

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-521450
(P2024-521450A)

(43)公表日 令和6年5月31日(2024.5.31)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	C S P	4 C 0 7 6
A 6 1 K	47/54 (2017.01)	A 6 1 K	47/54		4 C 0 8 4
A 6 1 K	51/04 (2006.01)	A 6 1 K	51/04	1 0 0	4 C 0 8 5
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	51/04	2 0 0	
		A 6 1 P	35/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全144頁)
(21)出願番号	特願2023-576169(P2023-576169)	(71)出願人	523463775		
(86)(22)出願日	令和4年6月8日(2022.6.8)		ラディオネティクス オンコロジー, イ		
(85)翻訳文提出日	令和6年2月8日(2024.2.8)		ンク.		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/032691		アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォル		
(87)国際公開番号	WO2022/261221		ニア州 メンローパーク ウィロー・ロー		
(87)国際公開日	令和4年12月15日(2022.12.15)		ド 7 0 スイート 2 0 0		
(31)優先権主張番号	63/208,923	(74)代理人	110003797		
(32)優先日	令和3年6月9日(2021.6.9)		弁理士法人清原国際特許事務所		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ストルーサーズ, アール. スコット		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォル		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		ニア州 メンローパーク ウィロー・ロー		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(72)発明者	ド 7 0 スイート 2 0 0		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		ザオ, ジェン		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォル		
	最終頁に続く		ニア州 メンローパーク ウィロー・ロー		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 非ペプチド標的治療およびその使用

(57)【要約】

細胞表面ペプチドを発現する腫瘍細胞を標的とする非ペプチド薬物複合体（N P D C）およびGタンパク質共役受容体ならびに癌の処置および／または診断におけるそれらの使用が本明細書に記載される。
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式（I）に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であって、

【化 1】

NP-L-Q

式(I)

10

式中、

NPは、腫瘍細胞において発現するGタンパク質共役受容体（GPCR）に結合する非ペプチドリガンドであり、

Qは、キレート部分またはその放射性核種（Z）複合体を含むペイロード部分であり、および

Lは、前記非ペプチドリガンドNPおよび前記ペイロード部分Qを共有結合させるリンカーであり、

ここで、前記リンカーLは、前記GPCRへの前記NPの結合を許容する位置で前記NPに結合され、式（I）に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物への投与に際し、前記GPCRを発現する腫瘍細胞を標的とし、および前記GPCRは、ペプチドGPCRであり、かつ前記ペプチドGPCRのための天然のリガンドは、ニューロテンシンではないペプチドリガンドである、式（I）に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 2】

前記GPCRは、ペプチドGPCRであり、かつ前記ペプチドGPCRのための天然のリガンドは、内因性ペプチドまたはタンパク質ホルモンもしくはケモカインである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

前記GPCRは、ペプチドGPCRであり、かつ前記ペプチドGPCRのための天然のリガンドは、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、アミリン、アンジオテンシン、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）、カルシトニン、コレシストキニン（CKK）、ガストリン、グレリン、グルカゴン、成長ホルモン（GH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、インシュリン、レプチン、メラニン細胞刺激ホルモン（MSH）、神経ペプチドY、オキシトシン、副甲状腺ホルモン（PTH）、プロラクチン、レニン、ソマトスタチン、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）、バソプレシン、または血管作用性腸管ペプチド（VIP）であるペプチドまたはタンパク質ホルモンである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 4】

前記GPCRは、アンジオテンシン受容体、アペリン受容体、ボンベシン受容体、ブラジキニン受容体、カルシトニン受容体、ケモカイン受容体、コレシストキニン受容体、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体、ガラニン受容体、グレリン受容体、グルカゴン受容体、糖タンパク質ホルモン受容体、性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体、キスペプチン受容体、メラノコルチン受容体、モチリン受容体、ニューロメジンU受容体、神経ペプチドFF／AF受容体、神経ペプチドS受容体、神経ペプチドW／B受容体、神経ペプチドY受容体、オピオイド受容体、オレキシン受容体、副甲状腺ホルモン受容体、プロキネチン受容体、プロラクチン放出ペプチド受容体、QRFPR受容体、リラキシンファミリーペプチド受容体、ソマトスタチン受容体、タキキニン受容体、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体、ウロテンシン受容体、バソプレシンおよびオキシトシン受容体、またはVIPおよびPACAP受容体である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、また

40

50

はその薬学的に許容可能な塩。

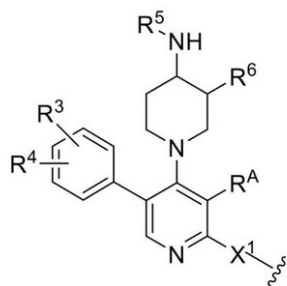
【請求項 5】

前記 NP は、腫瘍細胞において発現するソマトスタチン受容体に結合する非ペプチドリガンドであり、かつ前記 NP は、4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - (フェニル) ピリジン構造モチーフまたは 4 - [(4 α S, 8 α S) - オクタヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル] - 5 - (フェニル) 構造モチーフを含む非ペプチドリガンドであり、ここで、- L - Q は、前記ピリジンの 2 位で前記 NP に結合される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

前記 NP は、以下の式 (II) に記載の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは薬学的に許容可能な溶媒和物を有し、

【化 2】

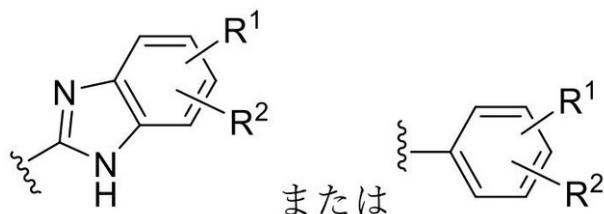


式(II)

