(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7065567号
(P7065567)

(45)発行日　令和4年5月12日(2022.5.12)

(24)登録日　令和4年4月28日(2022.4.28)

(51)国際特許分類

C07D 231/14 (2006.01)	C07D	231/14	CSP	
A61K 31/337 (2006.01)	A61K	31/337		
A61K 39/395 (2006.01)	A61K	39/395	C	
A61K 47/22 (2006.01)	A61K	39/395	E	
A61K 47/42 (2017.01)	A61K	39/395	L	

FI

請求項の数　11　（全274頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-572408(P2016-572408)
(86)(22)出願日　平成27年6月10日(2015.6.10)
(65)公表番号　特表2017-519001(P2017-519001A)
(43)公表日　平成29年7月13日(2017.7.13)
(86)国際出願番号　PCT/EP2015/001166
(87)国際公開番号　WO2015/188934
(87)国際公開日　平成27年12月17日(2015.12.17)
審査請求日　平成30年3月22日(2018.3.22)
審判番号　不服2020-741(P2020-741/J1)
審判請求日　令和2年1月20日(2020.1.20)
(31)優先権主張番号　14001992.8
(32)優先日　平成26年6月10日(2014.6.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

最終頁に続く

(73)特許権者　515153303
スリービー・ファーマシューティカルズ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
ドイツ連邦共和国，１２４８９ ベルリン，マグヌスシュトラーセ １１
(74)代理人　100099623
弁理士　奥山 尚一
(74)代理人　100096769
弁理士　有原 幸一
(74)代理人　100107319
松島 鉄男
(74)代理人　100125380
弁理士　中村 綾子
(74)代理人　100142996

最終頁に続く

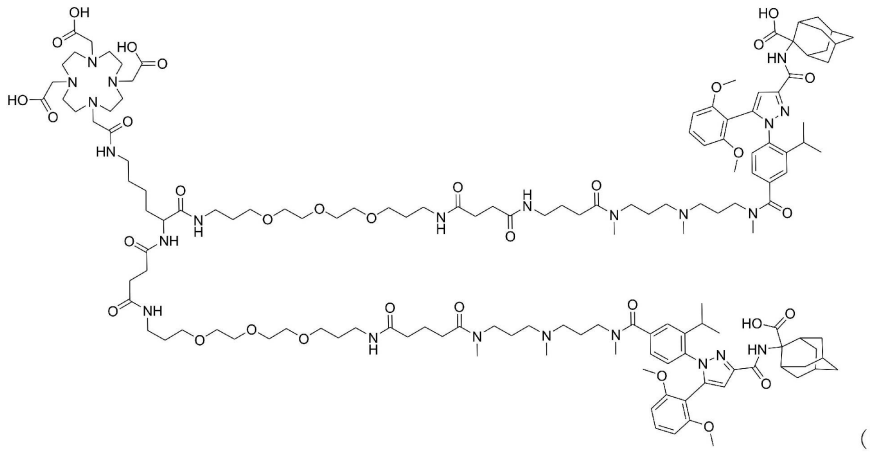
(54)【発明の名称】　ニューロテンシン受容体リガンドを含むコンジュゲートおよびそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

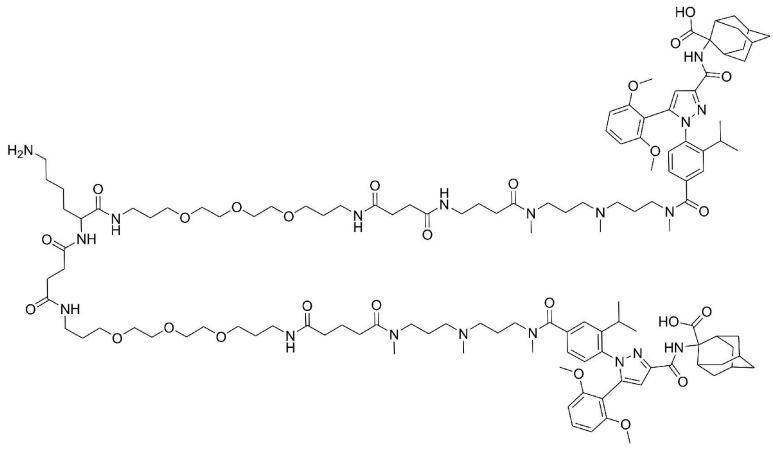
【請求項１】

式（１２）、（１２ａ）、（１３）、（１３ａ）、（１４）、（１４ａ）、（１５）、（１５ａ）、（１６）、（１６ａ）、（１７）、（１７ａ），（１８）、（１８ａ）、（１９）、（１９ａ）、（２０）、（２０ａ）、（２１）、（２１ａ）、（２２）、（２２ａ）、（２３）、（２３ａ）、（２４）、（２４ａ）、（２５）、（２５ａ）、（２６）、（２６ａ）、（２７）、（２７ａ）、（２８）、（２９）および（３０）：

【化１Ａ】

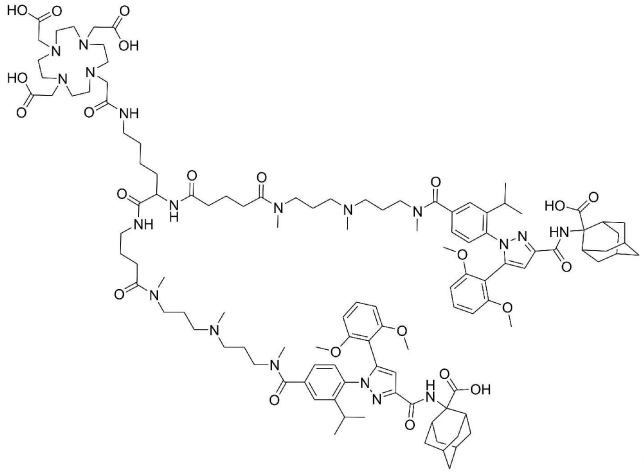


(12)

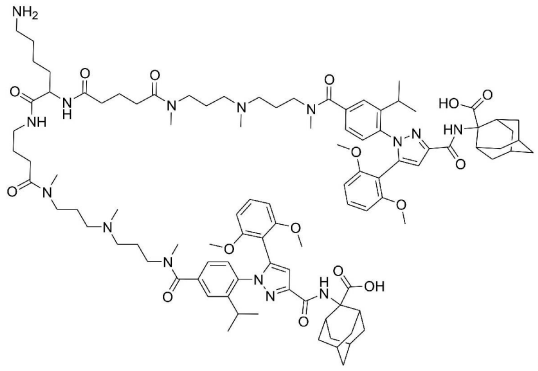


(12a)

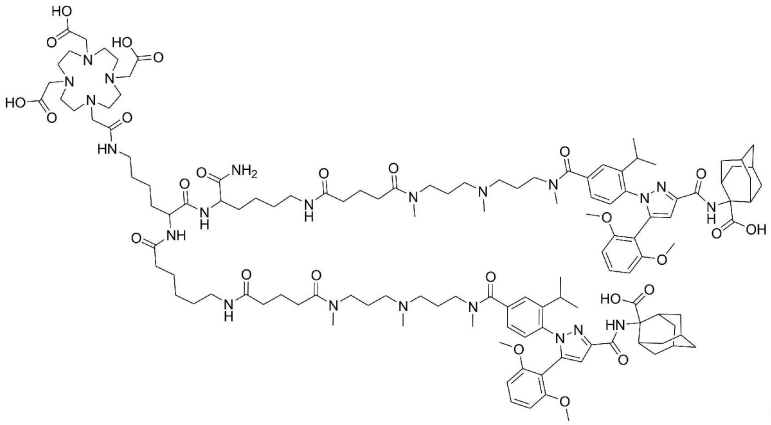
【化１Ｂ】



(13)

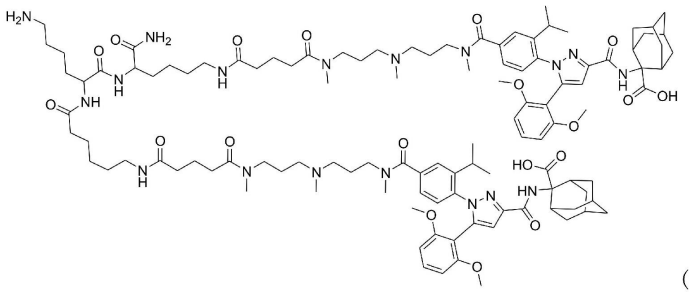


(13a)

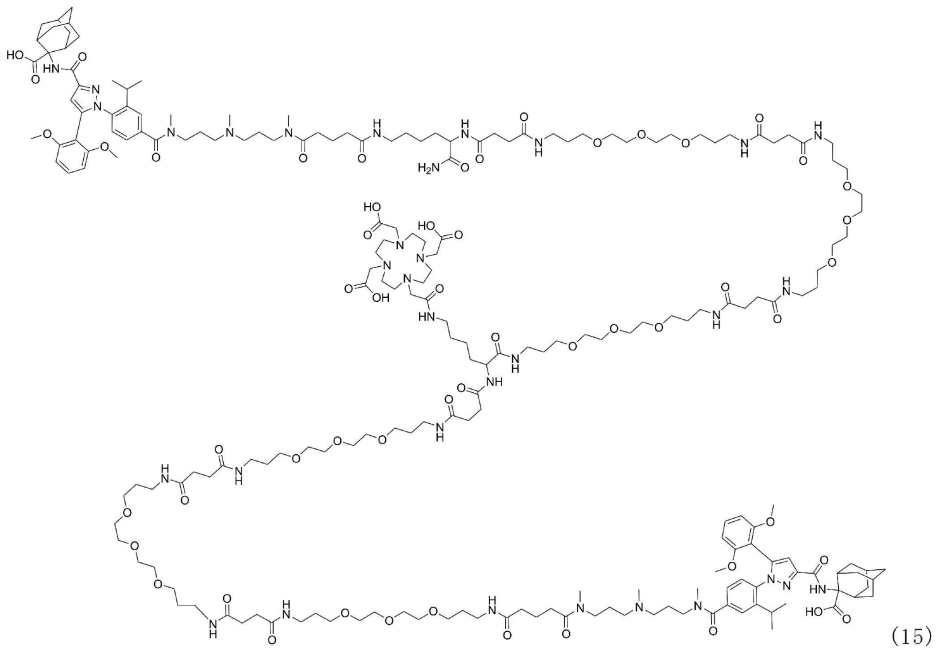


(14)

【化１Ｃ】

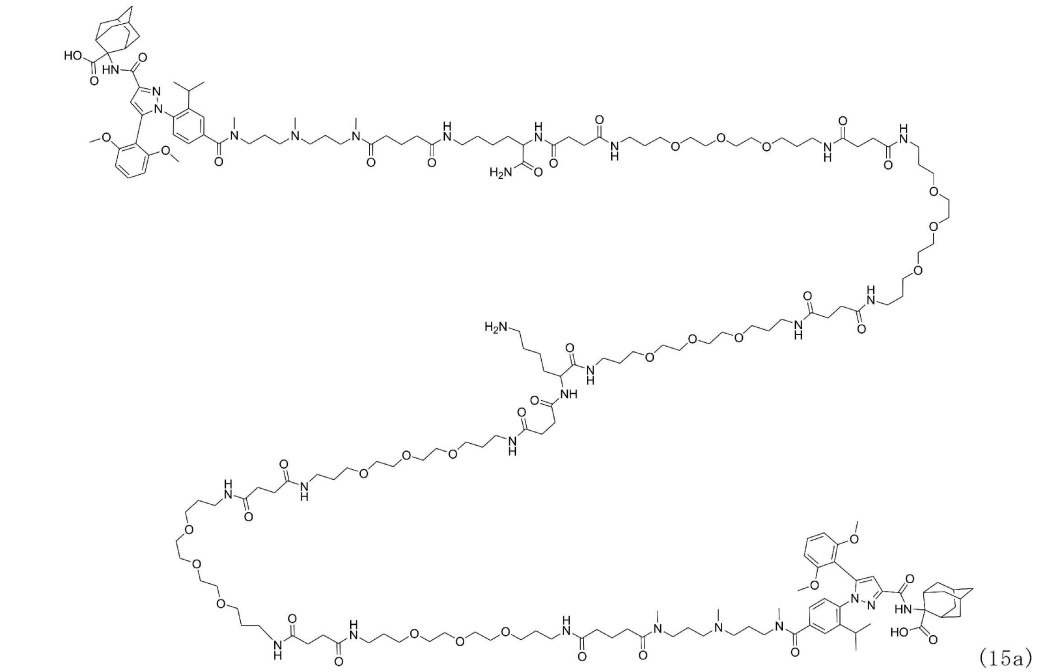


(14a)

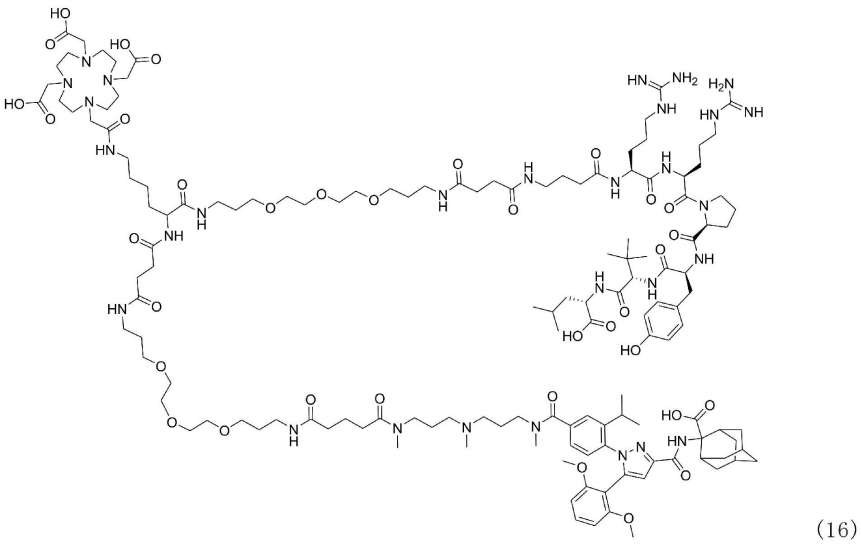


(15)

【化１０】

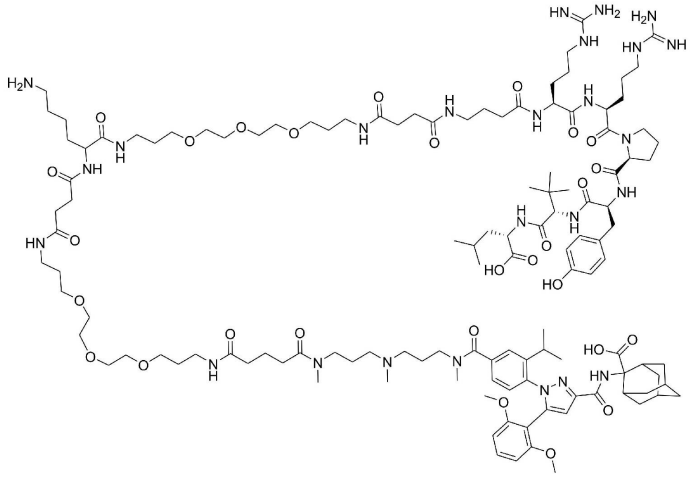


(15a)

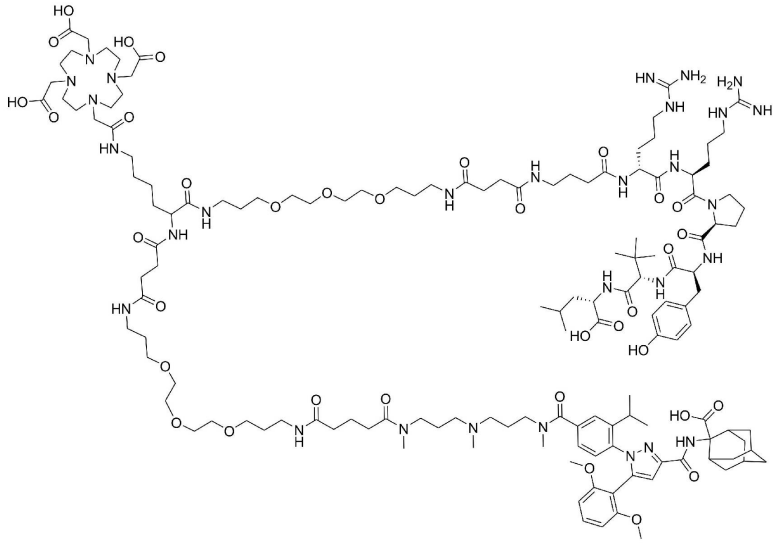


(16)

【化１Ｅ】

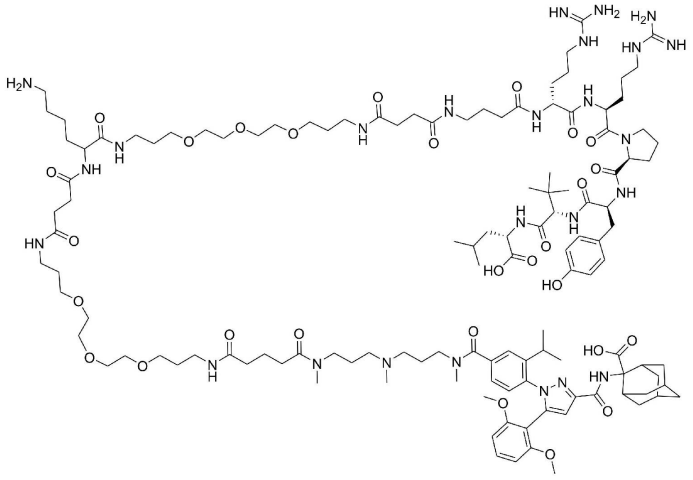


(16a)

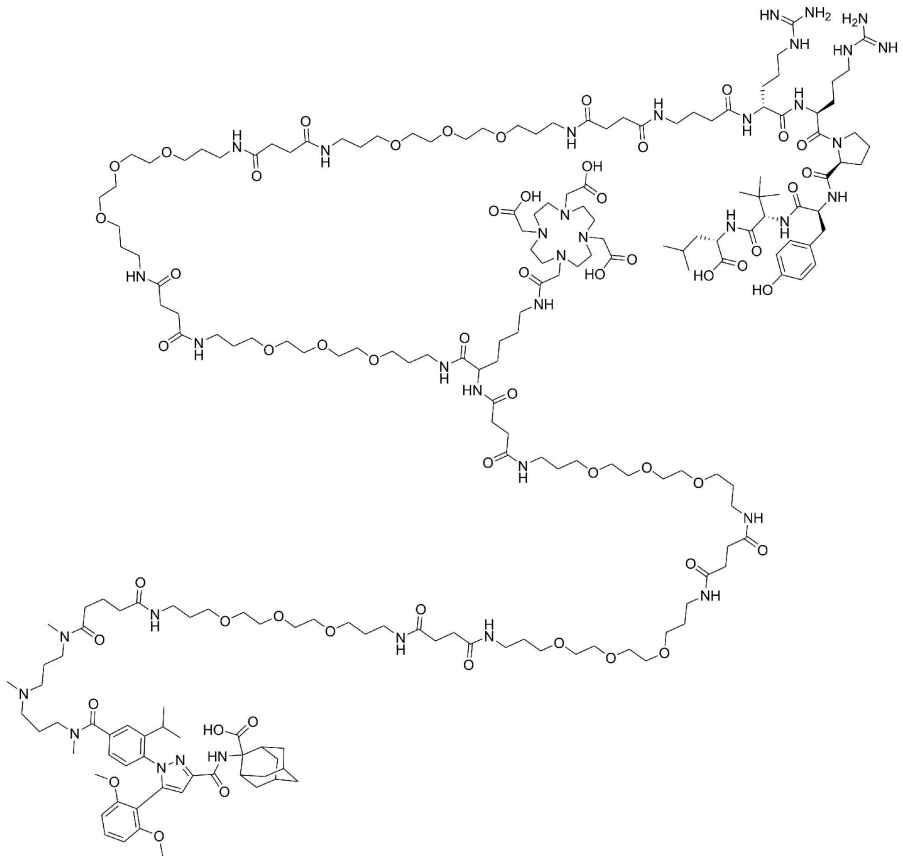


(17)

【化１Ｆ】

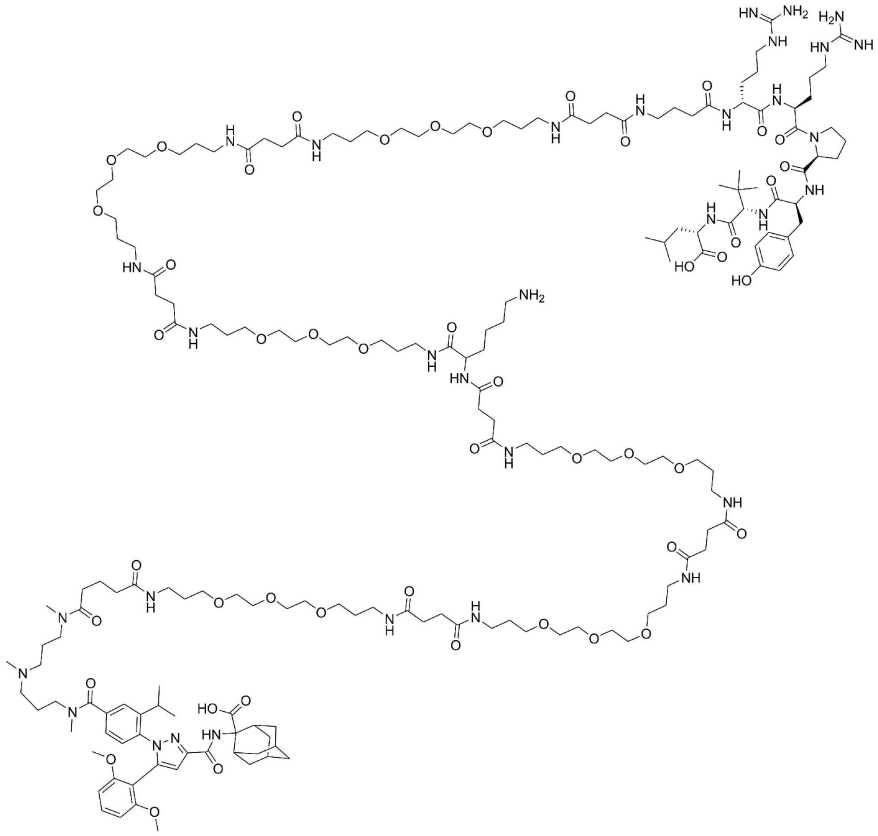


(17a)

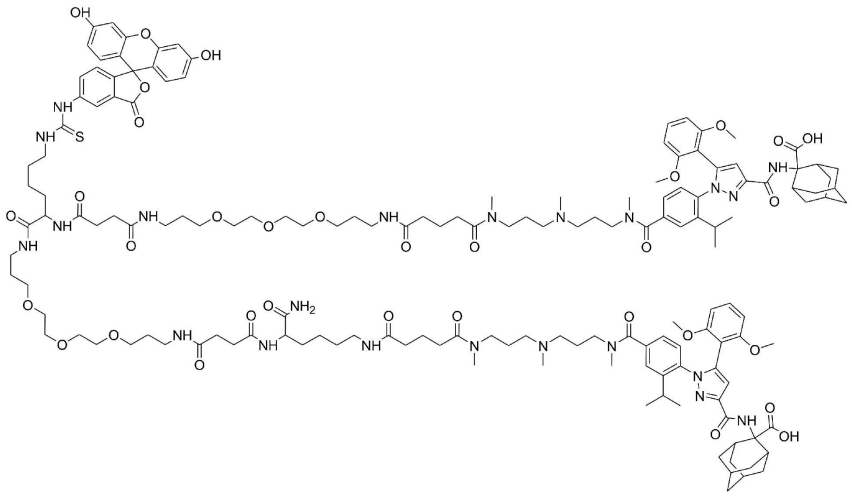


(18)

【化１Ｇ】

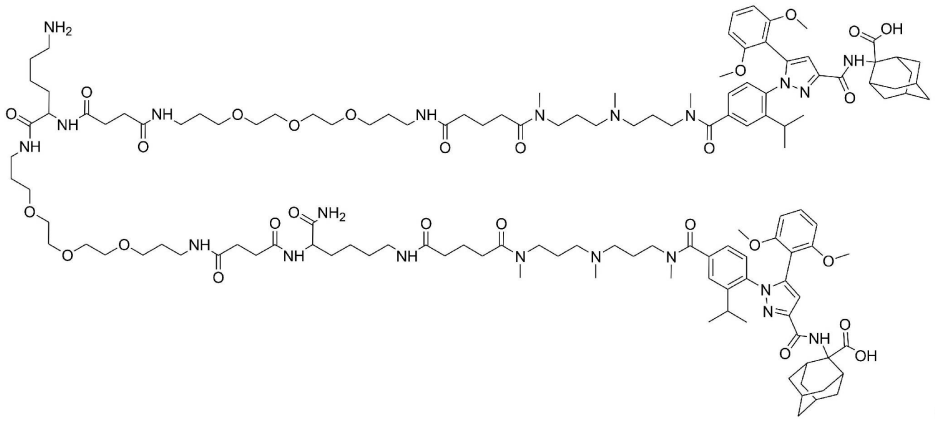


(18a)

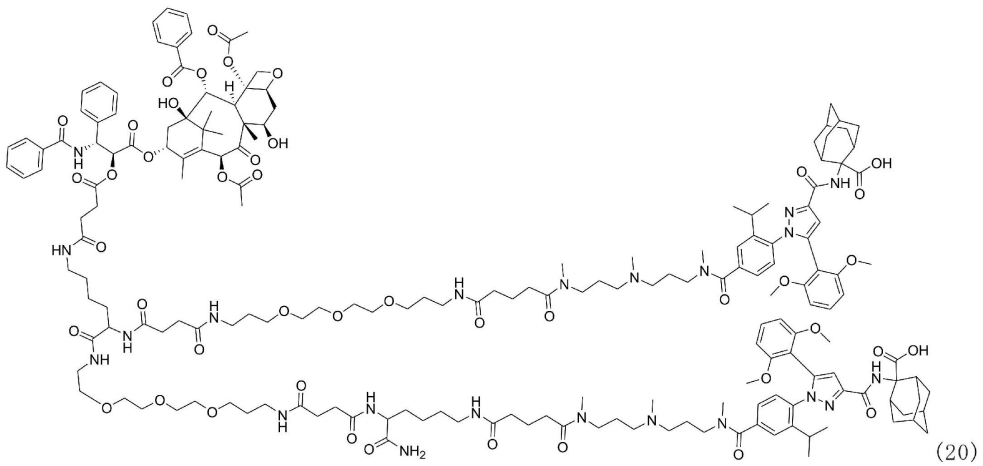


(19)

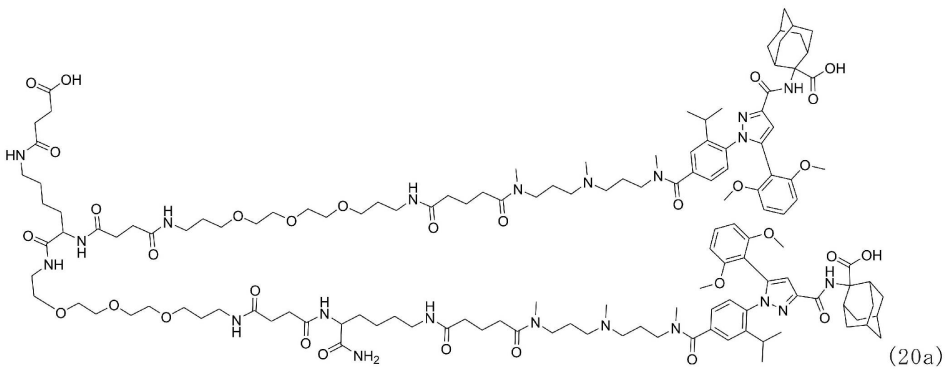
【化１８】



(19a)

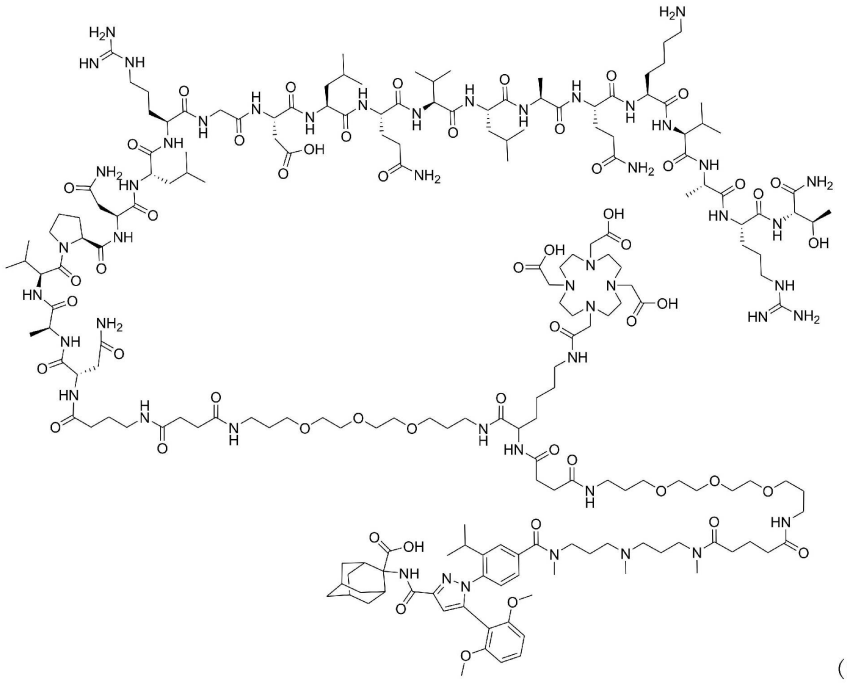


(20)

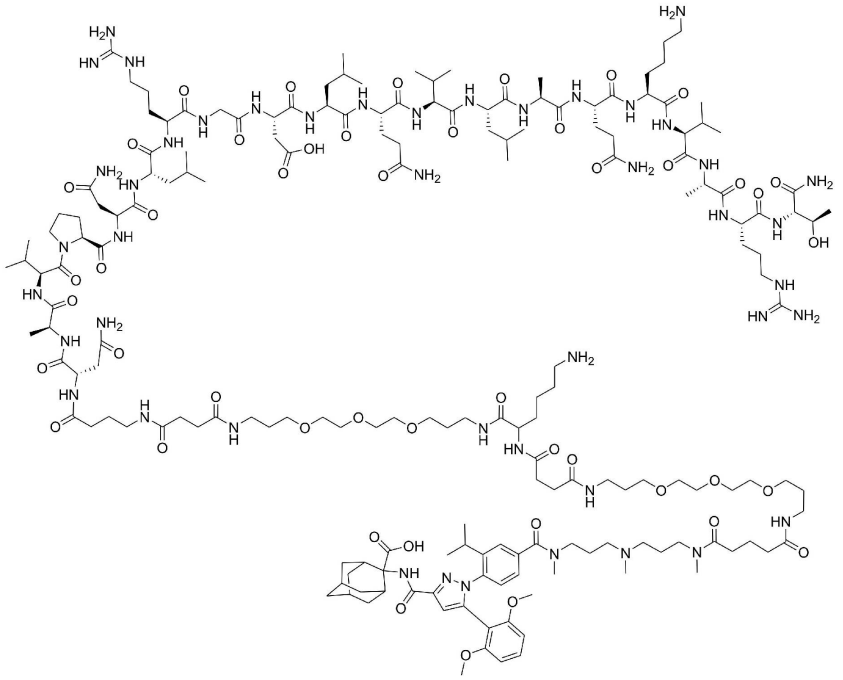


(20a)

【化１１】

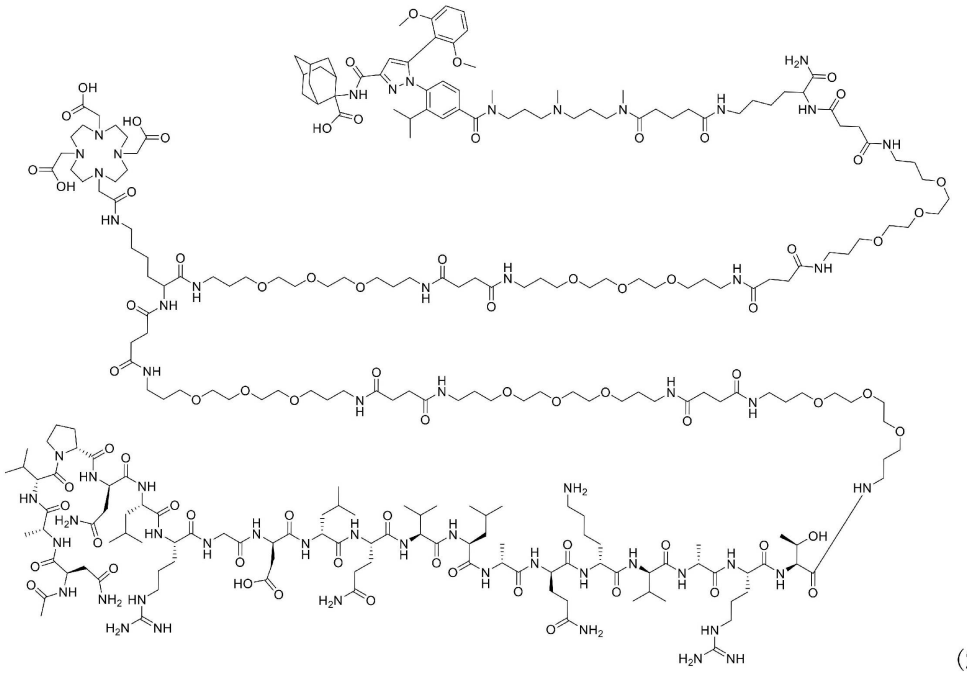


(21)

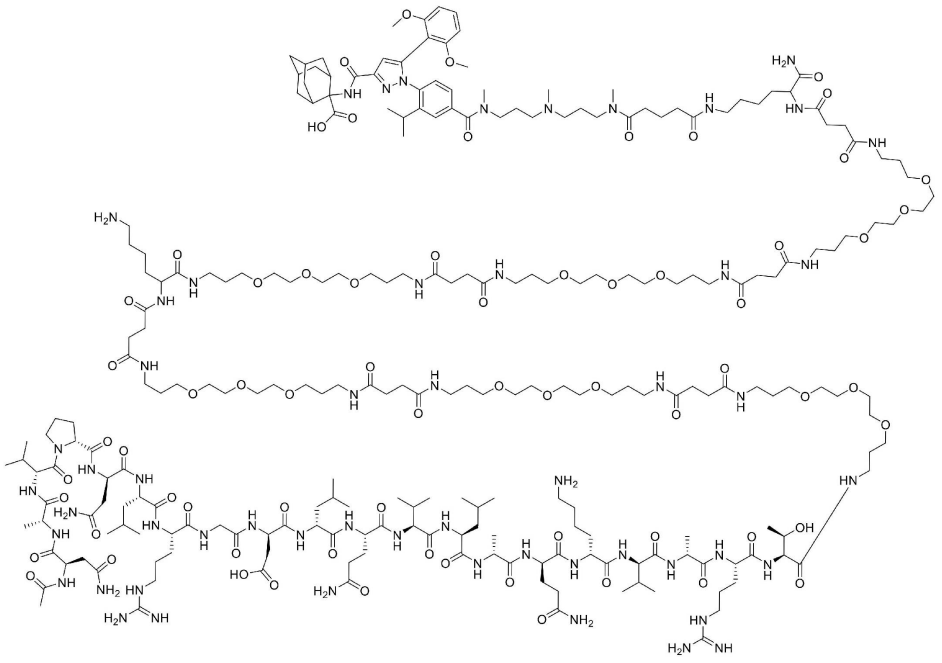


(21a)

【化１Ｊ】

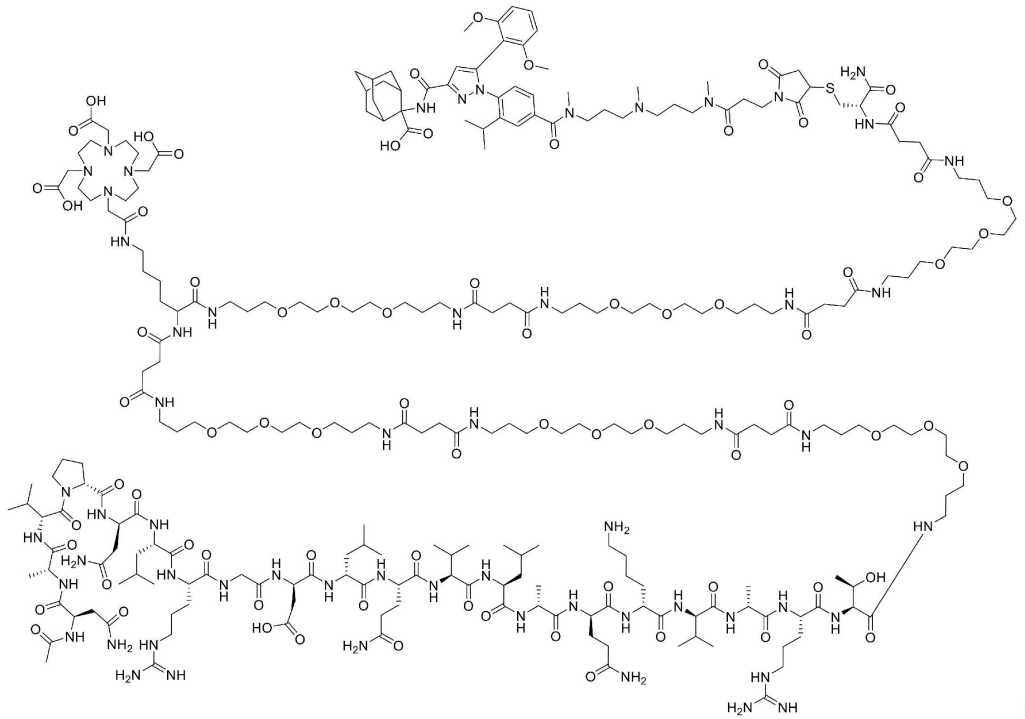


(22)

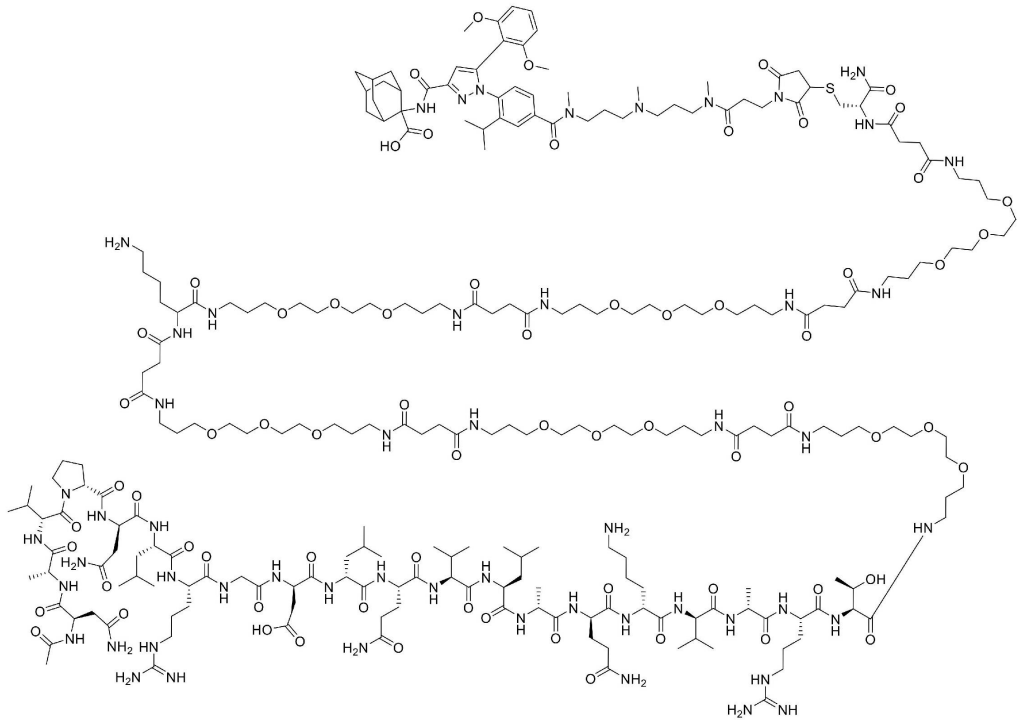


(22a)

【化１Ｋ】

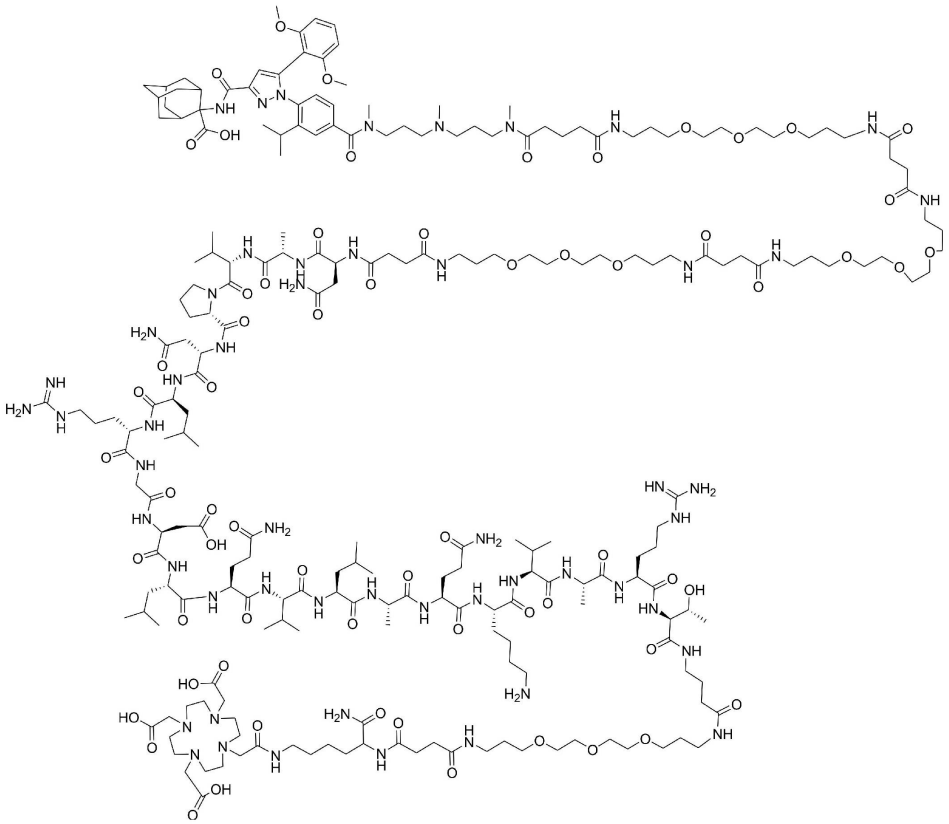


(23)



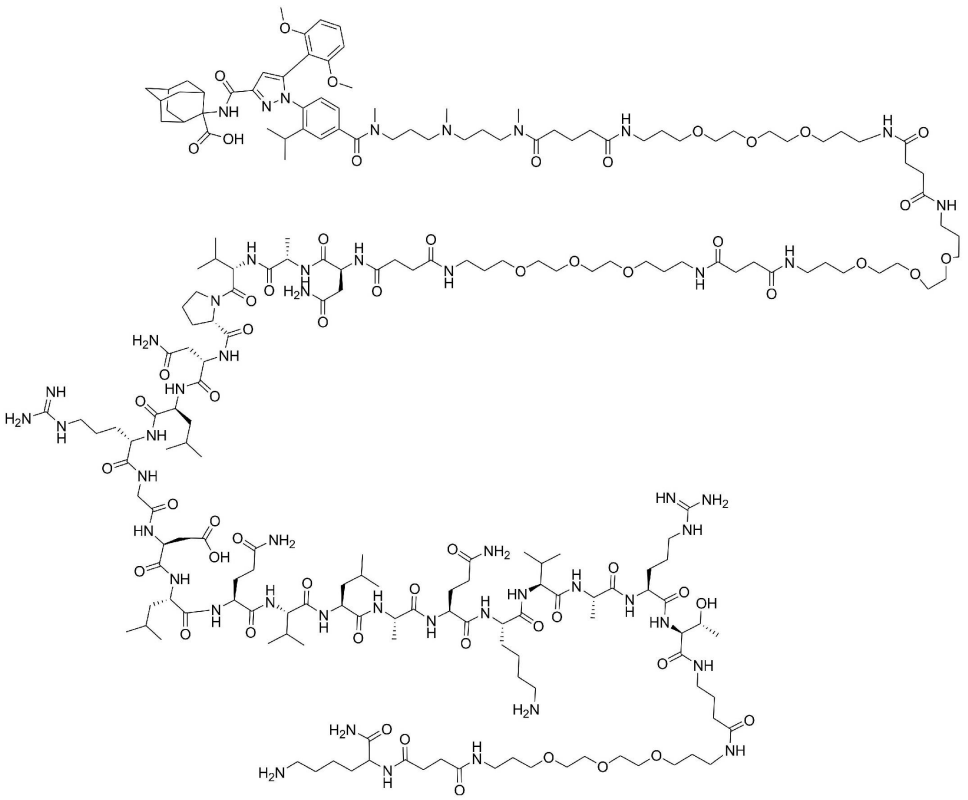
(23a)

【化１Ｌ】



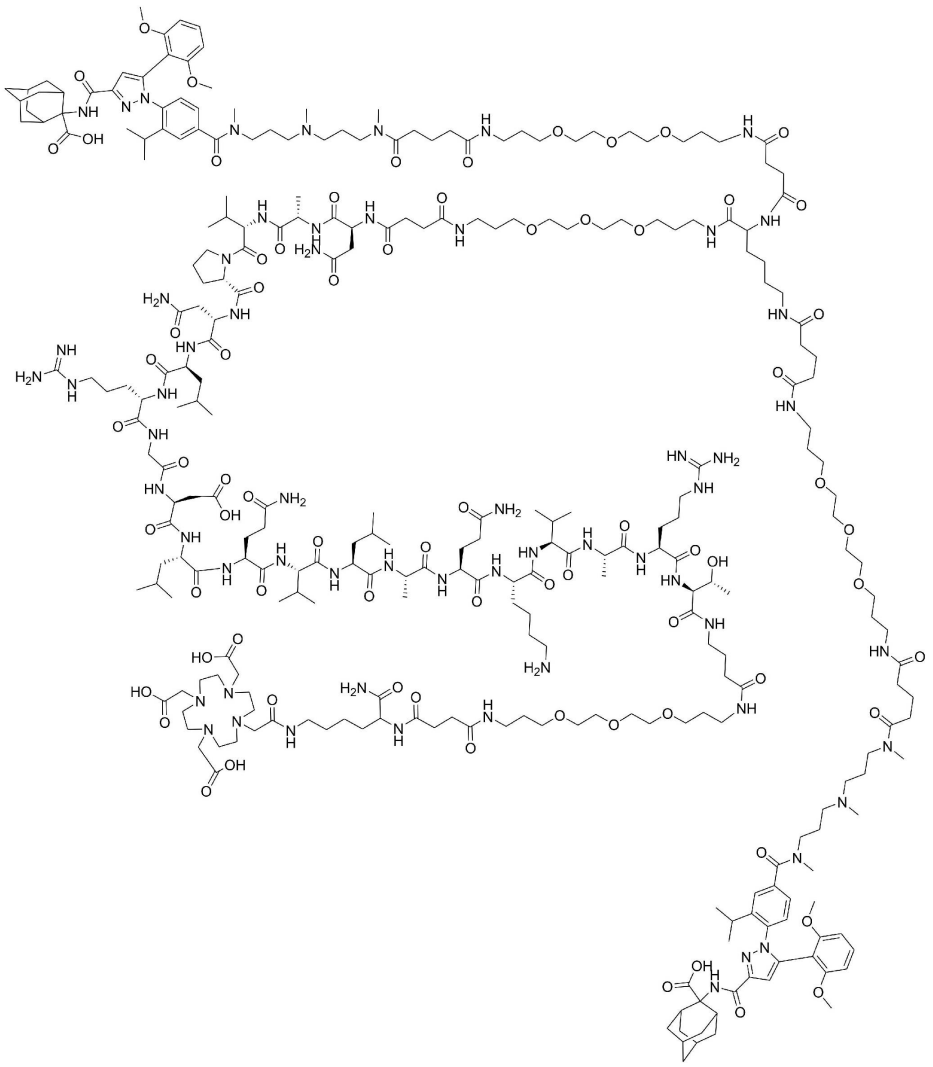
(24)

【化１Ｍ】



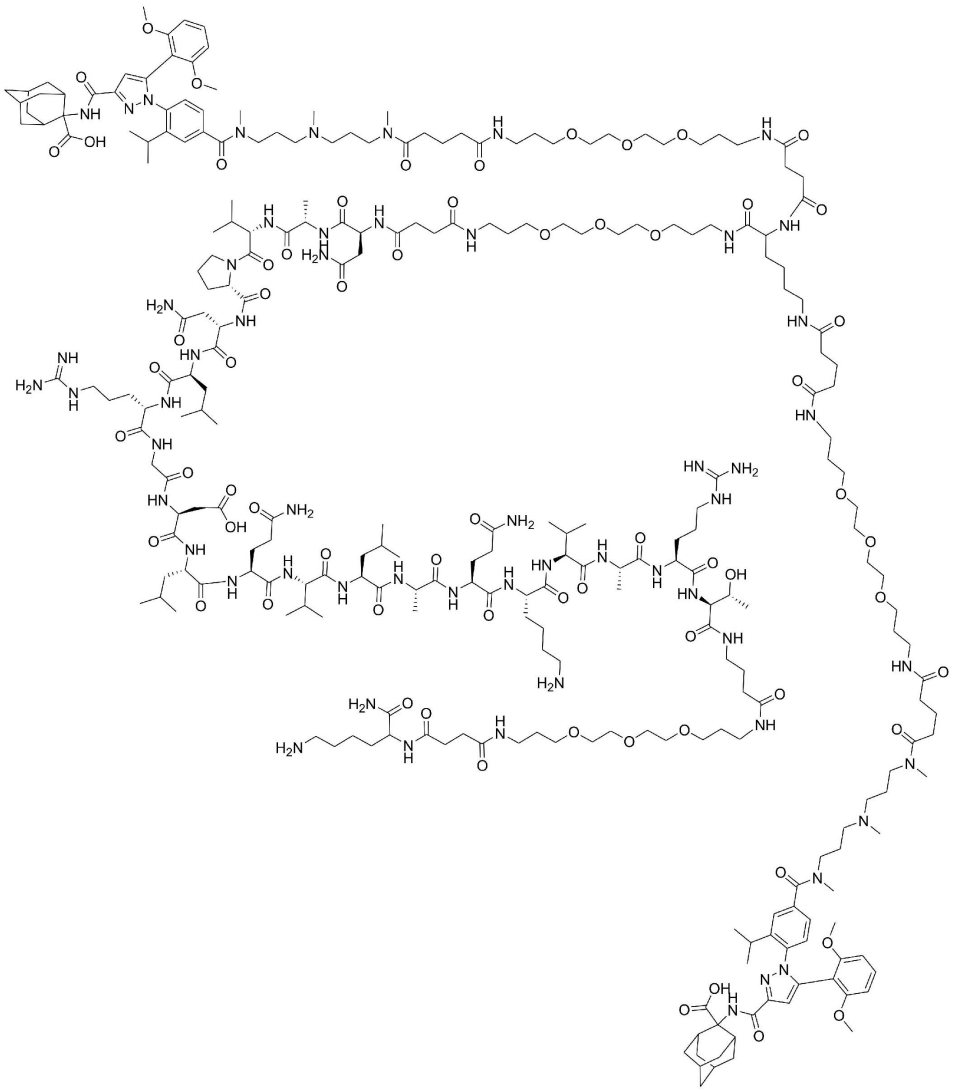
(24a)

【化１Ｎ】



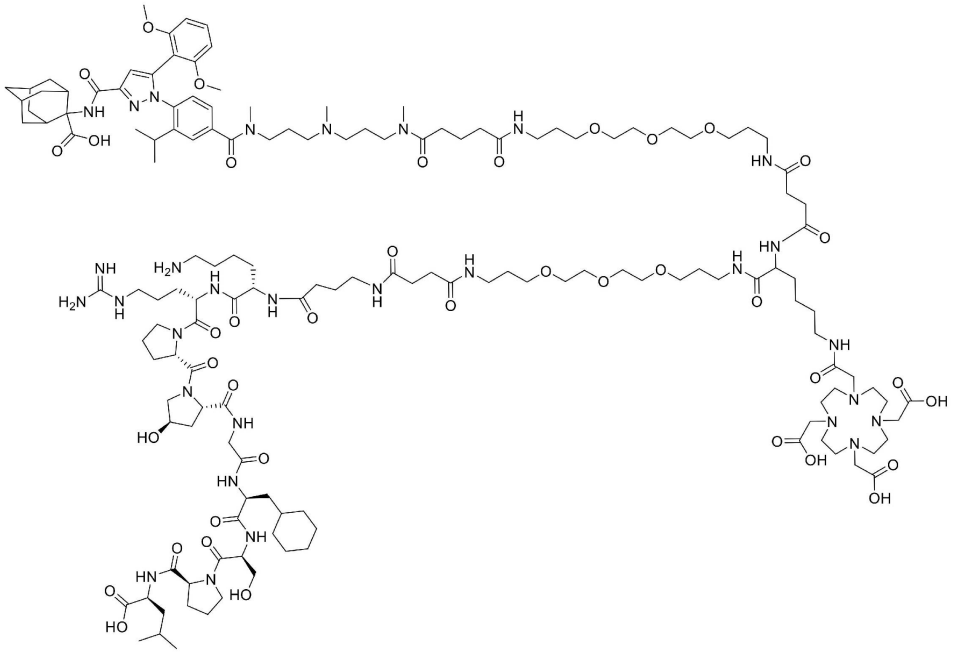
(25)

【化１０】

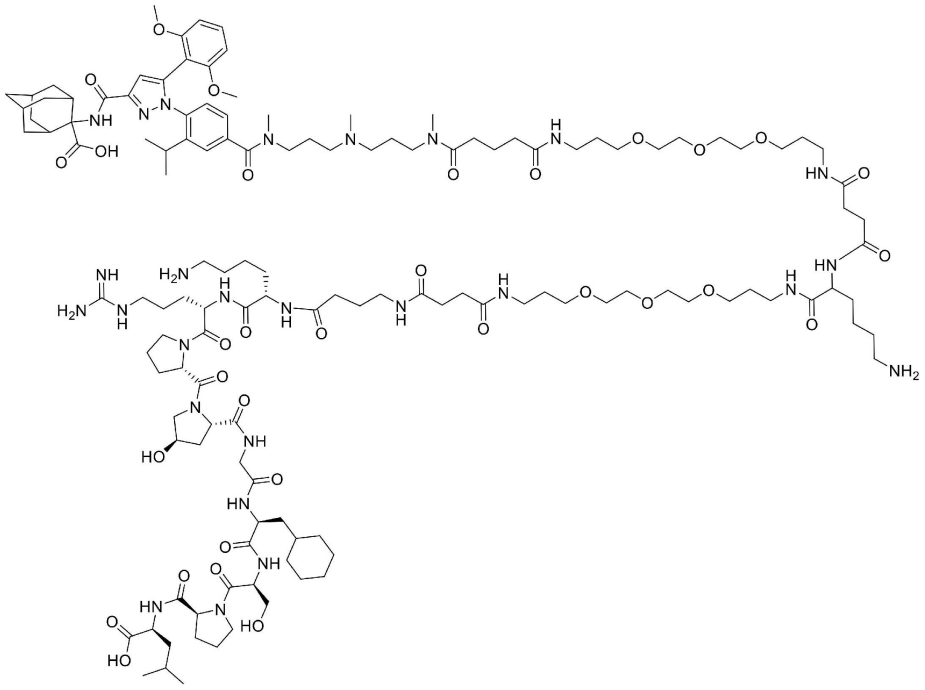


(25a)

【化１９】

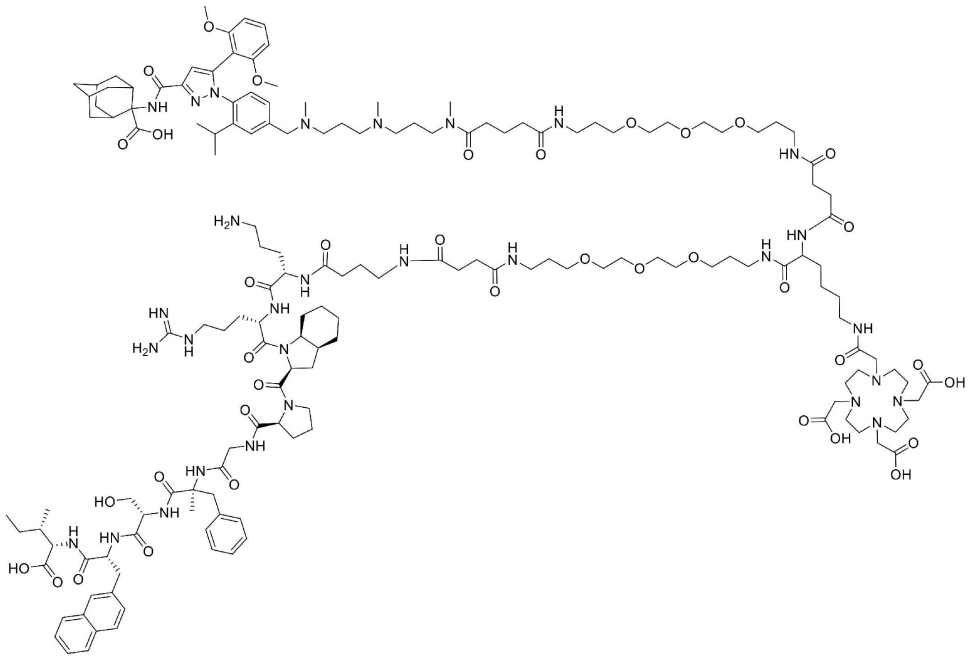


(26)

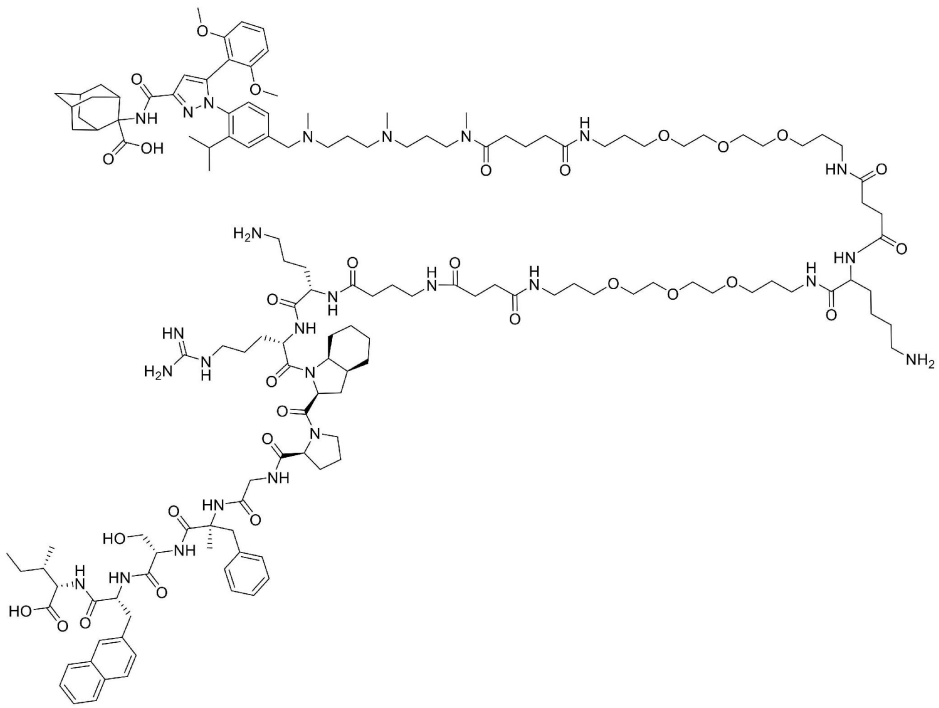


(26a)

【化１Ｑ】

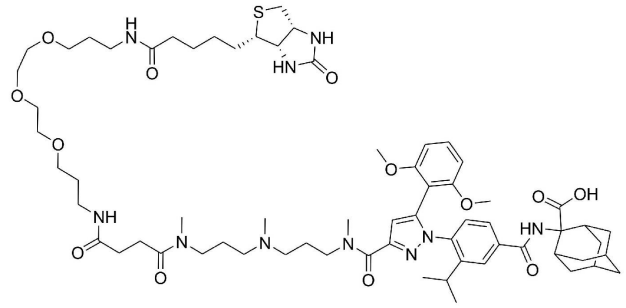


(27)

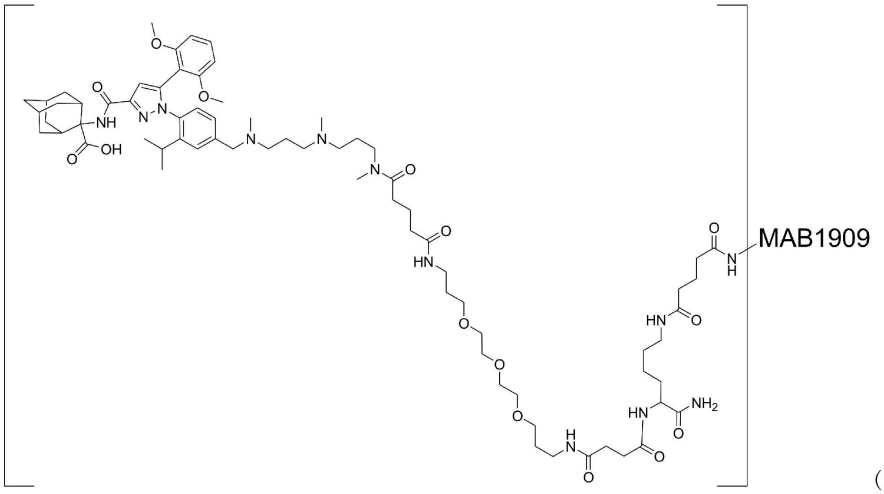


(27a)

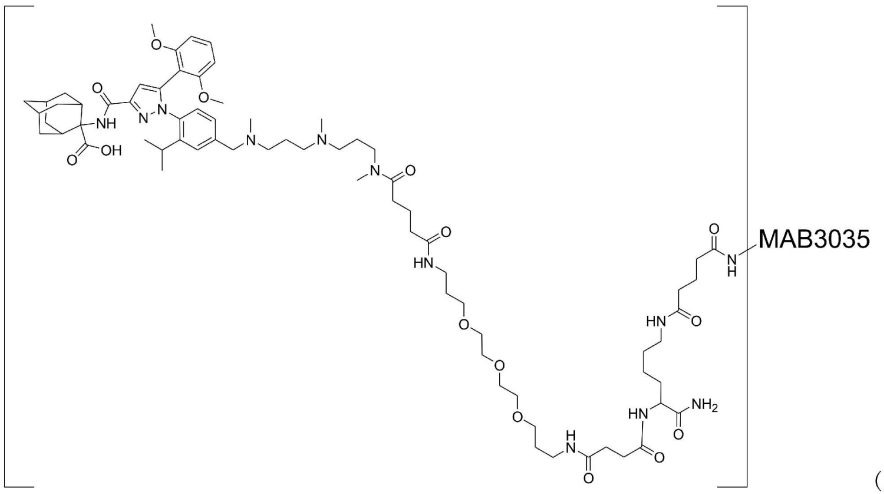
【化１Ｒ】



(28)



(29)



(30)；

（式（２９）中、ＮＨ－ＭＡＢ１９０９は、第一級アミンとモノクローナル抗テネイシン抗体クローンα１４－Ｂとの反応により形成されるモノクローナル抗テネイシン抗体クローンα１４－ＢとＮＨ基との共有結合的なコンジュゲーションを意味し、
式（３０）中、ＮＨ－ＭＡＢ３０３５は、第一級アミンとモノクローナル抗ＥｐｈＡ２抗体クローン３７１８０５との反応により形成されるモノクローナル抗ＥｐｈＡ２抗体クローン３７１８０５とＮＨ基との共有結合的なコンジュゲーションを意味する）
からなる群から選択されるコンジュゲート、またはそれらの薬理学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物と、
エフェクターと

を含む複合体であって、
前記エフェクターが前記コンジュゲートのキレート部分と複合体を形成し、前記エフェクターが診断上有効な核種または治療上有効な核種である、複合体。
【請求項２】
前記診断上有効な核種が、診断上有効な放射性核種である、請求項１に記載の複合体。
【請求項３】
前記治療上有効な核種が、治療上有効な放射性核種である、請求項１に記載の複合体。
【請求項４】
請求項１から３のいずれか１項に記載の複合体および薬学的に許容される添加剤を含む組成物。
【請求項５】
請求項１から３のいずれか１項に記載の複合体および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物。
【請求項６】
疾患の診断方法において使用するための、請求項４または５に記載の組成物。
【請求項７】
疾患の処置方法において使用するための、請求項４または５に記載の組成物。
【請求項８】
請求項１～３のいずれか１項に記載の複合体を使用する診断方法を実施することを含む、疾患の処置に応答する可能性が高い、または応答しない可能性が高い対象の同定方法において使用するための、請求項４または５に記載の組成物。
【請求項９】
請求項１～３のいずれか１項に記載の複合体を使用する診断方法を実施することを含む、疾患の処置に応答する可能性が高い、または応答しない可能性が高い対象を対象群から選択する方法において使用するための、請求項４または５に記載の組成物。
【請求項１０】
請求項１～３のいずれか１項に記載の複合体を使用する診断方法を実施することを含む、疾患の処置に応答する可能性が高い対象、および疾患の処置に応答しない可能性が高い対象への対象群の層別化方法において使用するための、請求項４または５に記載の組成物。
【請求項１１】
請求項１～３のいずれか１項に記載の複合体、１つまたは複数の任意選択の添加剤および１つまたは複数の任意選択のデバイスを含むキットであって、前記デバイスが標識デバイス、精製デバイス、操作デバイス、放射線防護デバイス、分析デバイスまたは投与デバイスを含む群から選択される、キット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、コンジュゲート；コンジュゲートを含む組成物；それぞれ、疾患の診断方法において使用するための、コンジュゲートおよび組成物；それぞれ、疾患の処置方法において使用するための、コンジュゲートおよび組成物；それぞれ、「セラ（グ）ノシス（ｔｈｅｒａ（ｇ）ｎｏｓｉｓ）」または「セラ（グ）ノスティクス（ｔｈｅｒａ（ｇ）ｎｏｓｔｉｃｓ）」とも呼ばれる、疾患の診断および処置方法において使用するための、コンジュゲートおよび組成物；それぞれ、疾患の処置に応答する可能性が高い、または応答しない可能性が高い対象を同定する方法において使用するための、コンジュゲートおよび組成物；それぞれ、疾患の処置に応答する可能性が高い、または応答しない可能性が高い対象を対象群から選択する方法において使用するための、コンジュゲートおよび組成物；それぞれ、疾患の処置に応答する可能性が高い対象、および疾患の処置に応答しない可能性が高い対象への対象群の層別化方法において使用するための、コンジュゲートおよび組成物；それぞれ、ニューロテンシン受容体発現組織へのエフェクターの送達方法において使用するための、コンジュゲートおよび組成物；コンジュゲートおよび組成物をそれぞれ使用

する疾患の診断方法；コンジュゲートおよび組成物をそれぞれ使用する疾患の処置方法；コンジュゲートおよび組成物をそれぞれ使用する「セラ（グ）ノシス」または「セラ（グ）ノスティクス」とも呼ばれる、疾患の診断および処置方法；コンジュゲートおよび組成物をそれぞれ使用するニューロテンシン受容体発現組織へのエフェクターの送達方法；ならびに、化合物および組成物をそれぞれ含むキットに関する。

【背景技術】

【０００２】

ニューロテンシンＮＴは、黄体形成ホルモンおよびプロラクチン放出の制御に関与し、ドーパミン作動系との有意な相互作用を有する、１３個のアミノ酸ニューロペプチド（ｐｙｒｏＧｌｕ^{1}－Ｌｅｕ^{2}－Ｔｙｒ^{3}－Ｇｌｕ^{4}－Ａｓｎ^{5}－Ｌｙｓ^{6}－Ｐｒｏ^{7}－Ａｒｇ^{8}－Ａｒｇ^{9}－Ｐｒｏ^{10}－Ｔｙｒ^{11}－Ｉｌｅ^{12}－Ｌｅｕ^{13}－ＯＨ）（配列番号１）である。ニューロテンシンは、当初、麻酔したラットの露出皮膚領域において目視可能な血管拡張を引き起こすその能力に基づき、ウシ視床下部抽出物から単離された（Ｃａｒｒａｗａｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，１９７３，２４８，６８５４－６８６１）。

【０００３】

ニューロテンシンは、視床下部、扁桃体および側坐核においては高濃度で、中枢神経系全体にわたって分布している。これは、無痛、低温症および自発運動の亢進をはじめとする様々な効果を誘導する。これはまた、ドーパミン経路の制御に関与する。末梢において、ニューロテンシンは、分泌および平滑筋収縮をもたらす小腸の内分泌細胞で確認されている（Ｆｒｉｒｙ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．，２００２，２９０，１１６１－１１６８）。

【０００４】

ニューロテンシンは、ニューロテンシン受容体によって結合される。３種類のニューロテンシン受容体、すなわち、ＮＴＲ１とも呼ばれるニューロテンシン受容体１、ＮＴＲ２とも呼ばれるニューロテンシン受容体２、およびＮＴＲ３とも呼ばれるニューロテンシン受容体３が知られている。これらのニューロテンシン受容体は、神経伝達物質ニューロテンシンに結合する膜貫通受容体である（Ｖｉｎｃｅｎｔ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．，１９９９，２０，３０２－３０９；Ｐｅｌａｐｒａｔ，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，２００６，２７，２４７６－２４８７）。ＮＴＳＲ１遺伝子およびＮＴＳＲ２遺伝子によってコードされているＮＴＲ１およびＮＴＲ２は、７回膜貫通型ヘリックスを含有しており、Ｇタンパク質共役型である。ＮＴＲ３は単一の膜貫通ドメインを有しており、ＳＯＲＴ１遺伝子によってコードされている。

【０００５】

ニューロテンシン受容体１（ＮＴＲ１）は、ラット脳から１９９０年にクローニングされ、ニューロテンシンに対する高親和性レボカバスチン非感受性受容体として作用することが確認された（Ｔａｎａｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｎ，１９９０，４，８４７－８５４）。受容体に対するニューロテンシンの親和性は、ナトリウムイオンとグアノシン三リン酸（ＧＴＰ）の両方によって低下し得る（Ｖｉｎｃｅｎｔ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．，１９９９，２０，３０２－３０９）。ＮＴＲ１は、中枢神経系および腸（平滑筋、粘膜および神経細胞）で主として発現される。中枢神経系において、発現は、ブローカー対角帯、内側中隔核、核基底層巨大細胞、視交叉上核、乳頭上領域、黒質および腹側被蓋領域で確認されている。受容体はまた、脊髄の後根神経節ニューロンにおいて発現される。ニューロテンシンによる受容体活性化の際の主たる応答は、細胞内カルシウムレベルを増加させるホスホリパーゼＣの活性化である。受容体はまた、ｃＡＭＰ形成、ＭＡＰキナーゼ活性化、およびｋｒｏｘ－２４などの増殖関連遺伝子の誘導を刺激することができる（Ｖｉｎｃｅｎｔ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．，１９９９，２０，３０２－３０９）。

【０００６】

ニューロテンシン受容体２（ＮＴＲ２）は、ヒトにおいて、ＮＴＳＲ２遺伝子によりコー

ドされているタンパク質である（Ｖｉｎｃｅｎｔ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．，１９９９，２０，３０２－３０９；Ｍａｚｅｌｌａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．，１９９６，１６，５６１３－５６２０；Ｒａｍｅｚ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．，２００１，１１７，６８７－６９３）。この遺伝子によりコードされているタンパク質は、ホスファチジルイノシトール－カルシウム第二伝達物質系を活性化するＧタンパク質共役型受容体ファミリーに属する。結合試験および薬理学試験からは、この受容体がニューロテンシンならびに既にＮＴＲ１に関して記載した他の数種類のリガンドに結合することが明らかにされている。しかし、ＮＴＲ２はＮＴＲ１とは異なり、高親和性で、レボカバスチン（中枢神経系の低親和性結合部位に対してニューロテンシンと競合することが既に示されているヒスタミンＨ１受容体アンタゴニスト）を認識する。これらの活性は、この受容体が生理学的に重要であり得ること、また受容体に対する天然アゴニストが存在し得ることを示唆している。

【０００７】

ニューロテンシン受容体３（ＮＴＲ３）は、非Ｇタンパク質共役型受容体である。ｃＤＮＡは、近年クローニングされた、ｇｐ９５／ソルチリンに１００％同一である８３３個のアミノ酸タンパク質をコードしており、その後、ＮＴＲ３／ｇｐ９５／ソルチリンと命名された（Ｍａｚｅｌｌａ，Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌ．，２００１，１３，１－６；Ｖｉｎｃｅｎｔ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．，１９９９，２０，３０２－３０９）。ＮＴＲ３は、細胞輸送およびニューロペプチドシグナル伝達に関与する選別タンパク質である。ソルチリン／ＮＴＲ３の生理学上および細胞上の役割は、あらゆる面で、まだなお議論下であり推定途上である。

【０００８】

中枢神経系とは別に、ＮＴＲ１は、哺乳動物の体内、特にヒト体内で、いくつかの腫瘍適応症におけるいくつかの腫瘍細胞で高度に発現されるが、哺乳動物体内およびヒト体内の他のほとんどの組織においては、ＮＴＲ１の発現は存在しないか、低い。大腸に関してのみ、生理学的条件下での軽微な発現または中程度の発現が報告されている。

【０００９】

次の表は、従来技術で開示されているＮＴＲ１の発現をまとめたものであり、組織、発現の程度、検出方法およびそれぞれの参考文献を記載している。

【００１０】

【表１Ａ】

組織	発現	検出方法 参考文献
中枢神経系(例えば黒質、視交叉上核)	+++	オートラジオグラフィー、免疫組織化学、in situハイブリダイゼーション 例えばBoudin *et al., J. Comp. Neurol.*, **1996**, *373*, 76-89 (およびこの中の参考文献)
結腸(粘膜、正常)	+/-	in situハイブリダイゼーション Gui *et al., Peptides,* **2008**, *29*, 1609-15
結腸(平滑筋、正常)	+/++	オートラジオグラフィー Rettenbacher *et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **2001**, *364*, 291-304
膵管膵臓腺癌	+++	オートラジオグラフィー、RT-PCR、免疫組織化学、細胞株試験 Reubi *et al., Gut,* **1998**, *42*, 546-50; Ehlers *et al., Ann. Surg.,* **2000**, *231*, 838-48; Iwase *et al., Cancer*, **1997**, *79*, 1787-1793; *Wang et al., Neuropeptides*, **2011**, *45*, 151-156; *Wang et al., Clin. Cancer Res.*, **2000**, *6*, 566-571
小細胞肺癌	++	オートラジオグラフィー、細胞株試験 Reubi *et al., Int. J. Cancer,* **1999**, *82,* 213-218; Moody *et al., Peptides,* **2001**, *22,* 109-115
前立腺癌	++	RT-PCR(異種移植)および機能性試験、 Taylor *et al., Prostate,* **2012**, *72,* 523-32; Amorino *et al., Oncogene*, **2007**, *26*, 745-756; Valerie *et al., Cancer Res.*, **2011**, *71*, 6817-6826; Swift *et al., Cancer Res.*, **2010**, *70*, 347-356; Almeida *et al., Peptides*, **2010**, *31*, 242-247
結腸直腸癌	++/+++	RT-PCR、in situハイブリダイゼーション、免疫組織化学、マウスモデル、細胞株試験 Chao *et al., J. Surg. Res.,* **2005**, *129,* 313-321; Gui *et al., Peptides,* **2008**, *29,* 1609-1615; Bossard *et al., Peptides*, **2007**, *28*, 2030-2035; Bugni *et al., Int. J. Cancer*, **2012**, *130*,1798-1805, Haase *et al., Anitcancer Res.*, **2006**, *26*, 3527-3533; Martin *et al., Gastroenterology*, **2002**, *123*, 1135-1143
乳癌	+	免疫組織化学 Souaze *et al., Cancer Res.,* **2006**, *66,* 6243-6249; Dupouy *et al., PLoS One*, **2009**, *4*, e4223

【表１Ｂ】

髄膜腫	+++	オートラジオグラフィー Reubi *et al., Int. J. Cancer,* **1999**, *82,* 213-218
ユーイング肉腫	+++	オートラジオグラフィー Reubi *et al., Int. J. Cancer,* **1999**, *82,* 213-218
胸膜中皮腫	++	免疫組織化学 *Alifano et al., Biochimie*, **2010**, 92, 164-170
頭頸部癌	+	機能性試験 Shimizu *et al., Int. J. Cancer*, **2008**, *123*, 1816-1823
肺癌	++	免疫組織化学、細胞株試験、RT-PCR Alifano *et al., Clin. Cancer Res.*, **2010**, *16*, 4401-4410; Moody *et al., Panminerva Med.*, **2006**, *48*, 19-26; Ocejo-Garcia *et al., Lung Cancer*, **2001**, *33*, 1-9
消化管間質腫瘍	++	Gromova *et al., PLoS One*, **2011**, *6*, e14710
子宮平滑筋腫	++	免疫組織化学、RT-PCR Rodriguez *et al., Biol. Reprod.*, **2010**, *83*, 641-647; Rodriguez *et al., Int. J. Gynecol Pathol*, **2011**, *30*, 354-363
皮膚T細胞リンパ腫	++	フローサイトメトリー Ramez *et al., J. Invest. Dermatol*, **2001**, *117*, 687–693

【００１１】
これらのＮＴＲ１発現腫瘍の適応症としては、限定するものではないが、膵管膵臓腺癌、小細胞肺癌、前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌、髄膜腫、ユーイング肉腫、胸膜中皮腫、頭頸部癌、肺非小細胞癌、消化管間質腫瘍、子宮平滑筋腫および皮膚Ｔ細胞リンパ腫が挙げられる。ＮＴＲ１発現腫瘍適応症の好ましい群は、膵管膵臓腺癌、小細胞肺癌、前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌、髄膜腫およびユーイング肉腫である。
【００１２】
ＮＴＲ１のこの選択的発現のため、ＮＴＲ１は医薬および診断用薬の適切な標的と考えられる。ＮＴＲ１に結合するアゴニストおよびアンタゴニストは、従来技術で既に報告されている。こうしたＮＴＲ１アゴニストの分類の１つは、ＮＴＲ１に結合するペプチドである。
【００１３】
これらのアゴニストペプチドのほとんどは、ニューロテンシンの誘導体、そのＣ末端８個のアミノ酸Ｌｙｓ６－Ｐｒｏ７－Ａｒｇ８－Ａｒｇ９－Ｐｒｏ１０－Ｔｙｒ１１－Ｉｌｅ１２－Ｌｅｕ１３（ＮＴ６－１３）（配列番号２）またはそのＣ末端６個のアミノ酸Ａｒｇ８－Ａｒｇ９－Ｐｒｏ１０－Ｔｙｒ１１－Ｉｌｅ１２－Ｌｅｕ１３（ＮＴ８－１３）（配列番号３）である。修飾としては、例えば、Ｎ－メチル化、縮小アミド結合、７位のβ－ＡｌａまたはＤ－Ｌｙｓ、８位のＧｌｙ（ＰｉｐＡｍ）、９位のＤａｂまたはＰｈｅ（４－Ｇｕ）、１１位のＤｍｔ、１２位のＴｌｅまたはｔＢｕＧｌｙ、１３位のＤ－Ｌｅｕ

またはＣｈａ、ならびにそれらの組み合わせが挙げられる。ＵＳ４４３９３５９には、ニューロテンシンの環状オクタペプチド類似体が開示されている。ＵＳ４４２５２６９には、ニューロテンシンの代謝的に保護された類似体が開示されている。ＷＯ１９９９／０５２５３９には、新規な非天然アミノ酸Ｎｅｏ－トリプトファンを含むニューロテンシン類似体が開示されている。ＷＯ２０００／０７８７９６には、標識ニューロテンシン誘導体、酵素分解に対する耐性が改善されたそれらの一部が開示されている。ＷＯ１９９５／０２２３４１には、標識ペプチド化合物が開示されている。ＵＳ２０１０／０２５６０５５には、ニューロテンシンまたはニューロテンシン類似体のコンジュゲートとそれらの使用が開示されている。ＵＳ４１１０３２１には、ホルモン活性を有する合成トリデカペプチド［Ｇｌｎ４］－ニューロテンシンが開示されている。ＷＯ２０１１００６９８５には、ニューロテンシン受容体－陽性腫瘍を標的とする放射性同位元素用のニューロテンシン類似体が開示されている。ＥＰ０６０６８０４、ＷＯ１９９６／０３１５３１、ＷＯ１９９７／００４３１１およびＷＯ１９９８／００１４７２には、蛍光標識マーカーを含む、ニューロテンシン受容体に対するマーカーが開示されている。ＵＳ５４０７９１６には、中枢神経系薬としてのニューロテンシン模倣体が開示されている。

【００１４】

これらのペプチドならびにＮＴＲ１のさらなるリガンド、すなわちニューロメジンＮおよびキセニンは、画像診断目的および治療目的で使用することができる。典型的には、アゴニストは、キレート化金属標識、より詳しくは、治療および診断にそれぞれ適したキレート化放射性標識などの治療上または診断上有効なエフェクターを担持する。エフェクター担持アゴニストは受容体に結合し、受容体に結合した際、エフェクター担持アゴニストは受容体によって内部移行され、したがって、エフェクター担持アゴニストは標的細胞内に捕捉される。エフェクター担持アゴニストのこうした捕捉には、アゴニストからのエフェクターの放出が伴う可能性があることは当業者には理解されよう。さらに、こうした捕捉の際、エフェクターおよび／またはアゴニストは代謝的変換の対象となり得る。こうした代謝的変換は、特にエフェクター担持アゴニストが投与された生物の代謝、より詳しくはエフェクター担持アゴニストが内部移行された細胞および組織それぞれの代謝および酵素活性を介して生じ得る。

【００１５】

シンチグラム造影またはＳＰＥＣＴまたはＰＥＴ画像診断および放射線療法に対する金属標識ニューロテンシン受容体特異的ペプチドアゴニストの潜在的な有用性は、^{99m}Ｔｃ標識ニューロテンシン（ＮＴ）類似体ＮＴ－ＸＩ（Ｂｕｃｈｅｇｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．，２００３，４４，１６４９－１６５４）、または^{99m}Ｔｃ標識ニューロテンシン（ＮＴ）類似体^{99m}Ｔｃ－Ｄｅｍｏｔｅｎｓｉｎ ＶＩ（Ｇａｂｒｉｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｔｈｅｒ．Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．，２０１１，２６，５５７－５６３）によって例示されている。

【００１６】

金属標識ニューロテンシン受容体特異的リガンドも、例えば、^{99m}Ｔｃ－ＮＴＸＩＸを使用するＮＴＲ１発現ＨＴ２９異種移植片腫瘍の症状発現前腫瘍画像診断で使用されている（Ｇａｒｃｉａ－Ｇａｒａｙｏａ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｍｏｌ．Ｉｍａｇｉｎｇ，２００９，３６，３７－４７）。こうしたニューロテンシン受容体特異的リガンドは、ＮＴ（８－１３）類似体（Ｇａｒｃｉａ－Ｇａｒａｙｏａ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．，２００１，２８，７５－８４；Ｇａｒｃｉａ－Ｇａｒａｙｏａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．，２００２，４３，３７４－３８３；Ｇａｒｃｉａ－Ｇａｒａｙｏａ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．，２００６，３３，４９５－５０３；Ｇａｒｃｉａ－Ｇａｒａｙｏａ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｍｏｌ．Ｉｍａｇｉｎｇ，２００９，３６，３７－４７；Ｂｅｒｇｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．，２００２，２９，６１－７２；Ｂｒｕｅｈｌｍｅｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．，２００２，２９，３２１－３２７；Ｂｌａｕｅｎｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｔｈｅｒ．

Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．，２００４，１９，１８１－１８８；Ｍａｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００６，４９，１８３３－１８３６）、ｄｅｍｏｔｅｎｓｉｎｓ（Ｎｏｃｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００６，４９，４７６７－４７７６；Ｍａｉｎａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｍｏｌ．Ｉｍａｇｉｎｇ，２００７，３４，１８０４－１８１４）、ＮＴ（６－１３）類似体（Ａｌｓｈｏｕｋｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ．Ｃｈｅｍ．，２００９，２０，１６０２－１６１０；Ａｌｓｈｏｕｋｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ．Ｃｈｅｍ．，２０１１，２２，１３７４－１３８５）、およびＢｉｏｓｙｎｔｈｅｍａによって開発されたニューロテンシン類似体（Ａｃｈｉｌｅｆｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００３，４６，：　３４０３－３４１１；ｄｅ　Ｖｉｓｓｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｍｏｌ．Ｉｍａｇｉｎｇ，２００３，３０，１１３４－１１３９；ａｎｄ　Ｊａｎｓｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｂｉｏｔｈｅｒ．Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．，２００７，２２，３７４－３８１）である。

【００１７】

（ほとんどの）ニューロテンシン誘導金属標識ペプチドは、ペプチド分子に関して多くの場合確認されているように、急速な腎クリアランスにより循環半減期が非常に短いことが判明している。このため、こうした分子に関して、腫瘍蓄積はむしろ限定される。

【００１８】

国際特許出願ＷＯ９８／３３５３１には、ニューロテンシン、ペプチドＮＴＲアゴニストおよびペプチドＮＴＲアンタゴニストをそれぞれ使用する、悪性ヒト腫瘍の検出方法および局在確認方法が開示されている。ＷＯ９８／３３５３１の実施例部分には、腫瘍試料のクライオスタット切片の受容体オートラジオグラフィーにおいてアゴニストとして作用する１２５Ｉ標識および非標識のニューロテンシンおよびそれらの断片の使用が開示されている。

【００１９】

ＵＳ５，７２３，４８３には、ＳＲ１４２９４８などのＮＴＲ１アンタゴニストとして有効な小分子化合物が開示されている。しかし、これらの小分子化合物、特にＳＲ１４２９４８は、脳血液関門を通過するため、また、中枢神経系の照射または他の非放射性細胞致死効果は患者に悪影響を及ぼし得るという理由から、好ましくはＮＴＲ１を発現するものである腫瘍の放射性核種療法にも、腫瘍の放射性診断、特に画像診断にも適切ではない。さらに、これらの化合物の放射能標識は難しい。さらに困難であるのは、本来の、および所望するＮＴＲ１高親和性を低下または破壊することなく、これらの化合物の放射性標識誘導体を設計および合成することである。

【００２０】

ＮＴＲ１発現腫瘍の診断および／または治療で使用可能な化合物を提供しようとする従来技術の上記概説の場合、こうした診断および治療は、典型的には、かかる化合物の放射性標識型を利用するが、上記概説は、こうした診断および治療目的に効果がありかつ適切であるこの種の化合物の設計に困難性があることを示している。化合物は、インビボにおいて適合する標的化特性および薬物動態特性を有することが不可欠である。しかし、放射性核種の化学的性質および関連の結合は、診断に必要とされるシグナルを提供し、または治療上効果のある活性を提供するエフェクターの化合物への結合において特に重要であることが十分に知られている。こうしたエフェクターは、化合物に直接、または連結成分を介して結合することができる。エフェクターは放射性標識されており、放射性標識が連結成分、例えばキレート剤などによって化合物に結合されている場合、こうした連結成分およびキレート剤のそれぞれの標識化は、適切な化合物の同定におけるさらなる重要なステップである（Ｆｒｉｔｚｂｅｒｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．，１９９２，３３，３９４－３９７）。それゆえ、放射性核種の種類、標的結合を介在する化合物の種類、およびそれらを相互の連結に使用する方法は、化合物の放射性標識型の特性に予測できない影響を及ぼすことがあり得る。理論上、化合物それ自体、すなわち、放射性標識、連結成分および／またはキレート剤をそれぞれ含まない化合物の標的受容体に対する高親和性

は、もしあれば、特に標的受容体発現組織における化合物およびその放射性標識型の保持を促進する。しかし、化合物それ自体、すなわち、放射性標識およびリンカーおよびキレート剤をそれぞれ含まない化合物の親和性および受容体特異性は、むしろ、化学修飾および放射性核種標識化の際に完全に改変され得ることが十分に知られている（Ｆａｎｉ　ｅｔａｌ．，Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．，２０１２，５３，１４８１－１４８９）。したがって、疾患の診断および治療のそれぞれに適した最適化合物およびさらに多くのその放射性標識型は、合理的で予測され得る開発プロセスの問題というよりも運の問題である。これはさらにまた、こうした化合物がコンジュゲートの一部であって、そのコンジュゲートが受容体発現組織を標的とし、それによって第１の標的化成分として作用する前記化合物と、第１の標的と異なっていてもよいが必ずしもそうである必要はない第２の標的に結合することが可能な第２の化合物とを含むような場合である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００２１】

本発明の根底にある課題は、前記化合物が、特に診断上および／または治療上有効なエフェクターを含むならば、診断薬および／または医薬として適している化合物を提供することである。本発明の根底にあるさらなる課題は、特に診断上および／または治療上有効なエフェクターにコンジュゲートされると、診断薬および／または医薬として適しており、脳血液関門を通過しない化合物を提供することである。本発明の根底にあるさらなる課題は、特に診断上および／または治療上有効なエフェクターにコンジュゲートされると、診断薬および／または医薬として適している化合物を、異常細胞および／または病変組織がＮＴＲ１を発現する疾患の診断および／または治療において提供することである。本発明の根底にあるよりさらなる課題は、診断上および／または治療上効果のある薬剤を、異常細胞および／または病変組織、より詳細には、ＮＴＲ１発現異常細胞および／または病変組織にそれぞれ送達するのに適している化合物を提供することである。さらに、本発明の根底にある課題は、疾患の診断方法、疾患の処置および／または予防方法、ならびに疾患の診断および処置の併用方法を提供することであり；好ましくは、こうした疾患は、ＮＴＲ１発現細胞および／または組織に関する疾患である。本発明の根底にあるよりさらなる課題は、疾患の処置に応答する可能性が高い、または応答しない可能性が高い対象を同定する方法、疾患の処置に応答する可能性が高い、または応答しない可能性が高い対象を対象群から選択する方法を提供することである。また、本発明の根底にある課題は、上記で概説した特性を有する化合物を含有する医薬組成物を提供することである。さらに、本発明の根底にある課題は、上記方法のいずれかにおいて使用するのに適したキットを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【００２２】

これらの問題および他の問題は、添付の独立請求項の内容によって解決される。好ましい実施形態は、添付の従属請求項から得られる可能性がある。

【００２３】

さらに、これらの問題および他の問題は、以下の実施形態によっても解決される。

【００２４】

実施形態１：一般式（１）

［ＴＭ１］－［ＡＤ１］－［ＬＭ］－［ＡＤ２］－［ＴＭ２］　　（１）

［式中、

ＴＭ１は、第１の標的化成分であり、ここで、第１の標的化成分は第１の標的に結合することが可能であり、

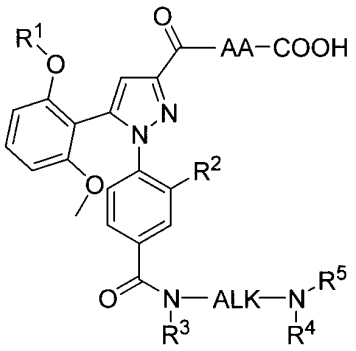
ＡＤ１は、第１のアダプター成分であるか、または非存在であり、

ＬＭは、リンカー成分であるか、または非存在であり、

ＡＤ２は、第２のアダプター成分であるか、または非存在であり、

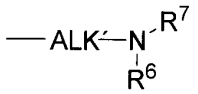
ＴＭ２は、第２の標的化成分であり、ここで、第２の標的化成分は第２の標的に結合する

ことが可能であり；
ここで、第１の標的化成分および／または第２の標的化成分は、式（２）の化合物：
【化１】



(2)

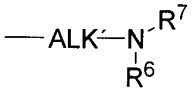
［式中、
Ｒ１は、水素、メチルおよびシクロプロピルメチルからなる群から選択され；
ＡＡ－ＣＯＯＨは、２－アミノ－２－アダマンタンカルボン酸、シクロヘキシルグリシンおよび９－アミノ－ビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボン酸からなる群から選択されるアミノ酸であり；
Ｒ２は、（Ｃ１～Ｃ６）アルキル、（Ｃ３～Ｃ８）シクロアルキル、（Ｃ３～Ｃ８）シクロアルキルメチル、ハロゲン、ニトロおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され；
ＡＬＫは、（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであり；
Ｒ３、Ｒ４およびＲ５は、それぞれ独立して、水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され、但し、Ｒ３、Ｒ４およびＲ５の１つは次式（３）
【化２】



(3)

［式中、
ＡＬＫ’は、（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであり；
Ｒ６は、水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され；
Ｒ７は、結合である］
のものである］］
の構造を含むコンジュゲート；またはそれらの薬理学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物。
【００２５】
実施形態２：コンジュゲートがエフェクター成分を含み、エフェクター成分がエフェクターを含むか、または含むことが可能であり、エフェクターが診断上有効な薬剤、治療上有効な薬剤およびそれらの組み合わせを含む群から選択される、実施形態１のコンジュゲート。
【００２６】
実施形態３：Ｒ１がメチルである、実施形態１および２のいずれか１つのコンジュゲート。
【００２７】
実施形態４：ＡＡ－ＣＯＯＨが２－アミノ－２－アダマンタンカルボン酸およびシクロヘキシルグリシンからなる群から選択されるアミノ酸である、実施形態１、２および３のい

ずれか１つのコンジュゲート。
【００２８】
実施形態５：ＡＡ－ＣＯＯＨが２－アミノ－２－アダマンタンカルボン酸である、実施形態４のコンジュゲート。
【００２９】
実施形態６：ＡＡ－ＣＯＯＨがシクロヘキシルグリシンである、実施形態４のコンジュゲート。
【００３０】
実施形態７：R^2がイソプロピルである、実施形態１、２、３、４、５および６のいずれか１つのコンジュゲート、好ましくは実施形態１および２のいずれか１つのコンジュゲート。
【００３１】
実施形態８：R^3、R^4およびR^5が、それぞれ独立して、水素およびメチルからなる群から選択され、但し、R^3、R^4およびR^5の１つは次式（３）
【化３】



(3)

［式中、
ＡＬＫ’は、（C_2～Ｃ５）アルキリデンであり；
R^6は、水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択される］
のものである
実施形態１、２、３、４、５、６および７のいずれか１つのコンジュゲート、好ましくは実施形態１および２のいずれか１つのコンジュゲート。
【００３２】
実施形態９：R^6が水素およびメチルからなる群から選択される、実施形態８のコンジュゲート。
【００３３】
実施形態１０：R^3、R^4およびR^5が、それぞれ独立して、メチルであり、但し、R^3、R^4およびR^5の１つは次式（３）：
【化４】



(3)

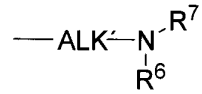
［式中、
ＡＬＫ’は（C_2～Ｃ５）アルキリデンであり；
R^6は水素およびメチルからなる群から選択される］
のものである、実施形態１、２、３、４、５、６、７、８および９のいずれか１つのコンジュゲート。
【００３４】
実施形態１１：ＡＬＫおよびＡＬＫ’が両方ともプロピレンであるか、または、ＡＬＫがプロピレンであり、ＡＬＫ’が（C_2～Ｃ５）アルキリデンであるか、もしくは、ＡＬＫが（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであり、ＡＬＫ’がプロピレンである、実施形態１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０のいずれか１つのコンジュゲート、好ましくは実施形態１、２および１０のいずれか１つのコンジュゲート。

【００３５】
実施形態１２：Ｒ１がメチルであり；
ＡＡ－ＣＯＯＨが２－アミノ－２－アダマンタンカルボン酸およびシクロヘキシルグリシンからなる群から選択されるアミノ酸であり；
Ｒ２がイソプロピルである、
実施形態１および２のいずれか１つのコンジュゲート。
【００３６】
実施形態１３：Ｒ３、Ｒ４およびＲ５が、それぞれ独立して、水素およびメチルからなる群から選択され、但し、Ｒ３、Ｒ４およびＲ５の１つは次式（３）：
【化５】



(3)

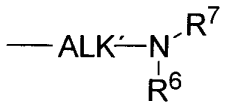
［式中、
ＡＬＫ’は、（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであり；
Ｒ６は、水素およびメチルからなる群から選択される］
のものである、
実施形態１、２および１２のいずれか１つのコンジュゲート。
【００３７】
実施形態１４：Ｒ１がメチルであり；
ＡＡ－ＣＯＯＨが２－アミノ－２－アダマンタンカルボン酸およびシクロヘキシルグリシンからなる群から選択されるアミノ酸であり；
Ｒ２がイソプロピルであり；
Ｒ３、Ｒ４およびＲ５が、それぞれ独立して、水素およびメチルからなる群から選択され、但し、Ｒ３、Ｒ４およびＲ５の１つは次式（３）：
【化６】



(3)

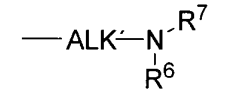
［式中、
ＡＬＫ’は、（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであり；
Ｒ６は、水素およびメチルからなる群から選択される］
のものである、
実施形態１および２のいずれか１つのコンジュゲート。
【００３８】
実施形態１５：Ｒ３、Ｒ４およびＲ５が、それぞれ独立して、メチルであり、但し、Ｒ３、Ｒ４およびＲ５の１つは次式（３）：

【化７】



(3)

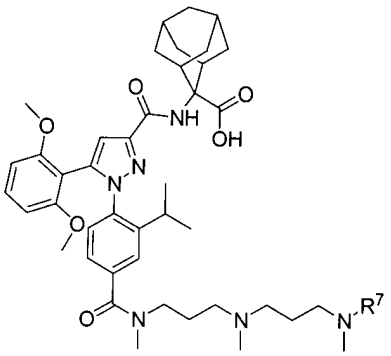
［式中、
ＡＬＫ’は、（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであり；
Ｒ６は、水素およびメチルからなる群から選択される］
のものである、
実施形態１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１３および１４のいずれか１つのコンジュゲート、好ましくは実施形態１２、１３および１４のいずれか１つのコンジュゲート。
【００３９】
実施形態１６：ＡＬＫおよびＡＬＫ’が両方ともプロピレンであるか、または、ＡＬＫがプロピレンであり、ＡＬＫ’が（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであるか、もしくは、ＡＬＫが（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであり、ＡＬＫ’がプロピレンである、実施形態１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４および１５のいずれか１つのコンジュゲート、好ましくは実施形態１２、１３、１４および１５のいずれか１つのコンジュゲート。
【００４０】
実施形態１７：Ｒ１がメチルであり；
ＡＡ－ＣＯＯＨが２－アミノ－２－アダマンタンカルボン酸およびシクロヘキシルグリシンからなる群から選択されるアミノ酸であり；
Ｒ２がイソプロピルであり；
ＡＬＫおよびＡＬＫ’が両方ともプロピレンであるか、または、ＡＬＫがプロピレンであり、ＡＬＫ’が（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであるか、もしくは、ＡＬＫが（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであり、ＡＬＫ’がプロピレンである、
実施形態１および２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【００４１】
実施形態１８：Ｒ１がメチルであり；
ＡＡ－ＣＯＯＨが２－アミノ－２－アダマンタンカルボン酸およびシクロヘキシルグリシンからなる群から選択されるアミノ酸であり；
Ｒ２がイソプロピルであり；
Ｒ３、Ｒ４およびＲ５が、それぞれ独立して、水素およびメチルからなる群から選択され、但し、Ｒ３、Ｒ４およびＲ５の１つは次式（３）：
【化８】



(3)

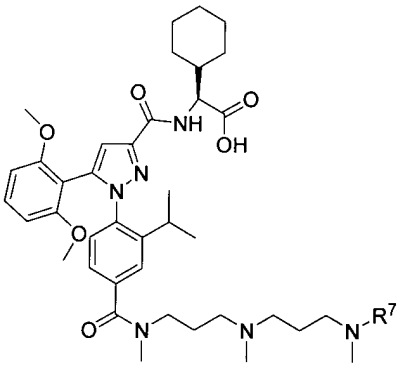
［式中、
Ｒ６は、水素およびメチルからなる群から選択され；
ＡＬＫおよびＡＬＫ’は両方ともプロピレンであるか、または、ＡＬＫはプロピレンであり、ＡＬＫ’は（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであるか、もしくは、ＡＬＫは（Ｃ２～Ｃ５）ア

ルキリデンであり、ＡＬＫ’はプロピレンである］
のものである、
実施形態１および２のいずれか１つに記載のコンジュゲート。
【００４２】
実施形態１９：第１の標的化成分が式（４）の化合物、式（５）の化合物および式（６）の化合物からなる群から選択され、ここで、
式（４）の化合物が
【化９】



(4)

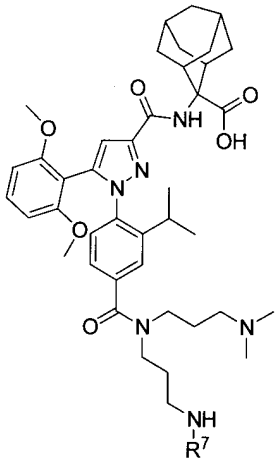
であり；
式（５）の化合物が
【化１０】



(5)

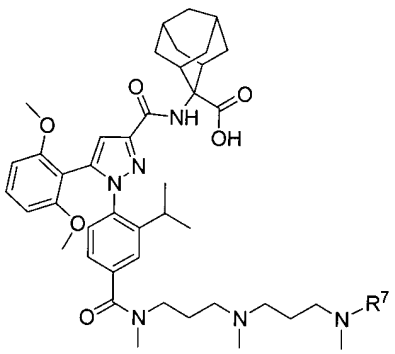
であり；
式（６）の化合物が

【化１１】



(6)

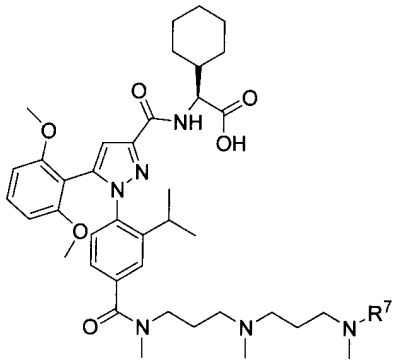
である、
実施形態１～１８のいずれか１つのコンジュゲート。
【００４３】
実施形態２０：第２の標的化成分および第１の標的化成分が実施形態１～１９のいずれか１つで定義した標的化成分である、実施形態１から１９のいずれか１つのコンジュゲート。
【００４４】
実施形態２１：第１の標的化成分が
式（４）の化合物
【化１２】



(4)

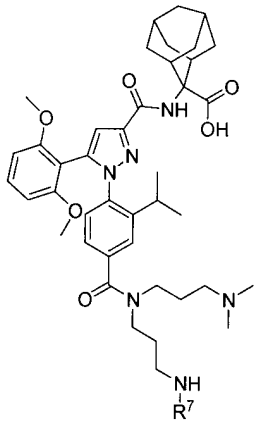
式（５）の化合物

【化１３】



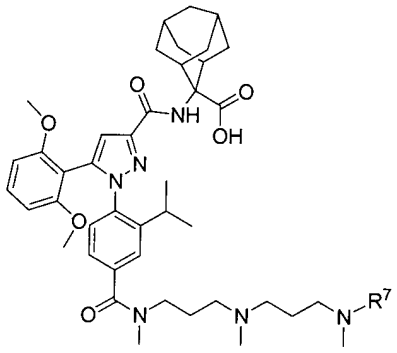
(5)

および式（６）の化合物
【化１４】



(6)

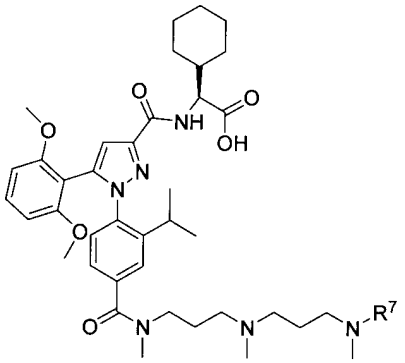
を含む群から選択され、第２の標的化成分が
式（４）の化合物
【化１５】



(4)

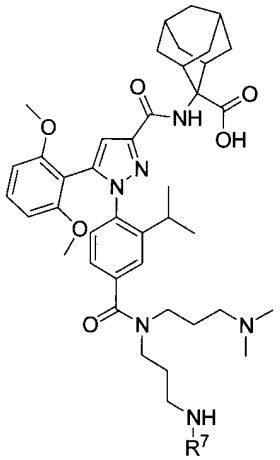
式（５）の化合物

【化１６】



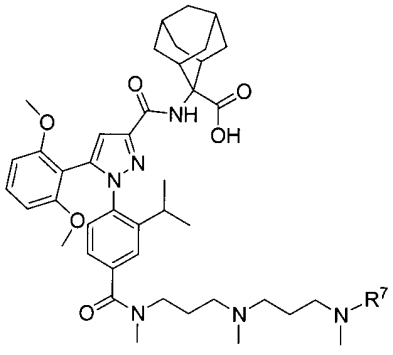
(5)

および式（６）の化合物
【化１７】



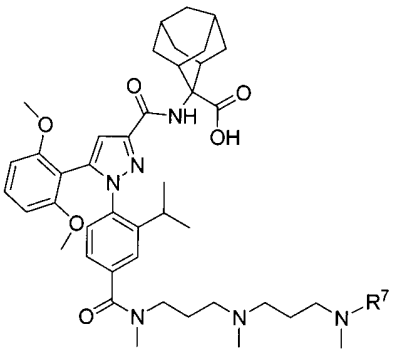
(6)

を含む群から選択される、実施形態２０のコンジュゲート。
【００４５】
実施形態２２：第１の標的化成分が
式（４）の化合物
【化１８】



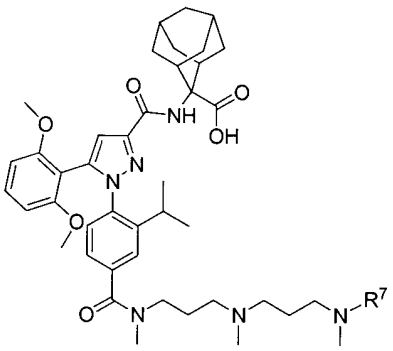
(4)

であり、第２の標的化成分が
式（４）の化合物
【化１９】



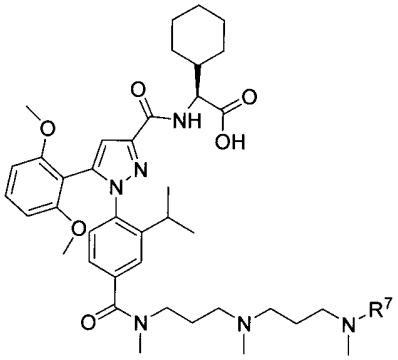
(4)

である、実施形態２０および２１のいずれか１つのコンジュゲート。
【００４６】
実施形態２３：第１の標的化成分が
式（４）の化合物
【化２０】



(4)

であり、第２の標的化成分が
式（５）の化合物
【化２１】



(5)

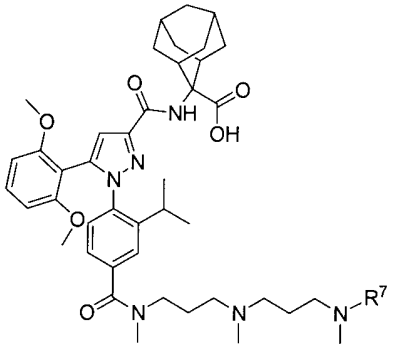
である、実施形態２０および２１のいずれか１つのコンジュゲート。

【００４７】

実施形態２４：第１の標的化成分が

式（４）の化合物

【化２２】

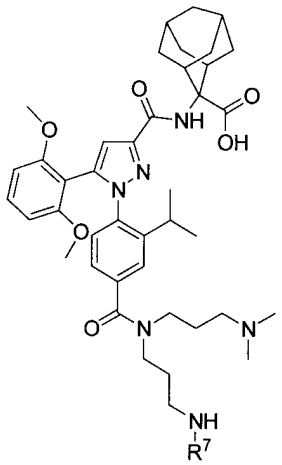


(4)

であり、第２の標的化成分が

式（６）の化合物

【化２３】



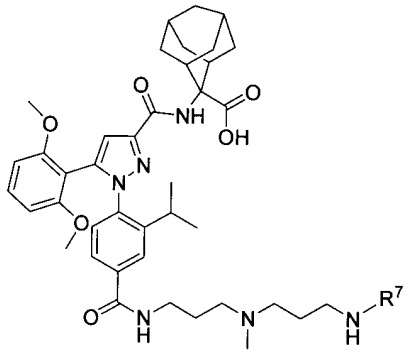
(6)

である、実施形態２０および２１のいずれか１つのコンジュゲート。

【００４８】

実施形態２５：第１の標的化成分および／または第２の標的化成分が式（７）の化合物

【化２４】



(7)

とは異なる、実施形態１から２４のいずれか１つのコンジュゲート。

【００４９】

実施形態２６：第１の標的化成分および第２の標的化成分が４から１０００の共有結合、好ましくは５から１５０の共有結合、より好ましくは、１０から４０の共有結合によって離されている、実施形態１から２５のいずれか１つのコンジュゲート、好ましくは実施形態２０から２５のいずれか１つのコンジュゲート。

【００５０】

実施形態２７：リンカー成分ＬＭが一般式：

－［Ｘ］$_a$－［Ｙ］－［Ｚ］$_b$－　（ＶＩＩＩ）

［式中、

［Ｘ］$_a$は、「ａ」個のビルディングブロックＸで形成されているビルディングブロック成分であるか、または非存在であり、

［Ｙ］は、分枝成分であるか、または非存在であり、

［Ｚ］$_b$は、「ｂ」個のビルディングブロックＺで形成されているビルディングブロック成分であるか、または非存在であり、

ここで、「ａ」および「ｂ」は、それぞれ独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９および２０の任意の整数であり、但し、ａ＋ｂは、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、１または０であり、好ましくは、「ａ」および「ｂ」は、それぞれ独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０の任意の整数であり、より好ましくは、０、１、２、３、４および５の任意の整数である、

実施形態１から２６のいずれか１つのコンジュゲート、好ましくは実施形態２０から２６のいずれか１つのコンジュゲート。

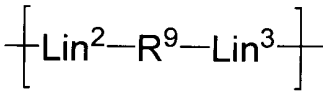
【００５１】

実施形態２８：ビルディングブロック成分［Ｘ］$_a$が連結によって隣接する成分に連結されており、ここで、連結は、それぞれ独立して、アミド結合、尿素結合、カルバメート結合、エステル結合、エーテル結合、チオエーテル結合およびジスルフィド結合を含む群から選択され、ここで、隣接する成分は分枝成分［Ｙ］、ビルディングブロック成分［Ｚ］$_b$、第２のアダプター成分ＡＤ２、第２の標的化成分ＴＭ２、第１のアダプター成分ＡＤ１および第１の標的化成分ＴＭ１を含む群から選択される、実施形態２７のコンジュゲート。

【００５２】

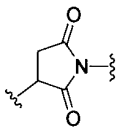
実施形態２９：ビルディングブロックＸが一般式

【化２５】



(8)

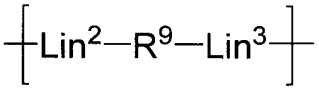
［式中、
存在する場合のＬｉｎ２および存在する場合のＬｉｎ３は、それぞれ独立して、－ＣＯ－、－ＮＲ１０－、－Ｓ－、－ＣＯ－ＮＲ１０－、－ＣＳ－ＮＲ１０－、－Ｏ－、－スクシンイミド－および－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＲ１０－を含む群から選択され；
ここで、「－スクシンイミド－」は
【化２６】



(9)

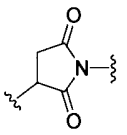
を意味し；
Ｒ１０は、水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され、
すべての窒素含有断片の窒素は、Ｒ９に連結されており；
Ｒ９は、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－、－アリーレン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－アリーレン－、－アリーレン－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－アリーレン－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－、－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－、－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－、および－（ＣＨ２）ｓ－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－（ＣＨ２）ｔ－から選択され；
ｒは、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０の任意の整数であり；
ｓは、０、１、２、３および４の任意の整数であり；
ｔは、０、１、２、３および４の任意の整数である］
のものである、
実施形態２７および２８のいずれか１つのコンジュゲート。
【００５３】
実施形態３０：ビルディングブロック成分［Ｘ］ａがペプチドである、実施形態２７から２９のいずれか１つのコンジュゲート。
【００５４】
実施形態３１：ビルディングブロック成分［Ｚ］ｂが連結によって隣接する成分に連結されており、ここで、連結は、それぞれ独立して、アミド結合、尿素結合、カルバメート結合、エステル結合、エーテル結合、チオエーテル結合およびジスルフィド結合を含む群から選択され、ここで、隣接する成分は分枝成分［Ｙ］、ビルディングブロック成分［Ｘ］ａ、第１のアダプター成分ＡＤ１、第１の標的化成分ＴＭ１、第２のアダプター成分ＡＤ２および第２の標的化成分ＴＭ２を含む群から選択される、実施形態２７から３０のいずれか１つのコンジュゲート。

【００５５】
実施形態３２：ビルディングブロックＺが一般式
【化２７】



(8)

［式中、
存在する場合のＬｉｎ２および存在する場合のＬｉｎ３は、それぞれ独立して、－ＣＯ－、－ＮＲ１０－、－Ｓ－、－ＣＯ－ＮＲ１０－、－ＣＳ－ＮＲ１０－、－Ｏ－、－スクシンイミド－および－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＲ１０－を含む群から選択され；
ここで、「－スクシンイミド－」は
【化２８】



(9);

を意味し；
Ｒ１０は、水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され；
すべての窒素含有断片の窒素は、Ｒ９に連結されており；
Ｒ９は、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－、－アリーレン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－アリーレン－、－アリーレン－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－アリーレン－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－、－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－、－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－、および－（ＣＨ２）ｓ－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－（ＣＨ２）ｔ－から選択され；
ｒは、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０の任意の整数であり；
ｓは、０、１、２、３および４の任意の整数であり；
ｔは、０、１、２、３および４の任意の整数である］
のものである、
実施形態３１のコンジュゲート。
【００５６】
実施形態３３：ビルディングブロック成分［Ｚ］ｂがペプチドである、実施形態２７から３２のいずれか１つのコンジュゲート。
【００５７】
実施形態３４：分枝成分［Ｙ］が連結によって隣接する成分に連結されており、ここで、連結は、それぞれ独立して、アミド結合、尿素結合、カルバメート結合、エステル結合、エーテル結合、チオエーテル結合およびジスルフィド結合を含む群から選択され、ここで、隣接する成分はビルディングブロック成分［Ｘ］ａ、第１のアダプター成分ＡＤ１、第１の標的化成分ＴＭ１、ビルディングブロック成分［Ｚ］ｂ、第２のアダプター成分ＡＤ２および第２の標的化成分ＴＭ２を含む群から選択される、実施形態２７から３３のいず

れか１つのコンジュゲート。
【００５８】
実施形態３５：分枝成分［Ｙ］が、ビルディングブロック成分［Ｘ］ａおよびビルディングブロック成分［Ｚ］ｂに関する実施形態２８から３３のいずれか１つにおいて記載されている構造のものである、実施形態３４のコンジュゲート。
【００５９】
実施形態３６：分枝成分［Ｙ］が、対応する相補的反応基と一緒になって、それぞれ独立して、アミド結合、尿素結合、チオ尿素結合およびアミン結合を含む群から選択される連結を形成することができる反応基を含む、実施形態３４および３５のいずれか１つのコンジュゲート。
【００６０】
実施形態３７：第１のアダプター成分ＡＤ１が第１の標的化成分ＴＭ１への連結および隣接する成分への連結を介在し、ここで、隣接する成分はリンカー成分ＬＭ、ビルディングブロック成分［Ｘ］ａ、分枝成分Ｙ、ビルディングブロック成分［Ｚ］ｂ、第２のアダプター成分ＡＤ２および第２の標的化成分ＴＭ２を含む群から選択される、実施形態１から３６のいずれか１つのコンジュゲート。
【００６１】
実施形態３８：連結が、それぞれ独立して、アミド結合、スルホンアミド結合、尿素結合、チオエーテル結合、エーテル結合、カルバメート結合、アミン結合、トリアゾール結合、オキシム結合、ヒドラゾン結合、ジスルフィド結合、ピラジン結合およびジヒドロピラジン結合を含む群から選択される、実施形態３７のコンジュゲート。
【００６２】
実施形態３９：好ましくは任意の連結を形成する前の、第１のアダプター成分ＡＤ１が以下の構造：

ＲＧ３－Ｒ８－ＲＧ４　　（１０）

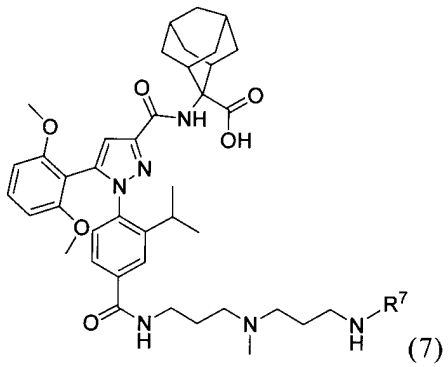
［式中、
ＲＧ３は、本明細書に記載の反応基であり、好ましくは表２に示した反応基であるか、または、アミノ、カルボン酸、活性カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、スルフヒドリル、ヒドロキシル、スルホン酸、活性化スルホン酸、メシレートもしくはトシレートのようなスルホン酸エステル、Ｍｉｃｈａｅｌアクセプター、トランスシクロオクテンのような歪み（ｓｔｒａｉｎｅｄ）アルケン、イソシアネート、イソチオシアネート、アルデヒド、ケトン、アミノオキシ、ヒドラジド、ヒドラジン、アジド、アルキンおよびテトラジンを含む群から選択され；
ＲＧ４は、本明細書に記載の反応基であり、好ましくは表２に示した反応基であるか、または、アミノ、カルボン酸、活性カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、スルフヒドリル、ヒドロキシル、スルホン酸、活性化スルホン酸、メシレートもしくはトシレートのようなスルホン酸エステル、Ｍｉｃｈａｅｌアクセプター、トランスシクロオクテンのような歪みアルケン、イソシアネート、イソチオシアネート、アルデヒド、ケトン、アミノオキシ、ヒドラジド、ヒドラジン、アジド、アルキンおよびテトラジンを含む群から選択され；
Ｒ８は、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ８）アルキル－、－アリーレン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－アリーレン－、－アリーレン－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ、－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－、－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－、および－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－ＣＨ２－から選択され；
ｒは、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０の任意の整数であり；
好ましくは、Ｒ８は、
ａ）－（ＣＨ２－ＣＨ２－Ｏ）ｒ－ＣＨ２－であり、ｒは１、２、３、４、５、６、７、

８、９および１０の整数であり、好ましくは、ｒは２であり；または、
ｂ）－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン、より好ましくは－（ＣＨ２）ｎ－であり；式中、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０の整数であり、好ましくは、ｎは１、２、３、４および５である］
のものである、
実施形態３７から３８のいずれか１つのコンジュゲート。
【００６３】
実施形態４０：第２のアダプター成分ＡＤ２が第２の標的化成分ＴＭ２への連結および隣接する成分への連結を介在し、ここで、隣接する成分はリンカー成分ＬＭ、ビルディングブロック成分［Ｚ］ｂ、分枝成分Ｙ、ビルディングブロック成分［Ｘ］ａ、第１のアダプター成分ＡＤ１および第１の標的化成分ＴＭ１を含む群から選択される、実施形態１から３９のいずれか１つのコンジュゲート。
【００６４】
実施形態４１：連結が、それぞれ独立して、アミド結合、スルホンアミド結合、尿素結合、チオエーテル結合、エーテル結合、カルバメート結合、アミン結合、トリアゾール結合、オキシム結合、ヒドラゾン結合、ジスルフィド結合、ピラジン結合およびジヒドロピラジン結合を含む群から選択される、実施形態４０のコンジュゲート。
【００６５】
実施形態４２：好ましくは任意の連結を形成する前の、第２のアダプター成分ＡＤ２が以下の構造：

