | 8.10                   | 1.48          |
| 筋肉    | 0.91                   | 0.08          | 0.12                   | 0.04          | 0.09                   | 0.02          | 0.95                   | 0.16          | 0.49                   | 0.04          |
| 唾液腺   | 4.00                   | 0.91          | 0.64                   | 0.10          | 0.64                   | 0.16          | 3.77                   | 0.49          | 2.26                   | 0.24          |
| 涙腺    | 3.05                   | 0.47          | 0.45                   | 0.11          | 0.42                   | 0.07          | 3.09                   | 1.00          | 1.34                   | 0.26          |
| 枝肉    | 2.15                   | 0.43          | 0.26                   | 0.03          | 0.33                   | 0.14          | 2.29                   | 0.23          | 1.32                   | 0.15          |

10

20

30

40

50

【表 16-1】

表 14. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける<sup>177</sup>Lu-I-21の生体内分布 (n=4)

| %ID/<br>g | 1 h       | 4 h       | 24 h      | 48 h      | 72 h      | 120 h     | 168 h     | 1 h<br>ST<br>DE<br>V | 4 h<br>ST<br>DE<br>V | 24 h<br>ST<br>DE<br>V | 48 h<br>ST<br>DE<br>V | 72 h<br>ST<br>DE<br>V | 120 h<br>ST<br>DE<br>V | 168 h<br>ST<br>DE<br>V |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| 腫瘍        | 8.00      | 15.1<br>5 | 30.2<br>1 | 32.6<br>5 | 25.9<br>7 | 26.4<br>6 | 18.0<br>0 | 1.4<br>1             | 1.1<br>2             | 5.3<br>4              | 5.5<br>6              | 2.8<br>7              | 6.6<br>0               | 4.2<br>3               |
| 血液        | 20.6<br>3 | 12.7<br>7 | 3.84      | 1.75      | 0.51      | 0.11      | 0.05      | 1.1<br>5             | 2.2<br>2             | 0.9<br>4              | 0.2<br>4              | 0.0<br>1              | 0.0<br>4               | 0.0<br>2               |
| 心臓        | 4.64      | 3.18      | 1.28      | 0.81      | 0.46      | 0.34      | 0.20      | 0.5<br>3             | 0.9<br>2             | 0.2<br>2              | 0.0<br>8              | 0.0<br>3              | 0.0<br>6               | 0.0<br>2               |
| 肝臓        | 4.25      | 2.95      | 1.31      | 1.07      | 0.80      | 0.55      | 0.49      | 0.6<br>3             | 0.4<br>8             | 0.3<br>6              | 0.1<br>5              | 0.1<br>1              | 0.1<br>8               | 0.0<br>8               |
| 脾臓        | 3.98      | 2.40      | 1.66      | 1.27      | 0.84      | 0.72      | 0.76      | 1.0<br>9             | 1.0<br>5             | 0.7<br>9              | 0.3<br>4              | 0.2<br>0              | 0.2<br>3               | 0.2<br>1               |
| 腎臓        | 21.1<br>4 | 9.33      | 6.36      | 3.32      | 2.12      | 0.78      | 0.76      | 9.5<br>1             | 2.5<br>1             | 4.0<br>2              | 0.1<br>0              | 0.1<br>3              | 0.2<br>6               | 0.2<br>5               |
| 筋肉        | 0.83      | 0.74      | 0.33      | 0.22      | 0.10      | 0.06      | 0.05      | 0.0<br>4             | 0.0<br>5             | 0.0<br>2              | 0.0<br>2              | 0.0<br>3              | 0.0<br>0               | 0.0<br>2               |
| 唾液<br>腺   | 3.85      | 2.33      | 1.33      | 1.07      | 0.57      | 0.56      | 0.36      | 0.1<br>2             | 0.2<br>6             | 0.3<br>3              | 0.1<br>5              | 0.1<br>7              | 0.1<br>7               | 0.1<br>0               |
| 涙腺        | 2.31      | 1.30      | 0.88      | 0.86      | 0.44      | 0.29      | 0.22      | 0.3<br>1             | 0.1<br>4             | 0.1<br>4              | 0.0<br>7              | 0.1<br>6              | 0.1<br>2               | 0.0<br>8               |
| 枝肉        | 2.42      | 1.94      | 0.91      | 0.72      | 0.45      | 0.28      | 0.35      | 0.3<br>2             | 0.2<br>7             | 0.1<br>1              | 0.1<br>5              | 0.0<br>4              | 0.1<br>1               | 0.0<br>5               |
| 骨         | 1.33      | 1.37      | 0.80      | 1.28      | 0.84      | 0.06      | 1.08      | 0.2<br>4             | 0.2<br>2             | 0.0<br>8              | 0.1<br>7              | 0.1<br>1              | 0.0<br>1               | 0.2<br>2               |
| 脂肪        | 2.89      | 2.11      | 1.25      | 0.72      | 0.37      | 0.44      | 0.22      | 0.4<br>3             | 0.8<br>2             | 0.5<br>8              | 0.0<br>8              | 0.0<br>8              | 0.1<br>9               | 0.0<br>2               |

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 2】

|     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 精巢  | 1.31 | 1.71 | 1.03 | 0.92 | 0.63 | 0.75 | 0.49 | 0.28 | 0.37 | 0.23 | 0.11 | 0.04 | 0.11 | 0.10 |
| 胃   | 1.13 | 1.21 | 0.51 | 0.74 | 0.43 | 0.20 | 0.27 | 0.22 | 0.36 | 0.31 | 0.31 | 0.33 | 0.16 | 0.32 |
| 小腸  | 1.65 | 1.62 | 0.56 | 0.63 | 0.45 | 0.19 | 0.24 | 0.18 | 0.51 | 0.27 | 0.10 | 0.35 | 0.08 | 0.26 |
| 大腸  | 0.98 | 1.58 | 0.91 | 1.29 | 0.96 | 0.77 | 0.59 | 0.21 | 0.78 | 0.66 | 0.63 | 0.59 | 0.62 | 0.74 |
| 膵臓  | 2.58 | 1.62 | 0.95 | 0.56 | 0.24 | 0.07 | 0.12 | 0.23 | 0.52 | 0.28 | 0.17 | 0.05 | 0.08 | 0.02 |
| 副腎  | 4.58 | 1.75 | 1.87 | 1.40 | 0.83 | 0.83 | 0.41 | 1.12 | 0.55 | 0.72 | 0.22 | 0.09 | 0.63 | 0.08 |
| 肺   | 9.00 | 5.51 | 2.56 | 1.50 | 0.70 | 0.36 | 0.29 | 1.30 | 0.78 | 1.05 | 0.25 | 0.10 | 0.07 | 0.06 |
| 脳   | 0.45 | 0.25 | 0.12 | 0.07 | 0.03 | 0.02 | 0.02 | 0.08 | 0.08 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.00 |
| 前立腺 | 6.02 | 3.87 | 1.26 | 1.04 | 0.41 | 0.33 | 0.25 | 2.16 | 2.06 | 0.19 | 0.34 | 0.06 | 0.05 | 0.06 |