式中、

R^A は、

【化 3】



または

であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換の $C_1 - C_4$ ヘテロアルキル、- CN、- $N(R^7)_2$ 、または - OR^7 であり、

R^5 は、水素、または置換もしくは非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^6 は、水素、- OR^7 、- $N(R^7)_2$ 、- CN、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ フルオロアルキルであり、または

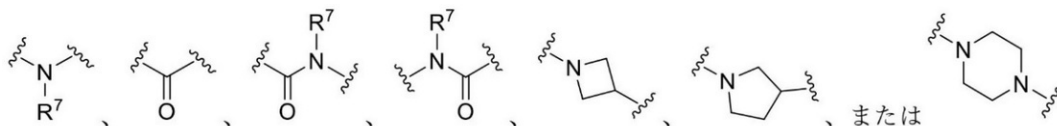
R^5 および R^6 は、それらが結合される介在原子と一体となってモルホリンを形成し、および

X^1 は、存在しないか、- O -、- S -、- $N(R^7)$ -、- C(=O) -、- C(=O) $N(R^7)$ -、- C(=O) O -、- $N(R^7)$ C(=O) -、または複素環であり、

R^7 はそれぞれ独立して、水素または置換もしくは非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

前記 X^1 は、存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、
【化 4】



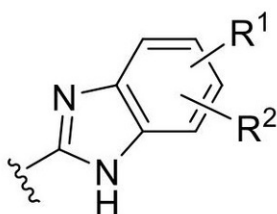
である、請求項 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

10

前記 R^A は、

【化 5】



であり、

20

前記 R^1 、前記 R^2 、前記 R^3 、および前記 R^4 はそれぞれ独立して、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 C_1-C_4 アルキル、 $-CN$ 、 $-N(R^7)_2$ 、または $-OR^7$ であり、

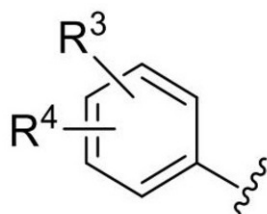
前記 R^5 は、水素であり、前記 R^6 は、水素または $-OR^7$ であり、または

前記 R^5 および前記 R^6 は、それらが結合される介在原子と一体となってモルホリンを形成し、および

前記 R^7 はそれぞれ独立して、水素、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ である、請求項 6 または 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