ＲＧ３－Ｒ８－ＲＧ４　　（１０）

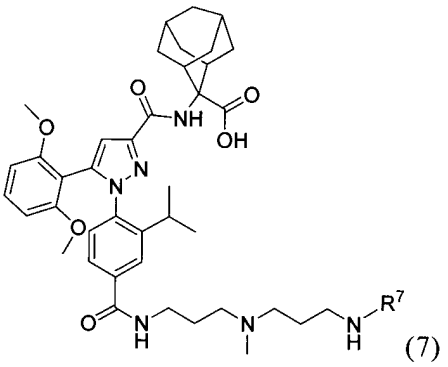
［式中、
ＲＧ３は、本明細書に記載の反応基であり、好ましくは表２に示した反応基であるか、または、アミノ、カルボン酸、活性カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、スルフヒドリル、ヒドロキシル、スルホン酸、活性化スルホン酸、メシレートもしくはトシレートのようなスルホン酸エステル、Ｍｉｃｈａｅｌアクセプター、トランスシクロオクテンのような歪みアルケン、イソシアネート、イソチオシアネート、アルデヒド、ケトン、アミノオキシ、ヒドラジド、ヒドラジン、アジド、アルキンおよびテトラジンを含む群から選択され；
ＲＧ４は、本明細書に記載の反応基であり、好ましくは表２に示した反応基であるか、または、アミノ、カルボン酸、活性カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、スルフヒドリル、ヒドロキシル、スルホン酸、活性化スルホン酸、メシレートもしくはトシレートのようなスルホン酸エステル、Ｍｉｃｈａｅｌアクセプター、トランスシクロオクテンのような歪みアルケン、イソシアネート、イソチオシアネート、アルデヒド、ケトン、アミノオキシ、ヒドラジド、ヒドラジン、アジド、アルキンおよびテトラジンを含む群から選択され；
Ｒ８は、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ８）アルキル－、－アリーレン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－アリーレン－、－アリーレン－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ、－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－、－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－、および－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－ＣＨ２－から選択され；
ｒは、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０の任意の整数であり；
好ましくは、Ｒ８は、
ａ）－（ＣＨ２－ＣＨ２－Ｏ）ｒ－ＣＨ２－であり、ｒは１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０の整数であり、好ましくは、ｒは２であり；または、
ｂ）－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン、より好ましくは－（ＣＨ２）ｎ－であり；式中、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０の整数であり、好ましくは、ｎは１、２、３、４および５である］
のものである、

実施形態３１から４０のいずれか１つのコンジュゲート。
【００６６】
実施形態４３：エフェクター成分ＥＭが分枝成分Ｙに連結されており、好ましくは共有結合で連結されている、実施形態２から４２のいずれか１つのコンジュゲート。
【００６７】
実施形態４４：エフェクター成分ＥＭが第２の標的化成分ＴＭ２に連結されており、好ましくは共有結合で連結されている、実施形態２から４２のいずれか１つのコンジュゲート。
【００６８】
実施形態４５：第２の標的化成分ＴＭ２が式（２）の化合物とは異なり、かつ／または式（７）の化合物
【化２９】



(7)

とは異なる、実施形態４４のコンジュゲート。
【００６９】
実施形態４６：コンジュゲートが第３のアダプター成分ＡＤ３を含む、実施形態１から４５のいずれか１つのコンジュゲート。
【００７０】
実施形態４７：アダプター成分ＡＤ３が分枝成分［Ｙ］とエフェクター成分ＥＭの間の連結を介在する、実施形態４６のコンジュゲート。
【００７１】
実施形態４８：アダプター成分ＡＤ３が第２の標的化成分ＴＭ２とエフェクター成分ＥＭの間の連結を介在する、実施形態４７のコンジュゲート。
【００７２】
実施形態４９：第２の標的化成分ＴＭ２が式（２）の化合物とは異なり、かつ／または式（７）
【化３０】



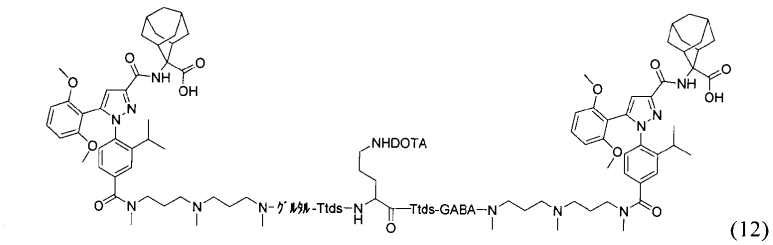
(7)

の化合物とは異なる、実施形態４８のコンジュゲート。

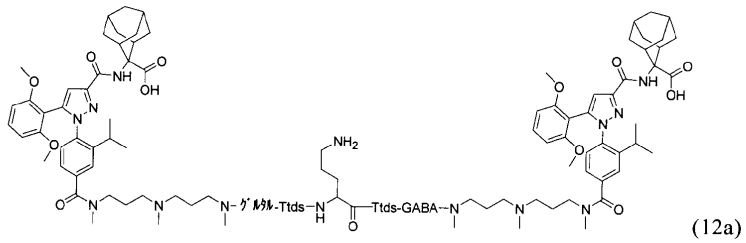
【００７３】
実施形態５０：連結が、アミド結合、スルホンアミド結合、尿素結合、チオ尿素結合、チオエーテル結合、エーテル結合、カルバメート結合、アミン結合、トリアゾール結合、オキシム結合、ヒドラゾン、ジスルフィド結合、ピラジン結合およびジヒドロピラジン結合を含む群から選択される、実施形態４７から４９のいずれか１つのコンジュゲート。
【００７４】
実施形態５１：第３のアダプター成分ＡＤ３が式
－Ｌｉｎ４－Ｒ９－Ｌｉｎ５－　（１１）
［式中、
Ｒ９は、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－、－アリーレン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－アリーレン－、－アリーレン－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－アリーレン－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－、－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－、－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－、および－（ＣＨ２）ｓ－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－（ＣＨ２）ｔ－から選択され；
ｒは、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０の任意の整数であり；
ｓは、０、１、２、３および４の任意の整数であり；
ｔは、０、１、２、３および４の任意の整数であり；
Ｌｉｎ４は、－ＣＯ－、－ＮＲ１０－、－ＣＯ－ＮＲ１０－、－ＣＳ－ＮＲ１０－、－ＣＨ２－および結合、好ましくは共有結合、より好ましくは単結合を含む群から選択され；
式中、Ｒ１０は水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され；
Ｌｉｎ５は、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＮＲ１０－、－ＣＯ－ＮＲ１０－、－ＣＳ－ＮＲ１０－、－Ｏ－、－ＣＨ２－、－ＳＯ２－、－スクシンイミド－、－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＲ１０－、－Ｃ＝Ｃ－（例えば、トリアゾールの場合）、＝Ｎ－Ｏ－、＝Ｎ－Ｎ－、＝Ｎ－Ｎ－ＣＯ－、－Ｎ＝Ｎ－Ｎ－（例えば、トリアゾールの場合）、－ＨＣ＝および－Ｒ３Ｃ＝（オキシムおよびヒドラゾンの場合）を含む群から選択され；
式中、Ｒ１０は水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択される］
の構造である、
実施形態４６から５０のいずれか１つのコンジュゲート。
【００７５】
実施形態５２：第１のアダプター成分ＡＤ１および第２のアダプター成分ＡＤ２の両方が存在する、実施形態１から５１のいずれか１つのコンジュゲート。
【００７６】
実施形態５３：リンカー成分ＬＭが存在する、実施形態１から～５２のいずれか１つのコンジュゲート。
【００７７】
実施形態５４：リンカー成分ＬＭが存在し、ここで、リンカー成分ＬＭはペプチドであり、ペプチドはＮ→Ｃ方向またはＣ→Ｎ方向のいずれかで式（１）に挿入される、実施形態１から５３のいずれか１つのコンジュゲート。
【００７８】
実施形態５５：コンジュゲートが第３のアダプター成分［ＡＤ３］をさらに含み、ここで、第３のアダプター成分はエフェクター成分のコンジュゲートへの連結を介在する、実施形態１から５４のいずれか１つのコンジュゲート。
【００７９】

実施形態５６：エフェクター成分がエフェクター、アクセプター、および－［アクセプター－エフェクター］を含む群から選択され、ここで、
アクセプターは、存在する場合、エフェクターの第３のアダプター成分ＡＤ３への連結を介在する成分であるか、または、アクセプターが、エフェクターの分枝成分［Ｙ］への連結を介在する成分であり、
エフェクターは、診断上有効な薬剤および治療上有効な薬剤を含む群から選択される、実施形態２から５５のいずれか１つのコンジュゲート。
【００８０】
実施形態５７：アクセプターがキレート剤であり、好ましくは、キレート剤がＤＯＴＡ、ＮＯＴＡ、ＤＴＰＡ、ＴＥＴＡ、ＥＤＴＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＮＯＤＡＳＡ、ＴＲＩＴＡ、ＣＤＴＡ、ＢＡＴ、ＤＦＯ、またはＨＹＮＩＣを含む群から選択され、より好ましくは、キレート剤がＤＯＴＡである、実施形態５６のコンジュゲート。
【００８１】
実施形態５８：アクセプターが芳香族成分を含み、ここで、芳香族成分がインドールおよびベンゼンを含む群から選択され、好ましくはベンゼンが少なくとも１個のヘテロ原子で置換されており、ここで、ヘテロ原子はＯ、ＮおよびＳを含む群から選択される、実施形態５６から５７のいずれか１つのコンジュゲート。
【００８２】
実施形態５９：エフェクターが診断上有効な核種、好ましくは診断上有効な放射性核種、または治療上有効な核種、好ましくは治療上有効な放射性核種である、実施形態２から５８のいずれか１つのコンジュゲート、好ましくは実施形態５７のコンジュゲート。
【００８３】
実施形態６０：第１の標的化成分ＴＭ１および第２の標的化成分ＴＭ２の１つが抗体、抗原結合性抗体断片、ラクダ科重鎖ＩｇＧ（ｈｃＩｇＧ）、軟骨魚ＩｇＮＡＲ抗体、タンパク質足場、標的結合性ペプチド、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、標的結合性ポリペプチドまたはタンパク質、標的結合性核酸分子、炭水化物、脂質および標的結合性小分子を含む群から選択される、実施形態１から５９のいずれか１つのコンジュゲート。
【００８４】
実施形態６１：コンジュゲートが式（１２）、（１２ａ）、（１３）、（１３ａ）、（１４）、（１４ａ）、（１５）、（１５ａ）、（１６）、（１６ａ）、（１７）、（１７ａ），（１８）、（１８ａ）、（１９）、（１９ａ）、（２０）、（２０ａ）、（２１）、（２１ａ）、（２２）、（２２ａ）、（２３）、（２３ａ）、（２４）、（２４ａ）、（２５）、（２５ａ）、（２６）、（２６ａ）、（２７）、（２７ａ）、（２８）、（２９）および（３０）：

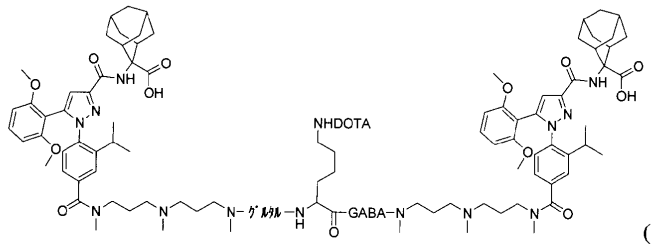
【化３１Ａ】



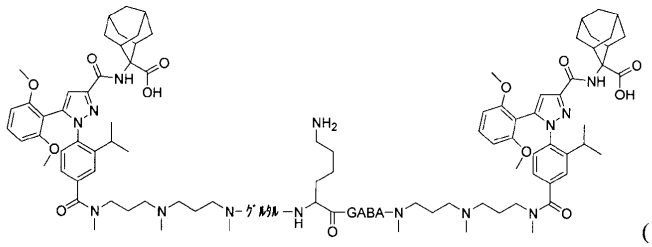
(12)



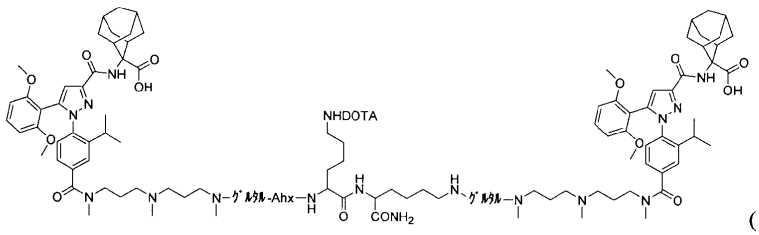
(12a)



(13)

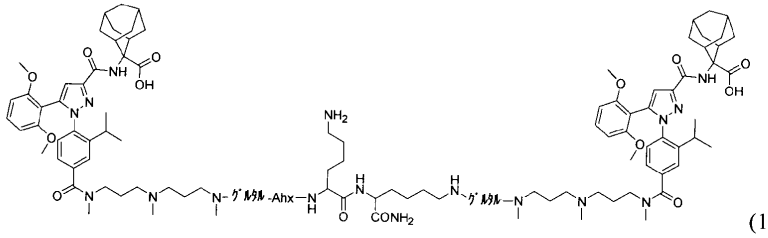


(13a)

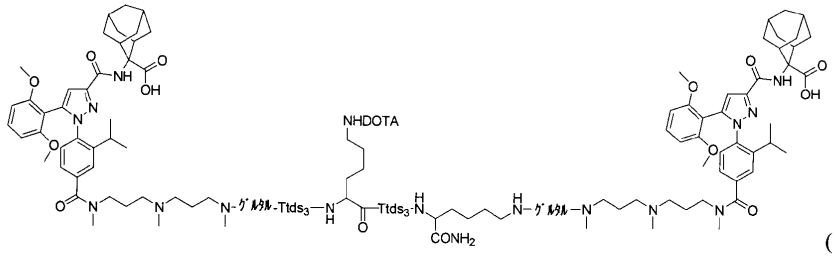


(14)

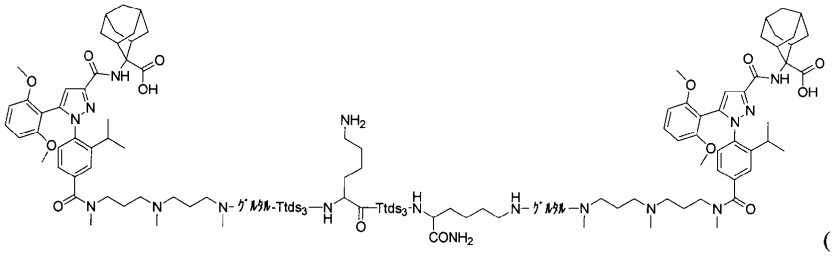
【化３１Ｂ】



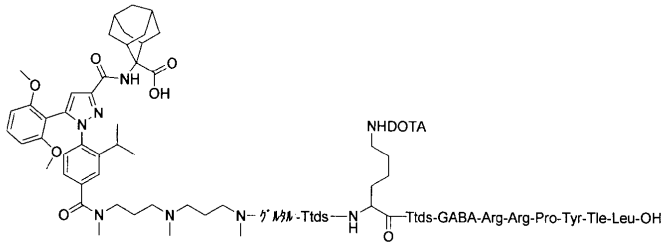
(14a)



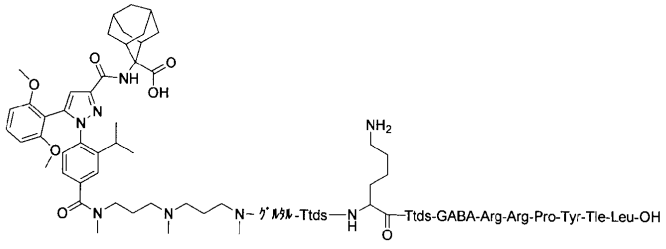
(15)



(15a)

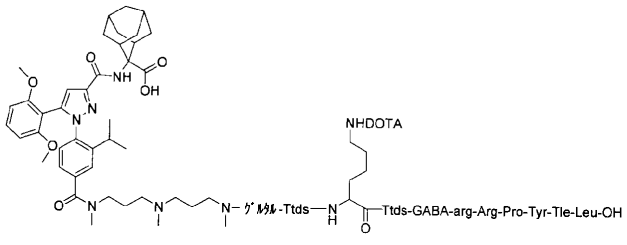


(16)

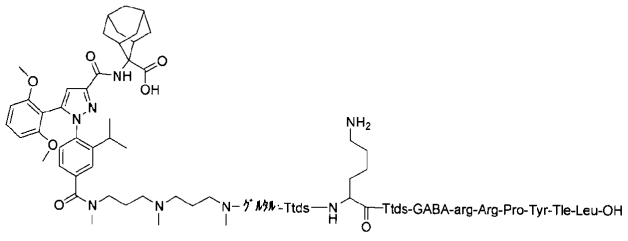


(16a)

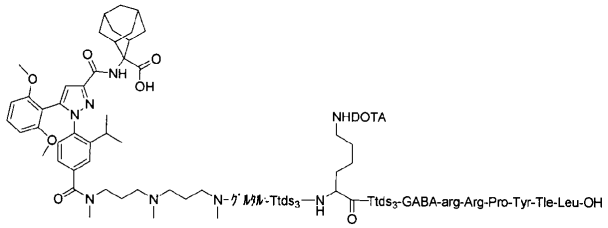
【化３１Ｃ】



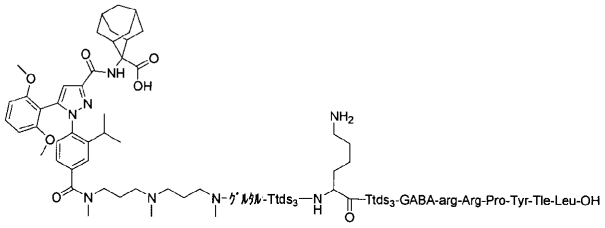
(17)



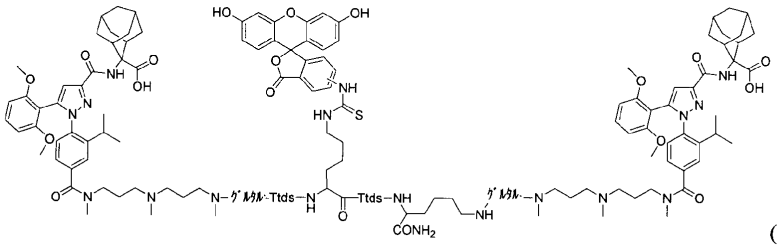
(17a)



(18)

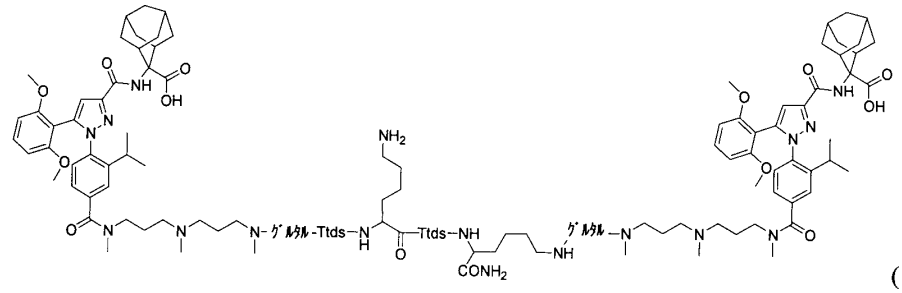


(18a)

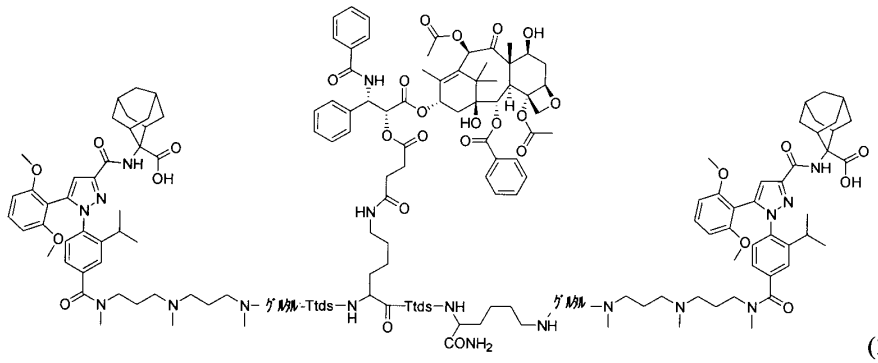


(19)

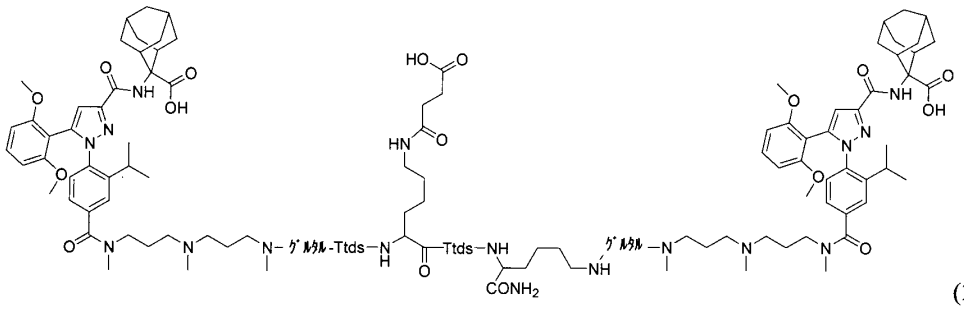
【化３１Ｄ】



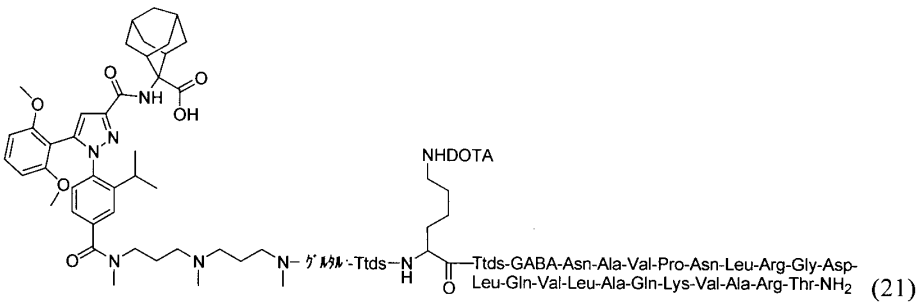
(19a)



(20)

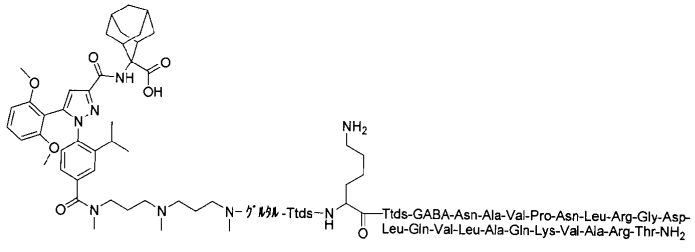


(20a)

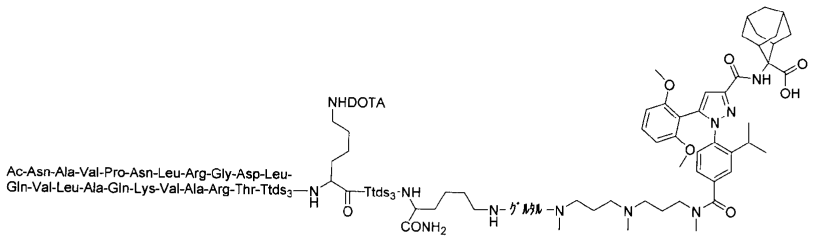


(21)

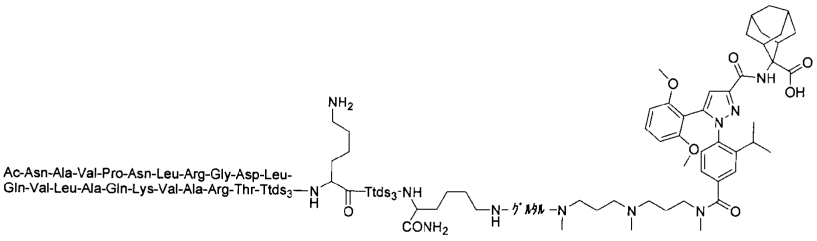
【化３１Ｅ】



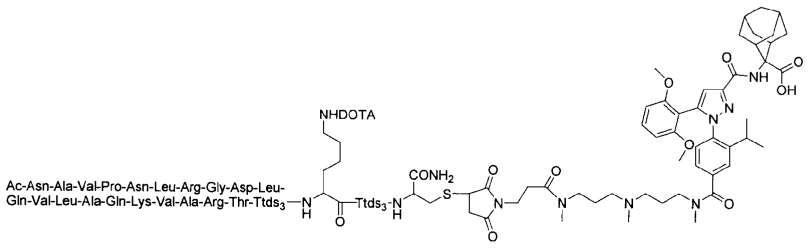
(21a)



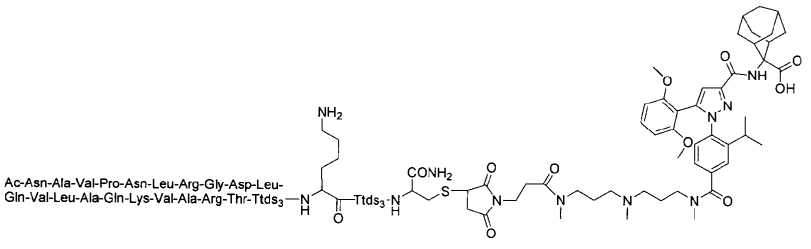
(22)



(22a)



(23)



(23a)

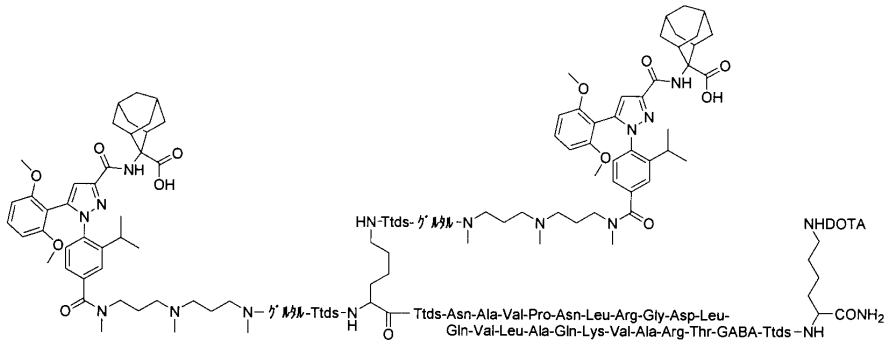
【化３１Ｆ】



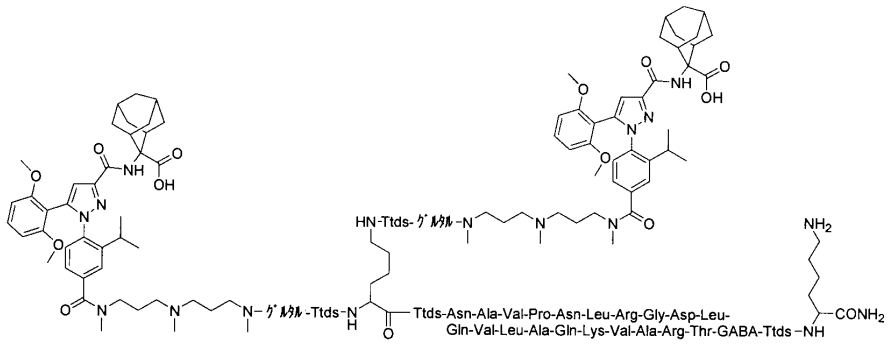
(24)



(24a)

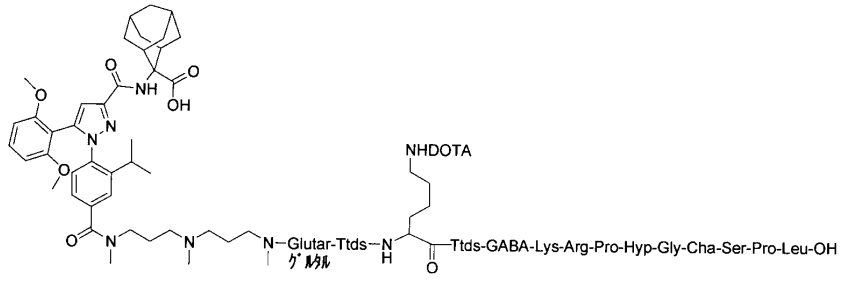


(25)

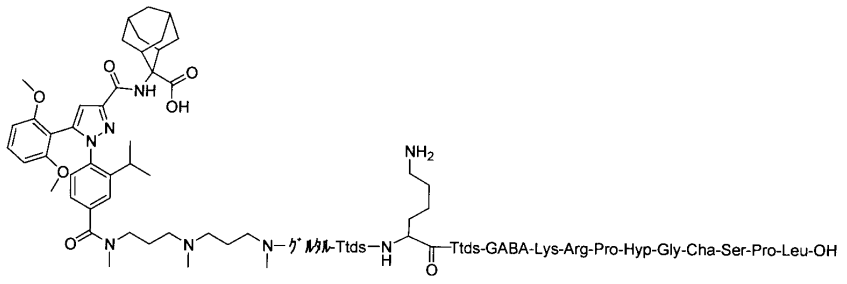


(25a)

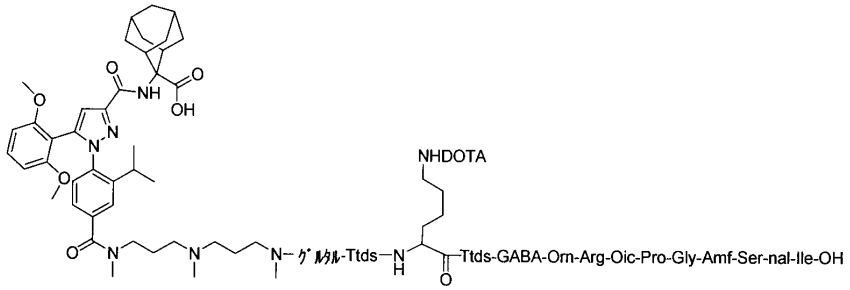
【化３１Ｇ】



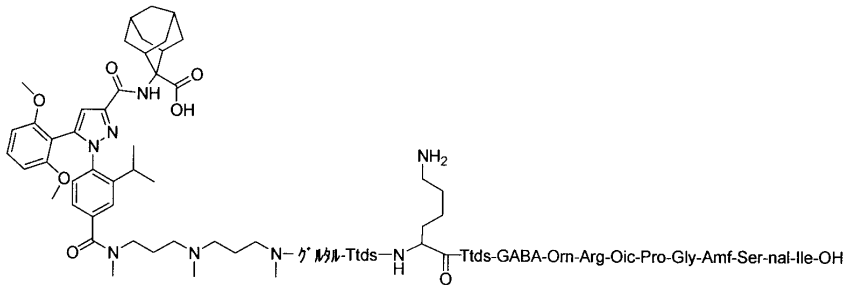
(26)



(26a)

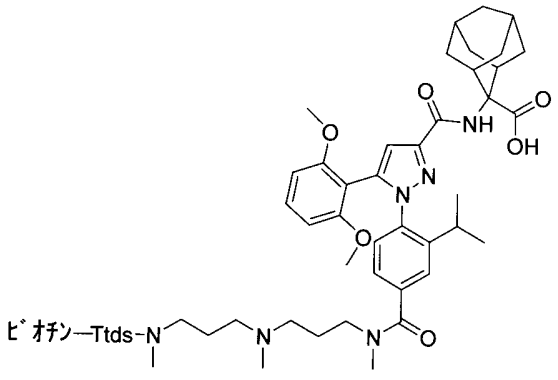


(27)

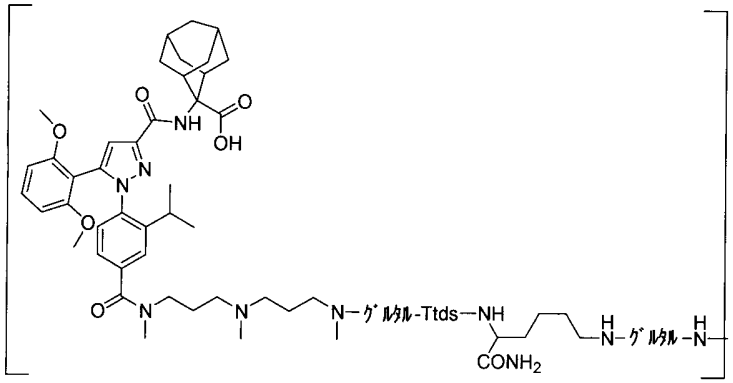


(27a)

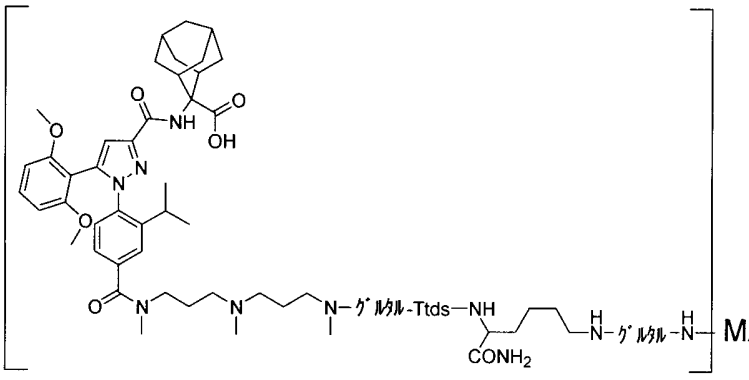
【化３１Ｈ】



(28)



(29)



(30);

のコンジュゲートを含む群から選択され；好ましくは、コンジュゲートが式（１２）、（１３）、（１４）、（１５）、（１６）、（１７）、（１８）、（２１）、（２２）、（２３）、（２４）、（２５）、（２６），および（２７）のコンジュゲートであり、診断上有効な放射性核種および治療上有効な放射性核種が式（１２）、（１３）、（１４）、（１５）、（１６）、（１７）、（１８）、（２１）、（２２）、（２３）、（２４）、（２５）、（２６），および（２７）のキレート剤によってキレート化され；より好ましくは、診断上有効な放射性核種および治療上有効な放射性核種が１１１Ｉｎ、１７７Ｌｕ、６７Ｇａ、６８Ｇａ、６４Ｃｕおよび９０Ｙを含む群から選択される、実施形態１から６０のいずれか１つのコンジュゲート。

【００８５】

実施形態６２：エフェクターが小分子、抗体、抗体の抗原結合性断片、アンチカリン、ア

プタマー、スピゲルマー、抗増殖剤、抗遊走剤、抗血管新生剤、細胞分裂阻害剤、細胞傷害性剤、抗血栓剤、抗炎症剤、消炎剤、抗凝固剤、抗細菌剤、抗ウィルス剤、抗真菌剤、内因性フルオロフォア、多環式芳香族、クマリン、キノリン、インドール、イミダゾール、ＵＶ励起フルオロフォア、フルオレセイン、ローダミン、ナフトキサンテン色素、フェナントリジン、ＢＯＤＩＰＹ色素、シアニン、フタロシアニン、キサンテン、アクリジン、オキサジン、ポリエン、オキソノール、ベンゾイミダゾール、アザメチン、スチリル、チアゾール、アントラキノン、ナフタルイミド、アザ［１８］アンヌレン、ポルフィン、金属－リガンド－複合体、スクアライン、８－ヒドロキシキノリン－誘導体、ポリメチン、ナノクリスタル、蛍光タンパク質、タンパク質、ペリレン、フタロシアニン、アップコンバージョン色素、ジケトピロロピロール、限定するものではないが、ヘマトポルフィリン誘導体およびヘマトポルフィリン誘導体に基づく分子、ベンゾポルフィリン誘導体、５－アミノレブリン酸およびテキサフィリンを含むポルフィリンファミリーの分子；限定するものではないが、クロリン、プルプリンおよびバクテリオクロリンを含むクロロフィルファミリーの分子；限定するものではないが、フタロシアニンおよびナフタロシアニンを含む色素、小単核性または多核性常磁性キレート、金属ポルフィリン、好ましくは、常磁性キレートで共有結合または非共有結合によって標識されているポリマーまたは高分子担体、フッ素化または非フッ素化常磁性ミセルまたはリポソームおよび常磁性粒子または超常磁性粒子を含む微粒子ＣＡ、例えば、酸化鉄、Ｇｄ３＋標識ゼオライト、反磁性ＣＥＳＴポリマー；限定するものではないが、ガスおよびエアロゾルを含む反磁性過分極プローブ、１３Ｃ標識化合物またはイオン、シェルが好ましくはリン脂質、ポリ－［Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド］酸（ＰＬＧＡ）、血清アルブミン、ポリマー、ペルフルトレン（ｐｅｒｆｌｕｔｒｅｎ）、炭素系位相シフトコロイド、ペルフレキサン（ｐｅｒｆｌｅｘａｎｅ）、脂質／ガラクトース、六フッ化硫黄、ペルフルオロ臭化オクチル、界面活性剤、オリゴペプチドおよびガラクトースを含む群から選択される材料からなり、コアが好ましくは空気、ペルフルオロカーボン、デカフルオロブタン、オクタフルオロプロパン、ドデカフルオロペンタンおよびペルフルオロブタンを含む群から選択される材料からなる、シェルおよびコアを含む超音波造影増強剤、カーボンナノチューブ、好ましくは単層カーボンナノチューブまたは多層カーボンナノチューブ、フラーレン、デンドリマー、量子ドット、リポソーム、シリカナノ粒子、磁性ナノ粒子、限定するものではないが、ナノエマルジョン、ポリマーナノ粒子、アルブミンベースのナノ粒子およびナノクリスタルを含む脂質ナノ粒子、ならびに、好ましくは抗増殖特性、抗遊走特性、抗血管新生特性、細胞分裂阻害特性および／または細胞毒性特性を有する核酸、小分子、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、炭水化物、脂質、糖タンパク質、グリカンまたはリポタンパク質を含む群から選択される、実施形態２から６１のいずれか１つのコンジュゲート。

【００８６】

実施形態６３：第１の標的が第２の標的と同一である、実施形態１から６２のいずれか１つのコンジュゲート。

【００８７】

実施形態６４：第１の標的化成分および第２の標的化成分が同一標的を標的としている、実施形態１から６３のいずれか１つのコンジュゲート。

【００８８】

実施形態６５：第１の標的化成分および第２の標的化成分が同一標的分子を標的としている、実施形態１～６４のいずれか１つのコンジュゲート。

【００８９】

実施形態６６：第２の標的化成分ＴＭ２が、第１標的化成分が標的とする標的と異なる標的を標的としている、実施形態１から６２のいずれか１つのコンジュゲート。

【００９０】

実施形態６７：第２の標的化成分がニューロテンシン受容体１と異なる標的を標的としており、好ましくは、第１の標的化成分ＴＭ１がＮＴＲ、好ましくはＮＴＲ１を標的としている、実施形態６６のコンジュゲート。

【００９１】
実施形態６８：第２の標的化成分が標的とする標的が腫瘍細胞によって発現される標的である、実施形態１から６７のいずれか１つのコンジュゲート。
【００９２】
実施形態６９：腫瘍が、新生物群；新生物、良性；新生物、良性か悪性かは不確定；新生物、悪性；新生物、転移性；新生物、悪性、原発性または転移性かは不確定；腫瘍細胞、良性；腫瘍細胞、良性か悪性かは不確定；腫瘍細胞、悪性；悪性腫瘍、小細胞型；悪性腫瘍、巨細胞型；悪性腫瘍、紡錘形細胞型；上皮新生物；上皮腫瘍、良性；上皮内癌；癌腫；癌腫、転移性；癌腫症；上皮腫、良性；上皮腫、悪性；大細胞癌；癌腫、未分化型；癌腫、退生型；多形細胞癌；巨細胞紡錘形細胞癌；巨細胞癌；紡錘体細胞癌；偽肉腫様癌；多角細胞癌；回転楕円面細胞癌；多発小腫瘍；小細胞癌；燕麦細胞癌；小細胞癌、紡錘状細胞型；乳頭および扁平上皮細胞新生物；乳頭腫（膀胱乳頭腫Ｍ８１２０１を除く）；乳頭上皮内癌；乳頭癌；疣状乳頭腫；疣状癌；扁平上皮乳頭腫；乳頭状扁平上皮癌；内反乳頭腫；乳頭腫症；正常所在扁平上皮癌；扁平上皮癌；扁平上皮癌、転移性；扁平上皮癌、角化型；扁平上皮癌、大細胞、非角化型；扁平上皮癌、小細胞、非角化型；扁平上皮癌、紡錘形細胞型；腺様扁平上皮癌；疑わしい間質浸潤のある正常所在扁平上皮癌；扁平上皮癌、微小侵襲性；ケイラー赤色肥厚症；ボーエン病；リンパ上皮癌；基底細胞新生物；基底細胞腫；基底細胞癌；多中心性基底細胞癌；基底細胞癌、斑状硬皮症型；基底細胞癌、線維上皮型；基底有棘細胞癌；変型性癌；ヤダゾーンの表皮内上皮腫；毛包上皮腫；毛包腫；毛根鞘腫；毛質性上皮腫；移行上皮性乳頭腫および癌腫；移行上皮性乳頭腫；尿路上皮性乳頭腫；移行細胞上皮内癌；移行上皮癌；シュナイダー乳頭腫；移行上皮性乳頭腫、倒立型；シュナイダー癌腫；移行上皮癌、紡錘形細胞型；類基底細胞癌；総排泄孔癌；乳頭状移行上皮癌；腺腫群および腺癌群；腺腫；気管支腺腫；潜在腺癌；腺癌；腺癌、転移性；硬性腺癌；形成性胃組織炎；表層進展性腺癌；腺癌、腸管型；癌腫、散在型；単形性腺腫；基底細胞腺腫；膵島細胞腺腫；島細胞癌；インスリノーマ；インスリノーマ、悪性；グルカゴノーマ；グルカゴノーマ、悪性；ガストリノーマ；ガストリノーマ、悪性；混合膵島細胞および外分泌腺癌；胆管腺腫；胆管癌；胆管嚢胞腺腫；胆管嚢腺癌；肝細胞腺腫；肝細胞癌；肝臓胆管癌、良性；肝細胞癌および胆管癌の合併；索状腺腫；索状腺癌；胎生期腺腫；エクリン皮膚円柱腫；腺様嚢胞癌；篩状癌；腺腫様ポリープ；腺腫様ポリープにおける腺癌；管状腺腫；管状腺癌；大腸腺腫症；大腸腺腫症における腺癌；多発性ポリープ；固形癌；単純癌；カルチノイド腫瘍；カルチノイド腫瘍、悪性；カルチノイド腫瘍、嗜銀性；カルチノイド腫瘍、嗜銀性、悪性；カルチノイド腫瘍、非嗜銀性；カルチノイド腫瘍、非嗜銀性、悪性；ムコカルチノイド腫瘍、悪性；複合カルチノイド；肺腺腫症；細気管支－肺胞腺癌；肺胞腺腫；肺胞性腺癌；乳頭状腺腫；乳頭状腺癌；絨毛腺腫；絨毛腺腫における腺癌；絨毛腺癌；腺管絨毛腺腫；色素嫌性腺腫；色素嫌性癌；好酸性腺腫；好酸性癌；混合好酸－好塩基性腺腫；混合好酸－好塩基性癌；好酸性腺腫；好酸性腺癌；好塩基性腺腫；塩基好性癌；明細胞腺腫；明細胞腺癌；副腎様腫；腎細胞癌；明細胞腺線維腫；顆粒細胞癌；主細胞腺腫；水性明細胞細胞腺腫、水性明細胞腺癌；混合細胞腺腫；混合細胞腺癌；脂肪腺腫；濾胞状腺腫；濾胞状腺癌；濾胞状腺癌、高分化型；濾胞状腺癌、小柱型；小濾胞状腺腫；大濾胞状腺腫；乳頭および濾胞状腺癌；非被包性硬化性癌；多発性内分泌腺腫；傍糸球体腫瘍；副腎皮質腺腫；副腎皮質癌；副腎皮質腺腫、緻密細胞型；副腎皮質腺腫、重度着色異型；副腎皮質腺腫、明細胞型；副腎皮質腺腫、球状帯細胞型；副腎皮質腺腫、混合細胞型；類子宮内膜腺腫；類子宮内膜腺腫、境界領域悪性；類内膜癌；子宮内膜腺線維腫；子宮内膜腺線維腫、境界領域悪性；子宮内膜腺線維腫、悪性；付属器および皮膚付属器新生物；皮膚付属器腺腫；汗腺腫；汗腺腫瘍；汗腺腺癌；アポクリン腺腫；アポクリン腺癌；エクリン先端汗腺腺腫；エクリン螺旋腺腫；汗嚢腫；乳頭状汗腺腫；乳頭状汗管腫；汗管腫；脂腺腺腫；皮脂腺癌；耳垢腺腫；耳垢腺癌；粘膜表皮新生物；粘膜表皮腫；粘膜表皮癌；嚢胞性新生物、粘液性新生物および漿液性新生物群；嚢胞腺腫；嚢胞腺癌；漿液性嚢胞腺腫；漿液性嚢胞腺腫、境界領域悪性；漿液性嚢胞腺癌；乳頭状嚢胞腺腫；乳頭状嚢胞腺腫、境界領域悪性；乳頭状嚢胞腺癌；乳頭状漿液性嚢胞腺

腫；乳頭状漿液性嚢胞腺腫、境界領域悪性；乳頭状漿液性嚢胞腺癌；漿液性表面乳頭腫；漿液性表面乳頭腫、境界領域悪性；漿液性表面乳頭癌；粘液性嚢胞腺腫；粘液性嚢胞腺腫、境界領域悪性；粘液性嚢胞腺癌；乳頭状粘液性嚢胞腺腫；乳頭状粘液性嚢胞腺腫、境界領域悪性；乳頭状粘液性嚢胞腺癌；粘液腺腫；粘液性腺癌；腹膜偽性粘液腫；粘液産生性腺癌；印環細胞癌腫；転移性印環細胞癌；導管性新生物、小葉性新生物および髄様新生物群；管内癌、非浸潤性；浸潤性導管癌；面皰癌、非浸潤性；面皰癌；若年性乳房癌；管内乳頭腫；非浸潤性腺管内乳頭腺癌；管内乳頭腫；非浸潤性嚢胞内癌；管内乳頭腫症；乳輪下乳管乳頭腫症；髄様癌；アミロイド間質随伴髄様癌；リンパ球浸潤随伴髄様癌；上皮内小葉癌；小葉癌；浸潤性小管状癌；炎症性乳癌；パジェット病、乳腺；乳房のパジェット病および浸潤性導管癌；パジェット病、乳腺外（骨ページェット病を除く）；腺房細胞新生物群；腺房細胞腺腫；腺房細胞腫瘍；腺房細胞癌；複雑性上皮性新生物；腺扁平上皮癌；腺リンパ腫；扁平上皮化生随伴腺癌；軟骨性化生随伴腺癌および骨化生随伴腺癌；紡錘細胞異形成随伴腺癌；アポクリン化生随伴腺癌；胸腺腫、良性；胸腺腫、悪性；特殊性腺新生物群；性器索間質腫瘍；莢膜細胞腫；莢膜細胞癌；黄体腫；顆粒膜細胞腫；顆粒膜細胞腫、悪性；顆粒膜卵胞膜細胞腫；男性胚腫、良性；男性胚腫、男性胚腫、悪性；セルトリ－ライジッヒ細胞腫；男女性胚細胞腫；管状男化腫瘍；セルトリ細胞腫；脂質貯蔵随伴管状男化腫瘍；ライジッヒ細胞腫、良性；ライジッヒ細胞腫；ライジッヒ細胞腫、悪性；門細胞腫；卵巣の脂質細胞腫瘍；リポイド細胞腫；傍神経節腫およびグロムス腫瘍群；傍神経節腫、傍神経節腫、悪性；交感神経性傍神経節腫；副交感神経性傍神経節腫；頚静脈グロムス腫瘍；大動脈体腫瘍；頚動脈球腫瘍；副腎外傍神経節腫；副腎外傍神経節腫、悪性；クロム親和細胞腫、クロム親和細胞腫、悪性；血管球血管肉腫；グロムス腫瘍；グロムス血管腫；母斑および黒色腫群；色素性母斑；悪性黒色腫；結節型黒色腫；気球細胞母斑；気球細胞黒色腫；暈状母斑；鼻の線維性丘疹；神経母斑；大細胞性母斑；非色素性母斑；メラニン欠乏性黒色腫；接合部母斑；接合部母斑における悪性黒色腫；前癌性黒皮症；前癌性黒皮症における悪性黒色腫；ハッチンソン黒皮症性雀卵斑；ハッチンソン黒皮症性雀卵斑における悪性黒色腫；表在拡大型黒色腫；真皮内母斑；複合母斑；巨大色素性母斑；巨大色素性母斑における悪性黒色腫；類上皮細胞母斑および紡錘細胞母斑；類上皮細胞黒色腫；紡錘細胞黒色腫；紡錘細胞黒色腫、Ａ型；紡錘細胞黒色腫、Ｂ型；混合類上皮細胞黒色腫および紡錘細胞黒色腫；青色母斑；青色母斑、悪性；細胞増殖型青色母斑；軟部組織腫瘍および肉腫群；軟部組織腫瘍、良性；肉腫；肉腫症；紡錘細胞肉腫；巨細胞肉腫（骨Ｍ９２５０３を除く）；小細胞肉腫；類上皮細胞肉腫；繊維腫性新生物；線維腫；線維肉腫；線維粘液腫；線維粘液肉腫；骨膜線維腫；骨膜線維肉腫；筋膜線維腫；筋膜線維肉腫；乳児線維肉腫；弾性線維腫；進行性線維腫症；腹部線維腫症；線維形成性線維腫；線維性組織球腫；非定型的線維性組織球腫；線維性組織球腫、悪性；線維黄色腫；非定型的線維黄色腫；線維黄色腫、悪性；皮膚線維腫；隆起型皮膚線維腫；皮膚線維肉腫；粘液腫性新生物；粘液腫；粘液肉腫；脂肪腫性新生物；脂肪腫；脂肪肉腫；線維脂肪腫；脂肪肉腫、高分化型；線維粘液脂肪腫；粘液様脂肪肉腫；円形細胞脂肪肉腫；多形性脂肪肉腫；混合型脂肪肉腫；筋肉内脂肪腫；紡錘形細胞性脂肪腫；血管筋脂肪腫；血管筋脂肪肉腫；血管脂肪腫；血管脂肪腫、浸潤性；骨髄脂肪腫；冬眠腺腫；脂肪芽細胞腫；筋腫性新生物；平滑筋腫；血管内平滑筋腫症；平滑筋肉腫；上皮様平滑筋腫；上皮様平滑筋肉腫；細胞性平滑筋腫；奇異性平滑筋腫；血管筋腫；血管筋肉腫；筋腫；筋肉腫；横紋筋腫；横紋筋肉腫；多形型横紋筋肉腫；混合型横紋筋肉腫；胎児横紋筋腫；成人横紋筋腫；胎児性横紋筋肉腫；胞巣状横紋筋肉腫；複雑性混合新生物および間質性新生物群；子宮内膜間質部肉腫；内リンパ管間質筋症；腺筋腫；多形腺腫；混合腫瘍、悪性；ミューラー混合腫瘍；中胚葉性混合腫瘍；中胚葉性腎腫；腎芽細胞腫；上皮性腎芽細胞腫；間葉織性腎芽細胞腫；肝芽腫；癌肉腫；癌肉腫、胚型；筋上皮腫；間葉腫、良性；間葉腫；間葉腫、悪性；胎児性肉腫；線維上皮性新生物；ブレンナー腫瘍；ブレンナー腫瘍、境界領域悪性；ブレンナー腫瘍、悪性；線維腺腫；管内性線維腺腫；管周囲性線維腺腫；腺線維腫；漿液性腺線維腫；粘液性腺線維腫；細胞性小管内線維腺腫；葉状嚢肉腫；葉状嚢肉腫、悪性；若年性線維腺腫；滑液膜新生物；滑膜腫、良性；滑膜肉腫；滑膜肉腫、紡錘形細胞型；滑膜肉

腫、類上皮細胞型；滑膜肉腫、二相型；腱および腱膜の明細胞肉腫；中皮性新生物群；中皮腫、良性；中皮腫、悪性；線維性中皮腫、良性；線維性中皮腫、悪性；類上皮型中皮腫、良性；類上皮型中皮腫、悪性；中皮腫、二相型、良性；中皮腫、二相型、悪性；類腺腫瘍；胚細胞腫瘍；未分化胚細胞腫；セミノーム；セミノーム、退生型；精母細胞セミノーム；胚細胞腫；胎児性癌；内胚葉洞腫瘍；多胚腫；性腺芽細胞腫；奇形腫、良性；奇形腫；奇形腫、悪性；奇形癌；悪性奇形腫、未分化型；悪性奇形腫、中間型；類皮嚢胞；悪性変形随伴類皮嚢胞；卵巣甲状腺腫；卵巣甲状腺腫、悪性；甲状腺カルシノイド；絨毛性新生物群；胞状奇胎；浸潤性胞状奇胎；絨毛癌；奇形腫併発絨毛癌；悪性奇形腫；絨毛性；中腎種；中腎種、良性；中腎性腫瘍；中腎種、悪性；卵管内膜腫；血管腫瘍群；血管腫；血管肉腫；海綿状血管腫；静脈血管腫；蔓状血管腫；クッパー星細胞肉腫；血管内皮腫、良性；血管内皮腫；血管内皮腫、悪性；毛細血管腫；筋肉内血管腫；カポージ肉腫；被角血管腫；いぼ状角化性血管腫；血管周囲細胞腫、良性；血管周囲細胞腫；血管周囲細胞腫、悪性；血管線維腫；血管芽腫；リンパ管腫瘍；リンパ管腫；リンパ管肉腫；毛管リンパ管腫；海綿状リンパ管腫；嚢胞性リンパ管腫；リンパ管筋腫；リンパ管筋腫症；血リンパ管腫；骨腫および骨肉腫群；骨腫；骨肉腫；軟骨芽細胞骨肉腫；線維芽細胞骨肉腫；血管拡張性骨肉腫；骨ページェット病における骨肉腫；傍骨性骨肉腫；類骨骨腫；骨芽細胞腫；軟骨性腫瘍；骨軟骨腫；骨軟骨腫症；軟骨腫；軟骨腫症；軟骨肉腫；傍皮質性軟骨腫；傍皮質性軟骨肉腫；軟骨芽細胞腫；軟骨芽細胞腫、悪性；間葉性軟骨肉腫；軟骨粘液線維腫；巨細胞腫；骨巨細胞腫；骨巨細胞腫、悪性；軟部巨細胞腫；軟部悪性巨細胞腫；様々な骨腫瘍群；ユーイング肉腫；長骨アダマンチノーム；化骨性線維腫；歯原性腫瘍；歯原性腫瘍、良性；歯原性腫瘍；歯原性腫瘍、悪性；象牙質腫；セメント質腫；セメント芽細胞腫、良性；セメント質化線維腫；巨大型セメント質腫；歯牙腫；集合歯牙腫；複雑歯牙腫；エナメル芽細胞線維歯牙腫；エナメル上皮肉腫；腺様歯原性腫瘍；石灰化歯原性嚢胞；エナメル上皮腫；エナメル上皮腫、悪性、歯エナメル上皮腫；扁平歯原性腫瘍；歯原性粘液腫；歯原線維腫；エナメル芽細胞線維腫；エナメル上皮線維肉腫；歯原性石灰化上皮腫；様々な腫瘍群；頭蓋咽頭腫；松果体腫；松果体細胞腫；松果体芽腫；黒色神経外胚葉腫；脊索腫；神経膠腫；神経膠腫、悪性；神経膠腫症；混合型神経膠腫；上衣下膠腫；上衣下巨細胞星状細胞腫；脈絡叢乳頭腫；脈絡叢乳頭腫、悪性；脳室上衣細胞腫；脳室上衣細胞腫、退生型；乳頭状上衣腫；粘液乳頭状上衣腫；星状神経膠腫；星状神経膠腫、退生型；原形質性星状細胞腫；大円形細胞性星状膠腫；線維性星細胞腫；毛様細胞性星状細胞腫；神経海綿細胞腫；単極性神経海綿芽細胞腫；星状芽細胞腫；神経膠芽腫；巨細胞グリア芽腫；肉腫成分随伴神経膠芽腫；原始単極性海綿芽細胞腫；乏突起神経膠腫；乏突起神経膠腫、退生型；乏突起膠芽細胞腫；髄芽細胞腫；結合織形成髄芽腫；髄芽筋芽腫；小脳肉腫；奇形細胞肉腫；神経上皮腫性新生物；神経節腫；神経節細胞芽腫；節神経腫症；神経芽腫；髄様上皮腫；類奇形髄質上皮腫；神経症上皮腫；海綿神経芽腫；神経節膠腫；神経細胞腫；パチニ腫瘍；網膜芽細胞腫；網膜芽細胞腫、分化型；網膜芽細胞腫、未分化型；嗅神経腫瘍；感覚神経細胞腫；鼻腔神経芽細胞腫；感覚神経上皮腫；髄膜腫；髄膜腫；髄膜腫症；髄膜腫、悪性；髄膜性髄膜腫；線維性髄膜腫；砂粒腫様髄膜腫；血管性髄膜腫；血管芽細胞髄膜腫；血管周囲細胞性髄膜腫；転移性髄膜腫；乳頭髄膜腫；髄膜肉腫症；髄鞘腫瘍；神経線維腫；神経線維腫症；神経線維肉腫；メラニン性神経線維腫；叢状神経線維腫；神経鞘腫；神経鞘腫症；神経鞘腫、悪性；神経腫；顆粒細胞腫群および胞状軟部肉種；顆粒細胞腫；顆粒細胞腫、悪性；胞状軟部肉種；リンパ腫；ＮＯＳまたはびまん性、リンパ腫性腫瘍；良性、悪性リンパ腫；悪性リンパ腫、非ホジキン型；悪性リンパ腫、未分化細胞型；悪性リンパ腫、幹細胞型；悪性リンパ腫、脳回状細胞型；リンパ肉腫；悪性リンパ腫、リンパ形質細胞型；悪性リンパ腫、免疫芽細胞型；悪性リンパ腫、リンパ球－組織球性混合型；悪性リンパ腫、中心芽細胞中心細胞性、びまん性；悪性リンパ腫、濾胞中心細胞性；悪性リンパ腫、リンパ球性、高びまん性；悪性リンパ腫、リンパ球性、中度びまん性；悪性リンパ腫、中心細胞性；悪性リンパ腫、濾胞中心細胞性、切れ込み型（ｃｌｅａｖｅｄ）；悪性リンパ腫、リンパ球性、低びまん性；前リンパ球性リンパ腫；悪性リンパ腫、中心芽細胞型；悪性リンパ腫、濾胞中心細胞性、非切れ込み型（ｎｏｎｃｌ

ｅａｖｅｄ）；細網肉腫；細網肉腫；細網肉腫、多形性細胞型；細網肉腫、結節性；ホジキン病（Ｈｏｄｇｋｉｎ‘ｓ ｄｉｓｅａｓｅ）；ホジキン病（Ｈｏｄｇｋｉｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ）；ホジキン病、リンパ球優勢型；ホジキン病、混合細胞型；ホジキン病、リンパ球枯渇型；ホジキン病、リンパ球枯渇型、びまん性線維症；ホジキン病、リンパ球枯渇型、細網型；ホジキン病、結節硬化型；ホジキン病、結節硬化型、細胞期；ホジキン側肉芽腫；ホジキン肉芽腫；ホジキン肉腫；リンパ腫、結節性または濾胞性；悪性リンパ腫、結節性；悪性リンパ腫、リンパ球－組織球性混合型；結節性；悪性リンパ腫、中心芽細胞中心細胞性、濾胞性；悪性リンパ腫、リンパ球性、高びまん性、結節性；悪性リンパ腫、リンパ球性、中度びまん性、結節性；悪性リンパ腫、濾胞中心細胞性、切れ込み型、濾胞性；悪性リンパ腫、リンパ球性、低びまん性、結節性；悪性リンパ腫、中心芽細胞型、濾胞性；悪性リンパ腫、濾胞中心細胞性、非切れ込み型、濾胞性；菌状息肉腫；菌状息肉腫；セザリー症；様々な網内皮性新生物群；小膠細胞；悪性組織球増殖症；組織球性髄様細網症；レトラ－シヴェ病；形質細胞腫瘍；形質細胞骨髄腫；形質細胞腫瘍、良性；形質細胞腫；形質細胞腫瘍、悪性；肥満細胞腫（Ｍａｓｔ ｃｅｌｌ ｔｕｍｏｒ）；肥満細胞腫（Ｍａｓｔｃｙｔｏｍａ）；肥満細胞肉腫；悪性肥満細胞症；バーキット腫（Ｂｕｒｋｉｔｔ‘ｓ ｔｕｍｏｒ）；バーキット腫（Ｂｕｒｋｉｔｔ’ｓ ｔｕｍｏｒ）；白血病群；白血病群；白血病；急性白血病；亜急性白血病；慢性白血病；非白血性白血病；複合性白血病群；複合性白血病；リンパ性白血病群；リンパ性白血病；急性リンパ性白血病；亜急性リンパ性白血病；慢性リンパ性白血病；非白血性リンパ性白血病；前リンパ球性白血病；形質細胞性白血病（（Ｐｌａｓｍａ ｃｅｌｌ ｌｅｕｋｅｍｉａｓ）；形質細胞性白血病（Ｐｌａｓｍａ ｃｅｌｌ ｌｅｕｋｅｍｉａ）；赤白血病群；赤白血病；急性赤血病；慢性赤血病；リンパ肉腫細胞性白血病群；リンパ肉腫細胞性白血病；骨髄性白血病群；骨髄性白血病；急性骨髄性白血病；亜急性骨髄性白血病；慢性骨髄性白血病；非白血性骨髄性白血病；好中球性白血病；急性前骨髄球性白血病；好塩基球性白血病群；好塩基球性白血病；好酸球性白血病群；好酸球性白血病；単球性白血病群；単球性白血病；急性単球性白血病；亜急性単球性白血病；慢性単球性白血病；非白血性単球性白血病；様々な白血病群；肥胖細胞性白血病；骨髄巨核性白血病；巨核球性骨髄症；骨髄性肉腫；有毛細胞白血病；様々な脊髄増殖性障害およびリンパ増殖性障害群；真性赤血球増加症；急性汎骨髄症；慢性骨髄増多症；骨髄様化生随伴骨髄硬化症；特発性血小板減少症；慢性リンパ増進出性疾患；および急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、副腎皮質癌、エイズ関連癌、カポジ肉腫、リンパ腫、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、小児の非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、肝外癌、膀胱癌、骨癌、腫瘍のユーイング肉腫ファミリー、骨肉腫および悪性線維性組織球腫、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、星状細胞腫、脳腫瘍および脊髄腫瘍、中枢神経系非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、中枢神経系胚芽腫、中枢神経系胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、脳室上衣細胞腫、乳癌、男性乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、胃腸癌、原発巣不明癌、心臓腫瘍、小児の中枢神経系、非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、胚芽腫、胚細胞腫瘍、小児のリンパ腫、原発性子宮頚癌、小児の癌、脊索腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖症候群、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、肝臓外胆管癌、腺管上皮内癌（ＤＣＩＳ）、中枢神経系の胚芽腫、子宮内膜癌、脳室上衣細胞腫、小児の食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼癌、眼球内黒色腫、網膜芽細胞腫、骨の悪性線維性組織球症、骨肉腫、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胚細胞腫瘍、中枢神経系胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、睾丸胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頚部癌、心臓癌、小児の肝細胞癌、組織球症、ランゲルハンス細胞、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、島細胞腫瘍、膵臓神経内分泌腫瘍、腎臓、腎細胞癌、ウィルムス腫瘍、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭癌、白血病、口唇癌および口腔癌、肝臓癌（原発性）、上皮内小葉癌（ＬＣＩＳ）、肺癌、肺非小細胞癌、小細胞肺癌、エイズ関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫、マクログロブリン血症、ワルデンストローム病、黒色腫、眼内（眼部）メルケル細胞癌、中皮腫、悪性の原発

不明転移性扁平上皮頚部癌、ＮＵＴ遺伝子関与正中線癌（Ｍｉｄｌｉｎｅ Ｔｒａｃｔ Ｃａｒｃｉｎｏｍａ Ｉｎｖｏｌｖｉｎｇ ＮＵＴ Ｇｅｎｅ）、口腔癌、多発性内分泌腺腫瘍症候群、小児の多発性骨髄腫／形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、脊髄異形成性／脊髄増殖性新生物群、骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、骨髄性白血病、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、骨髄腫、多発性骨髄増殖性疾患、慢性鼻腔および副鼻腔癌、上咽頭癌、神経芽腫、口内癌、口腔癌、口唇癌および口腔咽頭癌、骨肉腫および骨の悪性線維性組織球症、卵巣癌、上皮低悪性度腫瘍、膵癌、膵臓神経内分泌腫瘍（島細胞腫瘍）、乳頭腫症、小児の傍神経節腫、副鼻腔および鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、クロム親和細胞腫、下垂体腫瘍、形質細胞新生物／多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、小児の妊娠および乳癌、前立腺癌、直腸癌、腎細胞（腎臓）癌、腎盂尿管、移行細胞癌、横紋筋肉腫、小児の唾液腺癌、肉腫、ユーイング、カポジ、骨肉腫（骨癌）、横紋筋肉腫、軟部組織、子宮、セザリー症候群、皮膚癌、非黒色腫、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌－皮膚癌（非黒色腫）参照、原発不明扁平上皮頚部癌、転移性の胃（胃部）癌、Ｔ細胞性リンパ腫、皮膚－菌状息肉腫およびセザリー症候群参照、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、腎盂および尿管移行細胞癌、小児の異常癌の原発不明癌、尿管および腎盂移行細胞癌、尿道癌、子宮癌、子宮内膜性子宮肉腫、膣癌、外陰癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、および女性癌を含むＡ群から選択される、実施形態６８のコンジュゲート。

【００９３】

実施形態７０：標的が任意の腫瘍、癌、腫瘍疾患、癌疾患、腫瘍適応症または癌適応症において発現される標的を含む群から選択され、好ましくは、標的が、１４Ｃ５抗原、ヒト扁平上皮癌の１８－２２ｋＤａ細胞表面抗原、３Ｈ１１抗原、Ａ３３抗原、Ａｂｌキナーゼ、活性化白血球細胞接着分子（ＡＬＣＡＭ）、アクチビン受容体様キナーゼ－１、ＡＫＴ１、ＡＫＴ２、ＡＫＴ３、アルデヒドオキシダーゼ、アルドステロン合成酵素、ＡＬＫ、アルカリホスファターゼ、α葉酸受容体、α（３）β（１）インテグリン、α（４）β（１）インテグリン、α（５）β（１）、α（ｖ）β（３）インテグリン、α（ｖ）β（６）インテグリン、α－１Ａアドレナリン受容体、α－３インテグリン受容体、アミノ酸輸送体ＡＳＣ、アミノ酸輸送体ＡＳＣＴ２、アミノ酸輸送体Ｌ、アミノペプチダーゼＮ（ＡＮＰ、ＣＤ１３）、アンドロゲン受容体（ＡＲ）、アンジオポイエチン－／－２、アンジオポイエチン－１、アンジオポイエチン－１受容体、抗アポトーシスタンパク質ＢＣＬ－ＸＬ、抗ダンシル（ＤＮＳ）受容体、抗原ＯＣ１８３Ｂ２、芳香族Ｌ－アミノ酸デカルボキシラーゼ（ＡＡＡＤ）、心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体１、心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体２、Ａ型アミノ酸トランスポーター、オーロラＣ、オーロラ－Ａ、オーロラ－Ｂ、アビジン、Ｂ７－Ｈ３、ＢＡＦＦ、Ｂｃｌ－２、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ、β－２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）、β－ガラクトシダーゼ、β－グルクロニダーゼ、β－ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β－ｈＣＧ）、ビオチン、ボンベシン受容体、ボンベシン受容体サブタイプ－３、ＢＲＡＦ、Ｂｔｋ、ＣＡ１２５抗原、ＣＡ１９．９、ＣＡ２７．２９、ＣＡＡＧ－１／ＫＡＡＧ－１、カドヘリン２、カルシトニン、カルシトニン受容体、カルシウム活性化クロリドチャネル、カルパイン、癌細胞表面結合ヌクレオソーム、炭酸脱水酵素ＩＩ、炭酸脱水酵素ＩＸ、癌胎児抗原（ＣＥＡ）、軟骨プロテオグリカン、カスパーゼ－３、カスパーゼ－７、カテニン、カテプシン、カテプシンＢ、カテプシンＤ、カテプシンＥ、カテプシンＫ、カテプシンＨ、ＣＢＰ、ＣＣ４９、ＣＣＫ－１受容体（ＣＣＫ－Ａ）、ＣＣＮＤ１（サイクリンＤ１）、ＣＤ１０５（エンドグリン、ＥＤＧ）、ＣＤ１１７（ｃ－キット）、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１２３、ＣＤ１３、ＣＤ１３７抗原、ＣＤ１４抗原、ＣＤ１５、ＣＤ１６ａ、ＣＤ１６ｂ、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２１、ＣＤ２２、ＣＤ２５、ＣＤ２７、ＣＤ３、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ４、ＣＤ４０、ＣＤ４４（スプライス変異体、例えばｖ６）、ＣＤ４４受容体、ＣＤ５２、ＣＤ７０、ＣＤ７７（グリコスフィンゴ脂質Ｇｂ３）、ＣＤ９５、ＣＤ９６、ＣＤＫ１、ＣＤＫ２、ＣＤＫ２、ＣＤＫ４、ＣＤＫ４、ＣＤＫ６、ＣＤＫ７、ＣＤＫ９、ＣＥＡＣＡＭ細胞接着分子、ＣＥＡＣＡＭ５（癌胎児性抗原関連細胞接着分子５）、細胞表面ヌクレオリ

ン、細胞性腫瘍抗原ｐ５３、動原体タンパク質Ｅ、ケモカイン受容体４（ＣＸＣＲ４）、コレシストキニン受容体サブタイプ２（ＣＣＫ－２）、コレシストキニンＡ型（ＣＣＫ－Ａ）受容体、コリンキナーゼ、コリントランスポーター、コリントランスポーター様タンパク質４、コンドロイチン硫酸塩プロテオグリカンＴＥＮＢ２、クロモグラニンＡ（ＣｇＡ）、ＣＩＦ、ＣＫ２、クラウディン４受容体、クラウディン－１８、クラウディン－６、クラステリン、ｃ－ＭＥＴ、ｃ－ＭＹＣ、コラーゲン、コラーゲンＸＸＩＩＩ、結腸癌表面糖タンパク質、コロニー刺激因子－１受容体（ＣＳＦ－１Ｒ）、銅トランスポーター１、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体１（ＣＲＦＲ１）、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体２（ＣＲＦＲ２）、ＣＯＸ－２、コクサッキー－アデノウイルス受容体（ＣＡＲ）、ＣＴＬＡ４、サイクリン依存性キナーゼ、シスチン／グルタメート交換器、チトクロムｐ４５０（低酸素性組織）、シトクロムＰ４５０ファミリー１１Ｂ酵素、ｄｅ２－７上皮増殖因子受容体、デルタ様４、ジシアロガングリオシド２（ＧＤ２）、ジシアロガングリオシド、ＤＫＫ２タンパク質、ＤＮＡトポイソメラーゼＩ、ＤＮＡトポイソメラーゼＩＩ、ドーパミンＤ２受容体、ＤＰＰＩＶ、ＤＲ５、Ｅ２Ｆ１、Ｅ－カドヘリン、ＥＤ－Ａフィブロネクチン、ＥＤ－Ｂフィブロネクチン、ＥＧＦ　ＨＥＲ２受容体、ＥＧＦＲ（ＨＥＲ１）、ＥＧＦＲチロシンキナーゼ、ＥＧＦＲ２、ＥＧＦＲｉｖＩＩＩ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＥＧＰ－１（上皮糖タンパク質－１）、ｅＩＦ４Ｅ、伸長因子１Ａ、ＥＭＭＰＲＩＮ（ＣＤ１４７）、エンドシアリン、エンドスタチン受容体、エンドセリンＡ（ＥＴＡ）受容体、エンドセリンＢ受容体、ＥＮＧタンパク質、ＥｐＣＡＭ（上皮細胞接着分子）、ＥｐｈＡ２受容体、ＥｐｈｒｉｎＢ４受容体、上皮成長因子ドメイン様－７（ＥＧＦＬ７）、上皮増殖因子受容体３、上皮増殖因子受容体欠失変異体、ｄｅ２－８、ＥｒｂＢ２、ＥｒｂＢ－２細胞外ドメイン、エリスロポエチン（Ｅｒｙｔｈｒｏｐｏｉｔｉｎ）受容体、Ｅ－セレクチン、エストロゲン受容体（ＥＲ）、ＦＡＫ、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ、フェリチン、ＦＧＦ受容体、ＦＧＦ－３受容体、フィブリン、α－鎖、フィブリン－フィブロネクチン複合体、フィブリノゲン、繊維芽細胞活性化タンパク質－α（ＦＡＰα）、フィブロネクチン、Ｆｌｔ３、胎児抗原－２、葉酸加水分解酵素、葉酸受容体、Ｇタンパク質結合型エストロゲン受容体、ガラクトース受容体、ガレクチン－３、γ－セクレターゼ、γ－セミノプロテイン、胃ムチン、ガストリン受容体、ガストリン放出ペプチド（ＧＲＰ）受容体、ガストリン／コレシストキニン－２（ＣＣＫ－２、ＣＣＫ－Ｂ）受容体、ＧＤ３抗原、ゼラチナーゼＢ（マトリックスメタロプロテイナーゼ９、ＭＭＰ－９）、ゼラチナーゼ（ＭＭＰ－２）、ＧＩＰ（胃抑制ポリペプチド）、グルカゴン様ペプチド１受容体、グルココルチコイド受容体（ＧＲ）、グルコーストランスポーター、グルコーストランスポーター（ＧＬＵＴ１）、グルコーストランスポーター（ＧＬＵＴ５）、グルコシダーゼ、ＧＬＵＴトランスポーター系、グルタメートカルボキシペプチダーゼＩＩ（ＧＣＰ　ＩＩ）、グルタメートトランスポーター、グルタミントランスポーター、グリコーゲン合成酵素キナーゼ－３β、糖タンパク質ＩＩｂ／ＩＩＩａ受容体（ＧＰＩＩｂ／ＩＩＩａ受容体）、グリピカン３、ＧｎＲＨ、性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体、ｇｐＡ３３、ＧＰＮＭＢ、ＧＰＲ５４受容体、グアニル酸シクラーゼＣ（ＧＣ－Ｃ）受容体、前立腺癌細胞由来ハプトグロビン－β鎖、ＨＢ－ＥＧＦ、ＨＤＭ２、ＨＥ４、ヒートショックタンパク質ＨＳＰ９０、ヘパラン硫酸プロテオグリカン（ＨＳＰＧ）、ヘパラナーゼ、ヘパリン補因子ＩＩ（新生血管内皮）、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）、肝細胞増殖因子受容体、ヘプシン、ＨＥＲ３、ヘキソキナーゼ、高比重リポタンパク質受容体（ＨＤＬＲ）、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）、ヒストンデアセチラーゼ４、ヒストンデアセチラーゼ６、ＨＬＡ－ＤＲ抗原、ＨＬＡ－ＤＲ１０、ＨＭＷ－ＭＡＡ（高分子量黒色腫関連抗原）、ｈｓｐ７０、ヒト神経膠腫細胞表面抗原、ヒト精子タンパク質１７、ヒアルロニダーゼ（ＨＡｄａｓｅ）、低酸素誘導因子１（ＨＩＦ－１）、ＩＧＦ１Ｒ、ＩｇＧ１、ＩＬ－１３受容体、ＩＬ－１β、ＩＬ－４Ｒ、ＩＬ－６、ＩＬ－６Ｒ、ＩＬ－８ＲＢ、誘導型一酸化窒素合成酵素（ｉＮＯＳ）、インスリン様増殖因子結合タンパク質７（ＩＧＦＢＰ７）、インスリン受容体、インスリン様増殖因子、インスリン様増殖因子１受容体（ＩＧＦ－１Ｒ）、インテグリンα２β１、インテグリンαｖβ４、インテグ

リンαｖβ５、細胞間接着分子－１（ＩＣＡＭ－１）、インターロイキン１１受容体（ＩＬ－１１Ｒ）、インターロイキン１１受容体、α－鎖、インターロイキン１３受容体α２、インターロイキン１８受容体（ＩＬ－１８Ｒ）、インターロイキン２受容体（ＩＬ－２Ｒ）、インターロイキン６受容体（ＩＬ－６Ｒ）、インターロイキン－１８、インターロイキン－７受容体、腸アルカリホスファターゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＪＮＫ１／ＭＡＰＫ８、キナーゼ挿入ドメイン受容体（ＫＤＲ）、キネシン紡錘体タンパク質、ＫＩＲ、Ｌ１細胞接着タンパク質、Ｌ１－ＣＡＭ抗原、Ｌａ抗原、乳酸脱水素酵素、ラクトフェリン受容体、ＬＡＧ３、ラミニン、ラミニン受容体、Ｌ－アミノ酸トランスポーター（ＬＡＴ）、ＬＡＴ１、ＬＡＴ２、レクチン、レクチン、レグマイン／アスパラギニルエンドペプチダーゼ、ロイコトリエンＡ４加水分解酵素、ロイコトリエンＢ４受容体１、ルイスＹ抗原、低密度リポタンパク質受容体（ＬＤＬＲ）、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質－１、ＬＲＲＣ１５、黄体形成ホルモン放出ホルモン受容体、黄体形成ホルモン／絨毛性ゴナドトロピン（ＬＨ／ＣＧ）受容体、リンパ管内皮ヒアルロン酸受容体－１（ＬＹＶＥ－１）、マクロファージコロニー刺激因子１、マンマグロビン－Ａ、ＭＡＰキナーゼｐ３８、ＭＡＲＫ３、マトリックスメタロプロテイナーゼ２（ＭＭＰ－２）、マトリックスメタロプロテイナーゼ７（ＭＭＰ－７）、マトリックスメタロプロテイナーゼ－１２、マトリックスメタロプロテイナーゼ－１３、マトリックスメタロプロテイナーゼ－９、マトリックスメタロプロテイナーゼ（膜型－１）、Ｍｃｌ－１、ＭＣＴ１、ＭＣＴ４、Ｍｄｒ１、ＭＥＫ１、ＭＥＫ２、メラノコルチン－１受容体（ＭＣ１Ｒ）、メラニン、メラニン、フェオメラニン（ｐｈｅｎｏｍｅｌａｎｉｎ）、メラニン細胞刺激ホルモン受容体（Ｍｅｌａｎｏｃｙｔｅ ｓｔｉｍｕｌａｔｉｎｇ ｈｏｒｍｏｎｅ ｒｅｃｅｐｔｏｒ）、メラニン細胞刺激ホルモン受容体（Ｍｅｌａｎｏｃｙｔｅ－ｓｔｉｍｕｌａｔｉｎｇ ｈｏｒｍｏｎｅ ｒｅｃｅｐｔｏｒ）、間葉上皮移行因子（ｃ－Ｍｅｔ）、メソテリン、メソテリン－ＡＤＣ、ミクロソームエポキシド加水分解酵素、微小管、ＭＩＦ、ミンディン／ＲＧ－１細胞外マトリックスタンパク質、有系分裂キネシンＥｇ５、ＭＭＰ１４、ＭＭＰ－３、モノアミンオキシダーゼＢ（ＭＡＯ－Ｂ）、モノシアロガングリオシド（シアロシル化Ｌｅａ抗原）、ＭＴＦ－１、ｍＴＯＲ、ＭＴＯＲＣ１、ＭＴＯＲＣ２、ＭＵＣ１、ムチンＭＵＣ２、多剤耐性関連タンパク質１、Ｎａ＋－依存性ミオイノシトール共トランスポーター－１／２（ＳＭＩＴ－１／２）、Ｎ－アセチルα－結合酸性ジペプチダーゼ（ＮＡＡＬＡＤａｓｅ）、Ｎ－アセチル化α結合Ｌ－アミノジペプチダーゼ、ＮＡＤ－依存性デアセチラーゼサーチュイン－１、ＮＡＤＨオキシダーゼ、ＮＣＡＭ、ネクチン－４、ネプリライシン、神経カドヘリン、神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）、神経芽腫特定細胞表面抗原、ニューロキニン１（ＮＫ１）受容体、ニューロメジン－Ｂ受容体（ＮＭＢＲ）、ニューロメジン－Ｋ受容体（ＮＫ－３Ｒ）、神経ペプチドＹ受容体１（ＮＰＹ１－Ｒ）、神経ペプチドＹ受容体２（ＮＰＹ２－Ｒ）、神経ペプチドＹ受容体４型（ＮＰＹ４－Ｒ）、神経ペプチドＹ受容体４型（ＮＰＹ４－Ｒ）、ニューロピリン－１、ニューロピリン－１受容体、ニューロテンシン、ニューロテンシン受容体、ニューロテンシン受容体１（ＮＴＳＲ１）、ニューロテンシン受容体２（ＮＴＳＲ２）、ニコチン性アセチルコリン受容体、α４β２、非カンプトテシントポ１、ノッチ、ＮＰＹ、ＮＲＨデヒドロゲナーゼ［キノン］２、ＮＲＰ１、ＮＴＲＫ１、核内因子ＮＦ－κ－Ｂ、核マトリックスタンパク質２２、ヌクレオリン、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＯＸ４０、オキシトシン受容体、Ｐ７０－Ｓ６キナーゼ１、ＰＡＲＰ－１、ＰＤ－１、ＰＤＧＦＲ、ＰＤＧＦＲＡ、ＰＤＧＦＲＢ、末梢ベンゾジアゼピン受容体（ＰＢＲ）、ペルオキシレドキシンＩ、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ（ＰＰＡＲγ）、Ｐ－糖タンパク質（Ｐｇｐ）、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ＰＩ３Ｋ、ＰＩＧＦ、ＰＩＫ－１、ＰＩＭキナーゼ、脳下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ポリペプチド型Ｉ受容体、胎盤アルカリホスファターゼ（ＰＬＡＰ）、プラスミノーゲン活性化因子インヒビター（ＰＡＩ－１）、プレクチン－１、ＰｌＧＦ、ＰＬＫ－１、ＰＮＫ３（プロテインキナーゼＮ３）、ポロ様キナーゼ１（ＰＬＫ１）、ポリ［ＡＤＰ－８リボース］ポリメラーゼ１、ポリアミン受容体、プロゲステロン受容体（ＰＲ）、プロゲスチン受容体、プログラ

ム細胞死－１リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）、プロラクチン受容体、プロプレソフィシン（Ｐｒｏｐｒｅｓｓｏｐｈｙｓｉｎ）様タンパク質細胞表面抗原、前立腺特異抗原、前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、プロテインキナーゼＢ、プロテインキナーゼＣ、プロテインキナーゼＤ、チロシンホスファターゼタンパク質ＳＨＰ－１、プロトオンコジーンｃ－キット；チロシン－プロテインキナーゼキット；マスト／幹細胞増殖因子受容体；ＣＤ１１７、ＰＳＣＡ、ＰＴＰＮ１、ピューロマイシン感受性アミノペプチダーゼ（ＰＳＡ）、Ｒａｆ－１、ＲＡＮＫＬ、Ｒａｓ、後期糖化生成物に関する受容体（ＲＡＧＥ）、レニン、レチノイン酸受容体α、リボシルジヒドロニコチンアミドデヒドロゲナーゼ、Ｒｏｂｏ１、Ｒｏｂｏ４、ＲＯＮ、セクレチン、セリンプロテアーゼマトリプターゼ、セリンラセマーゼ、セリン／トレオニンキナーゼ（Ａｋｔ）、セリン／トレオニンプロテインキナーゼＣｈｋ１、セリン／トレオニンプロテインキナーゼＣｈｋ２、セリン／トレオニンプロテインキナーゼＰＬＫ、Ｓｉｇｌｅｃ－１５、シグマ２受容体、シグマ受容体、ＳＩＲＴ１、スムーズンド、ソマトスタチン受容体、ソマトスタチン受容体１（ＳＳＴＲ１）、ソマトスタチン受容体２（ＳＳＴＲ２）、ソマトスタチン受容体３（ＳＳＴＲ３）、ソマトスタチン受容体４亜型、ソマトスタチン受容体５型、ソルチリン（ＮＴＲ３）、スフィンゴシンキナーゼ、Ｓｒｃ、ＳＴＡＴ３、スタスミン（Ｓｔａｔｈｉｍ）、ＳＴＥＡＰ１、ステリル－スルファターゼ、サブスタンスＰ受容体（ＮＫ－１Ｒ）、サブスタンスＫ受容体（ＮＫ－２Ｒ）、スルビビン、Ｓｙｋ、ＴＡＧ７２、テロメラーゼ、ＴＥＭ５、ＴＥＭ８、テネイシン、テネイシン－Ｃ、ＴＥＮＢ２、ＴＦＰＩ、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、チオレドキシン、チオレドキシン還元酵素、トムセン－フリーデンライヒ抗原、チミジンキナーゼ、チミジンホスホリラーゼ、チログロブリン、組織因子、トール様受容体９、トポイソメラーゼ、ＴＯＲＣ１、トランスフェリン受容体（ＴｆＲ）、トランスロケータータンパク質、ＴＲＰＭ８タンパク質、チューブリン（微小管）、腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ－７２）、腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１）、腫瘍壊死因子受容体、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド受容体１（ＴＲＡＩＬ－Ｒ１）、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド受容体２（ＴＲＡＩＬＲ２）、腫瘍壊死因子－α、腫瘍特異的糖タンパク質抗原ＩＯＲ　Ｃ２、ＴＷＥＡＫ、ＴＹＫ２、チロシンヒドロキシラーゼ、脱糖鎖形態（Ｕｎｄｅｒｇｌｙｃｏｓｙｌａｔｅｄ）ムチン－１抗原（ｕＭＵＣ－１）、ウリジン－シチジンキナーゼ２（ＵＣＫ２）、ウロキナーゼ、ウロキナーゼプラスミノーゲン活性化因子受容体、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体（ｕＰＡＲ）、血管細胞接着分子－１（ＶＣＡＭ－１）、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）、血管内皮細胞増殖因子受容体（ＶＥＧＦＲ）、血管内皮細胞増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）、血管内皮細胞増殖因子受容体３、血管作用性腸管ペプチド受容体（ＶＰＡＣ１）、血管作動性腸管ペプチド受容体２（ＶＰＡＣ２）、ＶＥＧＦ　Ａアイソフォーム、ＶＥＧＦＢ、ＶＥＧＦ－Ｃ、電位依存性アニオン選択性チャネルタンパク質２（ＶＤＡＣ２）、電位依存性アニオン選択性チャネルタンパク質３（ＶＤＡＣ３）、Ｗｅｅ１Ａキナーゼ、ＸＩＡＰ、α－フェトプロテイン（ＡＦＰ）、β－Ｄ－ガラクトース受容体、およびβ－グルクロニダーゼを含むＢ群から選択される、実施形態１から６９のいずれか１つのコンジュゲート。

【００９４】

実施形態７１：第２の標的化成分が抗体、抗原結合性抗体断片、ラクダ科重鎖ＩｇＧ（ｈｃＩｇＧ）、軟骨魚ＩｇＮＡＲ抗体、タンパク質足場、標的結合性ペプチド、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、標的結合性ポリペプチドまたはタンパク質、標的結合性核酸分子、炭水化物、脂質および標的結合性小分子を含む群から選択される、実施形態１から７０のいずれか１つのコンジュゲート。

【００９５】

実施形態７２：エフェクターが診断上有効な核種または治療上有効な核種であり、ここで、診断上有効な核種および治療上有効な放射性核種が、それぞれ独立して、^{113m}In、^{99m}Tc、^{67}Ga、^{52}Fe、^{68}Ga、^{72}As、^{111}In、^{97}Ru、^{203}Pb、^{62}Cu、^{64}Cu、^{51}Cr、^{52m}Mn、^{157}Gd、^{64}Cu、^{89}Zr

、および^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{90}Ｙ、^{67}Ｃｕ、^{68}Ｇａ、^{69}Ｅｒ、^{121}Ｓｎ、^{127}Ｔｅ、^{142}Ｐｒ、^{143}Ｐｒ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、^{161}Ｔｂ、^{109}Ｐｄ、^{188}Ｒｄ、^{188}Ｒｅ、^{77}Ａｓ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{149}Ｐｍ、^{151}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{159}Ｇｄ、^{172}Ｔｍ、^{90}Ｙ、^{169}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{105}Ｒｈ、^{111}Ａｇ、^{213}Ｂｉ、^{225}Ａｃ、^{177m}Ｓｎおよび^{227}Ｔｈを含む群から選択される、実施形態２から７１のいずれか１つのコンジュゲート。

【００９６】

実施形態７３：コンジュゲートがニューロテンシン受容体と相互作用し、ここで、ニューロテンシン受容体が好ましくはニューロテンシン受容体１（ＮＴＲ１）およびニューロテンシン受容体２（ＮＴＲ２）を含む群から選択される、実施形態１から７２のいずれか１つのコンジュゲート。

【００９７】

実施形態７４：コンジュゲートがＮＴＲ、好ましくはＮＴＲ１のアンタゴニストである、実施形態７３のコンジュゲート。

【００９８】

実施形態７５：コンジュゲートが、第１の標的化成分ＴＭ１が標的とする標的または第２の標的化成分ＴＭ２が標的とする標的のいずれかに対して、１００ｎＭ以下、好ましくは５０ｎＭ以下のＩＣ５０を有し、好ましくは、コンジュゲートが、ＮＴＲに対して、より好ましくはＮＴＲ１に対して、１００ｎＭ以下、好ましくは５０ｎＭ以下のＩＣ５０を有する、実施形態１から７４のいずれか１つのコンジュゲート。

【００９９】

実施形態７６：標的化成分がグリコシドとは異なる、実施形態１から７５のいずれか１つのコンジュゲート。

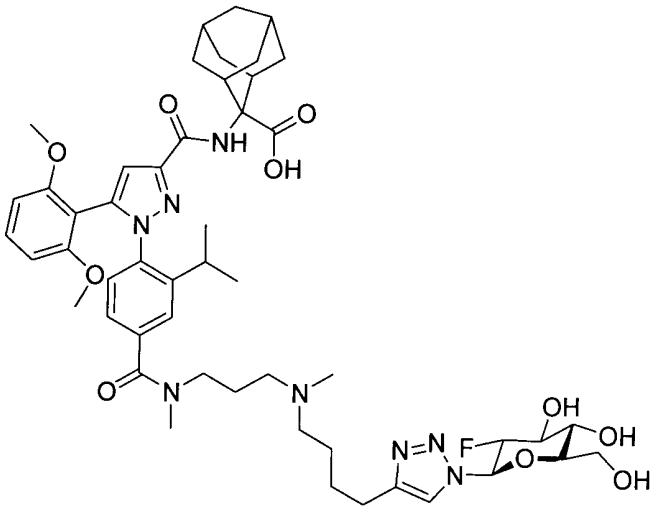
【０１００】

実施形態７７：グリコシドがＮ－グリコシド、Ｃ－グリコシド、Ｏ－グリコシドまたはＳ－グリコシドであり、好ましくは、グリコシドがＮ－グリコシドである、実施形態７６のコンジュゲート。

【０１０１】

実施形態７８：コンジュゲートが、化合物（８９）：

【化３２】



(89)

の^{18}Ｆ類似体を含む、化合物（８９）とは異なる、実施形態１から７７のいずれか１つのコンジュゲート。

【０１０２】

実施形態７９：疾患の診断方法において使用するための、実施形態１から７８のいずれか１つのコンジュゲート。

【０１０３】
実施形態８０：疾患が、第１の標的化成分ＴＭ１が標的とした、または第２の標的化成分ＴＭ２が標的とした標的の関連疾患であり、好ましくは、疾患がニューロテンシン受容体関連疾患であり、より好ましくは、疾患がニューロテンシン受容体１関連疾患である、実施形態７９のコンジュゲート。
【０１０４】
実施形態８１：疾患が、中枢神経系の組織および／または中枢神経系の細胞が関与しない疾患である、実施形態８０のコンジュゲート。
【０１０５】
実施形態８２：疾患が腫瘍および血液悪性腫瘍を含む群から選択される、実施形態７９から８１のいずれか１つのコンジュゲート。
【０１０６】
実施形態８３：腫瘍が膵管膵臓腺癌、小細胞肺癌、前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌、髄膜腫、ユーイング肉腫、胸膜中皮腫、頭頸部癌、肺非小細胞癌、消化管間質腫瘍、子宮平滑筋腫および皮膚Ｔ細胞リンパ腫、好ましくは、膵管膵臓腺癌、小細胞肺癌、前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌、髄膜腫、ユーイング肉腫、ならびに本明細書に定義されているＡ群の適応症を含む群から選択される、実施形態８２のコンジュゲート。
【０１０７】
実施形態８４：エフェクターが放射性金属であり、好ましくは、放射性金属がアクセプターによってキレート化されており、アクセプターがキレート剤である、実施形態７９から８３のいずれか１つのコンジュゲート。
【０１０８】
実施形態８５：放射性金属が診断上効果のある放射性金属である、実施形態８４のコンジュゲート。
【０１０９】
実施形態８６：放射性金属が^{113m}Ｉｎ、^{99m}Ｔｃ、^{67}Ｇａ、^{52}Ｆｅ、^{68}Ｇａ、^{72}Ａｓ、^{111}Ｉｎ、^{97}Ｒｕ、^{203}Ｐｂ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{51}Ｃｒ、^{52m}Ｍｎ、^{157}Ｇｄ、^{64}Ｃｕ、^{89}Ｚｒおよび^{177}Ｌｕを含む群から選択され；より好ましくは、放射性金属が^{99m}Ｔｃ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{111}Ｉｎ、^{89}Ｚｒおよび^{177}Ｌｕを含む群から選択され；より好ましくは、放射性金属が^{111}Ｉｎ、^{177}Ｌｕまたは^{89}Ｚｒである、実施形態８５のコンジュゲート。
【０１１０】
実施形態８７：エフェクターが放射性核種であり、好ましくは、放射性核種はアクセプターによって共有結合されており、アクセプターは芳香族成分を含み、ここで、芳香族成分はインドールおよびベンゼンを含む群から選択され、好ましくは、ベンゼンは少なくとも１個のヘテロ原子で置換されており、ここでヘテロ原子はＯ、ＮおよびＳを含む群から選択される、実施形態７９から８３のいずれか１つのコンジュゲート。
【０１１１】
実施形態８８：放射性核種が診断上効果のある放射性ハロゲンである、実施形態８７のコンジュゲート。
【０１１２】
実施形態８９：放射性ハロゲンが^{18}Ｆ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{75}Ｂｒ、^{76}Ｂｒ、^{77}Ｂｒ、^{82}Ｂｒおよび^{211}Ａｔを含む群から選択され；より好ましくは、放射性核種が^{123}Ｉ、^{124}Ｉを含む群から選択される、実施形態８８のコンジュゲート。
【０１１３】
実施形態９０：診断方法が画像診断法である、実施形態７９から８９のいずれか１つのコンジュゲート。
【０１１４】
実施形態９１：画像診断法がシンチグラフィー、単光子放出断層撮影（ＳＰＥＣＴ）およ

び陽電子放出断層撮影（ＰＥＴ）からなる群から選択される、実施形態９０のコンジュゲート。

【０１１５】

実施形態９２：方法が、対象、好ましくは哺乳動物に診断上有効量の化合物を投与することを含み、ここで、哺乳動物がヒト、コンパニオン動物、ペット動物および家畜を含む群から選択され、より好ましくは、対象がヒト、イヌ、ネコ、ウマおよびウシを含む群から選択され、最も好ましくは、対象がヒトである、実施形態７９から９１のいずれか１つのコンジュゲート。

【０１１６】

実施形態９３：疾患の処置方法において使用するための、実施形態１から７８のいずれか１つのコンジュゲート。

【０１１７】

実施形態９４：疾患が、第１の標的化成分ＴＭ１が標的とする、または第２の標的化成分ＴＭ２が標的とする標的の関連疾患であり、好ましくは、疾患がニューロテンシン受容体関連疾患であり、より好ましくは、疾患がニューロテンシン受容体１関連疾患である、実施形態９３のコンジュゲート。

【０１１８】

実施形態９５：疾患が中枢神経系組織および／または中枢神経系細胞非関連疾患である、実施形９４のコンジュゲート。

【０１１９】

実施形態９６：疾患が腫瘍および血液悪性腫瘍を含む群から選択される、実施形態９３から９４のいずれか１つのコンジュゲート。

【０１２０】

実施形態９７：腫瘍が膵管膵臓腺癌、小細胞肺癌、前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌、髄膜腫、ユーイング肉腫、胸膜中皮腫、頭頸部癌、肺非小細胞癌、消化管間質腫瘍、子宮平滑筋腫および皮膚Ｔ細胞リンパ腫、好ましくは膵管膵臓腺癌、小細胞肺癌、前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌、髄膜腫、ユーイング肉腫および本明細書に定義されているＡ群の適応症を含む群から選択される、実施形態９６のコンジュゲート。

【０１２１】

実施形態９８：エフェクターが治療上有効な薬剤である、実施形態９５から９７のいずれか１つのコンジュゲート。

【０１２２】

実施形態９９：方法が、対象、好ましくは哺乳動物に治療上有効量のコンジュゲートを投与することを含み、ここで、哺乳動物がヒト、コンパニオン動物、ペット動物および家畜を含む群から選択され、より好ましくは、対象がヒト、イヌ、ネコ、ウマおよびウシを含む群から選択され、最も好ましくは、対象がヒトである、実施形態９３から９８のいずれか１つのコンジュゲート。

【０１２３】

実施形態１００：エフェクターが放射性金属であり、好ましくは、放射性金属がアクセプターによってキレート化されており、アクセプターがキレート剤である、実施形態９３から９７のいずれか１つのコンジュゲート。

【０１２４】

実施形態１０１：放射性金属が^{186}Ｒｅ、^{90}Ｙ、^{67}Ｃｕ、^{68}Ｇａ、^{69}Ｅｒ、^{121}Ｓｎ、^{127}Ｔｅ、^{142}Ｐｒ、^{143}Ｐｒ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、^{161}Ｔｂ、^{109}Ｐｄ、^{188}Ｒｄ、^{188}Ｒｅ、^{77}Ａｓ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{149}Ｐｍ、^{151}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{159}Ｇｄ、^{172}Ｔｍ、^{90}Ｙ、^{111}Ｉｎ、^{169}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{105}Ｒｈ、^{111}Ａｇ、^{213}Ｂｉ、^{225}Ａｃ、^{64}Ｃｕ、^{177m}Ｓｎおよび^{227}Ｔｈを含む群から選択され；好ましくは、放射性金属が^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{90}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{68}Ｇａおよび^{177}Ｌｕを含む群から選択され；より好ましくは、放射性金属が^{90}Ｙおよび^{177}Ｌｕを含む群から選択され

る、実施形態１００のコンジュゲート。
【０１２５】
実施形態１０２：エフェクターが放射性核種であり、好ましくは、放射性核種は、アクセプターによって共有結合されており、アクセプターは芳香族成分を含み、ここで芳香族成分はインドールおよびベンゼンを含む群から選択され、好ましくは、ベンゼンは少なくとも１個のヘテロ原子で置換されており、ここでヘテロ原子はＯ、ＮおよびＳを含む群から選択される、実施形態９３から９９のいずれか１つのコンジュゲート。
【０１２６】
実施形態１０３：放射性核種が放射性ハロゲンである、実施形態１０２のコンジュゲート。
【０１２７】
実施形態１０４：放射性ハロゲンが１２３Ｉ、１２５Ｉおよび１２９Ｉを含む群から選択される、実施形態１０３のコンジュゲート。
【０１２８】
実施形態１０５：実施形態１から７８のいずれか１つの化合物を使用する診断方法、好ましくは、実施形態７９から９２のいずれか１つに記載の疾患の診断方法を実施することを含む、疾患の処置に応答する可能性が高い、または応答しない可能性が高い対象の同定方法において使用するための、実施形態１から７８のいずれか１つのコンジュゲート。
【０１２９】
実施形態１０６：実施形態１から７８のいずれか１つの化合物を使用する診断方法、好ましくは、実施形態７９から９２のいずれか１つに記載の疾患の診断方法を実施することを含む、疾患の処置に応答する可能性が高い、または応答しない可能性が高い対象を対象群から選択する方法において使用するための、実施形態１から７８のいずれか１つのコンジュゲート。
【０１３０】
実施形態１０７：実施形態１から７８のいずれか１つの化合物を使用する診断方法、好ましくは実施形態７９から９２のいずれか１つに記載の疾患の診断方法を実施することを含む、疾患の処置に応答する可能性が高い対象、および疾患の処置に応答しない可能性が高い対象への対象群の層別化方法において使用するための、実施形態１から７８のいずれか１つのコンジュゲート。
【０１３１】
実施形態１０８：疾患がニューロテンシン受容体関連疾患であり、好ましくは、疾患がニューロテンシン受容体１関連疾患である、実施形態１０５から１０７のいずれか１つのコンジュゲート。
【０１３２】
実施形態１０９：疾患が中枢神経系組織および／または中枢神経系細胞非関連疾患である、実施形態１０８のコンジュゲート。
【０１３３】
実施形態１１０：疾患が腫瘍および血液悪性腫瘍を含む群から選択される、実施形態１０５から１０９のいずれか１つのコンジュゲート。
【０１３４】
実施形態１１１：腫瘍が膵管膵臓腺癌、小細胞肺癌、前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌、髄膜腫、ユーイング肉腫、胸膜中皮腫、頭頸部癌、肺非小細胞癌、消化管間質腫瘍、子宮平滑筋腫および皮膚Ｔ細胞リンパ腫、好ましくは膵管膵臓腺癌、小細胞肺癌、前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌、髄膜腫、ユーイング肉腫および本明細書に定義されているＡ群の適応症を含む群から選択される、実施形態１１０のコンジュゲート。
【０１３５】
実施形態１１２：診断方法が画像診断法である、実施形態１０５から１１１のいずれか１つのコンジュゲート。
【０１３６】
実施形態１１３：画像診断法がシンチグラフィー、単光子放出断層撮影（ＳＰＥＣＴ）お

よび陽電子放出断層撮影（ＰＥＴ）からなる群から選択される、実施形態１１２のコンジュゲート。

【０１３７】

実施形態１１４：エフェクターが放射性金属であり、好ましくは、放射性金属がアクセプターによってキレート化されており、アクセプターがキレート剤である、実施形態１０５から１１３のいずれか１つのコンジュゲート、好ましくは実施形態１１２および１１３のいずれか１つのコンジュゲート。

【０１３８】

実施形態１１５：エフェクターが放射性ハロゲンであり、好ましくは、放射性ハロゲンがアクセプターによって共有結合されており、アクセプターが芳香族成分を含み、ここで、芳香族成分はインドールおよびベンゼンを含む群から選択され、好ましくは、ベンゼンが少なくとも１個のヘテロ原子で置換されており、ここで、ヘテロ原子はＯ、ＮおよびＳを含む群から選択される、実施形態１０５から１１３のいずれか１つのコンジュゲート、好ましくは、実施形態１１２および１１３のいずれか１つのコンジュゲート。

【０１３９】

実施形態１１６：エフェクターが診断上有効な薬剤および治療上有効な薬剤を含む群から選択される、ニューロテンシン受容体、好ましくはニューロテンシン受容体１にエフェクターを送達する方法において使用するための、または第１の標的化成分ＴＭ１もしくは第２の標的化成分ＴＭ２のいずれかが標的とする標的にエフェクターを送達する方法において使用するための、実施形態１から７８のいずれか１つのコンジュゲート。

【０１４０】

実施形態１１７：ニューロテンシン受容体が細胞および／または組織によって発現され、好ましくは、ニューロテンシン発現細胞および／またはニューロテンシン発現組織が中枢神経系細胞および／または中枢神経系組織とは異なる、実施形態１１６のコンジュゲート。

【０１４１】

実施形態１１８：ＮＴＲ１発現組織が腫瘍のＮＴＲ１発現組織または血液悪性腫瘍のＮＴＲ１発現組織であり、ＮＴＲ１発現細胞がＮＴＲ１発現腫瘍細胞またはＮＴＲ１発現血液悪性腫瘍細胞である、実施形態１１６から１１７のいずれか１つのコンジュゲート。

【０１４２】

実施形態１１９：腫瘍が膵管膵臓腺癌、小細胞肺癌、前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌、髄膜腫、ユーイング肉腫、胸膜中皮腫、頭頸部癌、肺非小細胞癌、消化管間質腫瘍、子宮平滑筋腫および皮膚Ｔ細胞リンパ腫、好ましくは膵管膵臓腺癌、小細胞肺癌、前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌、髄膜腫、ユーイング肉腫および本明細書に定義されているＡ群の適応症を含む群から選択される、実施形態１１８のコンジュゲート。

【０１４３】

実施形態１２０：エフェクターが放射性核種、好ましくは放射性金属または放射性ハロゲンであり、より好ましくは、エフェクターが実施形態１から７８のいずれか１つの化合物のエフェクターである、実施形態１０５から１１９のいずれか１つのコンジュゲート。

【０１４４】

実施形態１２１：方法が、対象、好ましくは哺乳動物に効果のある量の化合物および／またはエフェクターを投与することを含み、哺乳動物がヒト、コンパニオン動物、ペット動物および家畜を含む群から選択され、より好ましくは、対象がヒト、イヌ、ネコ、ウマおよびウシを含む群から選択され、最も好ましくは、対象がヒトである、実施形態１１６から１２０のいずれか１つのコンジュゲート。

【０１４５】

実施形態１２２：送達が診断、処置ならびに／または診断および処置の併用のためである、実施形態１１６から１２１のいずれか１つのコンジュゲート。

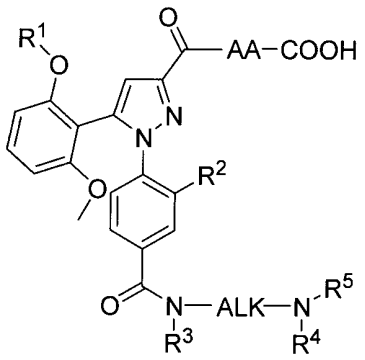
【０１４６】

実施形態１２３：効果のある量が診断上効果のある量および／または治療上効果のある量である、実施形態１２１から１２２のいずれか１つのコンジュゲート。

【０１４７】
実施形態１２４：組成物が実施形態１から７８のいずれか１つの化合物および薬学的に許容される添加剤を含む組成物、好ましくは医薬組成物。
【０１４８】
実施形態１２５：前述の実施形態のいずれかに記載のいずれかの方法において使用するための、実施形態１２４の組成物。
【０１４９】
実施形態１２６：対象に診断上効果のある量の実施形態１から７８のいずれか１つの化合物を投与することを含む、対象における疾患の診断方法。
【０１５０】
実施形態１２７：コンジュゲートが診断上有効な薬剤を含み、薬剤が好ましくは放射性核種である、実施形態１２６の方法。
【０１５１】
実施形態１２８：方法が、対象に治療上有効な量の実施形態１から７９のいずれか１つのコンジュゲートを投与することを含む、対象における疾患の処置方法。
【０１５２】
実施形態１２９：コンジュゲートが治療上効果のある薬剤を含み、薬剤が好ましくは放射性核種である、実施形態１２８の方法。
【０１５３】
実施形態１３０：疾患がニューロテンシン受容体関連疾患であり、好ましくは疾患がニューロテンシン受容体１関連疾患であり、または疾患が第１の標的化成分ＴＭ１が標的とする、もしくは第２の標的化成分ＴＭ２が標的とする標的の関連疾患である、実施形態１２６から１２９のいずれか１つのコンジュゲート。
【０１５４】
実施形態１３１：疾患が腫瘍および血液悪性腫瘍を含む群から選択される、実施形態１２６から１２９のいずれか１つの方法。
【０１５５】
実施形態１３２：実施形態１から７８のいずれか１つのコンジュゲート、１つまたは複数の任意の添加剤および任意選択で１つまたは複数のデバイスを含み、デバイスが標識デバイス、精製デバイス、操作デバイス、放射線防護デバイス、分析デバイスまたは投与デバイスを含む群から選択される、キット。
【０１５６】
実施形態１３３：前述の実施形態のいずれかに記載のいずれかの方法において使用するための、実施形態１３２のキット。
【０１５７】
本発明は、本発明のコンジュゲートが高親和性でＮＴＲ１に結合されているだけでなく、脳血液関門を通過しないという本発明者らの驚くべき知見に基づいている。この特性により、疾患、例えば、限定するものではないが、腫瘍、特にその様々な形態の中枢神経系の腫瘍と異なる腫瘍、より詳細には、血液脳関門を横切って診断上および／または治療上効果のある薬剤の通過を必要とするそれらのこうした形態の診断ならびに処置において本発明のコンジュゲートを使用することができる。これらの特性と共に、腫瘍、特にＮＴＲ１発現腫瘍、ならびにＮＴＲ１発現血液悪性腫瘍による持続性のある高度な取込みが、非標的臓器における低い取込みと急速なクリアランスと組み合わされて行われ、それによって優れた腫瘍対バックグラウンド比が得られる。本発明の化合物を使用する場合、腫瘍対バックグラウンドの比は少なくとも１．５であり、好ましくは２を超え、より好ましくは５を超える。腫瘍対バックグラウンドの比は、好ましくは、バックグラウンドシグナル強度で割った腫瘍のシグナル強度として定義される。シグナル強度は、典型的には、腫瘍の目的とする領域（ＲＯＩ）の分析およびバックグラウンドとしての健康な周囲組織のＲＯＩ分析により測定される（Ｐａｌｍｅｄｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌ　Ｍｅｄ　Ｂｉｏｌ，２００２，２９，８０９－８１５を参照）。上記の知見によれば、その限りにおいてまた、

本発明のコンジュゲートが第２の標的化成分を含み、こうした第２の標的化成分が第１の標的化成分の結合特性には干渉しないということは驚くべきことである。いかなる理論にも拘束されることを望むものではないが、本発明者らは、ＮＴＲ１へのコンジュゲートの結合が、式（２）の化合物：

【化３３】



(2)

［式中、

Ｒ３、Ｒ４およびＲ５は、それぞれ独立して、水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され、但し、Ｒ３、Ｒ４およびＲ５の１つは次式（３）

【化３４】



(3)

［式中、

ＡＬＫ’は、（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであり；

Ｒ６は、水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され；

Ｒ７は、結合である］

のものである］

である標的化成分によって介在されると推定している。

【０１５８】

本発明の基礎となるさらなる驚くべき知見は、式（２）の化合物が、Ｒ７で示した結合を介して本発明のコンジュゲートの他の成分のいずれか１つに連結することによって、こうした他の成分および他の成分群は、それぞれ、本発明の化合物のＮＴＲ１への全体的な結合特性に対して、好ましくは１０μＭを超える、ＮＴＲ１に対する本発明のコンジュゲートのＩＣ５０値が得られるような、少なくとも本発明のコンジュゲートのＮＴＲ１への結合が非特異的となる程度までは、または、本明細書で開示した様々な方法、特に、本明細書で定義した疾患の処置および／または予防方法ならびに本明細書で定義した疾患の診断方法において本発明のコンジュゲートが使用できない程度までは影響を及ぼさないことである。その限りにおいて、驚いたことに、Ｒ７の位置、すなわちＲ７で示した結合の形成は、ＮＴＲ１への本発明のコンジュゲートの結合に干渉しないと思われる。このため、本発明のコンジュゲートにおいて式（２）の化合物に結合された他の成分は、実施例の部分でさらに示したように、幅広い方法で変化させることができる。

【０１５９】

これらの驚くべき特徴に照らして、いずれの理論にも拘束されるものではないが、２つの

標的化成分によって、より多くの患者がそれぞれ適応症において確実に診断および処置され得る可能性がある。また、患者ごとに、より多くの病変を診断し処置することもできる。本発明のコンジュゲートの２つの標的化成分が異なる標的を標的とする場合、また、標的が病変内で非均一に発現されるが、本発明のコンジュゲートのそれぞれの標的がその発現レベルおよび／または空間発現パターンに関して異なって発現される場合、病変がより均一に、より効率的に処置され得ることも可能である。さらに、低密度で、例えば、腫瘍細胞当たり５０００コピー以下で標的を発現しつつ、一方、高密度で、例えば、腫瘍細胞当たり５０００を超える第２の標的コピーで第２の標的を発現する腫瘍をそれぞれ診断し処置することが可能である。さらに、低密度で、例えば、腫瘍細胞あたり５０００コピー以下で第１の標的を発現しつつ、一方で、本発明のコンジュゲートが標的とする第２の標的の任意の数のコピーを発現する腫瘍をそれぞれ診断し処置することが可能である。結果的に、結合力および再結合効果によって、より長い保持時間が達成され、それに伴って、高い有効量とそれぞれの疾患の診断および治療に改善がもたらされる。本発明のコンジュゲートの結合特徴に基づき、第２の標的化成分が標的とする第２の標的と、こうした第２の標的をそれぞれ発現する細胞、組織および臓器の標的化とは無関係に、第１の標的化成分が標的とする第１の標的と、こうした第１の標的をそれぞれ発現する細胞、組織および臓器を標的とすることができる。逆もまた同様である。最後に、エフェクターにコンジュゲートされている場合の本発明の標的は、エフェクターがコンジュゲートに連結されているにもかかわらず、こうしたエフェクターを活性型で提供する。

【０１６０】

こうした第１の標的化成分が、第１の標的化成分が標的とする標的のアゴニストまたはアンタゴニストであるかどうかに関しては本発明のコンジュゲートの第１の標的化成分の特性によるが、また、こうした第２の標的化成分が、第２の標的化成分が標的とする標的のアゴニストまたはアンタゴニストであるかどうかに関しては本発明のコンジュゲートの第２の標的化成分の特性によるが、本発明のコンジュゲートの全体的な特徴は、どちらかといえばアゴニストであり、またはどちらかいえばアンタゴニストである。例えば、第１の標的化成分がＮＴＲ１を標的としている場合、第１の標的化成分は、典型的にはアンタゴニストである。こうした条件下で、第２の標的化成分が、ある実施形態においてはＮＴＲ１とは異なるか、または他の実施形態においてはＮＴＲ１である第２の標的を標的とし、こうした第２の標的化成分がこうした第２の標的のアンタゴニストとしても作用する場合、本発明のコンジュゲートは、典型的にはアンタゴニストと見なされる。しかし、第２の標的化成分が、ある実施形態においてはＮＴＲ１とは異なるか、または他の実施形態においてはＮＴＲ１である第２の標的を標的とし、こうした第２の標的化成分がこうした第２の標的のアゴニストとして作用する場合、本発明のコンジュゲートは、本質的に、アンタゴニストおよびアゴニストの両方の特徴を有する。本発明のコンジュゲートの実施形態において、こうしたコンジュゲートは細胞によって内在化され、好ましくは、こうした内在化はエフェクターを提供する。すなわち、それぞれ、診断上有効であり、治療上有効である、診断上有効なエフェクターおよび／または治療上有効なエフェクターを提供する。本発明のコンジュゲートの好ましい実施形態において、コンジュゲートは、こうした標的化成分が標的とする標的のアゴニストとして作用する標的化成分を含み、こうしたアゴニスト活性は、本発明のコンジュゲートの細胞への内在化をもたらす。

【０１６１】

実施形態において、本発明のコンジュゲートはＮＴＲ１に対するアンタゴニストである。疾患、特にＮＴＲ１発現細胞およびＮＴＲ１発現組織関連疾患の診断および／または治療において使用されるＮＴＲ１に対するアンタゴニストの適合性は、驚くべき知見である。当技術分野における一般的な理解は、特に、一般にエフェクターと呼ばれる診断上有効な薬剤または治療上有効な薬剤が放射性核種などの放射性標識である場合、こうした疾患の診断および／または治療に適した手段の提供するために、ＮＴＲ１に対するアゴニストが使用されるということである。当技術分野におけるこの理解の背後にある論理的根拠は、特にこうした診断および治療が、受容体などの標的分子に対する親和性を有する化合物に

結合される放射性核種などの放射性標識を利用する場合における、効果のあるインビボでの診断および治療には、こうした化合物が、標的分子を発現している、それぞれ組織および細胞内における化合物、すなわちエフェクターのインビボ蓄積および保持を高める良好な内在性特性を示すことが必要であるということである。分子薬理学的研究からよく知られているように、効率的な内部移行は、通常アゴニストによって主に提供されており（Ｂｏｄｅｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．，２００６，４７，３７５－３７７；Ｋｏｅｎｉｇ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．，１９９７，１８，２７６－２８７；Ｃｅｓｃａｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．，２００６，４７，５０２－５１１；Ｇｉｎｊ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，２００６，１０３，１６４３６－１６４４１）、このため、標的分子アンタゴニストではなく標的分子アゴニストの使用が示唆されている。上記の従来技術に応じて、またそれから明らかにように、それぞれのＮＴＲ１発現細胞関連疾患およびＮＴＲ１発現組織関連疾患の診断および／または治療での使用に適した化合物は、ＮＴＲ１との相互作用の際に、ＮＴＲ１による診断効果または治療効果を得る、または引き出すためのものであり、化合物は、結果として、ＮＴＲ１発現細胞に内部移行する。このため、従来技術のこの種の化合物は、ＮＴＲ１に対するアゴニストとして作用する。こうした内部移行は、好ましくは、エンドサイトーシスによって生じる。これに対し、本発明のコンジュゲートとしてのＮＴＲ１に対するアンタゴニストは、ＮＴＲ１に対するアゴニストの効果を打ち消し、好ましくは、ＮＴＲ１発現細胞へ内部移行しない。これに関連して、本発明のコンジュゲートは、驚いたことに、比較可能な結合親和性のアゴニストと比べて、数多くの結合部位に結合することを本発明者らが見出したことに注目されたい。

【０１６２】

好ましくは本明細書で使用する場合のアルキルという表現は、それぞれ個別に、飽和の直鎖状または分枝状の炭化水素基を意味し、通常、含有され得る炭素原子の数を明示する修飾語を伴う。例えば、（Ｃ１～Ｃ６）アルキルという表現は、それぞれ個別に、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、１－メチル－ブチル、１－エチル－プロピル、３－メチル－ブチル、１，２－ジメチル－プロピル、２－メチル－ブチル、１，１－ジメチル－プロピル、２，２－ジメチルプロピル、ｎ－ヘキシル、１，１－ジメチル－ブチルおよび６個の飽和炭素原子を含有するアルキル基の他のアイソフォームのいずれかを意味する。

【０１６３】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、（Ｃ１～Ｃ４）アルキルは、それぞれ個別に、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチルおよびｔｅｒｔ－ブチルのいずれかを意味する。

【０１６４】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、（Ｃ２～Ｃ５）アルキルは、それぞれ個別に、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、２－ペンチル、２－メチル－ブチル、３－メチル－ブチル、３－ペンチル、３－メチル－ブタ－２－イル、２－メチル－ブタ－２－イルおよび２，２－ジメチルプロピルのいずれかを意味する。

【０１６５】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、（Ｃ１～Ｃ５）アルキルは、それぞれ個別に、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、２－ペンチル、２－メチル－ブチル、３－メチル－ブチル、３－ペンチル、３－メチル－ブタ－２－イル、２－メチル－ブタ－２－イルおよび２，２－ジメチルプロピルのいずれかを意味する。

【０１６６】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、（Ｃ１～Ｃ６）アルキルは、それぞれ個別に、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、２－ペンチル、２－メチル－ブ

チル、３－メチル－ブチル、３－ペンチル、３－メチル－ブタ－２－イル、２－メチル－ブタ－２－イル、２，２－ジメチルプロピル、ｎ－ヘキシル、２－ヘキシル、２－メチル－ペンチル、３－メチル－ペンチル、４－メチル－ペンチル、３－ヘキシル、２－エチル－ブチル、２－メチル－ペンタ－２－イル、２，２－ジメチル－ブチル、３，３－ジメチル－ブチル、３－メチル－ペンタ－２－イル、４－メチル－ペンタ－２－イル、２，３－ジメチル－ブチル、３－メチル－ペンタ－３－イル、２－メチル－ペンタ－３－イル、２，３－ジメチル－ブタ－２－イルおよび３，３－ジメチル－ブタ－２－イルのいずれかを意味する。