10

20

30

40

50

【表 17-1】

表 15. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける<sup>177</sup>Lu-I-35の生体内分布 (n = 4)

| %ID/<br>g | 1 h       | 4 h       | 24 h      | 48 h      | 72 h      | 120 h     | 168 h     | 1 h<br>ST<br>DE<br>V | 4 h<br>ST<br>DE<br>V | 24 h<br>ST<br>DE<br>V | 48 h<br>ST<br>DE<br>V | 72 h<br>ST<br>DE<br>V | 120 h<br>ST<br>DE<br>V | 168 h<br>ST<br>DE<br>V |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| 腫瘍        | 3.06      | 7.00      | 23.2<br>6 | 25.7<br>9 | 29.2<br>5 | 21.1<br>6 | 11.6<br>7 | 0.92                 | 1.62                 | 3.88                  | 5.2<br>4              | 6.2<br>6              | 2.4<br>5               | 1.8<br>1               |
| 血液        | 36.3<br>1 | 25.5<br>3 | 10.1<br>8 | 6.02      | 2.68      | 0.58      | 0.14      | 3.47                 | 0.99                 | 2.30                  | 1.2<br>6              | 0.7<br>5              | 0.1<br>2               | 0.0<br>5               |
| 心臓        | 8.81      | 6.29      | 3.40      | 2.79      | 2.15      | 1.12      | 0.78      | 0.79                 | 0.65                 | 0.46                  | 0.2<br>3              | 0.4<br>6              | 0.2<br>0               | 0.1<br>4               |
| 肝臓        | 6.98      | 6.31      | 3.95      | 3.86      | 3.16      | 1.92      | 1.31      | 1.04                 | 0.94                 | 1.30                  | 0.7<br>0              | 0.5<br>4              | 0.6<br>7               | 0.3<br>3               |
| 脾臓        | 6.70      | 4.32      | 4.66      | 5.78      | 4.54      | 3.68      | 2.74      | 2.85                 | 0.42                 | 1.04                  | 1.3<br>4              | 1.6<br>2              | 1.1<br>4               | 1.1<br>6               |
| 腎臓        | 9.12      | 8.09      | 5.40      | 4.49      | 3.21      | 1.61      | 0.88      | 1.95                 | 0.35                 | 0.73                  | 0.6<br>7              | 0.9<br>3              | 0.2<br>9               | 0.1<br>4               |
| 筋肉        | 0.66      | 0.76      | 0.84      | 0.71      | 0.54      | 0.27      | 0.14      | 0.14                 | 0.08                 | 0.08                  | 0.0<br>7              | 0.1<br>0              | 0.0<br>7               | 0.0<br>5               |
| 唾液腺       | 4.85      | 4.50      | 4.03      | 3.58      | 3.54      | 1.95      | 1.43      | 0.74                 | 0.23                 | 0.42                  | 0.2<br>1              | 1.2<br>6              | 0.4<br>2               | 0.2<br>7               |
| 涙腺        | 1.83      | 2.26      | 2.62      | 2.47      | 1.78      | 0.89      | 0.81      | 0.42                 | 0.37                 | 0.56                  | 0.7<br>1              | 0.6<br>9              | 0.1<br>5               | 0.1<br>9               |
| 枝肉        | 2.28      | 2.40      | 1.97      | 1.76      | 1.31      | 0.65      | 0.37      | 0.41                 | 0.15                 | 0.27                  | 0.2<br>3              | 0.4<br>1              | 0.0<br>5               | 0.0<br>6               |
| 骨         | 1.73      | 1.53      | 0.97      | 1.13      | 0.75      | 0.56      | 0.33      | 0.38                 | 0.45                 | 0.11                  | 0.2<br>9              | 0.1<br>5              | 0.1<br>4               | 0.0<br>5               |
| 脂肪        | 3.00      | 3.13      | 2.46      | 2.78      | 1.79      | 1.15      | 0.72      | 1.30                 | 0.60                 | 1.55                  | 0.9<br>7              | 0.5<br>9              | 0.3<br>9               | 0.2<br>3               |

10

20

30

40

50

【表 17-2】

|     |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-----|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 精巣  | 1.88  | 3.22  | 2.60 | 2.79 | 2.66 | 1.88 | 2.14 | 0.52 | 0.14 | 0.40 | 0.27 | 0.75 | 0.44 | 1.72 |
| 胃   | 1.82  | 2.13  | 0.81 | 0.91 | 0.55 | 0.32 | 0.16 | 0.29 | 0.78 | 0.36 | 0.39 | 0.14 | 0.13 | 0.11 |
| 小腸  | 2.48  | 2.70  | 1.10 | 1.22 | 0.77 | 0.45 | 0.23 | 0.35 | 0.30 | 0.38 | 0.46 | 0.10 | 0.20 | 0.12 |
| 大腸  | 1.35  | 1.76  | 1.47 | 1.31 | 1.48 | 1.07 | 0.60 | 0.24 | 0.14 | 1.12 | 0.27 | 1.14 | 0.51 | 0.32 |
| 膵臓  | 4.35  | 3.18  | 2.16 | 1.77 | 1.39 | 0.68 | 0.34 | 1.32 | 0.36 | 0.14 | 0.28 | 0.31 | 0.12 | 0.07 |
| 副腎  | 6.52  | 4.66  | 4.20 | 5.37 | 4.22 | 1.82 | 1.41 | 3.87 | 0.68 | 1.35 | 2.00 | 0.58 | 0.73 | 0.86 |
| 肺   | 14.30 | 10.24 | 6.29 | 5.76 | 3.17 | 1.32 | 0.62 | 3.95 | 1.09 | 1.58 | 3.17 | 1.25 | 0.22 | 0.12 |
| 脳   | 0.73  | 0.59  | 0.25 | 0.20 | 0.12 | 0.05 | 0.03 | 0.07 | 0.05 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.00 | 0.00 |
| 前立腺 | 2.39  | 3.07  | 2.65 | 2.52 | 2.27 | 1.30 | 0.83 | 0.36 | 0.66 | 0.22 | 0.19 | 0.64 | 0.31 | 0.13 |

10

20

【表 18】

表 16. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける<sup>177</sup>Lu-C-6の生体内分布 (n=4)

| %ID/g | 24 h  | 96 h  | 24 h STDEV | 96 h STDEV |
|-------|-------|-------|------------|------------|
| 腫瘍    | 49.74 | 42.79 | 5.58       | 4.02       |
| 血液    | 8.57  | 0.73  | 1.01       | 0.10       |
| 心臓    | 3.26  | 0.88  | 0.43       | 0.09       |
| 肝臓    | 3.41  | 1.41  | 0.71       | 0.19       |
| 脾臓    | 4.89  | 4.10  | 0.21       | 0.50       |
| 腎臓    | 19.55 | 6.58  | 1.54       | 0.17       |
| 筋肉    | 0.70  | 0.22  | 0.09       | 0.04       |
| 唾液腺   | 2.67  | 1.36  | 0.38       | 0.29       |
| 涙腺    | 1.30  | 0.88  | 0.64       | 0.32       |
| 枝肉    | 1.95  | 0.82  | 0.15       | 0.18       |
| 骨     | 0.74  | 0.26  | 0.13       | 0.07       |

30

40

50

## 【表 19】

表 17. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける<sup>177</sup>Lu-C-7の生体内分布 (n=4)

| %ID/g | 24 h  | 96 h  | 24 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-------|-------|---------------|---------------|
| 腫瘍    | 31.41 | 48.72 | 6.36          | 5.13          |
| 血液    | 9.82  | 1.23  | 2.63          | 0.39          |
| 心臓    | 4.07  | 1.93  | 1.20          | 0.29          |
| 肝臓    | 4.46  | 3.72  | 1.04          | 0.69          |
| 脾臓    | 6.91  | 8.26  | 1.01          | 2.65          |
| 腎臓    | 27.59 | 16.32 | 3.53          | 5.86          |
| 筋肉    | 0.83  | 0.45  | 0.08          | 0.11          |
| 唾液腺   | 3.33  | 3.38  | 0.85          | 0.55          |
| 涙腺    | 2.59  | 2.50  | 1.44          | 0.68          |
| 枝肉    | 2.53  | 1.34  | 0.27          | 0.16          |
| 骨     | 0.95  | 0.84  | 0.24          | 0.08          |

10

20

## 【表 20】

表 18. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける<sup>177</sup>Lu-I-18の生体内分布 (n=4)

| %ID/g | 24 h  | 96 h  | 24 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-------|-------|---------------|---------------|
| 腫瘍    | 27.55 | 15.98 | 1.25          | 0.71          |
| 血液    | 5.16  | 0.22  | 0.49          | 0.02          |
| 心臓    | 1.92  | 0.58  | 0.15          | 0.08          |
| 肝臓    | 2.32  | 0.87  | 0.60          | 0.08          |
| 脾臓    | 2.47  | 2.59  | 0.87          | 0.70          |
| 腎臓    | 17.29 | 4.91  | 1.44          | 0.46          |
| 筋肉    | 0.35  | 0.11  | 0.07          | 0.02          |
| 唾液腺   | 1.87  | 0.88  | 0.30          | 0.20          |
| 涙腺    | 0.88  | 0.58  | 0.07          | 0.20          |
| 枝肉    | 1.34  | 0.42  | 0.04          | 0.06          |
| 骨     | 0.42  | 0.34  | 0.16          | 0.03          |