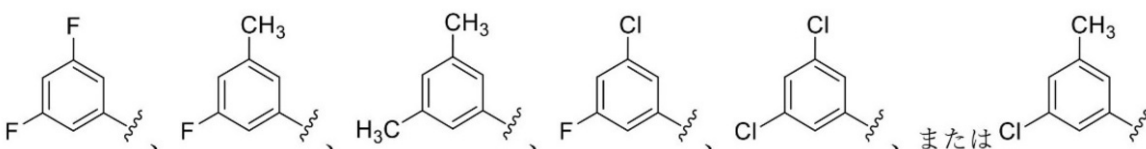
【化 6】



30

は、

【化 7】

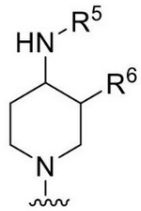


40

であり、かつ

50

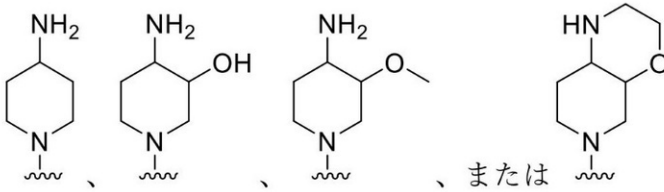
【化 8】



は、

【化 9】

10

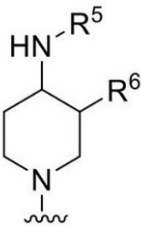


である、請求項 6～8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

20

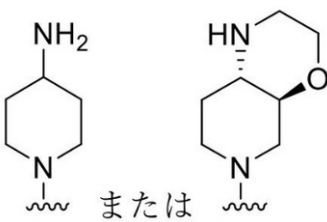
【化 10】



は、

【化 11】

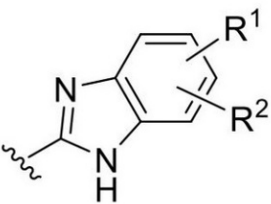
30



であり、かつ

【化 12】

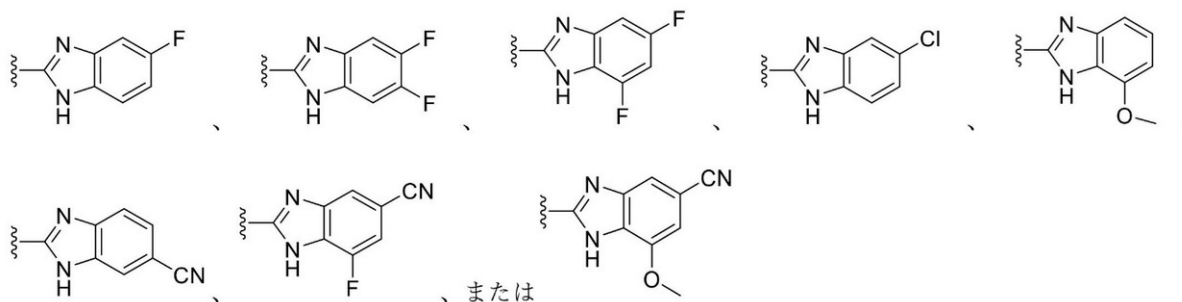
40



は、

50

【化 1 3】



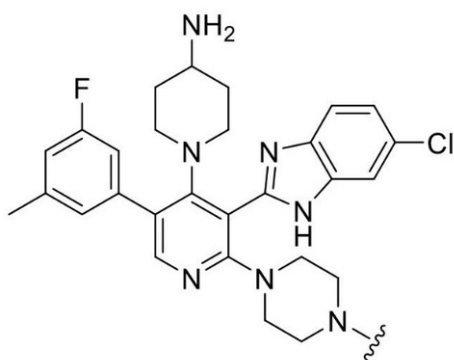
10

である、請求項 6～9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 1】

前記 GPCR は、ソマトスタチン 2 型受容体 (SSTR2) であり、かつ前記 NP は、以下の構造

【化 1 4】



20

を有する、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 1 2】

前記 NP は、腫瘍細胞において発現する性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体 (GnRH-R) に結合する非ペプチドリガンドであり、前記 NP は、N- {4, 6-ジメトキシピリミジン-5-イル} -5-[3, 3, 6-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ] -2-フラマイド構造モチーフ、N-(4, 6-ジメトキシピリミジン-5-イル) -5-(3, 3, 6-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ) -2-フラマイド構造モチーフ、または N-(4, 6-ジメトキシピリミジン-5-イル) -5-((3, 3, 6-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ) フラン-2-カルボキサミド構造モチーフを含む非ペプチドリガンドである、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

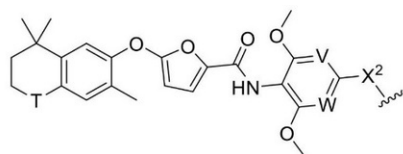
40

【請求項 1 3】

前記 NP は、以下の式 (X) に記載の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは薬学的に許容可能な溶媒和物を有し、

50

【化 1 5】



式(X)

式中、

T は、存在しないか、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、または $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ であり、

X^2 は、存在しないか、 $-\text{O}-$ または $-\text{N}(\text{R}^7)-$ であり、

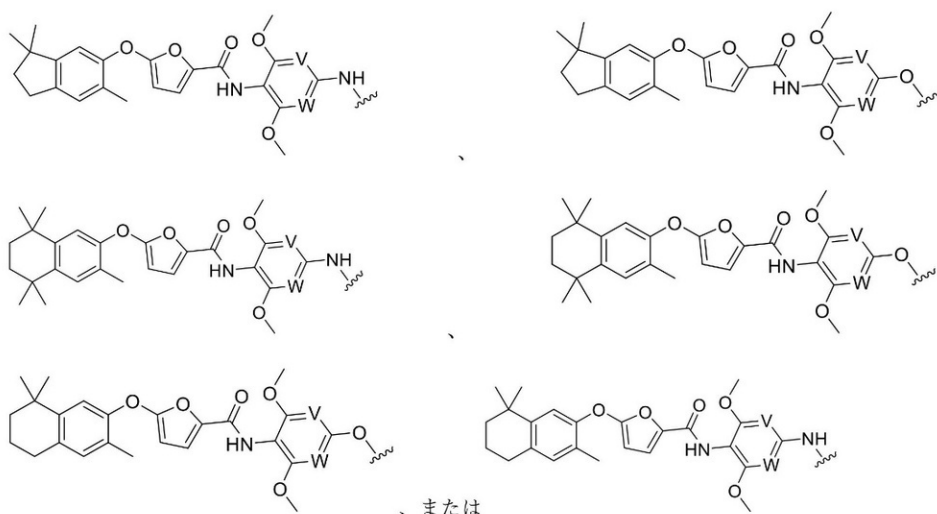
V は、CH または N であり、および W は、CH または N であり、ならびに

R^7 はそれぞれ独立して、水素または置換もしくは非置換の C_1-C_6 アルキルである、請求項 1～4 または 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 4】

前記 GPCR は、GnRHR であり、かつ前記 NP は、以下の構造

【化 1 6】



、または

のいずれか 1 つを有する、請求項 13 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 5】

前記 Q は、キレート部分またはその放射性核種 (Z) 複合体を含み、および

前記 L は、非切断性リンカーである、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 6】

前記 Q は、キレート部分またはその放射性核種 (Z) 複合体を含み、前記キレート部分は、DOTA、DOTP、DOTMA、DOTAM、DTPA、NOTA、NTA、NODAGA、EDTA、DO3A、DO2A、NOC、TETA、CB-TE2A、DiamSar、CB-サイクリム、DOTA-4AMP、H4pypa、H4octox、H4octapa、p-NO₂-Bn-neunpa、またはNOTPを含む、請求項 15 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 7】

前記 Q は、キレート部分またはその放射性核種 (Z) 複合体を含み、前記キレート部分は、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸 (DOT

A)、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸(DO3A)、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 7-二酢酸(DO2A)、 α , α' , α'' , α''' -テトラメチル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸(DOTMA)、1, 4, 7, 10-テトラキス(カルバモイルメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン(DOTAM)、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-テトラプロピオン酸(DOTPA)、2, 2', 2''-(10-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリル)三酢酸、ベンジル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸(Bn-DOTA)、p-ヒドロキシベンジル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸(p-OH-Bn-DOTA)、p-SCN-ベンジル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸(p-SCN-Bn-DOTA)、6, 6'-((ピリジン-2, 6-ジイルビス(メチレン))ビス((カルボキシメチル)アザンジイル))ビス(メチレン))ジピコリン酸(H4pypa)、H4pypa-ベンジル、6, 6', 6'', 6'''-(ピリジン-2, 6-ジイルビス(メチレン))ビス(アザントリル))テトラキス(メチレン)-テトラピコリン酸(H4py4pa)、H4py4pa-ベンジル、6, 6'-((エタン-1, 2-ジイルビス((カルボキシメチル)アザンジイル))ビス(メチレン))ジピコリン酸(H4octapa)、H4octapa-ベンジル、または3, 6, 9, 12-テトラキス(カルボキシメチル)-3, 6, 9, 12-テトラアザトトラデカン二酸(TTHA)である、請求項15に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