【０１６７】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、（Ｃ１～Ｃ８）アルキルは、１から８個の炭素原子を有する飽和または不飽和の直鎖状または分枝状炭化水素基を意味する。代表的な（Ｃ１～Ｃ８）アルキル基としては、限定するものではないが、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、２－ペンチル、２－メチル－ブチル、３－メチル－ブチル、３－ペンチル、３－メチル－ブタ－２－イル、２－メチル－ブタ－２－イル、２，２－ジメチルプロピル、ｎ－ヘキシル、２－ヘキシル、２－メチル－ペンチル、３－メチル－ペンチル、４－メチル－ペンチル、３－ヘキシル、２－エチル－ブチル、２－メチル－ペンタ－２－イル、２，２－ジメチル－ブチル、３，３－ジメチル－ブチル、３－メチル－ペンタ－２－イル、４－メチル－ペンタ－２－イル、２，３－ジメチル－ブチル、３－メチル－ペンタ－３－イル、２－メチル－ペンタ－３－イル、２，３－ジメチル－ブタ－２－イル、３，３－ジメチル－ブタ－２－イル、ｎ－ヘプチル、２－ヘプチル、２－メチル－ヘキシル、３－メチル－ヘキシル、４－メチル－ヘキシル、５－メチル－ヘキシル、３－ヘプチル、２－エチル－ペンチル、３－エチル－ペンチル、４－ヘプチル、２－メチル－ヘキサ－２－イル、２，２－ジメチル－ペンチル、３，３－ジメチル－ペンチル、４，４－ジメチル－ペンチル、３－メチル－ヘキサ－２－イル、４－メチル－ヘキサ－２－イル、５－メチル－ヘキサ－２－イル、２，３－ジメチル－ペンチル、２，４－ジメチル－ペンチル、３，４－ジメチル－ペンチル、３－メチル－ヘキサ－３－イル、２－エチル－２－メチル－ブチル、４－メチル－ヘキサ－３－イル、５－メチル－ヘキサ－３－イル、２－エチル－３－メチル－ブチル、２，３－ジメチル－ペンタ－２－イル、２，４－ジメチル－ペンタ－２－イル、３，３－ジメチル－ペンタ－２－イル、４，４－ジメチル－ペンタ－２－イル、２，２，３－トリメチル－ブチル、２，３，３－トリメチル－ブチル、２，３，３－トリメチル－ブタ－２－イル、ｎ－オクチル、２－オクチル、２－メチル－ヘプチル、３－メチル－ヘプチル、４－メチル－ヘプチル、５－メチル－ヘプチル、６－メチル－ヘプチル、３－オクチル、２－エチル－ヘキシル、３－エチル－ヘキシル、４－エチル－ヘキシル、４－オクチル、２－プロピル－ペンチル、２－メチル－ヘプタ－２－イル、２，２－ジメチル－ヘキシル、３，３－ジメチル－ヘキシル、４，４－ジメチル－ヘキシル、５，５－ジメチル－ヘキシル、３－メチル－ヘプタ－２－イル、４－メチル－ヘプタ－２－イル、５－メチル－ヘプタ－２－イル、６－メチル－ヘプタ－２－イル、２，３－ジメチル－ヘキサ－１－イル、２，４－ジメチル－ヘキサ－１－イル、２，５－ジメチル－ヘキサ－１－イル、３，４－ジメチル－ヘキサ－１－イル、３，５－ジメチル－ヘキサ－１－イル、３，５－ジメチル－ヘキサ－１－イル、３－メチル－ヘプタ－３－イル、２－エチル－２－メチル－１－イル、３－エチル－３－メチル－１－イル、４－メチル－ヘプタ－３－イル、５－メチル－ヘプタ－３－イル、６－メチル－ヘプタ－３－イル、２－エチル－３－メチル－ペンチル、２－エチル－４－メチル－ペンチル、３－エチル－４－メチル－ペンチル、２，３－ジメチル－ヘキサ－２－イル、２，４－ジメチル－ヘキサ－２－イル、２，５－ジメチル－ヘキサ－２－イル、３，３－ジメチル－ヘキサ－２－イル、３，４－ジメチル－ヘキサ－２－イル、３，５－ジメチル－ヘキサ－２－イル、４，４－ジメチル－ヘキサ－２－イル、４，５－ジメチル－ヘキサ－２－イル、５，５－ジメチル－ヘキサ－２－イル、２，２，３－トリメチル－ペンチル、２，２，４－トリメチル－ペンチル、２，３，３－トリメチル－ペンチル、２，３，４－トリメチル－ペンチ

ル、２，４，４－トリメチル－ペンチル、３，３，４－トリメチル－ペンチル、３，４，４－トリメチル－ペンチル、２，３，３－トリメチル－ペンター２－イル、２，３，４－トリメチル－ペンター２－イル、２，４，４－トリメチル－ペンター２－イル、３，４，４－トリメチル－ペンター２－イル、２，２，３，３－テトラメチル－ブチル、３，４－ジメチル－ヘキサ－３－イル、３，５－ジメチル－ヘキサ－３－イル、４，４－ジメチル－ヘキサ－３－イル、４，５－ジメチル－ヘキサ－３－イル、５，５－ジメチル－ヘキサ－３－イル、３－エチル－３－メチル－ペンター２－イル、３－エチル－４－メチル－ペンター２－イル、３－エチル－ヘキサ－３－イル、２，２－ジエチル－ブチル、３－エチル－３－メチル－ペンチル、４－エチル－ヘキサ－３－イル、５－メチル－ヘプター３－イル、２－エチル－３－メチル－ペンチル、４－メチル－ヘプター４－イル、３－メチル－ヘプター４－イル、２－メチル－ヘプター４－イル、３－エチル－ヘキサ－２－イル、２－エチル－２－メチル－ペンチル、２－イソプロピル－ペンチル、２，２－ジメチル－ヘキサ－３－イル、２，２，４－トリメチル－ペンター３－イルおよび２－エチル－３－メチル－ペンチルのいずれかが挙げられる。（Ｃ１～Ｃ８）アルキル基は、非置換であってもよく、または限定するものではないが、（Ｃ１～Ｃ８）アルキル、－Ｏ－［（Ｃ１～Ｃ８）アルキル］、－アリール、－ＣＯ－Ｒ’、－Ｏ－ＣＯ－Ｒ’、－ＣＯ－ＯＲ’、－ＣＯ－ＮＨ２、－ＣＯ－ＮＨＲ’、－ＣＯ－ＮＲ2’、－ＮＨ－ＣＯ－Ｒ’、－ＳＯ2－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＯＨ、－ハロゲン、－Ｎ3、－ＮＨ２、－ＮＨＲ’、－ＮＲ2’および－ＣＮを含む１つもしくは複数の基で置換されていてもよく；式中、Ｒ’は、それぞれ独立して、－（Ｃ１～Ｃ８）アルキルおよびアリールから選択される。

【０１６８】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、（Ｃ３～Ｃ６）アルキルは、それぞれ個別に、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、２－ペンチル、２－メチル－ブチル、３－メチル－ブチル、３－ペンチル、３－メチル－ブター２－イル、２－メチル－ブター２－イル、２，２－ジメチルプロピル、ｎ－ヘキシル、２－ヘキシル、２－メチル－ペンチル、３－メチル－ペンチル、４－メチル－ペンチル、３－ヘキシル、２－エチル－ブチル、２－メチル－ペンター２－イル、２，２－ジメチル－ブチル、３，３－ジメチル－ブチル、３－メチル－ペンター２－イル、４－メチル－ペンター２－イル、２，３－ジメチル－ブチル、３－メチル－ペンター３－イル、２－メチル－ペンター３－イル、２，３－ジメチル－ブター２－イルおよび３，３－ジメチル－ブター２－イルのいずれかを意味する。

【０１６９】

好ましくは本明細書で使用される場合のアルキリデンという表現は、２カ所の置換基が指定されている飽和の直鎖状または分枝状炭化水素基を意味する。メタン－１，１－ジイル、エタン－１，２－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、ブタン－１，４－ジイルおよびペンタン－１，５－ジイルなどの２カ所の置換基が互いに最大距離にある単一アルキル鎖は、メチレン（またこれは、メタン－１，１－ジイルとも呼ばれる）、エチレン（これはエタン－１，２－ジイルとも呼ばれる）、プロピレン（これはプロパン－１，３－ジイルとも呼ばれる）、ブチレン（これはブタン－１，４－ジイルとも呼ばれる）およびペンチレン（これはペンタン－１，５－ジイルとも呼ばれる）とも呼ばれる。

【０１７０】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、（Ｃ１～Ｃ４）アルキリデンは、それぞれ個別に、メチレン、エタン－１，２－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、プロパン－１，２－ジイル、ブタン－１，４－ジイル、ブタン－１，３－ジイル、ブタン－１，２－ジイル、２－メチル－プロパン－１，２－ジイルおよび２－メチル－プロパン－１，３－ジイルのいずれかを意味する。

【０１７１】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンは、それぞれ個別に、エタン－１，２－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、プロパン－１，２－ジイル、ブタン－１，４－ジイル、ブタン－１，３－ジイル、ブタン－１，２－

ジイル、２－メチル－プロパン－１，２－ジイル、２－メチル－プロパン－１，３－ジイル、ペンタン－１，５－ジイル、ペンタン－１，４－ジイル、ペンタン－１，３－ジイル、ペンタン－１，２－ジイル、ペンタン－２，３－ジイル、ペンタン－２，４－ジイルおよび５個の炭素原子を有する他の分枝状異性体のいずれかを意味し、好ましくは、（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンは、それぞれ独立して、エタン－１，２－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、ブタン－１，４－ジイルおよびペンタン－１，５－ジイルのいずれかを意味する。

【０１７２】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、（Ｃ２～Ｃ１０）アルキリデンは、それぞれ個別に、エタン－１，２－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、プロパン－１，２－ジイル、ブタン－１，４－ジイル、ブタン－１，３－ジイル、ブタン－１，２－ジイル、２－メチル－プロパン－１，２－ジイル、２－メチル－プロパン－１，３－ジイル、ペンタン－１，５－ジイル、ペンタン－１，４－ジイル、ペンタン－１，３－ジイル、ペンタン－１，２－ジイル、ペンタン－２，３－ジイル、ペンタン－２，４－ジイル、５個の炭素原子を有する他の異性体、ヘキサン－１，６－ジイル、６個の炭素原子を有する他の異性体、ヘプタン－１，７－ジイル、７個の炭素原子を有する他の異性体、オクタン－１，８－ジイル、８個の炭素原子を有する他の異性体、ノナン－１，９－ジイル、９個の炭素原子を有する他の異性体、デカン－１，１０－ジイルおよび１０個の炭素原子を有する他の異性体のいずれかを意味し、好ましくは（Ｃ２～Ｃ１０）アルキリデンは、それぞれ独立して、エタン－１，２－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、ブタン－１，４－ジイル、ペンタン－１，５－ジイル、ヘキサン－１，６－ジイル、ヘプタン－１，７－ジイル、オクタン－１，８－ジイル、ノナン－１，９－ジイルおよびデカン－１，１０－ジイルのいずれかを意味する。

【０１７３】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデンは、それぞれ個別に、メチレン、エタン－１，２－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、プロパン－１，２－ジイル、ブタン－１，４－ジイル、ブタン－１，３－ジイル、ブタン－１，２－ジイル、２－メチル－プロパン－１，２－ジイル、２－メチル－プロパン－１，３－ジイル、ペンタン－１，５－ジイル、ペンタン－１，４－ジイル、ペンタン－１，３－ジイル、ペンタン－１，２－ジイル、ペンタン－２，３－ジイル、ペンタン－２，４－ジイルのいずれか、５個の炭素原子を有する他の異性体、ヘキサン－１，６－ジイル、６個の炭素原子を有する他の異性体、ヘプタン－１，７－ジイル、７個の炭素原子を有する他の異性体、オクタン－１，８－ジイル、８個の炭素原子を有する他の異性体、ノナン－１，９－ジイル、９個の炭素原子を有する他の異性体、デカン－１，１０－ジイルおよび１０個の炭素原子を有する他の異性体のいずれかを意味し、好ましくは（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデンは、それぞれ個別に、メチレン、エタン－１，２－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、ブタン－１，４－ジイル、ペンタン－１，５－ジイル、ヘキサン－１，６－ジイル、ヘプタン－１，７－ジイル、オクタン－１，８－ジイル、ノナン－１，９－ジイルおよびデカン－１，１０－ジイルのいずれかを意味する。（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン基は、非置換であってもよく、または限定するものではないが、（Ｃ１～Ｃ８）アルキル、－Ｏ－［（Ｃ１～Ｃ８）アルキル］、－アリール、－ＣＯ－Ｒ’、－Ｏ－ＣＯ－Ｒ’、－ＣＯ－ＯＲ’、－ＣＯ－NH_2、－ＣＯ－ＮＨＲ’、－ＣＯ－NR'_2、－ＮＨ－ＣＯ－Ｒ’、－SO_2－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＯＨ、－ハロゲン、－N_3、－NH_2、－ＮＨＲ’、－NR'_2および－ＣＮを含む１つもしくは複数の基で置換されていてもよく；式中、Ｒ’は、それぞれ独立して、－（Ｃ１～Ｃ８）アルキルおよびアリールから選択される。

【０１７４】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、「アリール」は、炭素環式の芳香族基を意味する。アリール基の例としては、限定するものではないが、フェニル、ナフチルおよびアントラセニルが挙げられる。炭素環式の芳香族基または複素環の芳香族基は、非置換であってもよく、または限定するものではないが、－（Ｃ１～Ｃ８）アルキル

、－Ｏ－［（Ｃ１～Ｃ８）アルキル］、－アリール、－ＣＯ－Ｒ’、－Ｏ－ＣＯ－Ｒ’、－ＣＯ－ＯＲ’、－ＣＯ－ＮＨ$_2$、－ＣＯ－ＮＨＲ’、－ＣＯ－ＮＲ$_2$’、－ＮＨ－ＣＯ－Ｒ’、－ＳＯ$_2$－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＯＨ、－ハロゲン、－^{3}Ｎ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ’、－ＮＲ$_2$’および－ＣＮを含む１つもしくは複数の基で置換されていてもよく；式中、Ｒ’は、それぞれ独立して、－（Ｃ１～Ｃ８）アルキルおよびアリールから選択される。

【０１７５】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、（Ｃ３～Ｃ８）シクロアルキルは、それぞれ個別に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルのいずれかを意味する。

【０１７６】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、（Ｃ３～Ｃ８）炭素環は、３、４、５、６、７または８員の飽和または不飽和の非芳香族炭素環を意味する。代表的な（Ｃ３～Ｃ８）炭素環としては、限定するものではないが、－シクロプロピル、－シクロブチル、－シクロペンチル、－シクロペンタジエニル、－シクロヘキシル、－シクロヘキセニル、－１，３－シクロヘキサジエニル、－１，４－シクロヘキサジエニル、－シクロヘプチル、－１，３－シクロヘプタジエニル、－１，３，５－シクロヘプタトリエニル、－シクロオクチル、および－シクロオクタジエニルのいずれかが挙げられる。（Ｃ３～Ｃ８）炭素環基は、非置換であってもよく、または限定するものではないが、（Ｃ１～Ｃ８）アルキル、－Ｏ－［（Ｃ１～Ｃ８）アルキル］、－アリール、－ＣＯ－Ｒ’、－Ｏ－ＣＯ－Ｒ’、－ＣＯ－ＯＲ’、－ＣＯ－ＮＨ$_2$、－ＣＯ－ＮＨＲ’、－ＣＯ－ＮＲ$_2$’、－ＮＨ－ＣＯ－Ｒ’、－ＳＯ$_2$－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＯＨ、－ハロゲン、－^{3}Ｎ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ’、－ＮＲ$_2$’および－ＣＮを含む１つもしくは複数の基で置換されていてもよく；式中、Ｒ’は、それぞれ独立して、－（Ｃ１～Ｃ８）アルキルおよびアリールから選択される。

【０１７７】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロは、炭素環基水素原子の１つが結合と置き換えられている、上記で定義した（Ｃ３～Ｃ８）炭素環基を意味する。

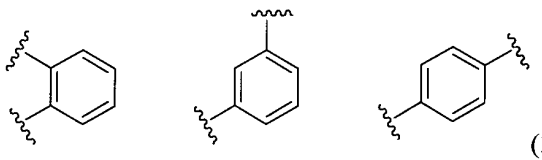
【０１７８】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、（Ｃ３～Ｃ８）シクロアルキルメチルは、それぞれ個別に、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチルおよびシクロオクチルメチルのいずれかを意味する。

【０１７９】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、アリーレンは、２つの共有結合を有し、以下の構造：

【化３５】



(31);

で示したような、オルト、メタまたはパラ配置であり得るアリール基を意味し；ここで、フェニル基は、非置換であってもよく、または限定するものではないが、（Ｃ１～Ｃ８）アルキル、－Ｏ－［（Ｃ１～Ｃ８）アルキル］、－アリール、－ＣＯ－Ｒ’、－Ｏ－ＣＯ－Ｒ’、－ＣＯ－ＯＲ’、－ＣＯ－ＮＨ$_2$、－ＣＯ－ＮＨＲ’、－ＣＯ－ＮＲ$_2$’、－ＮＨ－ＣＯ－Ｒ’、－ＳＯ$_2$－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＯＨ、－ハロゲン、－^{3}Ｎ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ’、－ＮＲ$_2$’および－ＣＮを含む４つの基で置換されていてもよく；式中、Ｒ’は、それぞれ独立して、－（Ｃ１～Ｃ８）アルキルおよびアリールから選択される。

【０１８０】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、（Ｃ３～Ｃ８）複素環は、１から４個の環炭素原子がＯ、ＳおよびＮからなる群からのヘテロ原子で独立して置き換えられている、芳香族または非芳香族（Ｃ３～Ｃ８）炭素環を意味する。（Ｃ３～Ｃ８）複素環の代表的な例としては、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェン、インドリル、ベンゾピラゾリル、クマリニル、イソキノリニル、ピロリル、チオフェニル、フラニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、キノリニル、ピリミジニル、ピリジニル、ピリドニル（ｐｙｒｉｄｏｎｙｌ）、ピラジニル、ピリダジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリルおよびテトラゾリルが挙げられる。（Ｃ３～Ｃ８）複素環は、非置換であってもよく、または（Ｃ１～Ｃ８）アルキル、－Ｏ－［（Ｃ１～Ｃ８）アルキル］、－アリール、－ＣＯ－Ｒ’、－Ｏ－ＣＯ－Ｒ’、－ＣＯ－ＯＲ’、－ＣＯ－NH_2、－ＣＯ－ＮＨＲ’、－ＣＯ－NR_2’、－ＮＨ－ＣＯ－Ｒ’、－SO_2－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＯＨ、－ハロゲン、－Ｎ３、－ＮＨ２、－ＮＨＲ’、－NR_2’および－ＣＮを含む７個以下の基で置換されていてもよく；式中、Ｒ’は、それぞれ独立して、－（C_1～Ｃ８）アルキルおよびアリールから選択される。

【０１８１】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロは、炭素環基水素原子の１つが結合と置き換えられている、上記で定義した（Ｃ３～Ｃ８）炭素環基を意味する。（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロは、非置換であってもよく、または（Ｃ１～Ｃ８）アルキル、－Ｏ－［（Ｃ１～Ｃ８）アルキル］、－アリール、－ＣＯ－Ｒ’、－Ｏ－ＣＯ－Ｒ’、－ＣＯ－ＯＲ’、－ＣＯ－NH_2、－ＣＯ－ＮＨＲ’、－ＣＯ－NR_2’、－ＮＨ－ＣＯ－Ｒ’、－SO_2－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＯＨ、－ハロゲン、－Ｎ３、－ＮＨ２、－ＮＨＲ’、－NR_2’および－ＣＮを含む６個以下の基で置換されていてもよく；式中、Ｒ’は、それぞれ独立して、－（C_1～Ｃ８）アルキルおよびアリールから選択される。

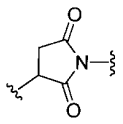
【０１８２】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、「ハロゲン」または「ハロゲン化物」という用語は、それぞれ個別に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＩおよびＡｔのいずれかを意味する。

【０１８３】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、用語「－スクシンイミド－」とは、式（９）

【化３６】



(9)

に記載の二価の構造を意味する。

【０１８４】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、任意の構造式における、または特許請求の範囲を含む本明細書のいずれかの文節における不特定の原子質量数を有する原子は、アイソトープの混合物または個別のアイソトープを自然発生する不特定の同位体組成のいずれかである。これは、特に、例えば、限定するものではないが、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＩおよびＡｔをはじめとするハロゲン原子と、例えば、限定するものではないが、Ｓｃ、Ｃｒ、Ｍｎ、Ｃｏ、Ｆｅ、Ｃｕ、Ｇａ、Ｓｒ、Ｚｒ、Ｙ、Ｍｏ、Ｔｃ、Ｒｕ、Ｒｈ、Ｐｄ、Ｐｔ、Ａｇ、Ｉｎ、Ｓｂ、Ｓｎ、Ｔｅ、Ｉ、Ｐｒ、Ｐｍ、Ｄｙ、Ｓｍ、Ｇｄ、Ｔｂ、Ｈｏ、Ｄｙ、Ｅｒ、Ｙｂ、Ｔｍ、Ｌｕ、Ｓｎ、Ｒｅ、Ｒｄ、Ｏｓ、Ｉｒ、Ａｕ、Ｐｂ、Ｂｉ、Ｐｏ、Ｆｒ、Ｒａ、Ａｃ、ＴｈおよびＦｍをはじめとする金属原子が該当する。

【０１８５】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、キレート剤はキレート化合物を形成可能な化合物であり、キレート化合物は、金属または電子ギャップまたは孤立電子対を有する成分が環の形成に関与する化合物、好ましくは環状化合物である。より好ましくは、キレート剤は、単一のリガンドが中心原子で複数の配位部位を占有するこの種の化合物である。

【０１８６】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物のある部分は、本明細書で提供したアミノ酸配列を含有する。天然アミノ酸とも呼ばれる従来型アミノ酸は、表１に記載したそれらの標準の１文字記号または３文字記号によって識別される。

【０１８７】

【表２】

表 1:従来型アミノ酸およびそれらの略語

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

【０１８８】

非天然アミノ酸とも呼ばれる非従来型アミノ酸は、アミノ基およびカルボン酸基を含み、従来型アミノ酸ではない、任意の種類の非オリゴマー化合物である。

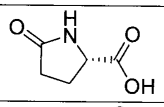
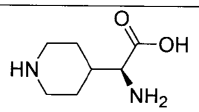
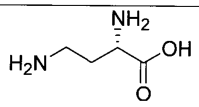
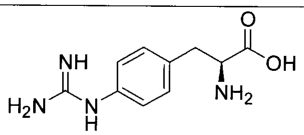
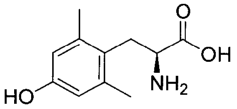
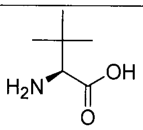
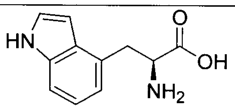
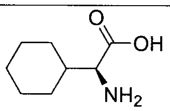
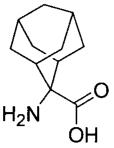
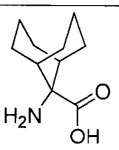
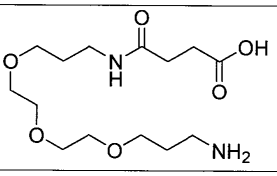
【０１８９】

好ましくは本発明のコンジュゲートの構築物で使用される、非天然アミノ酸の例は、表２で確認されるそれらの略語または名称によって識別される。

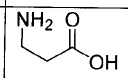
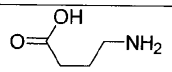
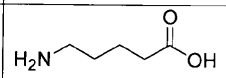
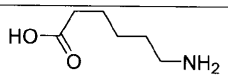
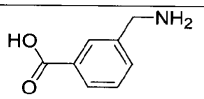
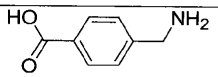
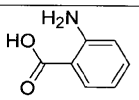
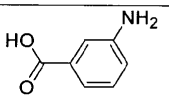
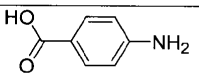
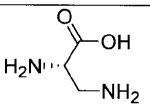
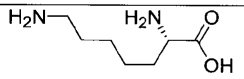
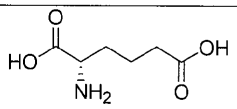
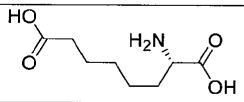
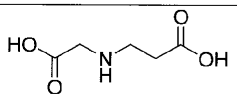
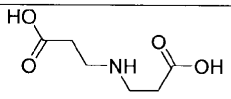
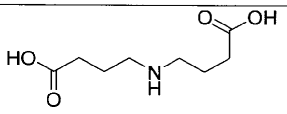
【０１９０】

【表３Ａ】

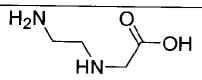
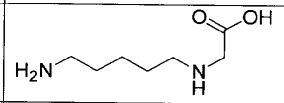
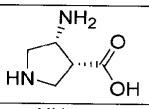
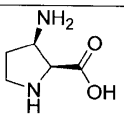
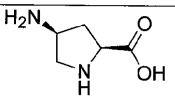
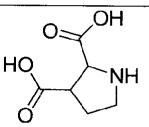
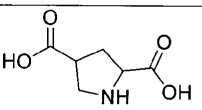
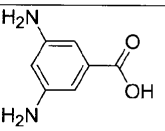
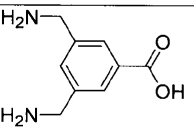
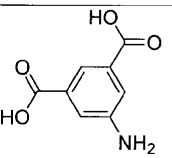
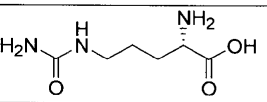
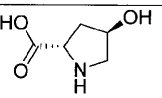
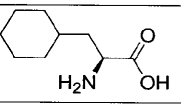
表 2:

名称	構造	略語
ピログルタミン酸		pyroGlu
アミノ(ピペリジニル)酢酸		Gly(PipAm)
1,4-ジアミノ酪酸		Dab
4-グアニジルフェニルアラニン		Phe(4-Gu)
2,5-ジメチルチロシン		Dmt
tertブチルグリシン		Tle
neo-トリプトファン		neo-Trp
シクロヘキシルグリシン		Chg
2-アミノ-2-アダマンタンカルボン酸		
9-アミノ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸		
N-(3-{2-[2-(3-アミノ-プロポキシ)-エトキシ]-エトキシ}-プロピル)-スクシンアミド酸		Ttds

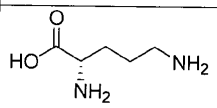
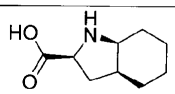
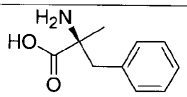
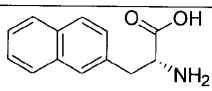
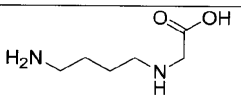
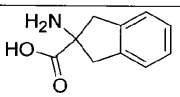
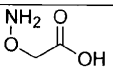
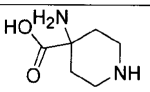
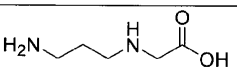
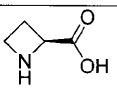
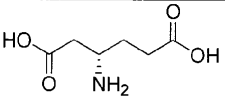
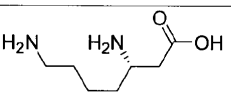
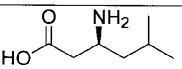
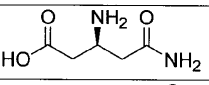
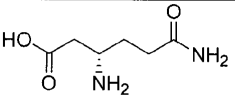
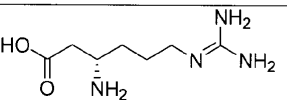
【表３Ｂ】

名称	構造	略語
β-アラニン		Bal
γ-アミノ酪酸		GABAまたはGab
アミノペンタン酸		
アミノヘキサン酸		Ahx
3-アミノメチル-安息香酸		
4-アミノメチル-安息香酸		
アントラニル酸		
3-アミノ安息香酸		
4-アミノ安息香酸		
1,3-ジアミノプロピオン酸		DapまたはDpr
ホモリシン		
2-アミノアジピン酸		
α-アミノスベリン酸		
N-カルボキシメチル-β-アラニン		
3(2-カルボキシエチルアミノ)プロパン酸		
4,4-ビス(N,N-二酪酸)		

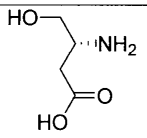
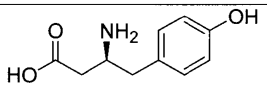
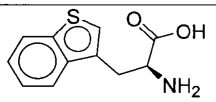
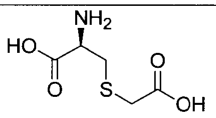
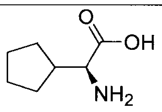
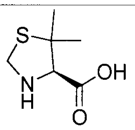
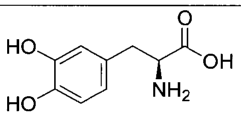
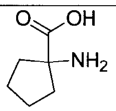
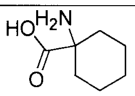
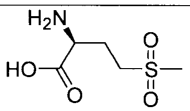
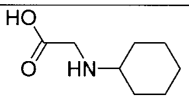
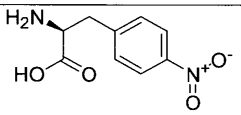
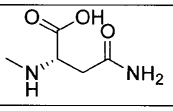
【表３Ｃ】

名称	構造	略語
N-(2-アミノエチル)グリシン		
N-(5-アミノペンチル)-グリシン		
4-アミノ-3-ピロリジンカルボン酸		
3-アミノ-プロリン		
4-アミノ-プロリン		
2,3-ジカルボキシピロリジン		
ピロリジン-2,4-ジカルボキシレート		
3,5-ジアミノ安息香酸		
3,5-ビス-アミノメチル-安息香酸		
5-アミノイソフタル酸		
シトルリン		Cit
ヒドロキシプロリン		Hyp
シクロヘキシルアラニン		Cha

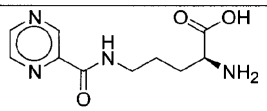
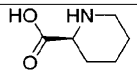
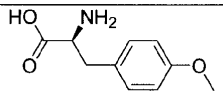
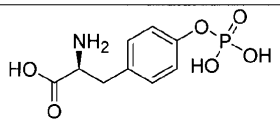
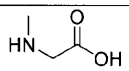
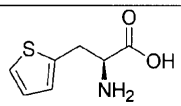
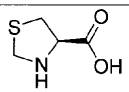
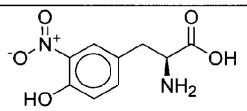
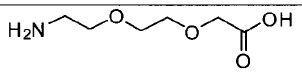
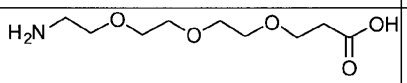
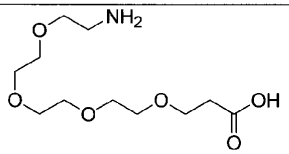
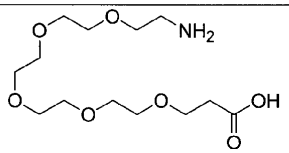
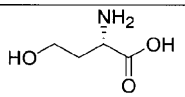
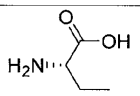
【表３Ｄ】

名称	構造	略語
オルニチン		Orn
オクタヒドロインドール-2-炭酸		Oic
α-メチル-L-フェニルアラニン		Amf
D-2-ナフチルアラニン		nal
N-(4-アミノブチル)-グリシン		
2-アミノインダン-2-カルボン酸		
アミノオキシ酢酸		
1-アミノ-(4-N-ピペリジニル)カルボン酸		
N-(3-アミノプロピル)-グリシン		
D-アゼチジン-2-カルボン酸		
β-ホモグルタミン酸		
β-ホモリシン		
β-ホモロイシン		
β-ホモアスパラギン		
β-ホモグルタミン		
β-ホモアルギニン		

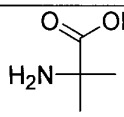
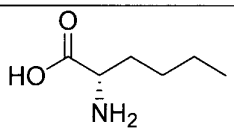
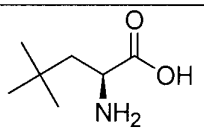
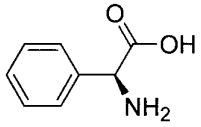
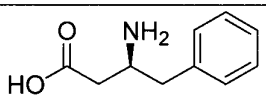
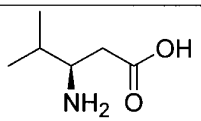
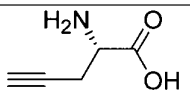
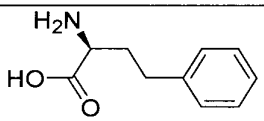
【表３Ｅ】

名称	構造	略語
β-ホモセリン		
β-ホモチロシン		
L-3-ベンゾチエニルアラニン		
カルボキシメチレンシステイン		
L-シクロペンチルグリシン		
5,5-ジメチル-D-チアゾリジン-4-カルボン酸		
3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン		
1-アミノ-シクロペンタン-1-カルボン酸		
1-アミノ-シクロヘキサン-1-カルボン酸		
L-メチオニン-スルホン		Moo
N-(シクロヘキシル)-グリシン		
4-ニトロフェニルアラニン		
N-メチル-アスパラギン		Nmn

【表３Ｆ】

名称	構造	略語
オルニチン-(ピラジン-カルボキシレート)		
ピペコリン酸		
L-チロシンメチルエーテル		
L-ホスホチロシン		
N-メチルグリシン		NmgまたはSar
L-2-チエニルアラニン		
D-チアゾリジン-4-カルボン酸		
3-ニトロ-L-チロシン		
[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-酢酸		
3-{2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-エトキシ}-プロピオン酸		
3-(2-{2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-エトキシ}-エトキシ)-プロピオン酸		
3-[2-(2-{2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-エトキシ}-エトキシ)-エトキシ]-プロピオン酸		
ホモセリン		Hse
2-アミノ酪酸		Abu

【表３Ｇ】

名称	構造	略語
2-アミノイソ酪酸		Aib
ノルロイシン		Nle
t-ブチルアラニン		Npg
フェニルグリシン		Phg
β-ホモフェニルアラニン		
β-ホモバリン		
2-プロパルギルグリシン		
L-ホモフェニルアラニン		

【０１９１】

本明細書で提供されているペプチドのアミノ酸配列は、当業者には理解されるように、典型的なペプチド配列形式で示されている。例えば、従来型アミノ酸の３文字記号もしくは１文字記号、または追加のビルディングブロックに関する略語を含む記号は、ペプチド配列内の特定の位置におけるアミノ酸またはビルディングブロックの存在を示す。それぞれの非従来型アミノ酸またはビルディングブロックに関する記号は、ハイフンによって、配列の次のおよび／前のアミノ酸またはビルディングブロックに関する記号に接続されている。隣接するビルディングブロックは、化学結合（典型的には、アミド結合またはチオエーテル結合）によって連結されている。化学結合の形成は、隣接するアミノ酸の左側に位置する場合（例えば、Ｐｈｅ－隣接アミノ酸）、アミノ酸の１－カルボキシル基からヒドロキシル基を除去し、また、隣接するアミノ酸の右側に位置する場合（例えば、隣接アミノ酸－Ｐｈｅ）、アミノ酸のアミノ基から水素を除去する。両修飾は、同じアミノ酸に適用することができ、また、明示的に例示したハイフンのないアミノ酸配列中に存在する隣接する従来型アミノ酸に適用され得ることも理解されたい。アミノ酸がアミノ酸側鎖中に２個以上のアミノ基および／またはカルボキシ基を含有する場合、このアミノ酸のすべての配向が原則的に可能であり、そうでない場合には好ましい配向が明示的に特定される。

【０１９２】

非従来型アミノ酸については、最初の文字がＣ－α－原子の立体化学を示す、３文字の記号を使用した。例えば、大文字の最初の文字はアミノ酸のＬ型がペプチド配列中に存在することを示し、小文字の最初の文字は対応するアミノ酸のＤ型がペプチド配列中に存在することを示す。１文字記号を使用する場合、小文字はＤ－アミノ酸を表し、大文字はＬ－

アミノ酸を表す。逆の指示がない限り、アミノ酸配列は、本明細書においてＮ－末端方向からＣ－末端方向に示されている。

【０１９３】

本明細書で記載した本発明のいくつかのコンジュゲートのＣ末端は、ＯＨ、NH_2またはハイフンを介してＣ－末端アミノ酸記号に連結されている特定の末端アミンに関する略語を包含することによって明示的に示されている。本明細書に記載のいくつかのペプチドのＮ－末端は、水素（遊離Ｎ－末端の場合）または酢酸のＡｃのような特定の末端カルボン酸もしくはハイフンを介してＮ－末端アミノ酸記号に連結されている他の化学基または化学基の構造式に関する略語を包含することによって明示的に示されている。

【０１９４】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、ＮＴＲ１に対するアンタゴニストは、ニューロテンシンなどのＮＴＲ１上のリガンドの活性を阻害し、より詳しくは、リガンドのＮＴＲ１への結合から生じる受容体介在効果を阻害する化合物である。より好ましくは、ＮＴＲ１に対するアンタゴニストはＮＴＲ１に結合している。

【０１９５】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、エフェクターは、疾患の診断および／または治療のそれぞれにおいて診断上および治療上有効な化合物である。

【０１９６】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、診断上有効な化合物は、疾患の診断に好適または有用な化合物である。

【０１９７】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、診断用薬または診断上有効な薬剤は、疾患の診断に好適または有用である化合物である。

【０１９８】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、治療上有効な化合物は、疾患の処置に好適または有用である化合物である。

【０１９９】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、治療薬または治療上有効な薬剤は、疾患の処置に好適または有用である化合物である。

【０２００】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、セラグノスティクス上有効な化合物は、疾患の診断および治療の両方に好適または有用である化合物である。

【０２０１】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、セラグノスティクス薬またはセラグノスティクス上有効な薬剤は、疾患の診断および治療の両方に好適または有用である化合物である。

【０２０２】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、セラグノスティクスは、疾患の診断および治療を併用する方法であり；好ましくは、セラグノスティクスで使用される併用型の診断および治療上有効な化合物は放射性標識されている。

【０２０３】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、疾患の処置は、疾患の処置および／または予防である。

【０２０４】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、ニューロテンシン受容体関連疾患は、ニューロテンシン受容体発現細胞およびニューロテンシン受容体発現組織がそれぞれ、疾患および／または疾患の症状の原因であるか、疾患の根底にある病理学の一部である疾患である。好ましくは疾患の処置、処置すること、および／または治療との関連で使用される場合の疾患の実施形態において、細胞、組織および病理のそれぞれに影響を及ぼすことは、疾患および／または疾患の症状の手当、処置または改善をもたらす。好まし

くは、疾患の診断および／または診断することの関連で使用された場合の疾患の実施形態において、ニューロテンシン受容体発現細胞および／またはニューロテンシン受容体発現組織を標識化することにより、健全な細胞もしくはニューロテンシン受容体非発現細胞および／または健全な組織もしくはニューロテンシン受容体非発現組織から前記細胞および／または前記組織を識別または区別することができる。より好ましくは、こうした識別または区別は、それぞれ、前記の診断および診断することの基礎を形成する。それらの実施形態において、標識するとは、検出可能な標識のニューロテンシン受容体発現細胞および／またはニューロテンシン受容体発現組織との直接的または間接的な相互作用を意味し；より好ましくは、こうした相互作用は、標識またはかかる標識を担持する化合物のニューロテンシン受容体との相互作用に関与し、またはそれに基づく。

【０２０５】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、ニューロテンシン受容体１（ＮＴＲ１）関連疾患は、ＮＴＲ１発現細胞およびＮＴＲ１発現組織がそれぞれ、疾患および／または疾患の症状の原因であるか、疾患の根底にある病理学の一部である疾患である。好ましくは疾患の処置、処置すること、および／または治療との関連で使用される場合の疾患の実施形態において、細胞、組織および病理のそれぞれに影響を及ぼすことは、疾患および／または疾患の症状の手当、処置または改善をもたらす。好ましくは疾患の診断および／または診断することの関連で使用された場合の疾患の実施形態において、ＮＴＲ１発現細胞および／またはＮＴＲ１発現組織を標識化することにより、健全な細胞もしくはＮＴＲ１非発現細胞および／または健全な組織もしくはＮＴＲ１非発現組織から前記細胞および／または前記組織を識別または区別することができる。より好ましくは、こうした識別または区別は、それぞれ、前記の診断および診断することの基礎を形成する。それらの実施形態において、標識するとは、検出可能な標識のＮＴＲ１発現細胞および／またはＮＴＲ１発現組織との直接的または間接的な相互作用を意味し；より好ましくは、こうした相互作用は、標識またはかかる標識を担持する化合物のＮＴＲ１受容体との相互作用に関与し、またはそれに基づく。

【０２０６】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、標的細胞はＮＴＲ１を発現する細胞であり、疾患および／または疾患の症状の原因であるか、疾患の根底にある病理学の一部である細胞である。

【０２０７】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、非標的細胞は、ＮＴＲ１を発現しない細胞であり、ならびに／または疾患および／もしくは疾患の症状の原因でないか、疾患の根底にある病理学の一部でない細胞である。

【０２０８】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、適応症は医学上の適応症である。

【０２０９】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、標的は、標的分子または標的化構造である。

【０２１０】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、細胞は、このような細胞がこのような疾患または適応症に罹患している組織および／もしくは臓器の一部であるか、またはその一部を形成する場合、あるいは、このような細胞が疾患または適応症を引き起こしている場合、あるいは、細胞は疾患細胞である場合に、疾患または適応症に関与しており、ここで、好ましくは、このような疾患細胞は疾患または適応症を引き起こしているか、あるいは、疾患細胞はこのような疾患または適応症に罹患している組織および／または臓器の一部であるか、またはその一部を形成する。

【０２１１】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、「連結を介在する」という用

語は、連結または連結の一種が、好ましくは２つの成分の間の連結を確立することを意味する。好ましい実施形態において、連結および連結の種類は、本明細書に定義されているとおりである。

【０２１２】

本出願において、例えば１～４のように、小さい整数と大きい整数によって示された範囲が言及されている点において、こうした範囲は、小さい整数、大きい整数、および小さい整数と大きい整数の間の任意の整数の表現である。その限りにおいて、この範囲は、実際、前記整数の個別に列挙した記述である。前記の例において、１～４の範囲は、したがって、１、２、３および４を意味する。

【０２１３】

好ましくは、本発明の用語のコンジュゲートと本発明の化合物は、同義で使用される。

【０２１４】

本発明のコンジュゲートは、一般式（１）

［ＴＭ１］－［ＡＤ１］－［ＬＭ］－［ＡＤ２］－［ＴＭ２］　（１）

［式中、

ＴＭ１は、第１の標的化成分であり、ここで、第１の標的化成分は第１の標的に結合可能であり、

ＡＤ１は、第１のアダプター成分であるか、または非存在であり、

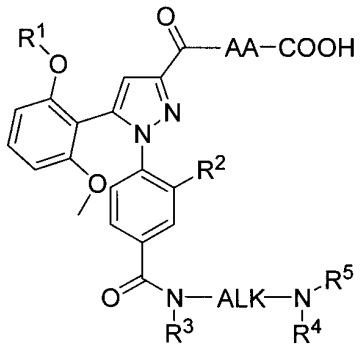
ＬＭは、リンカー成分であるか、または非存在であり、

ＡＤ２は、第２のアダプター成分であるか、または非存在であり、

ＴＭ２は、第２の標的化成分であり、ここで、第２の標的化成分は第２の標的に結合可能であり；

ここで、第１の標的化成分および／または第２の標的化成分は、式（２）の化合物：

【化３７】



(2)

［式中、

Ｒ１は、水素、メチルおよびシクロプロピルメチルからなる群から選択され；

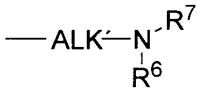
ＡＡ－ＣＯＯＨは、２－アミノ－２－アダマンタンカルボン酸、シクロヘキシルグリシンおよび９－アミノ－ビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボン酸からなる群から選択されるアミノ酸であり；

Ｒ２は、（Ｃ１～Ｃ６）アルキル、（Ｃ３～Ｃ８）シクロアルキル、（Ｃ３～Ｃ８）シクロアルキルメチル、ハロゲン、ニトロおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され；

ＡＬＫは、（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであり；

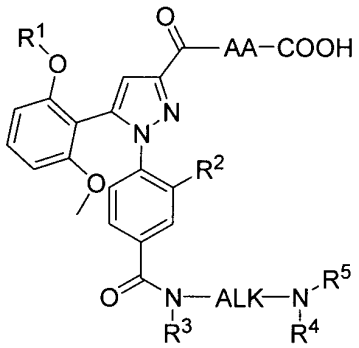
Ｒ３、Ｒ４およびＲ５は、それぞれ独立して、水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され、但し、Ｒ３、Ｒ４およびＲ５の１つは次式（３）

【化３８】



(3)

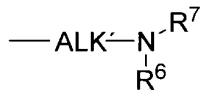
［式中、
ＡＬＫ’は、（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであり；
Ｒ６は、水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され；
Ｒ７は、結合である］
のものである］
である］
を含む。
【０２１５】
このような一般式に基づき、本発明のコンジュゲートは、下記において概説した（Ｉ）から（ＶＩＩ）の実施形態：
［ＴＭ１］－［ＡＤ１］－［ＬＭ］－［ＡＤ２］－［ＴＭ２］　（Ｉ）；
［ＴＭ１］－［ＬＭ］－［ＡＤ２］－［ＴＭ２］　（ＩＩ）；
［ＴＭ１］－［ＡＤ２］－［ＴＭ２］　（ＩＩＩ）；
［ＴＭ１］－［ＴＭ２］　（ＩＶ）；　（ＩＶ）
［ＴＭ１］－［ＡＤ１］－［ＬＭ］－［ＴＭ２］　（Ｖ）；
［ＴＭ１］－［ＡＤ１］－［ＴＭ２］　（ＶＩ）；および
［ＴＭ１］－［ＬＭ］－［ＴＭ２］　（ＶＩＩ）；
などの様々な実施形態において実現することができ、
式中、それぞれおよび任意の場合において、
ＴＭ１は、第１の標的化成分であり、ここで、第１の標的化成分は第１の標的に結合可能であり、
ＡＤ１は、第１のアダプター成分であり、
ＬＭは、リンカー成分であり、
ＡＤ２は、第２のアダプター成分であり、
ＴＭ２は、第２の標的化成分であり、ここで、第２の標的化成分は第２の標的に結合可能であり；
ここで、第１の標的化成分および／または第２の標的化成分は、式（２）の化合物：
【化３９】



(2)

［式中、
Ｒ１は、水素、メチルおよびシクロプロピルメチルからなる群から選択され；
ＡＡ－ＣＯＯＨは、２－アミノ－２－アダマンタンカルボン酸、シクロヘキシルグリシン

および９－アミノ－ビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボン酸からなる群から選択されるアミノ酸であり；
Ｒ２は、（Ｃ１～Ｃ６）アルキル、（Ｃ３～Ｃ８）シクロアルキル、（Ｃ３～Ｃ８）シクロアルキルメチル、ハロゲン、ニトロおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され；
ＡＬＫは、（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであり；
Ｒ３、Ｒ４およびＲ５は、それぞれ独立して、水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され、但し、Ｒ３、Ｒ４およびＲ５の１つは次式（３）
【化４０】



(3)

［式中、
ＡＬＫ’は、（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであり；
Ｒ６は、水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され；
Ｒ７は、結合である］
である。
【０２１６】
また本明細書に開示されているように、リンカー成分ＬＭは、実施形態において、下記の一般式：
－［Ｘ］ａ－［Ｙ］－［Ｚ］ｂ－　（ＶＩＩＩ）
［式中、
［Ｘ］ａは、ａ個のビルディングブロックで形成されているビルディングブロック成分であり、
［Ｙ］は、分枝成分であるか、または非存在であり、
［Ｚ］ｂは、ｂ個のビルディングブロックで形成されているビルディングブロック成分であり、
ここで、ａおよびｂは、個々に独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９および２０の任意の整数であり、但し、ａ＋ｂは、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、１または０である］
のものである。
【０２１７】
それに照らして、リンカー成分ＬＭの実施形態（ＶＩＩＩ）から（ＸＶ）は、
－［Ｘ］ａ－［Ｙ］－［Ｚ］ｂ－　（ＶＩＩＩ）、
－［Ｘ］ａ－［Ｙ］　（ＩＸ）、
－［Ｘ］ａ　（Ｘ）、
－［Ｘ］ａ－［Ｚ］ｂ－　（ＸＩ）、
－［Ｙ］－［Ｚ］ｂ－　（ＸＩＩ）、
－［Ｘ］ａ－［Ｚ］ｂ－　（ＸＩＩＩ）、
－［Ｙ］－　（ＸＩＶ）、および
－［Ｚ］ｂ－　（ＸＶ）
のとおりであり、
［Ｘ］ａは、「ａ個」のビルディングブロックＸで形成されているビルディングブロック成分であるか、または非存在であり、
［Ｙ］は、分枝成分であるか、または非存在であり、
［Ｚ］ｂは、「ｂ個」のビルディングブロックＺで形成されているビルディングブロック成分であるか、または非存在であり、
ここで、「ａ」および「ｂ」は、個々に独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８

、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９および２０の任意の整数であり、但し、ａ＋ｂは、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、１または０であり、好ましくは「ａ」および「ｂ」は、個々に独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０の任意の整数であり、より好ましくは、０、１、２、３、４および５の任意の整数である。

【０２１８】

本明細書に開示されているリンカー成分の任意の実施形態、特に本明細書に開示されているリンカー成分（ＶＩＩＩ）から（ＸＶ）の実施形態は、本発明のコンジュゲートのいずれかの実施形態において、特に本明細書に開示されている本発明のコンジュゲートの実施形態（Ｉ）から（ＶＩＩ）において実現することができることは本発明の範囲内である。

【０２１９】

本発明のコンジュゲートの様々な成分が連結によって相互に連結または接続されることは、当業者には理解されよう。こうした連結は、典型的には、式（１）のような本発明のコンジュゲートの式において、または本発明のコンジュゲートの実施形態（Ｉ）から（ＶＩＩ）において、またはリンカー成分の実施形態（ＶＩＩＩ）から（ＸＶ）において、「－」により示されている。

【０２２０】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、連結は、２つの独立した成分とビルディングブロックの少なくとも２つの原子のそれぞれ相互の結合である。このような成分は、第１の標的化成分ＴＭ１、第１のアダプター成分ＡＤ１、リンカー成分ＬＭ、第２のアダプター成分ＡＤ２、第２の標的化成分ＴＭ２、第３のアダプター成分ＡＤ３およびエフェクター成分ＥＭ、ならびにビルディングブロック成分Ｘ、ビルディングブロック成分Ｚ、およびビルディングブロック成分Ｙである。好ましい連結は、化学結合または複数の化学結合である。より好ましくは、化学結合は共有結合または複数の化学結合である。最も好ましくは、連結は共有結合または配位結合である。好ましくは本明細書で使用される場合、配位結合の実施形態は、金属がキレート剤によって結合される場合に実現される結合または結合群である。結合される原子の種類およびそれらの原子の環境に応じて、様々な種類の連結が生じる。連結のこれらの種類は、連結によって生じる原子配置の種類により定義される。例えば、第一級アミノまたは第二級アミノを含む成分とカルボン酸を含む成分との連結によって、アミドと称する連結（これはアミド結合、－ＣＯ－Ｎ－、－Ｎ－ＣＯ－とも呼ばれる）が得られる。イソチオシアネートを含む成分と第一級アミノまたは第二級アミノを含む成分との連結によってチオ尿素（これはチオ尿素結合、－Ｎ－ＣＳ－Ｎ－とも呼ばれる）が得られ、ハロゲン原子を含む成分とスルフヒドリル（ＳＨ）を含む成分との連結によってチオエーテル（これはまたチオエーテル結合、－Ｓ－とも呼ばれる）が得られることは、当業者には認識されよう。

【０２２１】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、アミン結合は、Ｎ原子がＣ原子に結合されている連結である（－Ｎ－Ｃ－）。アミン結合の特定のタイプは、Ｎ原子が脂肪族Ｃ原子に結合されているものであり、こうした連結はまたアルキルアミン結合とも呼ばれる（－Ｎ－Ｃａｌｋ－）。一実施形態において、アルキルアミン結合は、還元条件下で、または後続の還元により、第一級または第二級アミノ基を含む成分をアルデヒド基またはケトン基を含む成分と反応させることによって形成される。

【０２２２】

実施形態において、複数の化学結合を有する連結は、トリアゾール結合とも呼ばれるトリアゾールであり、トリアゾール、好ましくは１，２，３－トリアゾールは２つの成分を連結している。一実施形態において、トリアゾール結合は、触媒を用いて、または触媒を用いることなく、好ましくは銅塩により、アジドを含む成分を、アルキンを含む成分と反応させることによって形成される。

【０２２３】

いくつかの異なる技術的で機構的な代案が、特定のタイプの連結、例えばアミド結合を実現するために存在することは当業者には理解されよう。この場合、通常、特定試薬が少なくとも１つの成分、例えばカルボン酸の活性化に使用される。活性エステルまたはハロゲン化カルボン酸のようなこれらの活性種は、場合によっては、使用前に単離および／または精製される；あるいは、こうした活性種は、単離および／または精製が行われることなく、その場で形成され、直ちに反応される。

【０２２４】

実施形態において、好ましくは本明細書で使用される場合、「連結を介在する」という用語は、連結または連結のタイプが確立されること、好ましくは２つの成分の間の連結であることを意味する。好ましい実施形態において、連結および連結のタイプは本明細書で定義したとおりである。

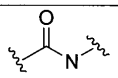
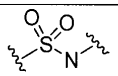
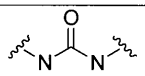
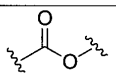
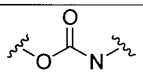
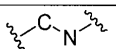
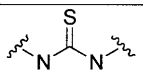
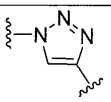
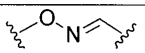
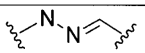
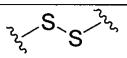
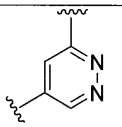
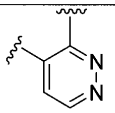
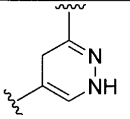
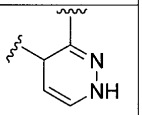
【０２２５】

本発明のコンジュゲートおよび特徴的なタイプの原子配置に関して好ましく使用される連結の非限定的なリストを表３に示す。

【０２２６】

【表４】

表 3:

連結	特有の原子配置
アミド結合	
スルホンアミド結合	
尿素結合	
チオエーテル結合	
エーテル結合	
エステル結合	
カルバメート結合	
アミン結合	
チオ尿素結合	
トリアゾール結合	
オキシム結合	
ヒドラゾン結合	
ジスルフィド結合	
ピラジン結合	 または 
ジヒドロ-ピラジン結合	 または  および異性体

【０２２７】

第一級アミノまたは第二級アミノ、カルボン酸、活性化カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、スルフヒドリル、ヒドロキシル、スルホン酸、活性化スルホン酸、メシレートもしくはトシレートのようなスルホン酸エステル、Ｍｉｃｈａｅｌアクセプター、トランスシクロオクテンのような歪みアルケン、イソシアネート、イソチオシアネート、アルデヒド、ケトン、アミノオキシ、ヒドラジド、ヒドラジン、アジド、アルキンおよびテトラジンは、本発明のコンジュゲートの実施形態において使用される、成分間の連結の形成に利用されまたは適している反応基および官能基である。

【０２２８】

好ましくは本明細書で使用される場合、用語「活性化カルボン酸」は、Ｘが脱離基である、一般式－ＣＯ－Ｘを有するカルボン酸基を意味する。例えば、カルボン酸基の活性化形態としては、限定するものではないが、塩化アシル、対称または非対称無水物、およびエステルが挙げられる。いくつかの実施形態において、活性化カルボン酸基は、脱離基としてペンタフルオロフェノール、ニトロフェノール、ベンゾトリアゾール、アザベンゾトリアゾール、チオフェノールまたはＮ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）を有するエステルである。

【０２２９】

好ましくは本明細書で使用される場合、用語「活性化スルホン酸」は、Ｘが脱離基である、一般式－SO_2－Ｘを有するスルホン酸基を意味する。例えば、スルホン酸の活性化形態としては、限定するものではないが、塩化スルホニルまたはスルホン酸無水物が挙げられる。いくつかの実施形態において、活性化スルホン酸基は、脱離基としての塩化物を有する塩化スルホニルである。

【０２３０】

好ましくは本明細書で使用される場合、用語「Ｍｉｃｈａｅｌアクセプター」は、最小の特徴的構造（３２）

【化４１】



(32);

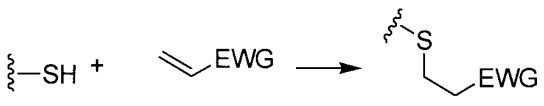
［式中、ＥＷＧは、電子吸引基、例えば－ＣＮ、－NO_2、－ＣＯ－Ｒ’、ＣＯ－ＯＲ’、－SO_2－Ｒ’である］

を含む電子不足基で置換されているオレフィンを意味する。

【０２３１】

「Ｍｉｃｈａｅｌアクセプター」は、

【化４２】



(33)

のように例示されるとおり、付加反応において求核試薬、特にスルフヒドリル基と反応させることができる。

【０２３２】

例えば、Ｍｉｃｈａｅｌアクセプターとしては、限定するものではないが、α，β－不飽和ニトリル、α，β－不飽和ニトロ化合物、α，β－不飽和アルデヒド、α，β－不飽和ケトン、およびα，β－不飽和カルボン酸誘導体が挙げられる。好ましい実施形態において、Ｍｉｃｈａｅｌアクセプターはマレイミド基である。

【０２３３】

連結の概念：

２つの成分の間に連結を成形する際の本発明の基礎となる基本概念は、好ましくは、２つの成分、すなわち、第１の成分および第２の成分が相補的反応基を備えており、好ましくは、第１の成分は第１の反応基を提供し、第２の成分は第２の反応基を提供することである。反応基を反応させた場合、反応基またはその反応生成物、ひいては最終的には２つの成分が少なくとも１つの共有結合によって互いに連結され、ある種の連結を形成する。形成された連結の性質は、当業者には理解されるように、連結の形成に関与する反応基に依存する。原則的に、任意の反応基は任意の２つの成分によって提供され得ることは、当業者には理解されよう。言いかえると、第１の反応基は、第１の成分または第２の成分のいずれかによって提供され得るが、但し、第２の反応基は第２の成分または第１の成分のい

ずれかによって提供されることが条件であり、いずれの場合にも、必要な反応基は、連結が形成されるように、それぞれ存在するか、または形成される。第１の成分および第２の成分の化学的性質に応じて、他方では第１の成分および第２の成分の間の連結の形成に関与する反応基に応じて、反応基のいくつかのタイプが第１の成分または第２の成分によって好ましくは提供されることは当業者には理解されよう。

【０２３４】

本発明のいくつかの実施形態において、本発明のコンジュゲートが実施形態において実現され得る、連結の形成に使用される反応基の例を表４にまとめている。しかし、本発明のコンジュゲートが実施形態において実現され得る連結は、表４のものに限定されないこと、またこうした連結を形成する反応基にも限定されないことは、当業者には理解されよう。

【０２３５】

【表５】

表 4:

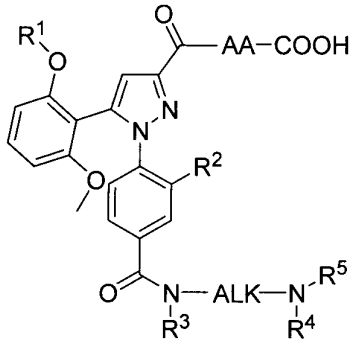
第 1 の反応基	第 2 の反応基	連結(のタイプ)
アミノ	カルボン酸	アミド結合
アミノ	活性化カルボン酸	アミド結合
カルボン酸	アミノ	アミド結合
スルフヒドリル	Michael アクセプター(例えばマレイミド)	チオエーテル結合
ブロモ	スルフヒドリル	チオエーテル結合
アミノオキシ	アルデヒド	オキシム結合
イソチオシアネート	アミノ	チオ尿素結合
ヒドロキシル	カルボン酸	エステル結合
アジド	アルキン	トリアゾール結合
スルフヒドリル	スルフヒドリル	ジスルフィド結合
スルフヒドリル	2-ピリジン-ジスルフィド	ジスルフィド結合
アミノ	アルデヒド	アルキルアミン結合

【０２３６】

ＴＭ１

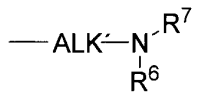
本発明のコンジュゲートは、本明細書に開示されているその様々な実施形態において、少なくとも１つの式（２）の化合物

【化４３】



(2)

［式中、
Ｒ１は、水素、メチルおよびシクロプロピルメチルからなる群から選択され；
ＡＡ－ＣＯＯＨは、２－アミノ－２－アダマンタンカルボン酸、シクロヘキシルグリシンおよび９－アミノ－ビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボン酸からなる群から選択されるアミノ酸であり；
Ｒ２は、（Ｃ１～Ｃ６）アルキル、（Ｃ３～Ｃ８）シクロアルキル、（Ｃ３～Ｃ８）シクロアルキルメチル、ハロゲン、ニトロおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され；
ＡＬＫは、（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであり；
Ｒ３、Ｒ４およびＲ５は、それぞれ独立して、水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され、但し、Ｒ３、Ｒ４およびＲ５の１つは次式（３）
【化４４】



(3)

［式中、
ＡＬＫ’は、（Ｃ２～Ｃ５）アルキリデンであり；
Ｒ６は、水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され；
Ｒ７は、結合である］
のものである］
を含む。
【０２３７】
本発明のコンジュゲートの一実施形態において、その実施形態のいずれかにおける化合物の（２）は、標的化成分ＴＭ１として本発明のコンジュゲート中に存在する。本発明のコンジュゲートのさらなる実施形態において、その実施形態のいずれかにおける式（２）の化合物は、標的化成分ＴＭ２として本発明のコンジュゲート中に存在する。本発明のコンジュゲートのまたさらなる実施形態において、その実施形態のいずれかにおける式（２）の化合物は、標的化成分ＴＭ１および標的化成分ＴＭ２として本発明のコンジュゲート中に存在する。本発明のコンジュゲートの後者の実施形態に関して、ＴＭ１として本発明のコンジュゲート中に存在する式（２）の化合物の実施形態は、ＴＭ２として本発明のコンジュゲート中に存在する式（２）の化合物の実施形態とは異なる。あるいは、ＴＭ１として本発明のコンジュゲート中に存在する式（２）の化合物の実施形態は、ＴＭ２として本発明のコンジュゲート中に存在する式（２）の化合物の実施形態と同一である。
【０２３８】
第１の標的化成分ＴＭ１または第２の標的化成分ＴＭ２のいずれかが式（２）の化合物で

あるという条件の下で、本発明のコンジュゲートが、その実施形態のいずれかにおいて、さらなる標的化成分を含むことは本発明の範囲内である。このようなさらなる標的化成分は、式（２）の化合物が、その実施形態のいずれかにおいて、標的化成分ＴＭ１として本発明のコンジュゲート中に存在する本発明のコンジュゲートのそれらの実施形態において第２の標的化成分ＴＭ２であり、またこのようなさらなる標的化成分は、式（２）の化合物が、その実施形態のいずれかにおいて、標的化成分ＴＭ２として本発明のコンジュゲート中に存在する本発明のコンジュゲートのそれらの実施形態において第１の標的化成分ＴＭ１である。

【０２３９】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、さらなる標的化成分は、好ましくは、抗体（Ｂｏｏｋ：Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｃａｒｅｌ Ｊ．ｖａｎ Ｏｓｓ ａｎｄ Ｍａｒｃ Ｈ．Ｖ．ｖａｎ Ｒｅｇｅｎｍｏｒｔｅｌ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９９４）、抗原結合性抗体断片（Ｍｏｒａｎ，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，２０１１，２９，５－６）、（Ｐｅｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｎａｎｏｔｅｃｈｎｏｌ，２００７，２，７５１－７６０）、（Ｈｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｍａｒｋ Ｉｎｓｉｇｈｔｓ，２００８，３，４３５－４５１）、（Ｈｏｌｌｉｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，２００５，２３，１１２６－１１３６）、ラクダ科重鎖ＩｇＧ（ｈｃＩｇＧ）（Ｕｎｃｉｔｉ－Ｂｒｏｃｅｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅｒ Ｄｅｌｉｖ，２０１３，４，１３２１－１３３６）、（Ｄｅ Ｖｏｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｌ Ｔｈｅｒ，２０１３，１３，１１４９－１１６０）、（Ｖｉｎｃｋｅ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ，２０１２，９０７，１４５－１７６）、（Ｖｉｎｃｋｅ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ，２０１２，９１１，１５－２６）、軟骨魚（例えばサメ）ＩｇＮＡＲ抗体（Ｄｏｏｌｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｖ Ｃｏｍｐ Ｉｍｍｕｎｏｌ，２００６，３０，４３－５６）、タンパク質足場（Ｓｋｅｒｒａ，Ｊ Ｍｏｌ Ｒｅｃｏｇｎｉｔ，２０００，１３，１６７－１８７）、（Ｚｏｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ，２０１１，１６，２４６７－２４８５）、（Ｇｅｂａｕｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ，２００９，１３，２４５－２５５）、（Ｈｏｓｓｅ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ，２００６，１５，１４－２７）、標的結合性ペプチド（Ｚｈｏｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１３，２０，１９８５－１９９６）、（Ｂｏｏｈａｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１２，１９，３７９４－３８０４）、（Ａｏｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ Ｒｅｖ，２０１２，６４，１２２０－１２３８）、（Ｐｉｒｏｇｏｖａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｐｈａｒｍ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，２０１１，１２，１１１７－１１２７）、（Ｋｌｉｇｅｒ，Ｂｉｏｐｏｌｙｍｅｒｓ，２０１０，９４，７０１－７１０）、ペプチド様作用物質（Ａｖａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ Ｓｏｃ Ｒｅｖ，２０１４，４３，３５７５－３５９４）、（Ａｋｒａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１４）、（Ｈｒｕｂｙ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｔｏｘｉｃｏｌ，２０１３，５３，５５７－５８０）、（Ｔｏｍａｓｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ Ｓｏｃ Ｒｅｖ，２０１３，４２，１５６－１７２）、（Ｏｉｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｏｒｇ Ｂｉｏｍｏｌ Ｃｈｅｍ，２０１２，１０，５７２０－５７３１）、（Ｄｉｅｔｒｉｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｐｈａｒｍ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，２０１３，１４，５０１－５１２）、（Ｗｅｔｚｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｐｏｌｙｍｅｒｓ，２０１１，９６，５５６－５６０）、（Ｃｈｏｎｇｓｉｒｉｗａｔａｎａ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ，２０１１，５５，５３９９－５４０２）、（Ｌｉｓｋａｍｐ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍｂｉｏｃｈｅｍ，２０１１，１２，１６２６－１６５３）、ペプチド核酸（ＰＮＡ）（Ｇａｍｂａｒｉ，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｔｈｅｒ Ｐａｔ，２０１４，２４，２６７－２９４）、（Ｓｆｏｒｚａ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ，２０１４，１０５０，１４３－１５７）、（Ｃｏｒｒａｄｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｔｏｐ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１１，１１，１５３

５－１５５４）、（Ｎｉｅｌｓｅｎ，Ａｒｔｉｆ ＤＮＡ ＰＮＡ ＸＮＡ，２０１０，１，１）、（Ｎｉｅｌｓｅｎ，Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｄｉｖｅｒｓ，２０１０，７，７８６－８０４）、（Ｐｅｎｓａｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｌ Ｔｈｅｒ，２００７，７，１２１９－１２３２）、（Ｌｕｎｄｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖ Ｇｅｎｅｔ，２００６，５６，１－５１）、標的結合性ポリペプチドまたはタンパク質、標的結合性核酸分子、炭水化物（Ｂａｌａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒｓ（Ｂａｓｅｌ），２０１０，２，５９２－６１０）、脂質（Ｈｅｌｍｓ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒａｆｆｉｃ，２００４，５，２４７－２５４）、（Ｒｅｓｈ， Ｓｕｂｃｅｌｌ Ｂｉｏｃｈｅｍ，２００４，３７，２１７－２３２）、（Ｋｏｈｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｒｅｌｅａｓｅ，２０１４）および標的結合性小分子（Ｂｏｏｋ：Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ Ｖｏｌｕｍｅｓ １ ａｎｄ ２，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｍｕｋｕｎｄ Ｓ．Ｃｈｏｒｇｈａｄｅ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｈｏｂｏｋｅｎ，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ，２００６）、（Ｂｏｏｋ：Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ－Ｉｎ ｖｉｔｒｏ Ｍｅｔｈｏｄｓ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｚｈｅｎｇｙｉｎ Ｙａｎ ａｎｄ Ｇａｒｙ Ｗ．Ｃａｌｄｗｅｌｌ，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ，２００４）、（Ｂｏｏｋ：Ｔｈｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ａｃｔｉｏｎ，Ｒｉｃｈａｒｄ Ｂ．Ｓｉｌｖｅｒｍａｎ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ Ｌｔｄ．，Ｌｏｎｄｏｎ，１９９２）を含む群から選択される。本発明のコンジュゲートを形成している、または本発明のコンジュゲートに含有されている上記のいずれかの、およびさらなる化合物は、このような化合物をそれぞれ調製および同定する方法のように当技術分野で公知であることは当業者には認識されよう。

【０２４０】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、抗体は、ポリクローナルまたはモノクローナル抗体である。本発明のコンジュゲートのさらなる実施形態において、抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、亜霊長類抗体マウス抗体または他の種、すなわち、ヒトおよびマウスとは異なる種由来の抗体である。

【０２４１】

本発明のコンジュゲートのさらなる実施形態において、抗原結合性抗体断片は、Ｆａｂ、Ｆａｂ$_2$、ｓｃＦｖ、二重特異性ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディおよびテトラボディを含む群から選択される。

【０２４２】

本発明のコンジュゲートのさらなる実施形態において、抗原結合性抗体は、ＩｇＧ、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＡ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２を含む群から選択される。

【０２４３】

本発明のコンジュゲートのさらなる実施形態において、ラクダ科重鎖ＩｇＧ（ｈｃＩｇＧ）は、完全長重鎖ＩｇＧとして、またはそれらの断片として存在し得る；このような断片は、ＶＨＨとして当技術分野で公知のナノボディであってもよい。

【０２４４】

本発明のコンジュゲートのさらなる実施形態において、軟骨魚ＩｇＮＡＲ抗体は、完全長ＩｇＮＡＲとして、またはそれらの断片として存在し得る；このような断片はｖＮＡＲであってもよい。実施形態において、軟骨魚はサメである。

【０２４５】

本発明のコンジュゲートのさらなる実施形態において、タンパク質足場は、分子認識用のタンパク質足場；天然に存在するタンパク質ドメインに由来するタンパク質足場；好ましくは、クモ、サソリ、イソギンチャク、昆虫、カエル、カタツムリ、ヘビおよび魚を含む群から選択される動物である毒性動物に由来するタンパク質足場；遺伝子組換えタンパク質足場；好ましくは、ブドウ球菌タンパク質ＡのＺドメインに基づくアフィボディ（ａｆｆｉｂｏｄｙ）（Ｎｏｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ，１９９５，８，６０

１－６０８）、（Ｎｏｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，１９９７，１５，７７２－７７７）、（Ｇｕｎｎｅｒｉｕｓｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ，１９９９，１２，８７３－８７８）、（Ｗｉｋｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ Ｄｅｓ Ｓｅｌ，２００４，１７，４５５－４６２）；免疫タンパク質ＩｍｍＥ７に基づく足場（Ｃｈａｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ，１９９６，９３，６４３７－６４４２）；チトクロームｂ５６２に基づく足場（Ｋｕ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ，１９９５，９２，６５５２－６５５６）；ペプチドα２ｐ８に基づく足場（Ｂａｒｔｈｅ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ，２０００，９，９４２－９５５）；アンキリンリピートに基づく足場（Ｍｏｓａｖｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ，２００２，９９，１６０２９－１６０３４）、（Ｂｉｎｚ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，２００４，２２，５７５－５８２）、（Ａｍｓｔｕｔｚ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ，２００５，２８０，２４７１５－２４７２２）；昆虫デフェンシンＡ（１ＩＣＡ２９）などの昆虫デフェンシンに基づく足場（Ｚｈａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，２００４，２５，６２９－６３５）；Ｋｕｎｉｔｚドメイン、好ましくはＢＰＴＩ／ＡＰＰＩに基づく足場（Ｒｏｂｅｒｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ，１９９２，８９，２４２９－２４３３）、（Ｒｏｂｅｒｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ，１９９２，１２１，９－１５）、（Ｄｅｎｎｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ，１９９４，２６９，２２１２９－２２１３６）、（Ｄｅｎｎｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ，１９９４，２６９，２２１３７－２２１４４）、（Ｓｔｏｏｐ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，２００３，２１，１０６３－１０６８）；好ましくはＲａｓ結合性タンパク質ＡＦ－６である、ＰＤＺドメインに基づく足場（Ｓｃｈｎｅｉｄｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，１９９９，１７，１７０－１７５）；キャリブドトキシンなどのサソリ毒に基づく足場（Ｖｉｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｐｏｌｙｍｅｒｓ，１９９８，４７，９３－１００）；フィブロネクチンＩＩＩ型ドメインに基づく足場（Ｋｏｉｄｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ，１９９８，２８４，１１４１－１１５１）、（Ｘｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ，２００２，９，９３３－９４２）；ＣＴＬＡ－４の細胞外ドメインに基づく足場（Ｎｕｔｔａｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ，１９９９，３６，２１７－２２７）、（Ｉｒｖｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ，２００１，２４８，３１－４５）；Ｍｉｎ－２３のようなノッティンに基づく足場（Ｓｏｕｒｉａｕ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００５，４４，７１４３－７１５５）；セルロース結合性ドメインに基づく足場（Ｌｅｈｔｉｏ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ，２０００，４１，３１６－３２２）；ネオカルチノスタチンに基づく足場（Ｈｅｙｄ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００３，４２，５６７４－５６８３）；ＣＢＭ４－２に基づく足場（Ｃｉｃｏｒｔａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ Ｄｅｓ Ｓｅｌ，２００４，１７，２１３－２２１）；テンダミスタット（ｔｅｎｄａｍｉｓｔａｔ）に基づく足場（ＭｃＣｏｎｎｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ，１９９５，２５０，４６０－４７０）、（Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ，２００３，１６，６５－７２）；好ましくはアポリポタンパク質Ｄに基づくアンチカリン（Ｇｅｂａｕｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ，２０１２，５０３，１５７－１８８）、（Ｇｅｂａｕｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ，２０１３，４２５，７８０－８０２）、（Ｖｏｇｔ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍｂｉｏｃｈｅｍ，２００４，５，１９１－１９９）；ビリン結合性タンパク質に基づく足場（Ｂｅｓｔｅ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ，１９９９，９６，１８９８－１９０３）；ＦＡＢＰに基づく足場（Ｌａｍｌａ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒ Ｐｕｒｉｆ，２００４，３３，３９－４７）、（Ｌａｍｌａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ，２００３，３２９，３８１－３８８）；ＤＡＲＰｉｎ（Ｗｅｉｄｌｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ，２０１３，１０，１５５－１６８）、（Ｓｔｕｍｐｐ ｅｔ ａｌ．，Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｔｏｄａｙ，２００８，１３，６９

５－７０１）、（Ｂｏｅｒｓｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，２０１１，２２，８４９－８５７）；およびアドネクチン（Ｌｉｐｏｖｓｅｋ，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ Ｄｅｓ Ｓｅｌ，２０１１，２４，３－９）を含む群から選択される。

【０２４６】

本発明のコンジュゲートのさらなる実施形態において、標的結合性ペプチドは、２から５０アミノ酸長を有するペプチド、３から４０アミノ酸長を有するペプチド（Ｍａｎｆｒｅｄｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２００６，１３，２３６９－２３８４）、５から３０アミノ酸長を有するペプチド（Ｈａｒｍａｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，２０１２，１６６，４－１７）、５から２０アミノ酸長を有するペプチド（Ｄｏｃｋａｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ，２０１４，２８９，１７３２－１７４１）、（Ｈｅｃｋｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ，２００７，４２６，４６３－５０３）、（Ｓｃｈｍｉｄ，Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ，２００８，２８６，６９－７４）；直鎖状ペプチド（Ｄｏｃｋａｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ，２０１４，２８９，１７３２－１７４１）、（Ｄｏｅｈｎ ｅｔ ａｌ．，ＩＤｒｕｇｓ，２００６，９，５６５－５７２）、環状ペプチド（Ｈｅｃｋｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ，２００７，４２６，４６３－５０３）、（Ｆｌｉｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｎ Ｙ Ａｃａｄ Ｓｃｉ，１９９３，６９６，４７－５３）、（Ｓｃｈｍｉｄ，Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ，２００８，２８６，６９－７４）；環状ペプチド（ジスルフィド、アミド、エステル、炭化水素、チオエーテルおよびトリアゾールの少なくとも１つの結合を環状部分に含むもの）（Ｒｏｘｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｆｕｔｕｒｅ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１２，４，１６０１－１６１８）、（Ｃｅｍａｚａｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｔｏｐ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１２，１２，１５３４－１５４５）、（Ｔａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ，２０１２，２８７，２７０２０－２７０２５）、（Ｗｈｉｔｅ ｅｔ ａｌ．，Ｏｒｇ Ｌｅｔｔ，２０１２，１４，２８９８－２９０１）、（Ｗｈｉｔｅ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｃｈｅｍ，２０１１，３，５０９－５２４）、（Ｇｅｎｔｉｌｕｃｃｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｐｈａｒｍ Ｄｅｓ，２０１０，１６，３１８５－３２０３）、（Ｏｖａｄｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ，２０１０，５，６５５－６７１）、（Ｎｅｓｔｏｒ，Ｃｕｒｒ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２００９，１６，４３９９－４４１８）、（Ｋｏｐｐ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｐｒｏｄ Ｒｅｐ，２００７，２４，７３５－７４９）、二環式ペプチド、三環式ペプチド、四環式ペプチド、五環式ペプチド（ＭａｃＬａｃｈｌａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ，１９９７，６０，３３７－３６２）、（Ｃｅｍａｚａｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｔｏｐ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１２，１２，１５３４－１５４５）、（Ｈｅｉｎｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ，２００９，５，５０２－５０７）、（Ｂａｅｒｉｓｗｙｌ ｅｔ ａｌ．，ＣｈｅｍＭｅｄＣｈｅｍ，２０１２，７，１１７３－１１７６）、遺伝学的にコードされているアミノ酸から構成されているペプチド（Ｂｅｒｎｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｒｅｖ Ｃｌｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ，２０１０，６，２９－３９）、（Ｄｏｃｋａｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ，２０１４，２８９，１７３２－１７４１）、非天然の、好ましくは天然に存在しないアミノ酸から構成されているペプチド（Ｗｅｉ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｐｈａｒｍ，２０１４）；遺伝学的にコードされている、非天然の、好ましくは天然に存在しないアミノ酸から構成されているペプチド（Ｒｈａｌｅｂ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，１９９２，２１０，１１５－１２０）、（Ｈｏｃｋ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，１９９１，１０２，７６９－７７３）、（Ｗｉｒｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，１９９１，１０２，７７４－７７７）、（Ｄｏｃｋａｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ，２０１４，２８９，１７３２－１７４１）、非タンパク質性成分とコンジュゲートされているペプチド（Ｇｕｓｋｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒａｐｙ，２０１０，３０，８０－９４）、リポペプチド（Ｇｒｏｓｓｍａｎ，Ｐｈａｒｍａｃｏｔ

ｈｅｒａｐｙ，２００９，２９，２５Ｓ－３２Ｓ）およびグリコペプチド（Ｍａｓｃｈａｕｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｐｈａｒｍ，２０１４，１１，５０５－５１５）を含む群から選択されるものである。

【０２４７】

本発明のコンジュゲートのさらなる実施形態において、標的結合性核酸分子は、アプタマー（Ｋａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖ Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｅｎｇ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，２０１３，１３１，１５３－１６９）、（Ｚｈｏｕ ｅｔ ａｌ．，Ｆｒｏｎｔ Ｇｅｎｅｔ，２０１２，３， ２３４）、（Ｊｅｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ，２００１，２８１，２３７－２４３）、（Ｓａｎｔｕｌｌｉ－Ｍａｒｏｔｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００３，６３，７４８３－７４８９）、（Ｒｏｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１２，７２，１３７３－１３８３）、（Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ，２００３，１００，９２２６－９２３１）、（Ｂｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎ Ｖｉｔｒｏ Ｃｅｌｌ Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ Ａｎｉｍ，１９９９，３５，５３３－５４２）、（Ｅｓｐｏｓｉｔｏ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，２０１１，６，ｅ２４０７１）、スピゲルマー（Ｖａｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｄｅｖｅｌ，２００３，６，２５３－２６１）、（Ｄａｒｉｓｉｐｕｄｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｐａｔｈｏｌ，２０１１，１７９，１１６－１２４）、（Ｈｏｅｌｌｅｎｒｉｅｇｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，２０１４，１２３，１０３２－１０３９）、（Ｓｃｈｗｏｅｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，２０１３，１２１，２３１１－２３１５）、リボザイム（Ｍｕｌｈｂａｃｈｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，２０１０，１０，５５１－５５６）、（Ｂａｌｋｅ ｅｔ ａｌ．，Ａｐｐｌ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，２０１４，９８，３３８９－３３９９）およびシュピーゲルチム（ｓｐｉｅｇｅｌｚｙｍ）（Ｗｙｓｚｋｏ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，２０１４，９，ｅ８６６７３）、（Ｗｙｓｚｋｏ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，２０１３，８，ｅ５４７４１）を含む群から選択される。

【０２４８】

本発明のコンジュゲートのさらなる実施形態において、標的結合性炭水化物分子は、炭水化物結合受容体に関する天然炭水化物リガンド（Ｙａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｒｅｖ Ｍｏｌ Ｍｅｄ，２００８，１０，ｅ１７）および非天然炭水化物リガンド（Ｒａｍｓｔｒｏｍ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍｂｉｏｃｈｅｍ，２０００，１，４１－４８）、（Ｌｉａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９９６，２７４，１５２０－１５２２）を含む群から選択される。

【０２４９】

本発明のコンジュゲートのさらなる実施形態において、標的結合性小分子は、ルールオブファイブを満たす標的結合性小分子（Ｌｉｐｉｎｓｋｉ，Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｔｏｘｉｃｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ，２０００，４４，２３５－２４９）、（Ｌｉｐｉｎｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ Ｒｅｖ，２００１，４６，３－２６）、（Ｌｉｐｉｎｓｋｉ， Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｔｏｄａｙ，２００３，８，１２－１６）およびルールオブファイブを満たさない標的結合性小分子を含む群から選択される。

【０２５０】

さらなる標的化成分によって認識される標的は、それが本発明のコンジュゲート内の第１の標的化成分ＴＭ１または第２の標的化成分ＴＭ２であるか否かにかかわらず、基本的に、さらなる標的化成分がこのような標的に結合することが可能であるという条件で、任意の標的であり得ることは当業者には理解されよう。特に、抗体、抗原結合性抗体断片、ラクダ科重鎖ＩｇＧ（ｈｃＩｇＧ）、軟骨魚（例えばサメ）ＩｇＮＡＲ抗体、タンパク質足場、標的結合性ペプチド、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、標的結合性ポリペプチドまたはタンパク質、および標的結合性核酸分子は、基本的に、当技術分野で公知の慣用の方法を使用することによって、任意の標的に対して、それぞれ同定および生成され得ることは当業者には理解されよう。

【０２５１】
本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能な標的は、任意の腫瘍学適応症において、好ましくは腫瘍、より好ましくは任意の腫瘍および／または癌疾患に関与する任意の適応症において、さらにより好ましくは、このような適応症に関与する疾患細胞などの任意の細胞において発現される標的であることは、本発明の範囲内である。
【０２５２】
本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能な標的は、ＮＴＲ陽性適応症において、好ましくは、疾患に関与する細胞および／または疾患細胞がＮＴＲを発現する疾患において発現される標的であることは、本発明の範囲内である。好ましい実施形態において、ＮＴＲ陽性適応症は、好ましくは、疾患に関与する細胞および／または疾患細胞がＮＴＲ１を発現する疾患における、ＮＴＲ１陽性適応症である。好ましい実施形態において、ＮＴＲ陽性適応症は、好ましくは、疾患に関与する細胞および／または疾患細胞がＮＴＲ２を発現する疾患における、ＮＴＲ２陽性適応症である。さらなる好ましい実施形態において、ＮＴＲ陽性適応症は、好ましくは、疾患に関与する細胞および／または疾患細胞がＮＴＲ１およびＮＴＲ２の両方を発現する疾患における、ＮＴＲ１およびＮＴＲ２陽性適応症である。
【０２５３】
本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能な標的は、適応症において、好ましくは腫瘍適応症において発現される標的であり、このような標的が当技術分野で公知の方法によって同定され得ることは、本発明の範囲内である。このような方法には、限定するものではないが、受容体オートラジオグラフィー（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，８１，３７６－３８６；Ｗａｓｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｎｕｃｌ Ｍｅｄ Ｍｏｌ Ｉｍａｇｉｎｇ，２０１４，４１，１１６６－１１７１）、免疫組織化学（Ｓｃｈｍｉｄｔ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００８，２８，１７１９－１７２４；Ｐａｔｓｅｎｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｈｅｐａｔｏｌ，２０１０，５２，３６２－３６９；Ｋｏｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｓｕｒｇ Ｐａｔｈｏｌ，２０１２，３６，２４２－２５２）、免疫細胞化学（Ｃｈｅｋｈｕｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐ Ｏｎｃｏｌ，２０１３，３５，１７４－１７９；Ｇｈｏｓｈ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｙｔｏｌ，２０１３，３０，１５１－１５５；Ｓｅｙｍｏｕｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｐａｔｈｏｌ，１９９０，９４，Ｓ３５－４０）、ＲＴ－ＰＣＲ（Ｂｅｒｎａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ，２００２，４８，１１７８－１１８５；Ｃｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９９９，５，２６７４－２６８１；Ｋａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｅｔ Ｃｙｔｏｇｅｎｅｔ，２００６，１６４，３２－３８；Ｐａｔｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００４，１０，７５１１－７５１９）、ｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（Ｃｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９９９，５，２６７４－２６８１；Ｋａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｅｔ Ｃｙｔｏｇｅｎｅｔ，２００６，１６４，３２－３８；Ｈｅｉｎｒｉｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｇｙｎｅｃｏｌ Ｃａｎｃｅｒ，２００４，１４，１０７８－１０８５）、フローサイトメトリー（Ｃｈｅｋｈｕｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐ Ｏｎｃｏｌ，２０１３，３５，１７４－１７９；Ｆｏｒｓｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ Ａ，２００７，７１，９４５－９５０；Ｇｏｏｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｌ Ｏｐｅｎ，２０１２，１，３２９－３４０）、およびＷｅｓｔｅｒｎ ｂｌｏｔ（Ｓｃｈｍｉｄｔ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００８，２８，１７１９－１７２４；Ｇｏｏｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｌ Ｏｐｅｎ，２０１２，１，３２９－３４０；Ｋｕｓａｇａｗａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９８，７７，９８－１０２）が含まれる。上記の方法を用いて分析される試料は、生検、外科的切除標本、循環性腫瘍細胞、血液、尿試料または糞便試料、綿棒標本および塗抹標本、痰に由来していてもよく、好ましくは、このような試料は、生検、外科的切除標本、循環性腫瘍細胞から得られる。また、これらの方法は、細胞、組織、臓器、腫瘍および／または適応症による、ＮＴＲ１およびＮＴＲ

２などの受容体の発現を含む、標的の発現の均一性および／または不均一性をそれぞれ検出および決定するのに適している。また、これらの方法は、細胞、組織、臓器、腫瘍および／または適応症による、ＮＴＲ１およびＮＴＲ２などの受容体の発現を含む、標的の密度をそれぞれ検出および決定するのに適している。

【０２５４】

本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能な標的は、少なくとも７５％以上、少なくとも５０％以上、少なくとも２５％以上、または少なくとも１０％以上の患者、好ましくは、疾患細胞、組織、臓器および／または適応症がＮＴＲを発現する、適応症、好ましくは腫瘍適応症において発現される標的であることは本発明の範囲内である。それらの実施形態において、ＮＴＲはＮＴＲ１である。さらなる実施形態において、ＮＴＲはＮＴＲ２である。またさらなる実施形態において、ＮＴＲはＮＴＲ１およびＮＴＲ２であり、すなわち、患者、好ましくは疾患細胞、組織、臓器および／または適応症はＮＴＲ１およびＮＴＲ２の両方を発現する。

【０２５５】

本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能である標的が、腫瘍、好ましくは患者のごく一部のみが罹患している腫瘍適応症のごく一部のみがＮＴＲ１を発現する適応症、好ましくは腫瘍適応症において発現される標的であることは本発明の範囲内である。好ましくは、腫瘍のごく一部とは腫瘍の約１０％以下である。また好ましくは、患者のごく一部とは患者の約１０％以下である。

【０２５６】

本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能である標的が、適応症、好ましくは腫瘍学適応症、より好ましくは腫瘍学に関連する任意の適応症において均一的に発現される標的であることは、本発明の範囲内である。それらの実施形態において、適応症は任意の腫瘍疾患および／または癌疾患である。それらの実施形態において、標的は、こうした適応症において細胞によって均一的に発現され、好ましくは、細胞はこうした適応症に関与しており、より好ましくは、細胞は疾患細胞である。

【０２５７】

本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能である標的が、適応症、好ましくは腫瘍学適応症、より好ましくは腫瘍学に関連する任意の適応症において不均一的に発現される標的であることは、本発明の範囲内である。それらの実施形態において、適応症は任意の腫瘍疾患および／または癌疾患である。それらの実施形態において、標的は、こうした適応症において細胞によって不均一的に発現され、好ましくは、細胞はこうした適応症に関与しており、より好ましくは、細胞は疾患細胞である。

【０２５８】

本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能である標的が、ＮＴＲが低密度で発現される適応症、好ましくは腫瘍学適応症、より好ましくは腫瘍学に関連する任意の適応症において発現される標的であることは、本発明の範囲内である。それらの実施形態において、適応症は任意の腫瘍疾患および／または癌疾患である。それらの実施形態において、標的は、こうした適応症において細胞によって不均一的に発現され、好ましくは、細胞はこうした適応症に関与しており、より好ましくは、細胞は疾患細胞である。本明細書において好ましく使用される場合、低密度とは、細胞当たり５０００未満のＮＴＲのコピーが発現されることを意味する。こうした適応症を同定する適切な方法は上記に列挙されている。好ましい方法は、受容体オートラジオグラフィー（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．、上掲；Ｗａｓｅｒ ｅｔ ａｌ．、上掲）および細胞結合試験（Ｋｉｔａｂｇｉ ｅｔ ａｌ．、上掲）である。

【０２５９】

本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能である標的が、ＮＴＲが原発腫瘍において、転移、好ましくは原発腫瘍の転移において、または原発腫瘍および転移、好ましくは原発腫瘍の転移の両方において発現される適応症、好ましくは腫瘍学適応症、より好ましくは腫瘍学に関連する任意の適応症において発現される標的であるこ

とは、本発明の範囲内である。それらの実施形態において、ＮＴＲはＮＴＲ１、ＮＴＲ２、またはＮＴＲ１およびＮＴＲ２の両方である。

【０２６０】

本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能である標的が、ＮＴＲが発現されない適応症、好ましくは腫瘍学適応症、より好ましくは腫瘍学に関連する任意の適応症において発現される標的であることは、本発明の範囲内である。それらの実施形態において、ＮＴＲはＮＴＲ１である。それらの別の実施形態において、ＮＴＲはＮＴＲ２である。それらのさらなる別の実施形態において、ＮＴＲはＮＴＲ１およびＮＴＲ２であり、すなわち、適応症はＮＴＲ１もＮＴＲ２も発現しない。それらの実施形態において、ＮＴＲは前記適応症に関与する細胞によって発現されず、より好ましくは、前記適応症に関与する疾患細胞によって発現されない。

【０２６１】

本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能である標的が、細胞当たり少なくとも２０，０００以上のＮＴＲのコピー、または少なくとも１０，０００以上のＮＴＲのコピー、または少なくとも５，０００以上のＮＴＲのコピー、または、少なくとも１，０００以上のＮＴＲのコピーが発現される適応症、好ましくは腫瘍学適応症、より好ましくは腫瘍学に関連する任意の適応症において発現される標的であることは、本発明の範囲内である。それらの実施形態において、細胞はこうした適応症に関与しており、より好ましくは、細胞は疾患細胞である。それらの実施形態において、ＮＴＲは、ＮＴＲ１、ＮＴＲ２、またはＮＴＲ１およびＮＴＲ２の両方である。したがって、上記のコピー数は、ＮＴＲ１のコピー数、またはＮＴＲ２のコピー数、または同時に得られるＮＴＲ１とＮＴＲ２のコピー数の合計を意味し得る。

【０２６２】

本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能である標的が、脳血液関門が無傷である適応症、好ましくは腫瘍学適応症、より好ましくは腫瘍学に関連する任意の適応症において発現される標的であることは、本発明の範囲内である。

【０２６３】

本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能である標的が、本明細書で定義したＡ群の適応症において発現される標的であることは、本発明の範囲内である。

【０２６４】

好ましくは、本明細書で定義したＡ群の適応症は、外部上唇、外部下唇、外部唇、上唇粘膜、下唇粘膜、唇粘膜、交連唇、唇の重複病変、舌底、舌の背側表面、舌の縁、舌の腹側表面、舌の前部２／３、舌扁桃、舌の重複病変、舌、上歯肉、下歯肉、歯肉、口腔前底、口腔側方底、口腔底の重複病変、口腔底、硬口蓋、軟口蓋、口蓋垂、口蓋の重複病変、口蓋、頬粘膜、口腔前庭、臼歯後部、口腔の他の部分および不特定部分の重複病変、口腔、耳下腺、顎下腺、舌下腺、大唾液腺の重複病変、大唾液腺、扁桃窩、扁桃柱、扁桃の重複病変、扁桃、喉頭蓋谷、喉頭蓋の前面、外壁口腔咽頭、後壁口腔咽頭、鰓溝、口腔咽頭の重複病変、口腔咽頭、鼻咽腔上壁、鼻咽腔後壁、鼻咽腔外壁、鼻咽腔前壁、鼻咽腔の重複病変、鼻咽腔、梨状窩、輪状後方部、披裂喉頭蓋ヒダの下咽頭部、後壁下咽頭、下咽頭の重複病変、下咽頭、咽頭、喉頭咽頭、ワルダイエル輪、唇口腔および咽頭の重複病変、頚部食道、胸部食道、腹部食道、食道上部３分の１、食道中央３分の１、食道下部３分の１、食道の重複病変、食道、噴門、胃底部、胃体部、胃幽門洞、幽門、胃小彎、胃大彎、胃の重複病変、胃、十二指腸、空腸、回腸、メッケル憩室、小腸の重複病変、小腸、盲腸、虫垂、上行結腸、右結腸曲、横行結腸、結腸脾曲、下行結腸、Ｓ状結腸、結腸の重複病変、結腸、直腸Ｓ状結腸移行部、直腸、肛門、肛門管、直腸総排出腔部、直腸肛門および肛門管の重複病変、肝臓、肝内胆管、胆嚢、肝外胆管、ファーター膨大部、胆管の重複病変、胆管、膵頭、膵体部、膵尾部、膵管、ランゲルハンス島、膵頚部、膵臓の重複病変、膵臓、腸管、消化器系の重複病変、消化管、鼻腔、中耳、上顎洞、篩骨洞、前頭洞、蝶形洞、副洞の重複病変、副洞、声門、声門上部、声門下部、喉頭軟骨、喉頭の重複病変、喉頭

、気管、主気管支、上葉肺、中間葉肺、下肺葉肺、肺の重複病変、肺、胸腺、心臓、縦隔前部、縦隔後部、縦隔、胸膜、心臓縦隔および胸膜の重複病変、上気道、呼吸器系および胸内臓器の重複病変、呼吸器官、上肢長骨関節、上肢短骨関節、脚長骨関節、脚短骨関節、四肢の骨関節および関節軟骨の重複病変、四肢骨、頭蓋および顔面骨格、下顎、脊柱、肋骨腹板鎖骨、骨盤骨、骨関節および関節軟骨の重複病変、骨、血液、骨髄、脾臓、細網内皮系、造血系、唇皮膚、眼瞼、外耳、皮膚面、皮膚頭皮頚部、皮膚躯幹、上肢皮膚、下肢皮膚、末梢神経頭頚部、末梢神経ショルダー腕、末梢神経脚体、末梢神経胸部、末梢神経腹、末梢神経骨盤、末梢神経躯幹、末梢神経および自律神経系の重複病変、自律神経系、腹膜後腔、腹膜、腹膜、腹膜後腔および腹膜の重複病変、頭部結合組織、腕部結合組織、脚部結合組織、胸部結合組織、腹部結合組織、骨盤結合組織、胴部結合組織、結合皮下組織および他の軟組織の重複病変、結合組織、乳頭、乳房の中央部分、乳房の上部内側四分円、乳房の下部内側四分円、乳房の上部外側四分円、乳房の下部外側四分円、乳房の腋窩尾部、乳房の重複病変、乳房、大陰唇、小陰唇、陰核、外陰の重複病変、外陰、膣、子宮頚内膜、子宮頸膣部、子宮頚の重複病変、子宮頚、子宮峡部、子宮内膜、子宮筋層、子宮底、子宮体の重複病変、子宮体、子宮、卵巣、ファロピー管、広間膜、円靭帯、子宮傍結合組織、子宮付属器、ヴォルフ体、女性生殖器の重複病変、女性生殖管、包皮、陰茎亀頭、陰茎体部、陰茎の重複病変、陰茎、前立腺、停留睾丸、下降睾丸、睾丸、精巣上体、精索、陰嚢、精巣鞘膜、男性性器の重複病変、男性性器、腎臓、腎盂、尿管、膀胱三角、膀胱穹窿部、膀胱外壁、膀胱後壁、尿管口、尿膜管、膀胱の重複病変、膀胱、尿道、副尿導管腺、泌尿器の重複病変、泌尿系、結膜、角膜、網膜、脈絡膜、毛様体、涙腺、眼窩、眼および付属器の重複病変、眼、脳髄膜、脊髄膜、髄膜、大脳、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、心室、小脳、脳幹、脳の重複病変、脳、脊髄、馬尾、嗅神経、視神経、聴神経、脳神経、脳および中枢神経系の重複病変、神経系、甲状腺、副腎皮質、副腎髄質、副腎、上皮小体、下垂体、頭蓋咽頭管、松果腺、頚動脈小体、大動脈体、内分泌腺および関連構造体の重複病変、内分泌腺、頭面または頚部、胸部、腹部、骨盤、上肢、下肢、他の不明確な部位、不明確な部位の重複病変、リンパ節面頭頚部、胸内リンパ節、腹腔内リンパ節、腕部腋窩リンパ節、胴体鼠径部リンパ節、骨盤リンパ節、複数領域のリンパ節、リンパ節、未知の原発性部位を含むＣ群から選択される臓器および／または組織において生じるものである。

【０２６５】

本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能である標的が、以下のＤ群、Ｅ群、Ｆ群、Ｇ群、Ｈ群、Ｉ群、Ｊ群、Ｋ群および／またはＬ群：

Ｄ群：急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、副腎皮質癌、肛門癌、星状細胞腫、基底細胞癌、膀胱癌、骨癌、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発巣不明癌、子宮頚癌、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、結腸癌、結腸直腸癌、腺管上皮内癌（ＤＣＩＳ）、胚芽腫、子宮内膜癌、食道癌、ユーイング肉腫、胆嚢癌、胃癌、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頚部癌、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、眼球内黒色腫、喉頭癌、白血病、肝臓癌、上皮内小葉癌（ＬＣＩＳ）、肺癌、リンパ腫、黒色腫、口腔癌、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、鼻腔および副鼻腔癌、上咽頭癌、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、肺非小細胞癌、口腔癌、骨肉腫、卵巣癌、膵癌、膵臓神経内分泌腫瘍、傍神経節腫、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、クロム親和細胞腫、下垂体腫瘍、原発性リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、唾液腺癌、肉腫、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、扁平上皮癌、精巣癌、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌、ウィルムス腫瘍；

Ｅ群：急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、肛門癌、星状細胞腫、基底細胞癌、膀胱癌、骨癌、脳腫瘍、乳癌、バーキットリンパ腫、子宮頚癌、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、ユーイング肉腫、胆嚢癌、胃癌、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頚部癌、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、白血病、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、黒色腫、多発性骨髄

腫、上咽頭癌、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、肺非小細胞癌、口腔癌、骨肉腫、卵巣癌、膵癌、膵臓神経内分泌腫瘍、傍神経節腫、副甲状腺癌、咽頭癌、クロム親和細胞腫、原発性リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、肉腫、皮膚癌、小細胞肺癌、扁平上皮癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌；
Ｆ群：急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、肛門癌、膀胱癌、骨癌、脳腫瘍、乳癌、子宮頚癌、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、ユーイング肉腫、胃癌、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頚部癌、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、白血病、肺癌、リンパ腫、黒色腫、非ホジキンリンパ腫、肺非小細胞癌、骨肉腫、卵巣癌、膵癌、膵臓神経内分泌腫瘍、原発性リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、肉腫、皮膚癌、小細胞肺癌、扁平上皮癌、甲状腺癌、膣癌、外陰癌；
Ｇ群：膀胱癌、骨癌、乳癌、子宮頚癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、ユーイング肉腫、胃癌、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、白血病、肺癌、リンパ腫、黒色腫、非ホジキンリンパ腫、肺非小細胞癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、肉腫、小細胞肺癌、扁平上皮癌、甲状腺癌；
Ｈ群：膵癌（Ｅｈｌｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｓｕｒｇ，２０００，２３１，８３８－８４８；Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｇｕｔ，１９９８，４２，５４６－５５０）、小細胞肺癌（Ｍｏｏｄｙ， Ｐａｎｍｉｎｅｒｖａ Ｍｅｄ，２００６，４８，１９－２６；Ｏｃｅｊｏ－Ｇａｒｃｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｌｕｎｇ Ｃａｎｃｅｒ，２００１，３３，１－９）、肺非小細胞癌（Ａｌｉｆａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１０，１６，４４０１－４４１０；Ｍｏｏｄｙ ｅｔ ａｌ．，Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ，２０１４，１００，２５－３４）、前立腺癌（Ａｍｏｒｉｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２００７，２６，７４５－７５６；Ｔａｙｌｏｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｓｔａｔｅ，２０１２，７２，５２３－５３２；Ｖａｌｅｒｉｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１１，７１，６８１７－６８２６；Ｓｗｉｆｔ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１０，７０，３４７－３５６）、結腸直腸癌（Ｃｈａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｓｕｒｇ Ｒｅｓ，２００５，１２９，３１３－３２１；Ｇｕｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，２００８，２９，１６０９－１６１５；Ｂｏｓｓａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，２００７，２８，２０３０－２０３５）、ユーイング肉腫（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，８２，２１３－２１８）、髄膜腫（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，８２，２１３－２１８）、乳癌（Ｄｕｐｏｕｙ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，２００９，４，ｅ４２２３；Ｓｏｕａｚｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００６，６６，６２４３－６２４９）、胃癌（Ｓｃｈｕｌｚ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ，２００６，１９１，１２１－１２８；Ｔｈｏｍａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｄｏｃｒ Ｒｅｖ，２００３，２４，５７１－５９９）、中皮腫（Ａｌｉｆａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍｉｅ，２００９）、頭頚部癌（Ｓｈｉｍｉｚｕ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２００８，１２３，１８１６－１８２３）、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）（Ｇｒｏｍｏｖａ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，２０１１，６，ｅ１４７１０）、神経芽腫タヴァーレス、黒色腫（Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｃｈｅｍ，２０１４，３８９，１－８）、慢性Ｂ細胞白血病（Ｓａａｄａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ，２０１２，１８９，５２９３－５３０３）、平滑筋肉腫（Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｇｙｎｅｃｏｌ Ｐａｔｈｏｌ，２０１１，３０，３５４－３６３；Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｌ Ｒｅｐｒｏｄ，２０１０，８３，６４１－６４７）、および皮膚Ｔ細胞リンパ腫Ｒａｍｅｚ；
Ｉ群：膵癌（Ｅｈｌｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｓｕｒｇ，２０００，２３１，８３８－８４８； Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｇｕｔ，１９９８，４２，５４６－５５０）、小細胞肺癌（Ｍｏｏｄｙ，Ｐａｎｍｉｎｅｒｖａ Ｍｅｄ，２００６，４８，１９－２６；Ｏｃｅｊｏ－Ｇａｒｃｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｌｕｎｇ Ｃａｎｃｅｒ，２００１，３３，１－９）、肺非小細胞癌（Ａｌｉｆａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ

，２０１０，１６，４４０１－４４１０；Ｍｏｏｄｙ ｅｔ ａｌ．，Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ，２０１４，１００，２５－３４）、前立腺癌（Ａｍｏｒｉｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２００７，２６，７４５－７５６；Ｔａｙｌｏｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｓｔａｔｅ，２０１２，７２，５２３－５３２；Ｖａｌｅｒｉｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１１，７１，６８１７－６８２６；Ｓｗｉｆｔ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１０，７０，３４７－３５６）、結腸直腸癌（Ｃｈａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｓｕｒｇ Ｒｅｓ，２００５，１２９，３１３－３２１；Ｇｕｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，２００８，２９，１６０９－１６１５；Ｂｏｓｓａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，２００７，２８，２０３０－２０３５）、ユーイング肉腫（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，８２，２１３－２１８）、髄膜腫（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，８２，２１３－２１８）、乳癌（Ｄｕｐｏｕｙ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，２００９，４，ｅ４２２３；Ｓｏｕａｚｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００６，６６，６２４３－６２４９）、胃癌（Ｓｃｈｕｌｚ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ，２００６，１９１，１２１－１２８；Ｔｈｏｍａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｄｏｃｒ Ｒｅｖ，２００３，２４，５７１－５９９）、中皮腫（Ａｌｉｆａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍｉｅ，２００９）；Ｊ群：膵癌（Ｅｈｌｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｓｕｒｇ，２０００，２３１，８３８－８４８；Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｇｕｔ，１９９８，４２，５４６－５５０）、小細胞肺癌（Ｍｏｏｄｙ，Ｐａｎｍｉｎｅｒｖａ Ｍｅｄ，２００６，４８，１９－２６；Ｏｃｅｊｏ－Ｇａｒｃｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｌｕｎｇ Ｃａｎｃｅｒ，２００１，３３，１－９）、肺非小細胞癌（Ａｌｉｆａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１０，１６，４４０１－４４１０；Ｍｏｏｄｙ ｅｔ ａｌ．，Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ，２０１４，１００，２５－３４）、前立腺癌（Ａｍｏｒｉｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２００７，２６，７４５－７５６；Ｔａｙｌｏｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｓｔａｔｅ，２０１２，７２，５２３－５３２；Ｖａｌｅｒｉｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１１，７１，６８１７－６８２６；Ｓｗｉｆｔ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１０，７０，３４７－３５６）、結腸直腸癌（Ｃｈａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｓｕｒｇ Ｒｅｓ，２００５，１２９，３１３－３２１；Ｇｕｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，２００８，２９，１６０９－１６１５；Ｂｏｓｓａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，２００７，２８，２０３０－２０３５）、乳癌（Ｄｕｐｏｕｙ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，２００９，４，ｅ４２２３；Ｓｏｕａｚｅ ｅｔ ａｌ．，ＣａｎｃｅｒＲｅｓ，２００６，６６，６２４３－６２４９）、ユーイング肉腫（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，８２，２１３－２１８）；
Ｋ群：膵癌（Ｅｈｌｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｓｕｒｇ，２０００，２３１，８３８－８４８；Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｇｕｔ，１９９８，４２，５４６－５５０）、前立腺癌（Ａｍｏｒｉｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２００７，２６，７４５－７５６；Ｔａｙｌｏｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｓｔａｔｅ，２０１２，７２，５２３－５３２；Ｖａｌｅｒｉｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１１，７１，６８１７－６８２６；Ｓｗｉｆｔ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１０，７０，３４７－３５６）、小細胞肺癌（Ｍｏｏｄｙ，Ｐａｎｍｉｎｅｒｖａ Ｍｅｄ，２００６，４８，１９－２６；Ｏｃｅｊｏ－Ｇａｒｃｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｌｕｎｇ Ｃａｎｃｅｒ，２００１，３３，１－９）、乳癌（Ｄｕｐｏｕｙ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，２００９，４，ｅ４２２３；Ｓｏｕａｚｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００６，６６，６２４３－６２４９）、結腸直腸癌（Ｃｈａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｓｕｒｇ Ｒｅｓ，２００５，１２９，３１３－３２１；Ｇｕｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，２００８，２９，１６０９－１６１５；Ｂｏｓｓａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，２００７，２８，２０３０－２０３５）；および
Ｌ群：膵癌（Ｅｈｌｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｓｕｒｇ，２０００，２３１，８３８－８４８；Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｇｕｔ，１９９８，４２，５４６－５５０）、前立腺癌（Ａｍｏｒｉｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２００７，２６，７４５－７５

６；Ｔａｙｌｏｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｓｔａｔｅ，２０１２，７２，５２３－５３２；Ｖａｌｅｒｉｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１１，７１，６８１７－６８２６；Ｓｗｉｆｔ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１０，７０，３４７－３５６）、小細胞肺癌（Ｍｏｏｄｙ，Ｐａｎｍｉｎｅｒｖａ Ｍｅｄ，２００６，４８，１９－２６；Ｏｃｅｊｏ－Ｇａｒｃｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｌｕｎｇ Ｃａｎｃｅｒ，２００１，３３，１－９）
に属する適応症で発現される標的であることは、本発明の範囲内である。

【０２６６】

本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能である標的が、ＧＰＣＲ、イオンチャネル、接着分子、免疫グロブリンスーパーファミリー受容体、受容体チロシンキナーゼ、受容体チロシンホスファターゼ、腫瘍壊死因子受容体ファミリーのメンバー、細胞外マトリックスタンパク質（ｐｒｏｔｉｎ）、トランスポート、マトリックスメタロプロテイナーゼおよびＣＤ分子を含む標的クラスの群から選択される標的であることは、本発明の範囲内である。

【０２６７】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能なＧＰＣＲは、クラスＡ　ＧＰＣＲ、クラスＢ　ＧＰＣＲ、クラスＣ　ＧＰＣＲ、接着クラスＧＰＣＲ、Ｆｒｉｚｚｌｅｄクラス ＧＰＣＲおよび他の７ＴＭタンパク質を含む群から選択される。

【０２６８】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能なイオンチャネルは、電位依存性イオンチャネル、リガンド依存性イオンチャネルおよび他のイオンチャネルを含む群から選択される。

【０２６９】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能な接着分子は、インテグリン、細胞接着分子（ＣＡＭ）、セレクチン、カドヘリン、レクチンおよびクローディンを含む群から選択される。

【０２７０】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能な免疫グロブリンスーパーファミリー受容体は、サイトカイン受容体、増殖因子受容体およびＩｇ結合受容体を含む群から選択される。

【０２７１】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能な細胞外マトリックスタンパク質は、プロテオグリカン、ヒアルロン酸、コラーゲン、エラスチン、フィブロネクチン、ラミニン、フィブリリンおよびニドゲンを含む群から選択される。

【０２７２】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能なトランスポーターは、ＡＴＰ結合カセットトランスポーターファミリー、Ｆ型ＡＴＰアーゼ、Ｖ型ＡＴＰアーゼ、Ｐ型ＡＴＰアーゼ、トランスポーターの主要ファシリテータースーパーファミリー（ＭＦＳ）のメンバー、および溶質担体のＳＬＣスーパーファミリーのメンバーを含む群から選択される。

【０２７３】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能な標的は、本明細書で定義したＢ群から選択される。

【０２７４】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能な標的は、本明細書で定義したＢ群から選択される。

【０２７５】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートのさらなる標的化

成分が結合することが可能な標的は、ＣＣＫ受容体（Ｍａｉｌｌｅｕｘ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｓｃｉ Ｌｅｔｔ，１９９０，１１７，２４３－２４７；Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９９７，５７，１３７７－１３８６）（Ｕｐｐ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９８９，４９，４８８－４９２；Ｊｅｎｓｅｎ，Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｔｏｘｉｃｏｌ，２００２，９１，３３３－３５０）、セクレチン受容体（Ｋｏｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｐａｔｈｏｌ，２００５，１６７，９５９－９６８）、ニューロテンシン受容体（Ｅｈｌｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｓｕｒｇ，２０００，２３１，８３８－８４８；Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｇｕｔ，１９９８；Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，８２，２１３－２１８）、ＮＰＹ受容体（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００１，６１，４６３６－４６４１；Ｍａｇｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｏｎｃｏｌ，２００１，１２ Ｓｕｐｐｌ２，Ｓ２７－２９）、ＥＤ－Ｂフィブロネクチン（Ｍｅｎｒａｄ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｔｈｅｒ Ｔａｒｇｅｔｓ，２００５，９，４９１－５００）、ＥＤ－Ａフィブロネクチン（Ｘｉａｎｇ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，２０１２，７，ｅ３５３７８）、ソマトスタチン受容体（ｄｅ Ｈｅｒｄｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｄｏｃｒ Ｒｅｌａｔ Ｃａｎｃｅｒ，２００３，１０，４５１－４５８；Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，８１，３７６－３８６；Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ Ｍｅｔａｂ，２０００，８５，３８８２－３８９１）、ボンベシン受容体（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００２，８，１１３９－１１４６；Ｆａｔｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｓｕｐｐｌ，１９９６，２４，２３７－２４６）、テネイシン（Ｋｕｓａｇａｗａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９８，７７，９８－１０２；Ｂｒａｃｋ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００６）、インテグリンａｖｂ６（Ｂａｎｄｙｏｐａｄｈｙａｙ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ，２００９，Ｈａｕｓｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００７）、インテグリンａ５ｂ１（Ｒｏｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ，２０１０，４３，６８４－６９１）、インテグリンａｖｂ３（Ｋｕｍａｒ，Ｃｕｒｒ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ，２００３，４，１２３－１３１；Ｄａｎｈｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｐｈａｒｍ，２０１２，９，２９６１－２９７３）、胃ムチン（Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｌ Ｔｈｅｒ，２００７，６，４８１－４８６）、グリピカン３（Ｂａｕｍｈｏｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｐａｔｈｏｌ，２００８，１２９，８９９－９０６）、ヘプシン（Ｋｌｅｚｏｖｉｔｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ，２００４，６，１８５－１９５）、Ｒｏｂｏ１（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ，２００３，４，１９－２９）、Ｒｏｂｏ４（Ｇｒｏｎｅ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｌ Ｒｅｐ，２００６，１５，１４３７－１４４３）、ＣＤ３、ＣＤ１９（Ｒａｕｆｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｍａｎａｇ Ｒｅｓ，２０１３，５，２２５－２３３）、ＣＤ２０（Ｄａｖｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９９９，５，６１１－６１５；Ｋｏｓｍａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｌｅｕｋｅｍｉａ，２００２，１６，２００４－２０１５）、ＣＤ２２（Ｔｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｘｐ Ｔｈｅｒ Ｏｎｃｏｌ，２０１１，９，２４１－２４８）、ＣＤ２５（Ｒｅｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｎ Ｙ Ａｃａｄ Ｓｃｉ，２００９，１１７４，９９－１０６）、ＣＤ３０（Ｍｅｃｈｔｅｒｓｈｅｉｍｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，１９９０，６６，１７３２－１７３７；Ｅｎｇｅｒｔ，Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｉｃａ，２０１３，９８，１１６５－１１６８）、ＣＤ３３（Ｌｉｎｅｎｂｅｒｇｅｒ，Ｌｅｕｋｅｍｉａ，２００５，１９，１７６－１８２）、ＣＤ４０（Ｖｏｎｄｅｒｈｅｉｄｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１３，１９，１０３５－１０４３）、ＣＤ４４（スプライス変異体、例えばｖ６）、ＣＤ７７（グリコスフィンゴ脂質Ｇｂ３）（Ｄｉｓｔｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，２００９，４，ｅ６８１３）、ＣＤ９６（Ｈｏｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ，２００７，１０４，１１００８－１１０１３）、ＣＤ１２３（Ｊｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ Ｓｔｅ

m Cell，２００９，５，３１－４２）、ＭＣＴ１（Ｓｏｎｖｅａｕｘ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，２０１２，７，ｅ３３４１８）、ＭＣＴ４（Ｇｏｔａｎｄａ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１３，３３，２９４１－２９４７）、ＥＭＭＰＲＩＮ（ＣＤ１４７）（Ｎａｂｅｓｈｉｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｐａｔｈｏｌ Ｉｎｔ，２００６，５６，３５９－３６７）、ＰＫＮ３（プロテインキナーゼＮ３）（Ｕｎｓａｌ－Ｋａｃｍａｚ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｏｎｃｏｌ，２０１２，６，２８４－２９８；Ａｌｅｋｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００８，６８，９７８８－９７９８）、メソテリン（Ｈｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００７，１３，１５７１－１５７５）、ＥｐＣＡＭ（上皮細胞接着分子）（Ｍｕｎｚ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００９，６９，５６２７－５６２９）（＝ＨＥＡ、ヒト上皮抗原α）、血管細胞接着分子－１（ＶＣＡＭ－１）（Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１２，１８，５５２０－５５２５）、エンドグリン（ＥＤＧ）（Ｆｏｎｓａｔｔｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ Ｒｅｓ，２０１０，８６，１２－１９）、ｇｐＡ３３（Ｒａｇｅｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２００９ １２５，２８０２－２８０９）、ＶＥＧＦ－Ｒ（Ｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１０，１６，３５４８－３５６１）、トランスフェリン受容体（Ｄａｎｉｅｌｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ，２０１２，１８２０，２９１－３１７）、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）（Ｃｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９９９，Ｒｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄ Ｏｎｃｏｌ，２０１４）、前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）（Ｒｅｉｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ，１９９８，９５，１７３５－１７４０）、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）（Ｈｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｍａｒｋ Ｉｎｓｉｇｈｔｓ，２００８，３，４３５－４５１）、ＴＥＭ１（Ｎａｎｄａ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ，２００６，１０３，３３５１－３３５６）、ＴＥＭ５（Ｖａｌｌｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ，２００６，２８１，３４１７９－３４１８８）、ＴＥＭ８（Ｆｒａｎｋｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ａｇｅｎｔｓ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１１，１１，９８３－９９２）、ＥＧＦ－Ｒ（Ｎｉｃｈｏｌｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２００１，３７ Ｓｕｐｐｌ４，Ｓ９－１５）、ＥｒｂＢ２（Ｅｎｇｌｉｓｈ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｄｉａｇｎ Ｔｈｅｒ，２０１３，１７，８５－９９；Ｇｒａｖａｌｏｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｏｎｃｏｌ，２００８，１９，１５２３－１５２９）、ＥｐｈＡ２（Ｂｉａｏ－Ｘｕｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ，２０１１；Ｃａｉ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｎｕｃｌ Ｍｅｄ Ｍｏｌ Ｉｍａｇｉｎｇ，２００７）、クローディン－６／－１８（Ｓａｈｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００８，１４，７６２４－７６３４；Ｍｏｒｉｎ，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００５，６５，９６０３－９６０６；Ｋｏｍｉｎｓｋｙ，Ｅｘｐｅｒｔ Ｒｅｖ Ｍｏｌ Ｍｅｄ，２００６，８，１－１１）、ＣＤ５２（Ｒａｗｓｔｒｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｉｃａ，２００６，９１，１５７７－１５７８；Ｐｉｃｃａｌｕｇａ ｅｔ ａｌ．，Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｉｃａ，２００７，９２，５６６－５６７）、ＨＬＡ－ＤＲ１０（Ｅｐｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９８７，４７，８３０－８４０；Ｂａｌｈｏｒｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００７，１３，５６２１ｓ－５６２８ｓ）、ＥＧＰ－１（上皮糖タンパク質－１）（Ｍｕｈｌｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｐａｔｈｏｌ，２００９，６２，１５２－１５８；Ｃｕｂａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ，２００９，１７９６，３０９－３１４）、ＣＥＡＣＡＭ５（癌胎児性抗原関連細胞接着分子５）（Ｂｅａｕｃｈｅｍｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ Ｒｅｖ，２０１３，３２，６４３－６７１）、Ｅ－カドヘリン（Ｋｏｗａｌｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒｅａｓｔ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００３，５，Ｒ２１７－２２２；Ｃｈａｎ，Ｗｏｒｌｄ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ，２００６，１２，１９９－２０３）、ＣＸＣＲ４（Ｆｕｒｕｓａｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｐａｔｈｏｌ Ｉｎｔ，２０１０，６０，４９７－５０５）、ＬＲＲＣ１５（Ｓｃｈｕｅｔｚ ｅｔ

ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００６，６６，５２７８－５２８６；Ｏ’Ｐｒｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｖｉｒｏｌ，２００８，８２，５９３３－５９３９）、ＭＭＰｓ（Ｍｉｔｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｎｖｉｒｏｎ Ｐａｔｈｏｌ Ｔｏｘｉｃｏｌ Ｏｎｃｏｌ，２００３，２２，９３－１００；Ｄａｖｉｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｒｋｈ Ｐａｔｏｌ，２００２，６４，４７－５３）、ＴＦＰＩ（Ｓｉｅｒｋｏ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｒｏｍｂ Ｈａｅｍｏｓｔ，２０１０，１０３，１９８－２０４）、分泌型のクラステリンｓＣＬＵ（Ｔｒｏｕｇａｋｏｓ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ，２００２，３４，１４３０－１４４８；Ｒｉｚｚｉ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｄｏｃｒ Ｒｅｌａｔ Ｃａｎｃｅｒ，２０１０，１７，Ｒ１－１７）、Ｓｉｇｌｅｃ－１５（Ｔａｋａｍｉｙａ ｅｔ ａｌ．，Ｇｌｙｃｏｂｉｏｌｏｇｙ，２０１３，２３，１７８－１８７）、ＣＡＡＧ－１、ＨＭＷ－ＭＡＡ（高分子量黒色腫関連抗原）（Ｋａｇｅｓｈｉｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｐｉｇｍｅｎｔ Ｃｅｌｌ Ｒｅｓ，１９９２，Ｓｕｐｐｌ ２，１３２－１３５；Ｂｕｒａｇｇｉ，Ｎｕｋｌｅａｒｍｅｄｉｚｉｎ，１９８６，２５，２２０－２２４）、ＴＡＧ－７２（Ｑｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｓｕｒｇ Ｏｎｃｏｌ，１９９５，５９，３－９；Ｍｕｘｉ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌ Ｍｅｄ Ｃｏｍｍｕｎ，１９９９，２０，１２３－１３０）、ｈｓｐ７０（Ｍｕｒｐｈｙ，Ｃａｒｃｉｎｏｇｅｎｅｓｉｓ，２０１３，３４，１１８１－１１８８；Ｇｕｚｈｏｖａ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｈｙｐｅｒｔｈｅｒｍｉａ，２０１３，２９，３９９－４０８）、胎児抗原－２（Ｈａｋｋｉｎｅｎ，Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ Ｒｅｖ，１９７４，２０，６１－７６；Ｃｈｅｕｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｗｏｒｌｄ Ｊ Ｓｕｒｇ Ｏｎｃｏｌ，２０１０，８，３８）、コラーゲンＸＸＩＩＩ（Ｂａｎｙａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ，２００３，２７８，２０９８９－２０９９４；Ｂａｎｙａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００７，１３，２６３４－２６４２）、ヌクレオリン（Ｊｏｏ ｅｔ ａｌ．，Ｇｌｙｃｏｂｉｏｌｏｇｙ，２００５，１５，１－９；Ｄｅｓｔｏｕｃｈｅｓ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，２００８，３，ｅ２５１８）、ＴＥＮＢ２（Ｇｌｙｎｎｅ－Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２００１，９４，１７８－１８４）、組織因子受容体（Ｓｃｈａｆｆｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｍｉｎ Ｔｈｒｏｍｂ Ｈａｅｍｏｓｔ，２００８，３４，１４７－１５３）、ＡＳＣ２アミノ酸トランスポーター（Ａｍｉｎｏｓａｕｒｅｔｒａｎｓｐｏｒｔｅｒ）（Ｓｈｉｍｉｚｕ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２０１４，１１０，２０３０－２０３９）、ＦＡＰ－α（Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，ＢＭＣ Ｃａｎｃｅｒ，２０１１，１１，２４５）、葉酸受容体（Ｓｅｒｐｅ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍｇｅｎｏｍｉｃｓ Ｐｅｒｓ Ｍｅｄ，２０１４，７，３１－４２；Ｗａｌｔｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ｇｙｎｅｃｏｌ Ｏｎｃｏｌ，２０１３，１３１，４９３－４９８）、ＣＡ１９．９（Ｈａｇｌｕｎｄ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９１，６３，３８６－３８９）、アンジオポイエチン－／－２受容体（Ｈｏｌｏｐａｉｎｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００９，６９，４６５６－４６６４；Ｍａｒｔｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｈｉｓｔｏｌ Ｈｉｓｔｏｐａｔｈｏｌ，２００８，２３，７７３－７８０）、ＧＩＰを含む群から選択される。

【０２７６】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能な標的は、α（ｖ）β（３）インテグリン、α（５）β（１）、α（ｖ）β（６）インテグリン、アミノ酸トランスポーターＡＳＣ、アミノ酸トランスポーターＬ、アミノペプチダーゼＮ（ＡＮＰ、ＣＤ１３）、アンジオポイエチン－１受容体、心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体１、心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体２、Ａ型アミノ酸トランスポーター、アビジン、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ、ボンベシン受容体、ボンベシン受容体サブタイプ－３、ＣＡ１２５抗原、ＣＡ１９．９、カドヘリン２、カルシトニン受容体、炭酸脱水酵素ＩＸ、癌胎児抗原、ＣＣＫ－１受容体、ＣＤ１０５（エンドグリン、ＥＤＧ）、ＣＤ１３７抗原、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２１、ＣＤ２２、ＣＤ２５、ＣＤ２７、ＣＤ３、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ４０、ＣＤ４４（スプライス変異体、例えばｖ６）、ＣＤ４４受容体、ＣＤ５２、ＣＥＡＣＡＭ細胞接

着分子、細胞表面ヌクレオリン、ケモカイン受容体４（ＣＸＣＲ４）、コレシストキニン受容体サブタイプ２（ＣＣＫ－２）、コレシストキニンＡ型（ＣＣＫ－Ａ）受容体、クローディン４受容体、クローディン－６、コラーゲンＸＸＩＩＩ、コロニー刺激因子－１受容体（ＣＳＦ－１Ｒ）、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体１（ＣＲＦＲ１）、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体２（ＣＲＦＲ２）、ＣＴＬＡ４、ジシアロガングリオシド、ＤＫＫ２タンパク質、ＤＰＰＩＶ、Ｅ－カドヘリン、ＥＤ－Ａフィブロネクチン、ＥＤ－Ｂフィブロネクチン、ＥＧＦ　ＨＥＲ２受容体、ＥＧＦＲ（ＨＥＲ１）、ＥＧＦＲチロシンキナーゼ、ＥＧＦＲ２、ＥＧＰ－１（上皮糖タンパク質－１）、ＥＭＭＰＲＩＮ（ＣＤ１４７）、エンドセリンＡ（ＥＴＡ）受容体、エンドセリンＢ受容体、ＥｐＣＡＭ（上皮細胞接着分子）、ＥｐｈＡ２受容体、ＥｐｈｒｉｎＢ４受容体、上皮増殖因子受容体３、Ｅ－セレクチン、ＦＧＦ受容体、繊維芽細胞活性化タンパク質－α（ＦＡＰα）、葉酸受容体、ガストリン放出ペプチド（ＧＲＰ）受容体、ガストリン／コレシストキニン－２（ＣＣＫ－２、ＣＣＫ－Ｂ）受容体、グルカゴン様ペプチド１受容体、グルコーストランスポーター、ＧＬＵＴトランスポーター系、グルタミン酸塩トランスポーター、グルタミントランスポーター、糖タンパク質ＩＩｂ／ＩＩＩａ受容体（ＧＰＩＩｂ／ＩＩＩａ受容体）、グリピカン３、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体、ｇｐＡ３３、ＧＰＲ５４受容体、ヘプシン、ＨＬＡ－ＤＲ抗原、インテグリンαｖβ５、細胞間接着分子－１（ＩＣＡＭ－１）、Ｌ１－ＣＡＭ抗原、ラクトフェリン受容体、Ｌ－アミノ酸トランスポーター（ＬＡＴ）、黄体形成ホルモン放出ホルモン受容体、マトリックスメタロプロテイナーゼ－１２、マトリックスメタロプロテイナーゼ－９、マトリックスメタロプロテイナーゼ（膜１型）、メラノコルチン－１受容体（ＭＣ１Ｒ）、間葉上皮移行因子（ｃ－Ｍｅｔ）、ＭＩＦ、ＭＵＣ１、ムチンＭＵＣ２、ニューロキニン１（ＮＫ１）受容体、神経ペプチドＹ受容体１（ＮＰＹ１－Ｒ）、神経ペプチドＹ受容体２（ＮＰＹ２－Ｒ）、神経ペプチドＹ受容体４型（ＮＰＹ４－Ｒ）、ニューロテンシン受容体、ニューロテンシン受容体１（ＮＴＳＲ１）、ニューロテンシン受容体２（ＮＴＳＲ２）、ＰＤＧＦＲ、プロラクチン受容体、前立腺特異抗原、前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、ＲＡＮＫＬ、Ｒｏｂｏ１、Ｒｏｂｏ４、ソマトスタチン受容体、ソマトスタチン受容体１（ＳＳＴＲ１）、ソマトスタチン受容体２（ＳＳＴＲ２）、ソマトスタチン受容体３（ＳＳＴＲ３）、ソマトスタチン受容体４亜型、ソマトスタチン受容体５型、サブスタンスＰ受容体（ＮＫ－１Ｒ）、サブスタンス－Ｋ受容体（ＮＫ－２Ｒ）、ＴＡＧ　７２、テネイシンＣ、組織因子、トランスフェリン受容体（ＴｆＲ）、腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１）、腫瘍壊死因子受容体、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘発リガンド受容体１（ＴＲＡＩＬ－Ｒ１）、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘発リガンド受容体２（ＴＲＡＩＬＲ２）、ウロキナーゼプラスミノーゲン活性化因子受容体、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体（ｕＰＡＲ）、血管細胞接着分子－１（ＶＣＡＭ－１）、血管内皮細胞増殖因子受容体（ＶＥＧＦＲ）、血管内皮細胞増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）、血管内皮細胞増殖因子受容体３、血管作用性腸管ペプチド受容体、血管作動性腸管ポリペプチド受容体２（ＶＰＡＣ２）を含む群から選択される。

【０２７７】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能な標的は、α（５）β（１）、α（ｖ）β（３）インテグリン、α（ｖ）β（６）インテグリン、アンジオポイエチン－１受容体、ボンベシン受容体、ＣＡ１２５抗原、ＣＡ１９．９、炭酸脱水酵素ＩＸ、癌胎児抗原、ＣＣＫ－１受容体、ＣＤ１３７抗原、ＣＤ２０、ＣＤ３０、Ｄ４０、ＣＥＡＣＡＭ細胞接着分子、ケモカイン受容体４（ＣＸＣＲ４）、コレシストキニン受容体サブタイプ２（ＣＣＫ－２）、コロニー刺激因子－１受容体（ＣＳＦ－１Ｒ）、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体１（ＣＲＦＲ１）、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体２（ＣＲＦＲ２）、ＣＴＬＡ４、Ｅ－カドヘリン、ＥＤ－Ａフィブロネクチン、ＥＤ－Ｂフィブロネクチン、ＥＧＦＨＥＲ２受容体、ＥＧＦＲ（ＨＥＲ１）、ＥＭＭＰＲＩＮ（ＣＤ１４７）、ＥｐＣＡＭ（上皮細胞接着分子）、ＥｐｈＡ２受容体、ＥｐｈｒｉｎＢ４受容体、上皮増殖因子受容体３、Ｅ－セレク

チン、ＦＧＦ受容体、葉酸受容体、ガストリン放出ペプチド（ＧＲＰ）受容体、グルカゴン様ペプチド１受容体、ＧＬＵＴトランスポーター系、糖タンパク質ＩＩｂ／ＩＩＩａ受容体（ＧＰＩＩｂ／ＩＩＩａ受容体）、グリピカン３、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体、インテグリンαｖβ５、細胞間接着分子－１（ＩＣＡＭ－１）、Ｌ１－ＣＡＭ抗原、黄体形成ホルモン放出ホルモン受容体、マトリックスメタロプロテイナーゼ（膜１型）、メラノコルチン－１受容体（ＭＣ１Ｒ）、間葉上皮移行因子（ｃ－Ｍｅｔ）ＭＩＦ、ＭＵＣ１、ムチンＭＵＣ２、神経ペプチドＹ受容体１（ＮＰＹ１－Ｒ）、神経ペプチドＹ受容体２（ＮＰＹ２－Ｒ）、神経ペプチドＹ受容体４型（ＮＰＹ４－Ｒ）、ニューロテンシン受容体、ニューロテンシン受容体１（ＮＴＳＲ１）、ニューロテンシン受容体２（ＮＴＳＲ２）、ＰＤＧＦＲ、プロラクチン受容体、前立腺特異抗原、前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、ＲＡＮＫＬ、Ｒｏｂｏ１、Ｒｏｂｏ４、ソマトスタチン受容体、サブスタンスＰ受容体（ＮＫ－１Ｒ）、サブスタンス－Ｋ受容体（ＮＫ－２Ｒ）、テネイシン－Ｃ、トランスフェリン受容体（ＴｆＲ）、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘発リガンド受容体１（ＴＲＡＩＬ－Ｒ１）、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘発リガンド受容体２（ＴＲＡＩＬＲ２）、血管細胞接着分子－１（ＶＣＡＭ－１）、血管内皮細胞増殖因子受容体（ＶＥＧＦＲ）、血管内皮細胞増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）、血管内皮細胞増殖因子受容体３、血管作用性腸管ペプチド受容体、血管作用性腸管ポリペプチド受容体２（ＶＰＡＣ２）を含む群から選択される。

【０２７８】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能な標的は、アミノ酸トランスポーターＬ、アンジオポイエチン－１受容体、心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体１、心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体２、Ａ型アミノ酸トランスポーター、アビジン、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ、ボンベシン受容体、ボンベシン受容体サブタイプ－３、カドヘリン２、カルシトニン受容体、ＣＣＫ－１受容体、ＣＤ２０、ＣＤ２１、ＣＤ２７、ＣＤ３０、ＣＤ３７、ケモカイン受容体４（ＣＸＣＲ４）、コレシストキニン受容体サブタイプ２（ＣＣＫ－２）、コレシストキニンＡ型（ＣＣＫ－Ａ）受容体、クローディン４受容体、コロニー刺激因子－１受容体（ＣＳＦ－１Ｒ）、ＤＫＫ２タンパク質、Ｅ－カドヘリン、ＥＧＦ　ＨＥＲ２受容体、ＥＧＦＲ（ＨＥＲ１）、ＥＧＦＲチロシンキナーゼ、ＥＧＦＲ２、エンドセリンＡ（ＥＴＡ）受容体、エンドセリンＢ受容体、ＥｐＣＡＭ（上皮細胞接着分子）、ＥｐｈＡ２受容体、ＥｐｈｒｉｎＢ４受容体、ＦＧＦ受容体、ガストリン放出ペプチド（ＧＲＰ）受容体、ガストリン／コレシストキニン－２（ＣＣＫ－２、ＣＣＫ－Ｂ）受容体、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体、ＧＰＲ５４受容体、ラクトフェリン受容体、黄体形成ホルモン放出ホルモン受容体、マトリックスメタロプロテイナーゼ－１２、メラノコルチン－１受容体（ＭＣ１Ｒ）、神経ペプチドＹ受容体１（ＮＰＹ１－Ｒ）、神経ペプチドＹ受容体２（ＮＰＹ２－Ｒ）、ニューロテンシン受容体、ソマトスタチン受容体、サブスタンスＰ受容体（ＮＫ－１Ｒ）、腫瘍壊死因子受容体、ウロキナーゼプラスミノーゲン活性化因子受容体、血管内皮細胞増殖因子受容体（ＶＥＧＦＲ）、血管作用性腸管ペプチド受容体を含む群から選択される。

【０２７９】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能な標的は、α（ｖ）β（３）インテグリン、α（ｖ）β（６）インテグリン、アミノ酸トランスポーターＡＳＣ、アミノ酸トランスポーターＬ、アミノペプチダーゼＮ（ＡＮＰ、ＣＤ１３）、アンジオポイエチン－１受容体、心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体１、心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体２、ボンベシン受容体、ボンベシン受容体サブタイプ－３、ＣＡ１２５抗原、ＣＡ１９．９、カドヘリン２、カルシトニン受容体、炭酸脱水酵素ＩＸ、癌胎児抗原、ＣＣＫ－１受容体、ＣＤ１０５（エンドグリン、ＥＤＧ）、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２５、ＣＤ３、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ４０、ＣＤ４４（スプライス変異体、例えばｖ６）、ＣＤ４４受容体、ＣＤ５２、ＣＥＡＣＡＭ細胞接着分子、細胞表面ヌクレオリン、コレシストキニン受容体サブ

タイプ２（ＣＣＫ－２）、クローディン－６、コラーゲンＸＸＩＩＩ、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体１（ＣＲＦＲ１）、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体２（ＣＲＦＲ２）、ジシアロガングリオシド、ＤＰＰＩＶ、Ｅ－カドヘリン、ＥＤ－Ａフィブロネクチン、ＥＤ－Ｂフィブロネクチン、ＥＧＦ　ＨＥＲ２受容体、ＥＧＰ－１（上皮糖タンパク質－１）、ＥＭＭＰＲＩＮ（ＣＤ１４７）、ＥｐｈＡ２受容体、繊維芽細胞活性化タンパク質－α（ＦＡＰα）、ガストリン放出ペプチド（ＧＲＰ）受容体、グルコーストランスポーター、グルタミン酸塩トランスポーター、グルタミントランスポーター、ｇｐＡ３３、ＧＰＲ５４受容体、ヘプシン、ＨＬＡ－ＤＲ抗原、Ｌ－アミノ酸トランスポーター（ＬＡＴ）、ラクトフェリン受容体、マトリックスメタロプロテイナーゼ－９、ＭＵＣ１、ニューロキニン１（ＮＫ１）受容体、神経ペプチドＹ受容体１（ＮＰＹ１－Ｒ）、神経ペプチドＹ受容体２（ＮＰＹ２－Ｒ）、神経ペプチドＹ受容体４型（ＮＰＹ４－Ｒ）、ニューロテンシン受容体、ニューロテンシン受容体１（ＮＴＳＲ１）、ニューロテンシン受容体２（ＮＴＳＲ２）、前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、Ｒｏｂｏ１、ソマトスタチン受容体１（ＳＳＴＲ１）、ソマトスタチン受容体２（ＳＳＴＲ２）、ソマトスタチン受容体３（ＳＳＴＲ３）、ソマトスタチン受容体４亜型、ソマトスタチン受容体５型、ＴＡＧ７２、テネイシン－Ｃ、腫瘍壊死因子受容体、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体（ｕＰＡＲ）、腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１）、組織因子およびトランスフェリン受容体（ＴｆＲ）を含む群から選択される。

【０２８０】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能な標的は、心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体１（Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ　Ｃａｎｃｅｒ，２０１１，１０，５６；　Ｋｏｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ，２００８，６８，２４９－２５６）、心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体２（Ｚｈａｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｗｏｒｌｄ　Ｊ　Ｓｕｒｇ　Ｏｎｃｏｌ，２０１４，１２，１５４）、ボンベシン受容体サブタイプ－３（Ｒｅｕｂｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ，２００２，８，１１３９－１１４６；Ｍｏｏｄｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，　２０１１，３２，１６７７－１６８４）、カルシトニン受容体（Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒｅａｓｔ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ　Ｔｒｅａｔ，２００４，８３，１０９－１１７）、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体１（ＣＲＦＲ１）（Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｂｉｏｐｈｙｓ　Ｒｅｓ　Ｃｏｍｍｕｎ，２００７，３６２，７８５－７８８）、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体２（ＣＲＦＲ２）（Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｂｉｏｐｈｙｓ　Ｒｅｓ　Ｃｏｍｍｕｎ，２００７，３６２，７８５－７８８）、エンドセリンＡ（ＥＴＡ）受容体（Ｂａｇｎａｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｔｒａｎｓｌ　Ｍｅｄ，２００４，２，１６）、エンドセリンＢ受容体（Ｋａｎｄａｌａｆｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ，２００９，１５，４５２１－４５２８）、ガストリン放出ペプチド（ＧＲＰ）受容体（Ｓｕｎ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｐｒｏｓｔａｔｅ，２０００，４２，２９５－３０３）、グルカゴン様ペプチド１受容体（Ｋｏｒｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｎｕｃｌ　Ｍｅｄ，２００７，４８，７３６－７４３）、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体（Ｇｒｕｎｄｋｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒ，２００５，４，２２５－２３１）、メラニン細胞刺激ホルモン受容体（Ｃｈｅｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ　Ｎｕｃｌ　Ｍｅｄ，２００７，４８，９８７－９９４）、ニューロメジン－Ｂ受容体（ＮＭＢＲ）（Ｐａｒｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｌｅｔｔ，２０１１，３１２，１１７－１２７）、ニューロキニン－３受容体（ＮＫ－３Ｒ）（Ｒａｍｅｓｈｗａｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，１９９５，８６，４８２－４９０）、神経ペプチドＹ受容体１（ＮＰＹ１－Ｒ）（Ｒｅｕｂｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ，２００１，６１，４６３６－４６４１；　Ｍａｇｎｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｎｎ　Ｏｎｃｏｌ，２００１，１２　Ｓｕｐｐｌ　２，Ｓ２７－２９）、神経ペプチドＹ受容体２（ＮＰＹ２－Ｒ）（Ｍｅｄｅｉｒｏｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｔ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ，２０１２，１３１，２７６－２８６；　Ｋｏｒｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，２００７，２８，４１９－４２５）、神経ペプチドＹ受容体４型（ＮＰＹ４－Ｒ）（Ｃ

ｏｘ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，２００１，１３２，３４５－３５３）、ニューロテンシン受容体１（ＮＴＳＲ１）（Ｅｈｌｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｓｕｒｇ，２０００，２３１，８３８－８４８；Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｇｕｔ，１９９８）、ニューロテンシン受容体２（ＮＴＳＲ２）（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，８２，２１３－２１８）、オキシトシン受容体（Ｂｕｓｓｏｌａｔｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｐａｔｈｏｌ，１９９６，１４８，１８９５－１９０３）、脳下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ポリペプチドＩ型受容体（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０００，６０，３１０５－３１１２）、ソマトスタチン受容体１（ＳＳＴＲ１）（Ｆｕｊｉｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ，１９９４，５５，１７９７－１８０６）、ソマトスタチン受容体２（ＳＳＴＲ２）（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ Ｍｅｔａｂ，２０００，８５，３８８２－３８９１）、ソマトスタチン受容体３（ＳＳＴＲ３）（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，８１，３７６－３８６）、ソマトスタチン受容体４亜型（Ｐｌｏｃｋｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ，２０１２，１６６，２２３－２３４）、ソマトスタチン受容体５型（ｄｅ Ｈｅｒｄｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｄｏｃｒ Ｒｅｌａｔ Ｃａｎｃｅｒ，２００３，１０，４５１－４５８）、ソルチリン（ＮＴＳＲ３）（Ｈｅｍｍａｔｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｖｉｃｅｎｎａ Ｊ Ｍｅｄ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，２００９，１，１２５－１３１）、サブスタンスＰ受容体（ＮＫ－１Ｒ）（Ｈｅｎｎｉｇ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９５，６１，７８６－７９２）、サブスタンス－Ｋ受容体（ＮＫ－２Ｒ）（Ｂｉｇｉｏｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇｓ，２００５，１６，１０８３－１０８９）、血管作用性腸管ペプチド受容体（ＶＰＡＣ１）（Ｖｉｒｇｏｌｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ，１９９４，３３１，１１１６－１１２１）、血管作用性腸管ポリペプチド受容体２（ＶＰＡＣ２）（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０００，６０，３１０５－３１１２）、ＢＢ４（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００２，８，１１３９－１１４６）を含む群から選択される。

【０２８１】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能な標的は、α（ｖ）β（３）インテグリン（Ｋｕｍａｒ，Ｃｕｒｒ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ，２００３，４，１２３－１３１；Ｄａｎｈｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｐｈａｒｍ，２０１２，９，２９６１－２９７３）、α（ｖ）β（６）インテグリン（Ｂａｎｄｙｏｐａｄｈｙａｙ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ，２００９，Ｈａｕｓｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００７）、アミノ酸トランスポーターＬ（Ｈａａｓｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｎｕｃｌ Ｍｅｄ，２００７，４８，２０６３－２０７１；Ｉｍａｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１０，３０，４８１９－４８２８）、心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体１（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ，２０１１，１０，５６；Ｋｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００８，６８，２４９－２５６）、心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体２（Ｚｈａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｗｏｒｌｄ Ｊ Ｓｕｒｇ Ｏｎｃｏｌ，２０１４，１２，１５４）、ボンベシン受容体サブタイプ－３（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００２，８，１１３９－１１４６；Ｍｏｏｄｙ ｅｔ ａｌ．，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，２０１１，３２，１６７７－１６８４）、ＣＡ１２５抗原（Ｄｅｖａｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｓｉａｎ Ｐａｃ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ Ｐｒｅｖ，２０１３，１４，４５４５－４５４８；Ｓｅｅｌｅｎｍｅｙｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｅｌｌ Ｓｃｉ，２００３，１１６，１３０５－１３１８）、ＣＡ１９．９（Ｈａｇｌｕｎｄ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９１，６３，３８６－３８９）、カドヘリン２（Ｎａｋａｊｉｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００４，１０，４１２５－４１３３）、カルシトニン受容体（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒｅａｓｔ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ Ｔｒｅａｔ，２００４，８３，１０９－１１７）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＭｃＤｏｎａｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｔａｒｇｅｔ，２０１２，３，８４－９７）、

癌胎児抗原（Ｈｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｍａｒｋ Ｉｎｓｉｇｈｔｓ，２００８，３，４３５－４５１）、ＣＤ４０（Ｖｏｎｄｅｒｈｅｉｄｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１３，１９，１０３５－１０４３）、ＣＥＡＣＡＭ細胞接着分子（Ｂｅａｕｃｈｅｍｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ Ｒｅｖ，２０１３，３２，６４３－６７１）、ケモカイン受容体４（ＣＸＣＲ４）（Ｆｕｒｕｓａｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｐａｔｈｏｌ Ｉｎｔ，２０１０，６０，４９７－５０５）、コロニー刺激因子－１受容体（ＣＳＦ－１Ｒ）（Ｋａｃｉｎｓｋｉ，Ａｎｎ Ｍｅｄ，１９９５，２７，７９－８５）、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体１（ＣＲＦＲ１）（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ，２００７，３６２，７８５－７８８）、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体２（ＣＲＦＲ２）（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ，２００７，３６２，７８５－７８８）、ＥＤ－Ａフィブロネクチン（Ｘｉａｎｇ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，２０１２，７，ｅ３５３７８）、ＥＤ－Ｂフィブロネクチン（Ｍｅｎｒａｄ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｔｈｅｒ Ｔａｒｇｅｔｓ，２００５，９，４９１－５００）、ＥＧＦＲ（ＨＥＲ１）（Ｎｉｃｈｏｌｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２００１，３７Ｓｕｐｐｌ４，Ｓ９－１５）、ＥＭＭＰＲＩＮ（ＣＤ１４７）（Ｎａｂｅｓｈｉｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｐａｔｈｏｌ Ｉｎｔ，２００６，５６，３５９－３６７）、ＥｐＣＡＭ（上皮細胞接着分子）（Ｍｕｎｚ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００９，６９，５６２７－５６２９）、ＥｐｈｒｉｎＢ４受容体（Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｐｈａｒｍ，２０１３，１０，３２９－３３６）、ＦＧＦ受容体（Ｋａｔｏｈ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄ Ｒｅｓ Ｒｅｖ，２０１４，３４，２８０－３００）、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体（Ｇｒｕｎｄｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ，２００５，４，２２５－２３１）、ＧＰＲ５４受容体（Ｃｈｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ Ｒｅｖ，２０１２，３１，５８５－５９１）、ラクトフェリン受容体（Ｗｒｂａ ｅｔ ａｌ．，Ｖｅｒｈ Ｄｔｓｃｈ Ｇｅｓ Ｐａｔｈｏｌ，１９８６，７０，２４７－２５０）、黄体形成ホルモン放出ホルモン受容体（Ｂｕｃｈｈｏｌｚ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｏｎｃｏｌ，２００９，３５，７８９－７９６）、メラノコルチン－１受容体（ＭＣ１Ｒ）（Ｃｈｅｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｎｕｃｌ Ｍｅｄ，２００７，４８，９８７－９９４）、ＭＵＣ１（Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｌ Ｔｈｅｒ，２００７，６，４８１－４８６）、神経ペプチドＹ受容体４型（ＮＰＹ４－Ｒ）（Ｃｏｘ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，２００１，１３２，３４５－３５３）、ニューロテンシン受容体１（ＮＴＳＲ１）（Ｅｈｌｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｓｕｒｇ，２０００，２３１，８３８－８４８；Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｇｕｔ，１９９８）、ニューロテンシン受容体２（ＮＴＳＲ２）（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，８２，２１３－２１８）、前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）（Ｒｅｉｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ，１９９８，９５，１７３５－１７４０）、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）（Ｃｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９９９，Ｒｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄ Ｏｎｃｏｌ，２０１４）、Ｒｏｂｏ１（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ，２００３，４，１９－２９）、ソマトスタチン受容体（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，８１，３７６－３８６）、サブスタンスＰ受容体（ＮＫ－１Ｒ）（Ｈｅｎｎｉｇ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９５，６１，７８６－７９２）、テネイシン－Ｃ（Ｋｕｓａｇａｗａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９８，７７，９８－１０２；Ｂｒａｃｋ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００６）、トランスフェリン受容体（ＴｆＲ）（Ｄａｎｉｅｌｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ，２０１２，１８２０，２９１－３１７）、腫瘍壊死因子受容体（Ｓｚｌｏｓａｒｅｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ，２００６，５，３８２－３９０）、血管内皮細胞増殖因子受容体（ＶＥＧＦＲ）（Ｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１０，１６，３５４８－３５６１）、血管作用性腸管ペプチド受容体（Ｒｅｕｂ

ｉ，Ｊ Ｎｕｃｌ Ｍｅｄ，１９９５，３６，１８４６－１８５３）を含む群から選択される。

【０２８２】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能な標的は、アンジオポイエチン－１受容体（Ｔｉｅ－２）（Ｈｏｌｏｐａｉｎｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００９，６９，４６５６－４６６４；Ｍａｒｔｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｈｉｓｔｏｌ Ｈｉｓｔｏｐａｔｈｏｌ，２００８，２３，７７３－７８０）、ボンベシン受容体（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００２，８，１１３９－１１４６；Ｆａｔｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｅｌｌ ＢｉｏｃｈｅｍＳｕｐｐｌ，１９９６，２４，２３７－２４６）、ＣＣＫ－１受容体（Ｍａｉｌｌｅｕｘ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｓｃｉ Ｌｅｔｔ，１９９０，１１７，２４３－２４７；Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９９７，５７，１３７７－１３８６）、ＣＤ２０（Ｄａｖｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９９９，５，６１１－６１５；Ｋｏｓｍａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｌｅｕｋｅｍｉａ，２００２，１６，２００４－２０１５）、ＣＤ３０（Ｍｅｃｈｔｅｒｓｈｅｉｍｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，１９９０，６６，１７３２－１７３７；Ｅｎｇｅｒｔ，Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｉｃａ，２０１３，９８，１１６５－１１６８）、コレシストキニン受容体サブタイプ２（ＣＣＫ－２）（Ｕｐｐ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９８９，４９，４８８－４９２；Ｊｅｎｓｅｎ， Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｔｏｘｉｃｏｌ，２００２，９１，３３３－３５０）、Ｅ－カドヘリン（Ｋｏｗａｌｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒｅａｓｔ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００３，５，Ｒ２１７－２２２； Ｃｈａｎ，Ｗｏｒｌｄ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ，２００６，１２，１９９－２０３）、ＥＧＦＨＥＲ２受容体（Ｅｎｇｌｉｓｈ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｄｉａｇｎ Ｔｈｅｒ，２０１３，１７，８５－９９；Ｇｒａｖａｌｏｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｏｎｃｏｌ，２００８，１９，１５２３－１５２９）、ＥｐｈＡ２受容体（Ｂｉａｏ－Ｘｕｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ，２０１１；Ｃａｉ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｎｕｃｌ Ｍｅｄ Ｍｏｌ Ｉｍａｇｉｎｇ， ２００７）、ガストリン放出ペプチド（ＧＲＰ）受容体（Ｃａｒｒｏｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，１９９９，２０， ２２９－２３７； Ｓａｕｒｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，３５，１２５－１３２）、神経ペプチドＹ受容体１（ＮＰＹ１－Ｒ）（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００１，６１，４６３６－４６４１；Ｍａｇｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｏｎｃｏｌ，２００１，１２ Ｓｕｐｐｌ ２，Ｓ２７－２９）、神経ペプチドＹ受容体２（ＮＰＹ２－Ｒ）（Ｍｅｄｅｉｒｏｓ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２０１２，１３１，２７６－２８６； Ｋｏｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，２００７，２８，４１９－４２５）、ニューロテンシン受容体（Ｅｈｌｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｓｕｒｇ，２０００，２３１，８３８－８４８；Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｇｕｔ，１９９８）を含む群から選択される。

【０２８３】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートのさらなる標的化成分が結合することが可能な標的は、αｖβ６インテグリン（Ｂａｎｄｙｏｐａｄｈｙａｙ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ，２００９，１０，６４５－６５２；Ｂａｔｅｓ，Ｆｕｔｕｒｅ Ｏｎｃｏｌ，２００５，１，８２１－８２８；Ｅｂｅｒｌｅｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２０１３，３２，４４０６－４４１６；Ｈａｕｓｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００７，６７，７８３３－７８４０；Ｈｅｃｈｔ ｅｔ ａｌ．，Ａｐｐｌ Ｉｍｍｕｎｏｈｉｓｔｏｃｈｅｍ Ｍｏｌ Ｍｏｒｐｈｏｌ，２００８，１６，５４３－５４７； Ｋｏｇｅｌｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，２０１３，８，ｅ７３２６０；Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１１，１９，５４８０－５４８９；Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｎｕｃｌ Ｍｅｄ，２０１４；Ｓｃｈｉｔｔｅｎｈｅｌｍ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｅｘｐ Ｐａｔｈｏｌ，２０１３，６，２７１９－２７３２；Ｖｏｇｅｔｓｅｄｅｒ ｅｔ

ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２０１３，１３３，２３６２－２３７１）、ブラジキニンＢ１受容体（Ｃｈｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ，２００８，３８９，１２２５－１２３３；Ｅｓｓｅｇｈｉｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｐａｔｈｏｌ，２００６，２１０，４２０－４３０；Ｆｉｇｕｅｒｏａ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｔｈｅｒ Ｔａｒｇｅｔｓ，２０１２，１６，２９９－３１２；Ｍｏｌｉｎａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒｅａｓｔ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ Ｔｒｅａｔ，２００９，１１８，４９９－５１０；Ｍｏｏｄｌｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ，２００５，３８６，３７５－３８２；Ｓｇｎａｏｌｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｖｅｓｔ Ｎｅｗ Ｄｒｕｇｓ，２０１２；Ｔａｕｂ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００３，６３，２０３７－２０４１）、ＥｐｈＡ２（Ｂｉａｏ－Ｘｕｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ，２０１１；Ｃａｉ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｎｕｃｌ Ｍｅｄ Ｍｏｌ Ｉｍａｇｉｎｇ，２００７，３４，２０２４－２０３６；Ｃａｓｔａｎｏ ｅｔ ａｌ．，ＨｉｓｔｏｌＨｉｓｔｏｐａｔｈｏｌ，２００８，２３，１０１１－１０２３；Ｈｅｒａｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２０１０，１２６，２００３－２０１１；Ｊａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００８，６８，９３６７－９３７４；Ｋｉｎｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｅｘｐ Ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ，２００３，２０，５９－６８；Ｐａｓｑｕａｌｅ，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｃａｎｃｅｒ，２０１０，１０，１６５－１８０；Ｔａｎｄｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｔｈｅｒ Ｔａｒｇｅｔｓ，２０１１，１５，３１－５１；Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１２；Ｗｙｋｏｓｋｙ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００８，６，１７９５－１８０６）、テネイシンＣ（Ｋｕｓａｇａｗａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９８，７７，９８－１０２；Ｂｒａｃｋ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００６，１２，３２００－３２０８；Ｂｒｕｎｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｐａｔｈｏｌ，２００４，５７，９２７－９３１；Ｈａｎｃｏｘ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒｅａｓｔ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００９，１１，Ｒ２４；Ｊｕｕｔｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｐａｔｈｏｌ，２００４，５７，１１５１－１１５５；Ｌｅｉｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，２００３，９８，２４３０－２４３９；Ｐａｒｅｋｈ ｅｔ ａｌ．，Ｌｕｎｇ Ｃａｎｃｅｒ，２００５，４７，１７－２９；Ｓｉｌａｃｃｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ Ｄｅｓ Ｓｅｌ，２００６，１９，４７１－４７８；Ｔｓｕｎｏｄａ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｐａｔｈｏｌ，２００３，１６２，１８５７－１８６７）を含む群から選択される。

【０２８４】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、さらなる標的化成分は、好ましくは、さらなる標的化成分が結合することが可能な標的分子に対する親和性が＜１００ｐＭ、＜１ｎＭ、＜１０ｎＭ、＜１００ｎＭ、＜１μＭまたは＜１０μＭである標的化成分である。さらなる標的化成分のこうした親和性が、こうしたさらなる標的化成分の任意の実施形態によって示されていることは本発明の範囲内である。特に、好ましくは、抗体、抗原結合性抗体断片、ラクダ科重鎖ＩｇＧ（ｈｃＩｇＧ）、軟骨魚類（例えばサメ）ＩｇＮＡＲ抗体、タンパク質足場、標的結合性ペプチド、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、標的結合性ポリペプチドまたはタンパク質、標的結合性核酸分子、炭水化物、脂質および標的結合性小分子を含む群から選択される、さらなる標的化成分のこうした親和性はまた、本発明のコンジュゲートのそれらの実施形態において実現することができる。さらなる標的化成分のような化合物の標的に対する親和性の決定方法は当業者には公知であり、例えば、（Ｓｃｈｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ，１９９６，７，９７－１０５）に記載されている。

【０２８５】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、さらなる標的化成分は、好ましくは、血漿、血清、任意の起原の組織ホモジェネート、酵素カクテル、単離された酵素溶液、プロテアーゼカクテルまたは単離されたプロテアーゼ溶液中、２４時間、１２時間、８時間、４時間、２時間、１時間または３０分後に、１００％の、少なくとも８０％の、少なくとも

５０％の、少なくとも３０％の、または少なくとも１０％の安定性を有する標的化成分である。好ましくは、さらなる標的化成分は、好ましくは、安定性を血漿、血清または組織ホモジェネート、より好ましくは、さらなる標的化成分が標的とする標的を含有または発現する組織中で試験した場合、上記の所定反応条件下で、３７℃、２４時間後に、１００％の安定性を有する。しかし、さらなる標的化成分は、好ましくは、安定性を血漿、血清または組織ホモジェネート、より好ましくは、さらなる標的化成分が標的とする標的を含有または発現する組織中で試験した場合、上記の所定反応条件下で、３７℃、３０分後に、少なくとも１０％の安定性を有することも本発明の範囲内である。さらなる標的化成分のこうした安定性が、こうしたさらなる標的化成分の任意の実施形態によって示されていることは本発明の範囲内である。より詳しくは、好ましくは、抗体、抗原結合性抗体断片、ラクダ科重鎖ＩｇＧ（ｈｃＩｇＧ）、軟骨魚類（例えばサメ）ＩｇＮＡＲ抗体、タンパク質足場、標的結合性ペプチド、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、標的結合性ポリペプチドまたはタンパク質、標的結合性核酸分子、炭水化物、脂質および標的結合性小分子を含む群から選択されるさらなる標的化成分のこうした安定性はまた、本発明のコンジュゲートのそれらの実施形態において実現することができる。

【０２８６】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、さらなる標的化成分は、好ましくは、抗標的に対して１０，０００以上の；１０００以上の；１００以上の；５０以上の；１０以上の；５以上のまたは２以上の選択係数を有する標的化成分である。選択係数は、標的解離定数と抗標的解離定数の商である。解離定数は、一般的に、リガンド（Ｌ）（例えば医薬品）とタンパク質（Ｐ）の間の親和性、すなわち、リガンドが特定のタンパク質にどの程度強く結合するかを記載するために使用される。リガンド－タンパク質複合体（Ｃ）の形成は、２つの状態のプロセスによって記載することができる。

【化４５】

$$\mathrm{C} \rightleftharpoons \mathrm{P} + \mathrm{L}$$

【０２８７】

対応する解離定数は、

【数１】

$$K_d = \frac{[\mathrm{P}]\,[\mathrm{L}]}{[\mathrm{C}]}$$

として定義され、式中、［Ｐ］、［Ｌ］および［Ｃ］は、タンパク質、リガンドおよび複合体のモル濃度をそれぞれ表す。選択係数に関する抗標的は、好ましくは、さらなる標的化成分によって標的とされてはならないか、または標的とされないはずのものである。さらなる標的化成分のこうした選択性が、こうしたさらなる標的化成分のいずれかの実施形態によって示されることは本発明の範囲内である。より詳しくは、好ましくは、抗体、抗原結合性抗体断片、ラクダ科重鎖ＩｇＧ（ｈｃＩｇＧ）、軟骨魚類（例えばサメ）ＩｇＮＡＲ抗体、タンパク質足場、標的結合性ペプチド、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、標的結合性ポリペプチドまたはタンパク質、標的結合性核酸分子、炭水化物、脂質および標的結合性小分子を含む群から選択されるさらなる標的化成分のこうした安定性はまた、本発明のコンジュゲートのそれらの実施形態において実現することができる。さらなる標的化成分のような化合物の標的に対する選択係数の決定方法は当業者には公知であり、例えば、（Ｎｅｕｂａｕｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１４，５７，３４１０－３４１７）に記載されている。

【０２８８】

第１の標的化成分ＴＭ１と第２の標的化成分ＴＭ２が連結によって互いに連結されている

か、または接続されていることは、本発明の範囲内である。こうした連結は、上記で開示された本発明のコンジュゲートの実施形態（４）において実現されているとおり、ＴＭ１とＴＭ２の両方が互いに直接結合されるように、すなわち［ＴＭ１］－［ＴＭ２］、または前記第１の標的化成分ＴＭ１と前記第２の標的化成分ＴＭ２との間に導入されている１種または複数の成分によって、直接であり得る。こうした成分またはより多くの成分は、第１のアダプター成分ＡＤ１、リンカー成分ＬＭ、および第２のアダプター成分ＡＤ２、またはそれらの任意の組み合わせであり、好ましくは、本明細書に開示されているそれらの任意の組み合わせである。こうした連結によって、第１の標的化成分ＴＭ１と第２の標的化成分ＴＭ２は互いに離されることになる。こうした分離は、第１の標的化成分ＴＭ１と第２の標的化成分ＴＭ２の間で実現される共有結合の数によって表すことができる。好ましい実施形態において、共有結合は、第１のアダプター成分ＡＤ１、リンカー成分ＬＭ、および第２のアダプター成分ＡＤ２、またはそれらの任意の組み合わせによって提供される。実施形態において、第１の標的化成分ＴＭ１と第２の標的化成分ＴＭ２との間の共有結合の数は１である。他の実施形態において、第１の標的化成分ＴＭ１と第２の標的化成分ＴＭ２との間の共有結合の数は、約４から１０００、好ましくは約５から１５０、より好ましくは約６から４０である。

【０２８９】

アダプター成分

本発明のコンジュゲートの実施形態において、コンジュゲートは、アダプター成分に関して、第１のアダプター成分ＡＤ１のみを含む。本発明のコンジュゲートの別の実施形態において、コンジュゲートは、アダプター成分に関して、第２のアダプター成分ＡＤ２のみを含む。本発明のコンジュゲートの別の実施形態において、コンジュゲートは、アダプター成分に関して、第３のアダプター成分ＡＤ３のみを含む。本発明のコンジュゲートの別の実施形態において、コンジュゲートは、アダプター成分に関して、第１のアダプター成分ＡＤ１および第２のアダプター成分ＡＤ２のみを含む。本発明のコンジュゲートの別の実施形態において、コンジュゲートは、アダプター成分に関して、第１のアダプター成分ＡＤ１および第３のアダプター成分ＡＤ３のみを含む。本発明のコンジュゲートの別の実施形態において、コンジュゲートは、アダプター成分に関して、第１のアダプター成分ＡＤ２および第３のアダプター成分ＡＤ３のみを含む。本発明のコンジュゲートの別の実施形態において、コンジュゲートは、アダプター成分に関して、第１のアダプター成分ＡＤ１、第２のアダプター成分ＡＤ２および第３のアダプター成分を含む。

【０２９０】

下記は、基本的に、本発明のコンジュゲートの様々な実施形態において実現することができるそれぞれのおよび任意のアダプター成分、すなわち、第１のアダプター成分、第２のアダプター成分および第３のアダプター成分に適用可能である。

【０２９１】

アダプター成分は、２つの異なる成分の間の連結を介在する。主な目的は、利用可能な選択的連結用の相補的反応基を通常有さないこれらの２つの成分の間の連結を選択的に生成することである。したがって、アダプター成分は、本発明のコンジュゲートの２つの成分が反応基、より詳しくは２つのアドレス指定可能な基を提供しない、すなわち、２つのそれぞれの成分が相補的でなく、好ましくは、前記の２つの異なる成分の間で連結が形成されない場合に、本発明のコンジュゲート中に存在する。このため、好ましい実施形態において、アダプター成分は２つの反応基を提供し、前記２つの反応基の第１の反応基は、第１の２つの成分の間の連結を生成するのに適しており、前記２つの反応基の第２の反応基は、第２の２つの成分の間の連結を生成するのに適している。好ましい実施形態において、アダプター成分によって提供される２つの反応基は異なる。別の実施形態において、アダプター成分によって提供される２つの反応基は同一である。

【０２９２】

本発明のコンジュゲート中のアダプター成分の官能基に応じて、こうしたアダプター成分の骨格は、基本的に、アダプター成分のこうした骨格が本発明のコンジュゲートの合成お

よび使用にそれぞれ干渉しない限り、極めて多様であり得る。
【０２９３】
アダプター成分は、いくつかの実施形態において、当技術分野で公知の二官能性成分である。例えば、参照によってその全体が組み入れられる、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，Ｇ．Ｔ．Ｈｅｒｍａｎｓｏｎ（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ， Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ，１９９６）を参照されたい。
【０２９４】
また、本発明のコンジュゲート中のアダプター成分の官能基に応じて、アダプター成分によって担持または提供される反応基（複数可）は重要である。標的化成分の構造上のクラスおよび起原に応じて、異なるタイプの反応基が標的化分子によって提供されることは当業者には理解されよう。標的化成分によって提供される反応基のタイプに応じて、アダプター成分は、標的化成分によって提供されるこうした反応基に相補的な反応基を提供する。例えば、標的化成分が抗体または抗体断片のようなタンパク質である場合、別の成分およびアダプター成分と連結を形成するための好ましい反応基は、特に、スルフヒドリル基およびアミノ基である。スルフヒドリル基は、標的化成分の分子内のジスルフィド結合の還元によって生成され得る。あるいは、スルフヒドリル基は、２－イミノチオラン（Ｔｒａｕｔ試薬）または別のスルフヒドリル生成試薬を使用する、標的化成分のリジン成分のアミノ基の反応によって生成され得る。それらの好ましい実施形態において、アダプター成分は、標的化成分の硫黄原子とのチオエーテル連結を形成する。
【０２９５】
下記において、本発明のコンジュゲートにおける使用に適したアダプター成分の様々な設計原理および反応原理を以下に概説する。
【０２９６】
アダプター成分によって２つの成分間で確立される好ましい連結は、本明細書の表３に示した結合である。
【０２９７】
好ましくは、アダプター成分によって確立される連結は、アミド結合、尿素結合、チオエーテル結合、アルキルアミン結合、トリアゾール結合、オキシム結合、ヒドラゾン結合、ヒドラジド結合、エーテル結合、カルバメート結合、アミン結合、ジスルフィド結合、ピラジン結合およびジヒドロピラジンを含む群から選択される。さらに、本明細書の表４にまとめたいずれかの連結は、アダプター成分、好ましくは第１のアダプター成分によって実現することができる。
【０２９８】
アダプター成分の好ましい実施形態の一般式は、次式：
ＲＧ３－Ｒ８－ＲＧ４　（１０）
［式中、
ＲＧ３は、本明細書に記載の反応基であり、好ましくは表４に示した反応基であるか、または、アミノ、カルボン酸、活性化カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、スルフヒドリル、ヒドロキシル、スルホン酸、活性化スルホン酸、メシレートまたはトシレートのようなスルホン酸エステル、Ｍｉｃｈａｅｌアクセプター、トランスシクロオクテンのような歪みアルケン、イソシアネート、イソチオシアネート、アルデヒド、ケトン、アミノオキシ、ヒドラジド、ヒドラジン、アジド、アルキンおよびテトラジンを含む群から選択され；
ＲＧ４は、本明細書に記載の反応基であり、好ましくは表４に示した反応基であるか、または、アミノ、カルボン酸、活性化カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、スルフヒドリル、ヒドロキシル、スルホン酸、活性化スルホン酸、メシレートまたはトシレートのようなスルホン酸エステル、Ｍｉｃｈａｅｌアクセプター、トランスシクロオクテンのような歪みアルケン、イソシアネート、イソチオシアネート、アルデヒド、ケトン、アミノオキシ、ヒドラジド、ヒドラジン、アジド、アルキンおよびテトラジンを含む群から選択され；
Ｒ８は、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ８）アルキル－、－アリーレン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－アリー

レン－、－アリーレン－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ、－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－、－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－、および－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－ＣＨ２－から選択され；
ｒは、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０の任意の整数である］
のとおりである。

【０２９９】

実施形態において、Ｒ８は、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ、－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－、および－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－ＣＨ２－］である。

【０３００】

本発明のコンジュゲートの好ましい実施形態において、アダプター成分のＲ８は－（ＣＨ２）ｎ－であり、ｎは１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０の任意の整数であり、好ましくは、ｎは５である。

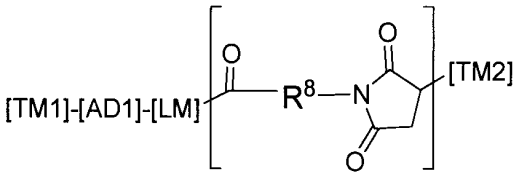
【０３０１】

本発明のコンジュゲートの好ましい実施形態において、アダプター成分のＲ８は、ｒが１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０の整数であり、好ましくは、ｒが２である、－（ＣＨ２－ＣＨ２－Ｏ）ｒ－ＣＨ２－である。

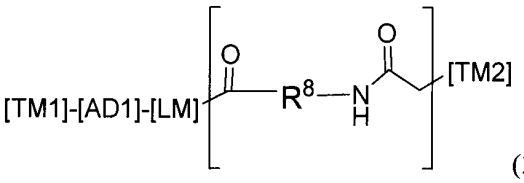
【０３０２】

本発明のコンジュゲートに挿入される場合、本発明のコンジュゲートにおいて好ましく使用されるアダプター成分は、以下の式で示されるものであり、アダプター成分が連結成分ＬＭと標的化成分ＴＭ２との間に挿入されているように、したがって第２のアダプター成分であるように式に示されている限りにおいて、これは単に例示目的であり、このようなアダプター成分は角括弧内に含まれている構造であることを理解されたい。第２のアダプター成分として示した全く同一の構造は、本発明に従って、第１の標的化成分と同様に使用される：

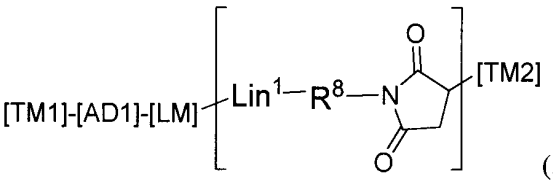
【化４６】



(34);

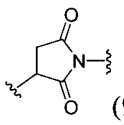


(35);



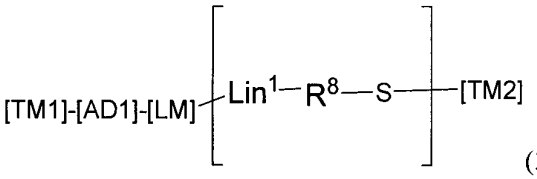
(36);

［式中、
Ｌｉｎ１は、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＮＲ１０－、－ＣＯ－ＮＲ１０－、－ＣＳ－ＮＲ１０－、－Ｏ－、－ＣＨ２－、－ＳＯ２－、－スクシンイミド－、－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＲ１０－、－Ｃ＝Ｃ－（例えば、トリアゾールの場合）、＝Ｎ－Ｏ－、＝Ｎ－Ｎ－、＝Ｎ－Ｎ－ＣＯ－、－Ｎ＝Ｎ－Ｎ－（例えば、トリアゾールの場合）、－ＨＣ＝および－Ｒ３Ｃ＝（オキシムおよびヒドラゾンの場合）からなる群から選択され；
式中、
「－スクシンイミド－」は
【化４７】



(9)

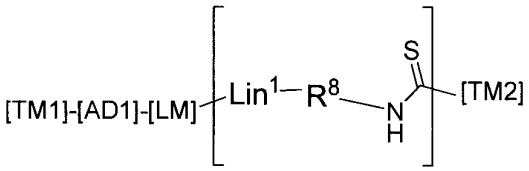
を意味し、
Ｒ１０は水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択される］；
【化４８】



(37)

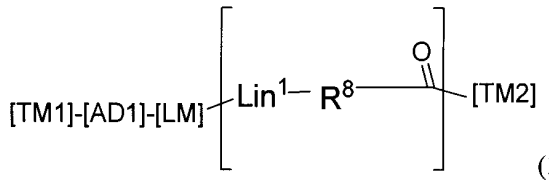
［式中、

Ｌｉｎ１は、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＮＲ１０－、－ＣＯ－ＮＲ１０－、－ＣＳ－ＮＲ１０－、－Ｏ－、－ＣＨ２－、－ＳＯ２－、－スクシンイミド－、－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＲ１０－、－Ｃ＝Ｃ－（例えば、トリアゾールの場合）、＝Ｎ－Ｏ－、＝Ｎ－Ｎ－、＝Ｎ－Ｎ－ＣＯ－、－Ｎ＝Ｎ－Ｎ－（例えば、トリアゾールの場合）、－ＨＣ＝および－Ｒ３Ｃ＝（オキシムおよびヒドラゾンの場合）からなる群から選択され、Ｒ１０は水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され；
第２の標的化成分はスルフヒドリル基を提供する］；
【化４９】



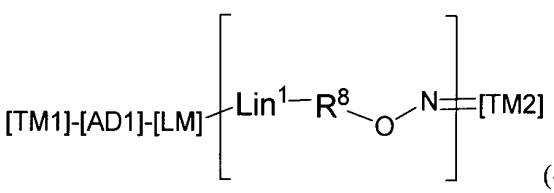
(38)

［式中、
Ｌｉｎ１は、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＮＲ１０－、－ＣＯ－ＮＲ１０－、－ＣＳ－ＮＲ１０－、－Ｏ－、－ＣＨ２－、－ＳＯ２－、－スクシンイミド－、－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＲ１０－、－Ｃ＝Ｃ－（例えば、トリアゾールの場合）、＝Ｎ－Ｏ－、＝Ｎ－Ｎ－、＝Ｎ－Ｎ－ＣＯ－、－Ｎ＝Ｎ－Ｎ－（例えば、トリアゾールの場合）、－ＨＣ＝および－Ｒ３Ｃ＝（オキシムおよびヒドラゾンの場合）からなる群から選択され、Ｒ１０は水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され；
第２の標的化成分は、アミノ基のような求核基を提供する］；
【化５０】



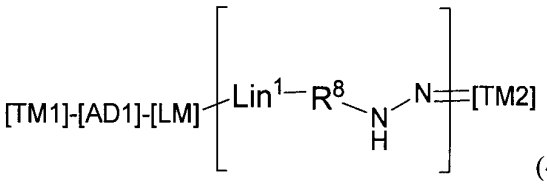
(39)

［式中、
Ｌｉｎ１は、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＮＲ１０－、－ＣＯ－ＮＲ１０－、－ＣＳ－ＮＲ１０－、－Ｏ－、－ＣＨ２－、－ＳＯ２－、－スクシンイミド－、－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＲ１０－、－Ｃ＝Ｃ－（例えば、トリアゾールの場合）、＝Ｎ－Ｏ－、＝Ｎ－Ｎ－、＝Ｎ－Ｎ－ＣＯ－、－Ｎ＝Ｎ－Ｎ－（例えば、トリアゾールの場合）、－ＨＣ＝および－Ｒ３Ｃ＝（オキシムおよびヒドラゾンの場合）からなる群から選択され、Ｒ１０は水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され；
第２の標的化成分は、アミノ基またはヒドロキシル基のような求核基を提供する］；
【化５１】



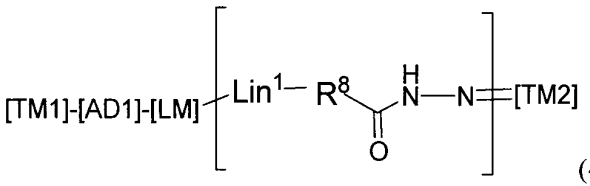
(40)

［式中、
Ｌｉｎ１は、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＮＲ１０－、－ＣＯ－ＮＲ１０－、－ＣＳ－ＮＲ１０－、－Ｏ－、－ＣＨ２－、－ＳＯ２－、－スクシンイミド－、－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＲ１０－、－Ｃ＝Ｃ－（例えば、トリアゾールの場合）、＝Ｎ－Ｏ－、＝Ｎ－Ｎ－、＝Ｎ－Ｎ－ＣＯ－、－Ｎ＝Ｎ－Ｎ－（例えば、トリアゾールの場合）、－ＨＣ＝および－Ｒ３Ｃ＝（オキシムおよびヒドラゾンの場合）からなる群から選択され、Ｒ１０は水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され；
第２の標的化成分は、ケトン基またはアルデヒド基を提供する］；
【化５２】



(41)

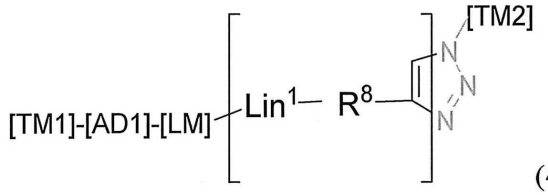
［式中、
Ｌｉｎ１は、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＮＲ１０－、－ＣＯ－ＮＲ１０－、－ＣＳ－ＮＲ１０－、－Ｏ－、－ＣＨ２－、－ＳＯ２－、－スクシンイミド－、－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＲ１０－、－Ｃ＝Ｃ－（例えば、トリアゾールの場合）、＝Ｎ－Ｏ－、＝Ｎ－Ｎ－、＝Ｎ－Ｎ－ＣＯ－、－Ｎ＝Ｎ－Ｎ－（例えば、トリアゾールの場合）、－ＨＣ＝および－Ｒ３Ｃ＝（オキシムおよびヒドラゾンの場合）からなる群から選択され、Ｒ１０は水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され；
第２の標的化成分は、ケトン基またはアルデヒド基を提供する］；
【化５３】



(42)

［式中、
Ｌｉｎ１は、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＮＲ１０－、－ＣＯ－ＮＲ１０－、－ＣＳ－ＮＲ１０－、－Ｏ－、－ＣＨ２－、－ＳＯ２－、－スクシンイミド－、－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＲ１０－、－Ｃ＝Ｃ－（例えば、トリアゾールの場合）、＝Ｎ－Ｏ－、＝Ｎ－Ｎ－、＝Ｎ－Ｎ－ＣＯ－、－Ｎ＝Ｎ－Ｎ－（例えば、トリアゾールの場合）、－ＨＣ＝および－Ｒ３Ｃ＝（オキシムおよびヒドラゾンの場合）からなる群から選択され、Ｒ１０は水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され；
第２の標的化成分はケトンまたはアルデヒド基を提供する］；

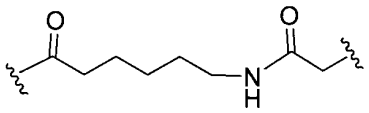
【化５４】



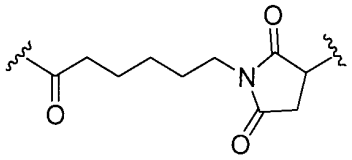
(43)

［式中、
Ｌｉｎ１は、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＮＲ１０－、－ＣＯ－ＮＲ１０－、－ＣＳ－ＮＲ１０－、－Ｏ－、－ＣＨ２－、－ＳＯ２－、－スクシンイミド－、－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＲ１０－、－Ｃ＝Ｃ－（例えば、トリアゾールの場合）、＝Ｎ－Ｏ－、＝Ｎ－Ｎ－、＝Ｎ－Ｎ－ＣＯ－、－Ｎ＝Ｎ－Ｎ－（例えば、トリアゾールの場合）、－ＨＣ＝および－Ｒ３Ｃ＝（オキシムおよびヒドラゾンの場合）からなる群から選択され、Ｒ１０は水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され；
第２の標的化成分はアジド基を提供する］。
【０３０３】
式（３８）および（３９）に属するようなアダプター成分および本明細書に示された連結は、好ましくは、一方では、標的化成分によって好ましくは提供される第一級アミノ基または第二級アミノ基の結果であり、他方では、アダプター成分によって好ましくは提供されるカルボン酸、活性化カルボン酸、スルホン酸、活性化スルホン酸、イソシアネートおよびイソチオシアネートを含む群から選択される反応基の結果であることは、当業者には理解されよう。
【０３０４】
式（３４）から（３７）に属するアダプター成分および本明細書に示された連結は、好ましくは、一方では、標的化成分によって好ましくは提供されるスルフヒドリル基の結果であり、他方では、アダプター成分によって好ましくは提供されるＭｉｃｈａｅｌアクセプター、ハロゲンおよびスルフヒドリルを含む群から選択される反応基の結果であることは、当業者には理解されよう。
【０３０５】
式（４０）から（４２）に属するアダプター成分および本明細書に示された連結は、好ましくは、一方で、標的化成分によって好ましくは提供される炭水化物の結果であり、ここで、炭水化物は、好ましくは、例えば過ヨウ素酸ナトリウムなどの試薬を使用して温和に酸化され、炭水化物の酸化で得られた（－ＣＨＯ）単位は、アダプター成分によって好ましくは提供される、例えば、Ｋａｎｅｋｏ，　Ｔ．　ｅｔ　ａｌ．　Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍ　１９９１，　２，　１３３－１４１に記載されているような、ヒドラジド、アミノオキシ、第一級アミノもしくは第二級アミノ、またはヒドラジンを含む群から選択される反応基と縮合され得ることは、当業者には理解されよう。
【０３０６】
本発明のコンジュゲートのさらなる実施形態において、アダプター成分は、

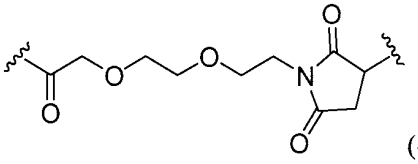
【化５５】



(44);



(45); および



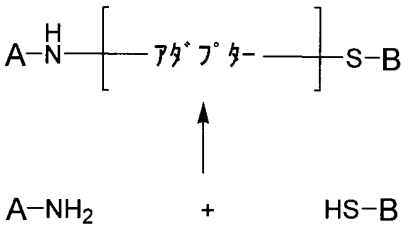
(46)

の１つである。

【０３０７】

実施形態において、第一級アミノ基（Ａ－ＮＨ$_2$）を含有する成分Ａとスルフヒドリル基（Ｂ－ＳＨ）を含有する成分Ｂの間の連結が確立される場合、実施形態において、成分Ａのアミノ基との第１の連結、および成分Ｂのスルフヒドリルとの第２の連結を形成することができるアダプター成分が利用される。この適用のためのアダプター成分に関して選択される合成前駆体は架橋剤とも呼ばれており、市販されているか、または慣用の手段によって当業者により調製され得る。

【化５６】



RG^3—アダプター—RG^4 (47)

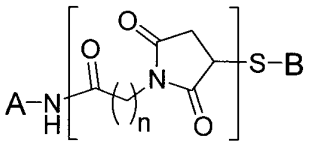
【０３０８】

この例において、成分Ａのアミノ基への第１の連結は、好ましくは、アミド、尿素、チオ尿素、アルキルアミンおよびスルホンアミドの群から選択され、アダプター成分によって提供されるような対応する第３の反応基ＲＧ^{3}は、カルボン酸、活性化カルボン酸、スルホン酸、活性化スルホン酸、アルデヒド、ケトン、イソシアネートおよびイソチオシアネートの群から選択される。成分Ｂのスルフヒドリル基への第２の連結は、好ましくは、チオエーテルおよびジスルフィドの群から選択され、アダプター成分によって提供されるような対応する第４の反応基ＲＧ^{4}は、ハロゲン、マレイミドまたはビニルスルホンなどのＭｉｃｈａｅｌアクセプター、および２－ピリジンジスルフィドのような活性化混合ジスルフィドの群から選択される。

【０３０９】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、上記の原理を実現し、アミノ含有成分とスルフヒドリル含有成分の連結を介在するアダプター成分は、

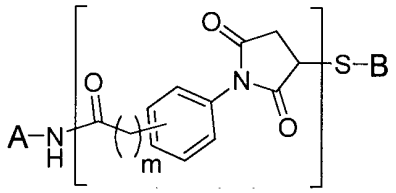
【化５７】



(48)

［式中、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８および９の任意の整数であり、好ましくは、２または３の整数である］；

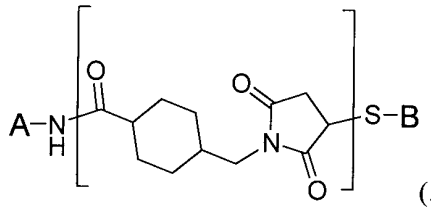
【化５８】

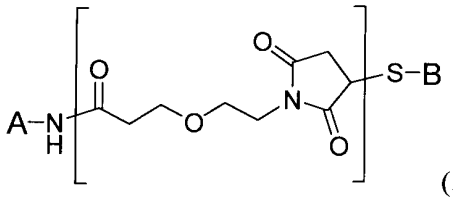


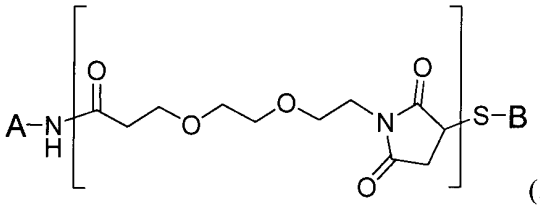
m-置換およびp-置換型 (49)

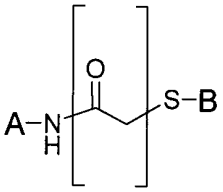
［式中、ｍは、０、１、２および３の任意の整数であり、好ましくは、整数はＸである］；

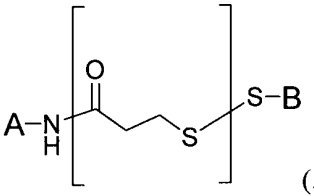
【化５９】

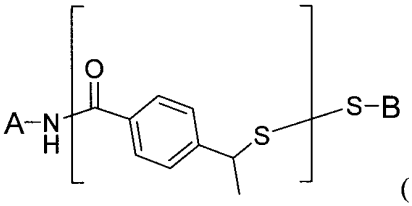

(50)


(51);


(52);


(53)


(54); および


(55)

を含む群から選択され、
ここで、アダプター成分は、上記で示した式の角括弧内に示されている。

【０３１０】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、上記の原理を実現し、アミノ含有成分とアミノ含有成分の連結を介在するアダプター成分は、アミド、尿素、チオ尿素、アルキルアミンおよびスルホンアミドを含む群から独立して選択され、アダプター成分によって提供される対応する反応基がカルボン酸、活性化カルボン酸、スルホン酸、活性化スルホン酸、アルデヒド、ケトン、イソシアネートおよびイソチオシアネートの群から独立して選択される、これらの成分への連結を形成する。一実施形態における好ましいタイプのアダプ

ター成分は、ジカルボン酸またはそれらの活性化形態である。

【０３１１】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、上記の原理を実現し、アミノ含有成分とカルボン酸含有成分の連結を介在するアダプター成分は、アミノ基への第１の連結がアミド、尿素、チオ尿素、アルキルアミンおよびスルホンアミドを含む群から選択され、アダプター成分によって提供される対応する反応基がカルボン酸、活性化カルボン酸、スルホン酸、活性化スルホン酸、アルデヒド、ケトン、イソシアネートおよびイソチオシアネートの群から独立して選択される、これらの成分の連結を形成する。カルボン酸基への第２の連結はアミド結合であり、アダプター成分によって提供される対応する反応基は第一級アミノ基または第二級アミノ基である。一実施形態における好ましいタイプのアダプター成分は、アミノ酸、またはそれらの活性化形態である。

【０３１２】

本発明によれば、本発明のコンジュゲートは、第１の標的化成分ＴＭ１として、および／または第２の標的化成分ＴＭ２として、式（２）の化合物を含む。このような式（２）の化合物に関して、本発明のコンジュゲートに含有されている任意の他の成分への結合点はR^7であり、それにより、第一級アミノ基または第二級アミノ基が反応基として結合点で提供される。

【０３１３】

下記および実施例部分においてより詳細に記載したとおり、本発明の化合物は、液相合成法または固相合成法のいずれかによって容易に調製される。

【０３１４】

さらなるコンジュゲーション用の活性化形態の本発明のコンジュゲートに含有されているいくつかの他の成分を共に含む、標的化成分としての式（２）の前記化合物を含有する中間体の合成は、それ自体に特有の価値があることは十分に理解されよう。特定の実施形態において、予備活性化成分は、インビボ適用において、使用直前または使用後またはその途中で構築され得る。

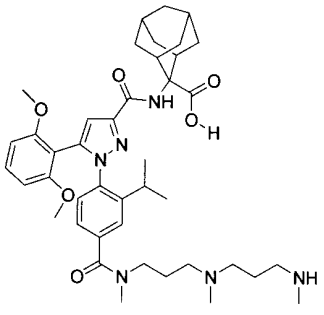
【０３１５】

以下の標的化成分においては、本発明のコンジュゲートの実施形態で実現される、単独であるか、またはアダプター成分に連結されたものが記載されている。

【０３１６】

式（２）の化合物に基づいた標的化成分の代表的な例は、式（５６）：

【化６０】



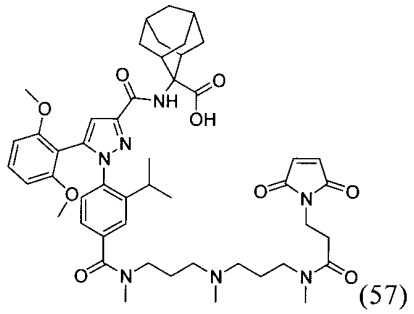
(56)

のものである。

【０３１７】

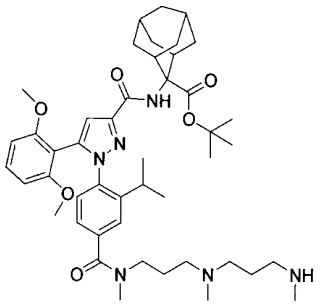
（５６）の調製は、実施例５Ａに記載している。この化合物は、特にアダプター成分の付加に関して、他の成分へのアミド、尿素またはチオ尿素結合を形成するのに非常に適している。これについての一例は、マレイミド含有アダプター成分の結合が実施例５Ｂに記載されている。

【化６１】



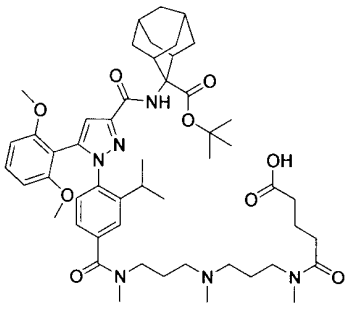
(57)

【０３１８】
このアダプター成分は、実施例１９に示したように、スルフヒドリル含有成分のコンジュゲーションを可能にする。化合物（５７）はまた、タンパク質または改変オリゴヌクレオチドのコンジュゲーションに非常に適している。
【０３１９】
実施例３に記載のアミノ酸（５６）のｔＢｕ保護型：
【化６２】



(58)

を合成する場合、より多くの化学的可能性が期待される。
【０３２０】
この標的化成分は、種々の目的に利用される。第一に、このアミド結合は、単離型活性化カルボン酸基を必要とすることなく、溶液中の成分のカルボン酸基に対して形成され得る（実施例８および９）。第二に、実施例４で示したように、より簡単に成分がアダプターで改変される。
【化６３】



(59)

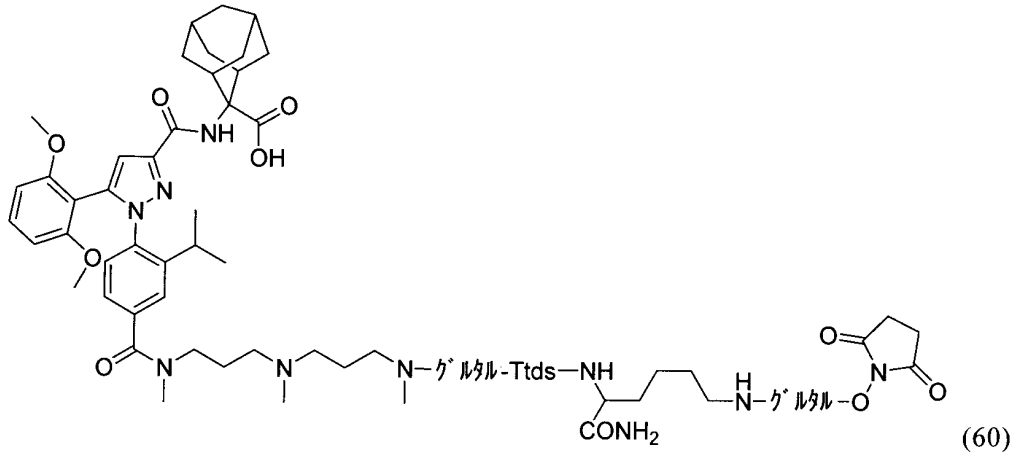
【０３２１】
中間体（５９）は、多数の実施例において使用した。これは、固相樹脂に結合させたアミ

ノ含有成分への連結を形成するのに非常に良好に機能する。

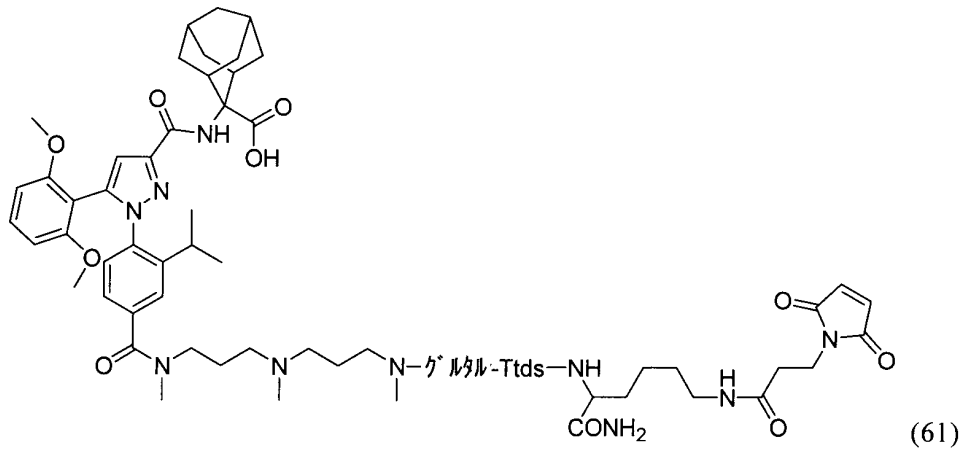
【０３２２】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、より大きな構造が式（２）の標的化成分に対して標的化成分としてコンジュゲートされる場合またはコンジュゲートされることになっている場合、それらの個々の機能が損なわれないようにする必要があることから、２つの標的化成分を離しているより大きなリンカー成分を有していることが望ましいことが多い。中間体の２つのそれぞれの例を、実施例６および実施例７においてより詳細に記載している。

【化６４】



(60)

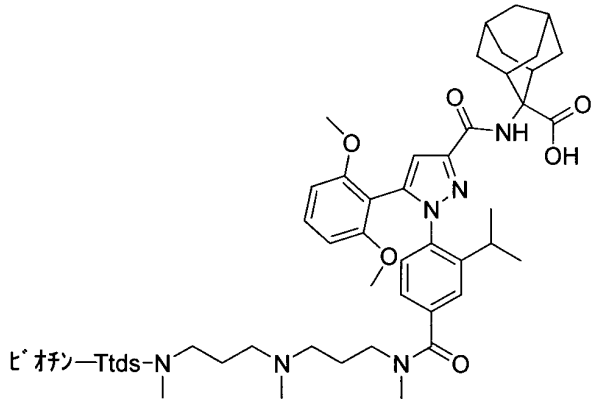


(61)

【０３２３】

本明細書に開示しているように、本発明のコンジュゲートは、実施形態において、第１の標的化成分、リンカー成分、および第２の標的化成分からなり得る。こうした実施形態は式（２８）に示しており、実施例２４においてより詳細に記載している。

【化６５】



(28)

【０３２４】
アビジンまたはストレプトアビジンを標的とする標的化成分ビオチンの標的化成分（４）への連結は、リンカー成分としての単一アミノ酸Ｔｔｄｓによって介在され、いかなるアダプター成分も使用されない。
【０３２５】
リンカー成分
本発明のコンジュゲートがリンカー成分を含むことは、本発明の範囲内である。しかし、本発明のコンジュゲートがリンカー成分を含まないこともまた本発明の範囲内である。
【０３２６】
実施形態において、本発明のコンジュゲートのリンカー成分ＬＭは、下記の一般式：
－［Ｘ］ａ－［Ｙ］－［Ｚ］ｂ－
［式中、
［Ｘ］ａは、「ａ」個のビルディングブロックＸで形成されているビルディングブロック成分であり、
［Ｙ］は、分枝成分であるか、または非存在であり、
［Ｚ］ｂは、「ｂ」個のビルディングブロックＺで形成されているビルディングブロック成分であり、
ここで、「ａ」および「ｂ」は、個々におよび独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９および２０の任意の整数であり、但し、ａ＋ｂは、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、１または０である］
のものである。実施形態において、「ａ」および「ｂ」は、個々に、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０の任意の整数である。好ましい実施形態において、「ａ」および「ｂ」は、個々に、１、２、３、４および５の任意の整数である。
【０３２７】
本発明によれば、本発明のコンジュゲートにおいて、ビルディングブロック成分［Ｘ］ａは、非存在であり得るか、または単一のビルディングブロックＸの形態で存在し得るか、またはポリマーの形態で存在し得、ここで、ポリマーは、多数のビルディングブロックＸからなり、ここで、このようなポリマーを形成するビルディングブロックＸの数は「ａ」であり、すなわち、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９および２０の任意の整数である。
【０３２８】
本発明によれば、本発明のコンジュゲートにおいて、ビルディングブロック成分［Ｚ］ｂは、非存在であり得るか、または単一のビルディングブロックＺの形態で存在し得るか、またはポリマーの形態で存在し得、ここで、ポリマーは、多数のビルディングブロックＺからなり、ここで、このようなポリマーを形成するビルディングブロックＺの数は「ｂ」

であり、すなわち、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９および２０の任意の整数である。

【０３２９】

本発明によれば、本発明のコンジュゲートにおいて、分枝成分［Ｙ］は、存在または非存在のいずれかである。

【０３３０】

ビルディングブロック成分［Ｘ］$_a$は、存在する場合、連結によってその両隣接物に連結されており、その連結は、アミド結合、尿素結合、カルバメート結合、エステル結合、エーテル結合、チオエーテル結合およびジスルフィド結合を含む群から選択される。前記の２つの隣接物の１つは、第１のアダプター成分ＡＤ１であるか、または、本発明のコンジュゲートが第１のアダプター成分ＡＤ１を含まない場合、第１の標的化成分ＴＭ１である。前記の２つの隣接物のもう一つは、このような分枝成分Ｙが本発明のコンジュゲート中に存在する場合、分枝成分Ｙであるか；このようなビルディングブロック成分［Ｚ］$_b$が存在し、分枝成分Ｙは非存在である場合、ビルディングブロック成分［Ｚ］$_b$であり；このような第２のアダプター成分ＡＤ２が存在し、分枝成分Ｙおよびビルディングブロック成分［Ｚ］$_b$が両方とも非存在である場合、第２のアダプター成分ＡＤ２であり；分枝成分Ｙ、ビルディングブロック成分［Ｚ］$_b$および第２のアダプター成分ＡＤ２が非存在である場合、第２の標的化成分ＴＭ２である。

【０３３１】

ビルディングブロック成分［Ｘ］$_a$は、好ましくは、少なくとも２つの反応基を含む。好ましい実施形態において、少なくとも２つの反応基はそれぞれ、独立して個別に、第一級アミノ基、第二級アミノ基、カルボン酸基、活性化カルボン酸、例えば、酸塩化物、酸臭化物、スクシンイミドエステル、ペンタフルオロフェノールエステル、ニトロフェノールエステル、ベンゾトリアゾールエステル、アザベンゾトリアゾールエステル、チオエステル、対称無水物、非対称無水物、クロロ、ブロモ、ヨード、スルフヒドリル基およびヒドロキシル基を含む群から選択される。

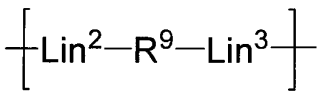
【０３３２】

ビルディングブロックＸは、好ましくは、少なくとも２つの基も含む。好ましい実施形態において、少なくとも２つの反応基はそれぞれ、独立して個別に、第一級アミノ基、第二級アミノ基、カルボン酸基、活性化カルボン酸、例えば、酸塩化物、酸臭化物、スクシンイミドエステル、ペンタフルオロフェノールエステル、ニトロフェノールエステル、ベンゾトリアゾールエステル、アザベンゾトリアゾールエステル、チオエステル、対称無水物、非対称無水物を含む群から選択される。２つ以上のビルディングブロックＸが互いに共有結合している場合、２つ以上のこのようなビルディングブロックＸ間の連結は、アミド結合、尿素結合、カルバメート結合、エステル結合、エーテル結合、チオエーテル結合およびジスルフィド結合を含む群から選択される。好ましくは、連結はアミド結合である。

【０３３３】

実施形態において、ビルディングブロックＸは、一般式

【化６６】



(8)

［式中、

存在する場合のＬｉｎ^{2}および存在する場合のＬｉｎ^{3}は、個別に独立して、－ＣＯ－、－ＮＲ１０－、－Ｓ－、－ＣＯ－ＮＲ１０－、－ＣＳ－ＮＲ１０－、－Ｏ－、－スクシンイミド－およびＣＨ$_2$－ＣＯ－ＮＲ１０－を含む群から選択され；

Ｒ１０は、水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され；
すべての窒素含有断片の窒素は、Ｒ９に連結されており；
Ｒ９は、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－、－アリーレン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－アリーレン－、－アリーレン－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－アリーレン－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－、－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）カルボシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－、－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－（Ｃ３～Ｃ８）ヘテロシクロ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキリデン－、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－、および－（ＣＨ２）ｓ－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒ－（ＣＨ２）ｔ－から選択され；
ｒは、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０の任意の整数であり；
ｓは、０、１、２、３および４の任意の整数であり；
ｔは、０、１、２、３および４の任意の整数である］
のものである。

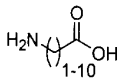
【０３３４】

実施形態において、ビルディングブロックＸは、アミノ酸、ジカルボン酸およびジアミンを含む群から選択される。実施形態において、アミノ酸は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸を含む群から選択されるアミノ酸である。実施形態において、アミノ酸は、β－アミノ酸、γ－アミノ酸、δ－アミノ酸、ε－アミノ酸およびω－アミノ酸を含む群から選択されるアミノ酸である。さらなる実施形態において、アミノ酸は、環状アミノ酸または直鎖状アミノ酸である。立体中心を有するアミノ酸の場合、すべての立体異性体形態がビルディングブロックＸにおいて使用され得ることは、当業者には理解されよう。

【０３３５】

実施形態において、ビルディングブロックＸは、アミノ基の間隔に関して、カルボン酸基とは異なるアミノ酸を含む群から選択されるアミノ酸である。この種のアミノ酸は、一般的に、次式

【化６７】



(62)

のように表すことができる。

【０３３６】

このようなアミノ酸がそれ以上置換されないことは本発明の範囲内である。しかし、このようなアミノ酸がさらに置換されることも本発明の範囲内である。好ましくは、このような置換は、ＣＯ－ＮＨ２および／またはＡｃ－ＮＨ－である。

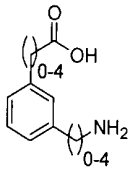
【０３３７】

ビルディングブロックＸとして使用することができるアミノ酸のこの種の代表的な例は、グリシン（Ｇｌｙ）、β－アラニン、γ－アミノ酪酸（ＧＡＢＡ）、アミノペンタン酸、アミノヘキサン酸、および１０個までのＣＨ２基を有する相同体である。

【０３３８】

さらなる実施形態において、アミノ酸は芳香族アミノ酸である。好ましくは、アミノ酸は、その剛性および配向が改変され得るものである。この種のアミノ酸は、一般的に、次式

【化６８】



ならびにオルト置換
およびパラ置換異性体

(63)

のように表すことができる。

【０３３９】

上記の一般式においてメタ位に示されている２つの置換は、パラ位またはオルト位のいずれかに配置することもできるということは、当業者には理解されよう。したがって、実施形態において、芳香族アミノ酸は、上記の一般式においてメタ位に示されている２つの置換がパラ位またはオルト位のいずれかに配置されるものであり得る。

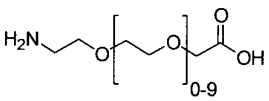
【０３４０】

ビルディングブロックＸとして好ましく使用することができるアミノ酸のこの種の代表的な例は、３－アミノメチル－安息香酸、４－アミノメチル－安息香酸、アントラニル酸、３－アミノ安息香酸、および４－アミノ安息香酸である。

【０３４１】

さらなる実施形態において、アミノ酸は、好ましくは、骨格としてポリエーテルを含有するアミノ酸である。好ましくは、このようなポリエーテルはポリエチレングリコールであり、２０個までのモノマー単位からなる。好ましくは、このようなポリエーテルを含むアミノ酸は、このようなポリエーテルを含まないアミノ酸と比べ親水性の増加を示す。ビルディングブロックＸへ、最終的にはビルディングブロック成分［Ｘ］ａおよびリンカー成分ＬＭへそれぞれ組み込まれる場合、このようなビルディングブロック成分［Ｘ］ａおよびリンカー成分ＬＭもまた、それぞれ、典型的に親水性の増加を示した。アミノ酸のこの種の好ましい実施形態は、下記に示しているが、ここで、このようなアミノ酸が０、１、２、３、４、５、６、７、８または９つのエチレンオキシド成分を含み得ることは理解されよう。

【化６９】

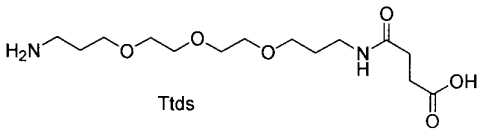


(64)

【０３４２】

好ましいアミノ酸は、Ｔｔｄｓ（Ｎ（３－｛２－［２－（３－アミノ－プロポキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－プロピル）－スクシンアミド酸）であり、その式は次式：

【化７０】



(65)

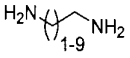
のとおりである。

【０３４３】

実施形態において、ビルディングブロックＸはジアミンである。このようなジアミンは、好ましくは、

－　次式の化合物

【化７１】

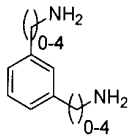


(66)

［式中、ジアミンは、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のＣ原子の長さを含み得る］；

－　次式の化合物

【化７２】



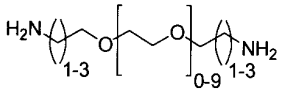
ならびにオルト置換
およびパラ置換異性体

(67)

［式中、フェニル基にＮＨ２基を結合しているＣ原子の両鎖の長さは、個別に独立して、１、２、３または４個のＣ原子である。ここで、上記の一般式においてメタ位に示されている２つの置換がパラ位またはオルト位のいずれかに配置され得ることも当業者には認識されよう。したがって、実施形態において、ジアミンは、上記の一般式においてメタ位に示されている２つの置換がパラ位またはオルト位のいずれかに配置されているものであり得る］；

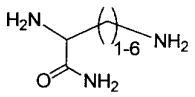
－　次式の化合物

【化７３】



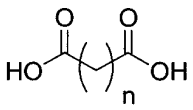
(68)

［式中、ジアミンに含有されているエチレンオキシド骨格の２つの末端Ｏ原子のそれぞれに結合されているＮＨ２基を有するＣ原子の両鎖の長さは、個別に独立して、２、３または４個のＣ原子である。ここで、エチレンオキシド骨格は、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のエチレンオキシドモノマーを含む］
を含む群から選択されるものである。
【０３４４】
好ましい実施形態において、ジアミンは、好ましくは下記の一般式：
【化７４】



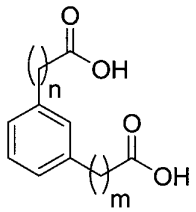
(69)

の置換ジアミンであり、ここで、このような置換ジアミンは、１、２、３、４、５または６個のＣＨ２基、好ましくは４個のＣＨ２基を含む。本明細書で使用される場合、４個の前記ＣＨ２基を有するこの種の置換ジアミンに関する略語は、Ｓ－配置で存在する場合、ε－Ｌｙｓ－ＮＨ２であり、その連結形態における残基は－（ε－Ｌｙｓ－ＮＨ２）－と略記され、ここで、略語の左側のハイフンはα－アミノ基への結合を記号化しており、右側のハイフンは、この残基のε－アミノ基への結合を記号化している。
【０３４５】
実施形態において、ビルディングブロックＸはジカルボン酸である。このようなジカルボン酸は、好ましくは、
－　次式の化合物
【化７５】



(70)

［式中、ｎは１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０の任意の整数である］；
－　次式の化合物
【化７６】

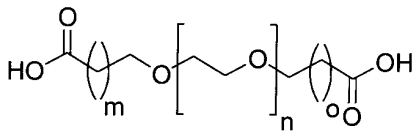


ならびにオルト置換
およびパラ置換異性体

(71)

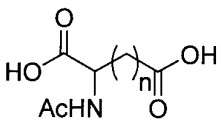
［式中、ｍおよびｎは、個別に独立して、１、２、３および４の任意の整数である。ここで、上記の一般式においてメタ位に示されている２つの置換がパラ位またはオルト位のいずれかに配置され得ることも当業者には認識されよう。したがって、実施形態において、

ジカルボン酸は、上記の一般式においてメタ位に示されている２つの置換がパラ位またはオルト位のいずれかに配置されているものであり得る］；
－　次式の化合物
【化７７】



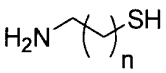
(72)

［式中、整数ｍおよびｏは、個別に独立して、０から４の範囲のいずれかであり得る。また式中、整数ｎは、１から１０の範囲であり得る］
を含む群から選択されるものである。
【０３４６】
ビルディングブロックＸとして使用することができるこの種のジカルボン酸の代表的な例は、好ましくは、適切な市販の環状無水物に関連するジカルボン酸である。このようなジカルボン酸は、グルタル酸、コハク酸、フタル酸、１，２－シクロヘキサンジカルボン酸およびマレイン酸を含む。
【０３４７】
好ましい実施形態において、ジカルボン酸は、好ましくは下記の一般式：
【化７８】



(73)

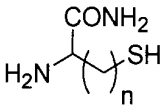
［式中、このような置換ジカルボン酸の整数ｎは、０から６の範囲のいずれかであってよく、好ましくはｎ＝１およびｎ＝２である］
の置換ジカルボン酸である。
【０３４８】
実施形態において、ビルディングブロックＸは、アミノ基の間隔に関して、スルフヒドリル基とは異なるアミノチオールを含む群から選択されるアミノチオール：
【化７９】



(74)

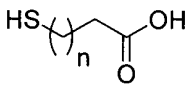
［式中、整数は、１、２、３、４、５、６、７、８または９の範囲のいずれかであり得る］
である。
【０３４９】
ビルディングブロックＸとして使用することができるアミノチオールのこの種の代表的な例は、２－アミノ－エタンチオール、３－アミノ－プロパン－１－チオール、４－アミノ－ブタン－１－チオール、５－アミノ－ペンタン－１－チオール、および６－アミノ－ヘキサノ－１－チオールである。

【０３５０】
好ましい実施形態において、アミノチオールは、好ましくは下記の一般式：
【化８０】



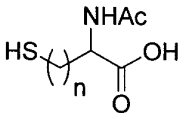
(75)

［式中、整数は、１、２、３、４、５または６の範囲のいずれかであってよく、好ましくは、ｎ＝１およびｎ＝２である］
の置換アミノチオールである。本明細書で使用される場合、ｎ＝１であるこの種の置換アミノチオールに関する略語は、Ｓ－配置で存在する場合、β－Ｃｙｓ－ＮＨ２であり、その連結形態における残基は－（β－Ｃｙｓ－ＮＨ２）－と略記され、ここで、略語の左側のハイフンはα－アミノ基への結合を記号化しており、右側のハイフンはこの残基のβ－チオールへの結合を記号化している。
【０３５１】
実施形態において、ビルディングブロックＸは、カルボン酸基の間隔に関して、スルフヒドリル基とは異なるチオール基含有カルボン酸を含む群から選択されるチオール基含有カルボン酸：
【化８１】



(76)

［式中、整数は、１、２、３、４、５、６、７、８または９の範囲のいずれかであり得る］
である。
【０３５２】
ビルディングブロックＸとして使用することができる、チオール基含有カルボン酸のこの種の代表的な例は、メルカプト酢酸、３－メルカプトプロピオン酸、４－メルカプトブタン酸、５－メルカプトペンタン酸、および６－メルカプトヘキサン酸である。
【０３５３】
好ましい実施形態において、チオール基含有カルボン酸は、好ましくは、下記の一般式：
【化８２】



(77)

［式中、整数は、１、２、３、４、５または６の範囲のいずれかであってよく、好ましくは、ｎ＝１およびｎ＝２である］
の置換アミノチオールである。
【０３５４】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、ビルディングブロック成分［Ｘ］ａはペプチドであり、このようなペプチドは、複数のビルディングブロックＸ、好ましくは本明細

書で定義したビルディングブロックＸによって形成される。この実施形態において、ビルディングブロックを連結している連結はアミド結合である。ビルディングブロック成分［Ｘ］ａを形成しているビルディングブロックＸは、同一であるか、または異なることは本発明の範囲内である。したがって、ビルディングブロック［Ｘ］ａを形成しているペプチドは、ホモポリマーまたはヘテロポリマーであり得る。

【０３５５】

本発明のコンジュゲートのさらなる実施形態において、ビルディングブロック成分［Ｘ］ａはポリマーであり、ここで、ポリマーを形成するモノマーは、エーテル結合によって互いに連結されている。この実施形態において、ビルディングブロックＸは、好ましくは、少なくとも２つの反応基を有する化合物であり、ここで、少なくとも２つの反応基の少なくとも１つは、ヒドロキシル基およびハロゲン基を含む群から選択される。

【０３５６】

本発明のコンジュゲートのさらなる実施形態において、ビルディングブロック成分［Ｘ］ａはポリマーであり、ここで、モノマー、すなわち、ポリマーを形成するビルディングブロックＸは、エーテル結合およびアミド結合によって互いに連結されるが、ただし、ポリマーは、少なくとも３つのビルディングブロックＸを含み、それにより少なくとも２つの連結を提供することを条件とする。

【０３５７】

ビルディングブロック成分［Ｘ］ａに関して本明細書に開示したことは、ビルディングブロック成分［Ｚ］ｂにも等しく該当し、参照により本明細書に組み込まれる。

【０３５８】

上記にかかわらず、成形成分［Ｚ］ｂは、存在する場合、連結によってその両隣接物に連結されており、ここで、連結は、アミド結合、尿素結合、カルバメート結合、エステル結合、エーテル結合、チオエーテル結合およびジスルフィド結合を含む群から選択されることは理解されよう。前記の２つの隣接物の１つは、第２のアダプター成分ＡＤ２であるか、または、本発明のコンジュゲートが第２のアダプター成分ＡＤ２を含まない場合、第２の標的化成分ＴＭ１である。前記の２つの隣接物のもう一つは、このような分枝成分Ｙが本発明のコンジュゲート中に存在する場合、分枝成分Ｙであり；このようなビルディングブロック成分［Ｘ］ａが存在し、分枝成分Ｙが非存在である場合、ビルディングブロック成分［Ｘ］ａであり；このような第１のアダプター成分ＡＤ１が存在し、分枝成分Ｙおよびビルディングブロック成分［Ｘ］ａの両方が非存在である場合、第１のアダプター成分ＡＤ１であり；分枝成分Ｙ、ビルディングブロック成分［Ｘ］ａおよび第１のアダプター成分ＡＤ１が非存在である場合、第１の標的化成分ＴＭ１である。

【０３５９】

分枝成分Ｙ

実施形態において、本発明のコンジュゲートは分枝成分Ｙを含む。

【０３６０】

分枝成分Ｙは、存在する場合、連結によってその両隣接物に連結され、ここで、連結は、アミド結合、尿素結合、カルバメート結合、エステル結合、エーテル結合、チオエーテル結合およびジスルフィド結合を含む群から選択される。好ましい連結は、アミド結合である。前記隣接物の１つは、このようなビルディングブロック成分［Ｘ］ａが存在する場合、ビルディングブロック成分［Ｘ］ａであり、このようなアダプター成分ＡＤ１が存在し、ビルディングブロック成分［Ｘ］ａが非存在である場合、第１のアダプター成分ＡＤ１であり；または、このような第１の標的化成分ＴＭ１は存在し、ビルディングブロック成分［Ｘ］ａおよび第１のアダプター成分ＡＤ１の両方が非存在である場合、第１の標的化成分ＴＭ１である。前記の２つの隣接物のもう一つは、このようなビルディングブロック成分［Ｚ］ｂが存在する場合、ビルディングブロック成分［Ｚ］ｂであり、このようなアダプター成分ＡＤ２が存在し、ビルディングブロック成分［Ｚ］ｂが非存在である場合、第２のアダプター成分ＡＤ２であり；または、このような第２の標的化成分ＴＭ２が存在し、ビルディングブロック成分［Ｚ］ｂおよび第２のアダプター成分ＡＤ２の両方が非存

在である場合、第２の標的化成分ＴＭ２である。

【０３６１】

好ましくは、分枝成分は本発明のコンジュゲートへの結合点を提供する。このような結合点は、さらなる連結が式（１）の本発明のコンジュゲートとさらなる成分との間で確立されることを可能にする。実施形態において、さらなる成分は、第３のアダプター成分ＡＤ３またはエフェクター成分ＥＭである。実施形態において、式（１）の本発明のコンジュゲートとさらなる成分との間のさらなる連結は、アミド結合、尿素結合、チオ尿素結合およびアミン結合を含む群から選択される。式（１）の本発明のコンジュゲートとさらなる成分との間の好ましいさらなる連結は、アミド結合である。

【０３６２】

実施形態において、分枝成分Ｙの構造は、本明細書に開示されているその様々な実施形態におけるビルディングブロックＸの構造に基づいており、それにより分枝成分Ｙは少なくとも１つのさらなる反応基を含む。実施形態において、分枝成分は少なくとも３つの反応基を含む。好ましくは、少なくとも１つのさらなる反応基は、アミド結合、尿素結合、チオ尿素結合およびアミン結合を含む形成を可能にするものであるが、好ましくは、さらなる成分が対応する相補的反応基を提供するということを条件とする。より好ましくは、少なくとも１つのさらなる反応基は、アミノ基およびカルボキシル基を含む群から選択される。

【０３６３】

実施形態において、分枝成分Ｙは、少なくとも３つの反応基に加えて、完全非環状構造を含む。別の実施形態において、分枝成分Ｙは、少なくとも３つの反応基に加えて、環状構造を含む。またさらなる実施形態において、分枝成分Ｙは、少なくとも３つの反応基に加えて、芳香族構造を含む。

【０３６４】

実施形態において、分枝成分Ｙは、追加のアミノ基を含むアミノ酸である。好ましくは、アミノ酸は、α－アミノ酸、β－アミノ酸、γ－アミノ酸および環状アミノ酸を含む群から選択され、より好ましくは、アミノ酸は、α－アミノ酸、β－アミノ酸および環状アミノ酸を含む群から選択される。特に好ましい分枝成分Ｙは、２，３－ジアミノプロピオン酸、２，４－ジアミノブタン酸、リジン、ホモリジンおよびオルニチンを含む群から選択されるアミノ酸である。

【０３６５】

実施形態において、分枝成分Ｙは、追加のカルボキシル基を含むアミノ酸である。好ましくは、アミノ酸は、α－アミノ酸、β－アミノ酸、γ－アミノ酸および環状アミノ酸を含む群から選択され、より好ましくは、アミノ酸は、α－アミノ酸、β－アミノ酸および環状アミノ酸を含む群から選択される。特に好ましい分枝成分Ｙは、アスパラギン酸、グルタミン酸、２－アミノアジピン酸およびα－アミノスベリン酸から選択されるアミノ酸である。

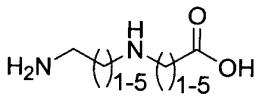
【０３６６】

好ましい実施形態において、分枝成分Ｙは、以下の化合物を含む群から選択される

【０３６７】

実施形態において、分枝成分Ｙは、追加のアミノ基を含むイミノ酸である。この種のアミノ酸は、一般的に、次式

【化８３】



のように表すことができる。

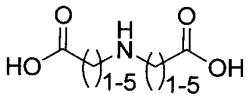
【０３６８】

好ましくは、イミノ酸は、α－イミノ酸、β－イミノ酸、γ－イミノ酸および環状イミノ酸を含む群から選択され、より好ましくは、イミノ酸は、α－イミノ酸、β－イミノ酸および環状イミノ酸を含む群から選択される。特に好ましい分枝成分Ｙは、イミノ酢酸、Ｎ－カルボキシメチル－β－アラニン、３（２－カルボキシエチルアミノ）プロパン酸、４，４－ビス（Ｎ，Ｎ－二酪酸）を含む群から選択されるイミノ酸である。

【０３６９】

実施形態において、分枝成分Ｙは、追加のカルボキシル基を含むイミノ酸である。この種のアミノ酸は、一般的に、次式

【化８４】



(79)

のように表すことができる。

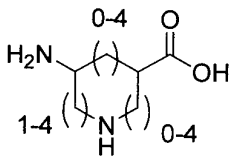
【０３７０】

好ましくは、イミノ酸は、α－イミノ酸、β－イミノ酸、γ－イミノ酸および環状イミノ酸を含む群から選択され、より好ましくは、イミノ酸は、α－イミノ酸、β－イミノ酸および環状イミノ酸を含む群から選択される。特に好ましい分枝成分Ｙは、Ｎ－（２－アミノエチル）グリシン、Ｎ－（５－アミノペンチル）－グリシンを含む群から選択されるイミノ酸である。

【０３７１】

実施形態において、分枝成分Ｙは、追加のアミノ基を含む環状イミノ酸である。この種のアミノ酸は、一般的に、次式

【化８５】



(80)

のように表すことができる。

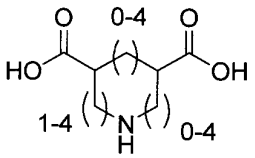
【０３７２】

好ましくは、イミノ酸は、α－イミノ酸、β－イミノ酸、γ－イミノ酸および環状イミノ酸を含む群から選択され、より好ましくは、イミノ酸は、α－イミノ酸、β－イミノ酸および環状イミノ酸を含む群から選択される。特に好ましい分枝成分Ｙは、４－アミノ－３－ピロリジンカルボキシル酸、３－アミノ－プロリンおよび４－アミノ－プロリンを含む群から選択される。

【０３７３】

実施形態において、分枝成分Ｙは、追加のアミノ基を含む環状イミノ酸である。この種のアミノ酸は、一般的に、次式

【化８６】



(81)

のように表すことができる。

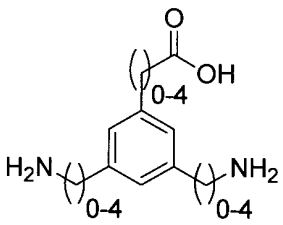
【０３７４】

好ましくは、イミノ酸は、α－イミノ酸、β－イミノ酸、γ－イミノ酸および環状イミノ酸を含む群から選択され、より好ましくは、イミノ酸は、α－イミノ酸、β－イミノ酸および環状イミノ酸を含む群から選択される。特に好ましい分枝成分Ｙは、２，３－ジカルボキシピロリジン、およびピロリジン－２，４－ジカルボン酸を含む群から選択される。

【０３７５】

さらなる実施形態において、分枝成分Ｙは、アミノ酸が追加のアミノ基を含む芳香族アミノ酸であり、好ましくは、このアミノ酸内で剛性および配向が改変され得る。この種のアミノ酸は、一般的に、次式

【化８７】



ｱﾘｰﾙにおけるすべての置換ﾊﾟﾀｰﾝを含む

(82)

のように表すことができる。

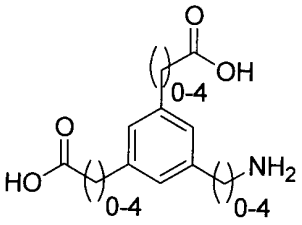
【０３７６】

上記の一般式においてメタ位に示した２つの置換がパラ位またはオルト位のいずれかに配置され得ることは、当業者には認識されよう。したがって、実施形態において、芳香族アミノ酸は、上記の一般式においてメタ位に示した２つの置換がパラ位またはオルト位のいずれかに配置されているものであり得る。特に好ましい分枝成分Ｙは、３，５－ジアミノ安息香酸および３，５－ビス－アミノメチル－安息香酸を含む群から選択される。

【０３７７】

さらなる実施形態において、分枝成分Ｙは、アミノ酸が追加のカルボキシ基を含む芳香族アミノ酸であり、好ましくは、このアミノ酸内で剛性および配向が改変され得る。この種のアミノ酸は、一般的に、次式

【化８８】



ｱﾘｰﾙにおけるすべての置換ﾊﾟﾀｰﾝを含む

(83)

のように表すことができる。

【０３７８】

上記の一般式においてメタ位に示した２つの置換がパラ位またはオルト位のいずれかに配置され得ることは、当業者には認識されよう。したがって、実施形態において、芳香族アミノ酸は、上記の一般式においてメタ位に示した２つの置換がパラ位またはオルト位のいずれかに配置されているものであり得る。特に好ましい分枝成分Ｙは、５－アミノイソフタル酸である芳香族アミノ酸である。

【０３７９】

実施形態において、分枝成分Ｙはトリアミンである。好ましくは、トリアミンは、１，３，５－トリアジナン、プロパン－１，２，３－トリアミン、１，３，５－トリアミノベンゼン、ジエチレントリアミン、３，３’ジアミノプロピルアミン、およびビス（ヘキサメチレン）トリアミンを含む群から選択される。

【０３８０】

実施形態において、分枝成分Ｙはトリカルボン酸である。好ましくは、トリカルボン酸は、１，３，５－ベンゼントリカルボン酸、１，２，３－ベンゼントリカルボン酸および１，２，４－ベンゼントリカルボン酸、１，３，５－ベンゼントリ酢酸およびクエン酸を含む群から選択される。

【０３８１】

第３のアダプター成分ＡＤ３

本発明のコンジュゲートの実施形態において、コンジュゲートは第３のアダプター成分ＡＤ３を含む。好ましくは、第３のアダプター成分ＡＤ３は連結を介在するか、または分枝成分Ｙとエフェクター成分との間の連結を確立する。あるいは、第３のアダプター成分ＡＤ３は連結を介在するか、または第２の標的化成分ＴＭ２とエフェクター成分ＥＭとの間の連結を確立する。またこの連結は、ＡＤ３連結として本明細書で言及されている。実施形態において、ＡＤ３連結は、アミド結合、スルホンアミド結合、尿素結合、チオ尿素結合、チオエーテル結合、エーテル結合、カルバメート結合、アミン結合、トリアゾール結合、オキシム結合、ヒドラゾン結合、ジスルフィド結合、ピラジン結合およびジヒドロ－ピラジン結合を含む群から選択されるものである。好ましくは、ＡＤ３連結は、アミド結合、尿素結合、チオ尿素結合およびアミン結合を含む群から選択される連結である。

【０３８２】

ＡＤ３連結の確立のため、第３のアダプター成分ＡＤ３は第１の反応基を含み、分枝成分Ｙは、ＡＤ３連結を形成させることができる第３のアダプター成分ＡＤ３の第１の反応基に相補的である反応基を含む。あるいは、ＡＤ３連結の確立のため、第３のアダプター成分ＡＤ３は第１の反応基を含み、第２の標的化成分ＴＭ２は、第３のアダプター成分ＡＤ３の第１の反応基に相補的である反応基を含む。

【０３８３】

実施形態において、ＡＤ３連結の形成に関与する分枝成分Ｙの反応基は、アミノ、カルボン酸、活性化カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、スルフヒドリル、ヒドロキシル、ス

ルホン酸、活性化スルホン酸、メシレートまたはトシレートのようなスルホン酸エステル、Ｍｉｃｈａｅｌアクセプター、トランスシクロオクテンのような歪みアルケン、イソシアネート、イソチオシアネート、アルデヒド、ケトン、アミノオキシ、ヒドラジド、ヒドラジン、アジド、アルキンおよびテトラジンを含む群から選択される。

【０３８４】

実施形態において、ＡＤ３連結の形成に関与する第２の標的化成分ＴＭ２の反応基は、アミノ、カルボン酸、活性化カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、スルフヒドリル、ヒドロキシル、スルホン酸、活性化スルホン酸、メシレートまたはトシレートのようなスルホン酸エステル、Ｍｉｃｈａｅｌアクセプター、トランスシクロオクテンのような歪みアルケン、イソシアネート、イソチオシアネート、アルデヒド、ケトン、アミノオキシ、ヒドラジド、ヒドラジン、アジド、アルキンおよびテトラジンを含む群から選択される。

【０３８５】

実施形態において、第３のアダプター成分ＡＤ３は、式（８４）：

【化８９】

$$Y\left[Lin^4—R^9—Lin^5\right]EM \qquad (84)$$

［式中、

ＹおよびＥＭおよびＲ９は、本明細書で定義したとおりであり；

Ｌｉｎ４は、－ＣＯ－、－ＮＲ１０－、－ＣＯ－ＮＲ１０－、－ＣＳ－ＮＲ１０－、－ＣＨ２－および直接結合を含む群から選択され；

Ｒ１０は水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され；また、

Ｌｉｎ５は、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＮＲ１０－、－ＣＯ－ＮＲ１０－、－ＣＳ－ＮＲ１０－、－Ｏ－、－ＣＨ２－、－ＳＯ２－、－スクシンイミド－、－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＲ１０－、－Ｃ＝Ｃ－（例えば、トリアゾールの場合）、＝Ｎ－Ｏ－、＝Ｎ－Ｎ－、＝Ｎ－Ｎ－ＣＯ－、－Ｎ＝Ｎ－Ｎ－（例えば、トリアゾールの場合）、－ＨＣ＝および－Ｒ３Ｃ＝（オキシムおよびヒドラゾンの場合）を含む群から選択され；

Ｒ１０は水素および（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択される］

の角括弧内に示されたものである。

【０３８６】

エフェクター成分ＥＭの構造的分類および起源に応じて、異なるタイプの反応基が典型的には好まれる。エフェクター成分がタンパク質である場合、好ましい反応基はスルフヒドリルおよびアミノである。

【０３８７】

さらなる実施形態において、第１および第２のアダプター成分に関する同一の原理と好ましい構造が第３のアダプター成分ＡＤ３に適用される。

【０３８８】

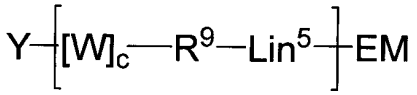
またさらなる実施形態において、第３のアダプター成分ＡＤ３は、本明細書に開示されている追加のビルディングブロック成分［Ｗ］ｃを含む。このビルディングブロック成分は、２つの実体の最適な間隔を提供することができ、または２つの実体を互い離れさせることができる化学変化を起こしやすい連結をさらに供給することができる。化学変化を起こしやすい連結としては、加水分解性基、光開裂性基、酸易変性成分、塩基易変性成分、および酵素解裂性基が挙げられる。

【０３８９】

実施形態において、このビルディングブロック成分［Ｗ］ｃは、アミノ酸または２から１０個のアミノ酸からなるペプチドであり、アミノ酸は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸の群から独立して選択される。ビルディングブロック成分［Ｗ］ｃにおいて、したがって第３のアダプター成分ＡＤ３の実施形態において使用されるアミノ酸はとしては、限定

するものではないが、α－アミノ酸、およびアミノとカルボン酸基がさらに離れて配置されているアミノ酸、例えば、β－アミノ酸、γ－アミノ酸、δ－アミノ酸、ε－アミノ酸およびω－アミノ酸などが挙げられる。いかなる場合においても、アミノ酸は、環状であってもよいし直鎖状であってもよい。立体中心を有するアミノ酸の場合、すべての立体異性体を使用することができる。このアダプター成分の例示的な例は、式（８５）：

【化９０】



(85)

［式中、
Ｙ、ＥＭ、Ｒ９およびＬｉｎ５は、本明細書で定義したとおりであり；
［Ｗ］ｃは、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、α－アミノ酸、およびアミノとカルボン酸基がさらに離れて配置されているアミノ酸、例えば、β－アミノ酸、γ－アミノ酸、δ－アミノ酸、ε－アミノ酸およびω－アミノ酸を含む群から独立して選択される、アミノ酸または１０個以下のアミノ酸からなるペプチドであり、
ｃは、１、２、３、４、５、６、７、８、９および１０の整数であり、
分枝成分Ｙへの連結はアミドである］
の角括弧内に示されたものである。

【０３９０】

いくつかの実施形態において、本発明のコンジュゲートの成分［Ｗ］ｃは、腫瘍関連プロテアーゼを含む、１つまたは複数の酵素によって酵素的に切断され、エフェクター成分（－ＥＭ）を遊離させることができる。

【０３９１】

ビルディングブロック成分［Ｗ］ｃは、
ａ）ジペプチド：－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－、－Ａｌａ－Ｌｙｓ－、－Ｖａｌ－Ｌｙｓ－、－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－、－Ｐｈｅ－Ｃｉｔ－、－Ｉｌｅ－Ｃｉｔ－、－Ｌｅｕ－Ｃｉｔ－、－Ｔｒｐ－Ｃｉｔ－、－Ｐｈｅ－Ａｌａ－、および－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－；
ｂ）トリペプチド：－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－、－Ｖａｌ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－、および－Ｇｌｙ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－；
ｃ）テトラペプチド：－Ｇｌｙ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ（配列番号２２）、および－Ａｌａ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｌｅｕ－（配列番号２３）
に示したような例示的な酵素的に切断可能な配列を含む。

【０３９２】

本発明中の成分［Ｗ］ｃは、特定の酵素、例えば、腫瘍関連プロテアーゼによる酵素的切断に関するそれらの選択性において設計され最適化され得る。一実施形態において、［Ｗ］ｃは、その切断がカテプシンＢ、ＣおよびＤ、またはプラスミンプロテアーゼによって触媒されるものである。

【０３９３】

一実施形態において、［Ｗ］ｃはジペプチド、トリペプチドまたはペンタペプチドである。

【０３９４】

さらなる実施形態において、好ましい成分［Ｗ］ｃは、Ｃ末端にＧｌｙを含む。

【０３９５】

さらに別の実施形態において、好ましい成分［Ｗ］ｃは、Ｃ末端にＧｌｙ－Ｇｌｙジペプチドを含む。

【０３９６】

エフェクター成分ＥＭ
本明細書でより詳細に開示されているとおり、エフェクター成分は、エフェクターを含む

、または含み得る成分であり、エフェクターは、好ましくは、診断上有効な薬剤、治療上有効な薬剤、診断上有効な薬剤および治療上有効な薬剤の両方に適切な薬剤、ならびに診断上有効な薬剤および治療上有効な薬剤の組み合わせからなる群から選択される。言いかえれば、エフェクター成分は、本発明のコンジュゲートによって既に複合体形成されているか、または本発明のコンジュゲートに共有結合されているエフェクターであってよく、こうした複合体形成または結合は、好ましい実施形態において、［アクセプター－エフェクター］の構造によって実現される。あるいは、本発明のコンジュゲートは、エフェクターと容易に反応することができる。したがって、本発明の実施形態において、エフェクター成分は、エフェクター、アクセプター、または－［アクセプター－エフェクター］である。

【０３９７】

さらなる実施形態において、第３のアダプター成分ＡＤ３とアクセプターの間の共有結合は、アミド（アミド結合ともいう）、アルキルアミン（アルキルアミン結合ともいう）、尿素（尿素結合ともいう）、エーテル（エーテル結合ともいう）、チオエーテル（チオエーテル結合ともいう）、チオ尿素（チオ尿素結合ともいう）およびカルバミン酸塩（カルバミン酸塩結合ともいう）を含む群から選択される。

【０３９８】

好ましくは本明細書で使用される場合のアクセプターは、本発明のコンジュゲートで使用されるか、本発明のコンジュゲート中に存在し、本発明のコンジュゲート、好ましくは式（１）の本発明のコンジュゲートへのエフェクターの連結を介在する成分である。

【０３９９】

さらなる実施形態において、アクセプターは、アクセプターの機能を損なうことなく、存在する場合、第３のアダプター成分ＡＤ３に、または、存在する場合、分枝成分Ｙのいずれかに共有結合を形成し得る、すなわち、エフェクターの結合または複合体形成をし得る官能基を含む。こうした官能基は、好ましくは、アミノ、カルボン酸、活性化カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、スルフヒドリル、ヒドロキシル、メシレートまたはトシレートなどのスルホン酸エステル、Ｍｉｃｈａｅｌアクセプター、イソシアネート、イソチオシアネート、アルデヒドおよびケトンを含む群から選択される。

【０４００】

エフェクターが第３のアダプター成分ＡＤ３もしくは分枝成分Ｙのいずれかに直接的に連結されるか、または、こうしたアクセプターが存在する場合、アクセプターにより、第３のアダプター成分ＡＤ３もしくは分枝成分Ｙのいずれかに連結されることは本発明の範囲内である。こうしたアクセプターは、とりわけキレート剤である。それらの一実施形態において、本発明の化合物は、金属、好ましくはキレート剤によってキレート化されている放射遷移金属を有している。別の実施形態において、本発明の化合物は、キレート剤によってキレート化される金属を含まないキレート剤を有する。

【０４０１】

以下の表１０には、本発明のコンジュゲートの例示的な例をまとめている。前記表に示した任意のそれぞれの成分は、個別に独立して、前記表に示した他の任意のそれぞれの成分と組み合わせることができることは、本発明の範囲内である。その限りにおいて、こうした組み合わせから生じるあらゆる置き換えは、個別に列挙した形態で本明細書に開示されている本発明のコンジュゲートの実施形態を構成する。

【０４０２】

【表６Ａ】

表 10:

化合物/配列番号	[TM1]	[AD1]	[X]a	[Y]	[AD3]	[EM]	[Z]b	[AD2]	[TM2]
(12) / 4	1206	グルタル	Ttds	Lys	-	DOTA	Ttds	GABA	1206
(13) / 5	1206	グルタル	-	Lys	-	DOTA	-	GABA	1206
(14) / 6	1206	グルタル	Ahx	Lys	-	DOTA	(ε-Lys-NH2)	グルタル	1206
(15) / 7	1206	グルタル	(Ttds)3	Lys	-	DOTA	(Ttds)3-(ε-Lys-NH2)	グルタル	1206
(16) / 8	1206	グルタル	Ttds	Lys	-	DOTA	Ttds	GABA	RRPY-Tle-L-OH
(17) / 9	1206	グルタル	Ttds	Lys	-	DOTA	Ttds	GABA	rRPY-Tle-L-OH
(18) / 10	1206	グルタル	(Ttds)3	Lys	-	DOTA	(Ttds)3	GABA	rRPY-Tle-L-OH
(19) / 11	1206	グルタル	Ttds	Lys	-	FITC	(Ttds)-(ε-Lys-NH2)	グルタル	1206
(20) / 12	1206	グルタル	Ttds	Lys	スクシニル	タキソール	(Ttds)-(ε-Lys-NH2)	グルタル	1206
(21) / 13	1206	グルタル	Ttds	Lys	-	DOTA	Ttds	GABA	Asn-Ala-Val-Pro-Asn-Leu-Arg-Gly-Asp-Leu-Gln-Val-Leu-Ala-Gln-Lys-Val-Ala-Arg-Thr-NH_2
(22) / 14	Ac-Asn-Ala-Val-Pro-Asn-Leu-Arg-Gly-Asp-Leu-Gln-Val-Leu-Ala-Gln-Lys-Val-Ala-Arg-Thr	GABA	(Ttds)3	Lys	-	DOTA	(Ttds)3-(ε-Lys-NH2)	グルタル	1206