30

40

50

## 【表 2 1】

表 19. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける $^{177}\text{Lu}$ -I-26の生体内分布 (n = 4)

| %ID/g | 24 h  | 96 h | 24 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-------|------|---------------|---------------|
| 腫瘍    | 16.38 | 9.80 | 2.01          | 1.12          |
| 血液    | 0.18  | 0.05 | 0.03          | 0.01          |
| 心臓    | 0.09  | 0.06 | 0.01          | 0.01          |
| 肝臓    | 0.26  | 0.20 | 0.05          | 0.04          |
| 脾臓    | 0.24  | 0.22 | 0.10          | 0.11          |
| 腎臓    | 1.82  | 1.15 | 0.48          | 0.71          |
| 筋肉    | 0.02  | 0.03 | 0.01          | 0.03          |
| 唾液腺   | 0.11  | 0.10 | 0.02          | 0.02          |
| 涙腺    | 0.05  | 0.04 | 0.03          | 0.04          |
| 枝肉    | 0.12  | 0.07 | 0.02          | 0.01          |
| 骨     | 0.03  | 0.02 | 0.07          | 0.03          |

10

20

## 【表 2 2】

表 20. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける $^{177}\text{Lu}$ -I-43の生体内分布 (n = 4)

| %ID/g | 24 h  | 96 h  | 24 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-------|-------|---------------|---------------|
| 腫瘍    | 35.66 | 44.73 | 6.52          | 3.17          |
| 血液    | 8.56  | 0.67  | 2.37          | 0.10          |
| 心臓    | 3.09  | 1.20  | 0.75          | 0.17          |
| 肝臓    | 4.83  | 2.73  | 0.75          | 0.32          |
| 脾臓    | 4.34  | 3.75  | 0.47          | 1.31          |
| 腎臓    | 20.77 | 8.72  | 4.71          | 1.53          |
| 筋肉    | 0.74  | 0.22  | 0.24          | 0.04          |
| 唾液腺   | 3.06  | 1.60  | 0.83          | 0.43          |
| 涙腺    | 2.39  | 0.94  | 1.01          | 0.14          |
| 枝肉    | 2.02  | 0.90  | 0.43          | 0.12          |
| 骨     | 1.32  | 0.59  | 0.41          | 0.16          |

30

40

50

## 【表 2 3】

表 2 1. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける $^{177}\text{Lu}$ -I-30の生体内分布 (n = 4)

| %ID/g | 24 h  | 96 h  | 24 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-------|-------|---------------|---------------|
| 腫瘍    | 24.14 | 19.07 | 3.51          | 2.82          |
| 血液    | 0.21  | 0.02  | 0.04          | 0.01          |
| 心臓    | 0.15  | 0.07  | 0.03          | 0.01          |
| 肝臓    | 0.32  | 0.21  | 0.05          | 0.06          |
| 脾臓    | 0.30  | 0.25  | 0.10          | 0.11          |
| 腎臓    | 7.51  | 1.99  | 0.69          | 0.55          |
| 筋肉    | 0.04  | 0.01  | 0.01          | 0.00          |
| 唾液腺   | 0.19  | 0.12  | 0.03          | 0.04          |
| 涙腺    | 0.18  | 0.06  | 0.12          | 0.01          |
| 枝肉    | 0.22  | 0.12  | 0.14          | 0.05          |
| 骨     | 0.07  | 0.20  | 0.04          | 0.06          |

10

20

## 【表 2 4】

表 2 2. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける $^{177}\text{Lu}$ -I-49の生体内分布 (n = 4)

| %ID/g | 24 h  | 96 h  | 24 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-------|-------|---------------|---------------|
| 腫瘍    | 35.08 | 26.00 | 3.07          | 4.59          |
| 血液    | 2.74  | 0.09  | 0.19          | 0.02          |
| 心臓    | 1.09  | 0.30  | 0.13          | 0.02          |
| 肝臓    | 1.45  | 0.67  | 0.07          | 0.18          |
| 脾臓    | 1.19  | 0.99  | 0.43          | 0.14          |
| 腎臓    | 10.05 | 1.94  | 1.73          | 0.23          |
| 筋肉    | 0.23  | 0.06  | 0.04          | 0.01          |
| 唾液腺   | 1.05  | 0.56  | 0.18          | 0.08          |
| 涙腺    | 0.57  | 0.36  | 0.21          | 0.11          |
| 枝肉    | 0.78  | 0.24  | 0.05          | 0.04          |
| 骨     | 0.23  | 0.14  | 0.03          | 0.03          |

30

40

50

## 【表 2 5】

表 2 3. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける $^{177}\text{Lu}$ -I-52の生体内分布 (n = 4)

| %ID/g | 24 h  | 96 h  | 24 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-------|-------|---------------|---------------|
| 腫瘍    | 38.45 | 35.33 | 10.45         | 2.22          |
| 血液    | 3.82  | 0.17  | 0.98          | 0.03          |
| 心臓    | 1.44  | 0.52  | 0.43          | 0.09          |
| 肝臓    | 2.06  | 1.02  | 0.44          | 0.31          |
| 脾臓    | 2.70  | 1.73  | 0.87          | 0.59          |
| 腎臓    | 11.98 | 3.67  | 2.50          | 0.97          |
| 筋肉    | 0.30  | 0.11  | 0.07          | 0.05          |
| 唾液腺   | 1.60  | 1.03  | 0.56          | 0.25          |
| 涙腺    | 0.93  | 0.44  | 0.54          | 0.10          |
| 枝肉    | 1.12  | 0.41  | 0.14          | 0.09          |
| 骨     | 0.32  | 0.32  | 0.15          | 0.11          |

10

20

## 【表 2 6】

表 2 4. PC-3 PIP腫瘍保有マウスにおける $^{177}\text{Lu}$ -I-56の生体内分布 (n = 4)

| %ID/g | 24 h  | 96 h  | 24 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-------|-------|---------------|---------------|
| 腫瘍    | 30.33 | 22.89 | 7.75          | 1.85          |
| 血液    | 2.24  | 1.87  | 0.34          | 3.27          |
| 心臓    | 0.95  | 0.17  | 0.14          | 0.03          |
| 肝臓    | 1.15  | 0.47  | 0.10          | 0.03          |
| 脾臓    | 1.55  | 1.00  | 0.41          | 0.25          |
| 腎臓    | 9.53  | 2.03  | 2.20          | 0.44          |
| 筋肉    | 0.19  | 0.04  | 0.05          | 0.00          |
| 唾液腺   | 0.67  | 0.31  | 0.19          | 0.07          |
| 涙腺    | 1.08  | 0.29  | 0.11          | 0.09          |
| 枝肉    | 0.70  | 0.20  | 0.03          | 0.04          |
| 骨     | 0.26  | 0.07  | 0.05          | 0.03          |