10

20

【請求項18】

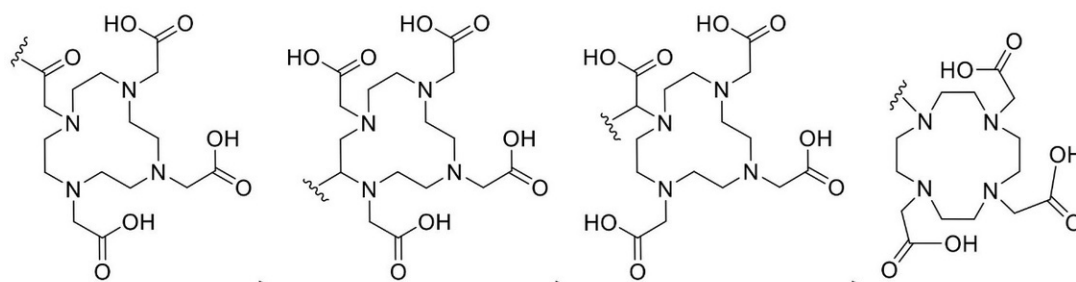
前記Qは、キレート部分またはその放射性核種(Z)複合体を含み、前記キレート部分は、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸(DOTA)、または1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸(DO3A)である、請求項15に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項19】

前記Qは、キレート部分またはその放射性核種(Z)複合体を含み、前記キレート部分は、

【化17】

30



である、請求項15に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項20】

前記Lは、存在しないか、1つ以上のアミノ酸、PEG基、 $-L^1-$ 、 $-L^2-$ 、 $-L^3-$ 、 $-L^4-$ 、 $-L^5-$ 、 $-L^1-L^2-$ 、 $-L^1-L^2-L^3-$ 、 $-L^1-L^2-L^3-L^4-$ 、 $-L^2-L^3-L^4-L^5-$ 、 $-L^2-L^3-L^4-$ 、 $-L^3-L^4-L^5-$ 、 $-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-$ 、またはこれらの組合せを含み、

前記L¹はそれぞれ独立して、存在しないか、非置換もしくは置換のアルキレン、非置換もしくは置換のヘテロアルキレン、非置換もしくは置換のアルケニレン、非置換もしくは置換のアルキニレン、非置換もしくは置換のシクロアルキレン、非置換もしくは置換のヘテロシクロアルキレン、非置換もしくは置換のアリレン、非置換もしくは置換のヘテロアリレン、1つ以上のアミノ酸、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CH_2)_p-$

50

$C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NH-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_q-C(=O)NH-$ 、 $-(CH_2)_pC(=O)NH-(CH_2)_p-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_q-NHC(=O)-$ 、 $-(CH_2)_pNHC(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_q-NHC(=O)NH-$ 、 $-(CH_2)_pNHC(=O)NH-(CH_2)_p-$ であり、前記 p はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、

前記 L^2 はそれぞれ独立して、存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-CH(=N)-$ 、 $-CH(=N-NH)-$ 、 $-CCH_3(=N)-$ 、 $-CCH_3(=N-NH)-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)-(CH_2CH_2X)_p-$ 、または $-(CH_2CH_2X)_p-$ であり、前記 p はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、

前記 L^3 はそれぞれ独立して、存在しないか、非置換もしくは置換のアルキレン、非置換もしくは置換のヘテロアルキレン、非置換もしくは置換のアルケニレン、非置換もしくは置換のアルキニレン、非置換もしくは置換のシクロアルキレン、非置換もしくは置換のヘテロシクロアルキレン、非置換もしくは置換のアリレン、非置換もしくは置換のヘテロアリレン、1つ以上のアミノ酸、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2CH_2X)_q-$ 、または $-(XCH_2CH_2)_q-$ であり、前記 q はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、

前記 L^4 はそれぞれ独立して、存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC(=S)NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=S)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、または $-NHC(=S)O-$ であり、

前記 L^5 はそれぞれ独立して、存在しないか、非置換もしくは置換のアルキレン、非置換もしくは置換のヘテロアルキレン、または非置換もしくは置換のベンジレンであり、

前記 X はそれぞれ独立して、 O 、 S 、および NR^X から選択され、ならびに前記 R^X はそれぞれ独立して、水素、 C_1-C_4 アルキル、および $-CH_2CO_2H$ から選択される、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 21】

前記 L は、存在しないか、 $-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-$ であるリンカーであり、

前記 L^1 は、存在しないか、非置換もしくは置換のアルキレン、非置換もしくは置換のヘテロアルキレン、非置換もしくは置換のアルケニレン、非置換もしくは置換のアルキニレン、非置換もしくは置換の単環式シクロアルキレン、非置換もしくは置換の単環式ヘテロシクロアルキレン、非置換もしくは置換のフェニレン、非置換もしくは置換の単環式ヘテロアリレン、1つ以上のアミノ酸、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NH-(CH_2)_p-$ であり、前記 p はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、

前記 L^2 は、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)-(CH_2CH_2O)_p-$ 、または $-(CH_2CH_2O)_p-$ であり、前記 p はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、

前記 L^3 は、非置換もしくは置換のアルキレン、非置換もしくは置換のヘテロアルキレン、 $-(CH_2)_q-$ であり、前記 q はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、

前記 L^4 は、存在しないか、または $-NH-$ であり、

10

20

30

40

50

前記 L^5 は、存在しないか、非置換もしくは置換のアルキレン、または非置換もしくは置換のヘテロアルキレンである、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 22】