【表６Ｂ】

化合物/配列番号	[TM1]	[AD1]	[X]a	[Y]	[AD3]	[EM]	[Z]b	[AD2]	[TM2]
(23) / 15	Ac-Asn-Ala-Val-Pro-Asn-Leu-Arg-Gly-Asp-Leu-Gln-Val-Leu-Ala-Gln-Lys-Val-Ala-Arg-Thr	GABA	(Ttds)3	Lys	-	DOTA	(Ttds)3-(β-Cys-NH2)	Mic	1206
(24) / 16	1206	グルタル	(Ttds)3	-	(ε-Lys-NH2)	DOTA	-	-	Asn-Ala-Val-Pro-Asn-Leu-Arg-Gly-Asp-Leu-Gln-Val-Leu-Ala-Gln-Lys-Val-Ala-Ala-Arg-Thr-GABA-Ttds-*
(25)# / 17	1206	グルタル	Ttds-Lys(1206-グルタル-Ttds)	-	(ε-Lys-NH2)	DOTA	Ttds	-	Asn-Ala-Val-Pro-Asn-Leu-Arg-Gly-Asp-Leu-Gln-Val-Leu-Ala-Gln-Lys-Val-Ala-Ala-Arg-Thr-GABA-Ttds-*
(29) / 20	1206	グルタル	Ttds	-	-	-	(ε-Lys-NH2)	グルタル	抗 EphA2 (Mab 3035)
(30) / 21	1206	グルタル	Ttds	-	-	-	(ε-Lys-NH2)	グルタル	抗 TNC (Mab 1909)
(26) / 18	1206	グルタル	Ttds	Lys	-	DOTA	Ttds	GABA	KRP-Hyp-G-Cha-SPL-OH
(27) / 19	1206	グルタル	Ttds	Lys	-	DOTA	Ttds	GABA	Orn-R-Oic-PG-Amf-S-nal-Ile-OH
(28)	ビオチン	-	Ttds	-	-	-	-	-	1206

* AD3-EM[-(ε-Lys-NH2)-DOTA]は TM2 のＣ末端で連結されている。
# 化合物(25)は本発明のコンジュゲートを含み、第２の TM1 成分(1206-グルタル-Ttds)を備えている。

【０４０３】
キレート剤とエフェクター（これは好ましくは遷移金属である）の間で本発明を実施できるキレート相互作用の可能な形態は、当業者に公知であり、それぞれの事例、構造および用途は、例えば、Ｗａｄａｓら（Ｗａｄａｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．，２０１０，１１０，２８５８－２９０２）とその中に引用されている文献に記載されている。
【０４０４】
別の実施形態において、アクセプターは、芳香族化合物、好ましくは電子が豊富な芳香族化合物、例えば、酸素、窒素硫黄原子によって場合により置換されていてもよいインドールまたはベンゼンを含む。

【０４０５】
それらの一実施形態において、本発明の化合物は、ハロゲン、好ましくは前記芳香族成分を置換している放射性ハロゲンを有する。別の実施形態において、本発明の化合物は、この芳香族成分に結合されているハロゲンを含まない芳香族成分を有する。
【０４０６】
本発明の化合物に結合される、または結合されるはずである特定のエフェクターは、それぞれの処置される疾患および診断される疾患と、それぞれ、処置および診断されるそれぞれの患者および患者群の特殊事情を考慮に入れて選択されることは、当業者には認識されよう。
【０４０７】
ある実施形態において、エフェクターは、放射線核種とも呼ばれる放射性核種である。放射性崩壊は、電離粒子を放出することにより（電離放射線）不安定な原子の原子核がエネルギーを失うプロセスである。異なる種類の放射性崩壊がある。崩壊、またはエネルギーの損失は、親放射性核種と呼ばれるある種の核を有する原子が異なる状態の核を有する原子に変換するか、または異なる数の陽子と中性子を含む別の核に変換する時に生じる。これらの生成物のどちらかは娘核種と称される。いくつかの崩壊において、親および娘は異なる化学元素であり、したがって、崩壊プロセスは核変換（新しい元素の原子の生成）をもたらす。例えば、放射性崩壊は、アルファ崩壊、ベータ崩壊およびガンマ崩壊であってもよい。核がアルファ粒子（ヘリウム核）を放出する場合、アルファ崩壊が生じる。これは核子を放射する最も一般的なプロセスであるが、稀な種類の崩壊においては、核は、（クラスター崩壊と呼ばれるプロセスにおいて）陽子、または他の元素の特定の核を放出することができる。ベータ崩壊は、核が、中性子に陽子を変更するプロセス、またはその逆のプロセスにおいて、電子（β－－崩壊）または陽電子（β＋－崩壊）およびニュートリノの種を放出する時、生じる。一方、変換を生じない放射性崩壊プロセスが存在する。励起核のエネルギーはガンマ崩壊におけるガンマ線として放射される可能性があり、または、内部変換と呼ばれるプロセスで励起核との相互作用によって軌道電子を放出するために使用され得る。
【０４０８】
本発明の好ましい実施形態において、放射性核種は、本発明の化合物の安定した標識化のために使用することができる。
【０４０９】
本発明の好ましい実施形態において、放射性核種は、診断医療または治療医療用途を可能にする半減期を有する。詳しくは、半減期は３０分から７日間の間である。より詳しくは、半減期は２時間から３日間の間である。
【０４１０】
本発明の好ましい実施形態において、放射性核種は、診断医療または治療医療用途を可能にする崩壊エネルギーおよび放射範囲を有する。
【０４１１】
本発明の好ましい実施形態において、放射性核種は、医療用途のために工業的に生産される。詳しくは、放射性核種はＧＭＰ品質で利用可能である。
【０４１２】
本発明の好ましい実施形態において、放射性核種の放射性崩壊後の娘核種は、診断医療または治療医療用途に適合する。詳しくは、娘核種は、本発明の化合物に化学的に結合されたままであるか、複合体を形成したままであり、有毒ではない。さらに、娘核種は、診断医療または治療医療用途に干渉することはなく、さらには診断医療または治療医療用途を支援できるように安定性があるか、さらに崩壊される。
【０４１３】
本発明の実施形態において、好ましくは金属であり、より好ましくは遷移金属である放射性核種は、金属キレート剤と複合体を形成し、画像診断用の放射性金属キレート剤に結びつくのに適する。しかし、放射性核種がまた本発明の化合物に直接結合され得ることは、

当業者には認識されよう。好ましくは、放射性同位体は、^{18}F、^{110}In、^{113m}In、^{114m}In、^{99m}Tc、^{67}Ga、^{52}Fe、^{59}Fe、^{68}Ga、^{111}In、^{97}Ru、^{203}Pb、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{51}Cr、^{51}Mn、^{52m}Mn、^{55}Co、^{57}Co、^{58}Co、^{72}As、^{75}Se、^{157}Gd、^{120}I、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{89}Zr、^{82m}Rb、^{83}Sr、^{86}Y、^{94m}Tc、^{169}Yb、^{197}Hg、^{201}Tl、および^{82}Brを含む群から選択される。より好ましくは、放射性金属は、^{99m}Tc、^{67}Ga、^{68}Ga、^{111}In、^{89}Zrおよび^{123}Iを含む群から選択される。さらにより好ましくは、放射性金属は^{111}Inおよび^{89}Zrである。しかし、また、前記放射性金属の使用は画像診断目的に限定されず、診断、治療およびセラグノスティクスにおけるそれらの使用を包含することは、当業者には認識されよう。

【０４１４】

本発明の実施形態において、好ましくは金属であり、より好ましくは遷移金属である放射性核種は、金属キレート剤と複合体を形成し、放射線療法用の放射性金属キレート剤に結びつくのに適する。しかし、放射性核種がまた本発明の化合物に直接結合され得ることは、当業者には認識されよう。好ましくは、放射性同位体は、^{32}P、^{33}P、^{47}Sc、^{58}Co、^{59}Fe、^{64}Cu、^{67}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{75}Se、^{77}As、^{80m}Br、^{89}Sr、^{89}Zr、^{90}Y、^{99}Mo、^{103m}Rh、^{105}Rh、^{109}Pd、^{109}Pt、^{111}Ag、^{111}In、^{119}Sb、^{121}Sn、^{127}Te、^{125}I、^{123}I、^{129}I、^{131}I、^{142}Pr、^{143}Pr、^{149}Pm、^{151}Pm、^{152}Dy、^{153}Sm、^{159}Gd、^{161}Tb、^{161}Ho、^{166}Ho、^{166}Dy、^{169}Er、^{169}Yb、^{175}Yb、^{172}Tm、^{177}Lu、^{177m}Sn、^{186}Re、^{188}Re、^{189}Re、^{188}Rd、^{189m}Os、^{192}Ir、^{194}Ir、^{198}Au、^{199}Au、^{211}At、^{211}Pb、^{212}Pb、^{211}Bi、^{212}Bi、^{213}Bi、^{215}Po、^{217}At、^{219}Rn、^{221}Fr、^{223}Ra、^{225}Ac、^{227}Th、^{255}Fmを含む群から選択される。より好ましくは、放射性同位体は、^{111}In、^{177}Lu、^{89}Zr、^{67}Ga、^{68}Ga、^{67}Cu、^{64}Cuおよび^{90}Yを含む群から選択される。より好ましくは、放射性金属は^{111}In、^{90}Yおよび^{177}Luを含む群から選択される。しかし、前記放射性金属の使用は画像診断目的に限定されず、診断、治療およびセラグノスティクスにおけるそれらの使用を包含することは、当業者には認識されよう。

【０４１５】

さらなる実施形態において、エフェクターは、治療、診断および／またはセラグノスティクスのために本発明の化合物に結合される場合、使用可能な放射性ハロゲン、例えば、ヨウ素および臭素のアイソトープである。好ましい実施形態において、放射性ハロゲンは、本発明の化合物に直接結合される。

【０４１６】

^{68}Ga、^{111}Inおよび^{89}Zrなどの診断に使用される好ましい放射性核種、ならびに^{90}Y、^{153}Smおよび^{177}Luなどの治療に使用される好ましい放射性核種は、ランタニドとして知られている元素の分類からの三価カチオンである。この分類の典型的な放射性金属としては、アイソトープの^{90}イットリウム、^{111}インジウム、^{149}プロメチウム、^{153}サマリウム、^{166}ジスプロシウム、^{166}ホルミウム、^{175}イッテルビウムおよび^{177}ルテチウムが挙げられる。これらの金属およびランタノイド系列の他の金属はすべて、それらが＋３の酸化状態のままで、酸素／窒素ドナー原子などのハードドナー原子を有するリガンドにキレートを形成されることが多いという点で、非常によく似た化学的特性を有する。

【０４１７】

上記から明白なように、放射性核種は、原則的に、本発明の化合物にコンジュゲートした場合、疾患の処置および／または診断に有用である。

【０４１８】

本発明の化合物の実施形態において、本発明の化合物はキレート剤を含む。好ましくは、キレート剤は本発明の化合物のアクセプターの一部であり、キレート剤は、例えばリンカーによって、本発明の化合物に直接的または間接的に結合される。好ましいキレート剤は金属キレート剤であり、金属キレート剤は、好ましくは少なくとも１つの放射性金属を含む。少なくとも１種以上の放射性金属は、好ましくは、診断および／または治療での使用において有用であるか、適しており、また、より好ましくは、画像診断および／または放射線療法において有用であるか、適している。

【０４１９】

診断および／または疾患の治療を含む本発明の実施に有用および／または適切なキレート剤は、原則的に、当業者に公知である。様々のそれぞれのキレート剤が利用可能であり、例えば、参照によって本明細書に組み入れられる、Ｂａｎｅｒｊｅｅ　ｅｔ　ａｌ．（Ｂａｎｅｒｊｅｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．，２００５，３２，１－２０およびその中の参考文献、Ｗａｄａｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．，２０１０，１１０，２８５８－２９０２およびその中の参考文献）によって概説されている。こうしたなキレート剤は、限定するものではないが、ＵＳ５，３６７，０８０Ａ、ＵＳ５，３６４，６１３Ａ、ＵＳ５，０２１，５５６Ａ、ＵＳ５，０７５，０９９Ａ、ＵＳ５，８８６，１４２Ａに開示されている、直鎖ピリジン、大環状ピリジン、テトラピリジン、N_3S、N_2S_2およびN_4キレート剤；ＵＳ５，７２０，９３４に開示されている、ＨＹＮＩＣ、ＤＴＰＡ、ＥＤＴＡ、ＤＯＴＡ、ＴＥＴＡ、ビスアミノビスチオール（ＢＡＴ）系キレート剤；開示されている（Ｄｏｕｌｉａｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｆｒｅｅ　Ｒａｄｉｃ．Ｂｉｏｌ．Ｍｅｄ．，２００３，３５，７１９－７２８）デスフェリオキサミン（ＤＦＯ）を挙げることができ、すべての文献は、参照によりそれらの全体を本明細書に組み入れるものとする。

【０４２０】

上記キレート剤のうちの一部の診断および／または治療的用途は、従来技術で開示されている。例えば、２－ヒドラジノニコチンアミド（ＨＹＮＩＣ）は、^{99m}Ｔｃおよび^{186}、^{188}Ｒｅを導入するためのコリガンドの存在下で広く使用されてきた（Ｓｃｈｗａｒｔｚ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．，１９９１，２，３３３－３３６；Ｂａｂｉｃｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．，１９９３，３４，１９６４－１９７０；Ｂａｂｉｃｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．，１９９５，２２２５－３０）；^{111}Ｉｎと複合体を形成するためのＤＴＰＡは、Ｃｏｖｉｄｉｅｎから販売されているＯｃｔｒｅｏｓｃａｎ（登録商標）で使用されており、いくつかの修飾型が文献に記載されている（Ｂｒｅｃｈｂｉｅｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．，１９９１，２，１８７－１９４；Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌ　Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．，２００１，２８，１４５－１５４）；放射線療法用途のＤＯＴＡ型キレート剤は、Ｔｗｅｅｄｌｅら（米国特許第４，８８５，３６３号）により開示されている；三価アイソトープ金属とキレートを形成する他のポリアザ大環状分子は、Ｍａｅｃｋｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．，２００２，１３，５３０－５４１により記載されている；また、^{99m}Ｔｃ－N_4－キレート剤などのN_4－キレート剤は、ＣＣＫ－２受容体を標的とするミニガストリンの場合のペプチド標識に使用されてきた（Ｎｏｃｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｎｕｃｌ　Ｍｅｄ．，２００５，４６，１７２７－１７３６）。

【０４２１】

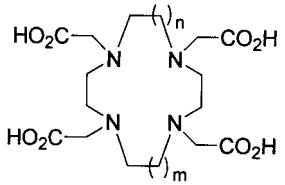
本発明の好ましい実施形態において、金属キレート剤は、三価金属用の金属キレート剤、または五価金属およびそれに近い類似体用の金属キレート剤である。この分類の多くの金属キレート剤は、ＷＯ２００９／１０９３３２Ａ１により開示されている。

【０４２２】

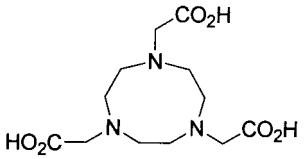
ある実施形態において、三価金属用の金属キレート剤は、ＤＯＴＡ、ＮＯＴＡ、ＤＴＰＡ、ＴＥＴＡ、ＥＤＴＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＮＯＤＡＳＡ、ＴＲＩＴＡ、ＣＤＴＡ、ＢＡＴ、ＤＦＯおよびＨＹＮＩＣ系キレート剤およびそれらに近い類似体を含む群から選択される。この場合、

ＤＯＴＡは１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸を表し、
ＮＯＴＡは１，４，７－トリアザシクロノナン三酢酸を表し、
ＤＴＰＡはジエチレントリアミン五酢酸を表し、
ＴＥＴＡは１，４，８，１１－テトラアザシクロドデカン－１，４，８，１１－四酢酸を表し、
ＥＤＴＡはエチレンジアミン－Ｎ，Ｎ’－四酢酸を表し、
ＮＯＤＡＧＡは１，４，７－トリアザシクロノナン－Ｎ－グルタル酸－Ｎ’，Ｎ”－二酢酸を表し、
ＮＯＤＡＳＡは１，４，７－トリアザシクロノナン－１－コハク酸－４，７－二酢酸を表し、
ＴＲＩＴＡは１，４，７，１０テトラアザシクロトリデカン－１，４，７，１０－四酢酸を表し、
ＣＤＴＡはｔｒａｎｓ－１，２－ジアミノシクロヘキサン－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－四酢酸を表し、
ＤＦＯはキレート剤のデスフェラールまたはデスフェリオキサミンの分類群を表し、化学名の非限定例はＮ－［５－（｛３－［５－（アセチル－ヒドロキシ－アミノ）－ペンチルカルバモイル］－プロピオニル｝－ヒドロキシ－アミノ）－ペンチル］－Ｎ’－（５－アミノ－ペンチル）－Ｎ’－ヒドロキシ－スクシンアミドであり、
ＢＡＴはキレート剤のビスアミノビスチオール群を表し、化学名の非限定例は１－［２－（２－メルカプト－２－メチル－プロピルアミノ）－エチルアミノ］－２－メチル－プロパン－２－チオールであり、
ＨＹＮＩＣは６－ヒドラジノ－ニコチン酸を表す。
これらの化学構造は以下のとおりである。

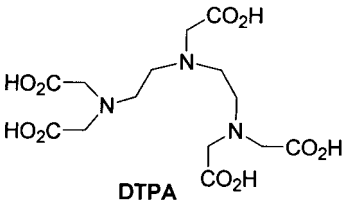
【化９１】



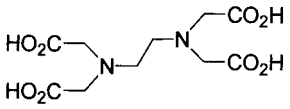
m=n=1 **DOTA**
m = n = 2 **TETA**
m=1, n= 2 **TRITA**



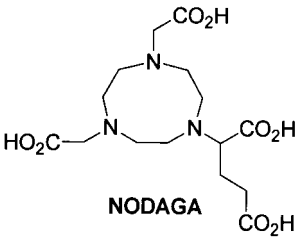
NOTA



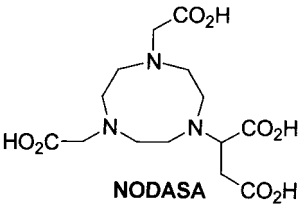
DTPA



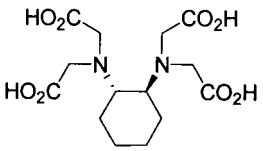
EDTA



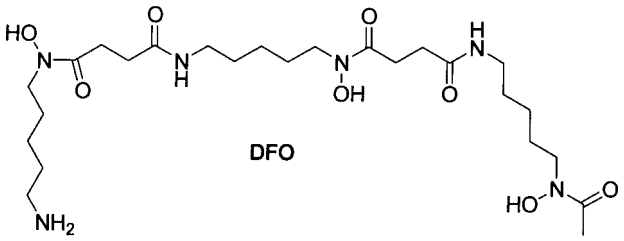
NODAGA



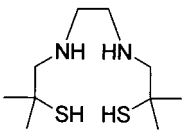
NODASA



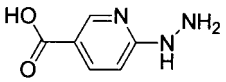
CDTA



DFO



BAT



HYNIC

【０４２３】
好ましい実施形態において、金属キレート剤は、ＤＯＴＡ－、ＮＯＴＡ－、ＤＴＰＡ－、ＴＥＴＡ－ＤＦＯおよびＨＹＮＩＣ系のキレート剤、ならびにそれらの近似類似体を含む群から選択される。

【０４２４】
金属とキレート剤の複合体である本発明の化合物は、以下の略記法により簡単明瞭に命名した。

【０４２５】
「ｘｘｘＭｅｔａｌ－（ＹＹ）」の場合、上付き文字の特定のアイソトープの任意の原子質量数（ｘｘｘ）に、金属（Ｍｅｔａｌ）の原子記号が直接続き、括弧内の親の非複合体形成化合物の式の数（ＹＹ）からハイフンによって区切られている；Ｌｕ－（１２）は、例えば、式（１２）の化合物のキレート剤と複合体形成されているルテチウムを意味し、１１１Ｉｎ－（１２）は、例えば、式（１２）の化合物のキレート剤と複合体形成されている１１１インジウムを意味する。

【０４２６】
さらに好ましい実施形態において、三価金属用の金属キレート剤は、ＤＴＰＡ（ジエチレントリアミン五酢酸およびポリアザ－ポリカルボキシレート大環状分子、例えば、ＤＯＴＡ（１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸）、なら

びにそれらの近似類似体を含む群から選択される。
【０４２７】
好ましい一実施形態において、８９Ｚｒに対する金属キレート剤は、ＤＦＯ、ＤＴＰＡ、ＤＯＴＡまたはＥＤＴＡである。
【０４２８】
キレート剤は、原則的に、本発明の化合物が診断または治療において使用されるか、または適しているかにかかわらず、使用することができることは、当業者には認識されよう。こうした原則は、例えば、国際特許出願ＷＯ２００９／１０９３３２Ａ１において概説されている。
【０４２９】
さらなる実施形態において、本発明のコンジュゲートは、本明細書で治療エフェクター成分とも呼ばれる、治療上有効なまたは治療上効果のある薬剤にコンジュゲートされる。治療エフェクター成分は、抗増殖剤、抗遊走剤、抗血管新生剤、細胞増殖抑制剤、細胞毒性薬剤、抗血栓剤、抗炎症剤、抗炎症剤、抗凝固剤、抗細菌剤、抗ウィルス剤および／または抗真菌剤であってよく、抗増殖物質、抗遊走物質、抗血管新生物質、細胞増殖抑制物質および／または細胞毒性物質、ならびに、抗増殖特性、抗遊走特性、抗血管新生特性、細胞増殖抑制特性および／または細胞毒性特性を有する核酸、小分子、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、炭水化物、脂質、糖タンパク質、グリカンまたはリポタンパク質が好ましい。
【０４３０】
さらに、こうした物質はまた、放射線増感剤または他の組み合わせた従来の癌治療法の増感剤もしくは増幅剤であってもよく、またはこうした増感剤を含有していてもよい。
【０４３１】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤は、細胞毒性薬剤および／または細胞増殖抑制剤である。
【０４３２】
細胞毒素または細胞毒性薬剤は、細胞に有害な（例えば、死滅させる）あらゆる薬剤を含む。細胞増殖抑制剤は、細胞の成長および増殖を阻害または抑制するあらゆる薬剤を含む。細胞毒性化合物および／または細胞増殖抑制化合物、すなわち、細胞毒特性および／または細胞増殖抑制特性を有する化学化合物として、アルカロイド（Ｍｏｕｄｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｐｒｅｖ Ｍｅｄ，２０１３，４，１２３１－１２３５；Ｗａｌｃｚａｋ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｍ Ａｃａｄ Ｏｒｔｈｏｐ Ｓｕｒｇ，２０１３，２１，４８０－４９１）、アルキル化剤（Ｂｅｇｌｅｉｔｅｒ，Ｆｒｏｎｔ Ｂｉｏｓｃｉ，２０００，５，Ｅ１５３－１７１；Ｒｏｃｋｗｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ Ｒｅｖ，１９９３，１２，１６５－１７６；Ｓｐｉｒｏ ｅｔ ａｌ．，Ｆｏｒｕｍ（Ｇｅｎｏｖａ），２０００，１０，２７４－２８５；Ｗａｌｃｚａｋ ｅｔ ａｌ．、上掲）、血管形成阻害剤（Ｃｅｓｃａ ｅｔ ａｌ．，Ｆｒｏｎｔ Ｏｎｃｏｌ，２０１３，３，２５９；Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｍａｒ Ｄｒｕｇｓ，２０１３， １１，９０３－９３３；Ｚａｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｔｏｐ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１２，１２，３２－４９）、細胞増殖抑制特性を有する抗生物質（Ａｂｒａｈａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｄｒｕｇ Ｓａｆ，１９９６，１５，４０６－４２９；Ｇｅｗｉｒｔｚ，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，１９９９，５７，７２７－７４１；Ｏｋｉ，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ Ｂｉｏｅｎｇ，１９８０，２２ Ｓｕｐｐｌ１，８３－９７；Ｗａｌｃｚａｋ ｅｔ ａｌ．、上掲）、アントラサイクリン（Ｓｈａｈ， Ｒｅｃｅｎｔ Ｐａｔ Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ，２００９，４，２４１－２４５；Ｇｅｗｉｒｔｚ ｅｔ ａｌ．上掲；Ｗａｌｃｚａｋ ｅｔ ａｌ．、上掲）、抗葉酸剤（Ｐｕｒｃｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｏｎｃｏｌ Ｒｅｐ，２００３，５，１１４－１２５；Ｒｏｌｌｉｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｔｈｅｒ，２００５，２７，１３４３－１３８２；Ｗｒｉｇｈｔ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ ＴｈｅｒＰａｔ，２０１１，２１，１２９３－１３０８）、抗有糸分裂性トキシン（Ａｎｔｉｇｎａｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｔｏｘｉｎｓ（Ｂ

asel），２０１３，５，１４８６－１５０２；Ｅｎｇｅｄａｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｉｃｒｏｂ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，２０１１，４，３２－４６；Ｐｏｔａｌａ ｅｔ ａｌ．，Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｔｏｄａｙ，２００８，１３，８０７－８１５）、有糸分裂阻害剤（Ｃａｓａｌｕｃｅ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｅｍｅｒｇ Ｄｒｕｇｓ，２０１３，１８，９７－１０７；Ｇａｂｒｉｅｌｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１２，１１６，１－３７；Ｊｉａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｍｉｎｉ Ｒｅｖ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２００６，６，８８５－８９５）、抗代謝剤（Ｂｕｄｄｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｔｒｅａｔ Ｏｐｔｉｏｎｓ Ｏｎｃｏｌ，２００５，６，８３－９３；Ｐｅｔｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｔｈｅｒ，２０００，８７，２２７－２５３；Ｔｉｗａｒｉ，Ｊ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ Ｔｈｅｒ，２０１２，８，５１０－５１９；Ｗａｌｃｚａｋ ｅｔ ａｌ．、上掲）、抗増殖性物質（Ｍａｄｅｒ，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｄｅｖｅｌ，２００５，８，６１３－６１８；Ｒａｊａｋ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１３，２０，１８８７－１９０３；Ｓｔａｄｌｅｒ，Ｉｎｖｅｓｔ Ｎｅｗ Ｄｒｕｇｓ，２００２，２０，２０１－２０８）、コルチコステロイド（Ｄｉｅｔｒｉｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｒｅｖ Ｃｌｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，２０１１，４，２３３－２４２；Ｗｏｏｌｄｒｉｄｇｅ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｌｏｇｙ（Ｗｉｌｌｉｓｔｏｎ Ｐａｒｋ），２００１，１５，２２５－２３４；ｄｉｓｃｕｓｓｉｏｎ ２３４－２２６）、デュオカルマイシン（Ｇｈｏｓｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｔｏｐ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２００９，９，１４９４－１５２４；Ｔｉｅｔｚｅ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ａｇｅｎｔｓ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２００９，９，３０４－３２５）、ＨＤＡＣ阻害剤（Ｋｈａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ，２０１２，９０，８５－９４；Ｓｈａｒｍａ ｅｔ ａｌ．，ＢＪＵ Ｉｎｔ，２０１３，１１１，５３７－５４２；Ｗｅｓｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ，２０１４，１２４，３０－３９；Ｇａｂｒｉｅｌｌｉ ｅｔ ａｌ．、上掲；Ｒａｊａｋ ｅｔ ａｌ．、上掲）、ホルモン（Ｓｉｅｇｆｒｉｅｄ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｍｉｎ Ｏｎｃｏｌ，２０１４，４１，５－１６；Ｖｅｓｅｌｙ，Ｅｎｄｏｃｒ Ｒｅｌａｔ Ｃａｎｃｅｒ，２０１３，２０，Ｒ１１３－１２５；Ｖｅｓｅｌｙ，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１２，３２，２５１５－２５２１）、免疫毒素（Ｃｈｏｕｄｈａｒｙ ｅｔ ａｌ．，Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｔｏｄａｙ，２０１１，１６，４９５－５０３；Ｍａｄｈｕｍａｔｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ，２０１２，１５，３００－３０９；Ｐａｓｔａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｉｎｖｅｓｔｉｇ Ｄｒｕｇｓ，２００２，３，１０８９－１０９１）、キナーゼ阻害剤（Ａｋｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ ＢＵＯＮ，２０１４，１９，４２－４６；Ｅｉｇｅｎｔｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒ，２０１３，１４，２１９５－２２０１；Ｓｕｎ，Ｃａｎｃｅｒ Ｌｅｔｔ，２０１３，３４０，１－８）、微小管阻害剤（Ｈｉｇａ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｒｅｖ Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ，２００８，８，６７１－６８１；Ｍａｒｅｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｒｅｖ Ｃｙｔｏｌ，１９８４，９０，１２５－１６８；Ｒｏｔｈｅｒｍｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｍｉｎ Ｏｎｃｏｌ，２００３，３０，５１－５５）、およびトポイソメラーゼ阻害剤（Ｍｉｎａｇａｗａ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ Ｃｅｌｌ，２００１，１４，２３７－２４３；Ｍｕｎｓｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｉｎｖｅｓｔｉｇ Ｄｒｕｇｓ，２０１１，２０，１５６５－１５７４；Ｔａｋａｇｉ ｅｔ ａｌ．，Ｌｅｕｋ Ｌｙｍｐｈｏｍａ，２００１，４２，５７７－５８６；Ｗａｌｃｚａｋ ｅｔ ａｌ．、上掲）、白金含有化合物（Ｂｏｎａｎｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１４，３４，４９３－５０１；Ｐｏｖｅｄａ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｔｒｅａｔ Ｒｅｖ，２０１４，４０，３６６－３７５；Ｐｕｉｓｓｅｔ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１４，３４，４６５－４７０）、レチノイド（Ｇａｒａｔｔｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｔｒｅａｔ Ｒｅｖ，２０１４，４０，７３９－７４９；Ｐａｓｑｕａｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｐｈａｒｍ Ｄｅｓ，２００６，１２，１９２３－１９２９；Ｔａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｐａｔｈｏｌ，２０

１１，６，３４５－３６４）、タキサン（Ｂｉｎｄｅｒ，Ｃｌｉｎ Ｊ Ｏｎｃｏｌ Ｎｕｒｓ，２０１３，１７ Ｓｕｐｐｌ，９－１４；Ｆａｕｚｅｅ，Ａｓｉａｎ Ｐａｃ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ Ｐｒｅｖ，２０１１，１２，８３７－８５１；Ｓｃｈｕｔｚ ｅｔ ａｌ．，Ｃｒｉｔ Ｒｅｖ Ｏｎｃｏｌ Ｈｅｍａｔｏｌ，２０１４）、トキシン（Ａｎｓｉａｕｘ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｉｎｖｅｓｔｉｇ Ｄｒｕｇｓ，２００７，１６，２０９－２１８；Ｂｅｒｇａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｏｘｉｃｏｎ，２０１２，６０，１０８５－１１０７；Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｔｏｘｉｎｓ（Ｂａｓｅｌ），２０１０，２，２６４５－２６６２）、アウリスタチン（Ｇｅｒｂｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，２００９，１１３，４３５２－４３６１；Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ，２０１３，１２，１２５５－１２６５；Ｏｆｌａｚｏｇｌｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００８，１４，６１７１－６１８０）および他の細胞増殖抑制剤、例えばアスパラギナーゼ（Ｃｏｖｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｒｅｃｅｎｔ Ｐａｔ Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ，２０１２，７，４－１３；Ｒｉｚｚａｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｏｎｃｏｌ，２０１３，２５ Ｓｕｐｐｌ１，Ｓ１－９；Ｖｅｒｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｒｉｔ Ｒｅｖ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，２００７，２７，４５－６２）、トレチノイン（Ｇｉｌｌｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｄｒｕｇｓ，１９９５，５０，８９７－９２３；Ｍａｋｉｓｈｉｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｌｅｕｋ Ｌｙｍｐｈｏｍａ，１９９７，２６，４３－４８；Ｗｏｎｇ，Ｃａｎｃｅｒ Ｐｒａｃｔ，１９９６，４，２２０－２２３）、ポドフィロトキシン（Ｄ’Ｉｎｃａｌｃｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ Ｂｉｏｌ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｍｏｄｉｆ，１９９２，１３，７５－８２；Ｇｏｒｄａｌｉｚａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｐｈａｒｍ Ｄｅｓ，２０００，６，１８１１－１８３９；Ｈａｒｔｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｄｒｕｇ Ｓａｆ，２００６，２９，２０９－２３０）、タキサンおよびｍｉｌｔｅｆｏｓｉｎｅ（登録商標）（Ｃｌｉｖｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，１９９９，４４ Ｓｕｐｐｌ，Ｓ２９－３０；Ｃｌｉｖｅ ｅｔ ａｌ．，Ｌａｎｃｅｔ，１９９７，３４９，６２１－６２２；Ｔｅｒｗｏｇｔ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，７９，１１５８－１１６１）、免疫調節剤（Ｒｏｇａｌｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｕｒ Ａｃａｄ Ｄｅｒｍａｔｏｌ Ｖｅｎｅｒｅｏｌ，１９９９，１３，８３－９０；Ｔｈｏｔａｔｈｉｌ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｉｎｖｅｓｔｉｇ Ｄｒｕｇｓ，２００７，１６，１３９１－１４０３；Ｖｉｌｌａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｄｒｕｇｓ Ｄｅｒｍａｔｏｌ，２００４，３，５３３－５３９）、モノクローナル抗体（Ｇｌａｓｓｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｌ Ｍｅｄ，２０１４，１１，２０－３３；Ｖａｃｃｈｅｌｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，２０１４，３，ｅ２７０４８；Ｊａｒｂｏｅ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ，２０１４，１０６０，６１－７７）、シグナル伝達物質（シグナル変換用分子）（Ｋｏｐｔｙｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ，２０１１，４３，１４１７－１４２１；Ｍａｓｃｉｏｃｃｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｆｕｔｕｒｅ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１１，３，５６７－５９７；Ｃａｔｌｅｔｔ－Ｆａｌｃｏｎｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｏｎｃｏｌ，１９９９，１１，４９０－４９６）およびサイトカイン（Ｋｏｎｔｅｒｍａｎｎ，Ａｒｃｈ Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ，２０１２，５２６，１９４－２０５；Ｍａｔｓｕｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｐｈａｒｍ Ｄｅｓ，２０１２，１８，２４１６－２４１９）が使用され得る。細胞毒性薬剤および／または細胞増殖抑制剤は、１つまたは複数のこれらのカテゴリーにのみ属し得る。

【０４３３】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はアルカロイドである。

【０４３４】

アルカロイドに関する例としては、限定するものではないが、エメチン、リドカイン、プロカインおよびテトラカインが挙げられる。

【０４３５】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はアルキル化剤である。

【０４３６】
アルキル化剤に関する例としては、限定するものではないが、ベンダムスチン、イホスファミド、Ｌ－サルコリシン、フェニルアラニンマスタード、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、カルマスティン（またはＢＣＮＵ、ビス－クロロエチルニトロソ尿素）、アルキルスルホネート、アルトレタミン、ＣＣ－１０６５の類似体または誘導体、ブスルファン、カルボコン、カルマスティン、ＣＣ－１０５５（別名ラケルマイシン（ｒａｃｈｅｌｍｙｃｉｎ））、クロラムブチル、メクロレタミン（ｃｈｌｏｒｅｔｈａｍｉｎｅ）、シクロホスファミド、ダカルバジン、ジブロモマンニトール、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＳＡ、エストラムスチン、ホテムスチン、ロムスチン、マンノスルファン、メクロレタミン、メルファラン、ニムスチン、ラニムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、ストレプトゾトチン、テモゾロミド、テトラエチレンペンタミン（Ｔｅｔｒａｅｔｈｙｌｅｎｐｅｎｔａｍｉｎ）（ＴｈｉｏＴＥＰＡ）、トレオスルファン、トリアゼン、トリアジクオンおよびトロフォスファミドが挙げられる。
【０４３７】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤は血管形成阻害剤である。
【０４３８】
血管形成阻害剤に関する例としては、限定するものではないが、エベロリムス、サリドマイド、２－メトキシエストラジオール、血管形成抑制ステロイド＋ヘパリン、カルボキシアミドトリアゾール、軟骨由来血管新生阻害因子、ＣＭ１０１、エンドスタチン、ＩＦＮ－α、イトラコナゾール、リノマイド、血小板因子－４、プロラクチン、ラニビズマブ、ＳＵ５４１６、スラミン、タスキニモド（ｔａｓｑｕｉｎｉｍｏｄ）、テコガラン、テトラチオモリブダート、ＴＮＰ－４７０（フマギリンの類似体）、ＶＥＧＦＲアンタゴニスト、αＶβ３阻害剤、２Ｃ３、ＡＢＴ－５１０、ＡＥＥ７８８、ＡＭＧ７０６、アンギオスタチン、ＡＳ１４０４、ＡＶＥ８０６２Ａ、ＢＡＹ　４３－９００６、ＢＭＳ　２７５２９１、ＣＤＰ－７９１、コンブレタスタチン、ＥＭＤ１２１９４（シレンジタイド）、ＥＰ－７０５５、Ｇ０１３７３６、ＧＷ７８６０３４、ＩＭＣ－１１２１Ｂ、マリマスタット、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、Ｍｅｄｉ－５２２、ネオバスタット、Ｐ－５４７，６３２、プリノマスタット、ＰＴＫ－７８７、ＳＵ１１２４８（スニチニブ）、ＶＥＧＦ－Ｔｒａｐ、ＺＤ６１２６、およびＺＤ６４７４が挙げられる。
【０４３９】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はアントラサイクリンである。
【０４４０】
アントラサイクリンに関する例としては、限定するものではないが、ドキソルビシンおよびバルルビシンが挙げられる。
【０４４１】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤は抗生物質である。
【０４４２】
抗生物質に関する例としては、限定するものではないが、ブレオマイシン、アクチノマイシンＤ、アムサクリン、アンスラマイシン（ＡＭＣ）、カリケアマイシンγ１、ダクチノマイシン（以前はアクチノマイシン）、エスペラミシン、グラミシジンＤ、ミトラマイシン、マイトマイシンＣ、プリカマイシン、ピューロマイシン、ネオカルチノスタチン（ｎｅｏｃａｒｃｉｎｏｓｔａｔｉｎ）、ダウノルビシン、エピルビシンおよびイダルビシンが挙げられる。
【０４４３】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤は抗葉酸剤である。
【０４４４】
抗葉酸剤に関する例としては、限定するものではないが、プラトレキサートが挙げられる。
【０４４５】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤は抗代謝剤である。
【０４４６】
抗代謝剤に関する例としては、限定するものではないが、アラビノシルシトシン、アザシチジン、カペシタビン、クラドリビン、シタラビン、デシタビン、ゲムシタビン、ロイコボリン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ネララビン、ペメトレキセド、ペントスタチン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、チオグアニン、５－フルオロウラシル、デカルバジン（ｄｅｃａｒｂａｚｉｎｅ）、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン（ｔｈｉｏｇｕａｎｉｎ）、アラビノシッド、アザチオプリン、シトシン、フルダラビン、フルオロウラシル、テガフールおよびチオグアニンが挙げられる。
【０４４７】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤は抗有糸分裂性トキシンである。
【０４４８】
抗有糸分裂トキシンの例としては、限定するものではないが、アブリンＡ鎖、オオアブラギリ（Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ　ｆｏｒｄｉｉ）タンパク質、アロリン、α－サルシン、Ｃ３毒素、コレラ毒素、クロチン、クルシン、ジアンチンタンパク質、ジフテリア毒素、エノマイシン毒素、ゲロニン、ＬＴ毒素、ミトゲリン、モデシン、モデシンＡ鎖、モモルディカ・チャランチア（ｍｏｍｏｒｄｉｃａ　ｃｈａｒａｎｔｉａ）阻害剤、百日咳毒素、フェノマイシン、アメリカヤマゴボウ（Ｐｈｙｔｏｌａｃｃａ　ａｍｅｒｉｃａｎａ）タンパク質（ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩおよびＰＡＰ－Ｓ）、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）エンドトキシン、シュードモナスエキソトキシン、レストリクトシン、リボヌクレアーゼ（ＲＮａｓｅ）、リシン毒素（例えば、リシンＡまたは脱グリコシル化リシンＡ鎖毒素）、サボンソウ（ｓａｐａｏｎａｒｉａ　ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ）阻害剤、サポリン、志賀毒素、志賀様毒素（ＳＬＴ－Ｉ、ＳＬＴ－ＩＩ、ＳＬＴ－ＩＩＶ）、ダイズボウマン－バークプロテアーゼ阻害剤、ブドウ球菌腸毒素Ａ、および破傷風毒素が挙げられる。
【０４４９】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤は有糸分裂阻害剤である。
【０４５０】
有糸分裂阻害剤の例としては、限定するものではないが、ドセタキセルおよびイクサベピロンが挙げられる。
【０４５１】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤は抗増殖性物質である。
【０４５２】
抗増殖性物質の例としては、限定するものではないが、セクロピンが挙げられる。
【０４５３】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はアウリスタチンである。
【０４５４】
アウリスタチンは、天然物ドラスチン１０の誘導体である。アウリスタチンの例としては、限定するものではないが、モノメチルアウリスタチンＥおよびモノメチルアウリスタチンＦが挙げられる。
【０４５５】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はコルチコステロイドである。
【０４５６】
コルチコステロイドの例としては、限定するものではないが、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、チキソコルトールピバレート、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンおよびプレドニゾンが挙げられる。
【０４５７】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はデュオカルマイシンで

ある。
【０４５８】
デュオカルマイシンの例としては、限定するものではないが、アドゼレシン、ビゼレシン、カルゼレシン、ＣＣ－１０６５、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＢ１、デュオカルマイシンＢ２、デュオカルマイシンＣ１、デュオカルマイシンＣ２およびデュオカルマイシンＤが挙げられる。
【０４５９】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はＨＤＡＣ阻害剤である。
【０４６０】
ＨＤＡＣ阻害剤の例としては、限定するものではないが、ボリノスタットが挙げられる。
【０４６１】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はホルモンである。
【０４６２】
ホルモンの例としては、限定するものではないが、ゴセレリン、ロイプロリド、１－デヒドロテストステロン、アミノグルテチミド、アナストロゾール、ブセレリン、酢酸シプロテロン、フルタミド、ホルメスタン、ホスフェストロール（エストロゲン）、ロイプロレリン、トリプトレリン、アビラテロン、デガレリクス、ビカルタミド、ニルタミド、エキセメスタン、レトロゾール、タモキシフェン、プレドニゾン、フルベストラントおよびトレミフェンが挙げられる。
【０４６３】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤は、免疫調節剤、サイトカイン、抗体またはシグナル伝達物質である。
【０４６４】
免疫調節剤、サイトカイン、抗体およびシグナル伝達物質の例としては、限定するものではないが、アンセスチムＴＮＦα、ＣＤ４０Ｌ、Ｆｌｔ３リガンド、Ｇ－ＣＳＦ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＦＮａ、ＩＦＮｂ、ＩＦＮｇ、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２、ＩＬ－２３、ＩＬ２４、ＩＬ－２７、ＩＬ－２８ａ、ＩＬ－２８ｂ、ＩＬ－２９、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＫＧＦ、レバミソール、幹細胞刺激因子およびアルデスロイキンが挙げられる。
【０４６５】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤は免疫毒素である。
【０４６６】
免疫毒素の例としては、限定するものではないが、アメリカヤマゴボウ抗ウィルスタンパク質が挙げられる。
【０４６７】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はキナーゼ阻害剤である。
【０４６８】
キナーゼ阻害剤の例としては、限定するものではないが、ボルテゾミブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、テムシロリムス、ＧＤＣ－００６８、コビメチニブ、ＧＤＣ－０９７３、ピクチリシブ、ＧＤＣ－００３２、パゾパニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ（インライタ）およびパゾパニブ（ヴォトリエント）が挙げられる。
【０４６９】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤は微小管阻害剤である。
【０４７０】
微小管阻害剤の例としては、限定するものではないが、ハリコンドリンｂ、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＤ、ＤＪ－９２７、コルヒチン、サイトカラシンＢ、ビンブラスチン、パクリタキセル、ポドフィロトキシン誘導体、アンサマイトシン（Ａｓａｍｍｉｔｏｃｉｎ）、ＣＬＩＰ、パクリタキセル誘導体、マイタンシン、メルタンシン、ノコダゾール、リゾキシン、硫酸ビンブラスチン、ドラスチン、ビノレルビン、ビンクリスチ

ンおよびビンデシンが挙げられる。
【０４７１】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はモノクローナル抗体である。
【０４７２】
モノクローナル抗体の例としては、限定するものではないが、セツキシマブ、アレムツズマブ（ＭａｂＣａｍｐａｔｈ（登録商標））、ベバシズマブ、ブレンツキシマブベドチンおよびジェムツツマブオゾガミシン、イブリツモマブ、オファツムマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブおよびトラスツズマブが挙げられる。
【０４７３】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤は細胞毒性物質または細胞増殖抑制物質である。
【０４７４】
他の細胞増殖抑制物質または細胞毒性物質の例としては、限定するものではないが、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、デニロイキンジフチトックス、フィルグラスチム、Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドミド、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ジヒドロキシアントラシンジオン、ＤＮａｓｅ　Ｉ、エチジウムブロマイド、マガイニン２、Ｐ１８、ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］ベンゾジアゼピン、ＧＤＣ－０１９９／ＡＢＴ－１９９、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、９－アミノカンプトテシン、アメタントロン、ベンダムスチン、バイオリムスＡ９、カリケアマイシン、ヒドロキシカルバミド（ヒドロキシ尿素）、メイタンシノイド、ｍｉｌｔｅｆｏｓｉｎｅ（登録商標）、ミトポドジド、オキサザホスホリン、プロプラノロール、ラパマイシン（シロリムス）、ロドマイシンＤ、トポテカン（トポイソメラーゼ－Ｉ阻害剤）、ビンカアルカロイドおよびテニポシドが挙げられる。
【０４７５】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はレチノイドである。
【０４７６】
レチノイドの例としては、限定するものではないが、ベキサロテン、イソトレチノイン、トレチノイン（Ｔｒｅｔｉｎｏｎｉｎ）およびアリトレチノインが挙げられる。
【０４７７】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はタキサンである。
【０４７８】
タキサンの例としては、限定するものではないが、カバジタキセル、パクリタキセル、ドセタキセルおよびそれらの誘導体が挙げられる。
【０４７９】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はトポイソメラーゼ阻害剤である。
【０４８０】
トポイソメラーゼ阻害剤の例としては、エトポシド、イリノテカン、ミトキサントロン、トポテカン、カンプトテシンおよびテニポシドが挙げられる。
【０４８１】
本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤は毒素である。
【０４８２】
毒素の例としては、限定するものではないが、メリチンが挙げられる。
【０４８３】
さらなる実施形態において、本発明のコンジュゲートは、検出可能な色素成分にコンジュゲートされる。検出可能な色素は、内因性フルオロフォア（Ｔｈｅｋｋｅｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｗｏｒｌｄ　Ｊ　Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ，２０１１，１７，５３－６２；Ｐａｏｌｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｅｍｉｎ　Ｃｕｔａｎ　Ｍｅｄ　Ｓｕｒｇ，２００９，２８，１９０－１９５；Ｍｏｎｉｃｉ，　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ　Ａｎｎｕ　Ｒｅｖ，２００５，１１，

２２７－２５６；Ｐｒｏｓｓｔ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃｏｌｏｒｅｃｔａｌ Ｄｉｓ，２００２，１７，１－１０）、多環式芳香族（Ｖｉｎｅｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｃａｕｓｅｓ Ｃｏｎｔｒｏｌ，１９９７，８，３４６－３５５；Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９９４，５４，１９７６ｓ－１９８１ｓ）、クマリン（Ｓａｋｕｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｔｅｃｈｎｏｌ，２０１１，８，３６７－３７８；Ｍｕｓａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２００８，１５，２６６４－２６７９）、キノリン（Ｌａｃｒｏｉｘ ｅｔ ａｌ．，Ｅｌｅｃｔｒｏｐｈｏｒｅｓｉｓ，２００５，２６，２６０８－２６２１；Ｂａｔｅｓ，Ｆｕｔｕｒｅ Ｏｎｃｏｌ，２００５，１，８２１－８２８）、インドール（Ｓｃｈａａｆｓｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｓｕｒｇ Ｏｎｃｏｌ，２０１１，１０４，３２３－３３２；Ｏｙａｍａ，Ｄｉｇ Ｅｎｄｏｓｃ，２０１３，２５ Ｓｕｐｐｌ１，７－１２；Ｇｏｎｚａｌｅｚ，Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔ Ｅｎｄｏｓｃ Ｃｌｉｎ Ｎ Ａｍ，２０１３，２３，５８１－５９５）、イミダゾール（Ｃｏｘ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｔｒｅａｔ Ｒｅｖ，１９７７，４，１１９－１３４；Ｏｊｉｍａ，Ａｃｃ Ｃｈｅｍ Ｒｅｓ，２００８，４１，１０８－１１９）、ＵＶ励起フルオロフォア（Ｍｏｎｉｃｉ， Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ Ａｎｎｕ Ｒｅｖ，２００５， １１，２２７－２５６；Ｔｏｍｓ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｃｈｎｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ Ｔｒｅａｔ，２００６，５，２３１－２３８）、フルオレセイン（Ｆｕｋｕｍｕｒａ ｅｔ ａｌ．，ＡＰＭＩＳ，２００８，１１６，６９５－７１５；Ｈａｉｍｏｖｉｔｚ－Ｆｒｉｅｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｒａｄｉａｔ Ｒｅｓ，２０１２，１７７，４６７－４８２；Ｒｏｂｅｒｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｎｖｅｓｔ Ｓｕｒｇ，２０１３，２６，２８３－２９３）、ローダミン（Ｇｌｕｃｋｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｔｒｅａｔ Ｒｅｓ，１９９０，５２，９５－１１３；Ｋｅｓｓｅｌ，Ｊ Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ Ｂ，１９９２，１２，２０３－２０４；Ｖｉｌｌｅｎｅｕｖｅ，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ Ａｐｐｌ Ｂｉｏｃｈｅｍ，１９９９，３０（Ｐｔ １），１－１７；Ｍａｋａｌｅ，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ，２００７，４２６，３７５－４０１）、ナフトキサンテン色素（Ｅｇｕｃｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｏｒｇ Ｃｈｅｍ，１９９９，６４，５３７１－５３７６；Ｋｕｄｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｎｔｉｂｉｏｔ（Ｔｏｋｙｏ），２０１１，６４，１２３－１３２）、フェナントリジン（Ｈｏｂｅｒｍａｎ，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９７５，３５，３３３２－３３３５；Ｄａｍｊａｎｏｖｉｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｂｉｏｔ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ（１９７１），１９８０，２８，１４２－１４６；Ｏｒｍｅｒｏｄ，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ，１９９７，７５，３５７－３６５）、ＢＯＤＩＰＹ色素（Ｂａｎａｐｐａｇａｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１３，６５，６０－６９；Ｙａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ Ｃｏｍｍｕｎ （Ｃａｍｂ），２０１３，４９，３９４０－３９４２；Ｙａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｄｒｕｇ Ｄｅｖ Ｉｎｄ Ｐｈａｒｍ，２０１４）、シアニン（Ｂａｌｌｏｕ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ Ｐｒｏｇ，１９９７，１３，６４９－６５８；Ｃｈｏｙ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｉｍａｇｉｎｇ，２００３，２，３０３－３１２；Ｌｅｉｊｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ａｓｐｅｃｔｓ Ｍｅｄ，２００６，２７，１６０－１７５）、フタロシアニン（Ｃａｒｃｅｎａｃ ｅｔ ａｌ．，Ｂｕｌｌ Ｃａｎｃｅｒ，２０００，８７，８０４－８１２；Ｗａｉｎｗｒｉｇｈｔ，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ａｇｅｎｔｓ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２００８，８，２８０－２９１；Ｓｅｋｋａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ，２０１２，１７，９８－１４４）、キサンテン（Ｒｏｂｅｒｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｎｖｅｓｔ Ｓｕｒｇ，２０１３，２６，２８３－２９３；Ｋｕｄｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｎｔｉｂｉｏｔ（Ｔｏｋｙｏ），２０１１，６４，１２３－１３２；Ｐａｉｖａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１３，２０，２４３８－２４５７）、アクリジン（Ｄｅｔｈｌｅｆｓｅｎ ｅｔ ａｌ．， Ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ，１９８０，１，８９－１０８；Ｓｅｂｅｓｔｉｋ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｅｐｔ Ｓｃｉ，２００７，８，４７１－４８３）、オキサジン（Ｍｏｔｏｈａｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄ Ｒｅｓ Ｒｅｖ，１９９１，１１，２３９－２９４；Ｔｈｏｒｌａｃｉｕｓ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｆｌａｍｍ Ｂｏｗｅｌ Ｄｉｓ，２００

７，１３，９１１－９１７；Ｈｒｕｂａｎ，Ｊ Ｔｏｘｉｃｏｌ Ｅｎｖｉｒｏｎ Ｈｅａｌｔｈ，１９７９，５，４０３－４３３）、ポリエン（Ｓａｋｕｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｔｅｃｈｎｏｌ，２０１１，８，３６７－３７８；Ｒｅｇｅｌｓｏｎ，Ｊ Ｍｅｄ，１９７４，５，５０－６８）、オキソノール（Ｋｅｓｓｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９９１，５１，４６６５－４６７０；Ｗｈｉｔｅａｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｐｒｏｔｏｃ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，２００１，Ｃｈａｐｔｅｒ９， Ｕｎｉｔ９ ２；Ｓａａｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｎａｌ Ｂｉｏｃｈｅｍ，２００５，３４５，５５－６５）、ベンゾイミダゾール（Ｎａｗｒｏｃｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｆａｒｍａｃｏ，２００４，５９，８３－９１；Ｙａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２００９，４４，１８０８－１８１２；Ｗｏｏ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ Ｌｅｔｔ，２０１２，２２，９３３－９３６）、アザメチン（Ｋａｗａｋａｍｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，１９９８，４１，１３０－１４２；Ｘｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ Ｃｈｅｍ，２０１３，２４，１１３４－１１４３）、スチリル（Ｄｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖ Ｈｅａｌｔｈｃ Ｍａｔｅｒ，２０１３，２，５００－５０７；Ｋｅｓｓｅｌ ｅｔ ａｌ．、上掲）、チアゾール（Ｙｕｎｇ， Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ Ｒｅｖ，１９８９，１２，１９７－２０３；Ｊｏｒｇｅｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｓｏｃ Ｔｒａｎｓ，２００７，３５，１３４７－１３５１；Ｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｂｉｏｍｅｄ Ｓｃｉ，２０１１，６８，１５８－１６６）、アントラキノン（Ｌｉｍｔｒａｋｕｌ， Ａｄｖ Ｅｘｐ Ｍｅｄ Ｂｉｏｌ，２００７，５９５，２６９－３００；Ｂｒａｕｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｉｎｉ Ｒｅｖ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２００８，８，４２１－４２８）、ナフタルイミド（Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｍ Ｃｈｅｍ Ｓｏｃ，２０１２，１３４，１２６６８－１２６７４；Ｓｃｕｔａｒｕ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ Ｃｈｅｍ，２０１０，２１，２２２２－２２２６；Ｓｅｌｉｇａ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ Ｒｅｐ，２０１３，４０，４１２９－４１３７）、アザ［１８］アンヌレン（Ｔａｎｐｕｒｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１３，２１，８０１９－８０３２；Ｚｈａｎｇ， Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍａｇｉｎｇ ａｎｄ Ｃｏｎｔｒａｓｔ Ａｇｅｎｔ Ｄａｔａｂａｓｅ（ＭＩＣＡＤ），２００４）、ポルフィン（Ｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ，１９９３，１１５８，３００－３０６；Ｍａｌｉｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ，１９９７，６５，３８９－３９６；Ｔａｋｅｍｕｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ，１９９４，５９，３６６－３７０）、金属－リガンド－複合体（Ｂｒａｎｃａｌｅｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｌａｓｅｒｓ Ｍｅｄ Ｓｃｉ，２００２，１７，１７３－１８６；Ｇｕｐｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｐｒｏｄ Ｒｅｐ，２０１１，２８，１９３７－１９５５；Ｍｕｎａｒｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｃｈｎｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ Ｔｒｅａｔ，２００８，７，３３５－３３９）、スクアライン（Ａｖｉｒａｈ ｅｔ ａｌ．，Ｏｒｇ Ｂｉｏｍｏｌ Ｃｈｅｍ，２０１２，１０，９１１－９２０；Ｇａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ，２０１４，３５，１００４－１０１４；Ｇａｙａｔｈｒｉ Ｄｅｖｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ Ｂ，２００８，９２，１５３－１５９）、８－ヒドロキシキノリン－誘導体（Ｌｉｎ ｅｔ ａｌ．， Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ，１９９５，６２，５２８－５３４）、ポリメチン（Ｊａｍｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅｒａｎｏｓｔｉｃｓ，２０１３，３，６９２－７０２；Ｊａｍｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅｒａｎｏｓｔｉｃｓ，２０１３，３，７０３－７１８；Ｔｏｕｔｃｈｋｉｎｅ ｅｔ ａｌ．，Ｏｒｇ Ｌｅｔｔ，２００７，９，２７７５－２７７７）、ナノクリスタル（Ｙｏｕｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｂｉｏｍｅｄ Ｅｎｇ，２０１２，４０，４３８－４５９；Ｃｈｅｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１２，１９，４７６７－４７８５；Ａｒａｐ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１３，２０，２１９５－２２１１）、蛍光タンパク質（Ｗｅｉｓｓ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅｒａｎｏｓｔｉｃｓ，２０１３，３，７６－８４；Ｗｅｉｇｅｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ，２０１３，２０１，９６９－９７９；Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｏｌ

Ｍｅｄ（Ｂｅｒｌ），２０１３，９１，９１７－９２７）、タンパク質（Ｆｕｋａｓｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ，２０１２，１６，６１４－６２１；Ｈｏｆｆｍａｎ，Ｐｒｏｇ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ Ｔｒａｎｓｌ Ｓｃｉ，２０１３，１１３，３８９－４０２；Ｇａｎｄｉａ－Ｈｅｒｒｅｒｏ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｌａｎｔ Ｓｃｉ，２０１３，１８，３３４－３４３）、ペリレン（Ｓａｗ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｌｅｔｔ，２００６，２４１，２３－３０；Ｓｃｈｍｉｄｂａｕｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｕｒｏｌ，２００７，１７，３４７－３５１）、フタロシアニン（Ｃａｒｃｅｎａｃ ｅｔ ａｌ．，Ｂｕｌｌ Ｃａｎｃｅｒ，２０００，８７，８０４－８１２；ｖａｎ Ｌｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｉｂａ Ｆｏｕｎｄ Ｓｙｍｐ，１９８９，１４６，１７－２６；ｄｉｓｃｕｓｓｉｏｎ ２６－３２；Ｓｅｌｂｏ ｅｔ ａｌ．，Ｔｕｍｏｕｒ Ｂｉｏｌ，２００２，２３，１０３－１１２；Ｊｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂ，２０１２，１３，１１１９－１１２２）、アップコンバージョン色素（Ｘｕ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ，２０１１，３２，９３６４－９３７３；Ｊｉａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｒ Ｓｏｃ Ｉｎｔｅｒｆａｃｅ，２０１０，７，３－１８；Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ａｎａｌｙｓｔ，２０１０，１３５，１８３９－１８５４）、およびジケトピロロピロール（ｄｉｋｅｔｏｐｙｒｏｌｏｐｙｒｏｌｅｓ）（Ｓｈｉｎｏｈａｒａ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇｓ，２０１０，２１，２２８－２４２；Ｄｅｒｖａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｓｔｒｕｃｔ Ｂｉｏｌ，２００３，１３，２８４－２９９；Ｂａｉｌｌｙ，Ｃｕｒｒ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ａｇｅｎｔｓ，２００４，４，３６３－３７８）であってよい。

【０４８４】

さらに、こうした物質はまた、光増感剤または他の組み合わせた従来の癌治療法の増感剤もしくは増幅剤であってもよく、またはこうした増感剤を含有していてもよい。

【０４８５】

検出可能な色素の例としては、限定するものではないが、（ＣＳ）２Ｉｒ（μ－Ｃｌ）２Ｉｒ（ＣＳ）２、（Ｅ）－スチルベン、（Ｚ）－スチルベン、１，１－ジエチル－４，４－カルボシアニンヨージド、１，２－ジフェニルアセチレン、１，４－ジフェニルブタジエン、１，６－ジフェニルヘキサトリエン、１－アニリノナフタレン－８－スルホン酸、１－クロロ－９，１０－ビス（フェニルエチニル）アントラセン、２，７－ジクロロフルオレセイン、２，３－ジアミノナフタレン、２，５－ジフェニルオキサゾール、２－クロロ－９，１０－ビス（フェニルエチニル）アントラセン、２－クロロ－９，１０－ジフェニルアントラセン、２－ジ－１－ＡＳＰ、２－ドデシルレソルフィン、２－メチルベンゾオキサゾール、３，３－ジエチルチアジカルボシアニンヨージド、４－ジメチルアミノフェニルアゾフェニル、４－ジメチルアミノ－４－ニトロスチルベン、５（６）－カルボキシフルオレセイン、５（６）－カルボキシナフトフルオレセイン、５（６）－カルボキシテトラメチルローダミンＢ、５－（および－６）－カルボキシ－２’，７’－ジクロロフルオレセイン、５－（および－６）－カルボキシ－２，７－ジクロロフルオレセイン、５－（Ｎ－ヘキサデカノイル）アミノエオシン、５，１２－ビス（フェニルエチニル）ナフタセン、５－クロロメチルフルオレセイン、５－ＦＡＭ、５－ＲＯＸ、５－ＴＡＭＲＡ、６，８－ジフルオロ－７－ヒドロキシ－４－メチルクマリン、６－カルボキシローダミン６Ｇ、６－ＨＥＸ、６－ＪＯＥ、６－ＪＯＥ、６－ＴＥＴ、７－ＡＡＤ、７－アミノアクチノマイシンＤ、７－ベンジルアミノ－４－ニトロベンゾ－２－オキサ－１，３－ジアゾール、７－メトキシクマリン－４－酢酸、８－アニリノナフタレン－１－スルホン酸、８－ベンジルオキシ－５，７－ジフェニルキノリン、９，１０－ビス（フェニルエチニル）アントラセン、９，１０－ジフェニルアントラセン、９－メチルカルバゾール、ＡＡＡ、Ａｂｂｅｒｉｏｒ ＳＴＡＲ ４４０ＳＸ、Ａｂｂｅｒｉｏｒ ＳＴＡＲ ４７０ＳＸ、Ａｂｂｅｒｉｏｒ ＳＴＡＲ ４８８、Ａｂｂｅｒｉｏｒ ＳＴＡＲ ５１２、Ａｂｂｅｒｉｏｒ ＳＴＡＲ ５８０、Ａｂｂｅｒｉｏｒ ＳＴＡＲ ６３５、Ａｂｂｅｒｉｏｒ ＳＴＡＲ ６３５Ｐ、ＡｃＧＦＰ１、アクリジンオレンジ（Ａｃｒｉｄｉｎｅ ｏｒａｎｇｅ）、ア

クリジンオレンジ（Ａｃｒｉｄｉｎｅ　Ｏｒａｎｇｅ）、アクリジンイエロー、アクリドン、Ａｄａｍｓ　Ａｐｐｌｅ　Ｒｅｄ６８０、アディロンダックグリーン５２０、アレクサフルオロ３５０、アレクサフルオロ４０５、アレクサフルオロ４３０、アレクサフルオロ４８０、アレクサフルオロ４８８、アレクサフルオロ５００、アレクサフルオロ５１４、アレクサフルオロ５３２、アレクサフルオロ５４６、アレクサフルオロ５５５、アレクサフルオロ５６８、アレクサフルオロ５９４、アレクサフルオロ６１０、アレクサフルオロ６１０－Ｒ－ＰＥ、アレクサフルオロ６３３、アレクサフルオロ６３５、アレクサフルオロ６４７、アレクサフルオロ６６０、アレクサフルオロ６８０、アレクサフルオロ６８０－ＡＰＣ、アレクサフルオロ６８０－Ｒ－ＰＥ、アレクサフルオロ７００、アレクサフルオロ７５０、アレクサフルオロ７９０、アロフィコシアニン（ＡＰＣ）、ＡＭＣＡ、ＡＭＣＡ－Ｘ、ＡＭＣＡ－Ｘ、ＡｍＣｙａｎ１、アミノクマリン、アミノメチルクマリン、アンプレックスゴールド（製品）、アンプレックスレッド試薬、アンプレックスウルトラレッド、アニリノナフタレン、アントラセン、ＡＰＣ－Ｃｙ７コンジュゲート、ＡＰＣ－Ｓｅｔａ－７５０、ＡｓＲｅｄ２、アトー３９０、アトー４２５、アトー４３０ＬＳ、アトー４６５、アトー４８８、アトー４９０ＬＳ、アトー４９５、アトー５１４、アトー５２０、アトー５３２、アトー５４０Ｑ、アトー５５０、アトー５６５、アトー５８０Ｑ、アトー５９０、アトー５９４、アトー６１０、アトー６１２Ｑ、アトー６２０、アトー６３３、アトー６３５、アトー６４７、アトー６４７、アトー６４７Ｎ、アトー６４７－Ｎ、アトー６５５、アトー６６５、アトー６８０、アトー７００、アトー７２５、アトー７４０、アトーＭＢ２、アトーＯｘａ１２、アトーＲｈｏ１０１、アトーＲｈｏ１１、アトーＲｈｏ１２、アトーＲｈｏ１３、アトーＲｈｏ１４、アトーＲｈｏ３Ｂ、アトーＲｈｏ６Ｇ、アトーＴｈｉｏ１２、オーラミンＯ、オーラミン－ローダミン染色液、Ａｚａｍｉグリーン、アズライト、ＢＢＱ６５０、ＢＣＥＣＦ、ベンズアントロン、ベンゼン、ベンゾフェノン、Ｂｅｘ１、ＢＨＱ－０、ＢＨＱ－１、ＢＨＱ－２、ＢＨＱ－３、ビマン、ビフェニル、バーチイエロー５８０、ビスベンズイミド、ブラックライトペイント、ＢＯＢＯ－１、ＢＯＢＯ－３、ＢＯＤＩＰＹ　４９３／５０３、ＢＯＤＩＰＹ　４９９／５０８、ＢＯＤＩＰＹ　５０７／５４５、ＢＯＤＩＰＹ　５３０／５５０、ＢＯＤＩＰＹ　５５８／５６８、ＢＯＤＩＰＹ　５６４／５７０、ＢＯＤＩＰＹ　５７６／５８９、ＢＯＤＩＰＹ　５７７／６１８、ＢＯＤＩＰＹ　５８１／５９１、ＢＯＤＩＰＹ　６３０　６５０－Ｘ、ＢＯＤＩＰＹ　６３０／６５０、ＢＯＤＩＰＹ　６３０／６５０－Ｘ†、ＢＯＤＩＰＹ　６５０／６５５－Ｘ†、ＢＯＤＩＰＹ　６５０／６６５－Ｘ、ＢＯＤＩＰＹ　ＦＬ、ＢＯＤＩＰＹ　Ｒ６Ｇ、ＢＯＤＩＰＹ　ＴＭＲ、ＢＯＤＩＰＹ　ＴＭＲ－Ｘ、ＢＯＤＩＰＹ　ＴＲ、ＢＯＤＩＰＹ　ＴＲ－Ｘ、ＢＯＤＩＰＹ　ＴＲ－Ｘ　Ｐｈ７．０、ＢＯＤＩＰＹ　ＴＲ－Ｘファラシジン、ＢＯＤＩＰＹ－ＤｉＭｅ、ＢＯＤＩＰＹ－フェニル、ＢＯＤＩＰＹ－ＴＭＳＣＣ、ＢＯ－ＰＲＯ－１、ＢＯ－ＰＲＯ－３、Ｂ－フィコエリトリン（ＢＰＥ）、ブレインボウ、Ｃ３－インドシアニン、Ｃ３－オキサシアニン、Ｃ３－チアシアニン色素（ＥｔＯＨ）、Ｃ３－チアシアニン色素（ＰｒＯＨ）、Ｃ５４５Ｔ、Ｃ５－インドシアニン、Ｃ５－オキサシアニン、Ｃ５－チアシアニン、Ｃ７－インドシアニン、Ｃ７－オキサシアニン、カルセイン、カルセインレッド－オレンジ、カルシウムクリムゾン、カルシウムグリーン－１、カルシウムオレンジ、カルコフルオロホワイト２ＭＲ、カルボキシＳＮＡＲＦ－１　ｐＨ６．０、カルボキシＳＮＡＲＦ－１　ｐＨ９．０、カルボキシフルオレスセイン、カルボキシフルオレスセインジアセテートスクシンイミジルエステル、カルボキシフルオレスセインスクシンイミジルエステル、カルボキシナフトフルオレセイン、カルボキシ－ローダミン６Ｇ、５－アイソマー、カルボキシ－ローダミン６Ｇ、６－アイソマー、カルボキシ－Ｘ－ローダミン、５－アイソマー、カルボキシ－Ｘ－ローダミン、６－アイソマー、カスケードブルー、カスケードイエロー、キャッツキルグリーン５４０、ＣＢＱＣＡ、セルマスク（ＣｅｌｌＭａｓｋ）オレンジ、セルトレイス（ＣｅｌｌＴｒａｃｅ）ＢＯＤＩＰＹ　ＴＲメチルエステル、セルトレイスカルセインバイオレット、ＣｅｌｌＴｒａｃｅ（商標）ファーレッド、セルトラッカーブルー、セルトラッカーレッドＣＭＴＰＸ、セルトラッカーバイオレットＢＭＱＣ、セルリアン、ＣＦ４０５Ｍ、ＣＦ４０５Ｓ、ＣＦ４

８８Ａ、ＣＦ５４３、ＣＦ５５５、ＣＦＰ（Ｃａｍｐｂｅｌｌ　Ｔｓｉｅｎ　２００３）、ＣＦＳＥ、ＣＦ（商標）３５０、クロロフィルＡ、クロロフィルＢ、ＣＨＯｘＡｓＨ－ＣＣＸＸＣＣ、クロメオ（Ｃｈｒｏｍｅｏ）４８８、クロメオ４９４、クロメオ５０５、クロメオ５４６、クロメオ６４２、クロモマイシンＡ３、クロモマイシンＡ３、シトリン、ＣＭ－Ｈ２ＤＣＦＤＡ、クマリン、クマリン１、クマリン３０、クマリン３１４、クマリン３３４、クマリン３４３、クマリン６、クマリン５４５Ｔ、Ｃ－フィコシアニン、クレジルバイオレット過塩素酸塩、クリプトライト（ＣｒｙｐｔｏＬｉｇｈｔ）ＣＦ１、クリプトライトＣＦ２、クリプトライトＣＦ３、クリプトライトＣＦ４、クリプトライトＣＦ５、クリプトライトＣＦ６、クリスタルバイオレット、クマリン１、クマリン１０２、クマリン１２０、クマリン１５２、クマリン１５３、クマリン３０７、クマリン６、クマリン１５３、Ｃｙ２、Ｃｙ３、Ｃｙ３、Ｃｙ３．５、Ｃｙ３Ｂ、Ｃｙ３Ｃｙ５　ＥＴ、Ｃｙ５、Ｃｙ５．５、Ｃｙ５．５（登録商標）、アミダイト、Ｃｙ５．５（登録商標）ＮＨＳ、Ｃｙ７、Ｃｙ７（登録商標）ＮＨＳ、シアニン５カルボン酸、ＣｙＰｅｔ、ＣｙｐＨｅＲ５、ＣｙｐＨｅＲ５　ｐＨ９．１５、ＣｙＱＵＡＮＴ　ＧＲ、ＣｙＴＲＡＫオレンジ、ＣｙＴｒａｋオレンジ、ダブシル、ダブシルＳＥ、ＤＡＦ－ＦＭ、ＤＡＭＣ（Ｗｅｉｓｓ）、Ｄ－ＡＭＣＡ、ダンシル、ダンシルカダベリン、ダンシルグリシン（ジオキサン）、ダンシル－Ｘ、ＤＡＰＩ、ダポキシル、ダポキシル（２－アミノエチル）スルホンアミド、ダーククエンチャー、ＤＣＦＨ、ＤＣＩ、ＤＣＭ、ＤＤＡＯ、ディープパープル、ＤＨＲ、ＤＨＲ、ジ－８－ＡＮＥＰＰＳ、ＤｉＡ、ジアルキルアミノクマリン、ジブロモビマン、ジクロロトリス（１，１０－フェナントロリン）ルテニウム（ＩＩ）クロリド、ＤｉＤ、ジエチルアミノクマリン、ＤｉＩ、ＤｉＩＣ１８（３）、ジメトキシベンゼン、ジメチルアミノクマリン、ジメチルアミノナフタレン、ＤｉＯ、ＤｉＯＣ６、ＤｉＲ、ダイバーサシアン－ＦＰ、ダイバーサグリーン－ＦＰ、ｄＫｅｉｍａ－レッド、ＤＭ－ＮＥＲＦ　ｐＨ４．０、ＤＮＰ－ビオチン、ＤＯＣＩ、ドキソルビシン、ＤＰＰ　ｐＨ－プローブ５９０－１１．０、ＤＰＰ　ｐＨ－プローブ５９０－７．５、ＤＰＰ　ｐＨ－プローブ５９０－９．０、ドラゴングリーン、ＤＲＡＱ５、ＤＲＡＱ７、ドロンパ－グリーン、ＤｓＲｅｄモノマー、ＤｓＲｅｄ２（「ＲＦＰ」）、ＤｓＲｅｄ－Ｅｘｐｒｅｓｓ、ＤｓＲｅｄ－Ｅｘｐｒｅｓｓ　Ｔ１、ＤｓＲｅｄ－Ｅｘｐｒｅｓｓ２、ｄＴｏｍａｔｏ、Ｄｙ　３５０、Ｄｙ　４０５、Ｄｙ　４１５、Ｄｙ　４８０　ＸＬ、Ｄｙ　４８１　ＸＬ、Ｄｙ　４８５　ＸＬ、Ｄｙ　４９０、Ｄｙ　４９５、Ｄｙ　５０５、Ｄｙ　５０５－Ｘ、Ｄｙ　５１０　ＸＬ、Ｄｙ　５２０　ＸＬ、Ｄｙ　５２１　ＸＬ、Ｄｙ　５３０、Ｄｙ　５４７、Ｄｙ　５４８、Ｄｙ　５４９、Ｄｙ　５４９Ｐ１、Ｄｙ　５５０、Ｄｙ　５５４、Ｄｙ　５５５、Ｄｙ　５５６、Ｄｙ　５６０、Ｄｙ　５９０、Ｄｙ　５９１、Ｄｙ　５９４、Ｄｙ　６０５、Ｄｙ　６１０、Ｄｙ　６１５、Ｄｙ　６３０、Ｄｙ　６３１、Ｄｙ　６３２、Ｄｙ　６３３、Ｄｙ　６３４、Ｄｙ　６３５、Ｄｙ　６３６、Ｄｙ　６４７、Ｄｙ　６４８、Ｄｙ　６４９、Ｄｙ　６４９Ｐ１、Ｄｙ　６５０、Ｄｙ　６５１、Ｄｙ　６５２、Ｄｙ　６５４、Ｄｙ　６７５、Ｄｙ　６７６、Ｄｙ　６７７、Ｄｙ　６７８、Ｄｙ　６７９、Ｄｙ　６７９Ｐ１、Ｄｙ　６８０、Ｄｙ　６８１、Ｄｙ　６８２、Ｄｙ　７００、Ｄｙ　７０１、Ｄｙ　７０３、Ｄｙ　７０４、Ｄｙ　７３０、Ｄｙ　７３１、Ｄｙ　７３２、Ｄｙ　７３４、Ｄｙ　７４９Ｐ１、Ｄｙ　７５０、Ｄｙ　７５１、Ｄｙ　７５２、Ｄｙ　７５４、Ｄｙ　７７６、Ｄｙ　７７７、Ｄｙ　７７８、Ｄｙ　７８０、Ｄｙ　７８１、Ｄｙ　７８２、Ｄｙ　８３１、ＤＹ－３５０ＸＬ、ＤＹ－４８０、ＤＹ－４８０ＸＬメガストークス、ＤＹ－４８５、ＤＹ－４８５ＸＬメガストークス、ＤＹ－４９０、ＤＹ－４９０ＸＬメガストークス、ＤＹ－５００、ＤＹ－５００ＸＬメガストークス、ＤＹ－５２０、ＤＹ－５２０ＸＬメガストークス、ＤＹ－５４７、ＤＹ－５４９Ｐ１、ＤＹ－５４９Ｐ１、ＤＹ－５５４、ＤＹ－５５５、ＤＹ－５９０、ＤＹ－５９０、ＤＹ－６１５、ＤＹ－６３０、ＤＹ－６３１、ＤＹ－６３３、ＤＹ－６３５、ＤＹ－６３６、ＤＹ－６４７、ＤＹ－６４９Ｐ１、ＤＹ－６５０、ＤＹ－６５１、ＤＹ－６５６、ＤＹ－６７３、ＤＹ－６７５、ＤＹ－６７６、ＤＹ－６８０、ＤＹ－６８１、ＤＹ－７００、ＤＹ－７０１、ＤＹ－７３０、ＤＹ－７３１、ＤＹ－７５０、ＤＹ－７５１、ＤＹ－７７６、ＤＹ－７８２、Ｄｙｅ－１０４１、Ｄｙｅ－２８、Ｄｙｅ－３０４、Ｄｙ

ｅ－３３、Ｄｙｅ－４５、ＤｙＬｉｇｈｔ ３５０、ＤｙＬｉｇｈｔ ４０５、ＤｙＬｉｇｈｔ ４８８、ＤｙＬｉｇｈｔ ５４９、ＤｙＬｉｇｈｔ ５９４、ＤｙＬｉｇｈｔ ６３３、ＤｙＬｉｇｈｔ ６４９、ＤｙＬｉｇｈｔ ６８０、ＤｙＬｉｇｈｔ ７５０、ＤｙＬｉｇｈｔ ８００、ＤｙＬｉｇｈｔ Ｆｌｕｏｒ、ＤｙＱ １、ＤｙＱ ２、ＤｙＱ ３、ＤｙＱ ４、ＤｙＱ ４２５、ＤｙＱ ５０５、ＤｙＱ ６６０、ＤｙＱ ６６１、ＤｙＱ ７００、Ｅ２－クリムゾン、Ｅ２－オレンジ、Ｅ２－レッド／グリーン、ＥＢＦＰ、ＥＢＦＰ２、ＥＣＦ、ＥＣＦＰ、ＥＣＬ Ｐｌｕｓ、ＥＧＦＰ、ｅＧＦＰ（Ｔｓｉｅｎ）、ＥＬＦ９７、エメラルド、イソギンチャク（Ｅｎｔａｃｍａｅａ ｑｕａｄｒｉｃｏｌｏｒ）由来蛍光性ｐｒ．．．、エンヴィグリーン、エオシン、エオシンＹ、エピココノン、ＥｑＦＰ６１１、ＥＲ－トラッカーブルーホワイト（ＥＲ－Ｔｒａｃｋｅ Ｂｌｕｅ－Ｗｈｉｔｅ）ＤＰＸ、エリトロシン－５－イソチオシアネート、Ｅｔｅｒｎｅｏｎ（商標）３５０／４３０、Ｅｔｅｒｎｅｏｎ（商標）３５０／４５５、Ｅｔｅｒｎｅｏｎ（商標）３８４／４８０、Ｅｔｅｒｎｅｏｎ（商標）３９３／５２３、Ｅｔｅｒｎｅｏｎ（商標）３９４／５０７、Ｅｔｅｒｎｅｏｎ（商標）４８０／６３５、エチジウムブロマイド、エチジウムホモダイマー－１、エチルエオシン、エチルナイルブルーＡ、エチル－ｐ－ジメチルアミノベンゾアート、Ｅｕ（Ｓｏｉｎｉ）、Ｅｕ（ｔｔａ）３ＤＥＡＤＩＴ、Ｅｕ２Ｏ３ナノ粒子、ＥｖａＧｒｅｅｎ、ＥＶＯｂｌｕｅ－３０、ＥＶＯｂｌｕｅ（商標）３０、ＥＹＦＰ、ＥＹＦＰ、ＥＹＦＰ、ＦＡＤ、ＦＡＭ、５－アイソマー、ＦＡＭ、６－アイソマー、ＦＩＴＣ、ＦｌＡｓＨ（Ａｄａｍｓ）、フラッシュレッドＥＸ、ＦｌＡｓＨ－ＣＣＰＧＣＣ、ＦｌＡｓＨ－ＣＣＸＸＣＣ、ＦｌＡｓＨ－ＥＤＴ２、Ｆｌｕｏ－３、Ｆｌｕｏ－３、Ｆｌｕｏ－４、Ｆｌｕｏ－５Ｆ、ＦｌｕｏＰｒｏｂｅｓ、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、フルオレセイン－５－ＥＸ、フルオレセイン－Ｄｉｂａｓｅ、フルオレセイン－ＥＸ、蛍光画像誘導処置、フルオロエメラルド、フルオロジェイド染色剤、Ｆｌｕｏｒｏｌ ５Ｇ、ＦｌｕｏｒＸ、ＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓブルー、ＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓクリムゾン、ＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓダークレッド、ＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓオレンジ、ＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓレッド、ＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓイエロー－グリーン、ＣＴＣのＦＭ １－４３、ＦＭ ４－６４、ＦＭ４－６４、ＳＤＳのＦＭ４－６４、フォートオレンジ６００、Ｆｕｒａレッド、ＦｕｒａレッドＣａフリー、Ｆｕｒａ－２、Ｆｕｒａ－２ Ｃａフリー、Ｆｕｒａ－２－アセトキシメチルエステル、ＧｅｌＧｒｅｅｎ、ＧｅｌＲｅｄ、ＧＦＰｕｖ、緑色蛍光タンパク質、Ｈ９－４０、ＨｃＲｅｄ１、ＨＣＳ ＣｅｌｌＭａｓｋレッド、ＨＣＳ ＬｉｐｉｄＴＯＸディープレッド、ＨＣＳ ＬｉｐｉｄＴＯＸグリーン中性脂肪染色液、ＨＣＳ ＬｉｐｉｄＴＯＸグリーンリン脂質症ｄｅｔｅ．．．、ＨＣＳ ＬｉｐｉｄＴＯＸレッド中性脂肪染色液、ＨＣＳ ＬｉｐｉｄＴＯＸレッドリン脂質症ｄｅｔｅｃｔ．．．、Ｈｅｍｏレッド７２０、ヘプタメチン色素、造礁サンゴ（Ｈｅｔｅｒａｃｔｉｓ ｍａｇｎｉｆｉｃａ）由来ＧＦＰ、ＨＥＸ、ＨｉＬｙｔｅ Ｆｌｕｏｒ ４８８、ＨｉＬｙｔｅ Ｆｌｕｏｒ ５５５、ＨｉＬｙｔｅ Ｆｌｕｏｒ ６４７、ＨｉＬｙｔｅ Ｆｌｕｏｒ ６８０、ＨｉＬｙｔｅ Ｆｌｕｏｒ ７５０、ＨｉＬｙｔｅ Ｐｌｕｓ ５５５、ＨｉＬｙｔｅ Ｐｌｕｓ ６４７、ＨｉＬｙｔｅ Ｐｌｕｓ ７５０、ＨｍＧＦＰ、ヘキスト３３２５８、ヘキスト３３３４２、ホップスイエロー５６０、ＨＰＴＳ、ヒドロキシクマリン、ＨｙＰｅｒ、ＩＢＡｐｙ ４９３／５０３、ＩＢＡｐｙ ５３０／５５０、ＩＢＡｐｙ ＦＬ、ＩＢＡｐｙ Ｒ６Ｇ、ＩＢＡｐｙ ＴＭＲ－Ｘ、イミノクマリン、インディアンイエロー、Ｉｎｄｏ－１、Ｉｎｄｏ－１ Ｃａフリー、Ｉｒ（Ｃｎ）２（ａｃａｃ）、ＩＲ－７７５クロリド、ＩＲ－８０６、ＩＲＤｙｅ（登録商標）７００ホスホラミダイト、ＩＲＤｙｅ（登録商標）７００ＤＸ、ＩＲＤｙｅ（登録商標）８００ホスホラミダイト、ＩＲＤｙｅ（登録商標）８００ＣＷ、ＩＲＤｙｅ（登録商標）８００ＲＳ、Ｉｒ－ＯＥＰ－ＣＯ－Ｃｌ、ＪＣ－１、ＪＯＥ（５２０／５４８）、ＪＯＥ、６－アイソマー、ＪＯＪＯ－１、Ｊｏｎａｍａｃ Ｒｅｄ Ｅｖｉｔａｇ Ｔ２、Ｊ－Ｒｅｄ、Ｋａｅｄｅグリーン、Ｋａｅｄｅレッド、Ｋａｔｕｓｈａ、Ｋｕｓａｂｉｒａオレンジ、Ｌａｋｅ Ｐｌａｃｉｄ ４９０、Ｌａｕｒｄａｎ、ＬＤＳ ７５１、リザミンローダミンＢ、ＬＩＶＥ ＤＥＡＤ Ｆｉｘａｂｌｅ Ａｑｕａ Ｄｅａｄ

Ｃｅｌｌ染色液、ＬＩＶＥ　ＤＥＡＤ　Ｆｉｘａｂｌｅ　Ｆａｒ　Ｒｅｄ　Ｄｅａｄ　Ｃｅｌｌ染色液、ＬＩＶＥ　ＤＥＡＤ　Ｆｉｘａｂｌｅ　Ｇｒｅｅｎ　Ｄｅａｄ　Ｃｅｌｌ染色液、ＬＩＶＥ　ＤＥＡＤ　Ｆｉｘａｂｌｅ　Ｎｅａｒ－ＩＲ　Ｄｅａｄ　Ｃｅｌｌ染色液、ＬＩＶＥ　ＤＥＡＤ　Ｆｉｘａｂｌｅ　Ｒｅｄ　Ｄｅａｄ　Ｃｅｌｌ染色液、ＬＩＶＥ　ＤＥＡＤ　Ｆｉｘａｂｌｅ　Ｖｉｏｌｅｔ　Ｄｅａｄ　Ｃｅｌｌ染色液、ＬＩＶＥ　ＤＥＡＤ　Ｆｉｘａｂｌｅ　Ｂｌｕｅ　Ｄｅａｄ　Ｃｅｌｌ染色液、ＬＯＬＯ－１、ルシファーイエロー、ルシファーイエローＣＨ、ルシファーイエローＣＨジリチウム塩、ルシフェリン、ルミオグリーン、ルミオレッド、ルモゲンＦオレンジ、ルモゲンレッドＦ３００、ＬｙｓｏＳｅｎｓｏｒブルーＤＮＤ－１９２、ＬｙｓｏＳｅｎｓｏｒグリーンＤＮＤ－１５３、ＬｙｓｏＳｅｎｓｏｒイエローブルーＤＮＤ－１６０、ＬｙｓｏＴｒａｃｋｅｒブルーＤＮＤ－２２、ＬｙｓｏＴｒａｃｋｅｒグリーンＤＮＤ－２６、ＬｙｓｏＴｒａｃｋｅｒレッドＤＮＤ－９９、ＬｙｓｏＴｒａｃｋｅｒイエローＨＣＫ－１２３、Ｍａｃｏｎ　Ｒｅｄ　Ｅｖｉｔａｇ　Ｔ２、マクロレックス蛍光レッドＧ、マクロレックス蛍光イエロー１０ＧＮ、マグネシウムグリーン、マグネシウムオクタエチルポルフィリン、マグネシウムオレンジ、マグネシウムフタロシアニン、マグネシウムテトラメチルポルフィリン、マラカイトグリーン、マラカイトグリーンイソチオシアネート、メープルレッドオレンジ６２０、マリーナブルー、ｍＢａｎａｎａ、ｍＢＢｒ、ｍＣＦＰ、ＭＣｈｅｒｒｙ、ｍＣｉｔｒｉｎｅ、メロシアニン、メロシアニン５４０、メトキシクマリン、メチレンブルー、ｍＨｏｎｅｙＤｅｗ、Ｍｉｄｏｒｉｉｓｈｉｉシアン、ミトラマイシン、ＭｉｔｏＴｒａｃｋｅｒディープレッド６３３、ＭｉｔｏＴｒａｃｋｅｒグリーンＦＭ、ＭｉｔｏＴｒａｃｋｅｒオレンジＣＭＴＭＲｏｓ、ＭｉｔｏＴｒａｃｋｅｒレッドＣＭＸＲｏｓ、ｍＫａｔｅ（ＴａｇＦＰ６３５）、ｍＫａｔｅ２、ｍＫｅｉｍａ－レッド、ｍＫＯ、ｍＮｅｐｔｕｎｅ、モノブロモビマン、ｍＯｒａｎｇｅ、ｍＯｒａｎｇｅ２、ｍＯｒａｎｇｅ２、ｍＰｌｕｍ、ｍＲａｓｐｂｅｒｒｙ、ｍＲＦＰ、ｍＲＦＰ１、ｍＳｔｒａｗｂｅｒｒｙ、ｍＴａｎｇｅｒｉｎｅ（Ｓｈａｎｅｒ）、ｍＴＦＰ１、Ｎ，Ｎ－ビス（２，４，６－トリメチルフェニル）－３，４：９，１０－．．．、ＮＡＤＨ、ナフタレン、ナフトフルオレセイン、ＮＢＤ、ＮＢＤ－Ｘ、ＮｅｕｒｏＴｒａｃｅ　５００５２５、ナイルブルー過塩素酸塩（Ｎｉｌｂｌａｕ　ｐｅｒｃｈｌｏｒａｔｅ）、ナイルブルー、ナイルブルーＡ、ＮＩＲ１、ＮＩＲ２、ＮＩＲ３、ＮＩＲ４、ＮＩＲ８２０、オクタエチルポルフィリン、蛍光増白剤、オレンジ蛍光タンパク質、オレゴングリーン４８８、オレゴングリーン４８８　ＤＨＰＥ、オレゴングリーン５１４、オキサジン７５０、オキサジン１、オキサジン１７０、オイスター４８８、オイスター５５０、オイスター５５５、オイスター６４７、オイスター６５０、オイスター６８０、Ｏｙｓｔｅｒ（登録商標）４０５、Ｏｙｓｔｅｒ（登録商標）５６８、Ｏｙｓｔｅｒ（登録商標）５９４、Ｏｙｓｔｅｒ（登録商標）７５０、Ｐ３、Ｐ４－３、パシフィックブルー、パシフィックオレンジ、ＰＡ－ＧＦＰ（活性化後）、ＰＡ－ＧＦＰ（活性化前）、パラジウム（ＩＩ）メソ－テトラフェニル－テトラベンズ．．．、ＰｄＯＥＰＫ、ＰｄＴＦＰＰ、ＰＥ－Ｃｙ５コンジュゲート、ＰＥ－Ｃｙ７コンジュゲート、ＰｅｒＣＰ、ＰｅｒＣＰ－Ｃｙ５．５、ペリジニンクロロフィル（ＰｅｒＣＰ）、ペリレン、ペリレンビスイミドｐＨ－プローブ５５０－５．０、ペリレンビスイミドｐＨ－プローブ５５０－５．５、ペリレンビスイミドｐＨ－プローブ５５０－６．５、ペリレングリーンｐＨ－プローブ７２０－５．５、ペリレングリーンＴａｇ　ｐＨ－プローブ７２０－６．０、ペリレンオレンジｐＨ－プローブ５５０－２．０、ペリレンオレンジＴａｇ　５５０、ペリレンレッドｐＨ－プローブ６００－５．５、ペリレンジイミド、ペリレングリーンｐＨ－プローブ７４０－５．５、フェナントロリン、フェノール、フェニルアラニン、ＰｈｉＹＦＰ、ＰｈｉＹＦＰ－ｍ、フロキシン、ｐＨｒｏｄｏグリーン、ｐＨｒｏｄｏレッド、ｐＨｒｏｄｏ、スクシンイミジルエステル、フタロシアニン、フィコビリン、フィコエリトリン、フィコエリトロビリン、ＰｉｃｏＧｒｅｅｎ　ｄｓＤＮＡ定量試薬、ピナサイアノール－ヨーダイド、ピロキシカム、白金（ＩＩ）テトラフェニルテトラベンゾポルフィリン、プラムパープル、ポンタミンファストスカーレット４Ｂ、ＰＯＰＯ－１、ＰＯＰＯ－３、ＰＯＰＯＰ、ＰＯ－ＰＲＯ－１、ＰＯ－ＰＲＯ－３、ポルフィン、

ＰＰＯ、Ｐ－クアテルフェニル、プロフラビン、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－３５０、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－４０５、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－４１５、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－４８８、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－４８８プレミアム、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－４８８ＬＳＳ、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－５００ＬＳＳ、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－５０５、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－５１０ＬＳＳ、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－５１４ＬＳＳ、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－５２０ＬＳＳ、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－５３２、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－５４６、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－５５５、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－５９０、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－６１０、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－６３３、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－６４７、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－６７０、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－６８０、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－７００、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－７５０、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－７７０、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－７８０、ＰｒｏｍｏＦｌｕｏｒ－８４０、ヨウ化プロピジウム（Ｐｒｏｐｉｄｉｕｍ ｉｏｄｉｄｅ）、ヨウ化プロピジウム（ｐｒｏｐｉｄｉｕｍ ｉｏｄｉｄｅ）、ヨウ化プロピジウム（Ｐｒｏｐｉｄｉｕｍ Ｉｏｄｉｄｅ）（ＰＩ）、Ｐｒｏ－Ｑダイアモンド、Ｐｒｏ－Ｑダイヤモンドリンタンパク質ゲル染色液、Ｐｒｏ－Ｑエメラルド、Ｐｒｏ－Ｑエメラルド３００試薬、プロトポルフィリンＩＸ、Ｐ－ターフェニル、ＰＴＩＲ４７５／ＵＦ、ＰｔＯＥＰ、ＰｔＯＥＰＫ、ＰｔＴＦＰＰ、ＰｙＭＰＯ、ピラニン、ピレン、ＱＤ ＰｂＳ９５０、ＱＤ５２５、ＱＤ５６５、ＱＤ５８５、ＱＤ６０５、ＱＤ６５５、ＱＤ７０５、ＱＤ８００、ＱＤ９０３、ＱＤｏｔ ５２５、ＱＤｏｔ ５４５、ＱＤｏｔ ５６５、Ｑｄｏｔ ５８５、Ｑｄｏｔ ６０５、Ｑｄｏｔ ６２５、Ｑｄｏｔ ６５５、Ｑｄｏｔ ７０５、Ｑｄｏｔ ８００、ＱｐｙＭｅ２、ＱＳＹ ２１、ＱＳＹ ３５、ＱＳＹ ７、ＱＳＹ ９、ＱＳＹ ９、クエーザー５７０、クエーザー６７０、キニーネ、硫酸キニーネ、ＲｅＡｓＨ－ＣＣＰＧＣＣ、ＲｅＡｓＨ－ＣＣＸＸＣＣ、レッド６１３、レッドビーズ（Ｗｅｉｓｓ）、レドモンドレッド、レゾルフィン、ｒｈｏｄ－２、ローダミン７００過塩素酸塩、ローダミン、ローダミン（ＴＭＲ）、ローダミン１０１、ローダミン１１０、ローダミン１１０Ｘ、ローダミン１２３、ローダミン６Ｇ、ローダミンＢ、ローダミングリーン（５０２／５２７）、ローダミンファロイジン、ローダミンｐＨ－プローブ５８５－７．０、ローダミンｐＨ－プローブ５８５－７．５、ローダミンレッド、ローダミンレッド－Ｘ（５８０／５９０）、ローダミンＴａｇ ｐＨ－プローブ５８５－７．０、ロドールグリーン、リボフラビン、リボグリーン、ＲｏＧＦＰ、ローズベンガル、Ｒ－フィコエリトリン（ＰＥ）、
Ｒ－フィコエリトリン（ＲＰＥ）、ルブレン、Ｓ６５Ａ、Ｓ６５Ｃ、Ｓ６５Ｌ、Ｓ６５Ｔ、サファイア、ＳＢＦＩ、ＳＢＦＩ Ｚｅｒｏ Ｎａ、ＳｅｎｓｉＬｉｇｈｔ ＰＢＸＬ－１、ＳｅｎｓｉＬｉｇｈｔ ＰＢＸＬ－３、Ｓｅｔａ ６３３－ＮＨＳ、ＳｅＴａｕ－３８０－ＮＨＳ、ＳｅＴａｕ－６４７、Ｓｎａｋｅ－Ｅｙｅ Ｒｅｄ ９００、ＳＮＡＲＦ、ＳＮＩＲ１、ＳＮＩＲ２、ＳＮＩＲ３、ＳＮＩＲ４、ナトリウムグリーン、ソロフェニルフラビン７ＧＦＥ ５００、スペクトルアクア、スペクトラムブルー、スペクトラムＦＲｅｄ、スペクトラムゴールド、スペクトラムグリーン、スペクトラムオレンジ、スペクトラムレッド、スクアリリウム色素ＩＩＩ、ステインオール、スチルベン誘導体、スチルベン、スチリル８過塩素酸塩、スルホンローダミン、スルホローダミン１０１、スルホローダミンＢ、スルホローダミンＧ、Ｓｕｎｃｏａｓｔイエロー、ＳｕｐｅｒＧｌｏ ＢＦＰ、ＳｕｐｅｒＧｌｏ ＧＦＰ、サーフグリーンＥＸ、ＳＹＢＲ Ｇｏｌｄ核酸ゲル染色液、ＳＹＢＲグリーンＩ、ＳＹＢＲ ｓａｆｅ、ＳＹＢＲ Ｓａｆｅ ＤＮＡゲル染色液、Ｓｙｎａｐｔｏ－ｐＨｌｕｏｒｉｎ、ＳＹＰＲＯルビー、ＳＹＴＯ １１、ＳＹＴＯ １３、ＳＹＴＯ １６、ＳＹＴＯ １７、ＳＹＴＯ ４５、ＳＹＴＯ ５９、ＳＹＴＯ ６０、ＳＹＴＯ ６１、ＳＹＴＯ ６２、ＳＹＴＯ ８２、ＳＹＴＯ ９、ＳＹＴＯ ＲＮＡＳｅｌｅｃｔ、ＳＹＴＯＸブルー、ＳＹＴＯＸグリーン、ＳＹＴＯＸオレンジ、ＳＹＴＯＸレッド、ＴａｇＢＦＰ、ＴａｇＣＦＰ、ＴａｇＧＦＰ、ＴａｇＧＦＰ２、ＴａｇＲＦＰ、ＴａｇＹＦＰ、ＴＡＭＲＡ、５－アイソマー、ＴＡＭＲＡ、６－アイソマー、Ｔｂ（Ｓｏｉｎｉ）、ｔＣＯ、ｔｄＴｏｍａｔｏ、テリレン、テリレンジイミド、ｔｅｓｔｄｙｅ、ＴＥＴ、テトラセン、テトラキス（ｏ－アミノフェニル）ポルフィリン、テトラメチルポルフィリン、

テトラメチルローダミン、テトラフェニルブタジエン、テトラフェニルポルフィリン、テトラナトリウムトリス（バソフェナントロリンジスルホネート）ルテニウム（ＩＩ）、テトラ－ｔ－ブチルアザポルフィン、テトラ－ｔ－ブチルナフタロシアニン、テキサスレッド、テキサスレッドＤＨＰＥ、テキサスレッド－Ｘ、チアゾールオレンジ、ＴｈｉｏｌＴｒａｃｋｅｒバイオレット、チオニンアセテート、チタンイエロー、ＴＭＲＥ、トルエン、トパーズ、トパーズ（Ｔｓｉｅｎ１９９８）、ＴＯ－ＰＲＯ：シアニンモノマー、ＴＯ－ＰＲＯ－１、ＴＯ－ＰＲＯ－３、ＴＯＴＯ－１、ＴＯ－ＰＲＯ－１、ＴＯＴＯ－１、ＴＯ－ＰＲＯ－１、ＴＯＴＯ－３、ＴＯ－ＰＲＯ－３、ＴＯＴＯ－３、ＴＯ－ＰＲＯ－３、トリス（２，２－ビピリジル）ルテニウム（ＩＩ）クロリド、トリス（４，４－ジフェニル－２，２－ビピリジン）ルテニウム（ＩＩ）クロリド、トリス（４，７－ジフェニル－１，１０－フェナントロリン）ルテニウム（ＩＩ）クロリド、ＴＲＩＴＣ、ＴｒｕＲｅｄ、トリプトファン、Ｔ－サファイア、ＴＳＱ、ＴｕｒｂｏＦＰ６０２、ＴｕｒｂｏＦＰ６３５、ＴｕｒｂｏＧＦＰ、ＴｕｒｂｏＲＦＰ、ＴｕｒｂｏＹＦＰ、チロシン、ウンベリフェロン、Ｖｅｎｕｓ、Ｖｅｘ１、ビオラントロン、Ｖｙｂｒａｎｔ ＤｙｅＣｙｃｌｅグリーン染色液、Ｖｙｂｒａｎｔ ＤｙｅＣｙｃｌｅオレンジ染色液、Ｖｙｂｒａｎｔ ＤｙｅＣｙｃｌｅバイオレット染色液、ＷＥＧＦＰ（活性化後）、ＷｅｌｌＲＥＤ Ｄ２、ＷｅｌｌＲＥＤ Ｄ３、ＷｅｌｌＲＥＤ Ｄ４、野性型ＧＦＰ、Ｘ－ｒｈｏｄ－１、Ｘ－ローダミン、Ｙ６６Ｆ、Ｙ６６Ｈ、Ｙ６６Ｗ、Ｙａｋｉｍａイエロー、黄色蛍光タンパク質、ＹＦＰ、ＹＯ－ＰＲＯ－１、ＹＯ－ＰＲＯ－３、ＹＯＹＯ－１、ＹＯＹＯ－３、ＹＰｅｔ、亜鉛オクタエチルポルフィリン、亜鉛フタロシアニン、亜鉛テトラメチルポルフィリン、ＺｓＧｒｅｅｎ１、およびＺｓＹｅｌｌｏｗ１が挙げられる。

【０４８６】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はキサンテンである。

【０４８７】

キサンテン色素の例としては、限定するものではないが、５（６）－カルボキシナフトフルオレセイン、５－（Ｎ－ヘキサデカノイル）アミノエオシン、５－（Ｎ－ヘキサデカノイル）アミノエオシン、エオシンＹ、フルオレセイン、フルオレセイン、フルオレセイン－Ｄｉｂａｓｅ、フルオール５Ｇ、ナフトフルオレセイン、ナフトフルオレセイン、ローダミン６Ｇ、ローダミン１２３、ローダミンＢ、ローダミンｐＨ－プローブ５８５－７．０、ローダミンｐＨ－プローブ５８５－７．５、ローダミンタグ化ｐＨ－プローブ５８５－７．０、ローズベンガルおよびスルホローダミン１０１が挙げられる。

【０４８８】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はアクリジンである。

【０４８９】

アクリジン色素の例としては、限定するものではないが、アクリジンオレンジ、アクリジンイエロー、ＤＤＡＯおよびプロフラビンが挙げられる。

【０４９０】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はオキサジンである。

【０４９１】

オキサジン色素の例としては、限定するものではないが、クレジルバイオレット過塩素酸塩、ナイルブルー、ナイルブルー（ＥｔＯＨ）、ナイルレッド、オキサジン１、オキサジン７５０およびオキサジン１が挙げられる。

【０４９２】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はシアニンである。

【０４９３】

シアニン色素の例としては、限定するものではないが、１，１－ジエチル－４，４－カルボシアニンヨーダイド、Ｃ３－オキサシアニン、Ｃ３－チアシアニン色素（ＥｔＯＨ）、Ｃ３－チアシアニン色素（ＰｒＯＨ）、Ｃ５－インドシアニン、Ｃ５－オキサシアニン、Ｃ５－チアシアニン、Ｃ７－インドシアニン、Ｃ７－オキサシアニン、ＣＢＱＣＡ、Ｃｙ２、Ｃｙ３、Ｃｙ３．５、Ｃｙ３Ｂ、Ｃｙ３Ｃｙ５ ＥＴ、Ｃｙ５、Ｃｙ５．５、Ｃｙ７

、シアニン５カルボン酸、ＣｙｐＨｅＲ５、Ｄｙｅ－３３、Ｄｙｅ－３０４、Ｄｙｅ－１０４１、ＥＣＦ、ＥＣＬ　Ｐｌｕｓ、ＩＲ－７７５クロリド、ＩＲ－８０６、ＩＲＤｙｅ（登録商標）７００ホスホラミダイト、ＩＲＤｙｅ（登録商標）８００ホスホラミダイト、ＩＲＤｙｅ（登録商標）８００ＣＷ、ＩＲＤｙｅ（登録商標）８００ＲＳ、メロシアニン５４０、ＮＩＲ１、ＮＩＲ２、ＮＩＲ３、ＮＩＲ４、ＮＩＲ８２０、ピナサイアノール－ヨーダイド、ＳＮＩＲ１、ＳＮＩＲ２、ＳＮＩＲ４およびステインオールが挙げられる。

【０４９４】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はスチリルである。

【０４９５】

スチリル色素の例としては、限定するものではないが、Ｄｙｅ－２８およびＤｙｅ－４５が挙げられる。

【０４９６】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はクマリンである。

【０４９７】

クマリン色素の例としては、限定するものではないが、７－メトキシクマリン－４－酢酸、アレクサフルオロ３５０、Ｃ５４５Ｔ、クマリン１、クマリン６、クマリン６、クマリン３０、クマリン３１４、クマリン３３４、クマリン３４３、クマリン５４５Ｔ、クマリン１５３、マクロレックス蛍光レッドＧ、およびマクロレックス蛍光イエロー１０ＧＮが挙げられる。

【０４９８】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はナフタルイミドである。

【０４９９】

ナフタルイミド色素の例としては、限定するものではないが、ナフタレンが挙げられる。

【０５００】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はポルフィンである。

【０５０１】

ポルフィン色素の例としては、限定するものではないが、クロロフィルＡおよびクロロフィルＢが挙げられる。

【０５０２】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤は金属－リガンド複合体である。

【０５０３】

金属－リガンド複合体色素の例としては、限定するものではないが、（ＣＳ）２Ｉｒ（μ－Ｃｌ）２Ｉｒ（ＣＳ）２、Ｅｕ（ｔｔａ）３ＤＥＡＤＩＴ、Ｉｒ（Ｃｎ）２（ａｃａｃ）、Ｉｒ（Ｃｓ）２（ａｃａｃ）、Ｉｒ－ＯＥＰ－ＣＯ－Ｃｌ、パラジウム（ＩＩ）メソ－テトラフェニル－テトラベンゾポルフィリン、ＰｄＯＥＰＫ、白金（ＩＩ）テトラフェニルテトラベンゾポルフィリン、ＰｔＯＥＰ、ＰｔＯＥＰＫ、およびトリ（２，２－ビピリジル）ルテニウム（ＩＩ）クロリドが挙げられる。

【０５０４】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はスクアラインである。

【０５０５】

スクアライン色素の例としては、限定するものではないが、Ｓｅｔａ　６３３－ＮＨＳ、Ｓｅｔａ－６３３－ＮＨＳ、およびＳｅＴａｕ－６４７－ＮＨＳが挙げられる。

【０５０６】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はポリメチンである。

【０５０７】

ポリメチン色素の例としては、限定するものではないが、ＤＹ－３５０ＸＬが挙げられる。

【０５０８】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はナノクリスタルである。

【０５０９】

ナノクリスタル色素の例としては、限定するものではないが、アダムスアップルレッド６８０、アディロンダックグリーン５２０、バーチイエロー５８０、キャッツキルグリーン５４０、Ｆｏｒｔ Ｏｒａｎｇｅ ６００、Ｈｅｍｏ Ｒｅｄ ７２０、Ｌａｋｅ Ｐｌａｃｉｄ４９０、メープルレッドオレンジ６２０、ＱＤ５２５、ＱＤ５６５、ＱＤ５８５、ＱＤ６０５、ＱＤ６５５、ＱＤ７０５、ＱＤ８００およびＳｎａｋｅ－Ｅｙｅレッド９００が挙げられる。

【０５１０】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤は蛍光タンパク質である。

【０５１１】

蛍光タンパク質の例としては、限定するものではないが、アロフィコシアニン、ＡｍＣｙａｎ１、ＡＰＣ、ＡＰＣ－Ｓｅｔａ－７５０、ＡｓＲｅｄ２、Ａｚａｍｉグリーン、Ａｚａｍｉグリーンモノマー、Ｂｅｘ１、Ｃ－フィコシアニン、ＣＦＰ（Ｃａｍｐｂｅｌｌ Ｔｓｉｅｎ ２００３）、Ｃｉｔｒｉｎｅ （Ｃａｍｐｂｅｌｌ Ｔｓｉｅｎ ２００３）、ＣｒｙｐｔｏＬｉｇｈｔ ＣＦ１、ＣｒｙｐｔｏＬｉｇｈｔ ＣＦ２、ＣｒｙｐｔｏＬｉｇｈｔ ＣＦ３、ＣｒｙｐｔｏＬｉｇｈｔ ＣＦ５、ＣｒｙｐｔｏＬｉｇｈｔ ＣＦ６、ＤｓＲｅｄ、ＤｓＲｅｄ、ＤｓＲｅｄ－Ｅｘｐｒｅｓｓ Ｔ１、ＥＢＦＰ（Ｐａｔｔｅｒｓｏｎ ２００１）、ＥＧＦＰ（Ｃａｍｐｂｅｌｌ Ｔｓｉｅｎ ２００３）、ＥＧＦＰ（Ｐａｔｔｅｒｓｏｎ ２００１）、Ｋａｅｄｅ Ｇｒｅｅｎ、ｍＢａｎａｎａ、ｍＣｈｅｒｒｙ、ｍＨｏｎｅｙＤｅｗ、ｍＯｒａｎｇｅ、ｍＰｌｕｍ、ｍＲａｓｐｂｅｒｒｙ、ｍＲＦＰ１．２（Ｗａｎｇ）、ｍＳｔｒａｗｂｅｒｒｙ（Ｓｈａｎｅｒ）、ｍＴａｎｇｅｒｉｎｅ（Ｓｈａｎｅｒ）、ＰＡ－ＧＦＰ（活性化後）、ＰＡ－ＧＦＰ（活性化前）、Ｒ－ｐｈｙｃｏｅｒｙｔｈｒｉｎ、ＳｅｎｓｉＬｉｇｈｔ ＰＢＸＬ－１、ＳｅｎｓｉＬｉｇｈｔ ＰＢＸＬ－３、ＳｕｐｅｒＧｌｏ ＢＦＰ、ＳｕｐｅｒＧｌｏ ＧＦＰ、Ｖｅｘ１、およびＷＥＧＦＰ（活性化後）が挙げられる。

【０５１２】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はペリレンである。

【０５１３】

ペリレン色素の例としては、限定するものではないが、ルモゲンＦ、オレンジ、ルモゲンレッドＦ３００、ルモゲンレッドＦ３００、ペリレンビスイミドｐＨプローブ５５０－５．０、ペリレンビスイミドｐＨプローブ５５０－５．５、ペリレンビスイミドｐＨプローブ５５０－６．５、ペリレングリーンｐＨプローブ７２０－５．５、ペリレングリーンタグ化ｐＨプローブ７２０－６．０、ペリレンオレンジｐＨプローブ５５０－２．０、ペリレンオレンジタグ化５５０、ペリレンレッドｐＨプローブ６００－５．５、およびペリレングリーンｐＨプローブ７４０－５．５が挙げられる。

【０５１４】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はフタロシアニンである。

【０５１５】

フタロシアニン色素の例としては、限定するものではないが、ＩＲＤｙｅ（登録商標）７００ＤＸが挙げられる。

【０５１６】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、治療上有効な薬剤はジケトピロロピロールである。

【０５１７】

ジケトピロロピロール色素の例としては、限定するものではないが、ＤＰＰ ｐＨプローブ５９０－７．５、ＤＰＰ ｐＨプローブ５９０－９．０、およびＤＰＰ ｐＨプローブ５９０－１１．０が挙げられる。

【０５１８】

さらなる実施形態において、本発明のコンジュゲートは光増感剤成分にコンジュゲートされる（Ａｌｌｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈｏｔｏｄｉａｇｎｏｓｉｓ ａｎｄ Ｐｈｏｔｏｄｙｎａｍｉｃ Ｔｈｅｒａｐｙ，２００４，１，２７－４２）。光増感剤成分は、限

定するものではないが、ヘマトポルフィリン誘導体、およびヘマトポルフィリン誘導体に基づいた分子（Ｍｉｒｏｎｏｖ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ Ｂ，１９９０，４，２９７－３０６；Ｂｏｎｎｅｔｔ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖ Ｅｘｐ Ｍｅｄ Ｂｉｏｌ，１９８３，１６０，２４１－２５０；Ｄｏｕｇｈｅｒｔｙ，Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ，１９８７，４６，５６９－５７３）、ベンゾポルフィリン誘導体（Ｌｅｖｙ，Ｓｅｍｉｎ Ｏｎｃｏｌ，１９９４，２１，４－１０；Ｒｉｃｈｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｎａｔｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ，１９８７，７９，１３２７－１３３２）、５－アミノレブリン酸（Ｌｏｈ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９３，６８，４１－５１；Ｐｅｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ，１９９７，６５，２３５－２５１）、およびテキサフィリン（Ｓｅｓｓｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，２０００，５９，７３３－７３９； Ｙｏｕｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ，１９９６，６３，８９２－８９７）を含むポルフィリンファミリーの分子；限定するものではないが、クロリン（Ｂｅｒｅｎｂａｕｍ ｅｔ ａｌ．，Ｌａｓｅｒｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９９３，８，２３５－２４３；Ｇｌａｎｚｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍ Ｐｈｏｔｏｂｉｏｌ，１９９８，６７，５９６－６０２）、プルプリン（Ｍａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｊ Ｓｃｉ Ａｍ，１９９８，４，３７８－３８４；Ｋａｐｌａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｓｕｒｇ Ｏｎｃｏｌ，１９９８，６７，１２１－１２５）、およびバクテリオクロリン（Ｍｏｓｅｒ， ＳＰＩＥ Ｃｏｎｆ Ｐｒｏｃ，１９９３，１８８１，１１６－１２５）を含むクロロフィルファミリーの分子；および限定するものではないが、フタロシアニンおよびナフタロシアニン（Ｂｅｎ－Ｈｕｒ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｒａｄｉａｔ Ｂｉｏｌ Ｒｅｌａｔ Ｓｔｕｄ Ｐｈｙｓ Ｃｈｅｍ Ｍｅｄ，１９８５，４７，１４５－１４７）を含む色素であり得る。

【０５１９】

光増感剤の例としては、限定するものではないが、Ａｌｌｕｍｅｒａ、アミノレブリン酸、Ａｍｐｈｉｎｅｘ、Ａｎｔｒｉｎ、アザジピロメテン、ＢＦ－２００ ＡＬＡ、ＢＯＤＩＰＹ、Ｃｅｖｉｒａ、Ｃｙｓｖｉｅｗ、Ｆｏｓｃａｎ、Ｈｅｘｖｉｘ、Ｌａｓｅｒｐｈｙｒｉｎ、Ｌｉｔｘ、Ｌｅｖｕｌａｎ、ＬＳ１１、Ｌｕｍａｃａｎ、Ｌｕｔｒｉｎ、Ｍｅｔｖｉｘ、Ｍｅｔｖｉｘｉａ、モノ－Ｌ－アスパルチルクロリンｅ６（ＮＰｅ６）、Ｏｐｔｒｉｎ、Ｐｈｏｔｏｃｈｌｏｒ、Ｐｈｏｔｏｆｒｉｎ、Ｐｈｏｔｏｓｅｎｓ、Ｐｈｏｔｏｓｅｎｓ、Ｐｈｏｔｏｓｅｎｓ、Ｐｈｏｔｒｅｘ、Ｐｓｏｒａｌｅｎ、Ｐｕｒｌｙｔｉｎ、シリコンフタロシアニンＰｃ４、Ｓｔａｋｅｌ、Ｔｅｍｏｐｏｒｆｉｎ、Ｔｏｏｋａｄ、Ｖｉｓｏｎａｃ、ＶｉｓｕｄｉｎｅおよびＶｉｓｕｄｙｎｅが挙げられる。

【０５２０】

さらなる実施形態において、本発明のコンジュゲートはＭＲＩ造影成分にコンジュゲートされる。ＭＲＩ造影成分は、小単核性または多核性の常磁性体キレート、金属ポルフィリン、ポリマー担体または高分子担体（常磁性体キレートで共有結合的または非共有結合的に標識化されているもの）、微粒子ＣＡ（フッ素化または非フッ素化の常磁性体ミセルまたは常磁性体リポソームを含む）および常磁性体または超常磁性粒子（例えば、酸化鉄、Ｇｄ３＋標識ゼオライト）、反磁性ＣＥＳＴポリマー；反磁性過分極プローブ（ガスおよびエアロゾル）、ならびに１３Ｃ標識化合物またはイオン（例えば、６Ｌｉ$^{+}$）（Ｚｈａｎｇ， Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍａｇｉｎｇ ａｎｄ Ｃｏｎｔｒａｓｔ Ａｇｅｎｔ Ｄａｔａｂａｓｅ（ＭＩＣＡＤ），２００４；Ｖｉｔｈａｎａｒａｃｈｃｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｍｏｌ Ｉｍａｇｉｎｇ，２０１２，１，１２－２５； Ｔｏｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｎｔｒａｓｔ Ａｇｅｎｔｓ Ｉ，２００２，２２１，６１－１０１； Ｍｕｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｉｎｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００５，Ｖｏｌｕｍｅ５７，２３９－２９２；Ｌａｕｒｅｎｔ ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｎｔｒａｓｔ Ｍｅｄｉａ Ｍｏｌ Ｉｍａｇｉｎｇ，２００６，１，１２８－１３７；Ｊａｃｑｕｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｎｔｒａｓｔ Ａｇｅｎｔｓ Ｉ，２００２，２２１，１２３－１６４； Ｇｅｒａｌｄｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｎｔｒａｓｔ Ｍｅｄｉａ Ｍ

ｏｌ Ｉｍａｇｉｎｇ，２００９，４，１－２３；Ｃｈｏｙ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｉｍａｇｉｎｇ，２００３，２，３０３－３１２；Ｃｈａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｏｒｄｉｎａｔｉｏｎ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，２００７，２５１，２４２８－２４５１；Ｃａｒａｖａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ Ｒｅｖ，１９９９，９９，２２９３－２３５２；Ａｉｍｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｏｒｄｉｎａｔｉｏｎ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，２００６，２５０，１５６２－１５７９；Ａｉｍｅ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｉｎｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００５，Ｖｏｌｕｍｅ５７，１７３－２３７）であってよい。