30

40

50

【表 2 7】

表 2 5. LNC a p 腫瘍保有マウスにおける  $^{177}\text{Lu}-\text{C}-1$  の生体内分布 (n = 3)

| %ID/g | 1 h   | 4 h   | 24 h  | 72 h  | 168 h | 1 h<br>ST<br>DEV | 4 h<br>ST<br>DEV | 24 h<br>ST<br>DEV | 72 h<br>ST<br>DEV | 168 h<br>ST<br>DEV |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| 腎臓    | 14.54 | 7.76  | 1.42  | 0.65  | 0.13  | 9.76             | 3.77             | 0.67              | 0.41              | 0.11               |
| 血液    | 0.41  | 0.06  | 0.01  | 0.03  | 0.01  | 0.22             | 0.01             | 0.00              | 0.04              | 0.01               |
| 腫瘍    | 30.19 | 19.59 | 10.00 | 10.09 | 5.67  | 9.08             | 9.07             | 2.73              | 5.93              | 4.57               |
| 腸     | 0.63  | 0.66  | 0.08  | 0.12  | 0.05  | 0.32             | 0.47             | 0.04              | 0.10              | 0.02               |
| 心臓    | 0.28  | 0.33  | 0.20  | 0.07  | 0.04  | 0.11             | 0.20             | 0.22              | 0.05              | 0.04               |
| 肝臓    | 0.26  | 0.09  | 0.09  | 0.02  | 0.02  | 0.17             | 0.01             | 0.07              | 0.01              | 0.00               |
| 脾臓    | 3.08  | 1.99  | 0.41  | 0.19  | 0.38  | 0.28             | 1.06             | 0.19              | 0.06              | 0.47               |
| 肺     | 0.29  | 0.08  | 0.10  | 0.03  | 0.01  | 0.15             | 0.01             | 0.13              | 0.01              | 0.00               |
| 胃     | 0.75  | 0.25  | 0.09  | 0.06  | 0.06  | 0.23             | 0.15             | 0.03              | 0.02              | 0.02               |
| 大腿骨   | 0.28  | 0.06  | 0.05  | 0.04  | 0.02  | 0.22             | 0.01             | 0.04              | 0.04              | 0.01               |
| 筋肉    | 0.58  | 0.14  | 0.04  | 0.02  | 0.02  | 0.61             | 0.11             | 0.04              | 0.00              | 0.01               |
| 膵臓    | 0.36  | 0.12  | 0.02  | 0.02  | 0.00  | 0.43             | 0.12             | 0.01              | 0.02              | 0.00               |

10

20

【表 2 8】

表 2 6. LNC a p 腫瘍保有マウスにおける  $^{177}\text{Lu}-\text{C}-9$  の生体内分布 (n = 3)

| %ID/g | 24 h  | 96 h  | 24 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-------|-------|---------------|---------------|
| 腎臓    | 35.98 | 58.68 | 4.98          | 19.14         |
| 血液    | 19.26 | 9.41  | 3.89          | 1.63          |
| 腫瘍    | 45.66 | 52.50 | 15.69         | 19.24         |
| 腸     | 2.31  | 1.03  | 0.76          | 0.18          |
| 心臓    | 7.55  | 4.34  | 1.96          | 0.84          |
| 肝臓    | 1.21  | 0.97  | 0.07          | 0.26          |
| 脾臓    | 12.17 | 14.68 | 10.38         | 3.48          |
| 肺     | 5.84  | 5.93  | 3.96          | 2.33          |
| 胃     | 1.51  | 1.58  | 0.43          | 0.79          |
| 大腿骨   | 2.65  | 2.44  | 0.34          | 0.57          |
| 筋肉    | 1.25  | 0.67  | 0.29          | 0.25          |
| 膵臓    | 1.02  | 1.59  | 0.36          | 1.02          |

30

40

50

## 【表 2 9】

表 2 7. LNC a p 腫瘍保有マウスにおける  $^{177}\text{Lu}-\text{C}-10$  の生体内分布 (n = 3)

| %ID/g | 24 h  | 96 h  | 24 h STDEV | 96 h STDEV |
|-------|-------|-------|------------|------------|
| 腎臓    | 52.18 | 11.03 | 11.67      | 3.97       |
| 血液    | 5.08  | 0.42  | 1.31       | 0.14       |
| 腫瘍    | 46.51 | 34.92 | 7.10       | 7.30       |
| 腸     | 0.53  | 0.10  | 0.38       | 0.08       |
| 心臓    | 1.31  | 0.12  | 0.67       | 0.07       |
| 肝臓    | 0.83  | 0.17  | 0.70       | 0.09       |
| 脾臓    | 3.23  | 0.60  | 2.12       | 0.85       |
| 肺     | 1.87  | 0.55  | 0.56       | 0.15       |
| 胃     | 1.25  | 0.07  | 1.00       | 0.05       |
| 大腿骨   | 1.04  | 0.07  | 0.81       | 0.01       |
| 筋肉    | 0.39  | 0.00  | 0.24       | 0.00       |
| 膵臓    | 0.42  | 0.04  | 0.10       | 0.03       |

10

20

30

40

50

【表 3 0】

表 2 8. LNC a p 腫瘍保有マウスにおける<sup>177</sup>Lu-I-21の生体内分布 (n = 3)

| %ID/<br>g | 1 h       | 4 h       | 24 h      | 72 h      | 96 h      | 168<br>h  | 1 h<br>ST<br>DEV | 4 h<br>ST<br>DEV | 24 h<br>ST<br>DEV | 72 h<br>ST<br>DEV | 96 h<br>ST<br>DEV | 168<br>h ST<br>DEV |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| 腎臓        | 19.3<br>7 | 19.9<br>4 | 18.7<br>6 | 3.58      | 2.54      | 1.59      | 16.1<br>6        | 6.25             | 6.43              | 1.38              | 1.15              | 0.29               |
| 血液        | 31.0<br>8 | 17.2<br>1 | 7.72      | 1.60      | 0.49      | 0.05      | 2.66             | 0.83             | 0.70              | 0.31              | 0.14              | 0.01               |
| 腫瘍        | 6.61      | 44.2<br>3 | 73.7<br>8 | 51.3<br>7 | 47.9<br>5 | 40.0<br>8 | 1.24             | 24.1<br>3        | 5.39              | 25.44             | 15.38             | 20.1<br>8          |
| 腸         | 1.37      | 1.28      | 1.98      | 0.36      | 0.28      | 0.09      | 0.57             | 0.13             | 0.06              | 0.07              | 0.08              | 0.03               |
| 心臓        | 6.90      | 4.61      | 2.86      | 1.35      | 0.67      | 0.31      | 4.05             | 1.89             | 1.16              | 0.18              | 0.24              | 0.08               |
| 肝臓        | 2.70      | 1.57      | 1.97      | 1.03      | 1.05      | 1.40      | 2.54             | 0.28             | 1.21              | 0.05              | 0.39              | 0.22               |
| 脾臓        | 19.5<br>8 | 15.7<br>2 | 5.42      | 3.54      | 1.31      | 1.17      | 11.0<br>0        | 5.90             | 2.74              | 1.78              | 0.49              | 0.37               |
| 肺         | 5.56      | 2.98      | 2.66      | 1.11      | 0.56      | 0.16      | 2.03             | 1.32             | 0.78              | 0.18              | 0.05              | 0.05               |
| 胃         | 1.95      | 1.61      | 0.96      | 0.49      | 0.36      | 0.17      | 0.92             | 0.80             | 0.24              | 0.19              | 0.05              | 0.01               |
| 大腿<br>骨   | 3.03      | 1.93      | 0.98      | 0.41      | 0.31      | 0.17      | 1.43             | 0.75             | 0.30              | 0.24              | 0.17              | 0.08               |
| 筋肉        | 1.67      | 1.62      | 0.73      | 0.20      | 0.29      | 0.15      | 0.42             | 0.72             | 0.30              | 0.07              | 0.25              | 0.15               |
| 膵臓        | 2.58      | 1.53      | 1.10      | 0.53      | 0.33      | 0.11      | 0.91             | 1.40             | 0.40              | 0.34              | 0.06              | 0.03               |