前記 L は、 $-L^4-L^5-$ を含み、

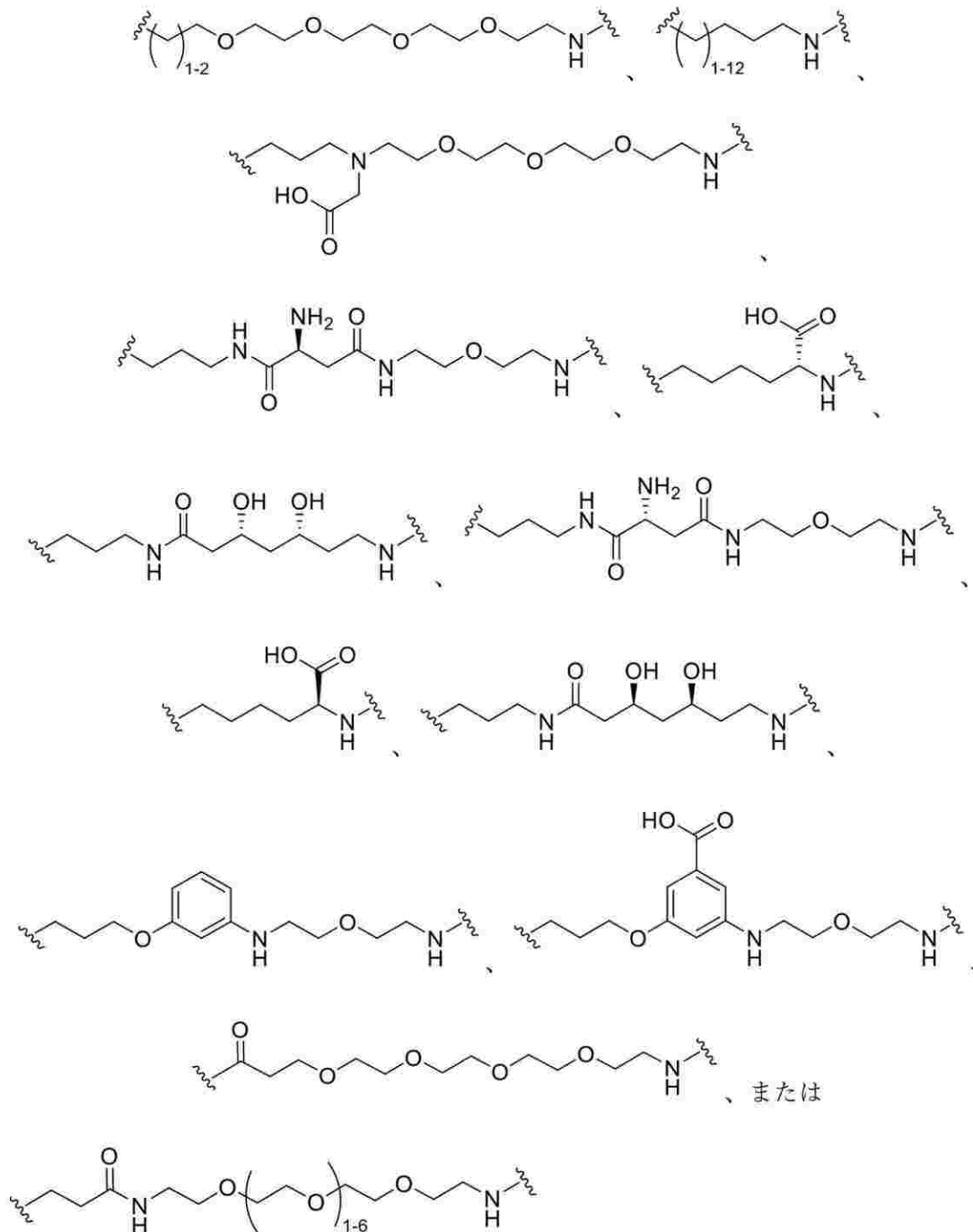
前記 L^4 は、存在しないか、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、または $-NHC(=O)-$ であり、および

前記 L^5 は、存在しないか、または C_1-C_2 アルキレンである、請求項 20 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 23】

前記リンカー L は、

【化 18】



10

20

30

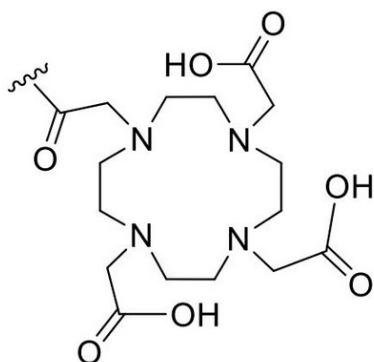
40

50

であり、かつ

前記 Q は、

【化 19】



10

、またはその放射性核種（Z）複合体である、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

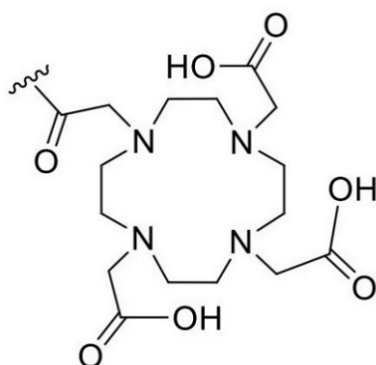
【請求項 24】

前記 -L-Q は、 $-(CH_2)_p(CH_2)_qNH-Q$ 、 $-(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_pNH-Q$ 、 $-C(=O)(CH_2)_p(CH_2)_qNH-Q$ 、 $-C(=O)(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_pNH-Q$ 、 $-C(=O)CH(NH_2)CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH-Q$ 、または $-(C_2-C_4 \text{ アルキレン})(NR^XCH_2CH_2)_p(OCH_2CH_2)_qNH-Q$ であり、かつ