【０５２１】

ＭＲＩ造影成分の例としては、限定するものではないが、Ｂ－１９０３６、Ｂ２２９５６、クロム標識赤血球、Ｃｌａｒｉｓｃａｎ（商標）、ＣＭＣ ００１、コード７２２８、Ｃｒ－ＨＩＤＡ、ＤＡＢ－Ａｍ６４－（１Ｂ４Ｍ－Ｇｄ）６４、Ｄｙａｍｉｄｅ、Ｄｙ－ＤＯＴＡ－４ＡｍＣＥ、Ｄｙ－テトラフェニル－ポルフィリンスルホネート、ＥＣＩＩＩ－６０、ＥＣＩＶ－７、ＥＰ－２１０４Ｒ、Ｆｅ Ｏ－ＢＰＡ、Ｆｅ－ＥＨＰＤ、Ｆｅ－ＥＨＰＧ（鉄（ＩＩＩ））、Ｆｅ－ＨＢＥＤ、Ｆｅｒｉｄｅｘ Ｉ．Ｖ．、クエン酸第二鉄アンモニウム、Ｆｅｒｒｉｏｘａｍｉｎｅ、Ｆｅｒｒｉｓｔｅｎｅ、Ｆｅｒｒｉｘａｎ、Ｆｅｒｕｍｏｘｉｄｅ、Ｆｅｒｕｍｏｘｓｉｌ、Ｆｅｒｕｍｏｘｔｒａｎ、Ｇａｄｏｂｅｎａｔｅ Ｄｉｍｅｇｌｕｍｉｎｅ、Ｇａｄｏｂｕｔｒｏｌ、Ｇａｄｏｄｉａｍｉｄｅ、Ｇａｄｏｆｌｕｏｒｉｎｅ、Ｇａｄｏｌｉｎｉｕｍ Ｚｅｏｌｉｔｅ、Ｇａｄｏｍｅｒ１７、Ｇａｄｏｍｅｒ－１７、Ｇａｄｏｐｅｎｔｅｔａｔｅ Ｄｉｍｅｇｌｕｍｉｎｅ、Ｇａｄｏｐｅｎｔｅｔａｔｅ Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ、Ｇａｄｏｔｅｒａｔｅ Ｍｅｇｌｕｍｉｎｅ、Ｇａｄｏｔｅｒｉｄｏｌ，Ｇａｄｏｖｅｒｓｅｔａｍｉｄｅ、ガドキセト酸二ナトリウム、ガドキセト酸、Ｇｄ標識アルブミン、Ｇｄ－２，５－ＢＰＡ－ＤＯ３Ａ、Ｇｄ－ＤＴＰＡ、Ｇｄ－ＤＴＰＡ標識アルブミン、Ｇｄ－ＤＴＰＡ標識デキストラン、Ｇｄ－ＤＴＰＡ標識デキストラン、Ｇｄ－ＤＴＰＡメソポルフィリン、Ｇｄ－ＤＴＰＡ－ＰＥＧ、Ｇｄ－ＤＴＰＡ－ポリリシン、Ｇｄ－テトラフェニル－ポルフィリンスルホネート、ＧＮ－１１４０、金ナノ粒子、Ｈｇ０ＨＥＣ、イオプロミド、リポソーム、Ｌｎ－ＰＫ－１１１９５、磁性デンプンミクロスフェア、マンガホジピル三ナトリウム、塩化マンガン、マンガンヒドロキシルアパタイト、金属内包フラーレン、金属内包ポルフィリン、Ｍｎ（ＩＩＩ）ＴＰＰＳ４、Ｍｎ（ＩＩＩ）ＴＰＰＳ４（マンガニーズ（ＩＩＩ）テトラ－［４－スルファナトフェニル］ポルフィリン）、単結晶酸化鉄ナノ粒子、ＭＰ２２６９、ＭＳ－３２５、ＭＳ－３２５、ナノ球状ＭＲＩ ＣＡ（Ｇ３）、ナノ粒子、ＮＣ１００１５０注射剤、ニトロキシド、経口磁性粒子、Ｐ７１７、Ｐ７６０、Ｐ７９２、ＰＡＭＡＭ－Ｇ４、ＰＥＧ－フェロン、ペルフルオロ化合物、ペルフルオロ臭化オクチル、多結晶酸化鉄ナノ粒子、ＰｒｏＣＡ１、ＰｒｏＣＡ１．ａｆｆｉ、ＰｒｏＣＡ１．ＧＲＰ、Ｒｅｓｏｖｉｓｔ、ＳＨＵ ５５５Ｃ、Ｓｉｎｅｒｅｍ、超常磁性酸化鉄ナノ粒子（ＳＰＩＯＮ）、ベンチレイション剤、ＶＳＯＰ－Ｃ１８４およびＷＩＮ ２２１８１が挙げられる。

【０５２２】

さらなる実施形態において、本発明のコンジュゲートは超音波造影増強成分にコンジュゲートされる。超音波造影増強成分は、シェルおよびコアを含む。シェルは、限定するものではないが、リン脂質（Ｃａｓｓａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍａｇｉｎｇ，２００６，６，４－６；Ｊａｑｕｏｔｏｔ－Ｈｅｒｒａｎｚ ｅｔ ａｌ．，Ｒｅｖ Ｅｓｐ Ｅｎｆｅｒｍ Ｄｉｇ，２０１２，１０４，２７９－２８０；Ｋｕｅｎｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｕｌｔｒａｓｏｕｎｄ Ｍｅｄ Ｂｉｏｌ，２０１３，３９，１６３１－１６４１）、ポリ－［Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド］酸（ＰＬＧＡ）（Ｈｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ，２０１０，３１，１２７８－１２８６；Ｓｕｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ，２０１２，３３，５８５４－５８６４；Ｘｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｍｅｄ Ｏｐｔ，２００９，１４，０３４０２０）、血清アルブミン（Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，ＢＪＵ Ｉｎｔ，２００９，１０４，１０６３－１０６７；Ｌｉｎ ｅ

ｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ，１９９１，１３，１０８－１１０）、ポリマー（Ｅｇｇｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｒｅｌｅａｓｅ，２０１４；Ｎｉｎｏｍｉｙａ ｅｔ ａｌ．，Ｕｌｔｒａｓｏｎ Ｓｏｎｏｃｈｅｍ，２０１４，２１，１４８２－１４８８；Ｓｕｚｕｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｒｅｌｅａｓｅ，２００９，１３３，１９８－２０５）、ペルフルトレン（Ｂａｒｕａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｕｌｔｒａｓｏｕｎｄ Ｍｅｄ，２０１１，３０，３３３－３４５；ＭｃＣａｒｖｉｌｌｅ ｅｔ ａｌ．，Ｐｅｄｉａｔｒ Ｒａｄｉｏｌ，２０１２，４２，８２４－８３３；Ｓｃｈｍｉｌｌｅｖｉｔｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ａｒｑ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ，２０１１，４８，１１９－１２３）、炭素系位相シフトコロイド（Ｋｒｉｐｆｇａｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｕｌｔｒａｓｏｕｎｄ Ｍｅｄ Ｂｉｏｌ，２０００，２６，１１７７－１１８９；Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｕｌｔｒａｓｏｕｎｄ Ｍｅｄ Ｂｉｏｌ，２０１０，３６，１８５６－１８６６；Ｋｏｐｅｃｈｅｋ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｈｅａｌｔｈｃ Ｅｎｇ，２０１３，４，１０９－１２６）、ペルフレキサン（Ｍａｔｔｒｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ａｃａｄ Ｒａｄｉｏｌ，２００２，９ Ｓｕｐｐｌ１，Ｓ２３１－２３５；Ｋｏｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｖａｓｃ Ｉｎｔｅｒｖ Ｒａｄｉｏｌ，２００７，１８，５７－６５；Ｚｈｏｕ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖ Ｍａｔｅｒ，２０１３，２５，４１２３－４１３０）、脂質／ガラクトース（Ｃａｔａｌａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ Ｉｎｔｅｒｖｅｎｔ Ｒａｄｉｏｌ，１９９９，２２，４８６－４９２；Ｉｓｏｚａｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｒａｄｉｏｌｏｇｙ，２００３，２２９，７９８－８０５；Ｎｕｍａｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｗｏｒｌｄ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ，２００６，１２，６２９０－６２９８）、六フッ化硫黄（Ｊａｑｕｏｔｏｔ－Ｈｅｒｒａｎｚ ｅｔ ａｌ．，Ｒｅｖ Ｅｓｐ Ｅｎｆｅｒｍ Ｄｉｇ，２０１２，１０４，２７９－２８０；Ｋｕｅｎｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｕｌｔｒａｓｏｕｎｄ Ｍｅｄ Ｂｉｏｌ，２０１３，３９，１６３１－１６４１；Ｓｚａｂｏ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｒａｄｉｏｌ，２０１３，２３，３２２８－３２３６）、ペルフルオロ臭化オクチル、界面活性剤（Ｅｇｇｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｒｅｌｅａｓｅ，２０１４；Ｓｕｚｕｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｒｅｌｅａｓｅ，２００９，１３３，１９８－２０５）、オリゴペプチド（Ｐｉｎａｕｌｔ ｅｔ ａｌ．，Ｕｒｏｌｏｇｙ，１９９２，３９，２５４－２６１； Ｃｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｕｌｔｒａｓｏｎ Ｓｏｎｏｃｈｅｍ，２０１３，２０，１７１－１７９；Ｂｏｒｄｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｉｍａｇｉｎｇ，２０１３，１２，３５７－３６３）、およびガラクトース（Ｍａｕｒｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｖｅｓｔ Ｒａｄｉｏｌ，１９９７，３２，４４１－４４６；Ｔｓａｉ ｅｔ ａｌ．，Ｌａｎｇｍｕｉｒ，２０１４，３０，５５１０－５５１７；Ｗｅｉ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，２０１３，８，ｅ５８１３３）を含む群から選択される材料からなり得る。コアは、限定するものではないが、空気（Ｋｕｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｓｔ，２００７，１３２，９２２－９２９；Ｍａｌｉｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｒａｄｉｏｌ，２００１，５６，２７８－２８３；Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｒａｄｉｏｌ，２０１４，８３，１１７－１２２）、ペルフルオロカーボン（Ｋｅ ｅｔ ａｌ．，Ｓｍａｌｌ，２０１４，１０，１２２０－１２２７；Ｗｉｌｌｉａｍｓ ｅｔ ａｌ．，Ｕｌｔｒａｓｏｕｎｄ Ｍｅｄ Ｂｉｏｌ，２０１３，３９，４７５－４８９）、デカフルオロブタン（Ｂｚｙｌ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｒａｄｉｏｌ，２０１１，２１，１９８８－１９９５）、オクタフルオロプロパン（Ｓｕｚｕｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｒｅｌｅａｓｅ，２００９，１３３，１９８－２０５；Ｈｏｙｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｕｌｔｒａｓｏｕｎｄ Ｍｅｄ，２０１０，２９，５７７－５８５）、ドデカフルオロペンタン（Ｗｉｌｌｉａｍｓ ｅｔ ａｌ．，Ｕｌｔｒａｓｏｕｎｄ Ｍｅｄ Ｂｉｏｌ，２０１３，３９，４７５－４８９）、およびペルフルオロブタン（Ｂｚｙｌ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｒａｄｉｏｌ，２０１１，２１，１９８８－１９９５）を含む群から選択される材料からなり得る。

【０５２３】

超音波造影増強成分の例としては、限定するものではないが、Ａｅｒｏｓｏｍｅｓ、ＡＩ－７００、Ａｌｂｕｎｅｘ、Ｂｉｓｐｈｅｒｅ、Ｄｅｆｉｎｉｔｙ、ＥｃｈｏＧｅｎ、Ｅ

ｃｈｏｖｉｓｔ、Ｆｉｌｍｉｘ、Ｉｍａｇｅｎｔ、Ｌｅｖｏｖｉｓｔ、ＭＰ１９５０、Ｏｐｔｉｓｏｎ、Ｑｕａｎｔｉｓｏｎ、Ｓｏｎａｚｏｉｄ、ＳｏｎｏＶｕｅ、Ｍｙｏｍａｐ、Ｐｅｒｆｌｕｂｒｏｎ、ＳｏｎｏＧｅｎ、Ｓｏｎａｖｉｓｔ、ＢＲ１４、ＢＹ９６３、ＭＰ１５５０、ＭＰ１９５０、ＭＰ２２１１、ＭＲＸ－４０８、ＳＨ Ｕ６１６Ａ、およびポリマー系ｓｕｌｆｏ－Ｌｅｗｉｓ－ｘが挙げられる。

【０５２４】

さらなる実施形態において、本発明のコンジュゲートはナノ粒子成分にコンジュゲートされる。ナノ粒子は、一般に、走査電子顕微鏡（ＳＥＭ）、透過型電子顕微鏡（ＴＥＭ）および原子間力顕微鏡（ＡＦＭ）などの顕微鏡技術を使用して、それらのサイズ、形態および表面電荷によって特性決定される。これらの方法は当業者に公知であり、例えば（Ｌｉｖ ｅｔ ａｌ．，Ｕｌｔｒａｍｉｃｒｏｓｃｏｐｙ，２０１４，１４３，９３－９９；Ｂａｕｍｇａｒｄｎｅｒ ｅｔ ａｌ．， ＡＣＳ Ｎａｎｏ，２０１４，８，５３１５－５３２２； Ｂａａｌｏｕｓｈａ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｖｉｒｏｎ Ｓｃｉ Ｐｒｏｃｅｓｓ Ｉｍｐａｃｔｓ，２０１４，１６，１３３８－１３４７）に記載されている。ナノ粒子成分は、限定するものではないが、薄膜および単層（Ｐａｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｐｐｌ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔ Ｓｃｉ，２０１１，１，２２８－２３４）、限定するものではないが、単層カーボンナノチューブおよび多層カーボンナノチューブを含むカーボンナノチューブ（Ｐａｌ ｅｔ ａｌ．、上掲）、フラーレン（Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｎａｎｏｓｃｉ Ｎａｎｏｔｅｃｈｎｏｌ，２０１４，１４，４５１３－４５１８；Ｌｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｒｅｃｅｎｔ Ｐａｔ Ｎａｎｏｔｅｃｈｎｏｌ，２０１２，６， １０５－１１３；Ｍｅｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔｅｇｒ Ｂｉｏｌ（Ｃａｍｂ），２０１３，５，４３－４７）、デンドリマー（Ｂａｋｅｒ， Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ Ａｍ Ｓｏｃ Ｈｅｍａｔｏｌ Ｅｄｕｃ Ｐｒｏｇｒａｍ，２００９，７０８－７１９；Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｎａｎｏｍｅｄｉｃｉｎｅ，２０１３，８，２５８９－２６００；Ｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｎａｌｙｓｔ，２００９，１３４，１３７３－１３７９）、量子ドット（Ａｌ－Ｊａｍａｌ ｅｔ ａｌ．，Ｓｍａｌｌ，２００８，４，１４０６－１４１５；Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｎｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，２０１４，２５，２５５１０２）、リポソーム（Ｎｏｒｔｈｆｅｌｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ，１９９８，１６，２４４５－２４５１；Ｓａｐｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００２，６２，７１９０－７１９４；Ｔｏｒｃｈｉｌｉｎ，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ，２００５，４，１４５－１６０）、シリカナノ粒子（Ｃａｐｅｌｅｔｔｉ ｅｔ ａｌ．，Ｌａｎｇｍｕｉｒ，２０１４；Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ Ｒｅｐ，２０１４，４，５０８０；Ｇｏｎｚａｌｅｚ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｎｏｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ，２０１０，４，３８２－３９５）、磁性ナノ粒子（Ｈｕａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ，２０１１，３２，５１６－５２７；Ｈｕａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ，２０１０，３１，７３５５－７３６３；Ｔｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｎａｎｏｓｃｉ Ｎａｎｏｔｅｃｈｎｏｌ，２０１１，１１，３６５１－３６５８）、限定するものではないが、ナノエマルジョン（Ａｚｎａｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｐｈａｒｍ，２０１４；Ｈａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｍｏｌ Ｍｅｄ，２０１４，３４，１９１－１９６；Ｍｏｈａｍｍａｄｉ Ｇｈａｌａｅｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ，２０１４，２０１４，７４６３２５）、ポリマーナノ粒子（Ｂｉｌｅｎｓｏｙ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｐｈａｒｍ，２００９，３７１，１７０－１７６；Ｐａｒｋ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｎｏｍｅｄｉｃｉｎｅ，２００９，５，４１０－４１８；Ｒｅｊｉｎｏｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｂｉｏｌ Ｍａｃｒｏｍｏｌ，２０１１，４９，１６１－１７２）、アルブミンベースのナノ粒子（Ｆｕ ｅｔ ａｌ．，Ｒｅｃｅｎｔ Ｐａｔ Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ，２００９，４，２６２－２７２；Ｌｌｕｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃｒｉｔ Ｒｅｖ Ｏｎｃｏｌ Ｈｅｍａｔｏｌ，２０１４，８９，６２－７２；Ｓａｓａｋｉ ｅｔ ａｌ．， Ｃａｎｃｅｒ Ｓｃｉ，２０１４）、およびナノクリスタル（Ｈａｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｖｅｓｔ Ｎｅｗ Ｄｒｕｇｓ，２０１１，２９，１４６５－１４７４；Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ，２０１３，３４，

７８７３－７８８３；Ｚｈａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｕｔｏｐｈａｇｙ，２００９，５，１１０７－１１１７）を含む脂質ナノ粒子を含む群から選択されるクラスに属し得る。

【０５２５】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、ナノ粒子はリポソームである。リポソームの例としては、限定するものではないが、リポソームアムホテリシンＢ、リポソームシタラビン、リポソームダウノルビシン、リポソームドキソルビシン、リポソームＩＲＩＶワクチン、リポソームＩＲＩＶワクチン、リポソームモルヒネ、リポソームベルテポルフィン、リポソーム－タンパク質ＳＰ－ＢおよびＳＰ－Ｃ、リポソーム－ＰＥＧドキソルビシン、ミセルエストラジオール（Ｍｉｃｅｌｌｕｌａｒ　ｅｓｔｒａｄｉｏｌ）、ならびにリポソームビンクリスチンが挙げられる。

【０５２６】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、ナノ粒子はシリカナノ粒子である。

【０５２７】

シリカナノ粒子の例としては、限定するものではないが、キセロゲルおよびメソポーラスシリカナノ粒子（ＭＣＭ－４１；ＳＢＡ－１５）が挙げられる。

【０５２８】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、ナノ粒子は磁性のナノ粒子である。磁性ナノ粒子の例としては、限定するものではないが、非限定のコバルト＋合金および酸化物、ニッケル＋合金および酸化物、マンガン＋合金および酸化物、および鉄＋合金および酸化物を含む群から選択されるシェル、ならびに非限定の金、ポリマー、デンドリマーおよびシランを含む群から選択されるコアを有するナノ粒子が挙げられる。

【０５２９】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、ナノ粒子は脂質ナノ粒子である。脂質ナノ粒子の例としては、限定するものではないが、固体状脂質ナノ粒子、ナノ構造化脂質担体、および脂質薬物コンジュゲートが挙げられる。

【０５３０】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、ナノ粒子はポリマーナノ粒子である。ポリマーナノ粒子の例としては、限定するものではないが、ポリ－ｅ－カプロラクトン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート、アルブミン、ＤＮＡ、キトサン、ゼラチン、ポリ（Ｌ－ラクチド）（ＰＬＡ）、ポリ－グリコリド（ＰＧＡ）、およびポリウレタンが挙げられる。

【０５３１】

本発明のコンジュゲートの実施形態において、ナノ粒子はデンドリマーである。デンドリマーの例としては、限定するものではないが、グリコーゲン、アミロペクチン、プロテオグリカンおよびポリ（アミドアミン）（Ｐｏｌｙ（ａｍｉｄｏ　ａｍｉｄｅ））（ＰＡＭＡＭ）が挙げられる。

【０５３２】

ある実施形態において、本発明のコンジュゲートは、薬学的に許容される塩として存在する。

【０５３３】

本発明のコンジュゲートの「薬学的に許容される塩」は、好ましくは、過度の毒性または癌原性のない、好ましくは、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症のない、ヒトまたは動物の組織との接触における使用に適していると一般に当技術分野で考えられる酸性塩または塩基性塩である。こうした塩類は、アミンなどの塩基性残基の金属塩および有機酸塩、ならびに、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩が挙げられる。本発明のコンジュゲートは、薬学的に許容される塩でもある内部塩を形成することができる。

【０５３４】

適切な薬学的に許容される塩としては、限定するものではないが、酸、例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、リンゴ酸、グリコール酸、フマル酸、硫酸、スルファミン酸、スルフ

ァニル酸、ギ酸、トルエンスルフォン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルフォン酸、エタンジスルホン酸、２－ヒドロキシエチルスルホン酸、硝酸、安息香酸、２－アセトキシ安息香酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、ステアリン酸、サリチル酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、パモ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、プロピオン酸、ヒドロキシマレイン酸、ヨウ化水素酸、フェニル酢酸、アルカン酸、例えば、酢酸、ＨＯＯＣ－（ＣＨ$_2$）ｎ－ＣＯＯＨ（式中、ｎは０から４の任意の整数であり、すなわち、０、１、２、３、または４などである）の塩が挙げられる。同様に、薬学的に許容されるカチオンとしては、限定するものではないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムおよびアンモニウムが挙げられる。当業者には、本発明で提供される化合物に関するさらなる薬学的に許容される塩は理解されよう。一般に、薬学的に許容される酸または塩基性塩は、従来のいずれかの化学的手法によって、塩基性成分または酸性成分を含有する親化合物から合成することができる。簡単に説明すると、こうした塩は、水または有機溶媒または２種の混合物中で、これらの化合物の遊離酸または塩基の形態を化学量論的量の適切な塩基または酸と反応させることにより調製することができる。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体の使用が好ましい。

【０５３５】

本発明のコンジュゲートの「薬学的に許容される溶媒和物」は、好ましくは、１つまたは複数の溶媒分子を本発明のコンジュゲートの１つまたは複数の分子に会合させることによって形成される、本発明のコンジュゲートの溶媒和物である。好ましくは、溶媒は、過度の毒性または癌原性のない、好ましくは、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症のない、ヒトまたは動物の組織との接触における使用に適していると一般に当技術分野で考えられるものである。こうした溶媒としては、アルコール、エーテル、エステルおよびアミンなどの有機溶媒が挙げられる。

【０５３６】

本発明のコンジュゲートの「水和物」は、本発明のコンジュゲートの１つまたは複数の分子への１つまたは複数の水分子の会合によって形成される。こうした水和物としては、限定するものではないが、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物および四水和物が挙げられる。水和物組成とは無関係に、すべての水和物は、一般に薬学的に許容されるものと考えられる。

【０５３７】

本発明のコンジュゲートは、本発明のコンジュゲートの第１の標的化成分ＴＭ１が標的とする第１の標的に対して高い結合親和性を有する。また、本発明のコンジュゲートは、第２の標的化成分ＴＭ２が標的とする第２の標的に対して高い結合親和性を有する。それに伴い、本発明のコンジュゲートは、最も広い意味において、好ましくは、第１の標的化成分が標的とする第１の標的および／または第２の標的化成分が標的とする第２の標的の発現に関与する任意の疾患の処置、予防および／または診断において使用するのに好適である。

【０５３８】

第１の標的化成分ＴＭ１および／または第２の標的化成分ＴＭ２が式（２）の化合物である本発明のコンジュゲートの実施形態において、本発明のコンジュゲートを用いて、またはコンジュゲートによって処置、予防および／または診断され得る医学上の適応症は、次のとおりである：

－　任意の腫瘍学適応症または腫瘍適応症；

－　任意のＮＴＲ－陽性適応症、好ましくは、疾患に関与する細胞および／または疾患細胞がＮＴＲを発現する任意の疾患。好ましい実施形態において、好ましくは、疾患に関与する細胞および／または疾患細胞がＮＴＲ１を発現する疾患における、ＮＴＲ１－陽性適応症としてのＮＴＲ陽性適応症。好ましい実施形態において、好ましくは、疾患に関与する細胞および／または疾患細胞がＮＴＲ２を発現する疾患における、ＮＴＲ２－陽性適応症としてのＮＴＲ－陽性適応症。さらなる好ましい実施形態において、好ましくは、疾患

に関与する細胞および／または疾患細胞がＮＴＲ１およびＮＴＲ２の両方を発現する疾患における、ＮＴＲ１およびＮＴＲ２－陽性適応症としてのＮＴＲ－陽性適応症；
－　式（２）の化合物が標的とする標的が当技術分野で公知の方法によって同定することができる、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍適応症；こうした方法には、限定するものではないが、受容体オートラジオグラフィー（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，８１，３７６－３８６；Ｗａｓｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｎｕｃｌ Ｍｅｄ Ｍｏｌ Ｉｍａｇｉｎｇ，２０１４，４１，１１６６－１１７１）、免疫組織化学（Ｓｃｈｍｉｄｔ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００８，２８，１７１９－１７２４；Ｐａｔｓｅｎｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｈｅｐａｔｏｌ，２０１０，５２，３６２－３６９；Ｋｏｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｓｕｒｇ Ｐａｔｈｏｌ，２０１２，３６，２４２－２５２）、免疫細胞化学（Ｃｈｅｋｈｕｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐ Ｏｎｃｏｌ，２０１３，３５，１７４－１７９；Ｇｈｏｓｈ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｙｔｏｌ，２０１３，３０，１５１－１５５；Ｓｅｙｍｏｕｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｐａｔｈｏｌ，１９９０，９４，Ｓ３５－４０）、ＲＴ－ＰＣＲ（Ｂｅｒｎａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ，２００２，４８，１１７８－１１８５；Ｃｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９９９，５，２６７４－２６８１；Ｋａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｅｔ Ｃｙｔｏｇｅｎｅｔ，２００６，１６４，３２－３８；Ｐａｔｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００４，１０，７５１１－７５１９）、ｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（Ｃｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９９９，５，２６７４－２６８１；Ｋａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｅｔ Ｃｙｔｏｇｅｎｅｔ，２００６，１６４，３２－３８；Ｈｅｉｎｒｉｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｇｙｎｅｃｏｌ Ｃａｎｃｅｒ，２００４，１４，１０７８－１０８５）、フローサイトメトリー（Ｃｈｅｋｈｕｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐ Ｏｎｃｏｌ，２０１３，３５，１７４－１７９；Ｆｏｒｓｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ Ａ，２００７，７１，９４５－９５０；Ｇｏｏｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｌ Ｏｐｅｎ，２０１２，１，３２９－３４０）、およびウェスタンブロット（Ｓｃｈｍｉｄｔ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００８，２８，１７１９－１７２４；Ｇｏｏｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｌ Ｏｐｅｎ，２０１２，１，３２９－３４０；Ｋｕｓａｇａｗａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９８，７７，９８－１０２）が含まれる；上記の方法を用いて分析される試料は、生検、外科的切除標本、循環性腫瘍細胞、血液、尿試料または糞便試料、綿棒標本および塗抹標本、痰に由来していてもよい；好ましくは、このような試料は、生検、外科的切除標本、循環性腫瘍細胞から得られる；また、これらの方法は、細胞、組織、臓器、腫瘍および／または適応症による、ＮＴＲ１およびＮＴＲ２などの受容体の発現を含む、標的の発現の均一性および／または不均一性をそれぞれ検出および決定するのに適している；また、これらの方法は、細胞、組織、臓器、腫瘍および／または適応症による、ＮＴＲ１およびＮＴＲ２などの受容体の発現を含む、標的の密度をそれぞれ検出および決定するのに適している；
－　少なくとも７５％以上、少なくとも５０％以上、少なくとも２５％以上、または少なくとも１０％以上の患者、好ましくは、疾患細胞、組織、臓器および／または適応症がＮＴＲを発現する、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍適応症。それらの実施形態において、ＮＴＲはＮＴＲ１である。さらなる実施形態において、ＮＴＲ１はＮＴＲ２である。よりさらなる実施形態において、ＮＴＲはＮＴＲ１およびＮＴＲ２であり、すなわち、患者、好ましくは、疾患細胞、組織、臓器および／または適応症は、ＮＴＲ１およびＮＴＲ２の両方を発現する；
－　腫瘍適応症に罹患している患者のごく一部のみが、好ましくは腫瘍適応症のごく一部のみがＮＴＲ１を発現する、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍適応症。好ましくは、腫瘍のごく一部とは腫瘍の約１０％以下である。また好ましくは、患者のごく一部とは患者の約１０％以下である；
－　ＮＴＲ、好ましくはＮＴＲ１および／またはＮＴＲ２、より好ましくはＮＴＲ１が均

一的に発現され、好ましくはこうした適応症の細胞によって均一的に発現され、好ましくは、細胞がこうした適応症に関与しており、より好ましくは細胞が疾患細胞である、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍適応症；
－　ＮＴＲ、好ましくはＮＴＲ１および／またはＮＴＲ２、より好ましくはＮＴＲ１が不均一的に発現され、好ましくはこうした適応症の細胞によって不均一的に発現され、好ましくは、細胞がこうした適応症に関与しており、より好ましくは細胞が疾患細胞である、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍適応症；
－　ＮＴＲが低密度で発現される、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍学適応症、より好ましくは腫瘍学に関連する任意の適応症。それらの実施形態において、適応症は任意の腫瘍疾患および／または癌疾患である。それらの実施形態において、標的は、こうした適応症の細胞によって不均一的に発現され、好ましくは、細胞はこうした適応症に関与しており、より好ましくは、細胞は疾患細胞である。本明細書において好ましく使用される場合、低密度とは、細胞当たり５０００未満のＮＴＲのコピーが発現されることを意味する。こうした適応症を同定する適切な方法は上記に列挙されている。好ましい方法は、受容体オートラジオグラフィー（Ｒｅｕｂｉ　ｅｔ　ａｌ．、上掲；Ｗａｓｅｒ　ｅｔ　ａｌ．、上掲）および細胞結合試験（Ｋｉｔａｂｇｉ　ｅｔ　ａｌ．、上掲）である；
－　ＮＴＲが原発腫瘍において、転移、好ましくは原発腫瘍の転移において、または原発腫瘍および転移、好ましくは原発腫瘍の転移の両方において発現される、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍学適応症、より好ましくは腫瘍学に関連する任意の適応症。それらの実施形態において、ＮＴＲはＮＴＲ１、ＮＴＲ２、またはＮＴＲ１およびＮＴＲ２の両方である；
－　ＮＴＲが発現されない、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍学適応症、より好ましくは腫瘍学に関連する任意の適応症。それらの実施形態において、ＮＴＲはＮＴＲ１である。それらの別の実施形態において、ＮＴＲはＮＴＲ２である。それらのさらなる別の実施形態において、ＮＴＲはＮＴＲ１およびＮＴＲ２であり、すなわち、適応症はＮＴＲ１もＮＴＲ２も発現しない。それらの実施形態において、ＮＴＲは前記適応症に関与する細胞によって発現されず、より好ましくは、前記適応症に関与する疾患細胞によって発現されない；
－　細胞当たり少なくとも２０，０００以上のＮＴＲのコピー、または少なくとも１０，０００以上のＮＴＲのコピー、または少なくとも５，０００以上のＮＴＲのコピー、または、少なくとも１，０００以上のＮＴＲのコピーが発現される、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍学適応症、より好ましくは腫瘍学に関連する任意の適応症。それらの実施形態において、細胞はこうした適応症に関与しており、より好ましくは、細胞は疾患細胞である。それらの実施形態において、ＮＴＲは、ＮＴＲ１、ＮＴＲ２、またはＮＴＲ１およびＮＴＲ２の両方である。したがって、上記のコピー数は、ＮＴＲ１のコピー数、またはＮＴＲ２のコピー数、または同時に得られるＮＴＲ１とＮＴＲ２のコピー数の合計を意味し得る；
－　脳血液関門が無傷である、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍学適応症、より好ましくは腫瘍学に関連する任意の適応症；
－　本明細書で定義したＡ群の任意の適応症；好ましくは、本明細書で定義したＡ群の適応症は、本明細書で定義したＣ群から選択される臓器および／または組織において生じるものである；ならびに、
－　本明細書でそれぞれ定義したＨ群、Ｉ群、Ｊ群、Ｋ群および／またはＬ群の任意の適応症。

【０５３９】

本発明の化合物は、特にニューロテンシン受容体およびＮＴＲ１に対して高結合親和性を有する。この高結合親和性のため、本発明の化合物は、標的化薬剤として、また、別の成分にコンジュゲートする場合、標的化成分として有効であり、有用であり、かつ／または適している。好ましくは本明細書で使用される場合、標的化薬剤は、本件において前記ニューロテンシン受容体である標的分子と相互作用する薬剤である。本発明の化合物により

こうして標的とされる細胞および組織の点において、それぞれ、前記ニューロテンシン受容体およびＮＴＲ１を発現する任意の細胞および組織が特に標的とされる。従来技術から公知であるように、中枢神経系および腸を除けば、ＮＴＲ１は、哺乳動物の体内およびヒトの体内で、特にいくつかの腫瘍の適応症におけるいくつかの腫瘍細胞に対して高発現されるが、哺乳動物およびヒトの体内の他の組織においてはＮＴＲ１の発現は低い。これらのＮＴＲ１を表現する腫瘍の適応症としては、限定するものではないが、膵管膵臓腺癌（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｇｕｔ，１９９８，４２，５４６－５５０；Ｅｈｌｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｓｕｒｇ．，２０００，２３１，８３８－８４８）、小細胞肺癌（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，８２，２１３－２１８）、前立腺癌（Ｔａｙｌｏｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｓｔａｔｅ，２０１２，７２，５２３－５３２）、結腸直腸癌（Ｃｈａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｓｕｒｇ．Ｒｅｓ．，２００５，１２９，３１３－３２１；Ｇｕｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，２００８，２９，１６０９－１６１５）、乳癌（Ｓｏｕａｚｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，２００６，６６，６２４３－６２４９）、髄膜腫（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，８２，２１３－２１８）、ユーイング肉腫（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，８２，２１３－２１８）、胸膜中皮腫（Ａｌｉｆａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍｉｅ，２０１０，９２，１６４－１７０）、頭頸部癌（Ｓｈｉｍｉｚｕ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，２００８，１２３，１８１６－１８２３）、非小細胞肺癌（Ａｌｉｆａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，２０１０，１６，４４０１－４４１０；Ｍｏｏｄｙ ｅｔ ａｌ．，Ｐａｎｍｉｎｅｒｖａ Ｍｅｄ．，２００６，４８，１９－２６；Ｏｃｅｊｏ－Ｇａｒｃｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｌｕｎｇ Ｃａｎｃｅｒ，２００１，３３，１－９）、消化管間質腫瘍（Ｇｒｏｍｏｖａ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，２０１１，６，ｅ１４７１０）、子宮平滑筋腫（Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐｒｏｄ．，２０１０，８３，６４１－６４７；Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｇｙｎｅｃｏｌ．Ｐａｔｈｏｌ．，２０１１，３０，３５４－３６３）および皮膚Ｔ細胞リンパ腫（Ｒａｍｅｚ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．，２００１，１１７，６８７－６９３）が挙げられる。したがって、本発明の化合物は、このように、これらの疾患の診断および処置のそれぞれに特に適切であり、有用である。その限りにおいて、上記の適応症は、本発明の化合物によって処置することができる適応症である。さらに転移および特に上記の適応症の転移が本発明の化合物ならびに本発明の化合物を利用する診断方法および処置方法によって処置および診断され得ることは、当業者には理解されよう。

【０５４０】

本発明の化合物が治療目的または診断目的のいずれかに使用することができることとの関連におけるさらなる適応症は、血液細胞におけるＮＴＲ１の発現の観点から妥当性のある血液悪性腫瘍であり、特にＲａｍｅｚらによって報告されているＴ細胞性リンパ腫細胞である。ある実施形態において、疾患はＴ細胞性リンパ腫である。

【０５４１】

第１の標的化成分ＴＭ１が式（２）の化合物であり、第２の標的化成分ＴＭ２が、第１の標的化成分が標的とする標的とは異なる標的を標的としている本発明のコンジュゲートの実施形態において、コンジュゲートを用いて、またはそのコンジュゲートによって処置および／または予防および／または診断され得る医学上の適応症は、次のとおりである：

－　任意のＮＴＲ－陽性適応症、好ましくは、疾患に関与する細胞および／または疾患細胞が、好ましくはＮＴＲとは異なり、好ましくはＮＴＲ１および／またはＮＴＲ１とは異なり、より好ましくはＮＴＲ１とは異なる、本明細書に開示されている標的を発現する任意の疾患、

－　第１または第２の標的化成分が標的とする標的がＮＴＲとは異なり、好ましくはＮＴＲ１および／またはＮＴＲ１とは異なり、より好ましくはＮＴＲ１とは異なる、本明細書に開示されているものであり、当技術分野で公知の方法によって同定することができる、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍適応症；こうした方法には、限定するものではない

が、受容体オートラジオグラフィー（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９９，８１，３７６－３８６；Ｗａｓｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｎｕｃｌ Ｍｅｄ Ｍｏｌ Ｉｍａｇｉｎｇ，２０１４，４１，１１６６－１１７１）、免疫組織化学（Ｓｃｈｍｉｄｔ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００８，２８，１７１９－１７２４；Ｐａｔｓｅｎｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｈｅｐａｔｏｌ，２０１０，５２，３６２－３６９；Ｋｏｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｓｕｒｇ Ｐａｔｈｏｌ，２０１２，３６，２４２－２５２）、免疫細胞化学（Ｃｈｅｋｈｕｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐ Ｏｎｃｏｌ，２０１３，３５，１７４－１７９；Ｇｈｏｓｈ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｙｔｏｌ，２０１３，３０，１５１－１５５；Ｓｅｙｍｏｕｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｐａｔｈｏｌ，１９９０，９４，Ｓ３５－４０）、ＲＴ－ＰＣＲ（Ｂｅｒｎａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ，２００２，４８，１１７８－１１８５；Ｃｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９９９，５，２６７４－２６８１；Ｋａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｅｔ Ｃｙｔｏｇｅｎｅｔ，２００６，１６４，３２－３８；Ｐａｔｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００４，１０，７５１１－７５１９）、ｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（Ｃｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１９９９，５，２６７４－２６８１；Ｋａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｅｔ Ｃｙｔｏｇｅｎｅｔ，２００６，１６４，３２－３８；Ｈｅｉｎｒｉｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｇｙｎｅｃｏｌ Ｃａｎｃｅｒ，２００４，１４，１０７８－１０８５）、フローサイトメトリー（Ｃｈｅｋｈｕｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐ Ｏｎｃｏｌ，２０１３，３５，１７４－１７９；Ｆｏｒｓｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ Ａ，２００７，７１，９４５－９５０；Ｇｏｏｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｌ Ｏｐｅｎ，２０１２，１，３２９－３４０）、およびウェスタンブロット（Ｓｃｈｍｉｄｔ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００８，２８，１７１９－１７２４；Ｇｏｏｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｌ Ｏｐｅｎ，２０１２，１，３２９－３４０；Ｋｕｓａｇａｗａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，１９９８，７７，９８－１０２）が含まれる；上記の方法を用いて分析される試料は、生検、外科的切除標本、循環性腫瘍細胞、血液、尿試料または糞便試料、綿棒標本および塗抹標本、痰に由来していてもよい；好ましくは、このような試料は、生検、外科的切除標本、循環性腫瘍細胞から得られる；また、これらの方法は、細胞、組織、臓器、腫瘍および／または適応症による、ＮＴＲ１およびＮＴＲ２などの受容体の発現を含む、標的の発現の均一性および／または不均一性をそれぞれ検出および決定するのに適している；また、これらの方法は、細胞、組織、臓器、腫瘍および／または適応症による、ＮＴＲ１およびＮＴＲ２などの受容体の発現を含む、標的の密度をそれぞれ検出および決定するのに適している；

－　少なくとも７５％以上、少なくとも５０％以上、少なくとも２５％以上、または少なくとも１０％以上の患者、好ましくは、疾患細胞、組織、臓器および／または適応症が、ＮＴＲとは異なり、好ましくはＮＴＲ１および／またはＮＴＲ１とは異なり、より好ましくはＮＴＲ１とは異なる、好ましくは本明細書に開示されている標的を発現する、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍適応症。好ましくは、疾患細胞、組織、臓器および／または適応症は、ＮＴＲ１およびＮＴＲ２の両方を発現する；

－　腫瘍適応症に罹患している患者のごく一部のみが、好ましくは腫瘍適応症のごく一部のみが、ＮＴＲとは異なり、好ましくはＮＴＲ１および／またはＮＴＲ１とは異なり、より好ましくはＮＴＲ１とは異なる、本明細書に開示されている標的を発現する、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍適応症。好ましくは、腫瘍のごく一部とは腫瘍の約１０％以下である。また好ましくは、患者のごく一部とは患者の約１０％以下である；

－　ＮＴＲとは異なり、好ましくはＮＴＲ１および／またはＮＴＲ１とは異なり、より好ましくはＮＴＲ１とは異なる、本明細書に開示されている標的が均一的に発現され、好ましくはこうした適応症の細胞によって均一的に発現され、好ましくは、細胞がこうした適応症に関与しており、より好ましくは、細胞が疾患細胞である、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍適応症；

－　ＮＴＲとは異なり、好ましくはＮＴＲ１および／またはＮＴＲ１とは異なり、より好ましくはＮＴＲ１とは異なる、本明細書に開示されている標的が不均一的に発現され、好ましくはこうした適応症の細胞によって不均一的に発現され、好ましくは、細胞がこうした適応症に関与しており、より好ましくは、細胞が疾患細胞である、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍適応症；
－　ＮＴＲとは異なり、好ましくはＮＴＲ１および／またはＮＴＲ１とは異なり、より好ましくはＮＴＲ１とは異なる、本明細書に開示されている標的が、原発腫瘍において、転移、好ましくは原発腫瘍の転移において、または原発腫瘍および転移、好ましくは原発腫瘍の転移の両方において発現される、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍学適応症、より好ましくは腫瘍学に関連する任意の適応症。
－　ＮＴＲが発現されない、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍学適応症、より好ましくは腫瘍学に関連する任意の適応症。それらの実施形態において、ＮＴＲはＮＴＲ１である。それらの別の実施形態において、ＮＴＲはＮＴＲ２である。それらのさらなる別の実施形態において、ＮＴＲはＮＴＲ１およびＮＴＲ２であり、すなわち、適応症はＮＴＲ１もＮＴＲ２も発現しない。それらの実施形態において、ＮＴＲは前記適応症に関与する細胞によって発現されず、より好ましくは、前記適応症に関与する疾患細胞によって発現されない；
－　ＮＴＲとは異なり、好ましくはＮＴＲ１および／またはＮＴＲ１とは異なり、より好ましくはＮＴＲ１とは異なる、少なくとも２０，０００以上の本明細書に開示されている標的のコピー、または少なくとも１０，０００以上のこうした標的のコピー、または少なくとも５，０００以上のこうした標的のコピー、または、少なくとも１，０００以上のこうした標的のコピーが細胞当たり発現される、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍学適応症、より好ましくは腫瘍学に関連する任意の適応症。それらの実施形態において、細胞はこうした適応症に関与しており、より好ましくは、細胞は疾患細胞である；
－　脳血液関門が無傷である、任意の適応症、好ましくは任意の腫瘍学適応症、より好ましくは腫瘍学に関連する任意の適応症；
－　本明細書でそれぞれ定義したＡ群、Ｄ群、Ｅ群、Ｆ群、Ｇ群、Ｈ群、Ｉ群、Ｊ群、Ｋ群および／またはＬ群の任意の適応症；ならびに、
本明細書で定義したＣ群の臓器および／または組織において影響しているまたは生じている、本明細書で定義したＡ群の任意の適応症。

【０５４２】

本発明のコンジュゲートが本明細書に開示されている疾患の処置方法において使用されることは、本発明の範囲内である。こうした方法は、好ましくは、それを必要とする対象に本発明のコンジュゲートの治療上効果のある量を投与するステップを含む。こうした方法は、限定するものではないが、治癒的癌治療または補助的癌治療が挙げられる。治癒が不可能である場合は緩和処置として使用され、その目的は、局所疾患の制御もしくは症候の軽減であるか、または治療法が延命効果を有し、治癒することができる治療的処置としてである。

【０５４３】

本明細書に記載の疾患の処置方法としては悪性腫瘍および癌の処置が挙げられ、主要な治療法として、または二次、三次、四次もしくは最終的治療法として使用することができる。本発明による放射線治療を他の処置、例えば、当技術分野で公知の手術、化学療法、放射線療法、標的療法、抗血管新生療法およびホルモン療法と併用することも本発明の範囲内である。正確な処置目的、例えば、治癒的処置、補助的処置、術前補助処置、治療的処置、または緩和処置目的は、患者の腫瘍の種類、位置およびステージ、ならびに全体的な健康に依存することは当業者には十分に知られている。

【０５４４】

本明細書に開示されている疾患の処置方法はまた、それらが腫瘍と臨床的に関わる場合、流入領域リンパ節を標的とすることもできる。

【０５４５】

好ましくは、放射性核種療法は、放射性核種によって放射される放射線を利用するか、放射性核種によって放射される放射線の異なる形態に基づく。こうした放射線は、例えば、光子の放射、電子の放射、例えば、限定するものではないがβ－粒子およびオージェ電子の放射、陽子の放射、中性子の放射、陽電子の放射、α粒子またはイオンビームの放射のいずれかであり得る。前記の放射性核種によって放射された粒子または放射線の種類に応じて、放射性核種療法は、例えば、光子放射性核種療法、電子放射性核種療法、陽子放射性核種療法、中性子放射性核種療法、陽電子放射性核種療法、α粒子放射性核種療法またはイオンビーム放射性核種療法として区別することができる。放射性核種療法のこれらの形態はすべて本発明に包含されており、放射性核種療法のこれらの形態はすべて、好ましくは、放射性核種が、より好ましくはこの種の放射線を提供するエフェクターとして本発明の化合物に結合されるという条件下で、本発明の化合物によって実現することができる。

【０５４６】

放射性核種療法は、好ましくは、細胞のＤＮＡを損傷することにより機能する。損傷は、ＤＮＡ鎖を構築する原子を直接的または間接的にイオン化する光子、電子、陽子、中性子、陽電子、α粒子またはイオンビームによってもたらされる。間接イオン化は、フリーラジカル、特にヒドロキシルラジカルを形成する、水のイオン化の結果として生じ、これが次いでＤＮＡを損傷する。

【０５４７】

放射性核種療法の最も一般的な形態において、ほとんどの放射線効果はフリーラジカルによるものである。細胞はＤＮＡ損傷の修復メカニズムを持つので、両鎖のＤＮＡを破壊することが細胞特性を改変することにおける最も重要な技術であることが分かる。癌細胞は一般に未分化で、幹細胞状であるので、より複製され、ほぼ健全な分化細胞と比較して、亜致死損傷を修復する能力が低下している。ＤＮＡ損傷は細胞分裂によって継承され、癌細胞へ損傷を蓄積し、死滅させるか、複製をより遅延させる。

【０５４８】

酸素は強力な放射線増感剤であり、ＤＮＡ損傷フリーラジカルを形成することにより、放射線の所定用量の有効性を高める。したがって、高圧酸素タンク、高酸素を運ぶ代用血液、ミソニダゾールおよびメトロニダゾールなどの低酸素細胞放射線増感剤、ならびに、チラパザミンなどの低酸素細胞毒を使用することができる。

【０５４９】

放射線量を選択する場合に考慮される他の要因としては、患者が化学療法を受けているかどうか、放射線療法が手術前または手術後に実施されるかどうか、また手術の成功の程度などが挙げられる。

【０５５０】

総放射線用量はフラクション化することができ、すなわち、いくつかの重要な理由に対する１つまたは複数の処置において時間の経過とともに広がり得る。フラクショネーションは正常細胞の時間を回復することができ、一方、腫瘍細胞は、一般に、フラクション間の修復にそれほど効果的ではない。フラクショネーションはまた、次のフラクションが与えられる前に、ある処置中の細胞周期の比較的放射線耐性期にあった腫瘍細胞が周期の高感度期に循環することを可能にする。同様に、慢性または急性低酸素性であり、したがって、より放射線耐性である腫瘍細胞は、フラクション間を酸素で処理し、腫瘍細胞の死滅を改善することができる。

【０５５１】

異なる癌が放射線療法に対して異なる応答をすることは一般に知られている。放射線に対する癌の応答は、その放射線感受性によって記載される。高放射線感受性の癌細胞は、適量の放射線によって急速に死滅される。これらには、白血病、ほとんどのリンパ腫および胚細胞腫瘍が含まれる。

【０５５２】

ある程度まで研究室測定値である特定の腫瘍の放射線感受性を、実際の臨床現場において内部送達された放射線量によって癌の「治療可能性」から区別することは重要である。例

えば、白血病は、体中に散在しているため、一般に、放射線療法により治療可能ではない。リンパ腫は、身体の一領域に局在している場合、根本的に治療可能であり得る。同様に、通常の中程度放射線感受性腫瘍の多くは、それらが初期段階にある場合、治療線量の放射活性により処置することができる。これは、例えば、非皮膚メラノーマ癌、頭頸部癌、肺非小細胞癌、子宮頸癌、肛門癌、前立腺癌が該当する。

【０５５３】

放射線療法に対する腫瘍の応答はそのサイズにも関係する。複雑な理由があるため、非常に大きな腫瘍は、小さな腫瘍または微視的病変よりも放射線によく応答しない。様々な戦略がこの影響を解消するために使用される。最も一般的な技術は、放射線療法を行う前の外科的切除である。これは、広範囲局所切除術または乳房切除術とそれに続く補助放射線療法による乳癌の処置で最も一般に見られる。別の方法は、根本的な放射性核種療法の前に術前補助化学療法で腫瘍を縮小することである。第３の技術は、放射線療法の過程で、ある特定の薬剤を投与することにより癌の放射線感受性を高めることである。放射線増感薬としては、限定するものではないが、シスプラチン、ニモラゾールおよびセツキシマブが挙げられる。

【０５５４】

術中放射線療法は、癌を外科的切除した直後に送達される特殊な種類の放射線療法である。この方法は、乳癌（標的術中放射線治療）、脳腫瘍および直腸癌において使用されてきた。

【０５５５】

放射性核種療法は、それ自体は無痛である。低用量苦痛緩和処置の多くは、副作用は最小限であるか全くない。高用量の処置は、処置中に（急性副作用）、処置後数か月もしくは数年に（長期的副作用）、または再処置後に（累積副作用）種々の副作用を引き起こす可能性がある。副作用の性質、重症度および長さは、放射線を受ける臓器、処置自体（放射性核種、用量、フラクショネーション、同時化学療法の種類）、および患者に依存する。

【０５５６】

本発明の疾患の処置方法が当技術分野で公知であり、その限りにおいて、本発明のさらなる実施形態を構成する上記の各々およびいずれかの戦略を実現し得ることは本発明の範囲内である。

【０５５７】

本発明のコンジュゲート本明細書に開示されている疾患の診断方法において使用されることも本発明の範囲内である。こうした方法は、好ましくは、それを必要とする対象に本発明の化合物の診断上効果のある量を投与するステップを含む。

【０５５８】

本発明によれば、画像診断法は、シンチグラフィー、単光子放出断層撮影（ＳＰＥＣＴ）および陽電子放出断層撮影（ＰＥＴ）からなる群から選択される。

【０５５９】

シンチグラフィーは、核医学において使用される診断テストまたは診断方法の形態であり、この場合、放射性医薬品は細胞、組織および／または臓器によって取り込まれ、好ましくはインビボで取り込まれ、前記の取り込まれた放射性医薬品によって放射される放射線が外部検出器（ガンマカメラ）によって捉えられ、二次元画像を形成し表示する。それとは反対に、ＳＰＥＣＴおよびＰＥＴは、三次元画像を形成し表示する。このため、ＳＰＥＣＴおよびＰＥＴは、内部放射線の検出にガンマカメラも使用するが、シンチグラフィーとは別の技術として分類される。シンチグラフィーは、画像を形成するために外部放射線が身体を通過する診断用Ｘ線とは異なる。

【０５６０】

単光子放射断層撮影（ＳＰＥＣＴ）スキャンは、ガンマ線を使用する核画像診断技術の一種である。これらは、ガンマカメラを使用する従来の核医学二次元画像診断法に非常に似ている。ＳＰＥＣＴスキャンの前に、患者には、スキャナによって検出され得る放射性標識した化学放射ガンマ線が注射される。コンピュータはガンマカメラから情報を収集し、

これを二次元断面図に変える。これらの断面図は、一緒に戻して追加し、臓器または組織の三次元画像を形成させることができる。ＳＰＥＣＴは、放射性標識した化学物質によって提供される放射性核種によって、単独で、および連続して放射されるガンマ線を検出することを含む。ＳＰＥＣＴ画像を得るため、ガンマカメラは患者の周囲を回転する。投影は、回転中、定めた場所で、典型的には３～６度ごとに得られる。ほとんどの場合、最適な復元物を得るために完全な３６０度回転が使用される。各投影を得るために要する時間も変更できるが、一般に１５～２０秒である。これにより、１５～２０分の総走査時間が得られる。マルチヘッドガンマカメラは高速である。ＳＰＥＣＴ撮像は、平面ガンマカメラ画像診断に非常に似ているので、同一放射性医薬品を使用することができる。

【０５６１】

陽電子放射断層撮影（ＰＥＴ）は、ヒト体内の細胞の生化学的状態または代謝活性を測定する非侵襲的画像診断技術である。ＰＥＴは、身体の基本的生化学または機能の画像を生成するので特有である。従来の診断技術、例えば、Ｘ線、ＣＴスキャンまたはＭＲＩなどは、身体の解剖学的組織または構造の画像を生成する。これらの技術に伴う前提は、疾患に関連した構造または解剖学的組織におけるあらゆる変化を見ることができるということである。生化学的プロセスもまた疾患によって変更され、解剖学的構造におけるあらゆる総変化の前に生じ得る。ＰＥＴは、これらの初期の生化学的変化の一部を可視化することができる画像診断技術である。ＰＥＴスキャナは、画像を作成するために患者から放射される放射線に頼る。それぞれの患者には、身体で使用される天然物質に非常に似ているか、受容体または分子構造に特異的に結合する微量の放射性薬剤が投与される。放射性同位元素は陽電子放射性崩壊（正のベータ崩壊としても知られている）を受けた場合、陽電子（電子の反粒子相当物）を放射する。数ミリメートルまで移動した後、陽電子は電子を遭遇し、消滅させ、逆方向に移動する一対の消滅（ガンマ）光子が生じる。それらがスキャニング装置中のシンチレーション物質に達した場合、検出され、光のバーストを作成し、これが光電子増倍管またはシリコンアバランシェフォトダイオードによって検出される。この技術は、一対の光子の同時検出または一致検出に依存する。一対内に、すなわち数ナノ秒以内に到達しない光子は無視される。すべての一致は、最終画像データが画像再生手順を使用して生成される、画像処理ユニットへ転送される。

【０５６２】

ＳＰＥＣＴ／ＣＴおよびＰＥＴ／ＣＴは、ＳＰＥＣＴおよびＰＥＴのコンピュータ断層撮影（ＣＴ）との組み合わせである。これらの方式を組み合わせることの重要な利点は、読み取り装置の信頼性および精度の向上である。従来のＰＥＴおよびＳＰＥＣＴでは、異常領域から放射される光子の限定数は非常に低レベルのバックグラウンドを生成し、その領域を解剖学的に局所化することを困難にする。ＣＴを追加すると、解剖学的観点から異常領域の位置が決定され、疾患を示す可能性の分類に役立つ。

【０５６３】

本発明の疾患の診断方法は、当技術分野で公知であり、本発明のさらなる実施形態をその限りにおいて構成する、それぞれの、およびいずれかの上記戦略を実現し得ることは、本発明の範囲内である。

【０５６４】

本発明のコンジュゲートは、患者を層別化するのに有用であり、すなわち、患者が投与薬剤にどのように応答するかについてのより多くの詳細情報を提供する、患者集団内の部分集合を作成するのに有用である。層別化は、新規な治療に応答する可能性の最も高い個体群の部分集合を同定することによって、負の結果または中間的結果から正の結果を持つものへ臨床試験を変化させる重要な要素となり得る。

【０５６５】

層別化は、患者にとって最適な管理を選択し、最適な処置結果のリスク評価、リスク予防および成果の観点から可能な限りの最高の結果を達成するための共有されている「生物学的」特性を有する患者群の同定を含む。

【０５６６】

本発明のコンジュゲートは、できるだけ早期の特定疾患（診断学的使用）、疾患発症のリスク（感受性／リスク使用）、緩慢性対強侵襲性をはじめとする疾患の進行（予後的使用）の評価または検出に使用することができるとともに、所定の処置に対する応答性および毒性を予測するために使用することができる（予測的使用）。

【０５６７】

本発明のコンジュゲートがセラノスティック法において使用されることも、本発明の範囲内である。セラノスティックの概念は、治療薬の臨床使用を向上させることができる対応する診断テストと治療薬を組み合わせることである。セラノスティックの概念は次第に興味が持たれつつあり、所定の治療法から効果が得られ、それによって不必要な処置を回避することができる患者を同定する医師を支援することにより、薬剤処置の効果を改善する鍵となると広く考えられている。

【０５６８】

セラノスティックの概念は、所定の治療法から最も効果が得られる患者を医師が同定できるようにする診断テストと治療薬とを組み合わせることである。ある実施形態において、また好ましくは本明細書で用いられる場合、本発明のコンジュゲートは、患者の診断、すなわち、原発腫瘍塊ならびに潜在的局所転移および遠隔転移の同定および局在に使用される。さらに、腫瘍容積は、特に三次元の診断方法、例えばＳＰＥＣＴまたはＰＥＴなどを利用して決定することができる。ニューロテンシン受容体陽性腫瘍塊を有するこれらの患者、したがって、所定の治療法から効果が得られ得る患者のみが特定の治療法に対して選択され、それゆえ、不必要な処置が回避される。好ましくは、こうした治療法は、本発明の化合物を使用するニューロテンシン受容体標的療法である。特定の一実施形態において、化学的に同一の腫瘍標的診断法、好ましくは、シンチグラフィー、ＰＥＴまたはＳＰＥＣＴの画像診断法および放射線治療学が適用される。こうしたコンジュゲートは単に放射性核種が異なるので、通常、同一でないにしても非常に類似した薬物動態学プロファイルを有する。これは、キレート剤および診断用または治療用放射性金属を使用して実現することができる。あるいは、これは、放射性標識用の前駆体を利用し、診断用または治療用放射性核種のいずれかで放射性標識して実現することができる。一実施形態において、画像診断は、好ましくは、診断用放射性核種の放射線の定量と、当業者に公知である後続の線量測定および副作用を受けやすい臓器と比較した腫瘍における薬剤濃度の予測によって使用される。したがって、患者に対して真に個別された薬剤投与治療が達成される。

【０５６９】

実施形態において、また好ましくは本明細書で用いられる場合、セラノスティック法は、ただ１つのセラノスティック上の活性コンジュゲート、例えば、放射性核種放射診断的に検出可能な放射線（例えば、陽電子またはガンマ線）で標識された本発明のコンジュゲートならびに治療上効果のある放射線（例えば電子）により実現される。

【０５７０】

本発明はまた、対象のニューロテンシン受容体を発現する病変組織を手術時に同定する／明らかにする方法も検討する。こうした方法は、本発明のコンジュゲートを使用し、本発明のこうしたコンジュゲートは、好ましくは、エフェクターとして診断上有効な薬剤を含む。

【０５７１】

本発明のさらなる実施形態によれば、特に放射性核種と複合体形成される場合の本発明のコンジュゲートは、例えば、ほとんどの単離される固形癌の主な処置法としての外科手術、近距離照射療法の形態の密閉内部線源または外部線源のいずれかを使用する、癌の症候を回復または改善しようとするイオン化放射線の使用に関する放射線療法、アルキル化剤、代謝拮抗物質、アントラサイクリン、植物アルカロイド、トポイソメラーゼ阻害剤および他の抗腫瘍物質などの化学療法、これらの細胞を直接攻撃せずに腫瘍細胞挙動をモジュレートするホルモン療法、モノクローナル抗体およびチロシンキナーゼ阻害剤を含む特定の種類の癌の分子異常を直接標的とする標的化剤、血管形成阻害剤、免疫療法、癌ワクチン接種、患者の生活の質を改善するための身体的、感情的、精神的および心理社会的な悩

みを軽減する作用を含む緩和治療、ならびに医療システム医療行為および従来の医薬の一部ではない医薬品の様々な群を含む代替処置などをはじめとする、他の腫瘍処置に対する補助剤またはアジュバントとして使用することができる。

【０５７２】

本発明の方法の実施形態において、対象は患者である。ある実施形態において、患者は、疾患に罹患していると診断された対象、または疾患に罹患していると疑われる対象、または疾患に罹患するもしくは発症する危険性のある対象であり、疾患が本明細書に記載の疾患、好ましくはニューロテンシン受容体、より好ましくはニューロテンシン受容体１関連疾患である、対象である。

【０５７３】

放射性核種が使用され、より詳しくは、放射性核種が本発明の化合物またはその一部に結合される処置法および診断法をそれぞれ実施するのに用いられる用量は、例えば、処置しようとする特定の条件、例えば、腫瘍の種類の公知の放射線感受性、腫瘍容量および希望する治療法によって変動する。一般に、用量は、各臓器への放射活性分布および観察された標的取込みに基づいて計算される。γ－放射複合体は、画像診断のために一度に投与してもよいし、数回投与してもよい。動物において、推定用量範囲は、例えば、１から２００ＭＢｑの１１１ＩｎまたはＺｒと複合体形成された０．１μｇ／ｋｇから５ｍｇ／ｋｇの本発明のコンジュゲートであってよい。本発明の化合物のβ放射性複合体は、例えば、１から３週間以上の期間をかけて、数回で投与することができる。動物において、推定用量範囲は、例えば、１から２００ＭＢｑのＹまたはＬｕと複合体形成された０．１μｇ／ｋｇから５ｍｇ／ｋｇの本発明のコンジュゲートであってよい。大型の哺乳動物、例えばヒトにおいて、推定用量範囲は、例えば、１０から４００ＭＢｑの１１１ＩｎまたはＺｒと複合体形成された０．１から１００μｇ／ｋｇの本発明の化合物であってよい。大型の哺乳動物、例えばヒトにおいて、推定用量範囲は、例えば、１０から５０００ＭＢｑのＹまたはＬｕと複合体形成された０．１から１００μｇ／ｋｇの本発明の化合物であってよい。

【０５７４】

さらなる態様において、本発明は、特に本発明のコンジュゲートを含む組成物および医薬組成物に関する。

【０５７５】

本発明の医薬組成物は、少なくとも１つの本発明のコンジュゲートを含み、任意選択で、１つまたは複数の担体物質、添加剤および／またはアジュバントを含む。医薬組成物は、さらに、例えば、１種または複数の水、緩衝液、例えば中性緩衝食塩水もしくはリン酸緩衝生理食塩水、エタノール、鉱油、植物油、ジメチルスルホキシド、炭水化物、例えばグルコース、マンノース、スクロースもしくはデキストラン、マンニトール、タンパク質、アジュバント、ポリペプチドまたはアミノ酸、例えばグリシン、抗酸化剤、キレート剤、例えばＥＤＴＡ、あるいはグルタチオンおよび／または保存剤を含む。さらに、１つまたは複数の他の活性成分は、必須ではないが、本発明の医薬組成物に含めることができる。

【０５７６】

本発明の医薬組成物は、例えば、経皮投与もしくは眼内投与、経口投与、口腔内投与、鼻腔内投与、膣内投与、直腸内投与または非経口投与をはじめとする、任意の適切な投与経路に対して製剤化することができる。本明細書で使用される場合の非経口という用語は、皮下、皮内、血管内、例えば、静脈内、筋肉内、髄腔内および腹腔内注射、ならびに任意の同様の注射または輸液技術を含む。好ましい投与経路は、静脈内投与である。

【０５７７】

本発明の実施形態において、放射性核種を含む本発明のコンジュゲートは任意の従来経路によって、特に静脈内で、例えば、注射用溶液または懸濁液の剤形で投与される。本発明のコンジュゲートはまた、輸液によって、例えば３０から６０分の輸液によって有利に投与することもできる。

【０５７８】

腫瘍の部位に応じて、本発明のコンジュゲートは、例えばカテーテルによって、腫瘍部位のできるだけ近くに投与することができる。こうした投与は、腫瘍組織、周囲組織、または求心性血管に直接行うことができる。本発明のコンジュゲートはまた、好ましくは分割投与において、用量を反復投与することができる。

【０５７９】

本発明の好ましい実施形態によれば、本発明の医薬組成物は、本発明のコンジュゲートの自己放射線分解を抑制する安定化剤、例えばフリーラジカル消去剤を含む。適切な安定化剤としては、例えば、血清アルブミン、アスコルビン酸、レチノール、ゲンチジン酸もしくはそれらの誘導体、またはアミノ酸輸液例えば、好ましくは電解質およびグルコースを含まない非経口タンパク質供給に使用されるもの、例えば市販のアミノ酸輸液例えばＰｒｏｔｅｉｎｓｔｅｒｉｌ（登録商標）ＫＥ　Ｎｅｐｈｒｏなどが挙げられる。アスコルビン酸およびゲンチジン酸が好ましい。

【０５８０】

本発明の医薬組成物は、さらに添加剤、例えば７．２から７．４の間のｐＨ調整剤、例えば酢酸ナトリウムまたは酢酸アンモニウムまたはNa_2HPO_4を含んでいてもよい。好ましくは、安定化剤は本発明の非放射性コンジュゲートに添加され、放射性核種の導入、例えば放射性核種との複合体形成は、安定化剤の存在下において、室温、好ましくは４０から１２０℃の温度で実施される。複合体形成は、空気の非存在下で、例えばN_2またはＡｒ下で実施するのが都合がよい。さらなる安定化剤は、複合体形成後に組成物に添加することができる。

【０５８１】

本発明のコンジュゲートの排出は、特にエフェクターが放射性核種である場合、本質的に腎臓を介して行われる。腎臓の放射活性蓄積からのさらなる保護は、特にエフェクターが放射性核種である場合、本発明の化合物の注射の前に、または本発明の化合物と一緒に、リシンもしくはアルギニンまたはリシンおよび／もしくはアルギニンが高含有量であるアミノ酸溶液、例えば市販のアミノ酸溶液、例えばＳｙｎｔｈａｍｉｎ（登録商標）－１４または－１０を投与することによって達成することができる。腎臓の保護はまた、血漿増量剤、例えばｇｅｌｏｆｕｓｉｎｅを、アミノ酸輸液の代わりに、またはその輸液に加えて投与することによって達成することができる。腎臓の保護はまた、排尿の速度を高める強制利尿手段を提供する利尿薬を投与することによって達成することができる。こうした利尿薬としては、高シーリング作用ループ利尿薬、チアジド化合物、炭酸脱水酵素阻害薬、カリウム保持性利尿薬、カルシウム保持性利尿薬、浸透圧性利尿薬および低シーリング作用利尿薬が挙げられる。本発明の医薬組成物は、本発明のコンジュゲートとは別に、腎臓保護、好ましくは、本発明の化合物が投与される対象の腎臓保護を目的とした、またはそれに適した少なくとも１つのこれらのさらなる化合物を含有することができる。

【０５８２】

本発明のコンジュゲートが様々な方法において使用されることについて本明細書に開示されていることは、当業者には理解されよう。本発明の組成物および本発明の医薬組成物が前記の様々な方法において同様に使用することができることは、当業者にはさらに理解されよう。本発明の組成物および医薬組成物が様々な方法において使用されることについて本明細書に開示されていることもまた当業者には理解されよう。本発明のコンジュゲートが前記の様々な方法において同様に使用することができることは、当業者には同様に理解されよう。

【０５８３】

本発明の組成物および本発明の医薬組成物が本発明のコンジュゲートに加えて１つまたは複数のさらなる化合物を含有することは、当業者には認識されよう。こうした１つまたは複数のさらなる化合物が、本発明の組成物および／または本発明の医薬組成物の一部であるように本明細書に開示されている限り、こうした１つまたは複数のさらなる化合物は、本発明の化合物とは別に、本発明の方法に曝露される対象または本発明の方法の対象に投与することができることは認識されよう。１つまたは複数のさらなる化合物のこうした投

与は、本発明のコンジュゲートの投与前に、投与と同時に、または投与後に実施することができる。本発明の方法において、本発明の化合物とは別に、１つまたは複数のさらなる化合物を対象に投与することができることも当業者には認識されよう。１つまたは複数のさらなる化合物のこうした投与は、本発明のコンジュゲートの投与前に、投与と同時に、または投与後に実施することができる。こうした１つまたは複数のさらなる化合物が本発明の方法の一部として投与されるものとして本明細書に開示されている限り、こうした１つまたは複数のさらなる化合物は、本発明の組成物および／または本発明の医薬組成物の一部であることは理解されよう。本発明のコンジュゲートおよび１つまたは複数のさらなる化合物は、同一のまたは異なる製剤に含有されていてもよいことも本発明の範囲内である。本発明のコンジュゲートと１つまたは複数のさらなる化合物が同一製剤には含有されていないが、本発明のコンジュゲートを含む第１の製剤と１つまたは複数のさらなる化合物を含む第２の製剤が入っている同一包装物に含まれており、製剤の種類は同一であってもよいし、異なっていてもよいことも本発明の範囲内である。

【０５８４】

複数の種類の本発明のコンジュゲートが本発明の組成物および／または本発明の医薬組成物に含有されることは本発明の範囲内である。複数の種類の本発明のコンジュゲートが本発明の方法において使用され、好ましくは投与されることも本発明の範囲内である。

【０５８５】

本発明の組成物および本発明の医薬組成物が従来の方法で製造され得ることは認識されよう。

【０５８６】

放射性医薬品は、放射性崩壊の結果として、時間とともに放射活性の内容が減少してゆく。放射性核種の物理的半減期は、多くの場合、放射性医薬品診断法向けに短い。これらの場合、最終調製は、患者に投与する直前に行わなければならない。これは特に、断層撮影用の陽子放出放射性医薬品（ＰＥＴ放射性医薬品）の場合である。これによって、多くの場合、例えば、放射性核種発生器、放射性前駆体およびキットなどの半製品を使用することができるようになる。

【０５８７】

好ましくは、本発明のキットは、本発明の１つまたは複数のコンジュゲートとは別に、典型的には、下記の少なくとも１つを含む：使用、最終調製および／または品質管理のための説明書、１つまたは複数の任意の添加剤、標識手順用の１つまたは複数の任意の試薬、任意選択で遮蔽容器を伴うまたは伴わない１つまたは複数の放射性核種、ならびに任意選択で１つまたは複数のデバイス、ここで、デバイスは標識化デバイス、精製デバイス、分析デバイス、操作デバイス、放射線防護デバイスまたは投与デバイスを含む群から選択される。

【０５８８】

放射性医薬品容器の一般的な操作および輸送のための「ピッグ（ｐｉｇ）」として知られている遮蔽容器は、放射性医薬品容器を保持するための様々な構造、例えば、ボトル、バイアル、シリンジなどで提供される。一形態は、多くの場合、保持されている放射性医薬品容器にアクセスすることができる取り外し可能なカバーを含んでいる。ピッグカバーが所定の場所にある場合、放射線被曝は許容される。

【０５８９】

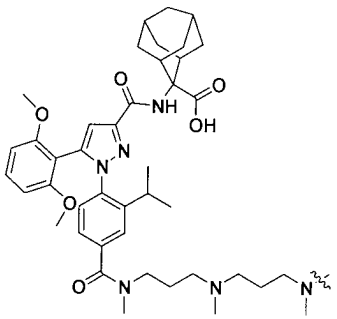
標識デバイスは、開放型リアクター、密閉型リアクター、マイクロ流体システム、ナノリアクター、カートリッジ、圧力容器、バイアル、温度制御可能なリアクター、混合または振盪リアクターおよびそれらの組み合わせの群から選択される。

【０５９０】

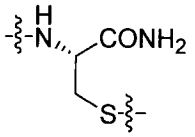
精製デバイスは、好ましくは、イオン交換クロマトグラフィーカラムまたはデバイス、サイズ排除クロマトグラフィーカラムまたはデバイス、アフィニティークロマトグラフィーカラムまたはデバイス、ガスまたは液体クロマトグラフィーカラムまたはデバイス、固相抽出カラムまたはデバイス、濾過デバイス、遠心分離バイアルカラムまたはデバイスの群

から選択される。
【０５９１】
分析デバイスは、好ましくは、同一性、放射化学的純度、放射性核種純度、放射活性含量および放射性標識化合物の比放射能を決定する試験または試験器具の群から選択される。
【０５９２】
操作デバイスは、好ましくは、放射性医薬品を混合、希釈、分注、標識化、注入および対象への投与を行うためのデバイスからなる群から選択される。
【０５９３】
放射線防護デバイスは、治療用または診断用の放射性核種を使用する場合に、放射線から医師および他の者を保護するために使用される。放射線防護デバイスは、好ましくは、アルミニウム、プラスチック、木材、鉛、鉄、鉛ガラス、水、ゴム、プラスチック、布からなる群から選択される放射線吸収材料の保護バリアを有するデバイス、放射線源からの十分な距離を確保するデバイス、放射性核種への曝露時間を削減するデバイス、体内への放射性物質の吸入、経口摂取または他の侵入様式を制限するデバイス、およびこれらの手段の組み合わせを提供するデバイスからなる群から選択される。
【０５９４】
投与デバイスは、好ましくは、シリンジ、遮蔽シリンジ、針、ポンプおよび点滴器具の群から選択される。シリンジシールドは、一般に、シリンジの円筒体を収容し、取扱い者がシリンジ内のシリンジプランジャーと液量が見えるようにする鉛ガラス窓を備えた鉛またはタングステンから造られている、中空円筒状構造である。
【０５９５】
ここで、さらなる利点、特徴および実施形態を得ることができる以下の図面および実施例を参照して、本発明をさらに説明する。
【図面の簡単な説明】
【０５９６】
【図１】式（８６）の誘導化樹脂の固相合成を示す図である。
【図２】化合物濃度（かかる化合物濃度のｌｏｇ　ｎＭとして表される）に対するCa^{2+}モビリゼーション（蛍光単位［ＦＵ］として表される）として示される、（１６）（三角）および（１７）（丸）の釣鐘型ＥＣ５０曲線を示す図である。近似ＥＣ５０曲線は線として示される。エラーバーは標準偏差を示す。
【図３】化合物濃度（かかる化合物濃度のｌｏｇ　ｎＭとして表される）に対する４５０ｎｍおよび６２０ｎｍにおける光学濃度の差として示される、ＭＡＢ１９０９（丸）およびコンジュゲート（２９）（三角）の滴定曲線を示す図である。
【図４】化合物濃度（かかる化合物濃度のｌｏｇ　ｎＭとして表される）に対する４５０ｎｍおよび６２０ｎｍにおける光学濃度の差として示される、ＭＡＢ３０３５（丸）およびコンジュゲート（３０）（三角）の滴定曲線を示す図である。
【図５】安定したＨＥＫ２９３－ＮＴＲ１細胞株を産生するために使用される例示的なｐＥｘｏＩＮ２－ＮＴＲ１プラスミドのベクターマップを示す図である。
【図６】注射後１２時間の、実施例第ＩＩ部（Ａ）の１１１Ｉｎ－（ＩＩＩａ）、実施例第ＩＩ部（Ｂ）の１１１Ｉｎ－（Ｖａ）、および実施例第ＩＩ部（Ｃ）の１１１Ｉｎ－（ＩＶａ）のＳＰＥＣＴ－画像結果を示す図である。
【図７】実施例第ＩＩ部の注射後３時間（Ａ）、６時間（Ｂ）、１２時間（Ｃ）および２４時間（Ｄ）の１１１Ｉｎ－（ＩＩＩａ）のＳＰＥＣＴ－画像結果を示す図である。矢印はＨＴ２９腫瘍を示し、楔形はＣａｐａｎ－１腫瘍を示す。
【図８】実施例第ＩＩ部の注射後３時間（Ａ）、６時間（Ｂ）、１２時間（Ｃ）および２４時間（Ｄ）の１１１Ｉｎ－（ＩＩＩａ）のＳＰＥＣＴ－画像結果を示す図である。矢印はＨＥＫ２９３腫瘍を示す。
【図９】ＨＴ２９腫瘍およびＣａｐａｎ－１腫瘍ならびに他の様々な臓器における、実施例第ＩＩ部の注射後３時間、６時間、１２時間および２４時間の１１１Ｉｎ－（ＩＩＩａ）のエクスビボでの生体内分布結果を示す図である。

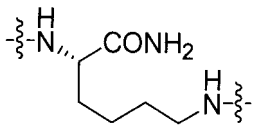
【図１０】ＨＥＫ２９３腫瘍および他の様々な他の臓器における、実施例第ＩＩ部の注射後３時間、６時間、１２時間および２４時間の１１１Ｉｎ－（ＩＩＩａ）のエクスビボでの生体内分布結果を示す図である。
【図１１】実施例第ＩＩ部の式（ＸＶＩＩＩ）の誘導体化樹脂の固相合成を示す図である。
【図１２】実施例第ＩＩ部の式（ＸＸＩＩＩ）の誘導体化樹脂および式（ＸＸＩＶ）のｔｅｒｔ－ブチルエステルの固相合成を示す図である。
【図１３】Ｃａ移行アッセイにおけるＩＣ５０値（ＩＣ５０（Ｃａ））に関する実施例第ＩＩ部の式（Ｉ）の化合物内に配置のキレート剤の効果を示す図である。
【図１４Ａ】１１１Ｉｎ－（ＩＩＩａ）（Ａ）、１１１Ｉｎ－（１３）（Ｂ）、１１１Ｉｎ－（１５）（Ｃ）、１１１Ｉｎ－（１８）（Ｄ）および１１１Ｉｎ－（２２）（Ｅ）のＳＰＥＣＴ画像結果を示す図である。注射後１２時間。ＴはＨＴ２９腫瘍を示し、Ｋは腎臓を、Ｌは肝臓を示す。
【図１４Ｂ】時間に対する蓄積した腫瘍の活性を、組織の重量に対して基準化した注射用量パーセントとして示す図である。
【発明を実施するための形態】
【０５９７】
本明細書に開示されている実施例が実施例第Ｉ部と実施例第ＩＩ部に分類されることは、当業者には認識されよう。実施例第Ｉ部は３０例の実施例を含み、それらは本発明のコンジュゲートに関する。実施例第Ｉ部は、本出願の図１～図４を参照する。実施例第ＩＩ部は３２例の実施例を含み、それらは本発明のコンジュゲートの式（２）の化合物に構造が対応する（Ｒ７を除く）化合物に関する。本発明のコンジュゲートの式（２）の化合物に構造が対応する（Ｒ７を除く）化合物は、国際特許出願ＰＣＴ／ＥＰ２０１３／００３７００に開示されており、その開示は参照により本明細書に援用される。実施例第ＩＩ部は、本出願の図５～図１３を参照する。実施例第ＩＩ部は、第１の標的化成分ＴＭ１および／または第２の標的化成分ＴＭ２として本発明のコンジュゲートに含有される式（２）の化合物が、非コンジュゲート形態で使用された時に、本発明のコンジュゲートによって同様に示される、驚くべき予想外の効果を示すことを証明する。同一の図面番号、表番号、化合物番号、置換基への言及、略語または他に何らかの矛盾している可能性があるもしくは実際に矛盾している表示が実施例第Ｉ部と実施例第ＩＩ部の両方に使用されているという点において、実施例第Ｉ部および実施例第ＩＩ部は互いに独立に本出願に含有されているということを理解されたく、また、実施例第Ｉ部は本発明のコンジュゲートに関するものであり、故に実施例第Ｉ部のそのような何らかの表示が、典型的には本出願の一般的部分に使用されるものに相当し、より具体的には本明細書の一般的部分に使用されるものに相当するということを理解されたい。
【実施例】
【０５９８】
実施例第Ｉ部
本出願および以下の実施例に使用されている略語は、特に以下のとおりである：
１２０６－または－１２０６は、
【化９２】



を意味する
ＡＣＮはアセトニトリルを意味する
Ａｈｘは６－アミノヘキサン酸を意味する
Ａｍｆはアルファ－メチル－Ｌ－フェニルアラニンを意味する
ａｍｕは原子質量単位を意味する
ａｑ．は水性を意味する
Ａｒｇはアルギニンを意味する
Ｂ１はブラジキニンＢ１受容体を意味する
β－Ｃｙｓ－ＮＨ２はシステインアミドを意味する
－（β－Ｃｙｓ－ＮＨ２）－は
【化９３】

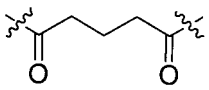


を意味する
ＣＭはＣｈｅｍＭａｔｒｉｘ（商標）を意味する
ＤＣＭはジクロロメタンを意味する
ＤｄｅはＮ－（１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキシリデン）エチル）を意味する
ＤＥＧはジエチレングリコールジメタクリレートを意味する
ＤＩＣはＮ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミドを意味する
ＤＩＰＥＡはジイソプロピルエチルアミンを意味する
ＤＯＴＡは１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸を意味する
ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨはトリ－ｔｅｒｔ－ブチル－１，４，７，１０－テトラアザシクロ－ドデカン－１，４，７，１０－テトラアセテートを意味する
ＤＭＦはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを意味する
ＥＣ５０は半数興奮濃度を意味する
ε－Ｌｙｓ－ＮＨ２はリシンアミドを意味する
－（ε－Ｌｙｓ－ＮＨ２）－は
【化９４】

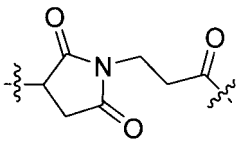


を意味する
Ｅｔ２Ｏはジエチルエーテルを意味する
ＥｔＯＡｃは酢酸エチルを意味する
ＦＩＴＣは５（６）－フルオレセインイソチオシアネートを意味する
Ｆｍｏｃは９－フルオレニルメトキシカルボニルを意味する
Ｇａｂはガンマ－アミノ酪酸を意味する
ＧＡＢＡはガンマ－アミノ酪酸を意味する
グルタルはグルタル酸を意味する
－グルタル－は

【化９５】

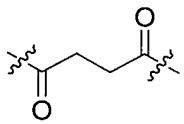


を意味する
ｈは時間を意味する
ＨＡＴＵはＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを意味する
ＨＦＩＰはヘキサフルオロ－２－イソパノール（ｈｅｘａｆｌｕｏｒｏ－２－ｉｓｏｐａｎｏｌ）を意味する
ＨＯＡｃは酢酸を意味する
ＨＯＡｔは１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾールを意味する
ＨＰＬＣは高速液体クロマトグラフィーを意味する
ＩＣ５０は半数阻害濃度を意味する
ｋＤａは１０００ダルトンを意味する
ＬＡＰは潜在関連ペプチドを意味する
ＬＣ－ＭＳは質量分析法と組み合わせた高速液体クロマトグラフィーを意味する
ＬＤＨは乳酸脱水素酵素を意味する
ＬｉＯＨは水酸化リチウムを意味する
Ｌｅｕはロイシンを意味する
Ｍはリットル当たりのモル濃度またはモルを意味する
ｍａｘ．は最大を意味する
ＭｅＯＨはメタノールを意味する
Ｍｉｃは３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－ピロール－１－イル）－プロピオン酸または３－（Ｎ－マレイミド）プロピオン酸を意味する
－Ｍｉｃ－は
【化９６】

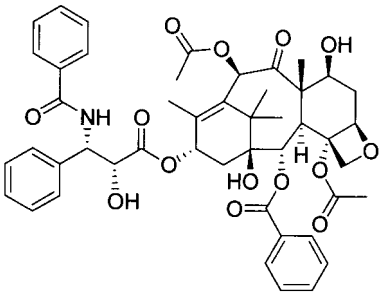


を意味する
ｍｉｎは分を意味する
ＭＴＢＥはメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテルを意味する
Ｍｔｔはメチルトリチルを意味する
ＭＷＣＯは分画分子量を意味する
$NaHCO_3$は炭酸水素ナトリウムを意味する
ＮａＣｌは塩化ナトリウムを意味する
Na_2SO_4は硫酸ナトリウムを意味する
ｎ．ｄ．は未検出を意味する
ＮＨＳはＮ－ヒドロキシスクシンイミドを意味する
ＮＭＰは１－メチル－２－ピロリドンを意味する
ＮＯＳは不特定を意味する
ＮＴはニューロテンシンを意味する
ＮＴＲ１はニューロテンシン受容体１を意味する

ＯｉｃはＬ－オクタヒドロインドール－２－カルボン酸を意味する
ＰｂｆはＲ，２，４，６，７－ペンタメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－スルホニルを意味する
ＰＢＳはリン酸緩衝食塩水を意味する
ＰＥＴは陽電子放出断層撮影を意味する
ｐｒｅｐ．は分取を意味する
Ｐｒｏはプロリンを意味する
ＰＳはポリスチレンを意味する
ＰｙＢＯＰはベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－ピロリジノ－ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを意味する
ＲＬＢは放射性リガンド結合アッセイを意味する
ＲＰは逆相を意味する
ＲＴは室温を意味する
Ｒｔは保持時間を意味する
ｓａｔ．は飽和を意味する
ＳＰＥＣＴは単光子放出断層撮影を意味する
－スクシニル－は
【化９７】



を意味する
タキソールまたはパクリタキセルは
【化９８】



を意味する
ｔＢｕはｔｅｒｔ．ブチルを意味する
ＴＦＡはトリフルオロアセテートまたはトリフルオロ酢酸を意味する
ＴＧＦはトランスフォーミング増殖因子を意味する
ＴＩＰＳはトリイソプロピルシランを意味する
ＴＬＣは薄層クロマトグラフィーを意味する
Ｔｌｅはｔｅｒｔ．ロイシンまたはｔｅｒｔ．ブチルグリシンを意味する
ＴｔｄｓはＮ－（３－｛２－［２－（３－アミノ－プロポキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－プロピル）－スクシンアミド酸を意味する
Ｔｙｒはチロシンを意味する
構造式または図面で使用されている

【化９９】



は、官能化されている固体材料（固相合成樹脂）を示す。

【０５９９】

［実施例１］

材料および方法

材料および方法、ならびに一般的な方法を以下の実施例によってさらに説明する。

【０６００】

溶媒：

溶媒は、さらなる精製を行うことなく規定の品質で使用した。アセトニトリル（勾配グレード、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）；ジクロロメタン（ＡｎａｌａＲ Ｎｏｒｍａｐｕｒ、ＶＷＲ）；酢酸エチル（研究所試薬グレード、Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ペプチド合成グレード、Ｂｉｏｓｏｌｖｅ）；１－メチル－２－ピロリドン（バイオテクノロジーグレード、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）；１，４－ジオキサン（Ｅｍｐｌｕｒａ、Ｍｅｒｃｋ）；メタノール（ｐ．ａ．、Ｍｅｒｃｋ）。

【０６０１】

水：

Ｍｉｌｌｉ－Ｑ Ｐｌｕｓ、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅで脱塩されたもの。

【０６０２】

化学物質：

化学物質は文献手順に従って、もしくは文献手順と同様にして合成し、またはＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ－Ｆｌｕｋａ（Ｄｅｉｓｅｎｈｏｆｅｎ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ｂａｃｈｅｍ（Ｂｕｂｅｎｄｏｒｆ、Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）、ＶＷＲ（Ｄａｒｍｓｔａｄｔ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ（Ｓｔｒａｓｂｏｕｒｇ、Ｆｒａｎｃｅ）、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ（Ｍｅｒｃｋ Ｇｒｏｕｐ、Ｄａｒｍｓｔａｄｔ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ａｃｒｏｓ Ｏｒｇａｎｉｃｓ（ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ ｃｏｍｐａｎｙ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ＧｍｂＨ、Ｓｃｈｗｅｒｔｅ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ｉｒｉｓ Ｂｉｏｔｅｃｈ（Ｍａｒｋｔｒｅｄｗｉｔｚ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ａｍａｔｅｋ Ｃｈｅｍｉｃａｌ（Ｊｉａｎｇｓｕ、Ｃｈｉｎａ）、Ｒｏｔｈ（Ｋａｒｌｓｒｕｈｅ、Ｄｅｕｔｓｃｈｌａｎｄ）、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ（Ｃｈｉｃａｇｏ、ＵＳＡ）、Ｂｉｏｃｈｒｏｍ（Ｂｅｒｌｉｎ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ｐｅｐｔｅｃｈ（Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、ＭＡ、ＵＳＡ）、Ｓｙｎｔｈｅｔｅｃｈ（Ａｌｂａｎｙ、ＯＲ、ＵＳＡ）、Ｐｈａｒｍａｃｏｒｅ（Ｈｉｇｈ Ｐｏｉｎｔ、ＮＣ、ＵＳＡ）、ＰＣＡＳ Ｂｉｏｍａｔｒｉｘ Ｉｎｃ（Ｓａｉｎｔ－Ｊｅａｎ－ｓｕｒ－Ｒｉｃｈｅｌｉｅｕ、Ｑｕｅｂｅｃ、Ｃａｎａｄａ）、Ａｌｆａ Ａｅｓａｒ（Ｋａｒｌｓｒｕｈｅ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ｔｉａｎｊｉｎ Ｎａｎｋａｉ Ｈｅｃｈｅｎｇ Ｓ＆Ｔ Ｃｏ．，Ｌｔｄ（Ｔｉａｎｊｉｎ、Ｃｈｉｎａ）およびＡｎａｓｐｅｃ（Ｓａｎ Ｊｏｓｅ、ＣＡ、ＵＳＡ）あるいは他の会社から購入し、それ以上精製を行うことなく指定の品質で使用した。

【０６０３】

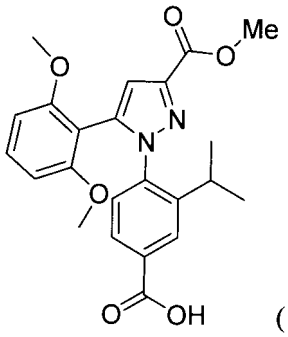
ＳＲ－１４２９４８は（２－［（５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－｛４－［（３－ジメチルアミノ－プロピル）－メチル－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル）－アミノ］－アダマンタン－２－カルボン酸、＞９７％）であり、Ｔｏｃｒｉｓ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ（Ｂｒｉｓｔｏｌ、ＵＫ）から購入した。

【０６０４】

１－（４－カルボキシ－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フ

ェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸メチルエステル（Ｘ）は、ＵＳ５７２３４８３に開示されている文献手順に従って調製した。

【化１００】

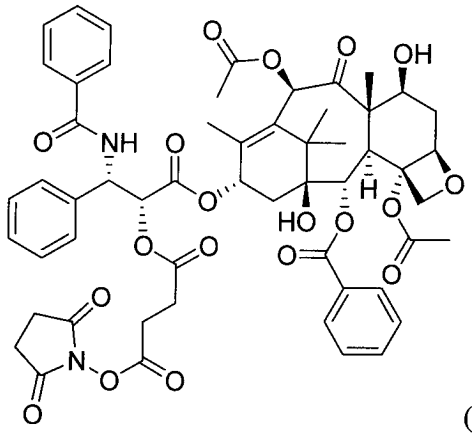


(87)

【０６０５】

パクリタキセルヘミスクシニルＮＨＳエステル（８８）は、Ｒｙｐｐａ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｐｈａｒｍ，２００９，３６８，８９－９７に記載されているように調製した。

【化１０１】



(88)

【０６０６】

生物材料：

ＭＡＢ１９０９

モノクローナル抗テネイシン抗体クローンα１４－Ｂ（Ｃａｔ番号ＭＡＢ１９０９）は、Ｍｅｒｃｋ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ（Ｂｉｌｌｅｒｉｃａ、ＭＡ、ＵＳＡ）から購入した。この精製されたマウスＩｇＧ１κ抗体は、ヒトテネイシンのドメインＢに含有されるエピトープを認識する。

【０６０７】

ＭＡＢ３０３５

モノクローナル抗ＥｐｈＡ２抗体クローン３７１８０５（Ｃａｔ番号ＭＡＢ３０３５）は、（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、ＭＮ、ＵＳＡ）から購入した。この精製されたマウスＩｇＧ２Ａ抗体は、ヒトＥｐｈＡ２を認識する（ＵｎｉＰｒｏｔ受入番号Ｐ２９３１７）。

【０６０８】

ＨＰＬＣ／ＭＳ分析は、試料溶液５μｌを注射し、すべてのクロマトグラムに対して２段階の勾配を使用することにより実施した（５分間５～５０％のＢ、続いて２分間５０～１００％のＢ、Ａ：水中の０．０５％ＴＦＡおよびＢ：ＡＣＮ中の０．０５％ＴＦＡ）。ＲＰカラムは、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ製であった（Ｔｙｐｅ Ｌｕｎａ Ｃ－１８、３μｍ、

５０×２．００mm、流速０．５ｍｌ、室温でのＨＰＬＣ）；質量分析計：Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｎｎｉｇａｎ Ａｄｖａｎｔａｇｅおよび／またはＬＣＱ Ｃｌａｓｓｉｃ（共にイオントラップ）、ＥＳＩイオン化、ヘリウムをイオントラップにおける衝撃ガスとして利用した。Ｅｘｃａｌｉｂｕｒバージョン１．４をソフトウェアとして使用した。ＵＶ検出は、λ＝２３０ｎmで実施した。保持時間（Ｒｔ）は十進法で示し（例えば、１．９分＝１分５４秒）、質量分析計での検出を示している。注入とＵＶ検出（ＨＰＬＣ）の間のむだ時間は０．４５分であり、ＵＶ検出と質量検出の間の遅延についてはクロマトグラムで修正された。質量分析計の精度は約±０．５ａｍｕであった。

【０６０９】

分取ＨＰＬＣ：

分取ＨＰＬＣ分離は、個別の実施例に記載されているカラムおよび勾配を用いて実施した。勾配については、次の溶媒を使用した：

Ａ：H_2O中０．０５％ＴＦＡ

Ｂ：ＡＣＮ中０．０５％ＴＦＡ。

【０６１０】

直線バイナリ勾配をすべての分離において使用した。例えば：勾配が「３０分間で２０から６０％のＢ」と記載されている場合、これは、３０分以内に２０％のＢ（および８０％のＡ）から６０％のＢ（および４０％のＡ）までの直線勾配を意味する。流速はカラムサイズに依存する：それぞれ、カラム２５mm直径に関しては、流速は３０ｍｌ／ｍｉｎであり、カラム５０mm直径に関しては６０ｍｌ／ｍｉｎである。

【０６１１】

自動化／半自動化固相合成の一般的手順：

ペプチドおよびポリアミドの自動化固相を、Ｔｅｔｒａｓ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｚｅｒ（Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｃｈｅｍｔｅｃ）で、５０μｍｏｌおよび１００μｍｏｌ規模で実施した。手操作によるステップは、フリットを備えたプラスチック製シリンジ（ｍａｔｅｒｉａｌ ＰＥ、Ｒｏｌａｎｄ Ｖｅｔｔｅｒ Ｌａｂｏｒｂｅｄａｒｆ ＯＨＧ、Ａｍｍｅｒｂｕｃｈ、Ｇｅｒｍａｎｙ）内で実施した。記載するプロトコルにおける試薬の量は、１００μｍｏｌ規模に相当する。

【０６１２】

固相合成は、ポリスチレン（１，４－ジビニルベンゼン（ＰＳ）またはジ（エチレングリコール）ジメタクリレート（ＤＥＧ）で架橋されたもの）、ＣｈｅｍＭａｔｒｉｘ（ＣＭ）またはＴｅｎｔａＧｅｌ（ＴＧ）樹脂上で実施した。樹脂リンカーは、トリチル、ＷａｎｇおよびＲｉｎｋアミドであった。

【０６１３】

樹脂装填：

トリチルリンカーの場合、最初のビルディングブロックの結合（樹脂装填）を以下のように実施した。樹脂（ポリスチレン（ＰＳ）トリチルクロライド、初期装填：１．８ｍｍｏｌ／ｇ）を３０分間ＤＣＭ（５ｍｌ）中で膨化させ、続いてＤＣＭ（３ｍｌ、１分）で洗浄した。次いで、樹脂を、対応するビルディングブロック（０．５ｍｍｏｌ、５当量）およびＤＩＰＥＡ（３５０μｌ、３．５ｍｍｏｌ、３５当量）のＤＣＭ（４ｍｌ）中混合物で１時間処理した。その後、樹脂をメタノール（５ｍｌ、５分）およびＤＭＦ（３ｍｌ、２×１分）で洗浄した。

【０６１４】

Ｗａｎｇリンカーの場合、予備装填された樹脂（ポリスチレン（ＰＳ）およびＴｅｎｔａＧｅｌ（ＴＧ））を用いた。

【０６１５】

Ｒｉｎｋアミドリンカーの場合、最初の残基の樹脂（ＣＭ、ＤＥＧ）への結合は、下記の鎖の構築と同じ手順で実施した。

【０６１６】

Ｆｍｏｃ－脱保護：

樹脂をＤＭＦ中で膨化させた後、ＤＭＦで洗浄し、次いでピペリジン／ＤＭＦ（１：４、３ｍｌ、２分および２０分）で処理し、続いてＤＭＦで洗浄した（３ｍｌ、５×１分）。

【０６１７】

Ｄｄｅ－脱保護：

樹脂をＤＭＦ中で膨化させた後、ＤＭＦで洗浄し、次いでヒドラジン－水和物／ＤＭＦ（２／９８、３ｍｌ　２×１０分）で処理し、続いてＤＭＦ（３ｍｌ、５×１分）で洗浄した。

【０６１８】

Ｍｔｔ－脱保護：

樹脂をＤＣＭ中で膨化させた後、ＤＣＭで洗浄し、次いでＨＦＩＰ／ＤＣＭ（７／３、４～６ｍｌ、４時間）で処理し、続いてＤＣＭ（３ｍｌ、３×１分）、ＤＭＦ（３ｍｌ、３×１ｍｌ）およびＤＩＰＥＡ（ＤＭＦ中０．９Ｍ、３ｍｌ、１分）で洗浄し、脱保護されたばかりのアミンだけを脱プロトン化した。

【０６１９】

試薬の溶液：

ビルディングブロック（ＤＭＦまたはＮＭＰ中０．３Ｍ）

ＤＩＰＥＡ（ＤＭＦ中０．９Ｍ）

ＨＡＴＵ（ＤＭＦ中０．４Ｍ）

無水酢酸（ＤＭＦ中０．７５Ｍ）

【０６２０】

カップリング：ビルディングブロック／アミノ酸のカップリング（鎖の構築）：

特に明記しない限り、ビルディングブロックのカップリングは、以下のように実施した：対応するビルディングブロック（１．７ｍｌ、５当量）の溶液、ＤＩＰＥＡ溶液（１．１５ｍｌ、１０当量）およびＨＡＴＵ溶液（１．２５ｍｌ、５当量）を続けて添加した後、樹脂を４５分間振盪した。必要に応じて樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、１分）で洗浄し、カップリングステップを繰り返した。

【０６２１】

末端のアセチル化：

ＤＩＰＥＡ溶液（１．７５ｍｌ、１６当量）および無水酢酸溶液（１．７５ｍｌ、１３当量）を添加した後、樹脂を１０分間振盪した。その後、樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、６×１分）で洗浄した。

【０６２２】

切断方法Ａ：過酸に不安定な樹脂からの保護された断片の切断：

配列の構築が完了した後、樹脂を最後にＤＣＭ（３ｍｌ、４×１分）で洗浄した。次いで、樹脂をＨＦＩＰ／ＤＣＭ（７／１、４ｍｌ、４時間）で処理し、回収した溶液を蒸発乾固した。残留物を分取ＨＰＬＣで精製するか、それ以上精製することなく使用した。

【０６２３】

切断方法Ｂ：保護されていない断片の切断（完全な樹脂の切断）：

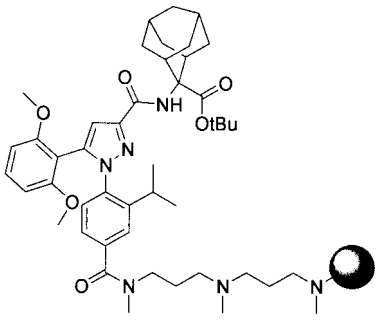
配列の構築が完了した後、樹脂を最後にＤＣＭ（３ｍｌ、４×１分）で洗浄し、真空で一晩乾燥させ、ＴＦＡ、ＴＩＰＳおよび水（９５／２．５／２．５）（特に明記しない限り）で処理した。その後、切断溶液をＭＴＢＥおよびシクロヘキサンの混合物（１／１、切断溶液の容量と比較して１０倍過剰）に注ぎ入れ、４℃で５分間遠心分離し、沈殿物を回収し、真空で乾燥させた。

【０６２４】

化合物は、ＡｕｔｏＮｏｍバージョン２．２を使用して適宜命名した（Ｂｅｉｌｓｔｅｉｎ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎｓｓｙｓｔｅｍｅ　Ｃｏｐｙｒｉｇｈｔ（ｃ）１９８８－１９９８、Ｂｅｉｌｓｔｅｉｎ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔ　ｆｕｒ　Ｌｉｔｅｒａｔｕｒ　ｄｅｒ　Ｏｒｇａｎｉｓｃｈｅｎ　Ｃｈｅｍｉｅ　ｌｉｃｅｎｓｅｄ　ｔｏ　Ｂｅｉｌｓｔｅｉｎ　Ｃｈｅｍｉｅｄａｔｅｎ　ａｎｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ　ＧｍｂＨ）。

【０６２５】

化合物の調製：
本発明の化合物は、下記の方法を、有機合成化学の技術分野において公知の合成法または当業者には明らかであるようなその変更法と一緒に使用して合成することができる。好ましい方法としては、限定するものではないが、下記の方法が挙げられる。下記に引用したそれぞれの参考文献は、参照により本明細書に援用される。
【０６２６】
本発明の化合物の調製に関する特定の実施形態は、以下の実施例において提供される。別段の定めがない限り、すべての出発物質および試薬は標準の市販グレードであり、それ以上精製を行うことなく使用され、または慣用の方法によってこうした物質から容易に調製される。有機合成の当業者には、本開示を照らし合わせて、出発物質および反応条件が、本発明に包含される化合物を生産するために使用される追加のステップを含めて、変更することができることが理解されよう。
【０６２７】
［実施例２］
トリチル樹脂に結合している２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（８６）の合成
【化１０２】



(86)

Ａ．クロロトリチルポリスチレン樹脂のＮ，Ｎ－ビス［３－（メチルアミノ）－プロピル］メチルアミンの装填（図１、ステップａ）
トリチルクロライドポリスチレン樹脂（初期装填１．８ｍｍｏｌ／ｇ、１．１１ｇ、２ｍｍｏｌ、１．０当量）を３０分間ＤＣＭ中で膨化させた。次いで、この樹脂にＤＣＭ（６．５ｍｌ）中のＮ，Ｎ－ビス［３－（メチルアミノ）－プロピル］メチルアミン（１．６ｍｌ、８ｍｍｏｌ、４当量）を加え、混合物を一晩振盪した。その後、樹脂をＤＭＦ、ＤＣＭおよびジエチルエーテル（５ｘ／３ｘ／１ｘ）で連続的に洗浄し、真空で乾燥させた。
【０６２８】
Ｂ．１－（４－カルボキシ－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸メチルエステルの結合（図１、ステップｂ）
Ｎ，Ｎ－ビス［３－（メチルアミノ）－プロピル］メチルアミンを導入したトリチル樹脂（１ｇ、１．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を３０分間ＤＭＦ中で膨化させた。樹脂をＤＭＦ／ＤＩＰＥＡ（９／１）（残留物Ｎ，Ｎ－ビス［３－（メチルアミノ）－プロピル］メチルアミン塩酸塩を除去するため）およびＤＭＦ（３ｘ／３ｘ）で洗浄した。１－（４－カルボキシ－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸メチルエステル（８７）（１．１５ｇ、２．７ｍｍｏｌ、１．５当量）［ＵＳ５７２３４８３で開示されているように調製したもの］、ＨＡＴＵ（１．０３ｇ、２．７ｍｍｏｌ、１．５当量）およびＤＩＰＥＡ（９３７μｌ、５．４ｍｍｏｌ、３当量）をＤＭＦ（１８ｍｌ）中に溶解し、１分間完全に混合した。活性化した

構成成分を添加した後、樹脂を一晩振盪した。樹脂を洗浄し（ＤＭＦ５回、ＤＣＭ３回およびジエチルエーテル）、真空で乾燥させた。反応の完了は以下のように確認した：樹脂試料は、３０分間、安息香酸、ＨＡＴＵおよびＤＩＰＥＡ（１／１／２）のＤＭＦ溶液で処理した。ＤＭＦおよびＤＣＭで洗浄した後、ＴＦＡを樹脂に添加した。ＬＣ－ＭＳにおいて安息香酸Ｎ，Ｎ－ビス［３－（メチルアミノ）－プロピル］メチルアミドが存在しないことは、樹脂上に遊離アミノ画分が存在しないことを示し、したがって、１－（４－カルボキシ－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸メチルエステルのカップリングが完了している証拠を提供した。

【０６２９】

Ｃ．メチルエステルの加水分解（図１、ステップｃ）

（セクションＢで調製した）樹脂（１．６４ｇ、１．７５ｍｍｏｌ、１．０当量）を、ジオキサン（３５ｍｌ）およびＬｉＯＨ水和物（６８９ｍｇ、１６ｍｍｏｌ、１０当量）の水（１２ｍｌ）溶液で一晩処理した。この手順を一回繰り返し、樹脂を水、ＤＭＦおよびＤＣＭ（３ｘ／３ｘ／３ｘ）で連続して洗浄し、真空乾燥させた。

【０６３０】

Ｄ．２－アミノ－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルのカップリング（図１、ステップｄ）

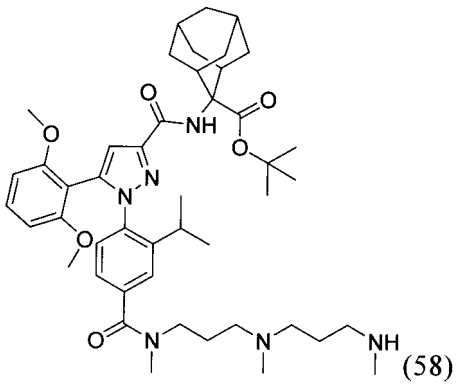
（セクションＣで調製した）樹脂（０．７ｇ、０．７５ｍｍｏｌ、１．０当量）を３０分間ＤＭＦ中で膨化させた。その後、ＨＯＡｔ（１５３ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＤＩＣ（２３２μｌ、１．５ｍｍｏｌ、２．０当量）および２－アミノ－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９４２ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ、５．０当量）をＤＭＦおよびＤＣＭ（２：１）の混合物（６ｍｌ）中に溶解し、続いて樹脂に添加した。２．５時間後、さらなるＤＩＣ（２３２μｌ、１．５ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。樹脂を６０分間振盪させ、その後反応は完了した。次いで、樹脂をＤＭＦ（３ｘ）およびＤＣＭ（３ｘ）で洗浄し、真空乾燥させた。

【０６３１】

［実施例３］

２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５８）の合成

【化１０３】



(58)

２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル樹脂（８６）（０．７ｇ、０．７５ｍｍｏｌ

、１．０当量）をＴＦＡ、ＴＩＰＳおよびＤＣＭ（２／５／９３）の混合物で４回処理した。ｔＢｕ保護基の早期喪失を防ぐため、得られた溶液を直ちに緩衝水溶液（１０ｍｌ、ｐＨ＝８、１００ｍＭ　ＮＨ４（ＣＯ３）２）に注ぎ入れた。すべてのＤＣＭ緩衝混合液を合わせ、有機層はエバポレーションによって最小限に減じた。残りの水溶液にＡＣＮ（５ｍｌ）を添加し、混合物を凍結乾燥して８００ｍｇの粗生成物を得た。

【０６３２】

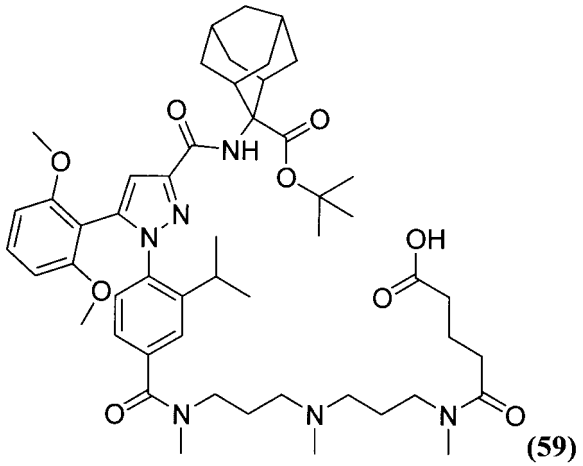
残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で１５から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５ｘ１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（２１０ｍｇ、２６．３μｍｏｌ、３５．０％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝７９９．４（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値７９９．５）。Ｃ４６Ｈ６６Ｎ６Ｏ６（ＭＷ＝７９９．０５）。

【０６３３】

［実施例４］

２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）の合成

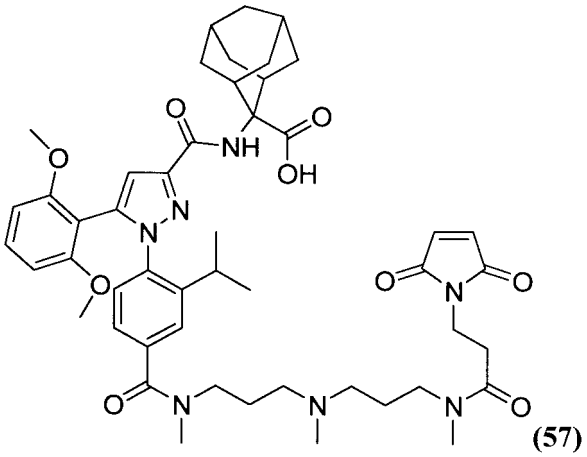
【化１０４】



(59)

２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル樹脂（８６）（１．５ｍｍｏｌ、１．０当量）は、ＴＦＡ、ＴＩＰＳおよびＤＣＭ（２／５／９３）の混合物で４回処理した。ｔＢｕ保護基の早期喪失を防ぐため、得られた溶液を直ちに緩衝水溶液（１０ｍｌ、ｐＨ＝８、１００ｍＭ　ＮＨ４（ＣＯ３）２）に注ぎ入れた。すべてのＤＣＭ緩衝混合液を合わせ、有機層をエバポレーションによって最小限に減じた。残りの水溶液にＡＣＮ（５ｍｌ）を添加し、混合物を凍結乾燥して９００ｍｇの粗生成物（５８）を得た。それをＤＭＦ（１８ｍｌ）中に溶解し、ＤＩＰＥＡ（０．２ｍｌ）を添加することによって、溶液のｐＨ値をｐＨ＝７．５に調整した。次いで、グルタル酸無水物（１９３ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ、１．５当量）を溶液に添加した。その結果、ｐＨ値がｐＨ４．５に低下したが、それをＤＩＰＥＡ（０．５ｍｌ）の添加によって補正し、溶液をｐＨ＝７．５に再調整した。６時間後、および一晩撹拌した後、さらなるグルタル酸無水物（６４ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ、０．５当量）を添加した。最終的に、溶媒を真空で除去した。残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で３０から６０％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　５０×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（４２５ｍｇ、４６．５μｍｏｌ、３１．０％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝６．２分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝９１３．３２（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値９１３．５４）。Ｃ５１

Ｈ７２Ｎ６Ｏ９（ＭＷ＝９１３．１５）。
【０６３４】
［実施例５］
２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［４－（｛３－［（３－｛［３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－ピロール－１－イル）－プロピオニル］－メチル－アミノ｝－プロピル）－メチル－アミノ］－プロピル｝－メチル－カルバモイル）－２－イソプロピル－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸／１２０６－Ｍｉｃ（５７）
【化１０５】



Ａ．　２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸
２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル樹脂（８６）（０．１５ｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１．０当量）を、ＴＦＡおよびＤＣＭの混合物（１／４）で２時間処理した。次いで、すべての揮発性物質を蒸発させ、残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で２０から５０％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）に供し、２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸（１７．６ｍｇ、２３．７μｍｏｌ、１５％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．６分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝７４３．４４（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値７４３．４５）。Ｃ４２Ｈ５８Ｎ６Ｏ６（ＭＷ＝７４２．９５）。
【０６３５】
Ｂ．２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［４－（｛３－［（３－｛［３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－ピロール－１－イル）－プロピオニル］－メチル－アミノ｝－プロピル）－メチル－アミノ］－プロピル｝－メチル－カルバモイル）－２－イソプロピル－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸（５７）
２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン

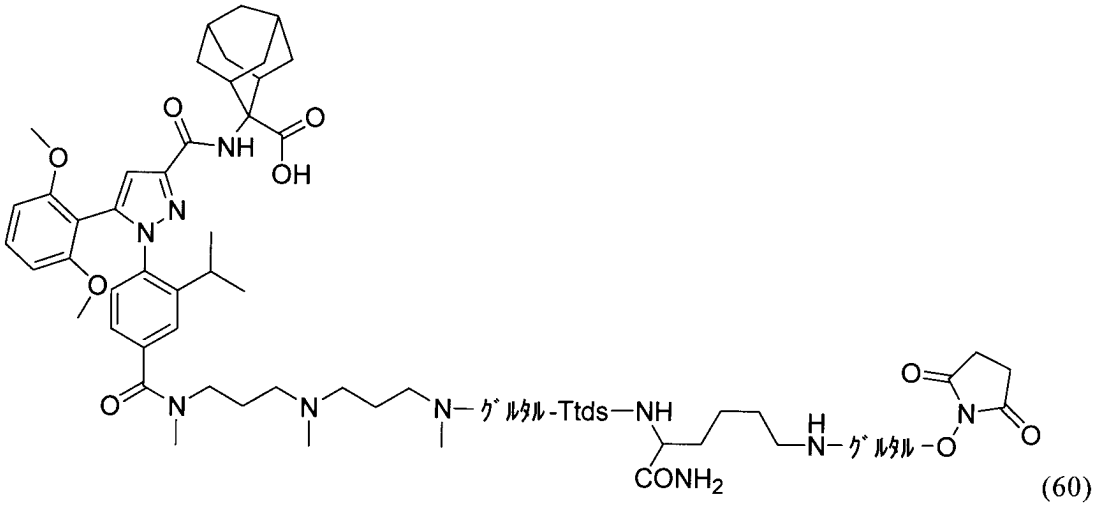
－２－カルボン酸（１５ｍｇ、２０μｍｏｌ、１当量）をＤＭＦ（３００μｌ）中に溶解した。ＤＭＦ（１５０μｌ）およびＤＩＰＥＡ（２μｌ）中に溶解した３－（マレイミド）プロピオン酸Ｎ－スクシンイミジルエステル（５．４ｍｇ、２０μｍｏｌ、１当量）を溶液に添加した。６時間撹拌した後、すべての揮発性物質を真空で除去した。残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（６．１６ｍｇ、６．９μｍｏｌ、３４．０％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝８９４．３５（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値８９４．４７）。Ｃ４９Ｈ６３Ｎ７Ｏ９（ＭＷ＝８９４．０７）。

【０６３６】

［実施例６］

１２０６－グルタル－Ｔｔｄｓ－（ε－Ｌｙｓ－ＮＨ２）－グルタル－ＮＨＳ（６０）

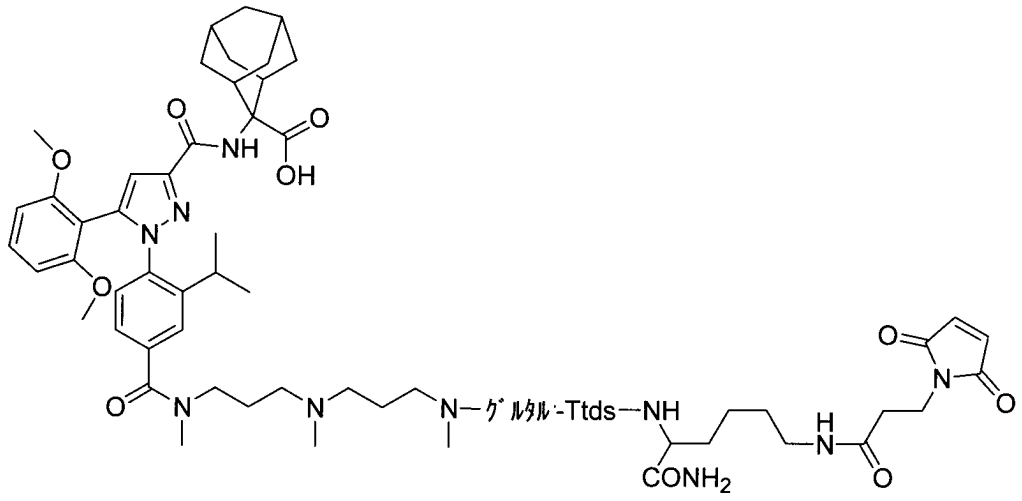
【化１０６】



(60)

化合物の合成の初期ステップを、自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って実施した。Ｒｉｎｋアミド樹脂（ＤＥＧ、初期装填０．４５ｍｍｏｌ／ｇ／１００μｍｏｌ）にＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｍｔｔ）－ＯＨを導入し（樹脂装填）、それのＦｍｏｃ基を除去し、その後、Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨをカップリングさせ、Ｆｍｏｃを脱保護した。樹脂に、２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（１０９．６ｍｇ、１１０μｍｏｌ、１．２当量）、ＨＯＡｔ（１６．４ｍｇ、１１０μｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＰＥＡ（３４．４μｌ、２４０μｍｏｌ、２．４当量）およびＤＩＣ（１８．４μｌ、１１０μｍｏｌ、１．２当量）のＮＭＦ／ＤＣＭ（１／１、４ｍｌ）中混合物を、５分の予備活性化時間の後に添加した。２４時間後、樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、５×１分）で洗浄した。樹脂を分割し、続くステップは２５μｍｏｌの樹脂を用いて実施し、それを完全な樹脂切断（切断方法Ａ）に７５分間供した。切断溶液を蒸発乾固し、残りの残留物をＤＭＦ（１ｍｌ）中に溶解した。ＤＩＰＥＡ（１５μｌ）を添加して、ｐＨ値をｐＨ＝７．５に調整した。その溶液に、グルタル酸ジスクシンイミジル（１２．２３ｍｇ、３７．５μｍｏｌ、１．５当量）のＤＭＦ（１ｍｌ）溶液をゆっくりと添加した。３０分後に、すべての揮発性物質を真空で除去した。残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で２０から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（６．３２ｍｇ、４．２μｍｏｌ、１６．８％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝７４９．９３（［Ｍ＋２Ｈ］２＋、計算値７４９．８９）。Ｃ７６Ｈ１１２Ｎ１２Ｏ１９（ＭＷ＝

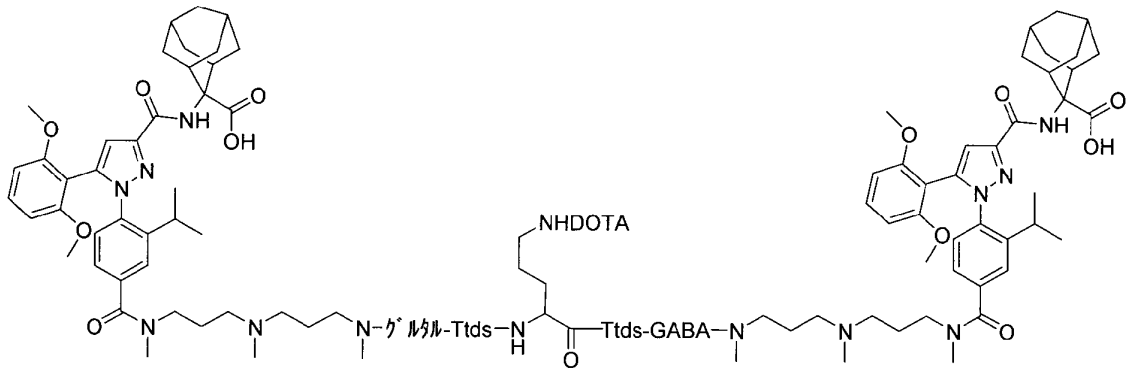
１４９７．７７）。
【０６３７】
［実施例７］
１２０６－グルタル－Ｔｔｄｓ－（ε－Ｌｙｓ－ＮＨ２）－Ｍｉｃ（６１）
【化１０７】



(61)