10

20

30

40

50

## 【表 3 1】

表 2 9. LNC a p 腫瘍保有マウスにおける<sup>177</sup>Lu-I-5 2 の生体内分布 (n = 3)

| %ID/g | 4 h   | 24 h  | 72 h  | 24 h<br>STDEV | 48 h<br>STDEV | 72 h<br>STDEV |
|-------|-------|-------|-------|---------------|---------------|---------------|
| 腎臓    | 8.30  | 8.79  | 6.94  | 0.93          | 6.33          | 1.64          |
| 血液    | 18.49 | 5.05  | 0.83  | 4.16          | 1.22          | 0.50          |
| 腫瘍    | 28.18 | 48.30 | 38.54 | 9.09          | 26.64         | 27.21         |
| 腸     | 1.11  | 0.93  | 0.35  | 0.39          | 0.41          | 0.10          |
| 心臓    | 5.35  | 2.78  | 1.24  | 1.11          | 0.37          | 1.23          |
| 肝臓    | 1.63  | 1.80  | 0.66  | 0.52          | 0.98          | 0.22          |
| 脾臓    | 11.06 | 6.89  | 5.47  | 4.84          | 5.65          | 3.16          |
| 肺     | 3.77  | 2.86  | 0.88  | 2.54          | 1.58          | 0.24          |
| 胃     | 1.12  | 0.90  | 0.36  | 0.39          | 0.56          | 0.14          |
| 大腿骨   | 1.92  | 1.30  | 0.73  | 0.81          | 0.45          | 0.49          |
| 筋肉    | 0.69  | 0.69  | 0.32  | 0.40          | 0.51          | 0.09          |
| 膀胱    | 1.25  | 0.80  | 0.48  | 0.56          | 0.30          | 0.21          |

10

20

## 【表 3 2】

表 3 0. LNC a p 腫瘍保有マウスにおける<sup>177</sup>Lu-I-6 1 の生体内分布 (n = 3)

| %ID/g | 24 h  | 96 h  | 24 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-------|-------|---------------|---------------|
| 腎臓    | 7.31  | 8.58  | 2.14          | 1.95          |
| 血液    | 11.38 | -     | 1.06          | -             |
| 腫瘍    | 55.64 | 32.10 | 34.38         | 6.49          |
| 腸     | 1.22  | 1.82  | 0.35          | 0.43          |
| 心臓    | 4.35  | 1.15  | 0.14          | 0.36          |
| 肝臓    | 2.17  | 2.01  | 0.86          | 0.48          |
| 脾臓    | 3.36  | 2.01  | 0.32          | 0.52          |
| 肺     | 4.93  | 1.82  | 2.60          | 0.76          |
| 胃     | 1.20  | 0.38  | 1.13          | 0.04          |
| 大腿骨   | 0.88  | 0.51  | 0.35          | 0.10          |
| 筋肉    | 0.56  | 0.25  | 0.14          | 0.05          |
| 膀胱    | 0.717 | 0.35  | 0.32          | 0.08          |

30

40

50

【表 3 3】

表 3 1. LNC a p 腫瘍保有マウスにおける $^{177}\text{Lu}$ -I-18 の生体内分布 (n = 3)

| %ID/g | 24 h  | 96 h  | 24 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-------|-------|---------------|---------------|
| 腎臓    | 27.75 | 13.98 | 15.82         | 1.90          |
| 血液    | 10.51 | 0.40  | 2.88          | 0.11          |
| 腫瘍    | 54.68 | 32.93 | 32.71         | 9.32          |
| 腸     | 1.19  | 0.35  | 0.06          | 0.10          |
| 心臓    | 5.16  | 0.73  | 1.27          | 0.23          |
| 肝臓    | 1.53  | 0.99  | 0.22          | 0.23          |
| 脾臓    | 7.42  | 11.53 | 4.00          | 1.19          |
| 肺     | 4.41  | 0.82  | 1.23          | 0.66          |
| 胃     | 1.90  | 0.52  | 0.18          | 0.07          |
| 大腿骨   | 2.60  | 0.60  | 0.48          | 0.11          |
| 筋肉    | 1.47  | 0.32  | 0.52          | 0.11          |
| 膀胱    | 1.12  | 0.41  | 0.35          | 0.38          |

10

20

【表 3 4】

表 3 2. LNC a p 腫瘍保有マウスにおける $^{177}\text{Lu}$ -I-67 の生体内分布 (n = 3)

| %ID/g | 4 h   | 24 h  | 96 h  | 24 h<br>STDEV | 48 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-------|-------|-------|---------------|---------------|---------------|
| 腎臓    | 33.10 | 9.49  | 0.90  | 16.79         | 3.14          | 0.29          |
| 血液    | 11.80 | 1.54  | 0.04  | 1.94          | 0.30          | 0.02          |
| 腫瘍    | 47.99 | 33.87 | 11.49 | 4.37          | 9.80          | 6.22          |
| 腸     | 1.58  | 0.25  | 0.10  | 0.41          | 0.02          | 0.06          |
| 心臓    | 3.76  | 0.81  | 0.19  | 0.76          | 0.14          | 0.03          |
| 肝臓    | 1.37  | 0.26  | 0.15  | 0.33          | 0.05          | 0.04          |
| 脾臓    | 10.96 | 1.73  | 0.73  | 6.04          | 0.59          | 1.00          |
| 肺     | 3.55  | 1.16  | 0.62  | 1.93          | 0.37          | 0.65          |
| 胃     | 1.85  | 0.48  | 0.12  | 0.40          | 0.13          | 0.04          |
| 大腿骨   | 2.14  | 0.38  | 0.13  | 0.68          | 0.23          | 0.04          |
| 筋肉    | 1.12  | 0.39  | 0.14  | 0.59          | 0.15          | 0.03          |
| 膀胱    | 1.09  | 0.26  | 0.15  | 0.30          | 0.08          | 0.02          |

30

40

50

## 【表 3 5】

表 3 3. LNC a p 腫瘍保有マウスにおける<sup>177</sup>Lu-I-69 の生体内分布 (n = 3)

| %ID/g | 24 h  | 96 h  | 24 h<br>STDEV | 96 h<br>STDEV |
|-------|-------|-------|---------------|---------------|
| 腎臓    | 20.58 | 11.36 | 5.19          | 0.11          |
| 血液    | 1.20  | 0.00  | 0.14          | 0.00          |
| 腫瘍    | 37.85 | 26.67 | 5.92          | 2.87          |
| 腸     | 0.29  | 0.16  | 0.02          | 0.10          |
| 心臓    | 0.55  | 0.19  | 0.20          | 0.01          |
| 肝臓    | 0.29  | 0.37  | 0.09          | 0.00          |
| 脾臓    | 2.84  | 1.41  | 1.24          | 0.83          |
| 肺     | 0.82  | 0.42  | 0.39          | 0.04          |
| 胃     | 0.20  | 0.17  | 0.04          | 0.07          |
| 大腿骨   | 0.29  | 0.07  | 0.22          | 0.06          |
| 筋肉    | 0.19  | 0.11  | 0.10          | 0.14          |
| 膀胱    | 0.16  | 0.10  | 0.08          | 0.01          |