20

前記 Q は、

【化 20】



30

、またはその放射性核種（Z）複合体である、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 25】

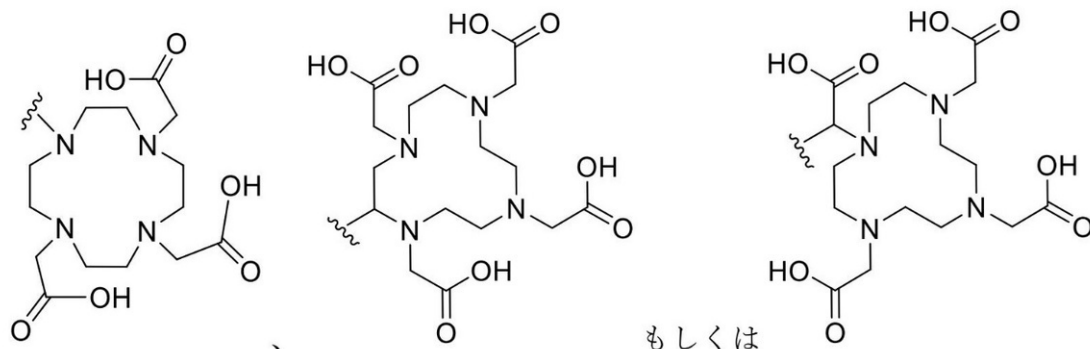
前記 -L-Q は、 $-(CH_2)_p(CH_2)_6NH-Q$ 、 $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4NH-Q$ 、 $-CH_2CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4NH-Q$ 、 $-C(=O)(CH_2)_p(CH_2)_6NH-Q$ 、 $-C(=O)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4NH-Q$ 、 $-C(=O)CH(NH_2)CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH-Q$ 、または $-(C_2-C_4 \text{ アルキレン})N(CH_2CO_2H)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_3NH-Q$ であり、かつ

40

前記 Q は、

50

【化 2 3】



10

、またはその放射性核種（Z）複合体である、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

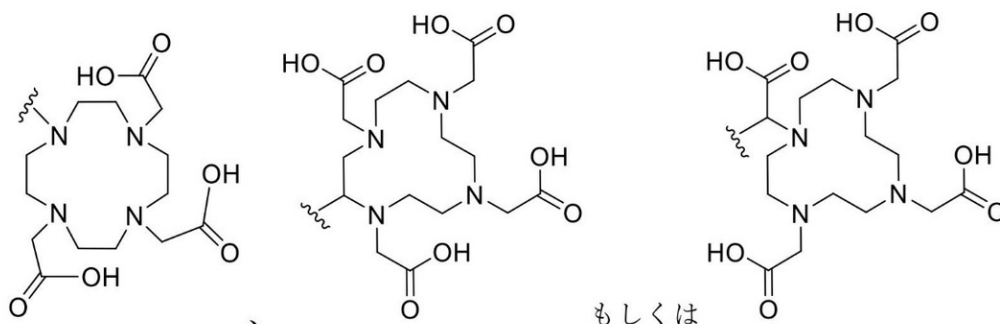
【請求項 27】

前記－L－Qは、－(CH₂)_p(CH₂)_qNHC(=O)CH₂Q、－(CH₂)_p(CH₂)_qNHC(=O)CH₂CH₂Q、－(CH₂)_p(OCH₂CH₂)_pNHC(=O)CH₂Q、－(CH₂)_p(OCH₂CH₂)_pNHC(=O)CH₂CH₂Q、－C(=O)(CH₂)_p(CH₂)_qNHC(=O)CH₂Q、－C(=O)(CH₂)_p(CH₂)_qNHC(=O)CH₂CH₂Q、－C(=O)(CH₂)_p(OCH₂CH₂)_pNHC(=O)CH₂Q、－C(=O)(CH₂)_p(OCH₂CH₂)_pNHC(=O)CH₂CH₂Q、－C(=O)CH(NH₂)CH₂C(=O)NHCH₂CH₂OCH₂CH₂NHC(=O)CH₂Q、－C(=O)CH(NH₂)CH₂C(=O)NHCH₂CH₂OCH₂CH₂NHC(=O)CH₂CH₂Q、－(C₂－C₄アルキレン)(NR^XCH₂CH₂)_p(OCH₂CH₂)_qNHC(=O)CH₂Q、または－(C₂－C₄アルキレン)(NR^XCH₂CH₂)_p(OCH₂CH₂)_qNHC(=O)CH₂CH₂Qであり、かつ

20

前記Qは、

【化 2 4】



30

、またはその放射性核種（Z）複合体である、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 28】

前記－L－Qは、－(CH₂)_p(CH₂)₆NHC(=O)CH₂Q、－(CH₂)_p(CH₂)₆NHC(=O)CH₂CH₂Q、－CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄NHC(=O)CH₂Q、－CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄NHC(=O)CH₂CH₂Q、－CH₂CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄NHC(=O)CH₂Q、－CH₂CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄NHC(=O)CH₂CH₂Q、－C(=O)(CH₂)_p(CH₂)₆NHC(=O)CH₂Q、－C(=O)(CH₂)_p(CH₂)₆NHC(=O)CH₂CH₂Q、－C(=O)CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄NHC(=O)CH₂Q

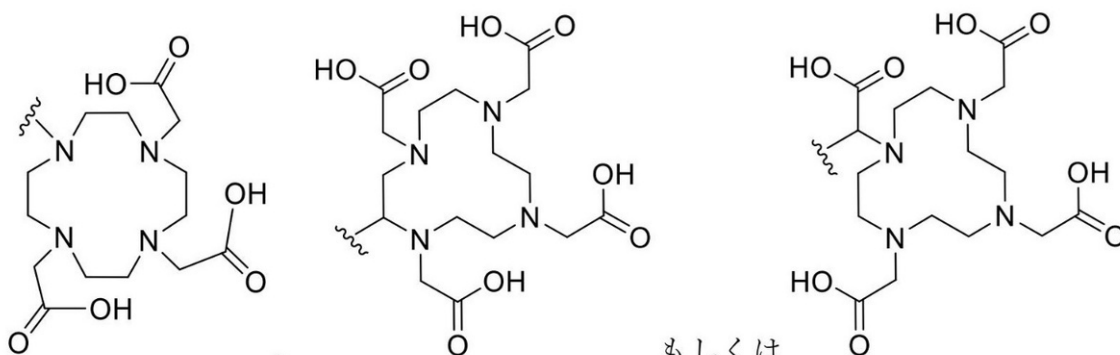
40

50

、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Q}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Q}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Q}$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_4\text{アルキレン})\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Q}$ 、または $-(\text{C}_2-\text{C}_4\text{アルキレン})\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Q}$ であり、かつ