化合物の合成の初期ステップを、自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って実施した。Ｒｉｎｋアミド樹脂（ＤＥＧ、初期装填０．４５ｍｍｏｌ／ｇ）（１００μｍｏｌ）にＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｍｔｔ）－ＯＨを導入し（樹脂装填）、それのＦｍｏｃ基を除去し、その後、Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨをカップリングさせ、Ｆｍｏｃを脱保護した。樹脂に、２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（１０９．６ｍｇ、１１０μｍｏｌ、１．２当量）、ＨＯＡｔ（１６．４ｍｇ、１１０μｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＰＥＡ（３４．４μｌ、２４０μｍｏｌ、２．４当量）およびＤＩＣ（１８．４μｌ、１１０μｍｏｌ、１．２当量）のＮＭＰ／ＤＣＭ（１／１、４ｍｌ）中混合物を、５分の予備活性化時間の後に添加した。２４時間後、樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、５×１分）で洗浄した。樹脂を分割し、続くステップは２５μｍｏｌの樹脂を用いて実施し、それをＭｔｔ切断（Ｍｔｔ－脱保護／除去）に供した。この樹脂に、ＤＭＦ（４２５μｌ）中の３－マレインイミドプロピオン酸（３－ｍａｌｅｉｎｉｍｉｄｏｐｒｏｐｉｏｎｉｃ ａｃｉｄ）（２２ｍｇ、１２５μｍｏｌ、５当量）、ＨＡＴＵ溶液（２９０μｌ、５当量）およびＤＩＰＥＡ溶液（３１３μｌ、１０当量）の混合物を、５分の予備活性化時間の後に添加した。２時間後、樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、５×１分）で洗浄し、完全な樹脂切断（切断方法Ａ）に２時間供した。切断溶液を蒸発乾固し、残留物を凍結乾燥した。最後に、得られた固体をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から５０％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ ＰＬＲＰ－Ｓ ２５×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（８．０９ｍｇ、４．２μｍｏｌ、１６．８％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．０分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝７１９．９７（［Ｍ＋２Ｈ］２＋、計算値７１９．８６）。Ｃ７４Ｈ１０８Ｎ１２Ｏ１７（ＭＷ＝１４３７．７２）。
【０６３８】
［実施例８］
１２０６－グルタル－Ｔｔｄｓ－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ）－Ｔｔｄｓ－ＧＡＢＡ－１２０６（１２）

【化１０８】

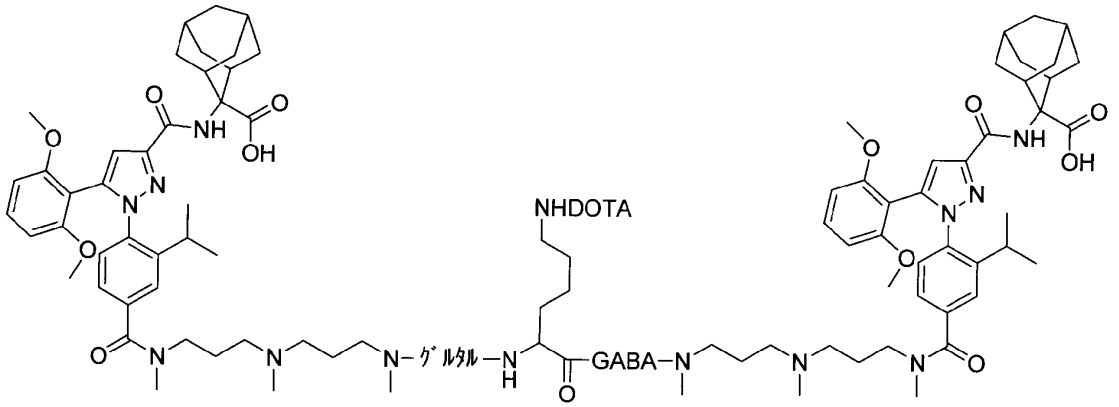


(12)

化合物の合成の初期ステップを、自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って実施した。トリチル樹脂（ＰＳ、１００μｍｏｌ）にＦｍｏｃ－ＧＡＢＡ－ＯＨを導入し、それのＦｍｏｃ基を除去した。カップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）を２回反復して繰り返すことによって（Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨ、Ｄｄｅ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨ）、樹脂結合Ｄｄｅ－Ｌｙｓ－Ｔｔｄｓ－ＧＡＢＡが得られた。次いで、ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ（（１７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、３当量）、予備活性化および溶解性の向上のためにＨＡＴＵ溶液（０．７５ｍｌ、３当量）およびＤＩＰＥＡ溶液（０．７ｍｌ、６当量）中に直接溶解させたもの）をリシン側鎖にカップリングさせた（４時間）。Ｄｄｅ保護基を除去し（Ｄｄｅ－脱保護）、さらなるＦｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨユニットをカップリングさせ、それのＦｍｏｃ基を除去した。その後、ＤＭＦ（３ｍｌ）中のグルタル酸無水物（２２．８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、２当量）を樹脂に添加した。４時間後に樹脂をＤＣＭ（３ｍｌ、１分）で洗浄し、ＨＯ－グルタル－Ｔｔｄｓ－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３）－Ｔｔｄｓ－ＧＡＢＡ－ＯＨを樹脂から切断した（切断方法Ｂ）。ＨＰＬＣ精製（３０分で１５から４０％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）によって、精製した中間体（４１．４２ｍｇ、２７．５μｍｏｌ、２７．５％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝７５３．２４（［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$、計算値７５３．４２）。$C_{71}H_{129}N_{11}O_{23}$（ＭＷ＝１５０４．８４）。精製したＨＯ－グルタル－Ｔｔｄｓ－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３）－Ｔｔｄｓ－ＧＡＢＡ－ＯＨ（２０ｍｇ、１４．２９μｍｏｌ、１当量）をＤＭＦ（２ｍｌ）中に溶解した。この溶液に、２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５８）（２２．８４ｍｇ、２８．６μｍｏｌ、２当量）、ＨＯＡｔ（３．９ｍｇ、２８．６μｍｏｌ、２当量）、ＤＩＰＥＡ（７．４５μｌ、４２．９μｍｏｌ、３当量）およびＤＩＣ（３．３μｌ、２１．４μｍｏｌ、１．５当量）を添加した。一晩撹拌した後、ＤＩＣ（３．３μｌ、２１．４μｍｏｌ、１．５当量）の添加を繰り返した。さらに反応温度を４時間４０℃に上げた。次いですべての揮発性物質を真空で除去し、残留物をＴＦＡ／ＴＩＰＳ／水で処理した（９５／２．５／２．５、４時間）。粗生成物を切断溶液から、ＭＴＢＥ／シクロヘキサンでの沈殿および遠心分離によって得た。真空で乾燥させた後、残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から５０％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（１２．９６ｍｇ、４．６μｍｏｌ、１６．９％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．６分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝９２９．７５（［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$、計算値９２９．８０）。$C_{143}H_{217}N_{23}O_{33}$（ＭＷ＝２７８６．３９）。

【０６３９】

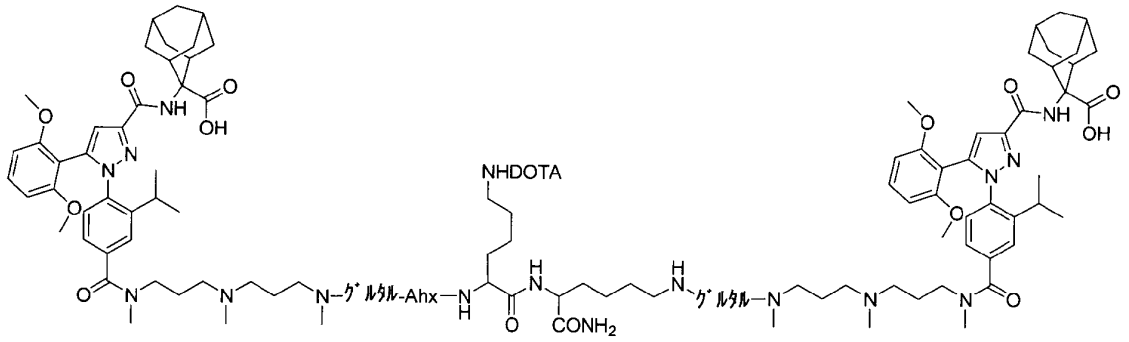
［実施例９］
１２０６－グルタル－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ）－ＧＡＢＡ－１２０６（１３）
【化１０９】



(13)

化合物の合成の初期ステップを、自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って実施した。トリチル樹脂（ＰＳ、１００μｍｏｌ）にＦｍｏｃ－ＧＡＢＡ－ＯＨを導入し（樹脂装填）、それのＦｍｏｃ基を除去した（Ｆｍｏｃ－脱保護）。Ｄｄｅ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨをカップリングさせ、Ｆｍｏｃ基をリシン側鎖から除去した。次いで、それにＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ（（１７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、３当量）、予備活性化および溶解性の向上のために、ＨＡＴＵ溶液（０．７５ｍｌ、３当量）およびＤＩＰＥＡ溶液（０．７ｍｌ、６当量）中に直接溶解したもの）をカップリングさせた。Ｄｄｅ保護基を除去し（Ｄｄｅ－脱保護）、ＤＭＦ（３ｍｌ）中のグルタル酸無水物（２２．８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、２当量）を樹脂に添加した。４時間後に樹脂をＤＣＭ（３ｍｌ、１分）で洗浄し、ＨＯ－グルタル－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３）－ＧＡＢＡ－ＯＨを樹脂から切断した（切断方法Ｂ）。中間体で部分的に保護された粗生成物（２２ｍｇ、３０μｍｏｌ、３０％）をＤＭＦ（１．５ｍｌ）中に溶解した。この溶液に、２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５８）（３６ｍｇ、４５μｍｏｌ、１．５当量）、ＨＯＡｔ（１６．３ｍｇ、１２０μｍｏｌ、４当量）、ＤＩＰＥＡ（３１．３μｌ、１８０μｍｏｌ、６当量）およびＤＩＣ（１４μｌ、９０μｍｏｌ、３当量）を添加した。４時間後にさらなる（５８）（２４ｍｇ、３０μｍｏｌ、１当量）を添加し、この溶液を一晩撹拌した。次いですべての揮発性物質を真空で除去し、残留物をＴＦＡ／ＴＩＰＳ／水で処理した（９５／２．５／２．５、４時間）。粗生成物を切断溶液から、ＭＴＢＥ／シクロヘキサンでの沈殿および遠心分離によって得た。真空で乾燥させた後、残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から５５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（７．２ｍｇ、３．３μｍｏｌ、１１．０％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．８分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝７２８．２９（［Ｍ＋３Ｈ］３＋、計算値７２８．２２）。Ｃ１１５Ｈ１６５Ｎ１９Ｏ２３（ＭＷ＝２１８１．６５）。
【０６４０】
［実施例１０］
１２０６－グルタル－Ａｈｘ－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ）－（ε－Ｌｙｓ－ＮＨ２）－グルタル－１２０６（１４）

【化１１０】



(14)

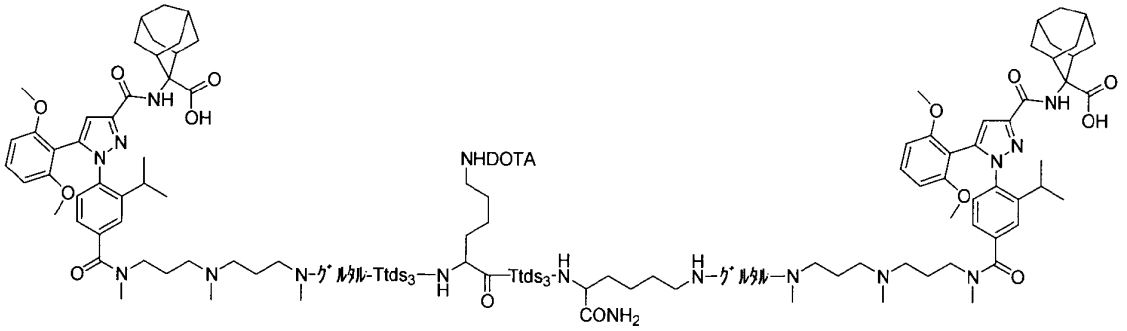
化合物の合成の初期ステップを、自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って実施した。Ｒｉｎｋアミド樹脂（ＤＥＧ、初期装填０．４５ｍｍｏｌ／ｇ／１００μｍｏｌ）にＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｍｔｔ）－ＯＨを導入し（樹脂装填）、それのＦｍｏｃ基を除去した（Ｆｍｏｃ－脱保護）。Ｄｄｅ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨをカップリングさせ、Ｆｍｏｃ基をリシン側鎖から除去した。次いで、それにＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ（（１７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、３当量）、予備活性化および溶解性の向上のために、ＨＡＴＵ溶液（０．７５ｍｌ、３当量）およびＤＩＰＥＡ溶液（０．７ｍｌ、６当量）中に直接溶解したもの）をカップリングさせた。Ｄｄｅ保護基を除去し（Ｄｄｅ－脱保護）、Ｆｍｏｃ－Ａｈｘ－ＯＨをカップリングさせた。樹脂結合Ｆｍｏｃ－Ａｈｘ－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３）－Ｌｙｓ（Ｍｔｔ）ペプチドから、ＦｍｏｃおよびＭｔｔ基を除去した。樹脂を分割し、続くステップは２５μｍｏｌの樹脂（１００ｍｇ）を用いて実施した。この樹脂に、２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（５２．２ｍｇ、５５μｍｏｌ、２．２当量）、ＨＯＡｔ（７．５ｍｇ、５５μｍｏｌ、２．２当量）、ＤＩＰＥＡ（１７．４μｌ、１００μｍｏｌ、４当量）およびＤＩＣ（１７．４μｌ、５５μｍｏｌ、２．２当量）のＤＭＦ／ＤＣＭ（１／１、１ｍｌ）中混合物を、５分の予備活性化時間の後に添加した。３時間後、さらなるＤＩＣ（１７．４μｌ、５５μｍｏｌ、２．２当量）を添加し、樹脂を４８時間にわたってかき混ぜた。次のＤＩＣ（８．８μｌ、２３μｍｏｌ、１．１当量、２４時間後）中に、（５９）（２３．７ｍｇ、２５μｍｏｌ、１．０当量、４８時間後）、および再びＤＩＣ（８．８μｌ、２３μｍｏｌ、１．１当量、４８時間後）を添加し、樹脂をさらに２４時間かき混ぜた。樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、５×１分）で洗浄し、完全な樹脂切断（切断方法Ｂ）に４時間供した。得られた残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から５５％のＢ、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ＲＰ－Ｃ１８ ３０×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（１９．４６ｍｇ、７．９μｍｏｌ、３１．８％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．７分 ＭＳ：ｍ／ｚ＝８１７．８９（［Ｍ＋３Ｈ］３＋、計算値８１８．００）。Ｃ１２８Ｈ１８８Ｎ２２Ｏ２６（ＭＷ＝２４５０．９９）。

【０６４１】

［実施例１１］

１２０６－グルタル－Ｔｔｄｓ３－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ）－Ｔｔｄｓ３－（ε－Ｌｙｓ－ＮＨ２）－グルタル－１２０６（１５）

【化１１１】



(15)

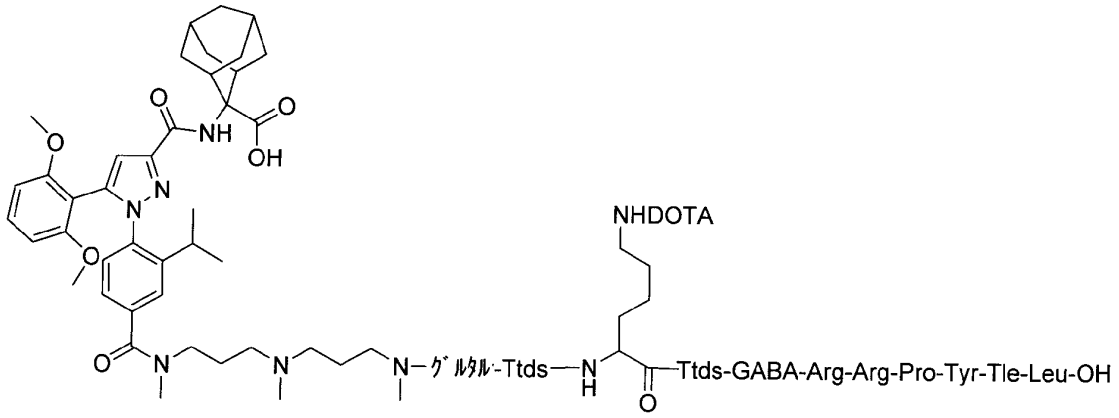
化合物の合成の初期ステップを、自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って実施した。Ｒｉｎｋアミド樹脂（ＤＥＧ、初期装填０．４５ｍｍｏｌ／ｇ／１００μｍｏｌ）にＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｍｔｔ）－ＯＨを導入し（樹脂装填）、それのＦｍｏｃ基を除去した。カップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）を４回反復して繰り返すことによって（３×Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨ、Ｄｄｅ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨ）、樹脂結合Ｄｄｅ－Ｌｙｓ－Ｔｔｄｓ３－Ｌｙｓ（Ｍｔｔ）ペプチドを得た。次いで、ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ（（１７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、３当量）、予備活性化および溶解性の向上のために、ＨＡＴＵ溶液（０．７５ｍｌ、３当量）およびＤＩＰＥＡ溶液（０．７ｍｌ、６当量）中に直接溶解したもの）をリシン側鎖にカップリングさせた（４時間）。Ｄｄｅ保護基を除去した（Ｄｄｅ－脱保護）。さらにカップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）を３回反復して繰り返すことによって（３×Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨ）、樹脂結合Ｈ－Ｔｔｄｓ３－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３）－Ｔｔｄｓ３－Ｌｙｓ（Ｍｔｔ）を得た。それのＭｔｔ基を除去した（Ｍｔｔ－脱保護）。樹脂を分割し、続くステップは２５μｍｏｌの樹脂（１２５ｍｇ）を用いて実施した。得られた樹脂結合ジ－アミン（１２５ｍｇ、２５μｍｏｌ）に、２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（５２．２ｍｇ、５５μｍｏｌ、２．２当量）、ＨＯＡｔ（７．５ｍｇ、５５μｍｏｌ、２．２当量）、ＤＩＰＥＡ（１７．４μｌ、１００μｍｏｌ、４当量）およびＤＩＣ（１７．４μｌ、５５μｍｏｌ、２．２当量）のＤＭＦ／ＤＣＭ（１／１、１ｍｌ）中混合物を、５分の予備活性化時間の後に添加した。次のＤＩＣ（８．８μｌ、２３μｍｏｌ、１．１当量、２４時間後）中に、（５９）（２３．７ｍｇ、２５μｍｏｌ、１．０当量、４８時間後）および再びＤＩＣ（８．８μｌ、２３μｍｏｌ、１．１当量、４８時間後）を添加し、樹脂をさらに２４時間かき混ぜた。樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、５×１分）で洗浄し、完全な樹脂切断（切断方法Ｂ）に４時間供した。得られた残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から５５％のＢ、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　ＲＰ－Ｃ１８　３０×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（１９．４３ｍｇ、４．７μｍｏｌ、１８．８％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１０３８．７９（［Ｍ＋４Ｈ］４＋、計算値１０３９．０１）。Ｃ２０６Ｈ３３３Ｎ３３Ｏ５５（ＭＷ＝４１５２．０４）。

【０６４２】

［実施例１２］

１２０６－グルタル－Ｔｔｄｓ－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ）－Ｔｔｄｓ－ＧＡＢＡ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｔｙｒ－Ｔｌｅ－Ｌｅｕ－ＯＨ（１６）

【化１１２】



(16)

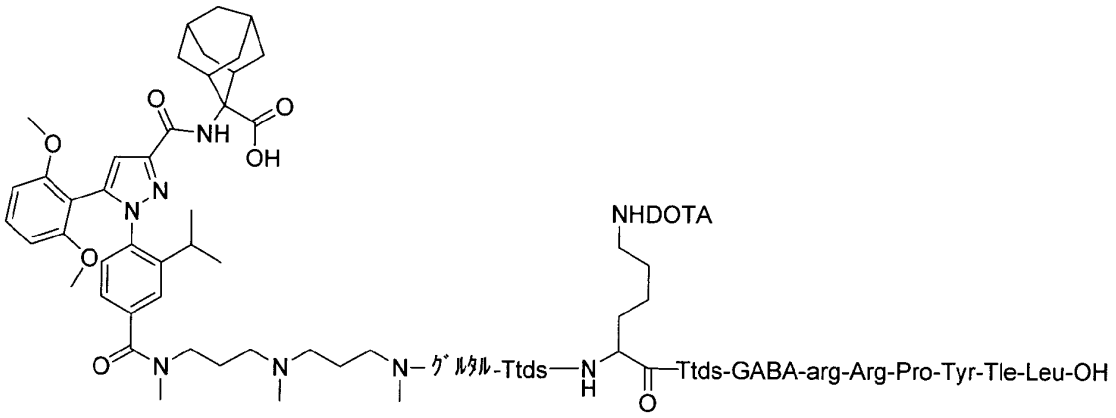
化合物の合成の初期ステップを、自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って実施した。予備装填されたＦｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＰＳ樹脂（初期装填０．８ｍｍｏｌ／ｇ／１００μｍｏｌ）を使用した。カップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）を８回反復して繰り返すことによって（Ｆｍｏｃ－Ｔｌｅ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ、２×Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－ＧＡＢＡ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨ、Ｄｄｅ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ））、樹脂結合Ｄｄｅ－Ｌｙｓ－Ｔｔｄｓ－ＧＡＢＡ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｐｒｏ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－Ｔｌｅ－Ｌｅｕペプチドが得られた。次いで、ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ（（１７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、３当量）、予備活性化および溶解性の向上のために、ＨＡＴＵ溶液（０．７５ｍｌ、３当量）およびＤＩＰＥＡ溶液（０．７ｍｌ、６当量）中に直接溶解したもの）をリシン側鎖にカップリングさせた（４時間）。Ｄｄｅ保護基を除去した（Ｄｄｅ－脱保護）。Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨを構築体にカップリングさせ、それのＦｍｏｃ基を除去した。得られた樹脂結合ペプチド（５０ｍｇ、２０μｍｏｌ）に、２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（２２．８ｍｇ、２４．４μｍｏｌ、１．２当量）、ＨＯＡｔ（３．３ｍｇ、２４．４μｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＰＥＡ（８．４μｌ、４８．８μｍｏｌ、２当量）およびＤＩＣ（３．８μｌ、３８μｍｏｌ、１．２当量）のＮＭＰ／ＤＣＭ（１／１、０．３ｍｌ）中混合物を、５分の予備活性化時間の後に添加した。１時間後にさらなるＤＩＣ（１０μｌ、１００μｍｏｌ、３．２当量）を添加した。４８時間後に樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、５×１分）で洗浄し、完全な樹脂切断（切断方法Ｂ）に４時間供した。得られた残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で１５から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（１．４２ｍｇ、０．５μｍｏｌ、２．５％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝９５４．４４（［Ｍ＋３Ｈ］３＋、計算値９５４．４７）。Ｃ１３９Ｈ２２３Ｎ２９Ｏ３５（ＭＷ＝２８６０．４３）。

【０６４３】

［実施例１３］

１２０６－グルタル－Ｔｔｄｓ－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ）－Ｔｔｄｓ－ＧＡＢＡ－ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｔｙｒ－Ｔｌｅ－Ｌｅｕ－ＯＨ（１７）

【化１１３】



(17)

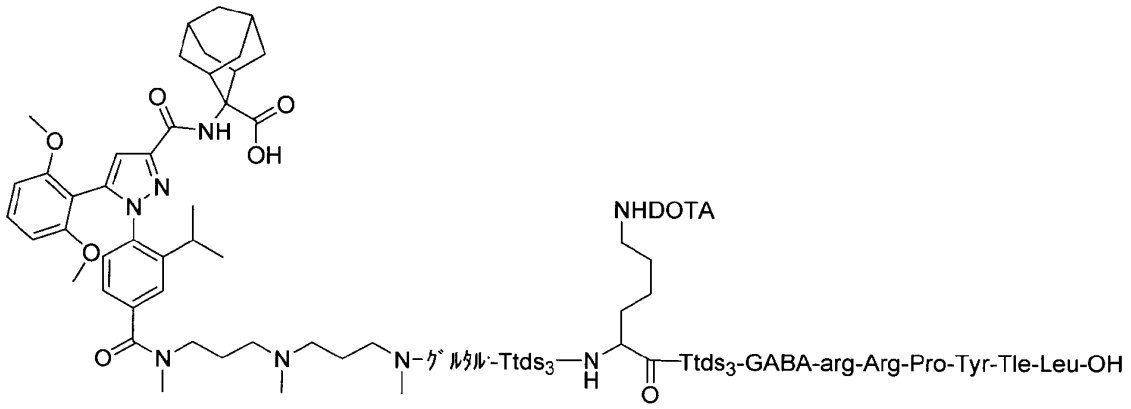
化合物の合成の初期ステップを、自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って実施した。予備装填されたＦｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＰＳ樹脂（初期装填０．８ｍｍｏｌ／ｇ／１００μｍｏｌ）を使用した。カップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）を８回反復して繰り返すことによって（Ｆｍｏｃ－Ｔｌｅ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｄ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－ＧＡＢＡ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨ、Ｄｄｅ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ））、樹脂結合Ｄｄｅ－Ｌｙｓ－Ｔｔｄｓ－ＧＡＢＡ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｐｒｏ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－Ｔｌｅ－Ｌｅｕペプチドを得た。次いで、ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ（（１７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、３当量）、予備活性化および溶解性の向上のために、ＨＡＴＵ溶液（０．７５ｍｌ、３当量）およびＤＩＰＥＡ溶液（０．７ｍｌ、６当量）中に直接溶解したもの）をリシン側鎖にカップリングさせた（４時間）。Ｄｄｅ保護基を除去した（Ｄｄｅ－脱保護）。Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨを構築体にカップリングさせ、それのＦｍｏｃ基を除去した。樹脂を分割し、続くステップは２５μｍｏｌの樹脂を用いて実施し、それを２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（２７．４ｍｇ、３０μｍｏｌ、１．２当量）、ＨＯＡｔ（４．２、３０μｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＰＥＡ（１０．３μｌ、６０μｍｏｌ、２．４当量）およびＤＩＣ（６．２μｌ、４０μｍｏｌ、１．６当量）のＤＭＦ／ＤＣＭ（１／１、０．３５ｍｌ）中混合物での処理に供した（この混合物を５分の予備活性化時間の後に添加した）。４８時間後、樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、５×１分）で洗浄し、完全な樹脂切断（切断方法Ｂ）に３時間供した。得られた残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（７．４５ｍｇ、２．６μｍｏｌ、１０．４％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．６分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝９５４．４６（［Ｍ＋３Ｈ］３＋、計算値９５４．４７）。Ｃ１３９Ｈ２２３Ｎ２９Ｏ３５（ＭＷ＝２８６０．４３）。

【０６４４】

［実施例１４］

１２０６－グルタル－Ｔｔｄｓ３－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ）－Ｔｔｄｓ３－ＧＡＢＡ－ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｔｙｒ－Ｔｌｅ－Ｌｅｕ－ＯＨ（１８）

【化１１４】



(18)

化合物の合成の初期ステップを、自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って実施した。予備装填されたＦｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＴＧ樹脂（初期装填０．２４ｍｍｏｌ／ｇ／１００μｍｏｌ）を使用した。カップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）を１０回反復して繰り返すことによって（Ｆｍｏｃ－Ｔｌｅ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｄ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－ＧＡＢＡ－ＯＨ、３×Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨ、Ｄｄｅ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ））、樹脂結合Ｄｄｅ－Ｌｙｓ－Ｔｔｄｓ－Ｔｔｄｓ－Ｔｔｄｓ－ＧＡＢＡ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｐｒｏ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－Ｔｌｅ－Ｌｅｕペプチドを得た。次いで、ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ（（１７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、３当量）、予備活性化および溶解性の向上のために、ＨＡＴＵ溶液（０．７５ｍｌ、３当量）およびＤＩＰＥＡ溶液（０．７ｍｌ、６当量）中に直接溶解したもの）をリシン側鎖にカップリングさせた（４時間）。Ｄｄｅ保護基を除去した（Ｄｄｅ－脱保護）。カップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）を３回反復して繰り返すことによって（３×Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨ）、樹脂結合Ｈ－Ｔｔｄｓ－Ｔｔｄｓ－Ｔｔｄｓ－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３）－Ｔｔｄｓ－Ｔｔｄｓ－Ｔｔｄｓ－ＧＡＢＡ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｐｒｏ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－Ｔｌｅ－Ｌｅｕペプチドを得た。樹脂を分割し、続くステップは２５μｍｏｌの樹脂（５１７ｍｇ）を用いて実施し、それを、２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（２７．４ｍｇ、３０μｍｏｌ、１．２当量）、ＨＯＡｔ（４．２、３０μｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＰＥＡ（８．６μｌ、５０μｍｏｌ、２当量）およびＤＩＣ（４．６μｌ、３０μｍｏｌ、１．２当量）のＮＭＰ／ＤＣＭ（１／１、１ｍｌ）中混合物での処理に供した（この混合物を５分の予備活性化時間の後に添加した）。２４時間後、さらなる２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（１３．７４ｍｇ、１０μｍｏｌ、０．４当量）、ＨＯＡｔ（２．０ｍｇ、１０μｍｏｌ、０．４当量）、ＤＩＰＥＡ（１．７μｌ、１０μｍｏｌ、０．４当量）およびＤＩＣ（４．６μｌ、３０μｍｏｌ、１．２当量）を添加した。２４時間後、樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、５×１分）で洗浄し、完全な樹脂切断に供した（４時間）。得られた残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から４５％のＢ、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　ＲＰ－Ｃ１８　３０×１５０ｍｍ）

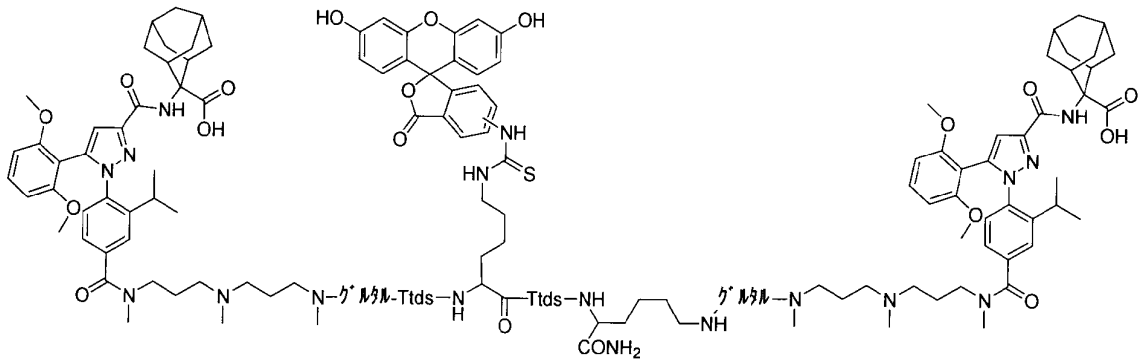
に供し、表題化合物（１６．０９ｍｇ、２．６μｍｏｌ、１０．４％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１３５７．７８（［Ｍ＋３Ｈ］３＋、計算値１３５７．６３）。Ｃ１９５Ｈ３２７Ｎ３７Ｏ５５（ＭＷ＝４０６９．８９）。

【０６４５】

［実施例１５］

１２０６－グルタル－Ｔｔｄｓ－Ｌｙｓ（ＦＩＴＣ）－Ｔｔｄｓ－（ε－Ｌｙｓ－ＮＨ２）－グルタル－１２０６（１９）

【化１１５】

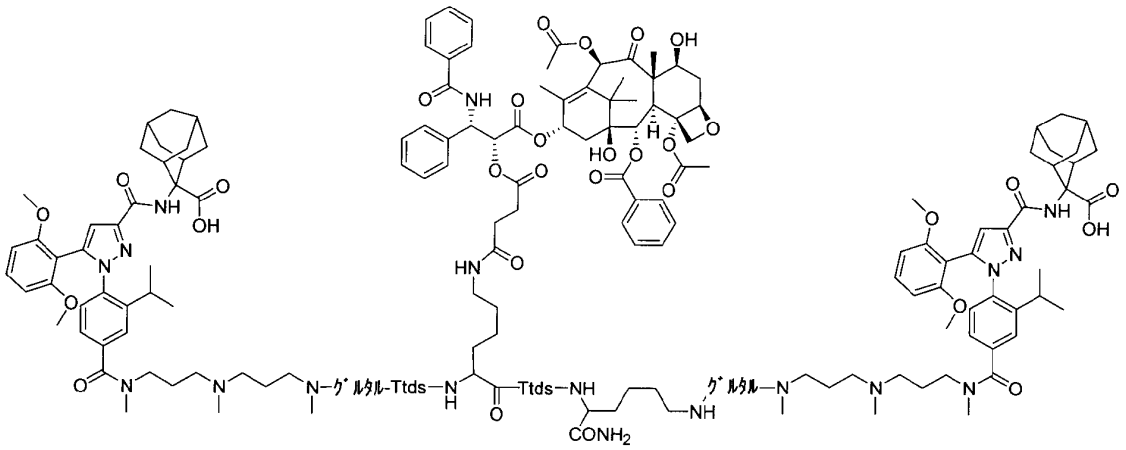


(19)

自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って、化合物の合成の初期ステップを実施した。Ｒｉｎｋアミド樹脂（ＣＭ、初期装填０．５２ｍｍｏｌ／ｇ／５０μｍｏｌ）にＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｍｔｔ）－ＯＨを導入し（樹脂装填）、それのＦｍｏｃ基を除去した。カップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）を３回反復して繰り返すことによって（Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨ）、樹脂結合Ｈ－Ｔｔｄｓ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｔｔｄｓ－Ｌｙｓ（Ｍｔｔ）ペプチドを得た。それのＭｔｔ基を除去した（Ｍｔｔ－脱保護）。樹脂を分割し、続くステップは２５μｍｏｌの樹脂を用いて実施し、それを、２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（５４．８ｍｇ、６０μｍｏｌ、２．４当量）、ＨＯＡｔ（８．２ｍｇ、６０μｍｏｌ、２．４当量）、ＤＩＰＥＡ（１７．２μｌ、１００μｍｏｌ、４当量）およびＤＩＣ（９．２μｌ、６０μｍｏｌ、２．４当量）のＮＭＰ／ＤＣＭ（１／１、２ｍｌ）中混合物での処理に供した（この混合物を５分の予備活性化時間の後に添加した）。２４時間後、樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、５×１分）で洗浄し、完全な樹脂切断（切断方法Ｂ）に４時間供した。得られた残留物をＡＣＮ（１ｍｌ）および水（２ｍｌ）中に溶解し、凍結乾燥した。得られた固体（３８．９ｍｇ、１５μｍｏｌ、６０％）のうち、８ｍｇ（３．１μｍｏｌ）をＤＭＳＯ（０．２ｍｌ）中に溶解し、５（６）－フルオレセインイソチオシアネート（２．４３ｍｇ、６．２μｍｏｌ、２当量）のＤＭＳＯ（０．１ｍｌ）溶液と合わせた。この混合物に、ＤＩＰＥＡ（１０μｌ、６０μｍｏｌ、２０当量）を添加した。４８時間後、再び５（６）－フルオレセインイソチオシアネート（２．４３ｍｇ、６．２μｍｏｌ、２当量）およびＤＩＰＥＡ（５μｌ、３０μｍｏｌ、１０当量）を添加した。１時間後、溶液をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（３．３２ｍｇ、１．１μｍｏｌ、３６．４％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．８分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝９８３．０５（［Ｍ＋３Ｈ］３＋、計算値９８２．８５）。Ｃ１５５Ｈ２１４Ｎ２２Ｏ３３Ｓ（ＭＷ＝２９４５．５５）。

【０６４６】

［実施例１６］
１２０６－グルタル－Ｔｔｄｓ－Ｌｙｓ（タキソール－スクシニル）－Ｔｔｄｓ－（ε－Ｌｙｓ－ＮＨ２）－グルタル－１２０６（２０）
【化１１６】

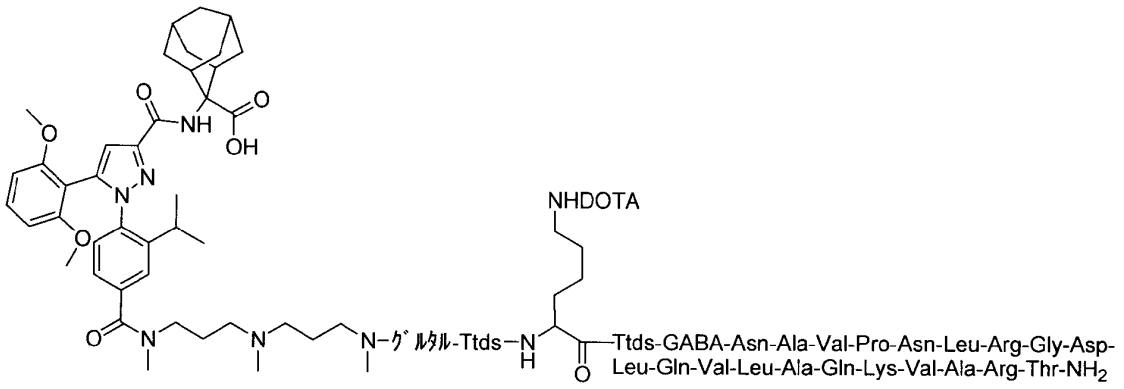


(20)

自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って、化合物の合成の初期ステップを実施した。Ｒｉｎｋアミド樹脂（ＣＭ、初期装填０．５２ｍｍｏｌ／ｇ／５０μｍｏｌ）にＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｍｔｔ）－ＯＨを導入し（樹脂装填）、それのＦｍｏｃ基を除去した。カップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）を３回反復して繰り返すことによって（Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨ）、樹脂結合Ｈ－Ｔｔｄｓ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｔｔｄｓ－Ｌｙｓ（Ｍｔｔ）ペプチドを得た。それのＭｔｔ基を除去した（Ｍｔｔ－脱保護）。樹脂を分割し、続くステップは２５μｍｏｌの樹脂を用いて実施した。得られた樹脂結合ジアミン（２５μｍｏｌ）に、２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（５４．８ｍｇ、６０μｍｏｌ、２．４当量）、ＨＯＡｔ（８．２ｍｇ、６０μｍｏｌ、２．４当量）、ＤＩＰＥＡ（１７．２μｌ、１００μｍｏｌ、４当量）およびＤＩＣ（９．２μｌ、６０μｍｏｌ、２．４当量）のＮＭＰ／ＤＣＭ（１／１、２ｍｌ）中混合物を、５分の予備活性化時間の後に添加した。２４時間後、樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、５×１分）で洗浄し、完全な樹脂切断に供した（４時間）。得られた残留物をＡＣＮ（１ｍｌ）および水（２ｍｌ）中に溶解し、凍結乾燥した。得られた固体（３８．９ｍｇ、１５μｍｏｌ、６０％）のうち、１０．７ｍｇ、（４．２μｍｏｌ）をＤＭＳＯ（０．２ｍｌ）中に溶解し、パクリタキセル－ヘミスクシニル－ＮＨＳ活性エステル（８８）（Ｒｙｐｐａ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｐｈａｒｍ，２００９，３６８，８９－９７に記載されているように調製したもの）（１１．１ｍｇ、１０．５μｍｏｌ、２．５当量）と混合した。この溶液に、ＤＩＰＥＡ（１μｌ、５μｍｏｌ、１．２当量）を添加した。２４時間後、この溶液をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から４５％のＢ、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ＲＰ－Ｃ１８ ３０×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（１．７３ｍｇ、１．１μｍｏｌ、３６．４％）を得た。ＨＰＬＣ：R_t＝６．１分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１１６５．２４（［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$、計算値１１６５．０４）。$C_{185}H_{256}N_{22}O_{44}$（ＭＷ＝３４９２．１３）。
【０６４７】
［実施例１７］
１２０６－グルタル－Ｔｔｄｓ－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ）－Ｔｔｄｓ－ＧＡＢＡ－Ａｓｎ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ｐｒｏ－Ａｓｎ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｇｌｙ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ－Ｖ

ａｌ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｌｙｓ－Ｖａｌ－Ａｌａ－Ａｒｇ－Ｔｈｒ－ＮＨ２（２１）

【化１１７】



(21)

化合物の合成の初期ステップを、自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って実施した。Ｒｉｎｋアミド樹脂（ＣＭ、初期装填０．５２ｍｍｏｌ／ｇ／１００μｍｏｌ）にＦｍｏｃ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ））－ＯＨを導入し（樹脂装填）、それのＦｍｏｃ基を除去した。カップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）を反復して繰り返すことによって、樹脂結合Ｄｄｅ－Ｌｙｓ－Ｔｔｄｓ－ＧＡＢＡ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ｐｒｏ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｇｌｙ－Ａｓｐ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｖａｌ－Ａｌａ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）（配列番号２４）ペプチドを構築した。次いで、ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ（（１７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、３当量）、予備活性化および溶解性の向上のために、ＨＡＴＵ溶液（０．７５ｍｌ、３当量）およびＤＩＰＥＡ溶液（０．７ｍｌ、６当量）中に直接溶解したもの）を、Ｎ末端を脱保護したリシン側鎖にカップリングさせた（４時間）。カップリングステップを１回繰り返した。Ｄｄｅ保護基を除去し（Ｄｄｅ－脱保護）、さらなるＦｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨを構築体に結合した。それのＦｍｏｃ基を除去した。樹脂を分割し、続くステップは２５μｍｏｌの樹脂を用いて実施し、それを、２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（２７．４ｍｇ、３０μｍｏｌ、１．２当量）、ＨＯＡｔ（４．２、３０μｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＰＥＡ（１０．３μｌ、６０μｍｏｌ、２．４当量）およびＤＩＣ（６．２μｌ、４０μｍｏｌ、１．６当量）のＤＭＦ／ＤＣＭ（１／１、０．３５ｍｌ）中混合物での処理に供した（５分の予備活性化時間の後）。４８時間後、樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、５×１分）で洗浄し、完全な樹脂切断（切断方法Ｂ）に４時間供した。得られた残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から４５％のＢ、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　ＲＰ－Ｃ１８　３０×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（１１．６２ｍｇ、２．８μｍｏｌ、１１．１％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１４０２．７８（［Ｍ＋３Ｈ］３＋、計算値１４０２．９８）。Ｃ１９４Ｈ３２３Ｎ４９Ｏ５４（ＭＷ＝４２０５．９４）。

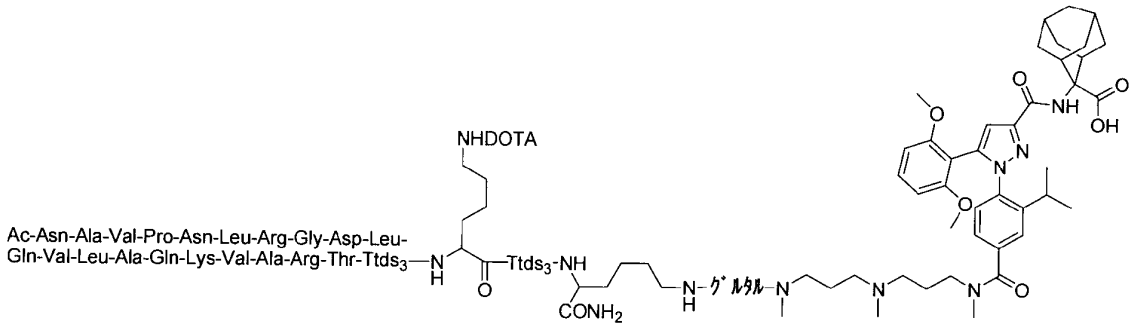
【０６４８】

［実施例１８］

Ａｃ－Ａｓｎ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ｐｒｏ－Ａｓｎ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｇｌｙ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｌｙｓ－Ｖａｌ－Ａｌａ－Ａｒｇ－Ｔ

ｈｒ－Ｔｔｄｓ３－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ）－Ｔｔｄｓ３－（ε－Ｌｙｓ－ＮＨ２）－グルタル－１２０６（２２）

【化１１８】



(22)

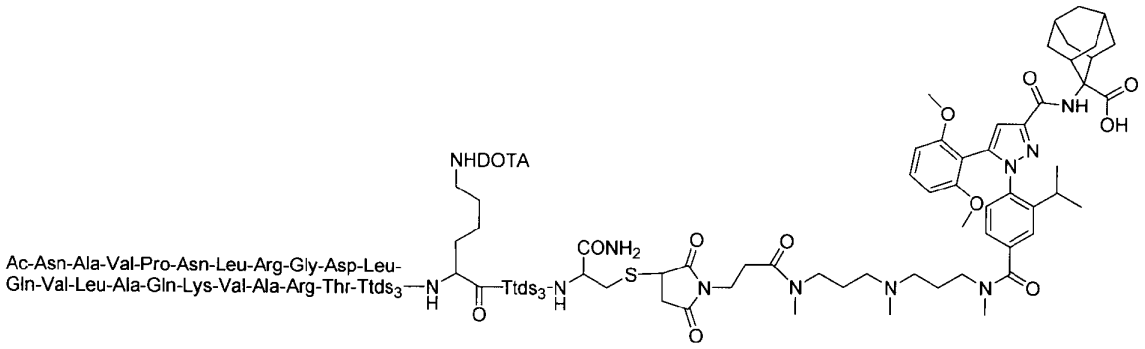
化合物の合成の初期ステップを、自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って実施した。Ｒｉｎｋアミド樹脂（ＣＭ、初期装填０．５２ｍｍｏｌ／ｇ／５０μｍｏｌ）にＤｄｅ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨを導入し（樹脂装填）、それのＦｍｏｃ基を除去した。次いで樹脂を２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（５８．８ｍｇ、６０μｍｏｌ、１．２当量）、ＨＯＡｔ（８．４、６０μｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＰＥＡ（２０．５μｌ、１２０μｍｏｌ、２．４当量）およびＤＩＣ（１２．４μｌ、８０μｍｏｌ、１．６当量）のＤＭＦ／ＤＣＭ（１／１、０．７ｍｌ）中混合物で処理した（５分の予備活性化時間の後）。４８時間後、樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、５×１分）で洗浄し、Ｄｄｅ基を除去した（Ｄｄｅ－脱保護）。カップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）を反復して繰り返すことによって、樹脂結合Ｄｄｅ－Ｌｙｓ－Ｔｔｄｓ３－（ε－Ｌｙｓ－ＮＨ２）－グルタル－１２０６構築体を構築した。次いで、ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ（（８６ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、３当量）、予備活性化および溶解性の向上のためにＨＡＴＵ溶液（０．４ｍｌ、３当量）およびＤＩＰＥＡ溶液（０．４ｍｌ、６当量）中に直接溶解させたもの）をリシン側鎖にカップリングさせた（４時間）。このカップリングステップを１回繰り返した。Ｄｄｅ保護基を除去した（Ｄｄｅ－脱保護）。その後、カップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）の反復繰り返しを実施し、末端アセチル化ステップ（末端アセチル化）によって全配列を完結させた。樹脂を完全な樹脂切断（切断方法Ｂ）に５時間供した。得られた残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から４５％のＢ、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　ＲＰ－Ｃ１８　３０×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（８．７７ｍｇ、１．６μｍｏｌ、３．２％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．８分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝７９８．８１（［Ｍ＋７Ｈ］$^{7+}$、計算値７９８．９４）。Ｃ２５８Ｈ４４１Ｎ５９Ｏ７６（ＭＷ＝５５８５．６１）。

【０６４９】

［実施例１９］

Ａｃ－Ａｓｎ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ｐｒｏ－Ａｓｎ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｇｌｙ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｌｙｓ－Ｖａｌ－Ａｌａ－Ａｒｇ－Ｔｈｒ－Ｔｔｄｓ３－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ）－Ｔｔｄｓ３－（β－Ｃｙｓ－ＮＨ２）－Ｍｉｃ－１２０６（２３）

【化１１９】



(23)

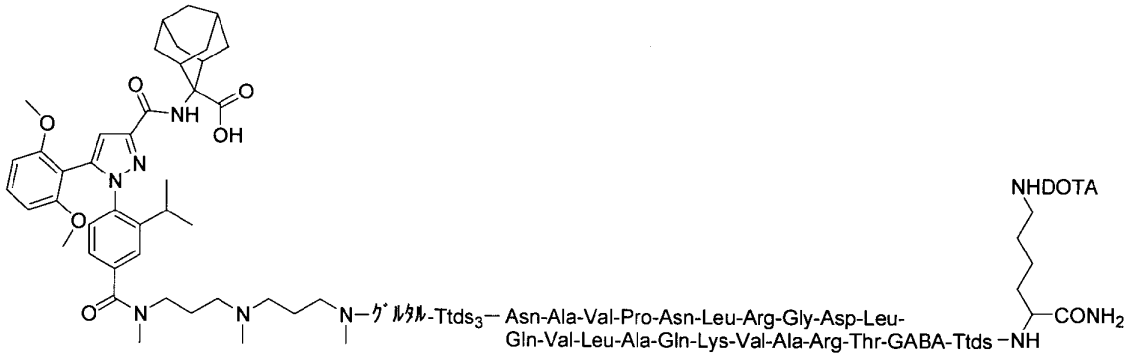
化合物の合成の初期ステップを、自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って実施した。Ｒｉｎｋアミド樹脂（ＣＭ、初期装填０．５２ｍｍｏｌ／ｇ）（１００μｍｏｌ）にＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ））－ＯＨを導入し（樹脂装填）、それのＦｍｏｃ基を除去した。カップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）を反復して繰り返すことによって、樹脂結合Ｄｄｅ－Ｌｙｓ－Ｔｔｄｓ３－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）構築体を構築した。次いで、ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ（（１７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、３当量）、予備活性化および溶解性の向上のために、ＨＡＴＵ溶液（０．７５ｍｌ、３当量）およびＤＩＰＥＡ溶液（０．７ｍｌ、６当量）中に直接溶解したもの）を、Ｎ末端を脱保護したリシン側鎖にカップリングさせた（４時間）。Ｄｄｅ保護基を除去し（Ｄｄｅ－脱保護）、その後、カップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）を反復して繰り返すことによって、配列の構築を継続した。末端アセチル化ステップ（末端アセチル化）によって、全構築体を完結させた。ＴＦＡ／ＥＤＴ／水／ＴＩＰＳ（９４／２．５／２．５／１、８ｍｌ）を用いて、樹脂を完全な樹脂切断（切断方法Ｂ）に５時間供した。得られた残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で１５から４５％のＢ、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　ＲＰ－Ｃ１８　３０×１５０ｍｍ）に供し、Ｃ末端がシステインのペプチド（４３．０３ｍｇ、９．１μｍｏｌ、９．１％）を得た。それのうち２６．４ｍｇ（５．６μｍｏｌ）および２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［４－（｛３－［（３－｛［３－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－ピロール－１－イル）－プロピオニル］－メチル－アミノ｝－プロピル）－メチル－アミノ］－プロピル｝－メチル－カルバモイル）－２－イソプロピル－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸（５７）（５ｍｇ、５．６μｍｏｌ、１当量）をＤＭＳＯ（５００μｌ）中に溶解した。この混合物に、微量のＤＩＰＥＡを添加して、ｐＨ値を７．５に調整した。２４時間後、溶液をＨＰＬＣ精製（３０分で２０から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（３．２５ｍｇ、０．６μｍｏｌ、１０．７％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．９分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１４０４．６０（［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$、計算値１４０４．９１）。$C_{257}H_{435}N_{59}O_{77}S$（ＭＷ＝５６１５．６２）。

【０６５０】

［実施例２０］

１２０６－グルタル－Ｔｔｄｓ３－Ａｓｎ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ｐｒｏ－Ａｓｎ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｇｌｙ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｌｙｓ－Ｖａｌ－Ａｌａ－Ａｒｇ－Ｔｈｒ－ＧＡＢＡ－Ｔｔｄｓ－（ε－Ｌｙｓ－ＮＨ２）－ＤＯＴＡ（２４）

【化１２０】



(24)

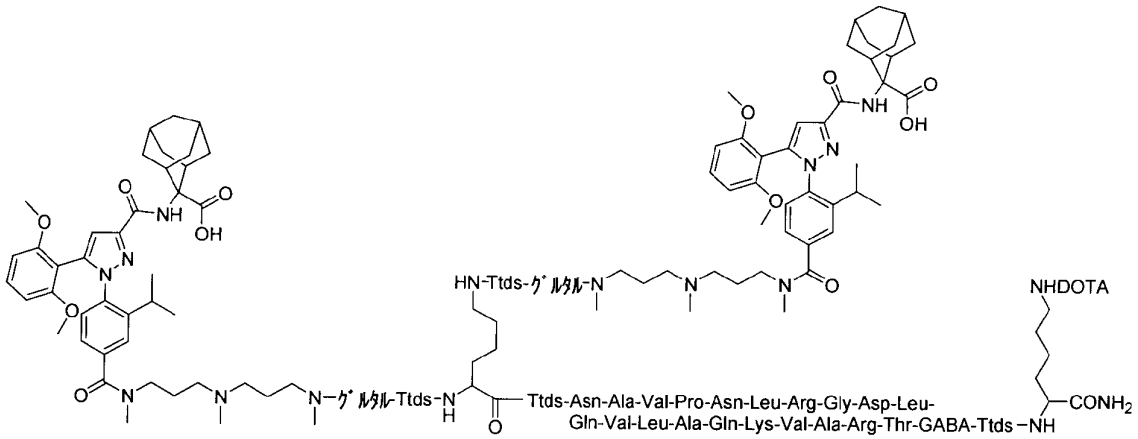
化合物の合成の初期ステップを、自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って実施した。Ｒｉｎｋアミド樹脂（ＣＭ、初期装填０．２４ｍｍｏｌ／ｇ／１００μｍｏｌ）にＤｄｅ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨを導入し（樹脂装填）、それのＦｍｏｃ基を除去した。次いで、ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ（（１７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、３当量）、予備活性化および溶解性の向上のために、ＨＡＴＵ溶液（０．７５ｍｌ、３当量）およびＤＩＰＥＡ溶液（０．７ｍｌ、６当量）中に直接溶解したもの）をリシン側鎖にカップリングさせた（４時間）。Ｄｄｅ保護基を除去し（Ｄｄｅ－脱保護）、その後、カップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）を反復して繰り返すことによって、配列の構築を継続した。最後のカップリングの前に樹脂を分割し、続くステップは２５μｍｏｌの樹脂を用いて実施した。この樹脂（２５８ｍｇ、２５μｍｏｌ）に、２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（３４．２４ｍｇ、３７．２μｍｏｌ、１．５当量）、ＨＯＡｔ（５．１ｍｇ、３７．２μｍｏｌ、１．５当量）、ＤＩＰＥＡ（６２．５μｌ、６３μｍｏｌ、２．５当量）およびＤＩＣ（５．３μｌ、３４．２μｍｏｌ、１．５当量）のＮＭＰ／ＤＣＭ（１／１、３ｍｌ）中混合物を、５分の予備活性化時間の後に添加した。２４時間後、樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、５×１分）で洗浄し、完全な樹脂切断（切断方法Ｂ）に４時間供した。得られた残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から４５％のＢ、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　ＲＰ－Ｃ１８　３０×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（６．６６ｍｇ、２．８μｍｏｌ、１１．１％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．８分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１２０３．５９（［Ｍ＋４Ｈ］４＋、計算値１２０３．６７）。Ｃ２２２Ｈ３７５Ｎ５３Ｏ６４（ＭＷ＝４８１０．６７）。

【０６５１】

［実施例２１］

１２０６－グルタル－Ｔｔｄｓ－Ｌｙｓ（１２０６－グルタル－Ｔｔｄｓ）－Ｔｔｄｓ－Ａｓｎ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ｐｒｏ－Ａｓｎ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｇｌｙ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｌｙｓ－Ｖａｌ－Ａｌａ－Ａｒｇ－Ｔｈｒ－ＧＡＢＡ－Ｔｔｄｓ－（ε－Ｌｙｓ－ＮＨ２）－ＤＯＴＡ（２５）

【化１２１】



(25)

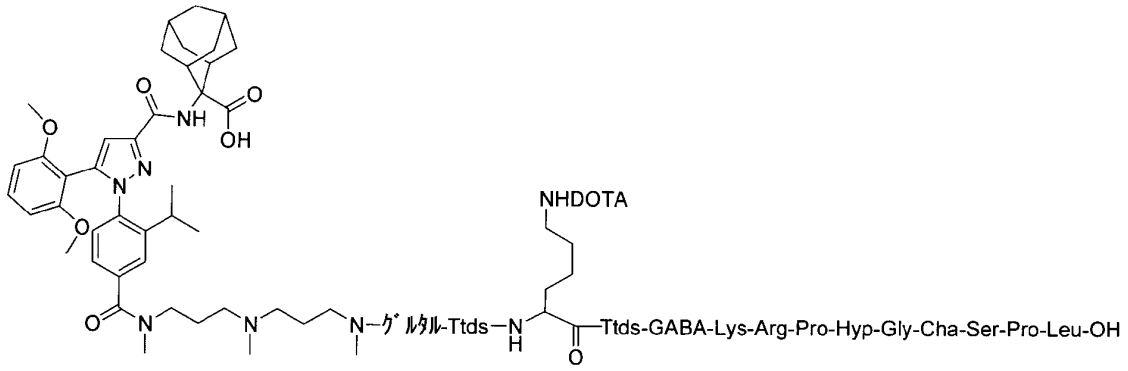
化合物の合成の初期ステップを、自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って実施した。Ｒｉｎｋアミド樹脂（ＣＭ、初期装填０．２４ｍｍｏｌ／ｇ／１００μｍｏｌ）にＤｄｅ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨを導入し（樹脂装填）、それのＦｍｏｃ基を除去した。次いで、ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ（（１７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、３当量）、予備活性化および溶解性の向上のために、ＨＡＴＵ溶液（０．７５ｍｌ、３当量）およびＤＩＰＥＡ溶液（０．７ｍｌ、６当量）中に直接溶解したもの）をリシン側鎖にカップリングさせた（４時間）。Ｄｄｅ保護基を除去し（Ｄｄｅ－脱保護）、その後、カップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）を反復して繰り返すことによって配列の構築を継続して、樹脂結合Ｈ－Ｔｔｄｓ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ｐｒｏ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｇｌｙ－Ａｓｐ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｖａｌ－Ａｌａ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３）ペプチドを得た。さらなる２回のカップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）の反復繰り返し（Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨおよびＦｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨ（Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨのカップリングを２回繰り返して、Ｎ末端リシンのαおよびεアミノ官能基の両方が確実に完全にアシル化されるようにした））を実施した。樹脂を分割し、続くステップは２５μｍｏｌの樹脂を用いて実施した。この樹脂（２６７ｍｇ、２５μｍｏｌ）に、２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（６８．４８ｍｇ、７５μｍｏｌ、３当量）、ＨＯＡｔ（１０．２ｍｇ、７５μｍｏｌ、３当量）、ＤＩＰＥＡ（２１．８μｌ、１２５μｍｏｌ、５当量）およびＤＩＣ（１０．６μｌ、７５μｍｏｌ、３当量）のＮＭＰ／ＤＣＭ（１／１、３ｍｌ）中混合物を、５分の予備活性化時間の後に添加した。２４時間後、樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、５×１分）で洗浄し、完全な樹脂切断（切断方法Ｂ）に４時間供した。得られた残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から４５％のＢ、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ＲＰ－Ｃ１８ ３０×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（８．１２ｍｇ、１．４μｍｏｌ、５．６％）を得た。ＨＰＬＣ：R_t＝５．２分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１４４５．４０（$[M+4H]^{4+}$、計算値１４４５．４７）。$C_{275}H_{449}N_{61}O_{73}$（ＭＷ＝５７７７．８７）。

【０６５２】

［実施例２２］

１２０６－グルタル－Ｔｔｄｓ－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ）－Ｔｔｄｓ－ＧＡＢＡ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｈｙｐ－Ｇｌｙ－Ｃｈａ－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－Ｌｅｕ－ＯＨ（２６）

【化１２２】



(26)

化合物の合成の初期ステップを、自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って実施した。予備装填されたＦｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＴＧ樹脂（初期装填０．２４ｍｍｏｌ／ｇ／１００μｍｏｌ）を使用した。カップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）を１１回反復して繰り返すことによって（Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｃｈａ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｈｙｐ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－ＧＡＢＡ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨ、Ｄｄｅ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ））、樹脂結合Ｄｄｅ－Ｌｙｓ－Ｔｔｄｓ－ＧＡＢＡ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｐｒｏ－Ｈｙｐ（ｔＢｕ）－Ｇｌｙ－Ｃｈａ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｒｏ－Ｌｅｕペプチドを得た。次いで、ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ（（１７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、３当量）、予備活性化および溶解性の向上のために、ＨＡＴＵ溶液（０．７５ｍｌ、３当量）およびＤＩＰＥＡ溶液（０．７ｍｌ、６当量）中に直接溶解したもの）を遊離Ｎ末端リシン側鎖にカップリングさせた（４時間）。Ｄｄｅ保護基を除去した（Ｄｄｅ－脱保護）。Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨを構築体にカップリングさせ、それのＦｍｏｃ基を除去した。樹脂を分割し、続くステップは２５μｍｏｌの樹脂を用いて実施した。この樹脂（５１０ｍｇ、２５μｍｏｌ）に、２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（２７．４ｍｇ、３０μｍｏｌ、１．２当量）、ＨＯＡｔ（４．２、３０μｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＰＥＡ（８．６μｌ、５０μｍｏｌ、２当量）およびＤＩＣ（４．６μｌ、３０μｍｏｌ、１．２当量）のＮＭＰ／ＤＣＭ（１／１、１ｍｌ）中混合物を、５分の予備活性化時間の後に添加した。２４時間後、さらなる２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（１３．７４ｍｇ、１０μｍｏｌ、０．４当量）、ＨＯＡｔ（２．０ｍｇ、１０μｍｏｌ、０．４当量）、ＤＩＰＥＡ（１．７μｌ、１０μｍｏｌ、０．４当量）およびＤＩＣ（４．６μｌ、３０μｍｏｌ、１．２当量）を添加した。２４時間後、樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、５×１分）で洗浄し、完全な樹脂切断（切断方法Ｂ）に４時間供した。得られた残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から４０％のＢ、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　ＲＰ－Ｃ１８　３０×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（１４．５９ｍｇ、４．９μｍｏｌ、１９．６％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝９９４．１０（［Ｍ＋３Ｈ］３＋、計算値９９３．８５）。Ｃ１４４Ｈ２３３Ｎ２９Ｏ３８（ＭＷ＝２９７８．５６

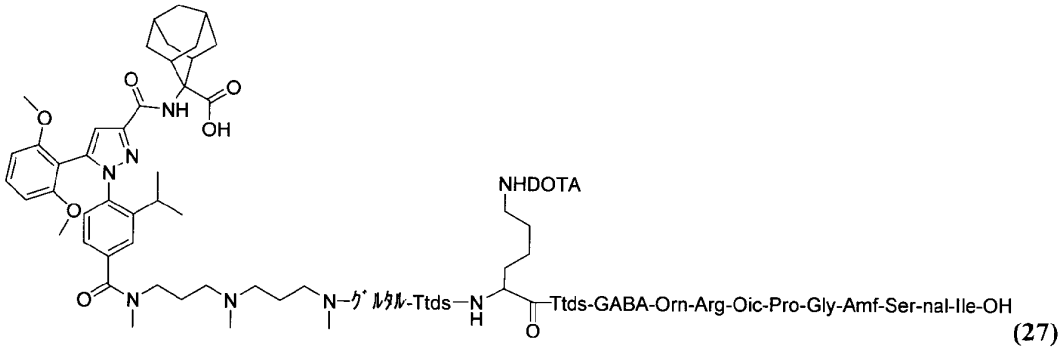
）。

【０６５３】

［実施例２３］

１２０６－グルタル－Ｔｔｄｓ－Ｌｙｓ（ＤＯＴＡ）－Ｔｔｄｓ－ＧＡＢＡ－Ｏｒｎ－Ａｒｇ－Ｏｉｃ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ａｍｆ－Ｓｅｒ－ｎａｌ－Ｉｌｅ－ＯＨ（２７）

【化１２３】



(27)

化合物の合成の初期ステップを、自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って実施した。予備装填されたＦｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＴＧ樹脂（初期装填０．２６ｍｍｏｌ／ｇ／１００μｍｏｌ）を使用した。カップリング（カップリング）およびＦｍｏｃ除去（Ｆｍｏｃ－脱保護）を１１回反復して繰り返すことによって（Ｆｍｏｃ－ｎａｌ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｍｆ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｏｉｃ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｏｒｎ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－ＧＡＢＡ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨ、Ｄｄｅ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ））、樹脂結合Ｄｄｅ－Ｌｙｓ－Ｔｔｄｓ－ＧＡＢＡ－Ｏｒｎ（Ｂｏｃ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｏｉｃ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ａｍｆ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－（Ｄ－２Ｎｉ）－ＩｌｅペプチドＤを得た。次いで、ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ（（１７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、３当量）、予備活性化および溶解性の向上のために、ＨＡＴＵ溶液（０．７５ｍｌ、３当量）およびＤＩＰＥＡ溶液（０．７ｍｌ、６当量）中に直接溶解したもの）をリシン側鎖にカップリングさせた（４時間）。Ｄｄｅ保護基を除去した（Ｄｄｅ－脱保護）。Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨを構築体にカップリングさせ、それのＦｍｏｃ基を除去した。樹脂を分割し、続くステップは２５μｍｏｌの樹脂を用いて実施した。この樹脂（５４３ｍｇ、２５μｍｏｌ）に、２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（２７．４ｍｇ、３０μｍｏｌ、１．２当量）、ＨＯＡｔ（４．２ｍｇ、３０μｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＰＥＡ（８．６μｌ、５０μｍｏｌ、２当量）およびＤＩＣ（４．６μｌ、３０μｍｏｌ、１．２当量）のＮＭＰ／ＤＣＭ（１／１、１ｍｌ）中混合物を、５分の予備活性化時間の後に添加した。２４後、さらなる２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（１３．７４ｍｇ、１０μｍｏｌ、０．４当量）、ＨＯＡｔ（２．０ｍｇ、１０μｍｏｌ、０．４当量）、ＤＩＰＥＡ（１．７μｌ、１０μｍｏｌ、０．４当量）およびＤＩＣ（４．６μｌ、３０μｍｏｌ、１．２当量）を添加した。２４時間後、樹脂をＤＭＦ（３ｍｌ、５×１分）で洗浄し、完全な樹脂切断（切断方法Ｂ）に４時間供した。得られた残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から４５％のＢ、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　ＲＰ－Ｃ１８　３０×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（１

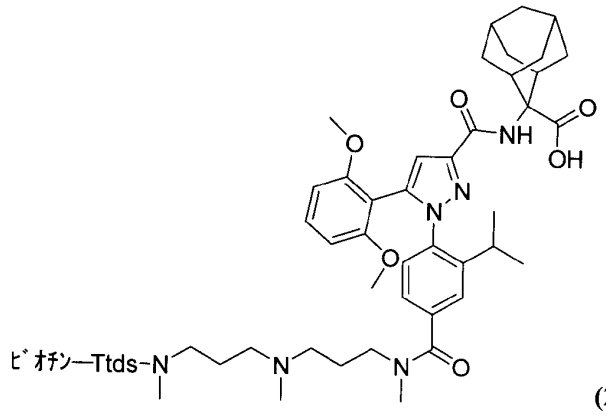
５．２８ｍｇ、４．９μｍｏｌ、１９．６％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．３分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１０３８．１（［Ｍ＋３Ｈ］３＋、計算値１０３７．９１）。Ｃ１５６Ｈ２３７Ｎ２９Ｏ３７（ＭＷ＝３１１０．７２）。

【０６５４】

［実施例２４］

１２０６－Ｔｔｄｓ－ビオチン（２８）

【化１２４】



(28)

化合物の合成の初期ステップを、自動化／半自動化固相合成の一般的手順に従って実施した。トリチル樹脂（ＰＳ、１００μｍｏｌ）にＦｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨを導入し（樹脂装填）、それのＦｍｏｃ基を除去した（Ｆｍｏｃ－脱保護）。ビオチンを樹脂にカップリングさせ、その後、樹脂を完全な樹脂切断（切断方法Ｂ）に１０分間供した。得られた残留物をＡＣＮ（１０ｍｌ）および水（１５ｍｌ）中に溶解し、凍結乾燥して４４ｍｇの粗生成物を得た。それ（２０ｍｇ、３６．６μｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（２００μｌ）中溶液および２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９）（２９．３ｍｇ、３６．６μｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（５００μｌ）中溶液を合わせた。ＨＯＡｔ（５．５ｍｇ、４０．３μｍｏｌ、１．１当量）、ＤＩＰＥＡ（１２．７μｌ、７３．２μｍｏｌ、２当量）およびＤＩＣ（６．２μｌ、４５μｍｏｌ、１．１当量）を混合物に添加した後、それを２４時間撹拌した。すべての揮発性物質を真空で除去した。残留物を、ＴＩＰＳ（５０μｌ）およびＴＦＡ（７５０μｌ）の混合物で１０分間処理した後、この溶液をＨＰＬＣ 精製（３０分で２５から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ ＰＬＲＰ－Ｓ ２５×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（２０．４５ｍｇ、１６．１μｍｏｌ、４３．９％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．２分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１２７１．５６（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１２７１．７０）。Ｃ６６Ｈ９８Ｎ１０Ｏ１３Ｓ（ＭＷ＝１２７１．６１）。

【０６５５】

［実施例２５］

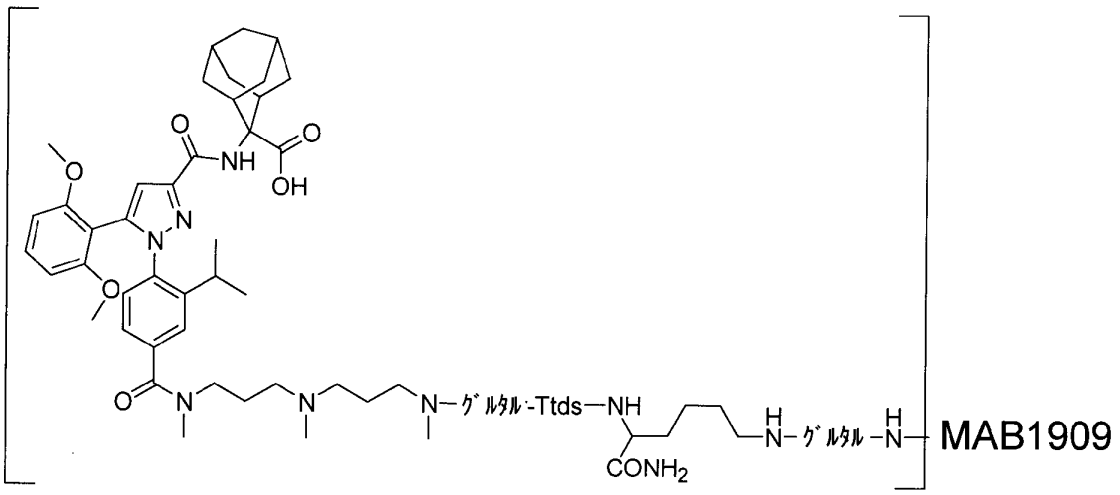
ＭＡＢ１９０９およびＭＡＢ３０３５への（６０）のコンジュゲーション

ＮＨＳ－エステル－活性化化合物は、かかる化合物をタンパク質に共有結合的にコンジュゲートするために広く使用されている（Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，２００８，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ）。ＮＨＳ－エステル－活性化化合物は、生理的条件から若干アルカリ性の条件（ｐＨ７．２～９）で、第一級アミン（Ｎ－末端およびリシンのε－アミノ基）と反応して安定したアミド結合を生じる。この反応は、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）を放出する。

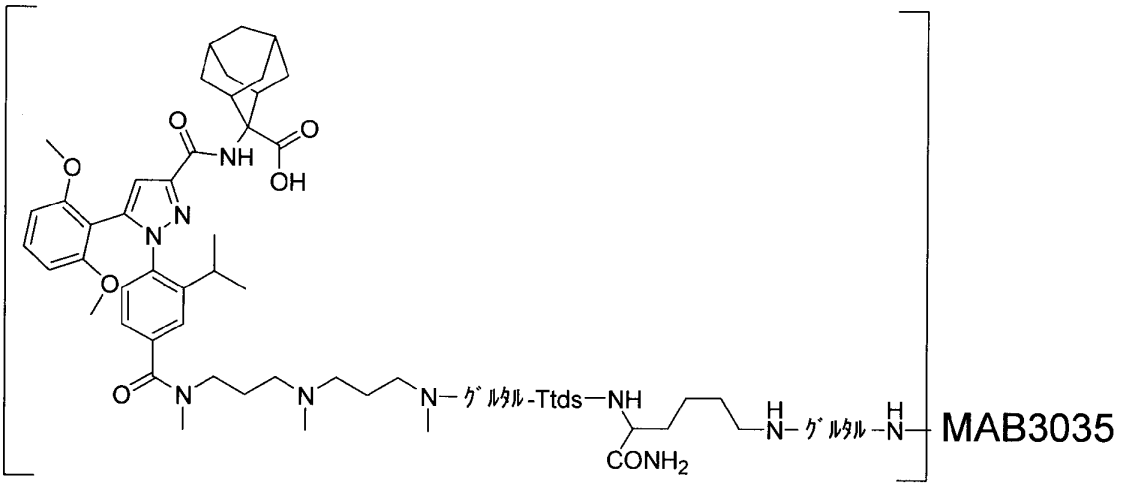
【０６５６】

コンジュゲーション反応は、１０４μｌの総容量で、室温で実施した。化合物（６０）をＤＭＳＯ中に溶解して、１ｍＭの溶液を得た。この溶液のうち４μｌ（４ｎｍｏｌ）を、６６７ｐｍｏｌの抗体（ＭＡＢ１９０９またはＭＡＢ３０３５）を含有するＰＢＳ１００μｌに添加した。反応混合物を、室温で穏やかにかき混ぜながら１時間インキュベーションした。ｐＨ７の１Ｍグリシン５μｌを添加することによって、反応を停止させた。このコンジュゲートを、繰り返し透析することによって（２０ＫＤａ　ＭＷＣＯ膜）精製した。

【化１２５】



(29)



(30)

【０６５７】

［実施例２５］

放射性リガンド結合アッセイＮＴＲ１

ＮＴＲ１に対する放射性標識を含む化合物の結合親和性を決定するため、放射性リガンド結合アッセイを実施した。放射性リガンドは、身体の細胞受容体系の診断用または研究向けの試験用に使用される放射性生化学物質である。インビボ系において、これは、多くの場合、放射性リガンドの結合部位への試験分子の結合の定量するために使用される。分子の親和性が高くなるほど、より多くの放射性リガンドが結合部位から置き換えられる。結合した放射性リガンドの量はシンチレーション計数により測定し、それによって定量することができる。このアッセイは、一般に、分子の受容体への結合定数を計算するために使

用される。この実施例は、本発明のコンジュゲートが高親和性でＮＴＲ１に結合することを示している。

【０６５８】

ＮＴＲ１放射性リガンド結合アッセイは、Ｖｉｔａ ｅｔ ａｌ．，ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ．，１９９３，３１７，１３９－１４２によるＣｅｒｅｐ （Ｃｅｌｌｅ ｌ’Ｅｖｅｓｃａｕｌｔ、Ｆｒａｎｃｅ；カタログ参照番号０１０９）によって実施した。ＮＴＲ１は組換えヒト受容体を発現するＣＨＯ細胞から調製し、０．０５ｎＭの１２５Ｉ－（Ｔｙｒ３－ニューロテンシン）および試験化合物の連続希釈液とインキュベーションした。４℃で６０分間インキュベーションし、洗浄して非結合のニューロテンシンを除去した後、結合放射活性をシンチレーション計数によって測定した。各試験化合物の結果をＩＣ５０濃度として示し、ＮＴＲ１に対する試験化合物の親和性の尺度とする。

【０６５９】

本発明による一部の化合物に対して実施したこのアッセイの結果を次の表５に示す。

【０６６０】

【表７】

表 5:放射性リガンド結合アッセイの結果

化合物	IC50 [nM]
(12)	2.5
(13)	2.2
(14)	2.4
(15)	4.7
(16)	0.14
(17)	0.32
(18)	2.7
(21)	10
(22)	9.1
(23)	6.7
(24)	9.9
(25)	7.5
(26)	6.5
(27)	17
(28)	1.2

【０６６１】

［実施例２６］

放射性リガンド結合アッセイＢ１Ｒ

Ｂ１Ｒに対する放射性標識を含む化合物の結合親和性を決定するために、放射性リガンド結合アッセイを実施した。放射性リガンドは、身体の細胞受容体系の診断用または研究向けの試験用に使用される放射性生化学物質である。インビボ系において、これは、多くの

場合、放射性リガンドの結合部位への試験分子の結合を定量するために使用される。分子の親和性が高くなるほど、より多くの放射性リガンドが結合部位から置き換えられる。結合した放射性リガンドの量は、シンチレーション計数により測定し、それによって定量することができる。このアッセイは、一般に、分子の受容体への結合定数を計算するために使用される。この実施例は、本発明の化合物が高親和性でＢ１Ｒに結合することを示している。

【０６６２】

Ｂ１Ｒ放射性リガンド結合アッセイは、（Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，１９９９，３７４，４２３－４３３）によるＣｅｒｅｐ（Ｃｅｌｌｅ ｌ’Ｅｖｅｓｃａｕｌｔ、Ｆｒａｎｃｅ；カタログ参照番号１１８９）によって実施した。Ｂ１Ｒは組換えヒト受容体を発現するＣＨＯ細胞から調製し、０．３５ｎＭの［^{3}Ｈ］ｄｅｓＡｒｇ^{10}－ＫＤおよび試験化合物の連続希釈液とインキュベーションした。４℃で６０分インキュベーションし、洗浄して非結合のリガンドを除去した後、結合放射活性をシンチレーション計数によって測定した。各試験化合物の結果を１００ｎＭの化合物濃度における結合放射活性の阻害の割合（％）として示し、Ｂ１Ｒに対する試験化合物の親和性の尺度とする。

【０６６３】

本発明による一部のコンジュゲートについて実施したこのアッセイの結果を次の表６に示す。

【０６６４】

【表８】

表 6:放射性リガンド結合アッセイの結果

化合物	阻害 [100nM における、%]
(26)	20
(27)	17

【０６６５】

［実施例２７］

機能性Ｃａ$^{2+}$移行アッセイ

Ｃａ$^{2+}$イオンは、通常、細胞のサイトゾルにナノモルのレベルで維持されており、多数のシグナル伝達経路において二次伝達物質として作用する。ニューロテンシン受容体をはじめとする多くのＧＰＣＲは結合してカルシウムイオンシグナル伝達を誘導し、多くの主要な細胞アッセイは、ＧＰＣＲ活性化の機能的読み出しとして細胞内カルシウムイオン濃度の測定を使用する。標準アッセイプロトコルにおけるカルシウムイオン濃度の変化は、細胞内のＣａ$^{2+}$イオン濃度の変化が生じた時に発光する蛍光色素を用いて容易に検出することができる。これらの応答の一時的な性質を前提として、それらは、多くの場合、「注入し読み取る」能力を有する機械で読み取られる。本実施例は、本発明の化合物がＮＴＲ１発現細胞に対してアゴニスト活性を有していないことを示す。さらに、本実施例は、本発明のコンジュゲートがＮＴＲ１に結合し、さらに存在しているＮＴＲ１アゴニストの活性を阻害することを示す。

【０６６６】

ＨＴ２９またはＮＴＲ１を発現するＨＥＫ２９３細胞をトリプシン処理し、ブラックで水平な透明底９６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、Ａｍｓｔｅｒｄａｍ、Ｔｈｅ Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ）に１ウェル当たり６×１０^{5}細胞で播種した。３７℃および５％ＣＯ$_{2}$で２４時間インキュベーションした後、細胞を洗浄緩衝液（１３０ｍＭ ＮａＣｌ、５ｍＭ ＫＣｌ、１０ｍＭ Ｈｅｐｅｓ、２ｍＭ ＣａＣｌ$_{2}$、１０ｍＭ グルコース、ｐＨ

７．４）で２回洗浄し、３７℃および５％CO_2で１時間、１００μｌのＣａ５色素（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ、Ｂｉｂｅｒａｃｈ、Ｇｅｒｍａｎｙ）を入れた。アゴニストアッセイにおいて、アゴニスト性物質の連続希釈液を色素を入れた細胞に添加し、蛍光シグナルの変化は、ＦｌｅｘＳｔａｔｉｏｎ　ＩＩ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ、Ｂｉｂｅｒａｃｈ、Ｇｅｒｍａｎｙ）を使用して約９０秒間連続的に記録した。対照として洗浄緩衝液の添加を使用した。こうして、各化合物のＥＣ５０濃度を計算し、物質の有効性についての測定値を得た。アンタゴニストアッセイにおいて、１００μｌのＣａ５色素を入れた細胞を、３０分間、アンタゴニスト性物質の連続希釈液で予備インキュベートした後、ＥＣ８０濃度のアゴニストを細胞に添加し、蛍光シグナルの変化を約９０秒間連続的に記録した。こうして、ＩＣ５０濃度を各化合物について計算し、ＮＴＲ１における化合物の阻害活性に関する測定値を得た。

【０６６７】

フルオレセイン含有コンジュゲート（１９）の自家蛍光は、Ｃａ５－色素の蛍光によって干渉を受けた。したがって、このコンジュゲートに関してＩＣ５０またはＥＣ５０値は決定することができなかった。

【０６６８】

高活性なＮＴＲ１アゴニストおよびアンタゴニストを単一のコンジュゲート（例えば（１６）および（１７））中に併せ持つコンジュゲートは、釣鐘型ＥＣ５０曲線を示した。これによって、コンジュゲートのアンタゴニスト性だけでなくアゴニスト性も活性であることが確認される。ＥＣ５０は、曲線（図２）の上向き部分を使用して決定した。

【０６６９】

本発明による一部のコンジュゲートについて実施したこのアッセイの結果を次の表７に示す。

【０６７０】

【表９】

表 7:機能性 Ca2+動員アッセイの結果

化合物	アンタゴニスト効果 IC50 [nM]	アゴニスト効果 EC50 [nM]
(12)	2.5	> 50 000
(13)	6.1	> 50 000
(14)	2.3	> 50 000
(15)	2.3	> 50 000
(16)	3.8	4*
(17)	3.4	7*
(18)	3.8	> 50 000
(19)	n.d.	n.d.
(20)	32	> 50 000
(21)	18	> 50 000
(22)	21	> 50 000
(23)	15	> 50 000
(24)	38	> 50 000
(25)	12	> 50 000
(30)	1.0	> 50 000
(29)	3.3	> 50 000
(26)	38	> 50 000
(27)	19	> 50 000
(28)	10	> 50 000

*釣鐘型曲線

【０６７１】

［実施例２８］

競合的αｖβ６－インテグリン結合アッセイ

ＴＧＦβ１のトランスフォーミングの潜在関連ペプチド（ＬＡＰ）は、αｖβ６－インテグリンの天然リガンドである。αｖβ６－インテグリンに競合的に結合するコンジュゲートのＩＣ５０を決定するために、マイクロタイタープレートをＬＡＰでコーティングした。競合するコンジュゲートの存在下でのＬＡＰコーティングプレートへのαｖβ６－インテグリンの結合を、抗αｖβ６－インテグリン抗体を用いて検出した。

【０６７２】

９６ウェルのＭａｘＳｏｒｂプレート（Ｎｕｎｃ）を、０．３μｇ／ｍｌのＬＡＰ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｃａｔ番号２４６－ＬＰ）を含むコーティング用緩衝液（１５ｍＭ

Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$、３５ｍＭ　ＮａＨＣＯ$_3$、ｐＨ９．６）５０μｌ／ウェルで一晩コーティングした。プレートを洗浄緩衝液（１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、１ｍＭ　ＣａＣｌ$_2$、１ｍＭ　ＭｇＣｌ$_2$、０．１％ＢＳＡ、２５ｍＭトリス　ｐＨ７．５）で３回洗浄し、１００μｌ／ウェルのブロッキング緩衝液（ＰＢＳ中３％ＢＳＡ、０．１％Ｔｗｅｅｎ２０）で少なくとも１時間ブロッキングした。次いでプレートを洗浄緩衝液で３回洗浄した。化合物の連続１／３希釈液を洗浄緩衝液中で調製した。次いで、２５μｌの各希釈液、２５μｌの洗浄緩衝液および２５μｌのαｖβ６－インテグリン（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｃａｔ番号３８１７－ＡＶ、洗浄緩衝液中１．５μｇ／ｍｌ）を、ＬＡＰコーティングおよびブロッキングされたマイクロタイタープレートの各ウェルに施した。プレートを室温で１時間インキュベーションし、洗浄緩衝液で３回洗浄した後に、５０μｌ／ウェルの抗αｖβ６－インテグリン抗体（Ｍｅｒｃｋ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、Ｃａｔ番号ＭＡＢ１９７８、洗浄緩衝液中１：１０００）を添加した。プレートを再び室温で１時間インキュベーションし、洗浄緩衝液で３回洗浄した後に、５０μｌ／ウェルの二次ＨＲＰ標識抗マウスＩｇＧ抗体（Ｓｉｇｍａ、Ｃａｔ番号Ａ－５９０６、洗浄緩衝液中で１：２０００に希釈したもの）を添加した。プレートを室温で１時間インキュベーションし、洗浄緩衝液で３回洗浄した。次いで５０μｌ／ウェルのＴＭＢ溶液（Ｓｅｒａｍｕｎ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃａ　ＧｍｂＨ）を施し、その結果生じたＨＲＰによるＴＭＢの発色の変化を光度測定によって検出した。本発明による一部のコンジュゲートについて実施したこのアッセイの結果を次の表８に示す。

【０６７３】

【表１０】

表 8:競合的 αvβ6-インテグリン結合アッセイの結果

化合物	IC50 [nM]
(21)	120
(22)	130
(23)	59
(24)	130
(25)	270

【０６７４】

［実施例２９］

細胞毒性アッセイ

コンジュゲート（２０）中の細胞毒性エフェクターの有効性を決定するために、市販の細胞毒性アッセイを使用してパクリタキセルの細胞毒性をコンジュゲート（２０）の細胞毒性と比較した。

【０６７５】

細胞毒性アッセイ（Ｒｏｃｈｅ、Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃｉｔｙ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　ＬＤＨ、キット、Ｃａｔ番号１１６４４７９３００１）は、損傷した細胞から放出される細胞質酵素の活性を測定することに基づいている。幾つかの酵素－放出アッセイが記載されてきた（例えば、アルカリおよび酸性ホスファターゼに関するもの）が、これらのアッセイの多くは、（ｉ）多くの種類の細胞に存在する内在性酵素の量が少ないこと、および（ｉｉ）酵素活性を定量するのに手の込んだ動力学アッセイが必要とされることによって制約を受けている。対照的に、乳酸脱水素酵素（ＬＤＨ）は、すべての細胞に存在する安定した細胞質酵素である。ＬＤＨは、原形質膜が損傷を受けると細胞培養上清中に速やかに放出される。培養上清を回収し、細胞をそれから除去する。この無細胞上清を、キットからの

基質混合物とインキュベーションする。ＬＤＨの活性は共役酵素反応において決定し、この反応の間に、テトラゾリウム塩ＩＮＴがホルマザンに還元される。このホルマザン色素は、水溶性であり、およそ５００ｎｍで広い吸収極大を有することから、アッセイが容易である。アッセイの間に、培養上清中のＬＤＨ酵素活性は、死細胞（または原形質膜が損傷した細胞）の数が増加するにつれて増大する。上清のＬＤＨ活性の増大は、経時的に形成されるホルマザンの量と直接相関している。

【０６７６】

アッセイは、製造業者の指示書に従って実施した。簡潔に述べると、ＨＴ２９細胞をトリプシン処理し、９６ウェルプレートに１ウェル当たり４０００から１００００細胞で播種した。３７℃および５％CO_2で２０時間インキュベーションした後、コンジュゲートを細胞に添加した。最終ＤＭＳＯ濃度は、０．７％以下であった。細胞を３７℃および５％CO_2で４８時間インキュベーションし、その後、細胞培養上清を回収して、ＬＤＨアッセイにかけた。細胞からの上清を、０％の細胞毒性に相当する陰性対照としての役割を果たす、０．７％ＤＭＳＯだけで処理した。０．７％ＤＭＳＯだけで処理した細胞からの上清を、１００％の細胞毒性に相当する陽性対照としての役割を果たす、２％Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘ１００を使用して溶解した。２０％の細胞毒性を生じる、本発明による一部のコンジュゲートの化合物濃度を表９に報告する。

【０６７７】

【表１１】

表 9:細胞毒性アッセイの結果

化合物	細胞毒性 20%における濃度[μM]
パクリタキセル	70
(20)	18

【０６７８】

［実施例３０］

抗体滴定アッセイ

ＭＡＢ１９０９、（２９）、ＭＡＢ３０３５および（３０）の結合活性を決定するために、これらの抗体および抗体コンジュゲートを、抗原でコーティングしたマイクロタイタープレート上に滴定した。

【０６７９】

ＭＡＢ１９０９および（２９）：

９６ウェルのＰｏｌｙＳｏｒｂプレート（Ｎｕｎｃ）を、フィブロネクチンドメイン５、Ａ１、Ａ２、Ａ３、Ａ４、Ｂ、ＣおよびＤを含む１０μｇ／ｍＬの組換えテネイシン（Ｔｒｅｎｚｙｍｅ、プロジェクト番号１６７８）を含むコーティング用緩衝液（１５ｍＭ Na_2CO_3、３５ｍＭ $NaHCO_3$、ｐＨ９．６）５０μｌで、室温で２時間コーティングした。プレートを洗浄緩衝液（０．１％Ｔｗｅｅｎ２０を有するＰＢＳ）で３回洗浄し、１００μｌ／ウェルのブロッキング緩衝液（ＰＢＳ中１０％ＦＣＳ、０．１％Ｔｗｅｅｎ２０）で少なくとも１時間ブロッキングした。次いでプレートを洗浄緩衝液で３回洗浄した。ＭＡＢ１９０９または（２９）の連続１／２希釈液を洗浄緩衝液中で調製した。次いで５０μｌ／ウェルの各希釈液を、テネイシンコーティングおよびブロッキングされたマイクロタイタープレートに施した。プレートを室温で１時間インキュベーションし、洗浄緩衝液で３回洗浄した後に、５０μｌ／ウェルのＨＲＰ標識抗マウスＩｇＧ抗体（Ｓｉｇｍａ、Ｃａｔ番号Ａ－５９０６、洗浄緩衝液中で１：２０００に希釈したもの）を施した。プレートを室温で１時間インキュベーションし、洗浄緩衝液で３回洗浄した。次

いで５０μｌ／ウェルのＴＭＢ溶液（Ｓｅｒａｍｕｎ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃａ　ＧｍｂＨ）を施し、その結果生じたＨＲＰによるＴＭＢの発色の変化を光度測定によって検出した。選択したコンジュゲートに関する滴定曲線を図３に示す。

【０６８０】

ＭＡＢ３０３５および（３０）：

９６ウェルのＰｏｌｙＳｏｒｂプレート（Ｎｕｎｃ）に、１．２５μｇ／ｍＬの組換えＥｐｈＡ２（Ｃｅｌｏｎｉｃ、Ｃａｔ番号：１３９２６－Ｈ２０Ｂ１）を含むコーティング用緩衝液（１５ｍＭ　Na_2CO_3、３５ｍＭ　$NaHCO_3$、ｐＨ９．６）５０μｌ／ウェルで、室温で２時間コーティングした。プレートを洗浄緩衝液（２５ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１７５ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　$CaCl_2$、０．１％Ｔｗｅｅｎ８０）で３回洗浄し、１００μｌ／ウェルのブロッキング緩衝液（２５ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１７５ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＣａＣｌ2、０．１％Ｔｗｅｅｎ８０、２％Ｂａｃｔｏ　Ｙｅａｓｔ　Ｅｘｔｒａｃｔ、３％ＢＳＡ）で少なくとも１時間ブロッキングした。次いでプレートを洗浄緩衝液で３回洗浄した。ＭＡＢ３０３５または（３０）の連続１／２希釈液を洗浄緩衝液中で調製した。次いで５０μｌ／ウェルの各希釈液を、ＥｐｈＡ２コーティングおよびブロッキングされたマイクロタイタープレートに施した。プレートを室温で１時間インキュベーションし、洗浄緩衝液で３回洗浄した後に、５０μｌ／ウェルのＨＲＰ標識抗マウスＩｇＧ抗体（Ｓｉｇｍａ、Ｃａｔ番号Ａ－５９０６、洗浄緩衝液中で１：２０００に希釈したもの）を施した。プレートを室温で１時間インキュベーションし、洗浄緩衝液で３回洗浄した。次いで５０μｌ／ウェルのＴＭＢ溶液（Ｓｅｒａｍｕｎ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃａ　ＧｍｂＨ）を施し、その結果生じたＨＲＰによるＴＭＢの発色の変化を光度測定によって検出した。選択したコンジュゲートに関する滴定曲線を図４に示す。

【０６８１】

図３および４から理解できるように、第１の標的化成分として式（１）の化合物を、および第２の標的化成分として表示した抗体成分を含む本発明のコンジュゲートの結合特性は、前記抗体成分が単独で使用された時、すなわち、第１の標的化成分にコンジュゲートしていない時の前記抗体成分の結合特性と相違がなかった。

【０６８２】

［実施例３１］

選択化合物の^{111}Ｉｎ標識化

診断活性薬または治療活性薬として機能するためには、化合物を放射性同位体で標識化する必要がある。標識化の手順は、本発明の放射性標識化合物の高放射化学的収率および高純度を確保するために適切であることが必要である。この実施例は、本発明の化合物が放射性標識に適切であり、高放射化学的収率および高純度で標識化することができることを示している。

【０６８３】

式（ＩＩＩａ）、（１３）、（１５）、（１８）および（２２）の化合物１．６ｎｍｏｌを緩衝液（１Ｍ酢酸アンモニウム、ｐＨ５）に溶解させ、５０ＭＢｑの^{111}Ｉｎ（０．０４ＭのＨＣｌに溶解させたもの）と混合した。この混合物を１０～２０分間７０～９５℃に加熱した。冷却後、標識化はＨＰＬＣによって分析した。ＨＰＬＣについては、標識溶液は、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｋｉｎｅｔｅｘ　Ｃ１８カラムを用いて分析した。勾配Ａ：ＭｅＣＮ、０．１％ＴＦＡ、勾配Ｂ：H_2O、０．１％ＴＦＡ、流速０．８ｍｌ／ｍｉｎ；検出器：ＮａＩ（Ｒａｙｔｅｓｔ）、ＤＡＤ　２５４ｎｍ。標識生成物の保持時間：９．５～９．９ｍｉｎ。

【０６８４】

放射化学的収率は≧９０％であり、放射化学的純度は≧８５％であり、比放射能：３０ＭＢｑ／ｎｍｏｌ。

【０６８５】

［実施例３２］

画像処理試験および生体内分布試験

放射性標識化合物は、ＳＰＥＣＴおよびＰＥＴなどの画像診断法によって検出することができる。さらに、こうした技術によって取得されるデータは、本発明の放射性標識化合物を注射した動物から調製された、個々の器官に含まれている放射活性を直接測定することによって確認することができる。したがって、放射性標識化合物の生体内分布を決定し分析することができる。この実施例は、本発明の化合物が腫瘍の画像診断および治療的処置に適切な生体内分布を示すことを示している。

【０６８６】

動物実験はすべてドイツの動物愛護法に従って実施した。メスのＳＷＩＳＳ系ヌードマウス（Ｃｒｌ：ＮＵ（Ｉｃｏ）－Ｆｏｘｎ１ｎｕ；Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ、Ｓｕｌｚｆｅｌｄ、Ｇｅｒｍａｎｙ）において、γ線源（２Ｇｙ、６０Ｃｏ、ＢｉｏＭｅｐ、Ｂｒｅｔｅｎｉｅｒｅｓ、Ｆｒａｎｃｅ）を用いた全身照射から２４～７２時間後、１×１０７個のＨＴ－２９細胞を右の脇腹に接種した。腫瘍が目に見えるようになった時に（１４から２１日後）、マウスに、尾部静脈を介して静脈内に投与された５～１０ＭＢｑの１１１Ｉｎ－標識した（ＩＩＩａ）、（１３）、（１５）、（１８）または（２２）を投与した。画像は、ＮａｎｏＳＰＥＣＴ／ＣＴシステム（ＢｉｏＳｃａｎ　Ｌｔｄ．、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ、ＵＳＡ）で取得した。ＳＰＥＣＴとＣＴのデータの連結は、ソフトウェアのＯｓｉｒｉＸ　Ｉｍａｇｉｎｇ　Ｓｏｆｔｗａｒｅで実施した。

【０６８７】

選択した化合物に関する画像診断の試験結果を図１４ＡおよびＢに示す。図１４ＡおよびＢから理解できるように、第１の標的化成分としての式（４）の化合物ならびに第２の標的化成分を含む本発明のコンジュゲート（Ｂ～Ｅ）は、第１の標的化成分のみを含む化合物（Ａ）と同等であるように、ＮＴＲ１を発現する腫瘍中に蓄積する。

【０６８８】

実施例第ＩＩ部

本出願および以下の実施例において使用されている略語は、特に以下のとおりである：

５－ＨＴは５－ヒドロキシトリプタミンを意味する
５－ＨＴ１Ａは５－ヒドロキシトリプタミン受容体１Ａを意味する
５－ＨＴ１Ｂは５－ヒドロキシトリプタミン受容体１Ｂを意味する
５－ＨＴ２Ａは５－ヒドロキシトリプタミン受容体２Ａを意味する
５－ＨＴ２Ｂは５－ヒドロキシトリプタミン受容体２Ｂを意味する
５－ＨＴ－３は５－ヒドロキシトリプタミンチャネル３を意味する
５－ＨＴ５ａは５－ヒドロキシトリプタミン受容体５ａを意味する
５－ＨＴ６は５－ヒドロキシトリプタミン受容体６を意味する
５－ＨＴ７は５－ヒドロキシトリプタミン受容体７を意味する
％ＩＤ／ｇはグラム当たりの注射用量パーセントを意味する
Ａ１はアデノシン受容体１を意味する
Ａ２Ａはアデノシン受容体２Ａを意味する
Ａ３はアデノシン受容体３を意味する
アルファ１はアルファ１アドレナリン受容体を意味する
アルファ２はアルファ２アドレナリン受容体を意味する
ＡＣＮはアセトニトリルを意味する
Ａｈｘは６－アミノヘキサン酸を意味する
ａｍｕは原子質量単位を意味する
ａｑ．は水性を意味する
ＡＴ１はアンギオテンシン受容体１を意味する
Ｂ２はブラジキニン受容体２を意味する
ベータ１はベータ１アドレナリン受容体を意味する
ベータ２はベータ２アドレナリン受容体を意味する
ＢＳＡはウシ血清アルブミンを意味する
ＢＺＤはベンゾジアゼピンを意味する

ＣＢ１はカンナビノイド受容体１を意味する
ＣＣＫ１はコレシストキニン受容体１を意味する
ＣＣＲ１はＣ－Ｃケモカインレセプター１型を意味する
ＣＨＯはチャイニーズハムスター卵巣を意味する
ＣＴはコンピュータ断層撮影を意味する
ＣＸＣＲ２はＣ－Ｘ－Ｃケモカインレセプター２型を意味する
Ｄ１はドーパミン受容体１を意味する
Ｄ２Ｓはドーパミン受容体２Ｓを意味する
ＤＣＭはジクロロメタンを意味する
デルタ２はデルタ２オピオイド受容体を意味する
ＤＦＯはＮ’－｛５－［アセチル（ヒドロキシ）アミノ］ペンチル｝－Ｎ－［５－（｛４－［（５－アミノペンチル）（ヒドロキシ）アミノ］－４－オキソブタノイル｝アミノ）ペンチル］－Ｎ－ヒドロキシスクシンアミドを意味する
ＤＩＣはＮ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミドを意味する
ＤＩＰＥＡはジイソプロピルエチルアミンを意味する
ＤＯＴＡは１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸を意味する
ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨはトリ－ｔｅｒｔ－ブチル１，４，７，１０－テトラアザシクロ－ドデカン－１，４，７，１０－テトラアセテートを意味する
ＤＭＦはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを意味する
ＥＣ５０は半数興奮濃度を意味する
ＥＰ４はプロスタグランジンｅ受容体４型を意味する
ＥＴＡはエンドセリン受容体Ａを意味する
Et_2Oはジエチルエーテルを意味する
ＥｔＯＡｃは酢酸エチルを意味する
Ｆｍｏｃは９－フルオレニルメトキシカルボニルを意味する
ＧＡＢＡはガンマ－アミノ酪酸を意味する
ＧＡＬ２はガラニン受容体２を意味する
ＧＰＣＲはＧタンパク質共役型受容体を意味する
ｈは時間を意味する
Ｈ１はヒスタミン受容体１を意味する
Ｈ２はヒスタミン受容体２を意味する
ＨＡＴＵはＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを意味する
ＨＯＡｃは酢酸を意味する
ＨＯＡｔは１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾールを意味する
ＨＰＬＣは高速液体クロマトグラフィーを意味する
ＩＣ５０は半数阻害濃度を意味する
ｋａｐｐａはカッパオピオイド受容体を意味する
ＬＣ－ＭＳは質量分析法と組み合わせた高速液体クロマトグラフィーを意味する
ＬｉＯＨは水酸化リチウムを意味する
Ｍ１はムスカリン受容体１を意味する
Ｍ２はムスカリン受容体２を意味する
Ｍ３はムスカリン受容体３を意味する
ｍａｘ．は最大を意味する
ＭＣ４はメラノコルチン受容体４を意味する
ＭｅＯＨはメタノールを意味する
ｍｉｎは分を意味する
ＭＴ１はメラトニン受容体１を意味する
ＭＴＢＥはメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテルを意味する

ｍｕはミューオピオイド受容体を意味する
ＮａＨＣＯ３は炭酸水素ナトリウムを意味する
ＮａＣｌは塩化ナトリウムを意味する
Ｎａ２ＳＯ４は硫酸ナトリウムを意味する
ｎ．ｄ．は未検出を意味する
ＮＫ２はニューロキニン受容体２を意味する
ＮＫ３はニューロキニン受容体３を意味する
ＮＭＰは１－メチル－２－ピロリドンを意味する
ＮＯＤＡＧＡは１，４，７－トリアザシクロノナン，１－グルタル酸－４，７－酢酸を意味する
ＮＯＰはノシセプチン受容体を意味する
ＮＴはニューロテンシンを意味する
ＮＴＲ１はニューロテンシン受容体１を意味する
ＰＥＴは陽電子放出断層撮影を意味する
ｐｒｅｐ．は分取を意味する
ＰｙＢＯＰはベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリスピロリジノ－ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを意味する
ＲＬＢは放射性リガンド結合アッセイを意味する
ＲＰは逆相を意味する
ＲＴは室温を意味する
Ｒｔは保持時間を意味する
ｓａｔ．は飽和を意味する
ＳＰＥＣＴは単光子放出断層撮影を意味する
ｓｓｔはソマトスタチン受容体を意味する
ｔＢｕはｔｅｒｔ．ブチルを意味する
ＴＦＡはトリフルオロアセテートまたはトリフルオロ酢酸を意味する
ＴＩＰＳはトリイソプロピルシランを意味する
ＴＬＣは薄層クロマトグラフィーを意味する
ＴｔｄｓはＮ－（３－｛２－［２－（３－アミノ－プロポキシ）－エトキシ］－エトキシ｝－プロピル）－スクシンアミド酸を意味する
ＶＰＡＣ１は血管作動性腸管ポリペプチド受容体１を意味する
Ｙ１は神経ペプチドＹ受容体１を意味する
Ｙ２は神経ペプチドＹ受容体２を意味する
構造式または図面で使用されている
【化１２６】



は、官能化されている固体材料（固相合成樹脂）を示す。
【０６８９】
［実施例１］
材料および方法
材料および方法、ならびに一般的な方法を以下の実施例によってさらに説明する。
【０６９０】
溶媒：
溶媒は、さらなる精製を行うことなく規定の品質で使用した。アセトニトリル（勾配グレード、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）；ジクロロメタン（ＡｎａｌａＲ　Ｎｏｒｍａｐｕｒ、ＶＷＲ）；酢酸エチル（研究所試薬グレード、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ペプチド合成グレード、Ｂｉｏｓｏｌｖｅ）；１－

メチル－２－ピロリドン（バイオテクノロジーグレード、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）；１，４－ジオキサン（Ｅｍｐｌｕｒａ、Ｍｅｒｃｋ）；メタノール（ｐ．ａ．、Ｍｅｒｃｋ）。

【０６９１】

水：

Ｍｉｌｌｉ－Ｑ Ｐｌｕｓ、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅで脱塩されたもの。

【０６９２】

化学物質：

化学物質は文献手順に従って、もしくは文献手順と同様にして合成し、またはＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ－Ｆｌｕｋａ（Ｄｅｉｓｅｎｈｏｆｅｎ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ｂａｃｈｅｍ（Ｂｕｂｅｎｄｏｒｆ、Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）、ＶＷＲ（Ｄａｒｍｓｔａｄｔ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ（Ｓｔｒａｓｂｏｕｒｇ、Ｆｒａｎｃｅ）、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ（Ｍｅｒｃｋ Ｇｒｏｕｐ、Ｄａｒｍｓｔａｄｔ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ａｃｒｏｓ Ｏｒｇａｎｉｃｓ（ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ ｃｏｍｐａｎｙ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ＧｍｂＨ、Ｓｃｈｗｅｒｔｅ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ｉｒｉｓ Ｂｉｏｔｅｃｈ（Ｍａｒｋｔｒｅｄｗｉｔｚ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ａｍａｔｅｋ Ｃｈｅｍｉｃａｌ（Ｊｉａｎｇｓｕ、Ｃｈｉｎａ）、Ｒｏｔｈ（Ｋａｒｌｓｒｕｈｅ、Ｄｅｕｔｓｃｈｌａｎｄ）、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ（Ｃｈｉｃａｇｏ、ＵＳＡ）、Ｂｉｏｃｈｒｏｍ（Ｂｅｒｌｉｎ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ｐｅｐｔｅｃｈ（Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、ＭＡ、ＵＳＡ）、Ｓｙｎｔｈｅｔｅｃｈ（Ａｌｂａｎｙ、ＯＲ、ＵＳＡ）、Ｐｈａｒｍａｃｏｒｅ（Ｈｉｇｈ Ｐｏｉｎｔ、ＮＣ、ＵＳＡ）およびＡｎａｓｐｅｃ（Ｓａｎ Ｊｏｓｅ、ＣＡ、ＵＳＡ）あるいは他の会社から購入し、それ以上精製を行うことなく指定の品質で使用した。

【０６９３】

１７７Ｌｕ－［ＮＴ（８－１３）－Ｔｌｅ１２］はＤＯＴＡ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ｔｔｄｓ－Ａｒｇ８－Ａｒｇ９－Ｐｒｏ１０－Ｔｙｒ１１－Ｔｌｅ１２－Ｌｅｕ１３－ＯＨであり、この参考文献（”Ｆｍｏｃ Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ” Ｅｄｉｔｏｒｓ Ｗ．Ｃｈａｎ，Ｐ．Ｗｈｉｔｅ，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，ＵＳＡ２０００）において詳細に記載されている標準のＦｍｏｃ－固相ペプチド合成によって従って合成し、Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨはポリペプチドで市販されている（Ｓｔｒａｓｂｏｕｒｇ、Ｆｒａｎｃｅ）。

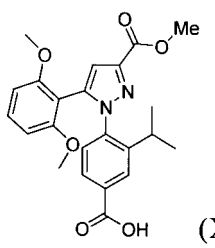
【０６９４】

ＳＲ－１４２９４８は（２－［（５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－｛４－［（３－ジメチルアミノ－プロピル）－メチル－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル）－アミノ］－アダマンタン－２－カルボン酸、＞９７％）であり、Ｔｏｃｒｉｓ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ（Ｂｒｉｓｔｏｌ、ＵＫ）から購入した。

【０６９５】

１－（４－カルボキシ－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸メチルエステル（Ｘ）は、ＵＳ５７２３４８３に開示されている文献手順に従って調製した。

【化１２７】



(X)

【０６９６】
細胞：
ＨＴ２９（Ｃａｔ．Ｎｏ．９１０７２２０１）はＥＣＡＣＣから購入し、Ｃａｐａｎ－１はＡＴＣＣ（Ｃａｔ　Ｎｏ．ＨＴＢ－７９）細胞から入手した。ヒト、マウスおよびラットＮＴＲ１を発現するＨＥＫ２９３細胞は、Ｔｒｅｎｚｙｍｅ（Ｋｏｎｓｔａｎｚ、Ｇｅｒｍａｎｙ）によって産生された。細胞は、ｐＥｘｏＩＮ２プラスミドベクター（図５を参照）によってコードされており、ユビキチンのＮ末端に結合されている赤血球凝集素エピトープ（ＨＡ）－タグ付きピューロマイシンＮ－アセチルトランスフェラーゼからなる発現系を使用して、安定的にトランスフェクトし、次いで、これをＮＴＲ１のＮ末端に結合させる。この系は、トランスフェクトされたタンパク質の効果的な発現を確実にする。安定した細胞株およびｐＥｘｏＩＮベクターの産生は、Ｍａｔｅｎｔｚｏｇｌｕ　ｅｔ　ａｌ．，ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，２００９，４６，２１－２８に記載されている。
【０６９７】
生化学アッセイおよび細胞系アッセイ用のＰｌａｓｔｉｃｗａｒｅはＶＷＲ（Ｄａｒｍｓｔａｄｔ、Ｇｅｒｍａｎｙ）から購入した。
【０６９８】
特に明記しない限り、濃度は容量パーセントで示す。
【０６９９】
ＨＰＬＣ／ＭＳ分析は、試料溶液５μｌを注射し、すべてのクロマトグラムに対して２段階の勾配を使用することにより実施した（５分間５～５０％のＢ、続いて２分間５０～１００％のＢ、Ａ：水中の０．０５％ＴＦＡおよびＢ：ＡＣＮ中の０．０５％ＴＦＡ）。ＲＰカラムは、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ製であった（Ｔｙｐｅ　Ｌｕｎａ　Ｃ－１８、３μｍ、５０×２．００ｍｍ、流速０．５ｍｌ、室温でのＨＰＬＣ）；質量分析計：ＴｈｅｒｍｏＦｉｎｎｉｇａｎ　Ａｄｖａｎｔａｇｅおよび／またはＬＣＱ　Ｃｌａｓｓｉｃ（共にイオントラップ）、ＥＳＩイオン化、ヘリウムをイオントラップにおける衝撃ガスとして利用した。Ｅｘｃａｌｉｂｕｒバージョン１．４をソフトウェアとして使用した。ＵＶ検出は、λ＝２３０ｎｍで実施した。保持時間（R_t）は十進法で示し（例えば、１．９分＝１分５４秒）、質量分析計での検出を示している。注入とＵＶ検出（ＨＰＬＣ）の間のむだ時間は０．４５分であり、ＵＶ検出と質量検出の間の遅延についてはクロマトグラムで修正された。質量分析計の精度は約±０．５ａｍｕであった。
【０７００】
分取ＨＰＬＣ：
分取ＨＰＬＣ分離は、個別の実施例に記載されているカラムおよび勾配を用いて実施した。勾配については、次の溶媒を使用した：
Ａ：H_2O中０．０５％ＴＦＡ
Ｂ：ＡＣＮ中０．０５％ＴＦＡ。
【０７０１】
直線バイナリ勾配をすべての分離において使用した。例えば：勾配が「３０分間で２０から６０％のＢ」と記載されている場合、これは、３０分以内に２０％のＢ（および８０％のＡ）から６０％のＢ（および４０％のＡ）までの直線勾配を意味する。流速はカラムサイズに依存する：それぞれ、カラム２５ｍｍ直径に関しては、流速は３０ｍｌ／ｍｉｎであり、カラム５０ｍｍ直径に関しては６０ｍｌ／ｍｉｎである。
【０７０２】
化合物はＡｕｔｏＮｏｍバージョン２．２を使用して命名した（Ｂｅｉｌｓｔｅｉｎ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎｓｓｙｓｔｅｍｅ　Ｃｏｐｙｒｉｇｈｔ（登録商標）１９８８－１９９８，Ｂｅｉｌｓｔｅｉｎ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔ　ｆｕｒ　Ｌｉｔｅｒａｔｕｒ　ｄｅｒ　Ｏｒｇａｎｉｓｃｈｅｎ　Ｃｈｅｍｉｅ　ｌｉｃｅｎｓｅｄ　ｔｏ　Ｂｅｉｌｓｔｅｉｎ　Ｃｈｅｍｉｅｄａｔｅｎ　ａｎｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ　ＧｍｂＨ）。好ましくは、キレート剤を含有する化合物の場合には、不必要に複雑な名称を回避するために、キレート剤は完全な系統名ではなくその一般に容認されている略語により呼称した。キレート剤の保護形

態を含有する化合物の場合には、括弧内の保護基の名前および数と一緒に対応するキレート剤の略語を使用するのが好ましい。例えば、キレート剤がＤＯＴＡである場合、分子名の略語ＤＯＴＡ－またはＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－は、ＤＯＴＡ成分またはその三級ｔｅｒｔ．ブチル保護形態は、そのカルボン酸基の１つによって分子の明示した位置に共有結合されていることを意味する。そのほとんどの場合、キレート剤のカルボン酸基は分子への結合に利用される。しかし、キレート剤がＤＦＯである場合、名称中の略語ＤＦＯ－は、ＤＦＯのアミノ基が分子の明示した位置に共有結合されていることを意味する。

【０７０３】

しかし、当業者には、キレート剤の官能基または原子が分子へのそれぞれの共有結合を形成することができることは容易に理解されよう。これらの規則は、本記述の実施例の部分で列挙されている化合物だけでなく、特許請求の範囲をはじめとするこれらの各部分および任意の部分にも適用される。

【０７０４】

化合物の調製：

本発明の化合物は、下記の方法を、有機合成化学の技術分野において公知の合成法または当業者には明らかであるようなその変更法と一緒に使用して合成することができる。好ましい方法としては、限定するものではないが、下記の方法が挙げられる。下記に引用したそれぞれの参考文献は、参照により本明細書に援用される。

【０７０５】

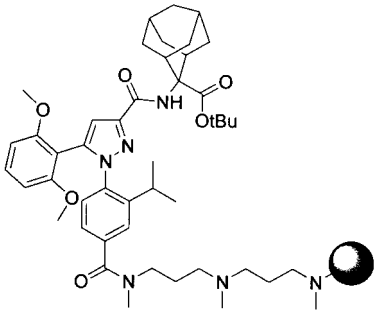
本発明の化合物の調製に関する特定の実施形態は、以下の実施例において提供される。別段の定めがない限り、すべての出発物質および試薬は標準の市販グレードであり、それ以上精製を行うことなく使用され、または慣用の方法によってこうした物質から容易に調製される。有機合成の当業者には、本開示を照らし合わせて、出発物質および反応条件が、本発明に包含される化合物を生産するために使用される追加のステップを含めて、変更することができることが理解されよう。

【０７０６】

［実施例２］

トリチル樹脂に結合している２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＸＶＩＩＩ）の合成

【化１２８】



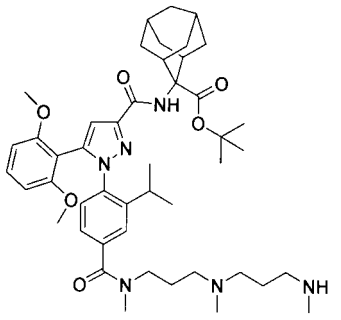
(XVIII)

Ａ．クロロトリチルポリスチレン樹脂のＮ，Ｎ－ビス［３－（メチルアミノ）－プロピル］メチルアミンの装填（図１１、ステップａ）

トリチルクロライドポリスチレン樹脂（初期装填１．８ｍｍｏｌ／ｇ、１．１１ｇ、２ｍｍｏｌ、１．０当量）を３０分間ＤＣＭ中で膨化させた。次いで、この樹脂にＤＣＭ（６．５ｍｌ）中のＮ，Ｎ－ビス［３－（メチルアミノ）－プロピル］メチルアミン（１．６ｍｌ、８ｍｍｏｌ、４当量）を加え、混合物を一晩振盪した。その後、樹脂をＤＭＦ、Ｄ

ＣＭおよびジエチルエーテル（５／３／１）で連続的に洗浄し、真空で乾燥させた。
【０７０７】
Ｂ．１－（４－カルボキシ－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸メチルエステルの結合（図１１、ステップｂ）
Ｎ，Ｎ－ビス［３－（メチルアミノ）－プロピル］メチルアミンを導入したトリチル樹脂（１ｇ、１．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を３０分間ＤＭＦ中で膨化させた。樹脂をＤＭＦ／ＤＩＰＥＡ（９／１）（残留物Ｎ，Ｎ－ビス［３－（メチルアミノ）－プロピル］メチルアミン塩酸塩を除去するため）およびＤＭＦ（３／３）で洗浄した。１－（４－カルボキシ－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸メチルエステル（Ｘ）（１．１５ｇ、２．７ｍｍｏｌ、１．５当量）［ＵＳ５７２３４８３で開示されているように調製したもの］、ＨＡＴＵ（１．０３ｇ、２．７ｍｍｏｌ、１．５当量）およびＤＩＰＥＡ（９３７μｌ、５．４ｍｍｏｌ、３当量）をＤＭＦ（１８ｍｌ）中に溶解し、１分間完全に混合した。活性化した構成成分を添加した後、樹脂を一晩振盪した。樹脂を洗浄し（ＤＭＦ５回、ＤＣＭ３回およびジエチルエーテル）、真空で乾燥させた。反応の完了は以下のように確認した：樹脂試料は、３０分間、安息香酸、ＨＡＴＵおよびＤＩＰＥＡ（１／１／２）のＤＭＦ溶液で処理した。ＤＭＦおよびＤＣＭで洗浄した後、ＴＦＡを樹脂に添加した。ＬＣ－ＭＳにおいて安息香酸Ｎ，Ｎ－ビス［３－（メチルアミノ）－プロピル］メチルアミドが存在しないことは、樹脂上に遊離アミノ画分が存在しないことを示し、したがって、１－（４－カルボキシ－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸メチルエステルのカップリングが完了している証拠を提供した。
【０７０８】
Ｃ．メチルエステルの加水分解（図１１、ステップｃ）
前述の樹脂（１．６４ｇ、１．７５ｍｍｏｌ、１．０当量）を、ジオキサン（３５ｍｌ）およびＬｉＯＨ水和物（６８９ｍｇ、１６ｍｍｏｌ、１０当量）の水（１２ｍｌ）溶液で一晩処理した。この手順を一回繰り返し、樹脂を水、ＤＭＦおよびＤＣＭ（３／３／３）で連続して洗浄し、真空乾燥させた。
【０７０９】
Ｄ．２－アミノ－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルのカップリング（図１１、ステップｄ）
前述の樹脂（０．７ｇ、０．７５ｍｍｏｌ、１．０当量）を３０分間ＤＭＦ中で膨化させた。その後、ＨＯＡｔ（１５３ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＤＩＣ（２３２μｌ、１．５ｍｍｏｌ、２．０当量）および２－アミノ－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９４２ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ、５．０当量）をＤＭＦおよびＤＣＭ（２：１）の混合物（６ｍｌ）中に溶解し、続いて樹脂に添加した。２．５時間後、さらなるＤＩＣ（２３２μｌ、１．５ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。樹脂を６０分間振盪させ、その後反応は完了した。次いで、樹脂をＤＭＦおよびＤＣＭ（３／３）で洗浄し、真空乾燥させた。
【０７１０】
［実施例３］
２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＸＩＸ）の合成

【化１２９】



(XIX)

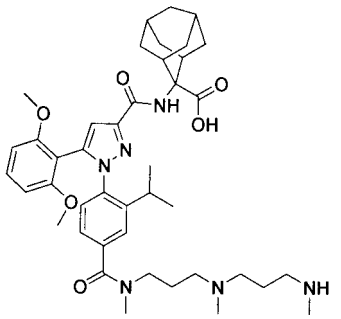
２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル樹脂（ＸＩＸ）（０．７ｇ、０．７５ｍｍｏｌ、１．０当量）をＴＦＡ、ＴＩＰＳおよびＤＣＭ（２／５／９３）の混合物で４回処理した。ＤＯＴＡ保護基の早期喪失を防ぐため、得られた溶液を直ちに緩衝水溶液（１０ｍｌ、ｐＨ＝８、１００ｍＭ　ＮＨ４（ＣＯ３）２）に注ぎ入れた。すべてのＤＣＭ緩衝混合液を合わせ、有機層はエバポレーションによって最小限に減じた。残りの水溶液にＡＣＮ（５ｍｌ）を添加し、混合物を凍結乾燥して８００ｍｇの粗生成物を得た。
残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で１５から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５ｘ１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（２１０ｍｇ、２６．３μｍｏｌ、３５．０％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．５分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝７９９．４（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値７９９．５）。Ｃ４６Ｈ６６Ｎ６Ｏ６（ＭＷ＝７９９．０５）。

【０７１１】

［実施例４］

２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸（ＩＩＩ）

【化１３０】



(III)

２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル樹脂（ＸＩＸ）（０．７ｇ、０．７５ｍｍｏｌ、１．０当量）は、２時間、ＴＦＡおよびＤＣＭ（１／４）の混合物で処理した。切断溶液を蒸発乾固し、７０９ｍｇの粗生成物を得た。