10

20

30

40

50

【表 3 6】

表 3 4. PC3-PIP または LNC a p 担癌マウスにおける  $^{177}\text{Lu}$  標識化合物の腫瘍及び腎臓への取り込みの比較。

| 化合物            | 相対的結合親和性 | T/K (4 h) | T/K (24 h) | T/K (96 h) | T (24 h) | T (96 h) | AUC T (0-96 h) | AUC K (0-96 h) | AUC T / AUC K (0-96h) |
|----------------|----------|-----------|------------|------------|----------|----------|----------------|----------------|-----------------------|
| C-1 (PC3 PIP)  | 1.00     | 7.0       | 57         | 182        | 10.4     | 7.3      | 880            | 51             | 17.3                  |
| C-2 (PC3 PIP)  | 1.78     | 0.3       | 1.0        | 3.7        | 41.1     | 20.0     | 2844           | 2465           | 1.2                   |
| C-6 (PC3 PIP)  | 0.05     | -         | 2.54       | 6.50       | 49.7     | 42.3     | -              | -              | -                     |
| C-7 (PC3 PIP)  | 0.14     | -         | 1.14       | 3.00       | 31.4     | 48.7     | -              | -              | -                     |
| I-2 (PC3 PIP)  | 0.75     | 0.6       | 5.0        | 10.1       | 32.4     | 9.8      | 1833           | 604            | 3.0                   |
| I-3 (PC3 PIP)  | 1.30     | 0.3       | 0.8        | 4.0        | 13.9     | 6.3      | 1231           | 1462           | 0.8                   |
| I-4 (PC3 PIP)  | 0.95     | 0.1       | 0.2        | 1.2        | 0.79     | 0.3      | 69             | 383            | 0.2                   |
| I-7 (PC3 PIP)  | 0.54     | 0.7       | 0.9        | 1.4        | 16.7     | 2.6      | 938            | 952            | 0.99                  |
| I-11 (PC3 PIP) | 0.04     | 1.4       | 4.6        | 9.2*       | 36.3     | 19.0*    | 1985*          | 487*           | 4.1*                  |
| I-21 (PC3 PIP) | 0.09     | 1.62      | 4.74       | 12.2*      | 30.2     | 26.5#    | 3208#          | 464#           | 6.9#                  |
| I-34 (PC3 PIP) | 0.12     | -         | 1.81       | 5.69       | 30.7     | 30.4     | -              | -              | -                     |
| I-35 (PC3 PIP) | 0.05     | 0.87      | 4.31       | 9.11*      | 23.3     | 21.2#    | 2778#          | 492#           | 5.7#                  |
| I-36 (PC3 PIP) | 0.02     | -         | 1.51       | -          | 2.84     | -        | -              | -              | -                     |
| I-39 (PC3 PIP) | 0.03     | -         | 1.30       | -          | 5.41     | -        | -              | -              | -                     |
| I-41 (PC3 PIP) | 0.06     | -         | 0.97       | 3.04       | 38.0     | 48.8     | -              | -              | -                     |
| I-42 (PC3 PIP) | 0.13     | -         | 2.47       | -          | 28.7     | -        | -              | -              | -                     |
| I-18 (PC3-PIP) | 0.07     | -         | 1.59       | 3.26       | 27.6     | 16.0     | -              | -              | -                     |
| I-43 (PC3-PIP) | 0.28     | -         | 1.71       | 5.12       | 35.7     | 44.7     | -              | -              | -                     |
| I-49 (PC3-PIP) | 0.09     | -         | 3.49       | 13.4       | 35.1     | 26.0     | -              | -              | -                     |
| I-52 (PC3-PIP) | 0.05     | -         | 3.21       | 9.62       | 38.5     | 35.3     | -              | -              | -                     |
| C-1 (LNCap)    | 1.00     | 2.52      | 7.04       | 15.5*      | 10.0     | 10.1     | 1625^          | 220^           | 7.4^                  |
| C-9 (LNCap)    | -        | -         | 1.27       | 0.89       | 45.7     | 52.5     | -              | -              | -                     |
| C-10 (LNCap)   | 0.92     | -         | 0.89       | 3.17       | 46.5     | 34.9     | -              | -              | -                     |
| I-21 (LNCap)   | 0.09     | 2.22      | 3.93       | 18.9       | 73.8     | 48.0     | 8624^          | 1214^          | 7.1^                  |
| I-67 (LNCap)   | 0.33     | 1.45      | 3.57       | 12.8       | 33.9     | 11.5     | -              | -              | -                     |
| I-18 (LNCap)   | 0.04     | -         | 1.97       | 2.36       | 54.7     | 32.9     | -              | -              | -                     |
| I-69 (LNCap)   | -        | -         | 1.84       | 2.35       | 37.9     | 26.7     | -              | -              | -                     |

略号：T/K：腫瘍の取り込み／腎臓の取り込み、T：腫瘍の取り込み、AUC T：腫瘍の取り込み曲線下面積、AUC K：腎臓の取り込み曲線下面積、AUC T/K：腫瘍の曲線下面積／腎臓の曲線下面積（\*は72時間後の値、#は120時間後の値、^は0～168時間後の値）。

## 【0517】

## ヒト画像データ

図5（A、B、C及びD）は、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者4人の $^{68}\text{Ga}$ -PSMA11（ゴゼトチド）のPET/CT画像（左パネル）、及び例示的錯体 $^{111}\text{In}$ -I-21のSPECT/CT画像（投与48時間後）（中パネル：前、右パネル：後）を示している。図5パネルA～Dは、腫瘍及び他の臓器における取り込みと比較して、同じ患者内において、高い取り込みを示した承認済みの診断薬 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA11と比較して、例示的錯体 $^{111}\text{In}$ -I-21の唾液腺における取り込みが少ないことを示している。

## 【0518】

本出願は実施例を参照して説明されてきたが、特許請求の範囲は実施例に記載された実施形態によって限定されるべきではなく、全体として本明細書と一致する最も広い解釈が与えられるべきであることを理解されたい。

## 【0519】

本明細書で引用するすべての特許、特許出願及び刊行物は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。本明細書に記載され、特許請求される出願日の時点で当業者に知られている技術の状態をより完全に記載するために、これらの刊行物の開示の全体は、参照により本願に援用される。

## 【0520】

本明細書で参照された文書の完全な引用

本明細書では多くの出版物が引用されている。これらの文献についての完全な言及を以下に示す。これらの文献のそれぞれは、個々の文献が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されている場合と同じ程度まで、参照によりその全体が本開示に組み込まれる。

## 【0521】

Arano Y, Wakisaka K, Ohmono Y, et al. "Assessment of radiochemical design of antibodies using an ester bond as the metabolizable linkage: evaluation of maleimidoethyl 3-(tri-n-butylstannyl) hippurate as a radioiodination reagent of antibodies for diagnostic and therapeutic applications". Bioconjug Chem. 1996 Nov-Dec; 7 (6): 628-37.

## 【0522】

Choy CJ, Ling X, Geruntho JJ, et al. "<sup>177</sup>Lu-labeled phosphoramidate-based PSMA inhibitors: The effect of an albumin binder on biodistribution and therapeutic efficacy in prostate tumor-bearing mice". Theranostics. 2017 Apr 27; 7 (7): 1928-39.

## 【0523】

Dapp S, Garcia Garayoa E, Maes V, et al. "PEGylation of (99m) Tc-labeled bombesin analogues improves their pharmacokinetic properties". Nucl Med Biol. 2011 Oct; 38 (7): 997-1009.

## 【0524】

Deberle LM, Benesova M, Umbricht CA, et al. "Development of a new class of PSMA radioligands comprising ibuprofen as an albumin-binding entity". Theranostics. 2020 Jan 1; 10 (4): 1678-93.

## 【0525】

Dorff TB, Fanti S, Farolfi A, et al. "The evolving role of prostate-specific membrane antigen-based diagnostics and therapeutics in prostate cancer". Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019 Jan; 39: 321-30.

## 【0526】

Kalli KR, Oberg AL, Keeney GL, et al. "Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer". *Gynecol Oncol*. 2008 Mar;108 (3) : 619-26.

[0527]

Korner M, Christ E, Wild D, et al. "Glucagon-like peptide-1 receptor overexpression in cancer and its impact on clinical applications". *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012 Dec 6;3:158. doi:10.3389/fendo.2012.00158.

10

[0528]

Kramer V, Fernandez R, Lehnert W, et al. "Biodistribution and dosimetry of a single dose of albumin-binding ligand [ $^{177}\text{Lu}$ ] Lu-PSMA-ALB-56 in patients with mCRPC". *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Mar;48 (3) : 893-903.

[0529]

Kuo HT, Merkens H, Zhang Z, et al. "Enhancing treatment efficacy of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 with the conjugation of an albumin-binding motif: preclinical dosimetry and endoradiotherapy studies". *Mol Pharm*. 2018 Nov 5;15 (11) : 5183-91.

20

[0530]

Qian ZR, Li T, Ter-Minassian M, et al. "Association between somatostatin receptor expression and clinical outcomes in neuroendocrine tumors". *Pancreas*. 2016 Nov;45 (10) : 1386-93.

30

[0531]

Sgouros G, Bodei Lisa, McDevitt MR, et al. "Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges". *Nat Rev Drug Discov*. 2020 Sep;19 (9) : 589-608.