前記 Q は、

【化 2 5】



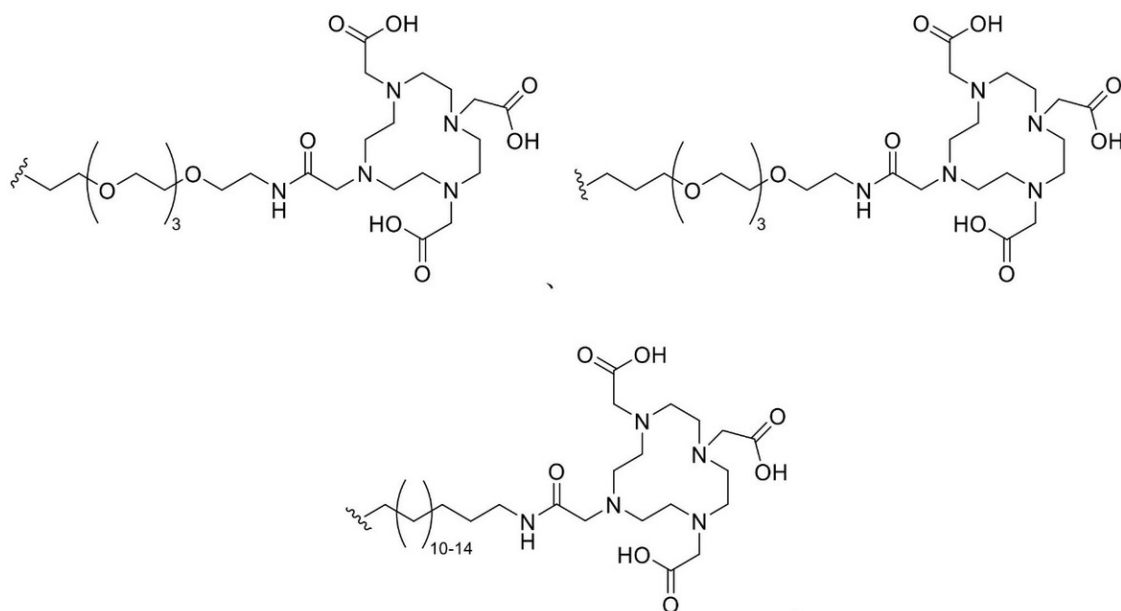
もしくは

、またはその放射性核種 (Z) 複合体である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 9】

前記 - L - Q は、

【化 2 6 - 1】



10

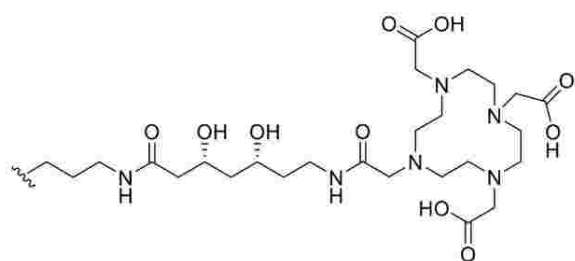
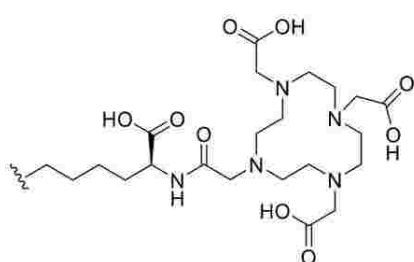
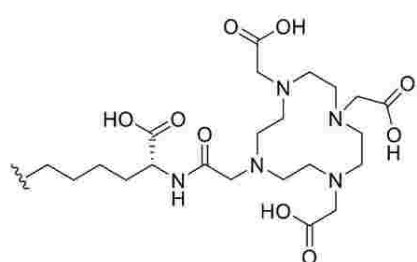
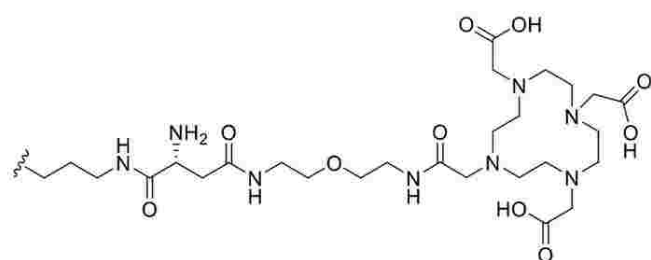
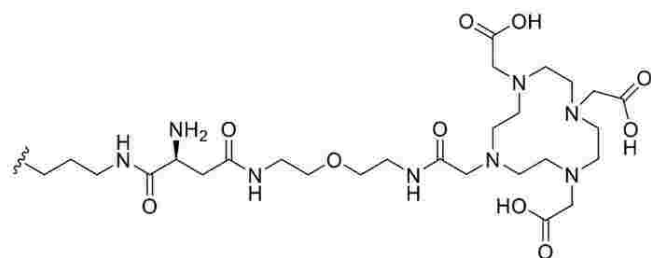
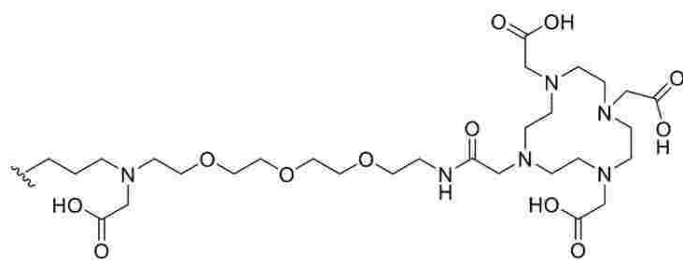
20