【０７１２】

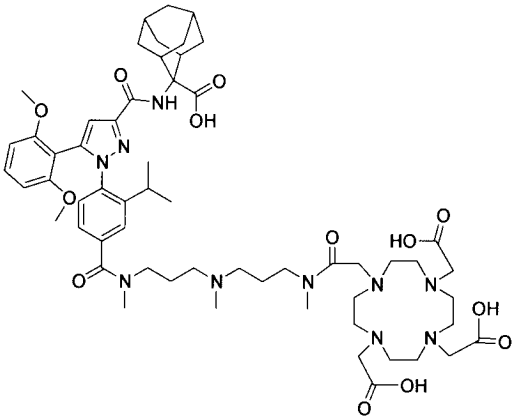
残留物をＨＰＬＣ（３０分で２０から５０％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５ｘ１５０ｍｍ）により精製し、表題化合物（１５５．５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、２８％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．７分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝７４３．４（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値７４２．４）。Ｃ４２Ｈ５７Ｎ６Ｏ６（ＭＷ＝７４１．９４）。

【０７１３】

［実施例５］

２－｛［１－｛４－［（３－｛［３－（ＤＯＴＡ－メチル－アミノ）－プロピル］－メチル－アミノ｝－プロピル）－メチル－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸（ＩＩＩａ）の合成

【化１３１】



(IIIa)

Ａ．１－｛４－［（３－｛［３－（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－メチル－アミノ）－プロピル］－メチル－アミノ｝－プロピル）－メチル－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸メチルエステル（ＸＩ）

ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ（５００ｍｇ、０．８７３ｍｍｏｌ、１．０当量）を乾燥ＤＭＦ（５ｍｌ）に溶解した。Ｎ，Ｎ’－ジメチル－Ｎ－（３－メチルアミノ－プロピル）－プロパン－１，３－ジアミン（３．５ｍｌ、１７．５ｍｍｏｌ、２０当量）およびＤＩＰＥＡ（０．３８９ｍｌ、２．２７ｍｍｏｌ、２．６当量）を添加した後、混合物を０℃まで冷却した。ＰｙＢＯＰ（５９０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１．３当量）を乾燥ＤＭＦ（５ｍｌ）に溶解させた。このＰｙＢＯＰ溶液の０．５ｍｌを、すべての溶液を添加するまで、反応混合物に５～１０分毎に添加した。１時間後、ＤＭＦを真空下で除去した。残りの残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ）に溶解させ、水（５×５ｍｌ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で脱水し、蒸発させ、１．０１ｇの粗製物質を得た。

【０７１４】

この粗製物質（１．０１ｇ、最大０．８７３ｍｍｏｌ）を乾燥ＤＭＦ（４ｍｌ）に溶解させた。個別のフラスコにおいて、１－（４－カルボキシ－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸メチルエステル（Ｘ）（４４５ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１．２当量）［ＵＳ５７２３４８３に開示されているように調製したもの］を乾燥ＤＭＦ（２．５ｍｌ）に溶解させた。ＨＡＴＵ（３９８ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＰＥＡ（０．３５９ｍｌ、２．１０ｍｍｏｌ、２．４当量）を連続して添加し、反応物を１０分間撹拌した。第１のステップからの溶解させた粗製物質（ＤＯＴＡ変性ジアミン）をこのＨＡＴＵ活性カルボン酸溶液に滴下して加えた。１時間後、さらなるＨＡＴＵ活性カルボン酸溶液を添加した［式（Ｘ）のカルボン酸（１０２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、０．２７当量）の乾燥ＤＭＦ（０．５ｍｌ）溶液、ＨＡＴＵ（９１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、０．２７当量）、ＤＩＰＥ

Ａ（０．０８２ｍｌ、０．４８ｍｍｏｌ、０．５５当量）、１０分間の予備活性化］。１５時間後、さらなる予備活性化した式（Ｘ）のカルボン酸を添加した［式（Ｘ）のカルボン酸（１４８ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、０．４０当量）の乾燥ＤＭＦ（０．７５ｍｌ）溶液、ＨＡＴＵ（１３３ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、０．４０当量）、ＤＩＰＥＡ（０．１２０ｍｌ、０．６９８ｍｍｏｌ、０．８０当量）、１０分間の予備活性化］。２時間後、最後の添加ＤＭＦを蒸発させ、残留溶媒を高真空下で除去した。

【０７１５】

残留油状物を１／１のＡＣＮ／水（約１０ｍｌ）に溶解させ、ｐｒｅｐ．ＨＰＬＣ（３０分で２０から６０％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　５０×１５０ｍｍ）によって分離し、表題化合物（５８５ｍｇ、０．５１６ｍｍｏｌ、５９％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．４分。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１１３４．７（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１１３４．７）。Ｃ６０Ｈ９５Ｎ９Ｏ１２（ＭＷ＝１１３４．４５）。

【０７１６】

Ｂ．１－｛４－［（３－｛［３－（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－メチル－アミノ）－プロピル］－メチル－アミノ｝－プロピル）－メチル－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（ＸＩＩ）

式（ＸＩ）のメチルエステル（２９４ｍｇ、０．２５９ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１．３５ｍｌ）に溶解した。ＬｉＯＨ（１．０４ｍｌ、１．０４ｍｍｏｌ、４当量）の１Ｍの水溶液を滴下して加えた。５時間撹拌した後、ＨＯＡｃ（０．３７３ｍｌ）でｐＨを５～６に調整した。ＡＣＮ（１８ｍｌ）および水（２２５ｍｌ）を添加した後、混濁溶液を固相抽出カラムに供し（６０ｍｌポリスチレンシリンジ中、３．０ｇのＶａｒｉａｎ　Ｂｏｎｄｅｓｉｌ－ＥＮＶ）、メタノール（３×２０ｍｌ）および水（３×２０ｍｌ）で予備洗浄した。第１のフラクションとしてカラムを１０％ＡＣＮ水溶液６０ｍｌで溶出し、次のそれぞれのフラクションは、０．１％ＴＦＡを含有する５０％ＡＣＮ水溶液６０ｍｌで溶出した。３～８のフラクションを凍結乾燥した後、表題化合物（２４８ｍｇ、８６％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．９ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１１２０．７（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１１２０．７）。Ｃ５９Ｈ９３Ｎ９Ｏ１２（ＭＷ＝１１２０．４２）。

【０７１７】

Ｃ．２－｛［１－｛４－［（３－｛［３－（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－メチル－アミノ）－プロピル］－メチル－アミノ｝－プロピル）－メチル－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸（ＸＩＩＩ）

式（ＸＩＩ）のカルボン酸（２４８ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ）を乾燥ＮＭＰ（３ｍｌ）に溶解させた。ＨＡＴＵ（８４．３ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ、１．０当量）を固体として添加した。この混合物に、ＤＩＰＥＡ（７６μｌ、０．４４３ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。５分間撹拌した後、この溶液は、５分以内に、２－アミノ－アダマンタン－２－カルボン酸（４３．３ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ、１．０当量）の乾燥ＮＭＰ（６．５ｍｌ）懸濁液に移した。室温で１時間置いた後、フラスコを浴温６５℃で油浴により加熱した。６時間後、ＤＩＰＥＡ（３８μｌ、０．２２２ｍｏｌ、１．０当量）を添加し、加熱をさらに１８時間継続した。冷却した後、１：１のＡＣＮ／水を添加し、溶液を凍結乾燥した。１００μｌのＤＭＳＯ／２００μｌのＨＯＡｃおよび１ｍｌのＡＣＮを残りの固形物に加え、懸濁液を濾過した。濾液をｐｒｅｐ．ＨＰＬＣ（３０分で２０から６０％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）によって分離し、表題化合物（７４ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ、収率２６％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．１ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１２９７．７（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１１９７．８）。Ｃ７０Ｈ１０８Ｎ１０Ｏ１３（ＭＷ＝１２９７．６７）。

【０７１８】

Ｄ．２－｛［１－｛４－［（３－｛［３－（ＤＯＴＡ－メチル－アミノ）－プロピル］－メチル－アミノ｝－プロピル）－メチル－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル

｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸（ＩＩＩａ）
ＴＦＡ（９ｍｌ）を式（ＸＩＩＩ）のトリス－ｔＢｕ－エステル（７４ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）およびトリイソブチルシラン（６００μｌ）の乾燥ＤＣＭ（２．４ｍｌ）溶液に添加した。室温で５時間後、混合物を減圧下で蒸発させ、ｐｒｅｐ．ＨＰＬＣ（３０分で１５から５０％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５ｘ１５０ｍｍ）によって精製した。これによって、ＴＦＡ塩として表題化合物（４３ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ、６６％収率）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．３ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１１２９．７（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１１２９．６）。Ｃ５８Ｈ８４Ｎ１０Ｏ１３（ＭＷ＝１１２９．３５）。

【０７１９】

［実施例６］
ＤＯＴＡ－遷移金属複合体の合成
Ａ．ＤＯＴＡ－遷移金属複合体を合成する一般的手順
対応する金属塩（３．０当量から５．０当量）の１ｍＭ溶液を、５倍容量の酢酸緩衝液（ｐＨ５．０、０．４Ｍ）で希釈した。この溶液をＤＯＴＡ含有化合物（３から１０ｍｇ、１．０当量）に添加した。反応物は油浴（浴温９０℃）に置いた。２０分後、反応混合物をＲＴに冷却し、固相抽出カラム（１５ｍｌポリスチレンシリンジ中２５０ｍｇのＶａｒｉａｎ　Ｂｏｎｄｅｓｉｌ－ＥＮＶ）に供し、メタノール（１×５ｍｌ）および水（２×５ｍｌ）で予備洗浄した。このカラムを水（２×５ｍｌ）で溶出し、第１フラクションとしての５０％ＡＣＮ水溶液５ｍｌおよび次のそれぞれのフラクションを０．１％ＴＦＡ含有水中の５０％ＡＣＮ５ｍｌで溶出した。純生成物を含有するフラクションをプールし、凍結乾燥した。

【０７２０】

Ｂ．式（ＩＩＩａ）の化合物のインジウム複合体：Ｉｎ－（ＩＩＩａ）
複合体形成は、一般的手順（実施例６Ａ）に従って実施したが、次の試薬：式（ＩＩＩａ）の化合物（５．０ｍｇ）、ＩｎＣｌ３×４Ｈ２Ｏ（３．９ｍｇ）を使用し、表題化合物（４．２６ｍｇ、３．４μｍｏｌ、７８％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．４ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１２４１．６（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１２４１．５）。Ｃ５８Ｈ８１ＩｎＮ１０Ｏ１３（ＭＷ＝１２４１．１４）。

【０７２１】

Ｃ．式（ＩＩＩａ）の化合物のガリウム複合体：Ｇａ－（ＩＩＩａ）
複合体形成は、一般的手順（実施例６Ａ）に従って実施したが、次の試薬：式（ＩＩＩａ）の化合物（３．０ｍｇ）およびＧａ（ＮＯ３）３水和物（３．９ｍｇ）を使用し、表題化合物（２．６１ｍｇ、２．２μｍｏｌ、８２％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．４ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１１９５．６（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１１９５．５）。Ｃ５８Ｈ８１ＧａＮ１０Ｏ１３（ＭＷ＝１１９６．０５）。

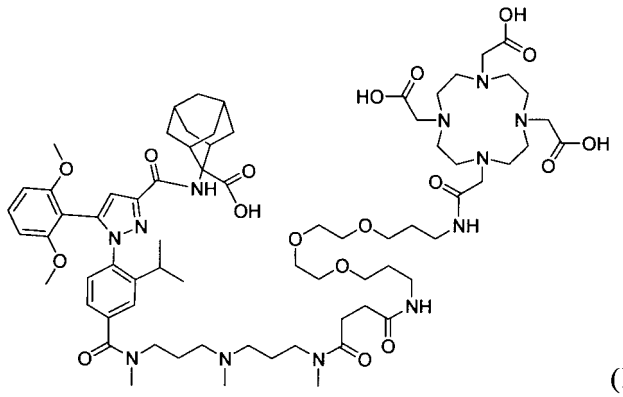
【０７２２】

Ｄ．式（ＩＩＩａ）の化合物のイットリウム複合体：Ｙ－（ＩＩＩａ）
複合体形成は、一般的手順（実施例６Ａ）に従って実施したが、次の試薬：式（ＩＩＩａ）の化合物（３．０ｍｇ）およびＹ（ＮＯ３）３×６Ｈ２Ｏ（３．１ｍｇ）を使用し、表題化合物（２．５４ｍｇ、２．１μｍｏｌ、７９％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．５ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１２１５．６（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１２１５．５）。Ｃ５８Ｈ８１Ｎ１０Ｏ１３Ｙ（ＭＷ＝１２１６．２４）。

【０７２３】

Ｅ．式（ＩＩＩａ）の化合物のルテチウム複合体：Ｌｕ－（ＩＩＩａ）
複合体形成は、一般的手順（実施例６Ａ）に従って実施したが、次の試薬：式（ＩＩＩａ）の化合物（３．０ｍｇ）およびＬｕＣｌ３（２．２ｍｇ）を使用し、表題化合物（２．８８ｍｇ、２．２μｍｏｌ、８３％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．４ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１３０１．５（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１３０１．５）。Ｃ５８Ｈ８１ＬｕＮ１０Ｏ１３（ＭＷ＝１３０１．３０）。

【０７２４】
［実施例７］
２－｛［１－（４－｛［３－（｛３－［（ＤＯＴＡ－Ｔｔｄｓ）－メチル－アミノ］－プロピル｝－メチル－アミノ）－プロピル］－メチル－カルバモイル｝－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸（ＩＩＩｂ）
【化１３２】



(IIIb)

Ａ．Ｎ－｛３－［２－（２－｛３－［２－（４，７，１０－トリス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルメチル－１，４，７，１０－テトラアザ－シクロドデカ－１－イル）－アセチルアミノ］－プロポキシ｝－エトキシ）－エトキシ］プロピル｝－スクシンアミド酸（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－Ｔｔｄｓ－ＯＨ）（ＸＸ）の合成
クロロトリチル樹脂（１６７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、１．０当量）を１時間ＤＣＭ中で膨化させた後、Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨ（３２６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、２．０当量）およびＤＩＰＥＡ（１５５μｌ、０．９ｍｍｏｌ、３．０当量）のＤＣＭ（４ｍｌ）溶液を添加した。２．５時間後、溶液を濾過し、ＤＣＭ、ＭｅＯＨ、ＤＣＭおよびＤＭＦ（１／１／１／３）で連続的に樹脂を洗浄した。樹脂をＤＭＦ中の２０％ピペリジンで２回処理し（２分および２０分）、その後、ＤＭＦで５回洗浄した。次に、Ｔｒｉ－ｔｅｒｔ－ブチル１，４，７，１０－テトラアザシクロ－ドデカン－１，４，７，１０－テトラアセテート（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ）（３２２ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、１．９当量）、ＨＡＴＵ（２１４ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、１．９当量）およびＤＩＰＥＡ（１９５μｌ、１．１３ｍｍｏｌ、３．８当量）の混合物を５分間振盪し、続いて、樹脂に添加した。２時間撹拌した後、樹脂をＤＭＦおよびＤＣＭ（５／２）で洗浄し、続いて、真空で乾燥した。樹脂を４回、５分間、ＴＦＡ、ＴＩＰＳおよびＤＣＭ（５／５／９０）の混合物で処理した。ＤＯＴＡ保護基の早期喪失を防止するため、得られた溶液を水性緩衝液（１０ｍｌ、ｐＨ＝８、１００ｍＭ　ＮＨ４（ＣＯ３）２）に直ちに注いだ。混合物のｐＨ値は、４ＮのＮａＯＨ溶液を添加することによってｐＨ＝７以上に保持した。標的化合物を含有するＤＣＭ緩衝混合液を合わせ、相を分離させ、水相をＤＣＭで２回抽出し、有機相を蒸発乾固した。残留物をＡＣＮ／水（１／１）に再融解し、凍結乾燥した。
【０７２５】
残留物をＨＰＬＣ（３０分で１５から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）により精製し、表題化合物（１１８．６ｍｇ、０．１３６ｍｍｏｌ、４５％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．３ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝８７５．５（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値８７５．６）。Ｃ４２Ｈ７８Ｎ６Ｏ１３（ＭＷ＝８７５．１０）。
【０７２６】
Ｂ．２－｛［１－（４－｛［３－（｛３－［（ＤＯＴＡ－Ｔｔｄｓ）－メチル－アミノ］－プロピル｝－メチル－アミノ）－プロピル］－メチル－カルバモイル｝－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カ

ルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸）（ＩＩＩｂ）の合成
２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＸＩＸ）（２４．９ｍｇ、３１．１μｍｏｌ、１当量）をＤＭＦ（０．５ｍｌ）中に溶解した。ＤＩＰＥＡ（３２．４μｌ、１８７μｍｏｌ、６当量）を溶液に添加してｐＨ値をｐＨ＝７に調整した。Ｎ－｛３－［２－（２－｛３－［２－（４，７，１０－トリス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルメチル－１，４，７，１０－テトラアザ－シクロドデカ－１－イル）－アセチルアミノ］－プロポキシ｝－エトキシ）－エトキシ］プロピル｝－スクシンアミド酸（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）$_3$－Ｔｔｄｓ－ＯＨ）（ＸＸ）（３０．０ｍｇ、３４．３μｍｏｌ、１．１ｑ当量）を溶液に加え、続いてＨＯＡｔ（１６．９ｍｇ、１２４．４μｍｏｌ、４当量）およびＤＩＣ（１４．５μｌ、９３．３μｍｏｌ、３当量）を加えた。２４時間混合物を撹拌した後、溶媒をエバポレーションで除去した。残りの残留物に、水（１ｍｌ）およびＥｔＯＡｃ（２ｍｌ）を添加した。有機相を分離し、乾燥し、蒸発させた。残留物を８時間、ＴＦＡ、フェノール、水およびＴＩＰＳ（１８／１／１／２）（３３０μｌ）で処理した。すべての揮発性物質を真空下で除去した。

【０７２７】

残留物をＨＰＬＣ（３０分で１５から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）により精製し、表題化合物（７．０ｍｇ、４．９μｍｏｌ、１５．８％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒ$_t$＝４．７ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１４３１．９（［Ｍ＋Ｈ］$^+$、計算値１４３１．８）。Ｃ$_{72}$Ｈ$_{110}$Ｎ$_{12}$Ｏ$_{18}$（ＭＷ＝１４３１．７１）。

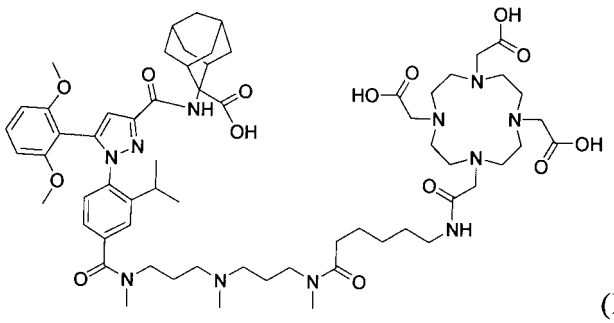
【０７２８】

［実施例８］
ＩＩＩｂのルテチウム複合体：Ｌｕ－（ＩＩＩｂ）
複合体形成は、次の試薬：式（ＩＩＩｂ）の化合物（４．０ｍｇ）およびＬｕＣｌ$_3$（２．３５ｍｇ）を使用し、一般的手順（実施例６Ａ）に従って実施し、表題化合物（２．６１ｍｇ、１．６μｍｏｌ、５７％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒ$_t$＝４．７ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１６０３．８（［Ｍ＋Ｈ］$^+$、計算値１６０３．７）。Ｃ$_{72}$Ｈ$_{107}$ＬｕＮ$_{12}$Ｏ$_{18}$（ＭＷ＝１６０３．６６）。

【０７２９】

［実施例９］
２－｛［１－（４－｛［３－（｛３－［（ＤＯＴＡ－Ａｈｘ）－メチル－アミノ］－プロピル｝－メチル－アミノ）－プロピル］－メチル－カルバモイル｝－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸（ＩＩＩｃ）

【化１３３】



(IIIc)

Ａ．６－［２－（４，７，１０－トリス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルメチル－１，４，７，１０－テトラアザ－シクロドデカ－１－イル）－アセチルアミノ］－ヘキサン酸（

ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－Ａｈｘ－ＯＨ）（ＸＸＩ）の合成
クロロトリチル樹脂（１６７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、１．０当量）を１時間ＤＣＭ中で膨化させた後、Ｆｍｏｃ－Ａｈｘ－ＯＨ（２１２ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、２．０当量）およびＤＩＰＥＡ（１５５μｌ、０．９ｍｍｏｌ、３．０当量）のＤＣＭ（４ｍｌ）溶液を添加した。１時間後、溶液を濾過し、ＤＣＭ、ＭｅＯＨ、ＤＣＭおよびＤＭＦ（１／１／１／３）で連続的に樹脂を洗浄した。樹脂をＤＭＦ中の２０％ピペリジンで２回処理し（２分および２０分）、その後、ＤＭＦで５回洗浄した。次に、Ｔｒｉ－ｔｅｒｔ－ブチル－１，４，７，１０－テトラアザシクロードデカン－１，４，７，１０－テトラアセテート（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ、３２２ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、１．９当量）、ＨＡＴＵ（２１４ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、１．９当量）およびＤＩＰＥＡ（１９５μｌ、１．１３ｍｍｏｌ、３．８当量）の混合体を５分間振盪し、続いて、樹脂に添加した。４時間撹拌した後、樹脂をＤＭＦおよびＤＣＭ（５／２）で洗浄し、続いて、真空下で乾燥した。樹脂を４回、５分間、ＴＦＡ、ＴＩＰＳおよびＤＣＭ（５／５／９０）の混合物で処理した。ＤＯＴＡ保護基の早期喪失を防止するため、得られた溶液を水性緩衝液（１０ｍｌ、ｐＨ＝８、１００ｍＭ　ＮＨ４（ＣＯ３）２）に直ちに注いだ。混合物のｐＨ値は、４ＮのＮａＯＨ溶液を添加することによってｐＨ＝７以上に保持した。すべてのＤＣＭ緩衝混合液を合わせ、相をＤＣＭで２回抽出し、有機相を蒸発乾固した。残留物をＡＣＮ／水（１／１）に再溶解させ、凍結乾燥して１８５ｍｇの粗生成物を得た。

【０７３０】

残留物を水および最小量のＡＣＮに溶解させ、ＨＰＬＣ精製（３０分で２０から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（８６．２ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ、４２％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．５ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝６８６．３（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値６８６．５）。Ｃ３４Ｈ６３Ｎ５Ｏ９（ＭＷ＝６８５．８９）。

【０７３１】

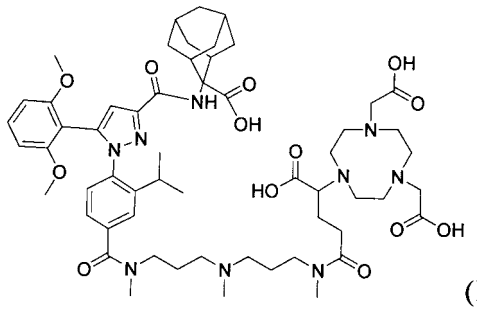
Ｂ．２－｛［１－（４－｛［３－（｛３－［（ＤＯＴＡ－Ａｈｘ）－メチル－アミノ］－プロピル｝－メチル－アミノ）－プロピル］－メチル－カルバモイル｝－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸）（ＩＩＩｃ）の合成
２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＸＩＸ）（１２．７ｍｇ、１５．９μｍｏｌ、１当量）をＤＭＦ（０．３ｍｌ）中に溶解した。ＤＩＰＥＡ（１６．６μｌ、９５．４μｍｏｌ、６当量）を溶液に添加してｐＨ値をｐＨ＝７に調整した。６－［２－（４，７，１０－トリス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルメチル－１，４，７，１０－テトラアザ－シクロドデカ－１－イル）－アセチルアミノ］－ヘキサン酸（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－Ａｈｘ－ＯＨ）（ＸＸＩ）（１６．４ｍｇ、２３．８５μｍｏｌ、１．５ｑ当量）を溶液に加え、続いてＨＯＡｔ（８．７ｍｇ、６３．６μｍｏｌ、４当量）およびＤＩＣ（７．４μｌ、４７．７μｍｏｌ、３当量）を加えた。７２時間混合物を撹拌した後、溶媒をエバポレーションで除去した。残りの残留物に、水（１ｍｌ）およびＥｔＯＡｃ（２ｍｌ）を添加した。有機相を分離し、乾燥し、蒸発させた。残留物を８時間、ＴＦＡ、フェノール、水およびＴＩＰＳ（１８／１／１／２）（３３０μｌ）で処理した。すべての揮発性物質を真空下で除去した。

【０７３２】

残留物をＨＰＬＣ（３０分で２０から５０％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）により精製し、表題化合物（７．７８ｍｇ、６．３μｍｏｌ、３９．４％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．６ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１２４２．８（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１２４２．７）。Ｃ６４Ｈ９５Ｎ１１Ｏ１４（ＭＷ＝１２４２．５０）。

【０７３３】

［実施例１０］
２－｛［１－（４－｛［３－（｛３－［（ＮＯＤＡＧＡ）－メチル－アミノ］－プロピル｝－メチル－アミノ）－プロピル］－メチル－カルバモイル｝－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸（ＩＩＩｄ）
【化１３４】


(IIId)

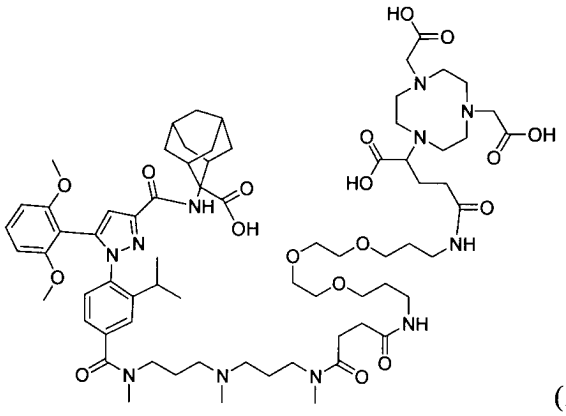
２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＸＩＸ）（１３．４ｍｇ、１６．７μｍｏｌ、１当量）をＤＭＦ（０．３ｍｌ）に溶解させた。ＤＩＰＥＡ（１７．４μｌ、１００μｍｏｌ、６当量）を溶液に添加し、ｐＨ値をｐＨ＝７に調整した。２－（４，７－ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルメチル－［１，４，７］トリアゾナン－１－イル）－ペンタン二酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＮＯＤＡＧＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ）（１０．０ｍｇ、１８．４μｍｏｌ、１．１当量）を溶液に添加し、続いてＨＯＡｔ（９．１ｍｇ、６６．８μｍｏｌ、４当量）およびＤＩＣ（７．８μｌ、５０．１μｍｏｌ、３当量）を添加した。２４時間混合物を撹拌した後、溶媒をエバポレーションで除去した。残っている残留物に、水（１ｍｌ）およびＥｔＯＡｃ（２ｍｌ）を加えた。有機相を分離し、乾燥し、蒸発させた。残留物を５．５時間、ＴＦＡ、フェノール、水およびＴＩＰＳ（９０／５／５／３）（１０３０μｌ）で処理した。次に、すべての揮発性物質を真空で除去した。

【０７３４】
残留物をＨＰＬＣ（３０分で２０から５０％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）により精製し、表題化合物（７．６４ｍｇ、６．９μｍｏｌ、４１．６％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．９　ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１１００．７（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１１００．６）。Ｃ５７Ｈ８１Ｎ９Ｏ１３（ＭＷ＝１１００．３１）。

【０７３５】
［実施例１１］
式（ＩＩＩｄ）の化合物のガリウム複合体：Ｇａ－（ＩＩＩｄ）
複合体形成は、次の試薬：式（ＩＩＩｄ）の化合物（１０．０ｍｇ）およびＧａ（ＮＯ３）３水和物（７．４７ｍｇ）を使用し、一般的手順（実施例６Ａ）に従って実施し、表題化合物（７．４６ｍｇ、６．４μｍｏｌ、７０％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．８ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１１６６．６（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１１６６．５）。Ｃ５７Ｈ７８ＧａＮ９Ｏ１３（ＭＷ＝１１６７．０）。

【０７３６】
［実施例１２］
２－｛［１－（４－｛［３－（｛３－［（ＮＯＤＡＧＡ－Ｔｔｄｓ）－メチル－アミノ］－プロピル｝－メチル－アミノ）－プロピル］－メチル－カルバモイル｝－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カ

ルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸（ＩＩＩｅ）
【化１３５】



(IIIe)

Ａ．２－（４，７－ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルメチル－［１，４，７］トリアゾナン－１－イル）－４－［３－（２－｛２－［３－（３－カルボキシ－プロピオニルアミノ）－プロポキシ］－エトキシ｝－エトキシ）－プロピルカルバモイル］－酪酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＮＯＤＡＧＡ（ｔＢｕ）３－Ｔｔｄｓ－ＯＨ）（ＸＸＩＩ）の合成クロロトリチル樹脂（５５６ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、１．０当量）を１時間、ＤＣＭ中で膨化させた後、Ｆｍｏｃ－Ｔｔｄｓ－ＯＨ（１０８５ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ、２．０当量）およびＤＩＰＥＡ（５１６μｌ、３．０ｍｍｏｌ、３．０当量）のＤＣＭ（１０ｍｌ）溶液を添加した。２．５時間後、溶液を濾過し、ＤＣＭ、ＭｅＯＨ、ＤＣＭおよびＤＭＦ（１／１／１／３）で樹脂を連続的に洗浄した。樹脂を、２０％ピペリジンを含むＤＭＦで２回処理し（２分および２０分）、ＤＭＦおよびＤＣＭ（５／２）で洗浄し、真空で乾燥させ、７６０ｍｇのＨ－Ｔｔｄｓ－トリチル樹脂を得た（質量増加に基づいて装填：約０．８ｍｍｏｌ／ｇ）。Ｈ－Ｔｔｄｓ－トリチル樹脂（３７５ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、１．０当量）は、３０分間ＤＭＦ中で膨化させた。次に、２－（４，７－ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルメチル－［１，４，７］トリアゾナン－１－イル）－ペンタン二酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＮＯＤＡＧＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ）（２４５ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＨＡＴＵ（１７１ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、１．５当量）およびＤＩＰＥＡ（１５０μｌ、０．９ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物を５分間振盪し、続いて、樹脂に添加した。２４時間撹拌した後、樹脂をＤＭＦおよびＤＣＭ（５／２）で洗浄し、続いて、真空で乾燥させた。まず、樹脂をＴＦＡ、ＴＩＰＳおよびＤＣＭ（２／５／９３）の混合物で１回処理し、続いて、４回、ＴＦＡ、ＴＩＰＳおよびＤＣＭ（５／５／９０）の混合物で５分間処理した。ＮＯＤＡＧＡ保護基の早期喪失を防止するため、得られた溶液を水性緩衝液（１０ｍｌ、ｐＨ＝８、１００ｍＭ　ＮＨ４（ＣＯ３）２）へ直ちに注いだ。混合物のｐＨ値は、４ＮのＮａＯＨ溶液を添加することによってｐＨ＝７以上に維持した。標的化合物を含有するＤＣＭ緩衝混合液（第１処理と第２処理で得た溶液）を合わせ、相を分離させ、水相をＤＣＭで２回抽出し、有機相を蒸発乾固した。残留物をＡＣＮ／水（１／１）に再融解させ、凍結乾燥した。

【０７３７】

残留物をＨＰＬＣ（３０分で２５から５０％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）により精製し、無色油状物として表題化合物（１０５ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ、４０％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．２ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝８４５．５（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値８４６．５）。Ｃ４１Ｈ７５Ｎ５Ｏ１３（ＭＷ＝８４６．０６）。

【０７３８】

Ｂ．２－｛［１－（４－｛［３－（｛３－［（ＮＯＤＡＧＡ－Ｔｔｄｓ）－メチル－アミノ］－プロピル｝－メチル－アミノ）－プロピル］－メチル－カルバモイル｝－２－イソ

プロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸（ＩＩＩｅ）
２－（４，７－ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルメチル－［１，４，７］トリアゾナン－１－イル）－４－［３－（２－｛２－［３－（３－カルボキシ－プロピオニルアミノ）－プロポキシ］－エトキシ｝－エトキシ）－プロピルカルバモイル］－酪酸ｔｅｒｔブチルエステル（ＮＯＤＡＧＡ（ｔＢｕ）３－Ｔｔｄｓ－ＯＨ）（ＸＸＩＩ）（６５ｍｇ、７６μｍｏｌ）をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解させた。この溶液（３９ｍｇのＮＯＤＡＧＡ（ｔＢｕ）３－Ｔｔｄｓ－ＯＨ（ＸＸＩＩ）を含有、４６μｍｏｌ、１．３当量）の０．３ｍｌを使用し、２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチル－アミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＸＩＸ）（３２．０ｍｇ、３５μｍｏｌ、１当量）を溶解させた。ＤＩＰＥＡ（４２μｌ、２５０μｍｏｌ、７当量）を溶液に添加し、ｐＨ値をｐＨ＝７に調整した。その後、ＨＯＡｔ（２２ｍｇ、１６２μｍｏｌ、４．５当量）およびＤＩＣ（１９μｌ、１２２μｍｏｌ、３．５当量）を混合物に添加し、これを続いて６時間撹拌した。その後、最初に調製した溶液（６．５ｍｇのＮＯＤＡＧＡ（ｔＢｕ）３－Ｔｔｄｓ－ＯＨ（ＸＸＩＩ）を含有する５０μｌ、７．７μｍｏｌ、０．２当量）およびＤＩＣ（１０μｌ、６４μｍｏｌ、１．８当量）のさらなる量を添加し、この混合物を一晩撹拌した。すべての揮発性物質を真空で除去し、残留物をＤＣＭおよびクエン酸水溶液（１０％）で溶解した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発乾固した。残留物をＴＦＡ、ＴＩＰＳおよび水（９５／２．５／２．５）で処理した。

【０７３９】

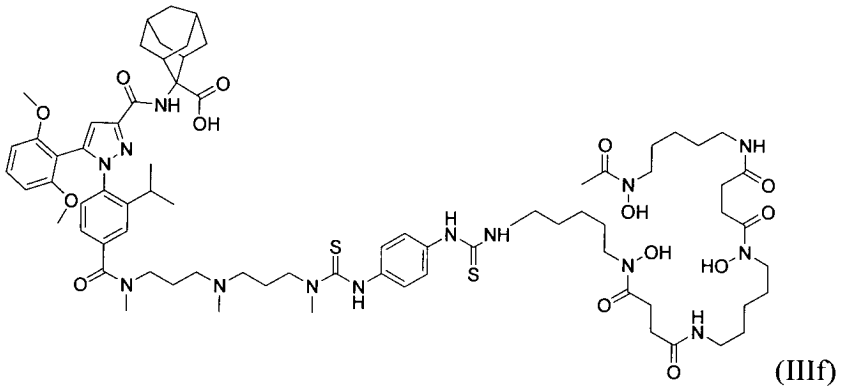
切断溶液をＨＰＬＣ精製（３０分で２０から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（２３．９６ｍｇ、１７．１μｍｏｌ、４８．８％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．８ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１４０２．８（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１４０２．８）。Ｃ７１Ｈ１０７Ｎ１１Ｏ１８（ＭＷ＝１４０２．６７）。

【０７４０】

［実施例１３］

２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－｛１－メチル－３－［４－（３－ＤＦＯ－チオウレイド）－フェニル］－チオウレイド｝－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸（ＩＩＩｆ）

【化１３６】



(IIIf)

２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン

－２－カルボン酸（ＩＩＩ）（３０ｍｇ、４０．４μｍｏｌ、１．５当量）およびＮ－［５－（｛３－［５－（アセチル－ヒドロキシ－アミノ）－ペンチルカルバモイル］－プロピオニル｝－ヒドロキシ－アミノ）－ペンチル］－Ｎ’－ヒドロキシ－Ｎ’－｛５－［３－（４－イソチオシアナート－フェニル）－チオウレイド］－ペンチル｝－スクシンアミド（２０．３ｍｇ、２６．９μｍｏｌ、１．０当量）をＤＭＦ（１．０ｍｌ）に溶解させた。ＤＩＰＥＡ（９．３μｌ、５３．８μｍｏｌ、２．０当量）を添加した後、この混合物を５０℃で１時間撹拌した。次に、溶媒を蒸発させた。

【０７４１】

残留物をＨＰＬＣ（３０分で１５から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）によって精製し、表題化合物（１５．６ｍｇ、１０．４μｍｏｌ、３８．８％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．１ｍｉｎ。Ｃ７５Ｈ１１０Ｎ１４Ｏ１４Ｓ２（ＭＷ＝１４９５．８９）。

【０７４２】

化合物のＬＣ－ＭＳ分析によれば、ＬＣ－ＭＳ条件下において化合物のジルコニウム複合体の形成によって複雑化されることが分かった（ＭＳ（ｍ／ｚ）：１５８１．５［Ｍ－３Ｈ＋＋Ｚｒ４＋］＋、Ｃ７５Ｈ１０７Ｎ１４Ｏ１４Ｓ２Ｚｒ＋、Ｒｔ＝５．１ｍｉｎ）。化合物を、注入直前に２５ｍＭのＦｅＣｌ３溶液で処理した場合には、主に鉄複合体が検出された。（ＭＳ（ｍ／ｚ）：１５４９．４［Ｍ－３Ｈ＋＋Ｆｅ＋Ｈ］＋、Ｃ７５Ｈ１０７Ｎ１４Ｏ１４Ｓ２Ｆｅ、Ｒｔ＝５．３ｍｉｎ）。この知見は、（ＩＩＩｆ）は非複合状態で実際には存在しているが、ＬＣ－ＭＳ測定条件下でジルコニウム複合体を形成したことを示唆している。

【０７４３】

［実施例１４］

式（ＩＩＩｆ）の化合物のジルコニウム複合体：Ｚｒ－（ＩＩＩｆ）

２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－｛１－メチル－３－［４－（３－ＤＦＯ－チオウレイド）－フェニル］－チオウレイド｝－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸（ＩＩＩｆ）（９．８５ｍｇ、６．５８μｍｏｌ、１．０当量）およびジルコニウム（ＩＶ）アセチルアセトナート（１２．９５ｍｇ、２６．３μｍｏｌ、４．０当量）をＭｅＯＨに溶解した。１時間撹拌した後、溶媒を蒸発させた。

【０７４４】

残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から５０％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（２．５ｍｇ、１．６μｍｏｌ、２４．２％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．１ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１５８１．６（［Ｍ］＋、計算値１５８１．７）。Ｃ７５Ｈ１０７Ｎ１４Ｏ１４Ｓ２Ｚｒ＋（ＭＷ＝１５８４．０９）。

【０７４５】

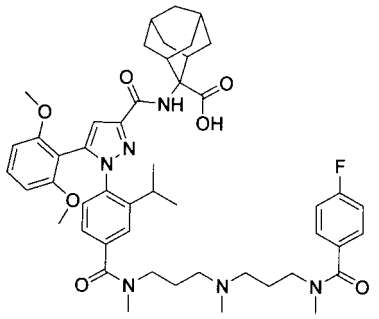
化合物にＬＣ－ＭＳ分析からは、ＬＣ－ＭＳ条件下では複合体形成されていない化合物のジルコニウム複合体の形成によって複雑化されることが分かった。注入直前に化合物が２５ｍＭのＦｅＣｌ３溶液で直接処理された場合には、鉄複合体が微量成分として検出された。（ＭＳ（ｍ／ｚ）：１５４９．４［Ｍ－３Ｈ＋＋Ｆｅ＋Ｈ］＋、Ｃ７５Ｈ１０７Ｎ１４Ｏ１４Ｓ２Ｆｅ、Ｒｔ＝５．３分）。複合体形成されていない化合物（ＩＩＩｆ）をＬＣ－ＭＳ分析に供した場合、ＦｅＣｌ３事前処理した化合物とは反対に、鉄複合体は主要な化合物であるように思われた。これらの知見は、（ＩＩＩｆ）によるジルコニウムの複合体形成が成功したことを示している。

【０７４６】

［実施例１５］

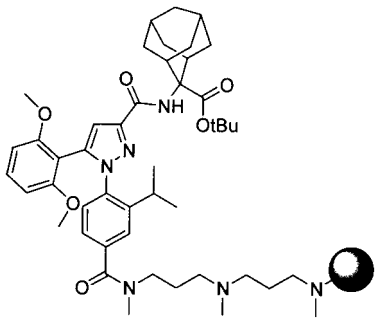
２－｛［５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－（４－｛［３－（｛３－［（４－フルオロ－ベンゾイル）－メチル－アミノ］－プロピル｝－メチル－アミノ）－プロピル］－メチル－カルバモイル｝－２－イソプロピル－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－

カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸（ＩＩＩｇ）
【化１３７】



(IIIg)

２－（｛５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－［２－イソプロピル－４－（メチル－｛３－［メチル－（３－メチルアミノ－プロピル）－アミノ］－プロピル｝－カルバモイル）－フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル｝－アミノ）－アダマンタン－２－カルボン酸（ＩＩＩ）（１０ｍｇ、１３．４μｍｏｌ、１．０当量）をＤＣＭ（０．４ｍｌ）に溶解させた。溶液のｐＨ値は、ＤＩＰＥＡを徐々に添加することによってｐＨ＝７に調整した。４－フルオロベンゾイルクロリド（２．１３ｍｇ、１３．４μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（０．１ｍｌ）溶液を滴下して添加した後、反応混合物を一晩撹拌した。その後、水（０．１ｍｌ）を加え、混合物を１０分間撹拌し、すべての揮発性物質を真空で除去した。
【０７４７】
油状残留物をＨＰＬＣ精製（３０分で２５から５５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）に供し表題化合物（３．２４ｍｇ、３．７５μｍｏｌ、２８．０％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．７ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝８６５．５（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値８６５．５８）Ｃ４９Ｈ６１ＦＮ６Ｏ７、（ＭＷ＝８６５．０３）。
【０７４８】
［実施例１６］
トリチル樹脂に結合されている２－｛［１－｛４－［（３－アミノ－プロピル）－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＸＸＩＩＩ）
【化１３８】



(XXIII)

Ａ．クロロトリチル樹脂のＮ，Ｎ－ジメチルジプロピレントリアミンによる装填（図１２、ステップａ）
トリチルクロライド樹脂（初期装填１．８ｍｍｏｌ／ｇ、３３４ｍｇ　ｇ、０．６ｍｍｏｌ、１．０当量）は、３０分間ＤＣＭ中で膨化させた。次いで、ＤＣＭ（４ｍｌ）中のＮ，Ｎ－ジメチルジプロピレントリアミン（０．５４ｍｌ、３ｍｍｏｌ、５当量）およびＤ

ＩＰＥＡ（０．２ｍｌ、１．２ｍｍｏｌ、２．０当量）を樹脂に加え、混合物を一晩振盪した。その後、樹脂をＤＭＦ、ＤＣＭ、ＭｅＯＨおよびジエチルエーテル（５／３／１）で洗浄し、真空乾燥した。

【０７４９】

Ｂ．１－（４－カルボキシ－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸メチルエステルのカップリング（図１２、ステップｂ）

Ｎ，Ｎ－ジメチルジプロピレントリアミンを導入したトリチル樹脂（０．６ｍｍｏｌ、１．０当量）を３０分間、ＤＭＦ中で膨化させた。１－（４－カルボキシ－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸メチルエステル（３８２ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＨＡＴＵ（３４２ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、１．５当量）およびＤＩＰＥＡ（３１２μｌ、２．７ｍｍｏｌ、３当量）をＤＭＦ（６ｍｌ）に溶解させ、１分間完全に混合した。活性化した構成成分を添加した後、樹脂を３時間振盪した。樹脂を洗浄し（ＤＭＦ／ＤＣＭ／ジエチルエーテル５／３／１）、真空乾燥した。

【０７５０】

Ｃ．メチルエステルの加水分解（図１２、ステップｃ）

前述の樹脂（０．６ｍｍｏｌ、１．０当量）を３０分間ジオキサン中で膨化させ、その後、５０℃で、ジオキサン（３０ｍｌ）およびＬｉＯＨ水和物（５０４ｍｇ、１２ｍｍｏｌ、２０当量）を含む水（４ｍｌ）で処理した。この手順をＲＴで一晩継続し、樹脂を水、ＤＣＭおよびＥｔ$_2$Ｏ（３／３／３）で連続して洗浄し、真空乾燥させた。

【０７５１】

Ｄ．２－アミノ－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルのカップリング（図１２、ステップｄ）

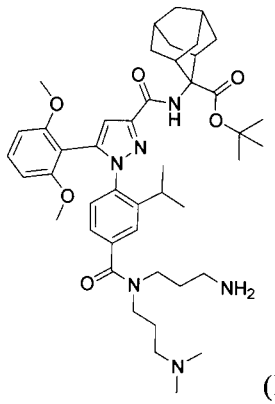
前述の樹脂（０．６ｍｍｏｌ、１．０当量を１時間、ＤＭＦ中で膨化させた。次いで、ＨＯＡｔ（３２７ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ、４．０当量）、ＤＩＣ（２７９μｌ、１．８ｍｍｏｌ、３．０当量）および２－アミノ－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４５３ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ、３．０当量）をＤＭＦおよびＤＣＭ（２：１）の混合物（６ｍｌ）に溶解させ、樹脂に加えた。樹脂を６０時間振盪させ、その後、反応は完了した。樹脂をＤＭＦおよびＤＣＭ（３／３）で洗浄し、真空乾燥した。

【０７５２】

［実施例１７］

２－｛［１－｛４－［（３－アミノ－プロピル）－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＸＸＩＶ）、（図１２、ステップｅ）

【化１３９】



(XXIV)

２－｛［１－｛４－［（３－アミノ－プロピル）－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル樹脂（ＸＸＩＩＩ）（５７０μｍｏｌ、１．０当量）をＴＦＡ、ＴＩＰＳおよびＤＣＭ（２／５／９３）の混合物で５回処理した。ＤＯＴＡ保護基の早期喪失を防止するため、得られた溶液は水性緩衝液（１０ｍｌ、ｐＨ＝８、１００ｍＭ　ＮＨ４（ＣＯ３）２）へ直ちに注いだ。すべての標的分子を含有するＤＣＭ緩衝混合液を合わせ、有機層をエバポレーションによって最小量まで減じた。残りの水溶液にＡＣＮ（５ｍｌ）を加え、混合物を凍結乾燥した。

【０７５３】

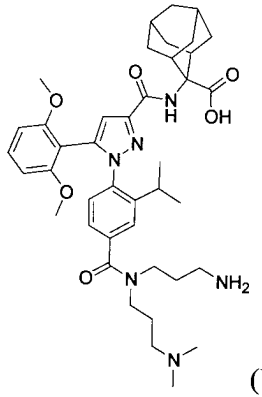
表題化合物（４１０ｍｇ、５２０μｍｏｌ、９１％）を含有する残留物は、粗生成物としてそれ以上精製することなく使用した。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．８ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝７８５．４（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値７８５．５）Ｃ４５Ｈ６４Ｎ６Ｏ６、（ＭＷ＝７８５．０３）。

【０７５４】

［実施例１８］

２－｛［１－｛４－［（３－アミノ－プロピル）－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸（Ｖ）

【化１４０】



(V)

２－｛［１－｛４－［（３－アミノ－プロピル）－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル樹脂（ＸＸＩＶ）（４１ｍｇ、３０μｍｏｌ、１．０当量）を２時間、ＴＦＡ、フェノール、水およびＴＩＰＳ（３６／２／２／１）（２ｍｌ）で処理した。切断溶液をシクロヘキサン／ＭＴＢＥ（１／１）（２０ｍｌ）へ注いだ。

【０７５５】

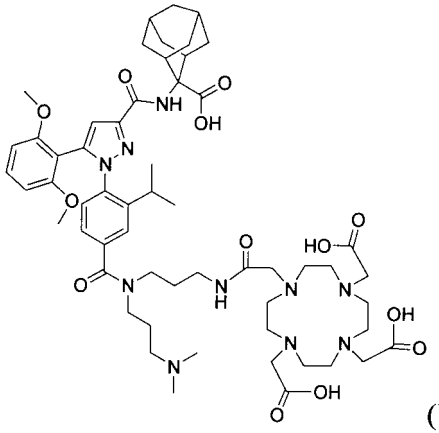
沈殿物をＨＰＬＣ精製（３０分で１５から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（９．５２ｍｇ、１３．１μｍｏｌ、４３．５％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．８ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝７２９．４（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値７２９．４）Ｃ４１Ｈ５６Ｎ６Ｏ６、（ＭＷ＝７２８．９２）。

【０７５６】

［実施例１９］

２－｛［１－｛４－［（３－ＤＯＴＡ－アミノ－プロピル）－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］アミノ｝－アダマンタン－２－カル

ボン酸（Ｖａ）の合成
【化１４１】



(Va)

方法Ａ
Ａ．１－｛４－［（３－ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－アミノ－プロピル）－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸メチルエステル（ＸＩＶ）
ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ（２００ｍｇ、０．３４９ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＰｙＢＯＰ（２３６ｍｇ、０．４５４ｍｍｏｌ、１．３当量）を乾燥ＤＭＦ（５ｍｌ）に溶解させた。１分後、Ｎ１－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－プロパン－１，３－ジアミン（０．３１５ｍｌ、１．７５ｍｍｏｌ、５当量）およびＤＩＰＥＡ（０．１５５ｍｌ、０．９８ｍｍｏｌ、２．６当量）を含む乾燥ＤＭＦ（２ｍｌ）を添加した。９０分後、ＤＭＦを真空下で除去した。残りの残留物をＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ）に溶解させ、水で２回抽出した。有機層をNa_2SO_4で脱水し、蒸発させ、０．４１ｇの粗製物質を得た。
【０７５７】
この粗製物質（０．４１ｇ、ｍａｘ．０．３４９ｍｍｏｌ）を乾燥ＤＭＦ（２５ｍｌ）に溶解させた。別のフラスコにおいて、１－（４－カルボキシ－２－イソプロピル－フェニル）－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸メチルエステル（Ｘ）（１７８ｍｇ、０．４１９ｍｍｏｌ、１．２当量）［ＵＳ５７２３４８３に開示されているようにして調製したもの］を乾燥ＤＭＦ（１．０ｍｌ）に溶解させ、ＨＡＴＵ（１５９ｍｇ、０．４１９ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＰＥＡ（０．１４３ｍｌ、０．８３８ｍｍｏｌ、２．４当量）を続けて添加した。第１のステップからの溶解した粗製物質であるＤＯＴＡ変性ジアミンを、このＨＡＴＵ活性化溶液に滴下して加えた。４５分間撹拌した後、ＤＭＦを蒸発させ、残留溶媒を高真空下で除去した。
【０７５８】
残留油状物をＡＣＮ／水／ＡｃＯＨ（１００μｌ／１００μｌ／１ｍｌ）に溶解させ、ｐｒｅｐ．ＨＰＬＣ（３０分で１５から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）により２バッチで分離させ、表題化合物（２２９ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ、５９％）を得た。ＨＰＬＣ：R_t＝４．７ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１１２０．５（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１１２０．７）$C_{41}H_{56}N_6O_6$、（ＭＷ＝１１２０．４２）。
【０７５９】
Ｂ．１－｛４－［（３－ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－アミノ－プロピル）－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（ＸＶ）
式（ＸＩＶ）のメチルエステル（３７０ｍｇ、０．３３０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１．７２ｍｌ）に溶解させた。ＬｉＯＨ（１．３２ｍｌ、１．３２ｍｍｏｌ、４当量）の１Ｍ水溶液を滴下して加えた。５時間撹拌した後、ＨＯＡｃ（０．４７５ｍｌ）でｐ

Ｈを４に調整した。ＡＣＮ（１８ｍｌ）および水（１００ｍｌ）を添加した後、混濁溶液を凍結乾燥した。この物質をＡＣＮ（２４ｍｌ）および水（３００ｍｌ）に溶解させ、固相抽出カラム（６０ｍｌポリスチレンシリンジ中４．０ｇのＶａｒｉａｎ Ｂｏｎｄｅｓｉｌ－ＥＮＶ）にアプライし、メタノール（３×２５ｍｌ）および水（３×２５ｍｌ）で予備洗浄した。第１のフラクションとしてカラムを１０％ＡＣＮの水溶液８０ｍｌで溶出し、次のそれぞれのフラクションは、０．１％ＴＦＡを含有する５０％ＡＣＮ水溶液８０ｍｌで溶出した。フラクション４から６を凍結乾燥した後、表題化合物（３１３ｍｇ、８６％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．４ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１１０６．５（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１１０６．７）Ｃ５８Ｈ９１Ｎ９Ｏ１２、（ＭＷ＝１１０６．４０）。

【０７６０】

Ｃ．２－｛［１－｛４－［（３－（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－アミノ－プロピル）－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸（ＸＶＩ）

式（ＸＶ）のカルボン酸（２８７ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）を乾燥ＮＭＰ（３．７ｍｌ）に溶解させた。ＨＡＴＵ（９８．７ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ、１．０当量）を固体として加え、この混合物に、ＤＩＰＥＡ（８９μｌ、０．５２ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。５分撹拌した後、この溶液を５分以内に、２－アミノ－アダマンタン－２－カルボン酸（５０．７ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＤＩＰＥＡ（４４μｌ、０．２６ｍｍｏｌ、１．０当量）を含む乾燥ＮＭＰ（７．６ｍｌ）の懸濁液に移した。室温で１時間後、フラスコを浴温６５℃の油浴で加熱した。６時間後、さらなる２－アミノ－アダマンタン－２－カルボン酸（５０．７ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＤＩＰＥＡ（４４μｌ、０．２６ｍｍｏｌ、１．０当量）を加え、さらに１８時間加熱を継続した。冷却後、１：１のＡＣＮ／水を添加し、溶液を凍結乾燥した。残留固形物をｐｒｅｐ．ＨＰＬＣ（３０分で２０から６０％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ ＰＬＲＰ－Ｓ ２５×１５０ｍｍ）により分離し、表題化合物（４０ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、１２％収率）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．０ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１２８３．７（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１２８３．８）Ｃ６９Ｈ１０６Ｎ１０Ｏ１３、（ＭＷ＝１２８３．６４）。

【０７６１】

Ｄ．２－｛［１－｛４－［（３－ＤＯＴＡ－アミノ－プロピル）－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸（Ｖａ）

ＴＦＡ（４．８ｍｌ）を、式（ＸＶＩ）のトリス－ｔＢｕ－エステル（４０ｍｇ、３６μｍｏｌ）およびトリイソブチルシラン（３２０μｌ）を含む乾燥ＤＣＭ（１．３ｍｌ）の溶液に添加した。室温で３．５時間後、混合物を減圧下で蒸発させ、ｐｒｅｐ．ＨＰＬＣ（３０分で１５から５５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ ＰＬＲＰ－Ｓ ２５×１５０ｍｍ）により精製した。これにより、ＴＦＡ塩として表題化合物（２４ｍｇ、１９μｍｏｌ、５２％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．０ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１１１５．６（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１１１５．６）Ｃ５７Ｈ８２Ｎ１０Ｏ１３、（ＭＷ＝１１１５．３２）。

【０７６２】

方法Ｂ：

２－｛［１－｛４－［（３－アミノ－プロピル）－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＸＸＩＶ）（２４．４ｍｇ、３１．１μｍｏｌ、１．０当量）をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解させ、ＤＩＰＥＡ（３３μｌ、１８７μｍｏｌ、６当量）を溶液に添加してｐＨ値をｐＨ＝７に調整した。トリ－ｔｅｒｔ－ブチル－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－テトラアセテート（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－ＯＨ、１６．９ｍｇ、３４．３μｍｏｌ、１．１当量）を添加した。次いで、

ＨＯＡｔ（１６．９ｍｇ、１２５μｍｏｌ、４．０当量）およびＤＩＣ（１４．５μｌ、９５μｍｏｌ、３．０当量）を混合物に加え、続いてこれを２４時間撹拌した。すべての揮発性物質を真空で除去し、残留物をＥｔＯＡｃおよび水に溶解させた。有機層を乾燥させ、蒸発させた。残留物を１２時間、ＴＦＡ、フェノール、水およびＴＩＰＳ（１８／１／１／２）（０．３ｍｌ）と一緒に撹拌した。

【０７６３】

切断溶液をＨＰＬＣ精製（３０分で２０から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（３．７ｍｇ、３．３μｍｏｌ、１０．６％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．４ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１１１５．６（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１１１５．６）Ｃ５７Ｈ８２Ｎ１０Ｏ１３、（ＭＷ＝１１１５．３２）。

【０７６４】

［実施例２０］

式（Ｖａ）の化合物のインジウム複合体：Ｉｎ－（Ｖａ）

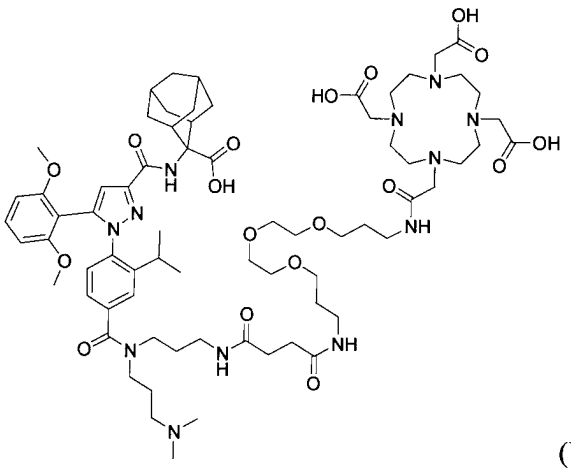
複合体形成は一般的手順（実施例６Ａ）に従って実施し、以下の試薬：式（Ｖａ）の化合物（３．０ｍｇ）およびＩｎＣｌ３×４Ｈ２Ｏ（２．４ｍｇ）を使用し、表題化合物（２．４８ｍｇ、２．０μｍｏｌ、７５％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．３ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１２２７．６（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１２２７．５）Ｃ５７Ｈ７９ＩｎＮ１０Ｏ１３、（ＭＷ＝１２２７．１１）。

【０７６５】

［実施例２１］

２－｛［５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－（４－｛（３－ジメチルアミノ－プロピル）－［３－（ＤＯＴＡ－Ｔｔｄｓ－アミノ）－プロピル］－カルバモイル｝－２－イソプロピル－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸（Ｖｂ）

【化１４２】



(Vb)

２－｛［１－｛４－［（３－アミノ－プロピル）－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－アダマンタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＸＸＩＶ）（２４．４ｍｇ、３１．１μｍｏｌ、１．０当量）をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解させ、ＤＩＰＥＡ（３３μｌ、１８７μｍｏｌ、６当量）を溶液に添加し、ｐＨ値をｐＨ＝７に調整した。Ｎ－｛３－［２－（２－｛３－［２－（４，７，１０－トリス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルメチル－１，４，７，１０－テトラアザ－シクロドデカ－１－イル）－アセチルアミノ］－プロポキシ｝－エトキシ）－エトキシ］－プロピル｝－スクシンアミド酸（ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）３－Ｔｔｄｓ－ＯＨ）（ＸＸ）（３０ｍｇ、３４．３μｍｏｌ、１．１当量）を添加した。次いで、ＨＯＡｔ（１

６．９ｍｇ、１２５μｍｏｌ、４．０当量）およびＤＩＣ（１４．５μｌ、９５μｍｏｌ、３．０当量）を混合物に添加し、続いてこれを２４時間撹拌した。すべての揮発性物質を真空で除去し、残留物をＥｔＯＡｃおよび水に溶解させた。有機層を蒸発乾固した。残留物を１２時間、ＴＦＡ、フェノール、水およびＴＩＰＳ（１８／１／１／２）（０．３ｍｌ）と撹拌した。

【０７６６】

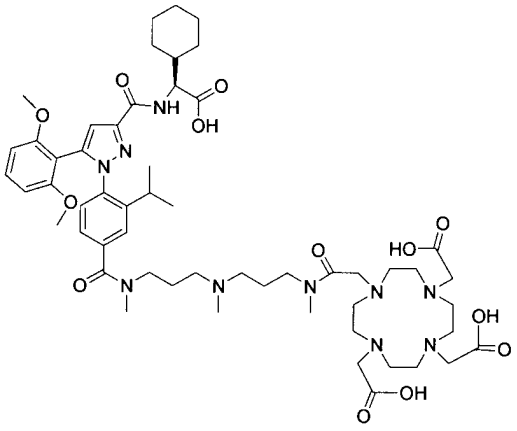
切断溶液をＨＰＬＣ精製（３０分で２０から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）に供し、表題化合物（４．０ｍｇ、２．８μｍｏｌ、９％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．４ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１４１７．９（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１４１７．８）Ｃ７１Ｈ１０８Ｎ１２Ｏ１８、（ＭＷ＝１４１７．６９）。

【０７６７】

［実施例２２］

（Ｓ）－２－｛［１－｛４－［（３－｛［３－（ＤＯＴＡ－メチル－アミノ）－プロピル］－メチル－アミノ｝－プロピル）－メチル－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル］－アミノ｝－シクロヘキシル－酢酸（ＩＶａ）の合成

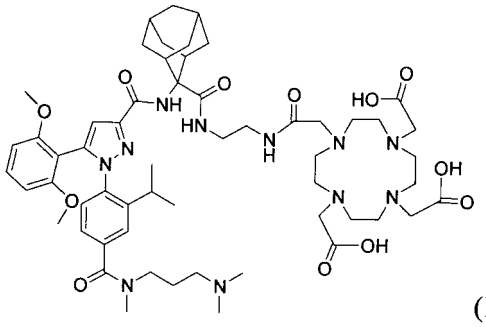
【化１４３】



(IVa)

この固相合成は、シリンジの底にフィルタを備えた標準の２ｍｌプラスチック製シリンジで実施した。この固相合成リアクターにおいて、Ｌ－シクロヘキシルグリシンを装填した２－Ｃｌ－Ｔｒｔ－樹脂（７５ｍｇ樹脂、５０μｍｏｌ）［標準の手順：「Ｆｍｏｃ　Ｓｏｌｉｄ　Ｐｈａｓｅ　Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」Ｅｄｉｔｏｒｓ　Ｗ．Ｃｈａｎ、Ｐ．Ｗｈｉｔｅ、Ｏｘｆｏｒｄ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｐｒｅｓｓ、ＵＳＡ、２０００に従って調製したもの］を２０分間ＤＭＦ（２ｍｌ）中で膨化させた。フラスコ中で、式（ＸＩＩ）のカルボン酸（７０．０ｍｇ、０．０６２５ｍｍｏｌ、１．２５当量）を乾燥したＮＭＰ（０．５ｍｌ）に溶解させ、ＨＡＴＵ（１８．３ｍｇ、０．０６２５ｍｍｏｌ、１．２５当量）およびＤＩＰＥＡ（１６．２μｌ、０．１２５ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。５分間の予備活性化後、この溶液を、樹脂を含むシリンジへ移した。シリンジを密閉し、一晩振盪した。１５時間後、反応混合物を真空除去し、樹脂をＤＭＦ（３×１．５ｍｌ）およびＤＣＭ（２×１．５ｍｌ）で洗浄した。減圧下（１ｍｂａｒ）で樹脂を脱水した後、樹脂を２時間、トリイソブチルシラン（０．１ｍｌ）を含むＴＦＡ（１．９ｍｌ）の混合物で処理した。切断溶液を減圧下で蒸発させ、ｐｒｅｐ．ＨＰＬＣ（３０分で２５から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）によって精製した。これによって、ＴＦＡ塩として表題化合物（３１ｍｇ、２８μｍｏｌ、５７％）を得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）：ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．４ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１０９１．６（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１０９１．６）Ｃ５５Ｈ８２Ｎ１０Ｏ１３、（ＭＷ＝１

０９１．３０）。
【０７６８】
この方法は一般に適用できる。他のいくつかの化合物は、別に予備装填したトリチル樹脂（他のアミノ酸または小ペプチドを含む）から出発する類似の方法で調製した。また式（ＩＩＩａ）の化合物もこの方法によって調製した。
【０７６９】
［実施例２３］
式（ＩＶａ）の化合物のインジウム複合体：Ｉｎ－（ＩＶａ）
複合体形成は一般的手順（実施例６Ａ）に従って行い、以下の試薬：化合物（ＩＶａ）（３．０ｍｇ）およびＩｎＣｌ$_3$×４Ｈ$_2$Ｏ（２．４２ｍｇ）を使用し、表題化合物（２．８ｍｇ）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．４ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１２０３．５（［Ｍ＋Ｈ］$^+$、計算値１２０３．５）Ｃ$_{55}$Ｈ$_{79}$ＩｎＮ$_{10}$Ｏ$_{13}$、（ＭＷ＝１２０３．０９）。
【０７７０】
［実施例２４］
５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－｛４－［（３－ジメチルアミノ－プロピル）－メチル－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［２－（２－ＤＯＴＡ－アミノ－エチルカルバモイル）－アダマンタン－２－イル］－アミド（ＸＶＩＩ）の合成
【化１４４】



(XVII)

Ａ．５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－｛４－［（３－ジメチルアミノ－プロピル）－メチル－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝　－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［２－（２－ＤＯＴＡ（ｔＢｕ$_3$）－アミノ－エチルカルバモイル）－アダマンタン－２－イル］－アミド（ＸＶＩＩＩ）
ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）$_3$－ＯＨ（１００ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ、１．０当量）を乾燥ＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解させ、ＨＡＴＵ（６６．４ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ、１．０当量）を乾燥ＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解させ、コリジン（４６．１μｌ、０．３５０ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。５分後、この混合物は、エチレンジアミン（０．８７３ｍｍｏｌ、５．０当量）の０℃乾燥ＤＭＦ（１．５ｍｌ）冷却溶液にゆっくりと添加した。１９時間撹拌した後、ＤＭＦを蒸発させ、残留油状物をＥｔＯＡｃ（５ｍｌ）に溶解させ、水（０．５ｍｌ）、ｓａｔ．ａｑ．ＮａＨＣＯ$_3$（０．５ｍｌ）およびｓａｔ．ａｑ．ＮａＣｌ（０．５ｍｌ）で抽出した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、蒸発させ、溶離剤としてＤＣＭ、ＤＣＭ／メタノール２０／１およびＤＣＭ／メタノール１０／１を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって残留物を精製した。これにより、４５ｍｇのモノアシル化エチレンジアミンを得た。この物質（１８ｍｇ、２９μｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（０．２ｍｌ）溶液を、ＳＲ－１４２９４８（２０ｍｇ、２９μｍｏｌ）［ＨＡＴＵ（１１．１ｍｇ、２９μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１０μｌ、５８μｍｏｌ、２当量）を含む乾燥ＤＭＦ（０．４ｍｌ）］の１０分間予備活性化した溶液に添加した。１５時間後、モノアシル化エチレンジアミン（９ｍｇ、１５μｍｏｌ、０．５当量）を含む乾燥Ｄ

ＭＦ（０．１ｍｌ）を添加した。５時間後、反応混合物を３０分間６０℃に加熱した。次いで、溶媒を蒸発させ、この物質をｐｒｅｐ．ＨＰＬＣ（３０分で１５から５５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）によって精製した。これにより、式（ＸＶＩＩＩ）の表題化合物（１５ｍｇ、１２μｍｏｌ、４０％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝３．９ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１２８２．７（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１２８２．８）Ｃ６９Ｈ１０７Ｎ１１Ｏ１２、（ＭＷ＝１２８２．６５）。

【０７７１】

Ｂ．５－（２，６－ジメトキシ－フェニル）－１－｛４－［（３－ジメチルアミノ－プロピル）－メチル－カルバモイル］－２－イソプロピル－フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［２－（２－ＤＯＴＡ－アミノ－エチルカルバモイル）－アダマンタン－２－イル］－アミド（ＸＶＩＩ）

ＴＦＡ（１．５ｍｌ）を、式（ＸＶＩＩＩ）のトリス－ｔＢｕ－エステル（１５ｍｇ、１１μｍｏｌ）およびトリイソブチルシラン（１００μｌ）の乾燥ＤＣＭ（０．４ｍｌ）溶液に添加した。室温で４時間後、混合物を減圧下で蒸発させ、ｐｒｅｐ．ＨＰＬＣ（３０分で１５から４５％のＢ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬＲＰ－Ｓ　２５×１５０ｍｍ）によって精製した。これにより、ＴＦＡ塩として表題化合物（６．３ｍｇ、５．７μｍｏｌ、４８％）を得た。ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝３．４ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ／ｚ＝１１１４．６（［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値１１１４．６）Ｃ５７Ｈ８３Ｎ１１Ｏ１２、（ＭＷ＝１１１４．３３）。

【０７７２】

［実施例２５］

機能性Ｃａ２＋移行アッセイ

Ｃａ２＋イオンは、通常、細胞のサイトゾルにナノモルのレベルで維持されており、多数のシグナル伝達経路において二次伝達物質として作用する。ニューロテンシン受容体をはじめとする多くのＧＰＣＲは結合してカルシウムイオンシグナル伝達を誘導し、多くの主要な細胞アッセイは、ＧＰＣＲ活性化の機能的読み出しとして細胞内カルシウムイオン濃度の測定を使用する。標準アッセイプロトコルにおけるカルシウムイオン濃度の変化は、細胞内のＣａ２＋イオン濃度の変化が生じた時に発光する蛍光色素を用いて容易に検出することができる。これらの応答の一時的な性質を前提として、それらは、多くの場合、「注入し読み取る」能力を有する機械で読み取られる。本実施例は、本発明の化合物がＮＴＲ１発現細胞に対してアゴニスト活性を有していないことを示す。さらに、本実施例は、本発明の化合物がＮＴＲ１に結合し、さらに存在しているＮＴＲ１アゴニストの活性を阻害することを示す。

【０７７３】

ＨＴ２９またはＮＴＲ１を発現するＨＥＫ２９３細胞をトリプシン処理し、ブラックで水平な透明底９６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、Ａｍｓｔｅｒｄａｍ、Ｔｈｅ　Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ）に１ウェル当たり６×１０５細胞で播種した。３７℃および５％ＣＯ２で２４時間インキュベーションした後、細胞を洗浄緩衝液（１３０ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＫＣｌ、１０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ、２ｍＭ　ＣａＣｌ２、１０ｍＭ　グルコース、ｐＨ７．４）で２回洗浄し、３７℃および５％ＣＯ２で１時間、１００μｌのＣａ５色素（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ、Ｂｉｂｅｒａｃｈ、Ｇｅｒｍａｎｙ）を入れた。アゴニストアッセイにおいて、アゴニスト性物質の連続希釈液を色素を入れた細胞に添加し、蛍光シグナルの変化は、ＦｌｅｘＳｔａｔｉｏｎ　ＩＩ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ、Ｂｉｂｅｒａｃｈ、Ｇｅｒｍａｎｙ）を使用して約９０秒間連続的に記録した。対照として洗浄緩衝液の添加を使用した。こうして、各化合物のＥＣ５０濃度を計算し、物質の有効性についての測定値を得た。アンタゴニストアッセイにおいて、１００μｌのＣａ５色素を入れた細胞を、３０分間、アンタゴニスト性物質の連続希釈液で予備インキュベートした後、ＥＣ８０濃度のアゴニストを細胞に添加し、蛍光シグナルの変化を約９０秒間連続的に記録した。こうして、ＩＣ５０濃度を各化合物について計算し、ＮＴＲ１における化合物の阻害活性に関する測定値を得た。

【０７７４】

本発明による一部の化合物に対して実施したこのアッセイの結果は、放射性リガンド結合アッセイの結果（実施例２６）と一緒に表１に示す。

【０７７５】

［実施例２６］

放射性リガンド結合アッセイ

ＮＴＲ１に対する放射性標識を含む化合物の結合親和性を決定するため、放射性リガンド結合アッセイを実施した。放射性リガンドは、身体の細胞受容体系の診断用または研究向けの試験用に使用される放射性生化学物質である。インビボ系において、これは、多くの場合、放射性リガンドの結合部位への試験分子の結合の定量するために使用される。分子の親和性が高くなるほど、より多くの放射性リガンドが結合部位から置き換えられる。結合した放射性リガンドの量はシンチレーション計数により測定し、それによって定量することができる。このアッセイは、一般に、分子の受容体への結合定数を計算するために使用される。この実施例は、本発明の化合物が高親和性でＮＴＲ１に結合することを示している。

【０７７６】

ＮＴＲ１放射性リガンド結合アッセイは、Ｖｉｔａ ｅｔ ａｌ．，ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ．，１９９３，３１７，１３９－１４２によるＣｅｒｅｐ （Ｃｅｌｌｅ ｌ’Ｅｖｅｓｃａｕｌｔ、Ｆｒａｎｃｅ；カタログ参照番号０１０９）によって実施した。ＮＴＲ１は組換えヒト受容体を発現するＣＨＯ細胞から調製し、０．０５ｎＭの１２５Ｉ－（Ｔｙｒ３－ニューロテンシン）および試験化合物の連続希釈液とインキュベーションした。４℃で６０分間インキュベーションし、洗浄して非結合のニューロテンシンを除去した後、結合放射活性をシンチレーション計数によって測定した。各試験化合物の結果をＩＣ５０濃度として示し、ＮＴＲ１に対する試験化合物の親和性の尺度とする。

【０７７７】

本発明による一部の化合物に対して実施したこのアッセイの結果を次の表１に示す。

【０７７８】

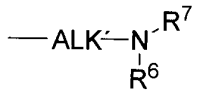
【表１２】

表1:Ca移行アッセイ(Ca)および放射性リガンド結合アッセイ(RLB)の結果

化合物	実施例（実施例パートII）	リンカー	アクセプター	エフェクター	IC50 [nM] Ca	IC50 [nM] RLB
(III)	4	R_7 = H	-	-	7.54	0.87
(IIIa)	5	-	DOTA	-	20.0	2.9
In-(IIIa)	6 B	-	DOTA	In	5.35	0.76
Ga-(IIIa)	6 C	-	DOTA	Ga	7.28	1.0
Y-(IIIa)	6 D	-	DOTA	Y	6.10	1.2
Lu-(IIIa)	6 E	-	DOTA	Lu	5.95	0.59
(IIIb)	7	Ttds	DOTA	-	16.6	5.2
Lu-(IIIb)	8	Ttds	DOTA	Lu	10.2	1.6
(IIIc)	9	Ahx	DOTA	-	11.8	5.7
(IIId)	10	-	NODAGA	-	14.5	3.7
Ga-(IIId)	11	-	NODAGA	Ga	7.00	0.94
(IIIe)	12	Ttds	NODAGA	-	21.4	4.9
(IIIf)	13	1,4-(-CS-NH-)$_2$-フェニル	DFO	-	17.5	3.0
Zr-(IIIf)	14	1,4-(-CS-NH-)$_2$-フェニル	DFO	Zr	21.3	2.1
(IIIg)	15	-	安息香酸	F (パラ)	14.5	2.3
(V)	18	R_7 = H	-	-	8.95	5.3
(Va)	19	-	DOTA	-	12.6	3.4
In-(Va)	20	-	DOTA	In	14.4	1.3
(Vb)	21	Ttds	DOTA	-	26.0	2.4
(IVa)	22	-	DOTA	-	125	n.d.
In-(IVa)	23	-	DOTA	In	75	n.d.
(XVII)	24	適用不可能	適用不可能	適用不可能	阻害なし	n.d.

【０７７９】
報告したＩＣ５０を有するすべての化合物は完全なアンタゴニストであり、アゴニスト性Ｃａアッセイにおいてシグナルを誘導しない。
【０７８０】
例えばＤＯＴＡなどのキレート剤を含有し得る式（ＩＩ）の基

【化１４５】



(II)

などの構造成分を式（Ｉ）の構造へ導入することは、本発明の一部である。当業者は、ＤＯＴＡなどのキレート剤を結合させるために式（Ｉ）の構造の遊離カルボン酸を利用しているであろう。こうした方法の結果の代表例は、式（ＸＶＩＩ）の化合物である。機能性ＣａアッセイにおけるＸＶＩＩの化合物の不活性によって、式（Ｉ）の構造のこの位置での修飾はＮＴＲ－１親和性を破壊することが証明された。しかし、式（ＩＩ）の基は本発明により定義されている位置に存在しないので、式（ＸＶＩＩ）のこの化合物は本発明の範囲内ではない（また、式（Ｉ）の構造に包含されない）。一方、例えば、式（ＩＩ）の基がR^4またはR^5で表される式（ＩＩＩａ）の化合物の本発明の化合物（および、また、例えば、式（ＩＩ）の基がR^3で表される式（Ｖａ）の化合物である化合物）は、それぞれＣａ　ＩＣ５０＝２０ｎＭおよびＲＬＢ　ＩＣ５０＝２．９ｎＭの非常に強力なＮＴＲ－１親和性を示す。上記の表１でより詳細に示したように、さらに、例えば、式（ＩＩＩａ）または（Ｖａ）の化合物の対応する金属複合体は、同様に強力であるか、それらの複合体形成されていない相当物よりも通常さらに強力であるＮＴＲ－１結合親和力も示す。

【０７８１】

さらに、表１に示した結果は、本発明による化合物において、そのＮＴＲ１結合部分は、ＮＴＲ１親和性の点に関して、キレート剤の性質から、ならびに異なる構造および特性のリンカーの存在または非存在から独立して作用するという証拠を提供するものである。式（Ｉ）の構造中の修飾されないカルボン酸はＮＴＲ－１に対する高親和性にとっての重要な要素であるが、式（ＸＶＩＩ）の化合物の不活性によって証明されるとおり、エフェクター成分の結合などの修飾の影響を受けやすい。

【０７８２】

［実施例２７］

血漿安定性アッセイ

血漿安定性アッセイは、血漿での本発明の化合物の分解を測定するために実施した。これは、プロドラッグを除き、血漿で急速に分解する化合物が一般にインビボにおいて効果が低く見える場合の化合物の重要な特徴である。

【０７８３】

ヒトおよびマウス血漿における式（ＩＩＩａ）および式（Ｖａ）の化合物の安定性を判定するため、血漿安定性アッセイを実施した。この結果は、式（ＩＩＩａ）および式（Ｖａ）の化合物がヒトおよびマウス血漿において高い安定性であることを示している。この安定性は、本発明によるこれらの化合物の診断、治療およびセラノスティック用途に十分である。

【０７８４】

血漿は、１０μＭの最終濃度までジメチルスルホキシド中の１０ｍＭ分析物溶液と混合し、ボルテックス処理し、５０μｌ試料のアリコートに分けた。さらなる処理を行うまで、２つのアリコートを－２０℃で保存した。別の２つのアリコートは、３７℃で、Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ　Ｔｈｅｒｍｏｍｉｘｅｒを使用して１時間、４時間および２４時間インキュベートした。試料のクリーンアップは、タンパク質沈殿プレート（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｔｒａｔａ　Ｉｍｐａｃｔ、６４７２２－１－３２４－１）を使用し、および沈殿剤としてアセトニトリルを使用して実施した。濾液は真空遠心機で脱水し、５０μｌの２５％アセトニトリル水溶液に溶解させた。１０μｌのアリコートを９０μｌの０．１％トリフ

ルオロ酢酸水溶液で希釈した。試料のクリーン溶液中の分析物の測定は、ｔｈｅｒｍｏ Ｓｕｒｖｅｙｏｒ ＨＰＬＣを備えたＴｈｅｒｍｏ ＴＳＱ Ｑｕａｎｔｕｍ Ｕｌｔｒａトリプル四重極質量分析計で実施した。クロマトグラフィーによる分離は、溶離剤Ａとしての０．０１％のトリフルオロ酢酸および０．０５％のギ酸を含む水ならびに溶離剤Ｂとしてのメタノールの混合物を使用する勾配溶離（８分で２０％のＢから１００％まで、４００μｌ／ｍｉｎ、４０°Ｃ）によりＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｋｉｎｅｔｅｘ ＸＢ－Ｃ１８ ＨＰＬＣカラム（５０×２mm、２．５μm粒子サイズ）で実施した。質量分析検出において、選択反応モニタリング（ＳＲＭ）を使用した。

【０７８５】

定量は、内部標準を使用して、外部較正マトリクスによって実施した。

【０７８６】

ＬＣ－ＭＳパラメーター：

式（ＩＩＩａ）の分析物化合物

保持時間：４．３ｍｉｎ

ＭＳ／ＭＳトランジション：１０６３．５→２９６．３（４８Ｖ）

式（Ｖａ）の分析物化合物

保持時間：４．５ｍｉｎ

ＭＳ／ＭＳトランジション：５６５．４→５４２．６（１９Ｖ）

【０７８７】

本発明による一部の化合物に対して実施したこのアッセイの結果を次の表２に示す。

【０７８８】

【表１３】

表2:血漿安定性アッセイの結果

	24時間インキュベーションした後の残留%	
化合物	ヒト血漿	マウス血漿
(IIIa)	＞ 90%	＞ 80%
(Va)	＞ 70%	＞ 60%

【０７８９】

［実施例２８］

血漿タンパク質結合アッセイ

薬剤の効果は、血漿内のタンパク質にそれが結合する程度によって影響を受ける可能性がある。血液中の薬剤は、結合型および非結合型の２つの形態で存在する。血漿タンパク質に対する特異的な薬剤の親和性に応じて、一部の薬剤は血漿タンパク質に結合され、残りは未結合となり得る。注目すべきは、薬理効果を示す非結合フラクションである。また、代謝され、かつ／または排出され得るのもこのフラクションである。タンパク質結合は、薬剤の体内における生物学的半減期に影響を及ぼし得る。結合型の部分は、薬剤が非結合型の形態としてゆっくり放出されるリザーバーまたはデポーとして作用し得る。

【０７９０】

ヒトまたはマウス血漿タンパク質に対する次の表に記載した本発明の化合物の結合特性を決定するため、それぞれ、血漿タンパク質結合アッセイを実施した。すべての化合物は、本発明によるこれらの化合物の診断、治療およびセラノスティック用途に適切な血漿タンパク結合を有する。

【０７９１】

ヒトおよびマウス血漿タンパク質への検体の結合は、Ｂａｎｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．，２００３，９２，９６７－９７４によるＣｅｒｅｐ（Ｃｅｌｌｅｌ’Ｅｖｅｓｃａｕｌｔ、Ｆｒａｎｃｅ；カタログ参照番号２１９４［ヒト］および２２２３［マウス］）によって試験した。試験化合物を３７℃で４時間、ヒトまたはマウスの血

漿タンパク質とインキュベートした。次に、血漿タンパク質に結合されている化合物の比率を平衡透析法およびＨＰＬＣ－ＭＳ／ＭＳ検出により決定した。各試験化合物についての結果は、血漿タンパク質に結合したパーセンテージとして示す。

【０７９２】

本発明による化合物の一部に対して実施されたこのアッセイの結果を以下の表３に示す。

【０７９３】

【表１４】

表3:血漿タンパク質結合アッセイの結果

化合物	結合%[ヒト]	結合%[マウス]
(IIIa)	99	89
In-(IIIa)	92	64
Ga-(IIIa)	未検出	74
Lu-(IIIa)	95	67
Y-(IIIa)	96	76
In-(Va)	84	46
In-(IVa)	84	41

【０７９４】

［実施例２９］

特異性スクリーニング

特異性スクリーニングは、本発明の化合物の明確でない結合について試験するために実施した。ＮＴＲ１についての特異性は、ＧＰＣＲ、イオンチャネルおよび輸送タンパク質に対する５５のアッセイを含む標準の一連のアッセイ（「ＥｘｐｒｅｓＳＰｒｏｆｉｌｅ」）を使用して試験した。このアッセイは、Ｃｅｒｅｐ（Ｃｅｌｌｅ　ｌ’Ｅｖｅｓｃａｕｌｔ、Ｆｒａｎｃｅ；カタログ参照番号Ｐ１）によって実施した。

【０７９５】

この特異性スクリーニングによる非特異的結合は、対照特異的結合の阻害が５０％以上である場合に認められる。ＮＴＲ１そのものとは別に、これは非常に高い濃度で（１０－５Ｍ）ＮＫ２についてのみ（６６％）確認される。この結果は、式（ＩＩＩａ）の化合物は高度に特異的であり、本発明によるこれらの化合物の診断、治療およびセラノスティック用途に十分に適することを示す。

【０７９６】

本発明の化合物に対して実施したこのアッセイの結果を以下の表４に示す。

【０７９７】

【表１５Ａ】

表4:式(IIIa)の化合物についての特異性スクリーニング(ExpresSProfile)の結果。

アッセイ	カタログ参照番号	試験濃度(M)	対照特異的結合の阻害%	対照特異的結合の%			対照のSEM%	基準化合物	Ki Ref (M)	nH Ref
				第1回	第2回	平均				
A1 (h) アンタゴニスト放射性リガンド Townsend-Nicholson *et al.*, *J. Biol. Chem.*,**1994**, *269*: 2373-2376	0002	1.0E-05	**-24**	142.9	104.5	123.7	19.2	DPCPX	6.2E-10	0.8
A2A (h) アゴニスト放射性リガンド Luthin *et al.*, *Mol. Pharmacol.*,**1995**, *47*, 307-313	0004	1.0E-05	**5**	104.2	85.6	94.9	9.3	NECA	3.5E-08	1.1
A3 (h) アゴニスト放射性リガンド Salvatore *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*,**1993**, *90*, 10365-10369	0006	1.0E-05	**-41**	129.0	153.9	141.4	12.4	IB-MECA	4.8E-10	1.0
アルファ1(非選択的) アンタゴニスト放射性リガンド Greengrass *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, **1979**, *55*, 323-326	0008	1.0E-05	**-9**	106.2	111.1	108.7	2.5	プラゾシン	5.8E-11	1.2
アルファ2(非選択的) アンタゴニスト放射性リガンド Uhlen *et al.*, *Pharmacol. Toxicol.*, **1991**, *69*, 341-350	0011	1.0E-05	**-10**	114.4	106.1	110.3	4.2	ヨヒンビン	3.8E-08	0.7
ベータ1(h) アゴニスト放射性リガンド Levin *et al.*, *J. Biol.Chem.*, **2002**, *277*, 30429-30435	0018	1.0E-05	**2**	89.9	106.1	98.0	8.1	アテノロール	2.7E-07	0.9
ベータ2(h) アゴニスト放射性リガンド Joseph *et al.*, *Naun.-Sch. Arch. Pharm.*, **2004**, *369*, 525-532	0020	1.0E-05	**-2**	107.2	96.5	101.8	5.4	ICI 118551	1.9E-10	0.9
AT1 (h) アンタゴニスト放射性リガンド Le *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, **2005**, *513*, 35-45	0024	1.0E-05	**-18**	118.7	116.8	117.7	1.0	サララシン	4.4E-10	0.6
BZD(中枢系) アゴニスト放射性リガンド Speth *et al.*, *Life Sci.*, **1979**, *24*, 351-358	0028	1.0E-05	**-16**	109.4	122.6	116.0	6.6	ジアゼパム	7.5E-09	1.1
B2 (h) アゴニスト放射性リガンド Pruneau *et al.*, *Brit. J. Pharmacol.*, **1998**, *125*, 365-372	0033	1.0E-05	**11**	98.7	79.9	89.3	9.4	NPC 567	9.9E-09	0.9
CB1 (h) アゴニスト放射性リガンド Rinaldi-Carmona *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **199**	0036	1.0E-05	**11**	96.0	82.5	89.3	6.8	CP 55940	1.6E-10	0.8

【表１５Ｂ】

6, *278*, 871-878										
CCK1 (CCKA) (h) アゴニスト放射性リガンド Bignon *et al., J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1999**, *289*, 742-751	0039	1.0E-05	**-18**	101.6	135.3	118.5	16.8	CCK-8s	6.5E-11	0.6
D1 (h) アンタゴニスト放射性リガンド Zhou *et al., Nature*, **1990**, *347*, 76-80	0044	1.0E-05	**-5**	114.0	96.3	105.2	8.8	SCH 23390	9.0E-11	0.9
D2S (h) アンタゴニスト放射性リガンド Grandy *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1989**, *86*, 9762-9766	0046	1.0E-05	**-9**	112.8	104.7	108.8	4.1	(+)ブタクラモール	2.7E-10	1.0
ETA (h) アゴニスト放射性リガンド Buchan *et al., Brit. J. Pharmacol.*, **1994**, *112*, 1251-1257	0054	1.0E-05	**-10**	114.3	105.4	109.8	4.5	エンドセリン-1	3.6E-11	1.1
GABA(非選択的) アゴニスト放射性リガンド Tsuji *et al., Antimicrob. Agents Chemother.*, **1988**, *32*, 190-194	0057	1.0E-05	**-6**	101.9	109.9	105.9	4.0	GABA	1.7E-08	0.8
GAL2 (h) アゴニスト放射性リガンド Bloomquist *et al., Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1998**, *243*, 474-479	0410	1.0E-05	**1**	96.5	102.1	99.3	2.8	ガラニン	2.9E-09	0.9
CXCR2 (IL-8B) (h) アゴニスト放射性リガンド White *et al., J. Biol. Chem.*, **1998**, *273*, 10095-10098	0419	1.0E-05	**-9**	118.7	99.6	109.1	9.5	IL-8	5.6E-11	1.4
CCR1 (h) アゴニスト放射性リガンド Neote *et al., Cell*, **1993**, *72*, 415-425	0361	1.0E-05	**-6**	103.2	109.1	106.1	3.0	MIP-1アルファ	4.1E-11	1.1
H1 (h) アンタゴニスト放射性リガンド Smit *et al., Brit. J. Pharmacol.*,**1996**, *117*, 1071-1080	0870	1.0E-05	**-12**	121.2	103.3	112.3	9.0	ピリラミン	7.6E-10	1.1
H2 (h) アンタゴニスト放射性リガンド Leurs *et al., Brit. J. Pharmacol.*, **1994**, *112*, 847-854	1208	1.0E-05	**-4**	105.9	101.7	103.8	2.1	シメチジン	4.7E-07	1.2
MC4 (h) アゴニスト放射性リガンド Schioth *et al., Neuropeptides*, **1997**, *31*, 565-571	0420	1.0E-05	**-8**	113.2	103.7	108.5	4.7	NDP-アルファ-MSH	2.8E-10	0.9
MT1 (ML1A) (h) アゴニスト放射性リガンド Witt-Enderby *et al., Mol. Pharmacol.*, **1996**, *50*, 166-174	1538	1.0E-05	**1**	102.6	95.9	99.3	3.3	メラトニン	1.3E-10	0.9
M1 (h) アンタゴニスト放射性リガンド Dorje *et al., J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1991**, *256*, 727-733	0091	1.0E-05	**-25**	111.0	138.4	124.7	13.7	ピレンゼピン	1.4E-08	1.2

【表１５Ｃ】

M2 (h) アンタゴニスト放射性リガンド Dorje *et al., J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1991**, *256*, 727-733	0093	1.0E-05	**-17**	123.7	110.8	117.2	6.4	メトクトラミン	7.6E-09	0.9
M3 (h) アンタゴニスト放射性リガンド Peralta *et al., Embo. J.*, **1987**, *6*, 3923-3929	0095	1.0E-05	**-23**	122.5	124.5	123.5	1.0	4-DAMP	2.7E-10	1.1
NK2 (h) アゴニスト放射性リガンド Aharony *et al., Mol. Pharmacol.*, **1993**, *44*, 356-363	0102	1.0E-05	**66**	34.5	33.7	34.1	0.4	[Nleu10]-NKA (4-10)	2.5E-09	0.8
NK3 (h) アンタゴニスト放射性リガンド Sarau *et al., J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1997**, *281*, 1303-1311	0104	1.0E-05	**-1**	102.5	98.5	100.5	2.0	SB 222200	4.3E-09	0.9
Y1 (h) アゴニスト放射性リガンド Wieland *et al., J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1995**, *275*, 143-149	0106	1.0E-05	**-34**	127.5	141.4	134.4	6.9	NPY	5.8E-11	0.7
Y2 (h) アゴニスト放射性リガンド Fuhlendorff *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1990**, *87*, 182-186	0107	1.0E-05	**-23**	130.5	116.0	123.2	7.2	NPY	4.4E-11	0.9
NTS1 (NT1) (h) アゴニスト放射性リガンド Vita *et al., FEBS Lett.*, **1993**, *317*, 139-142	0109	1.0E-05	**99**	2.7	-0.1	1.3	1.4	ニューロテンシン	2.4E-10	0.8
デルタ2(DOP) (h) アゴニスト放射性リガンド Simonin *et al., Mol. Pharmacol.*, **1994**, *46*, 1015-1021	0114	1.0E-05	**-6**	106.9	105.2	106.1	0.8	DPDPE	2.0E-09	0.9
カッパ(KOP) アゴニスト放射性リガンド Meng *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1993**, *90*, 9954-9958	1971	1.0E-05	**-2**	111.0	92.3	101.6	9.4	U 50488	4.4E-10	1.2
ミュー(MOP) (h) アゴニスト放射性リガンド Wang *et al., FEBS Lett.*, **1994**, *338*, 217-222	0118	1.0E-05	**0**	108.3	92.6	100.5	7.9	DAMGO	4.4E-10	1.0
NOP (ORL1) (h) アゴニスト放射性リガンド Ardati *et al., Mol. Pharmacol.*, **1997**, *51*, 816-824	0358	1.0E-05	-7	104.5	108.8	106.6	2.2	ノシセプチン	1.3E-10	1.2
EP4 (h) アゴニスト放射性リガンド Abramovitz *et al., Biochem. Biophys. Acta.*, **2000**, *1483*, 285-293	0441	1.0E-05	**8**	89.2	95.5	92.3	3.2	PGE2	2.4E-10	1.1
5-HT1A (h) アゴニスト放射性リガンド Mulheron *et al., J. Biol. Chem.*, **1994**, *269*, 12954-12962	0131	1.0E-05	**-29**	129.9	128.6	129.2	0.6	8-OH-DPAT	6.7E-10	1.1
5-HT1B アンタゴニスト放射性リガンド Hoyer *et al., Eur. J. Pharmacol.*, **1985**, *118*, 1-12	0132	1.0E-05	-7	107.0	106.3	106.7	0.3	セロトニン	7.3E-09	0.9

【表１５Ｄ】

5-HT2A (h) アンタゴニスト放射性リガンド Bonhaus *et al., Brit. J. Pharmacol.*, **1995**, *115*, 622-628	0135	1.0E-05	**-2**	100.7	103.0	101.9	1.2	ケタンセリン	4.4E-10	1.0
5-HT2B (h) アゴニスト放射性リガンド Choi *et al., FEBS Lett.*, **1994**, *352*, 393-399.	1333	1.0E-05	**-22**	118.0	125.1	121.6	3.5	(±)DOI	3.1E-09	1.0
5-HT3 (h) アンタゴニスト放射性リガンド Hope et al., *Brit. J. Pharmacol.*, **1996**, *118*, 1237-1245	0411	1.0E-05	**-8**	107.6	107.5	107.5	0.0	MDL 72222	4.2E-09	0.8
5-HT5a (h) アゴニスト放射性リガンド Rees *et al., FEBS Lett.*, **1994**, *355*, 242-246	0140	1.0E-05	**-2**	109.4	95.2	102.3	7.1	セロトニン	1.2E-07	0.8
5-HT6 (h) アゴニスト放射性リガンド Monsma *et al., Mol. Pharmacol.*, **1993**, *43*, 320-327	0142	1.0E-05	**-6**	106.5	105.4	105.9	0.6	セロトニン	6.6E-08	0.8
5-HT7 (h) アゴニスト放射性リガンド Shen *et al., J. Biol. Chem.*, **1993**, *268*, 18200-18204	0144	1.0E-05	**2**	96.6	99.7	98.2	1.6	セロトニン	9.4E-11	1.2
sst (非選択的)(アゴニスト放射性リガンド) Brown *et al., J. Biol. Chem.*, **1990**, *265*, 17995-18004	0149	1.0E-05	**-11**	111.6	110.0	110.8	0.8	ソマトスタチン-14	1.1E-10	0.8
VPAC1 (VIP1) (h) アゴニスト放射性リガンド Couvineau *et al., Biochem. J.*, **1985**, *231*, 139-143	0157	1.0E-05	**-6**	103.9	107.3	105.6	1.7	VIP	1.5E-10	2.0
V1a (h) アゴニスト放射性リガンド Tahara *et al., Brit. J. Pharmacol.*, **1998**, *125*, 1463-1470	0159	1.0E-05	**6**	94.1	93.0	93.5	0.5	[d(CH2)51,Tyr(Me)2]-AVP	9.1E-10	1.6
Ca2+チャネル(L、ベラパミル部位)(フェニルアルキルアミン)アンタゴニスト放射性リガンド Reynolds *et al., J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1986**, *237*, 731-738	0163	1.0E-05	**0**	96.1	103.7	99.9	3.8	D 600	5.9E-09	0.5
KVチャネル アンタゴニスト放射性リガンド Sorensen *et al., Mol. Pharmacol.*, **1989**, *36* , 689-698	0166	1.0E-05	**-4**	104.3	104.2	104.3	0.0	アルファ-デンドロトキシン	2.0E-10	1.7
SKCaチャネル アンタゴニスト放射性リガンド Hugues *et al., J. Biol. Chem.*, **1982**, *257*, 2762-2769	0167	1.0E-05	**4**	97.3	95.2	96.2	1.1	アパミン	8.4E-12	1.3
Cl-チャネル(GABAゲート制御) アンタゴニスト放射性リガンド Lewin *et al., Mol. Pharmacol.*, **1989**, *35*, 189-194	0170	1.0E-05	**2**	106.5	89.1	97.8	8.7	ピクロトキシニン	9.3E-08	0.9

【表１５Ｅ】

ノルエピネフリントランスポーター(h) アンタゴニスト放射性リガンド Pacholczyk *et al.*, *Nature*, **1991**, *350*, 350-354	0355	1.0E-05	**-12**	118.9	105.0	111.9	7.0	プロトリプチリン	3.8E-09	0.9
ドーパミントランスポーター(h) アンタゴニスト放射性リガンド Pristupa *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, **1994**, *45*, 125-135	0052	1.0E-05	**-15**	123.5	106.4	114.9	8.5	BTCP	3.7E-09	1.0
5-HTトランスポーター(h) アンタゴニスト放射性リガンド Tatsumi *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, **1999**, *368*, 277-283	0439	1.0E-05	**-13**	102.6	122.8	112.7	10.1	イミプラミン	1.2E-09	2.1

【０７９８】

［実施例３０］

組織切片上の受容体結合部位の定量

オートラジオグラフィーによって、組織切片上のその受容体への物質の結合を決定することができる。したがって、この方法を使用して本発明の一部の化合物の結合を決定し、組織当たりの受容体結合部位の数を定量した。驚いたことに、受容体に対するアゴニストおよびアンタゴニストの同様の親和性を比較した場合、アンタゴニストはアゴニストよりも多くの受容体結合部位を認識する。これは、診断上または治療上有効な薬剤としての本発明の化合物の特定の適合性を強調するものである。

【０７９９】

すべての組織は、外科的切除の直後に液体窒素またはドライアイスで凍結し、－７０℃で保存した。受容体オートラジオグラフィーは、組織試料の２０μｍ厚クライオスタット（ＨＭ５００、Ｍｉｃｒｏｍ）切片で実施し、顕微鏡スライド上にマウントし、次いで、少なくとも３日間－２０℃で保存し、スライドへの組織の接着を改善した。切片は、まず、５分で３回、０．０２％ＢＳＡを含有する５０ｍＭトリス塩酸緩衝液ｐＨ７．４とインキュベートした。オートラジオグラフィーについては、同様の受容体親和性を有する２種の化合物が選択され、実施例３１の方法に従って１７７Ｌｕで標識した。次いで、これらは、室温で１時間、０．０２％のＢＳＡ、１ｍＭのｏ－フェナントロリンおよび１ｍＭの$MgCl_2$を含有する５０ｍＭトリス塩酸緩衝液ｐＨ７．４中の８０００ｃｐｍ／１００μＬを使用して、１７７Ｌｕ－（ＩＩＩａ）（アンタゴニスト）または１７７Ｌｕ－［ＮＴ（８－１３）－Ｔｌｅ１２］（アゴニスト）とインキュベートした。インキュベーション後、切片は、０．０２％のＢＳＡを含有する氷冷トリス塩酸（５０ｍＭ；ｐＨ７．４）で５回洗浄し、ＢＳＡを含まない氷冷トリス塩酸で２回洗浄した。切片を冷風流下で１５分間乾燥させ、次いでＢｉｏｍａｘ　ＭＲ（Ｋｏｄａｋ）フィルムに４℃で（腫瘍組織に対する受容体密度に応じて）６時間～７日間曝露した。非特異性結合については、切片を１０－６Ｍのニューロテンシンとインキュベートした。オートラジオグラムは、コンピュータ支援画像処理システムを使用して定量した。

【０８００】

その結果、１７７Ｌｕ－（ＩＩＩａ）は、１７７Ｌｕ－［ＮＴ（８－１３）－Ｔｌｅ１２］と比較して、組織１ｍｇ当たり１．３（±０．５）倍多くの受容体に結合した。インキュベーション緩衝液中のＢＳＡの存在と１７７Ｌｕ－（ＩＩＩａ）の血漿タンパク質への結合を考慮して、結果は、血漿タンパク質結合アッセイ（実施例２８）で決定した物質の遊離フラクションに応じて重要視されるべきである。１７７Ｌｕ－（ＩＩＩａ）のＢＳＡ

結合についての結果を調整する場合、１７７Ｌｕ－（ＩＩＩａ）は、同等のアゴニスト１７７Ｌｕ－［ＮＴ（８－１３）－Ｔｌｅ１２］よりも平均して４．４倍高い数の受容体に結合した。

【０８０１】

［実施例３１］

選択化合物の１１１Ｉｎ標識化

診断活性薬または治療活性薬として機能するためには、化合物を放射性同位体で標識化する必要がある。標識化の手順は、本発明の放射性標識化合物の高放射化学的収率および高純度を確保するために適切であることが必要である。この実施例は、本発明の化合物が放射性標識に適切であり、高放射化学的収率および高純度で標識化することができることを示している。

【０８０２】

式（ＩＩＩａ）の化合物３５ｎｍｏｌを緩衝液（０．４Ｍ酢酸塩、０．３２５Ｍゲンチジン酸、ｐＨ５）に溶解させ、１５０ＭＢｑの１１１Ｉｎ（０．０４ＭのＨＣｌに溶解させたもの）と混合した。この混合物を３０分間９５℃に加熱した。冷却後、標識化は薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）およびＨＰＬＣによって分析した。ＴＬＣ分析については、標識溶液２μｌは、クエン酸緩衝液（０．１Ｍ、ｐＨ５）でのＩＴＬＣ　ＳＡ　システム（Ｖａｒｉａｎ、１０×１ｃｍ）およびＲａｙｔｅｓｔ　Ｍｉｎｉｇｉｔａを使用して分析した。ＨＰＬＣについては、標識溶液１０μｌは、Ａｅｒｉｓ　ＰＥＰＴＩＤＥ　３．６μｍ　ＸＢ－Ｃ１８；１００×４．６ｍｍ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）を用いて分析した。勾配Ａ：ＭｅＣＮ、０．１％ＴＦＡ、勾配Ｂ：H_2O、０．１％ＴＦＡ、流速０．８ｍｌ／ｍｉｎ；検出器：ＮａＩ（Ｒａｙｔｅｓｔ）、ＤＡＤ　２５４ｎｍ。標識生成物の保持時間：９．５～９．９ｍｉｎ。

【０８０３】

放射化学的収率は≧９５％であり、放射化学的純度は≧９５％であり、比放射能：４ＭＢｑ／ｎｍｏｌ。

【０８０４】

１７７Ｌｕによる標識化はこのプロトコルと同様にして実施し、収率および純度は類似していた。

【０８０５】

［実施例３２］

画像処理試験および生体内分布試験

放射性標識化合物は、ＳＰＥＣＴおよびＰＥＴなどの画像診断法によって検出することができる。さらに、こうした技術によって取得されるデータは、本発明の放射性標識化合物を注射した動物から調製された、個々の器官に含まれている放射活性を直接測定することによって確認することができる。したがって、放射性標識化合物の生体内分布を決定し分析することができる。この実施例は、本発明の化合物が腫瘍の画像診断および治療的処置に適切な生体内分布を示すことを示している。

【０８０６】

動物実験はすべてドイツの動物愛護法に従って実施した。メスのＣＤ－１Ｎｕ／Ｎｕマウス（６から８週齢、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ、Ｓｕｌｚｆｅｌｄ、Ｇｅｒｍａｎｙ）において、一方の脇腹に５×１０^{6}個のＨＴ－２９細胞および別の脇腹に５×１０^{6}個のＣａｐａｎ－１細胞、または肩の領域に１×１０^{7}個のＨＥＫ２９３細胞のいずれかを接種した。腫瘍が触診可能になった時（１４から１８日後）、マウスに、尾部静脈を介して静脈内に投与された５～５０ＭＢｑの１１１Ｉｎ－標識した（ＩＩＩａ）を投与した。画像はＮａｎｏＳＰＥＣＴ／ＣＴシステム（ＢｉｏＳｃａｎ　Ｌｔｄ．、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ、ＵＳＡ）で取得した。ＳＰＥＣＴとＣＴのデータの連結はソフトウェアのＯｓｉｒｉＸ　Ｉｍａｇｉｎｇ　Ｓｏｆｔｗａｒｅで実施した。

【０８０７】

生体内分布試験において、注射後の異なる時点で（注射後３、６、１２および２４時間）

、動物を断頭術によって　　殺し、次いで、切除を行った。異なる臓器および組織を回収および秤量し、放射活性はγ－計測によって決定した。１時点当たり最低３匹の動物を使用した。結果は、組織グラム当たりの注射用量の割合（％ＩＤ／ｇ）として表示する。

【０８０８】

選択した化合物に関する画像診断および生体内分布の試験結果を図６～図１０に示す。

【０８０９】

明細書、特許請求の範囲、配列表および／または図面に開示された本発明の特徴は、別々であれ、それらのどんな組み合わせであれ、それらの様々な形態の本発明を実現するための材料であり得る。

【図面】

【図１】

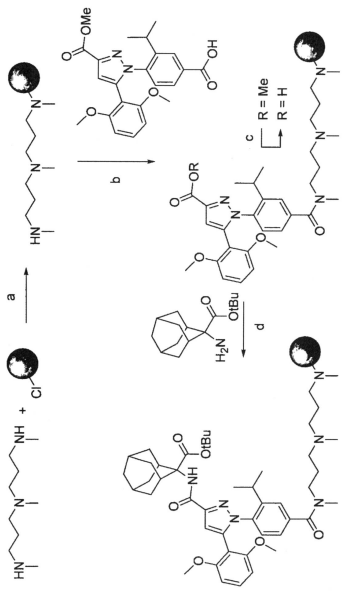


Fig. 1

【図２】

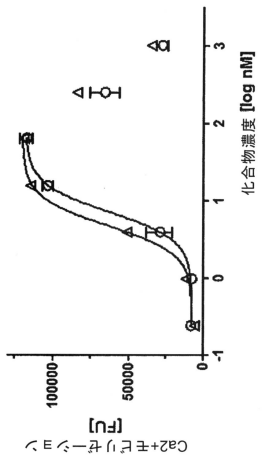


Fig. 2

【図３】

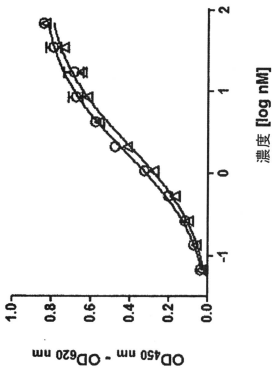


Fig. 3

【図４】

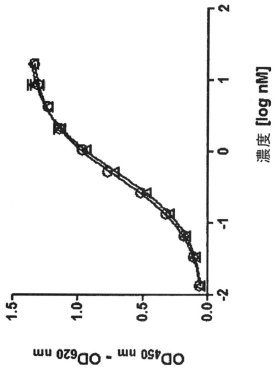


Fig. 4

【図５】

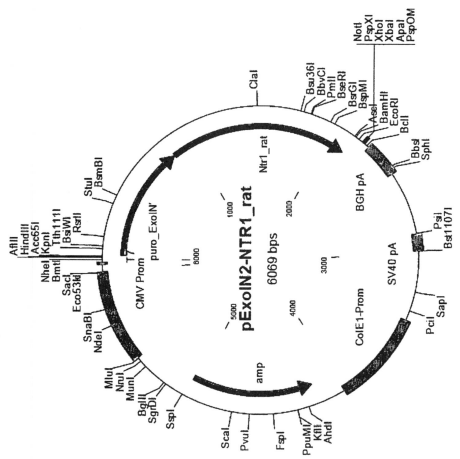


Fig. 5

【図６】

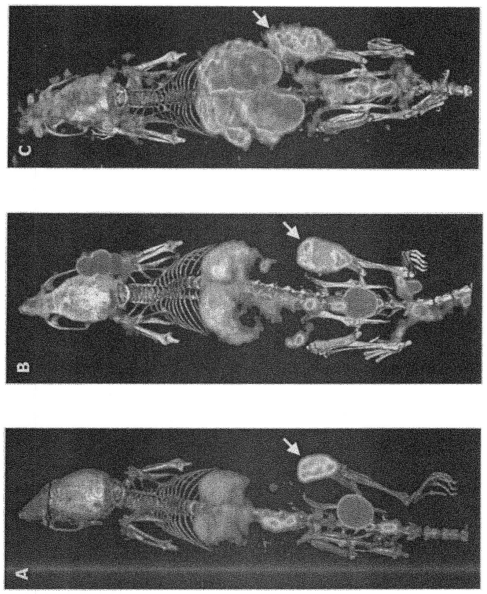


Fig. 6

【図７】

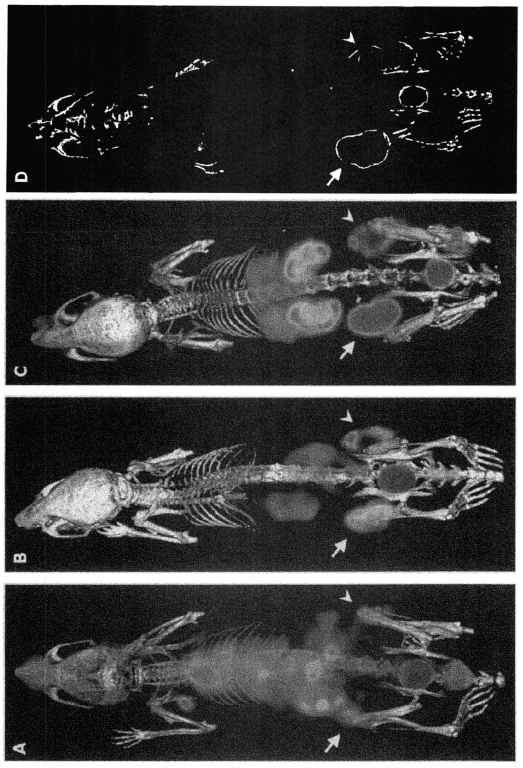


Fig. 7

【図８】

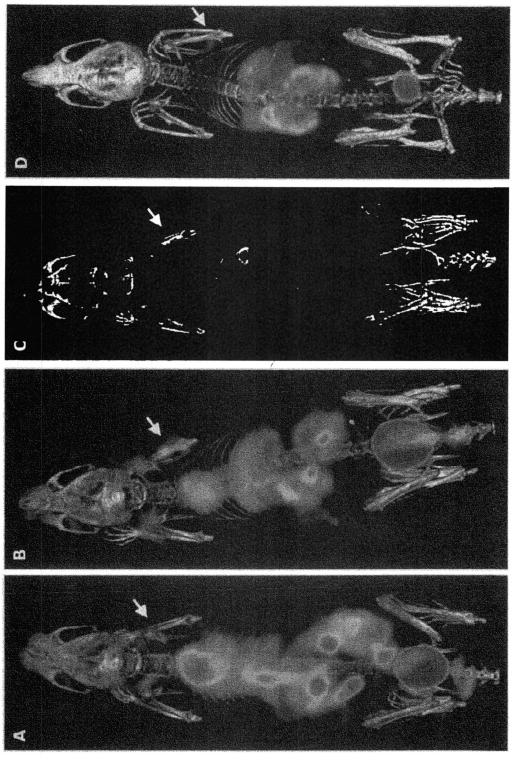


Fig. 8

【図９】

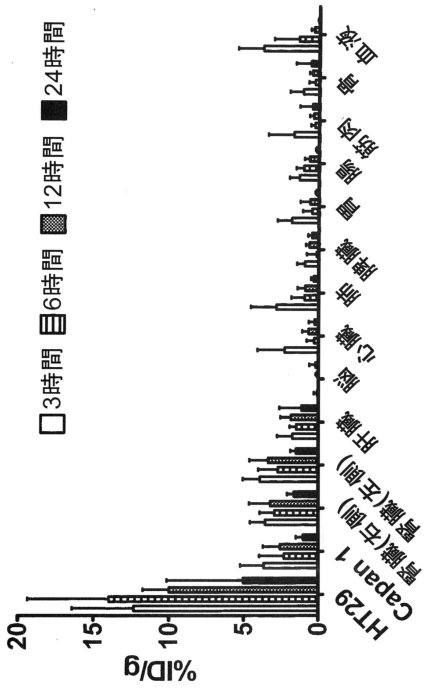


Fig. 9

【図１０】

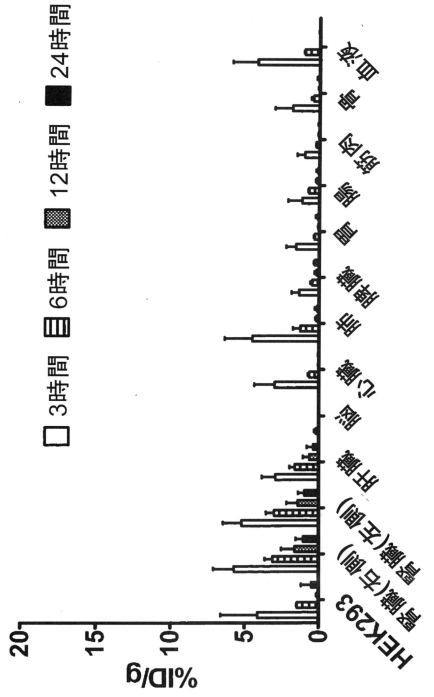


Fig. 10

【図１１】

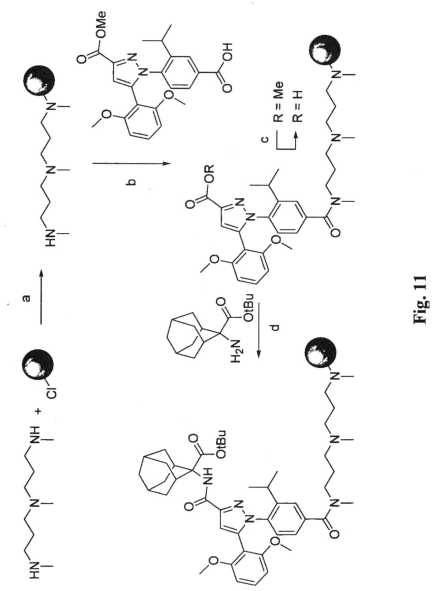


Fig. 11

【図１２】

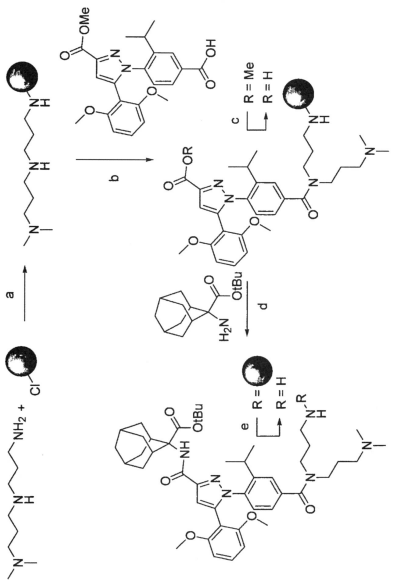


Fig. 12

【図１３】

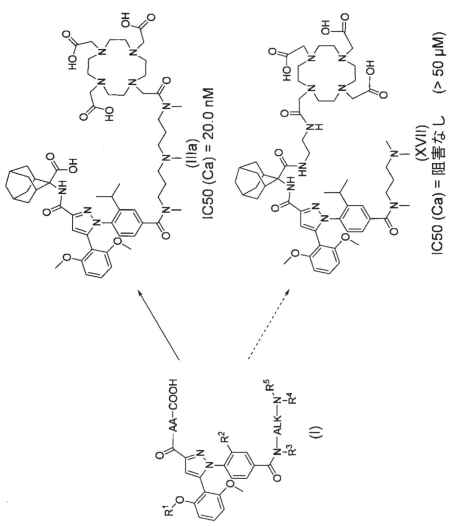


Fig. 13

【図１４Ａ】

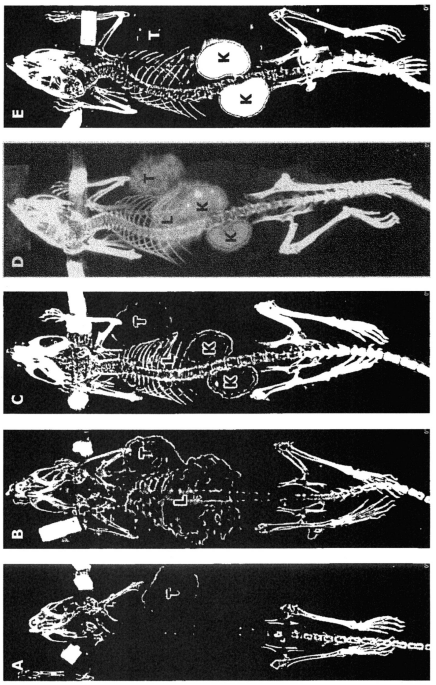


Figure 14 A

【図１４Ｂ】

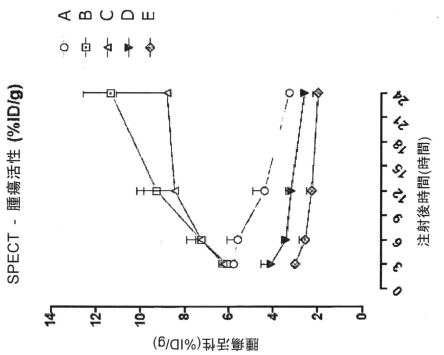


Figure 14 B

【配列表】
0007065567000001.xml

フロントページの続き

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　47/54　(2017.01)	Ａ６１Ｋ　39/395　Ｔ
Ａ６１Ｋ　47/64　(2017.01)	Ａ６１Ｋ　47/22
Ａ６１Ｋ　47/65　(2017.01)	Ａ６１Ｋ　47/42
Ａ６１Ｋ　47/66　(2017.01)	Ａ６１Ｋ　47/54
Ａ６１Ｋ　49/00　(2006.01)	Ａ６１Ｋ　47/64
Ａ６１Ｋ　51/04　(2006.01)	Ａ６１Ｋ　47/65
Ａ６１Ｋ　51/08　(2006.01)	Ａ６１Ｋ　47/66
Ａ６１Ｋ　51/10　(2006.01)	Ａ６１Ｋ　49/00
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)	Ａ６１Ｋ　51/04　１００
Ｃ０７Ｄ 403/12　(2006.01)	Ａ６１Ｋ　51/04　２００
Ｃ０７Ｄ 403/14　(2006.01)	Ａ６１Ｋ　51/08　１００
Ｃ０７Ｄ 405/14　(2006.01)	Ａ６１Ｋ　51/08　２００
Ｃ０７Ｄ 493/10　(2006.01)	Ａ６１Ｋ　51/10　１００
Ｃ０７Ｄ 495/04　(2006.01)	Ａ６１Ｋ　51/10　２００
Ｃ０７Ｋ　14/575 (2006.01)	Ａ６１Ｐ　35/00
	Ｃ０７Ｄ 403/12
	Ｃ０７Ｄ 403/14
	Ｃ０７Ｄ 405/14
	Ｃ０７Ｄ 493/10　Ｃ
	Ｃ０７Ｄ 495/04　１０３
	Ｃ０７Ｋ　14/575　ＺＮＡ

(31)優先権主張番号　14002002.5
(32)優先日　平成26年6月11日(2014.6.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

弁理士　森本 聡二
(72)発明者　オスターカンプ，フランク
ドイツ連邦共和国，１２３５５ ベルリン，グラスヒュッター・ヴェーク ３６アー
(72)発明者　ハーゼ，クリスティアン
ドイツ連邦共和国，１０４０９ ベルリン，エーリヒ‐ヴァイネルト‐シュトラーセ １３６
(72)発明者　ライネッケ，ウルリヒ
ドイツ連邦共和国，１４１９３ ベルリン，ローゼンシュタインヴェーク ２５
(72)発明者　スメルリング，クリスティアーネ
ドイツ連邦共和国，１２２０５ ベルリン，カデッテンヴェーク ５２
(72)発明者　パシュケ，マティアス
ドイツ連邦共和国，１２１６３ ベルリン，オーピッツシュトラーセ ３
(72)発明者　ウンゲヴィス，ヤン
ドイツ連邦共和国，１２３３５ ベルリン，ローデレンダーヴェーク ４６

合議体
審判長　瀬良 聡機
審判官　村上 騎見高
審判官　冨永 保

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D201/00-521/00
C07K 1/00- 19/00
ＣＡｐｌｕｓ（ＳＴＮ）
ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）