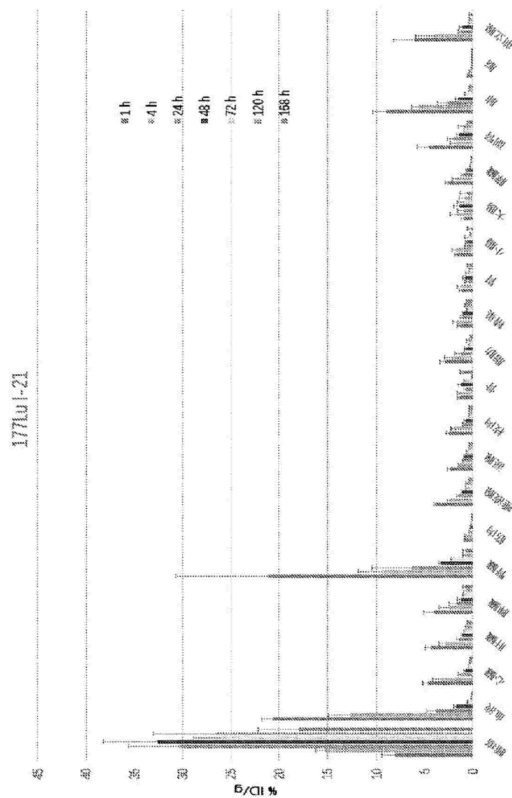
[0532]

Wang Z, Tian R, Niu G, et al. , "Single low-dose injection of Evans blue modified PSM A-617 radioligand therapy eliminates prostate-specific membrane antigen positive tumors". *Bioconjug Chem*. 2018 Sep 19;29 (9) : 3213-21.

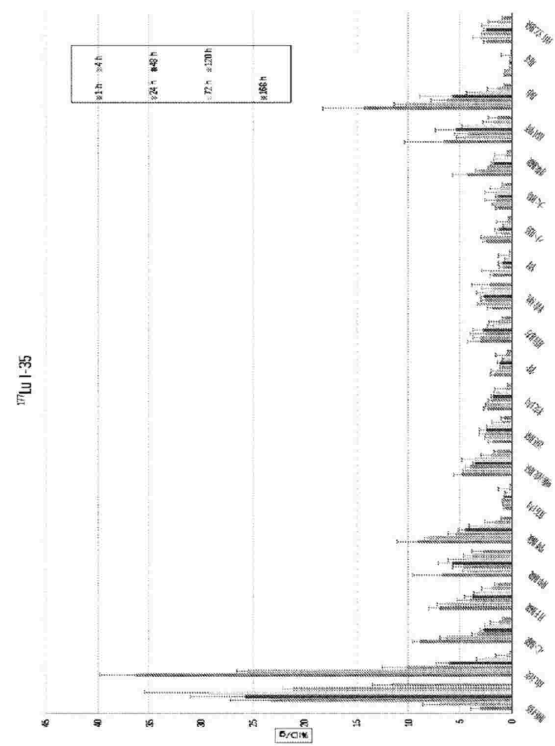
40

【図面】

【図 1】



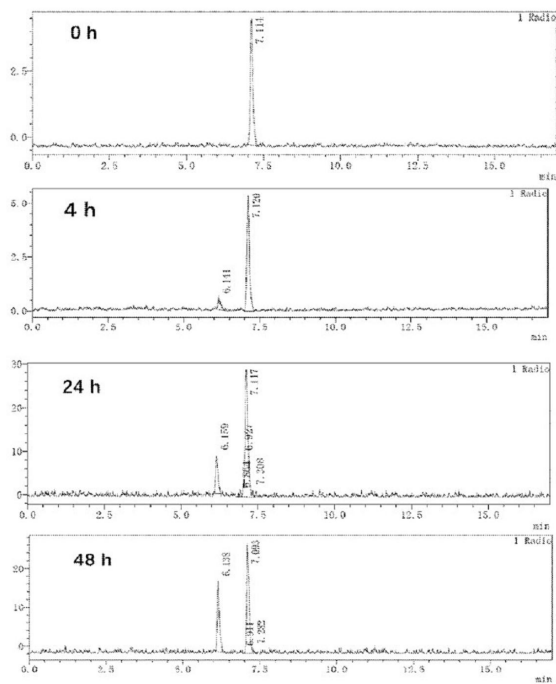
【図 2】



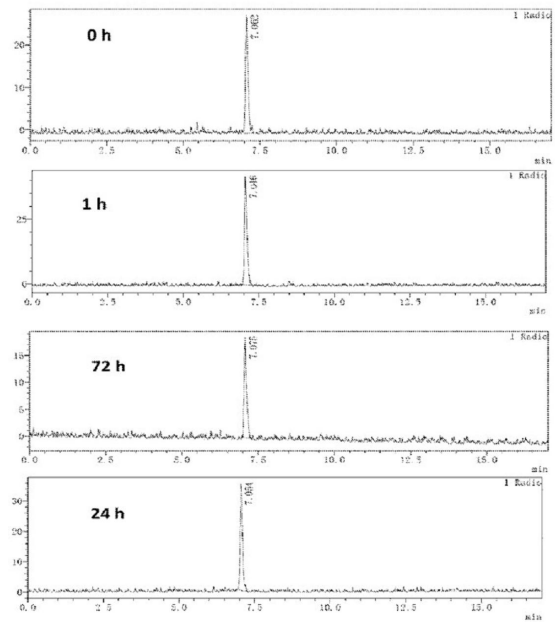
10

20

【図 3】



【図 4】

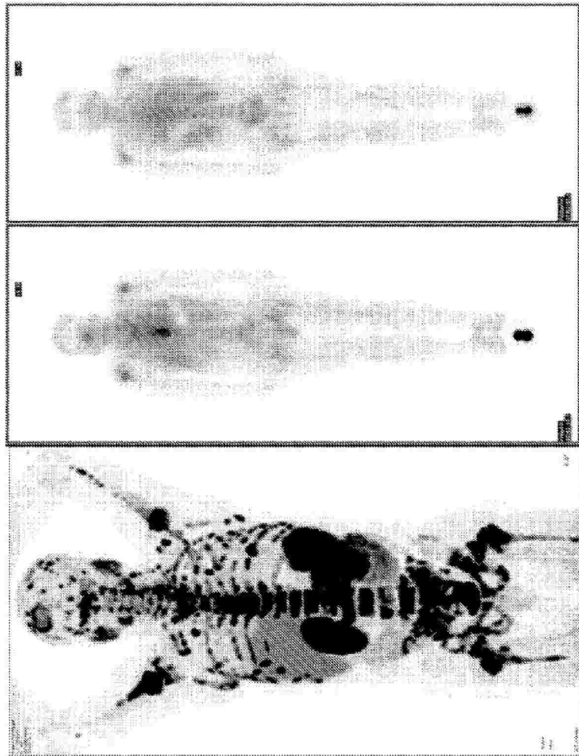


30

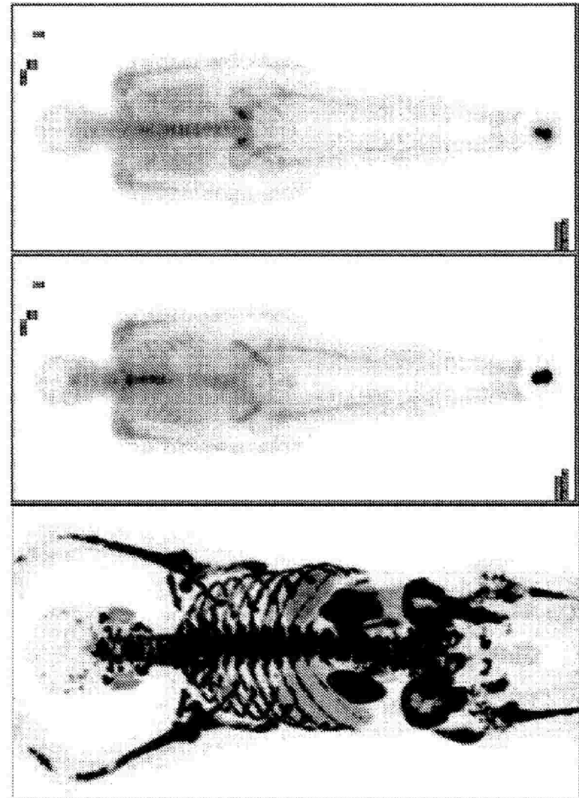
40

50

【図 5 A】



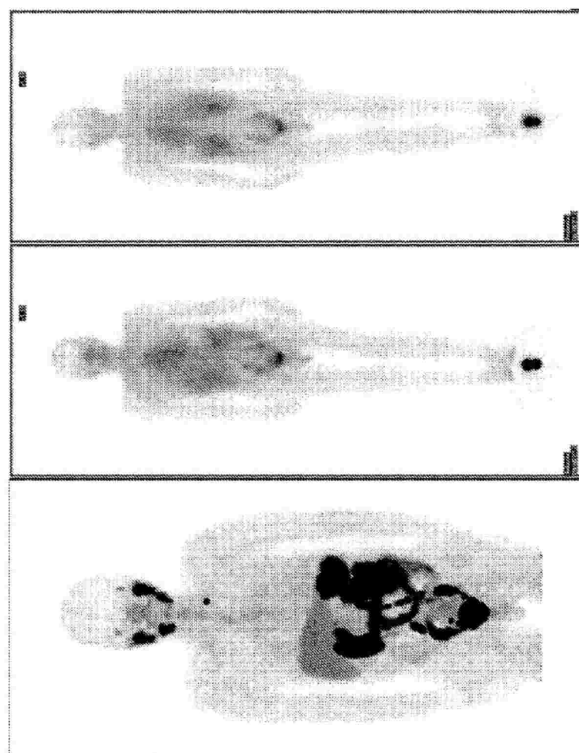
【図 5 B】



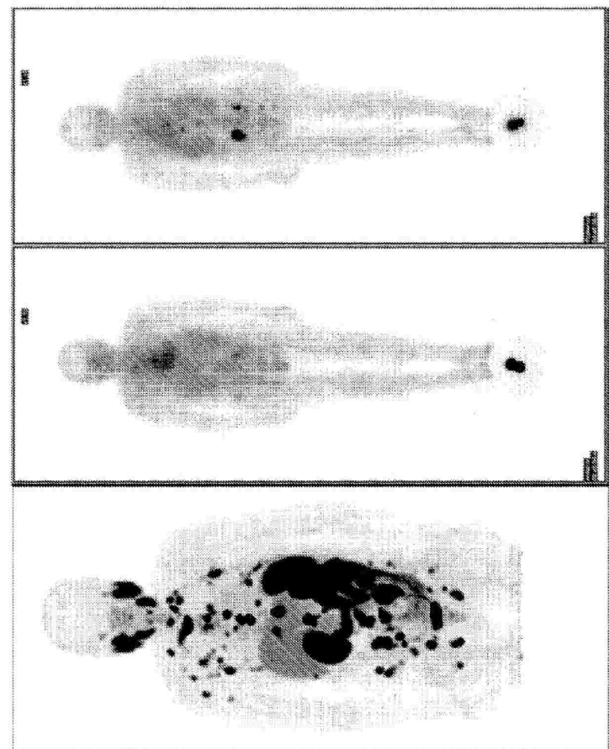
10

20

【図 5 C】



【図 5 D】



30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2022/050952

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(8) - INV. - C07K 7/02 (2023.01)<br>ADD. - A61K 38/03; A61P 35/00 (2023.01)<br>CPC - INV. - C07K 7/02 (2023.02)<br><br>ADD. - A61P 35/00; A61K 38/03 (2023.02)<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                               |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>See Search History document<br><br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>See Search History document<br><br>Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)<br>See Search History document                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                               |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                               |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                | Relevant to claim No.                                                         |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | PUBCHEM, SID 439920610, Available Date: 30 January 2021 [retrieved on 25 March 2023], Retrieved from the Internet <URL: <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/439920610">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/439920610</a> > entire document | 1-5, 16-20, 93                                                                |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US 2018/0221494 A1 (ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION) 09 August 2018 (09.08.2018) entire document                                                                                                                                                                    | 1-5, 16-20, 93                                                                |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US 2021/0009715 A1 (ITM ISOTOPEN TECHNOLOGIEN MÜNCHEN AG et al) 14 January 2021 (14.01.2021) entire document                                                                                                                                                      | 1-5, 16-20, 93                                                                |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                               |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"D" document cited by the applicant in the international application<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                               |
| Date of the actual completion of the international search<br>28 March 2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                   | Date of mailing of the international search report<br><b>APR 12 2023</b>      |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                   | Authorized officer<br>Taina Matos<br>Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/050952

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 6-15, 22-92, 94-114  
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:

See extra sheet(s).

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 claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-5, 16-20, 93

**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.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2022/050952

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-5, 16-21, and 93 are drawn to compounds comprising one or more circulation enhancing groups, and pharmaceutically acceptable salts comprising the same.

The first invention of Group I+ is restricted to a compound selected to be 4pIBA-Glu-SSL1-Lys(DOTA)-Trx-2NaI-eKuE (see structure of compound ID I-1, claim 93 of the instant application), and pharmaceutically acceptable salts comprising the same. It is believed that claims 1-5, 16-20, and 93 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on 4pIBA-Glu-SSL1-Lys(DOTA)-Trx-2NaI-eKuE.

Applicant is invited to elect additional compounds, and their respective, corresponding, chemical structures to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be a compound selected to be 4pIBA-Glu-SSL1-Lys(DOTA)-Trx-2NaI-eKuE (see compound ID I-2, claim 93 of the instant application), and pharmaceutically acceptable salts comprising the same. Additional compounds, and their respective, corresponding, chemical structures will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element responsible for killing target cells, requiring the selection of alternative compounds where "The compound of claim 1 or claim 2, wherein the compound is a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof (see structure, Formula I, instant claim 16) wherein A is a circulation enhancing group; Z is a target binding group; E is a chelating group; T is a branching group that is at least trivalent; LA and LE are each independently a direct bond, a cleavable linker or a non-cleavable linker; and Lz is a direct bond or a non-cleavable linker; provided at least one of LA and LE is a cleavable linker."

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof comprising one or more circulation enhancing groups, one or more target binding groups, one or more chelating groups and at least one branching group that is at least trivalent. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2018/0221494 A1 to Arbutus Biopharma Corporation discloses a compound or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof (compounds, Para. [0086]) comprising one or more circulation enhancing groups (the modular composition may comprise one or more other moieties/ligands that may enhance circulation, Para. [0203]), one or more target binding groups (the ligand or a receptor-binding portion of a ligand for a molecule found on the surface of a target cell, Para. [0190]), one or more chelating groups (the penetration enhancer is a chelating agent. The chelating agent can be EDTA, Para. [0702]) and at least one branching group that is at least trivalent (a branched linker group, Para. [0219]; branch point may be an at least trivalent, but may be a tetravalent, pentavalent, or hexavalent, Para. [0220]).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

## 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)

|                |                        |                |              |              |
|----------------|------------------------|----------------|--------------|--------------|
| <b>C 0 7 K</b> | <b>1/107(2006.01)</b>  | <b>C 0 7 K</b> | <b>1/107</b> |              |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>51/08 (2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>51/08</b> | <b>2 0 0</b> |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>35/00 (2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>35/00</b> |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>15/00 (2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>51/08</b> | <b>1 0 0</b> |
|                |                        | <b>A 6 1 P</b> | <b>15/00</b> |              |

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,N  
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
CV,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,IR,IS,I  
T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,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

ジー州ウォッチャング、レイクビュー・アベニュー 6 4

(72)発明者 ダルウィーシュ, アッラ

カナダ、エヌ 2 ピー 0 イー 6、オンタリオ、キッチンナー、ドンウッズ・クレセント 5 9 6

F ターム (参考) 4C084 AA12 NA03 NA05 NA12 NA13 ZA81 ZB26  
4C085 HH03 KA09 KA29 KB05 KB07 KB08 KB09 KB11 KB12 KB15  
KB56 KB82 LL18  
4H045 BA11 BA12 BA40 BA51 BA71 EA28 FA20 FA50