30

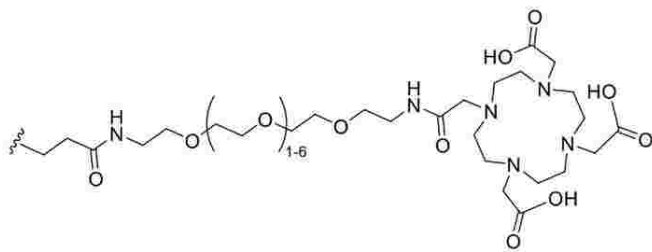
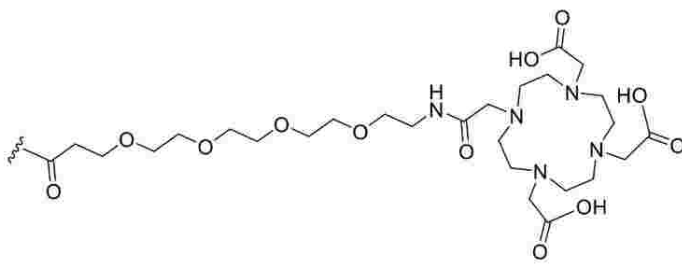
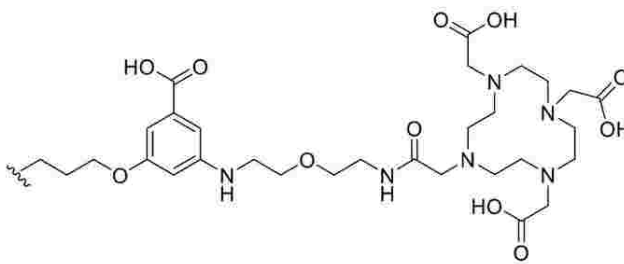
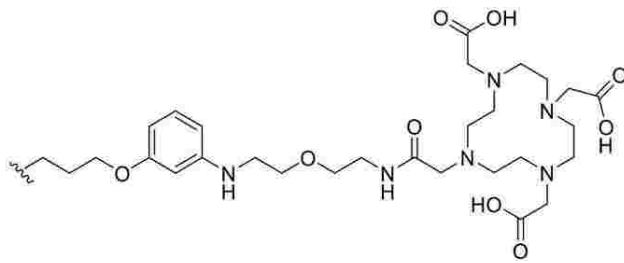
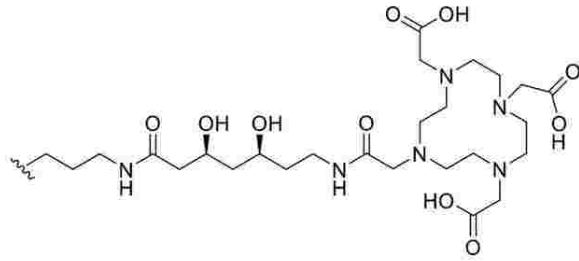
40

50

【化 2 6 - 2】



【化 2 6 - 3】



、もしくは

10

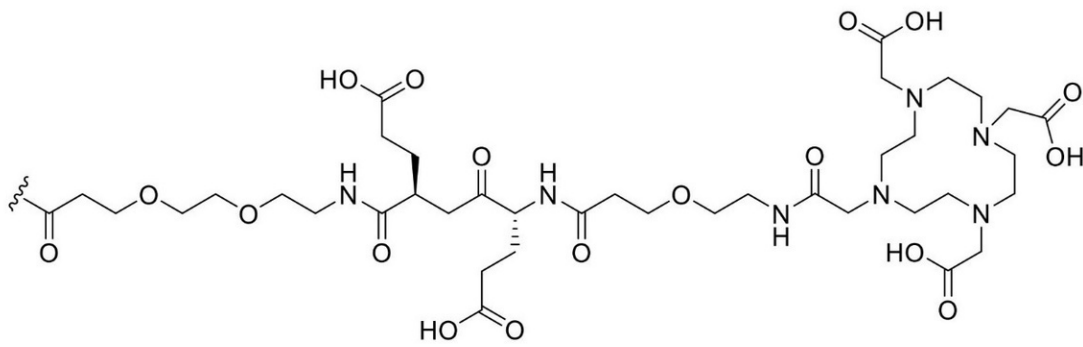
20

30

40

50

【化 2 6 - 4】



10

、またはその放射性核種（Z）複合体である、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3 0】

前記 - L - Q は、

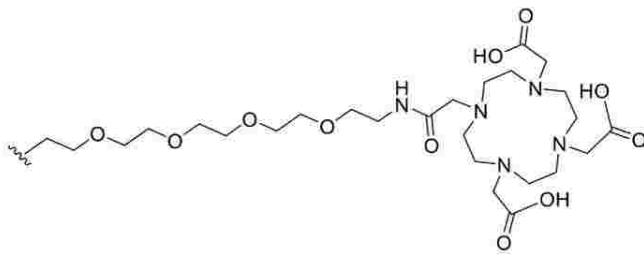
20

30

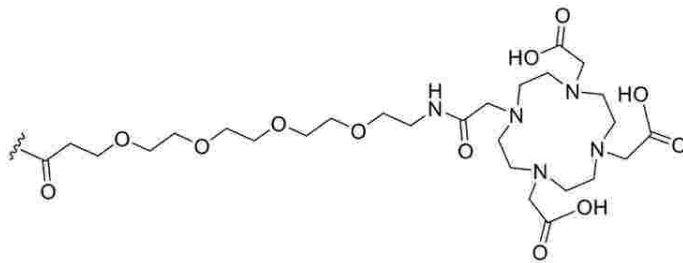
40

50

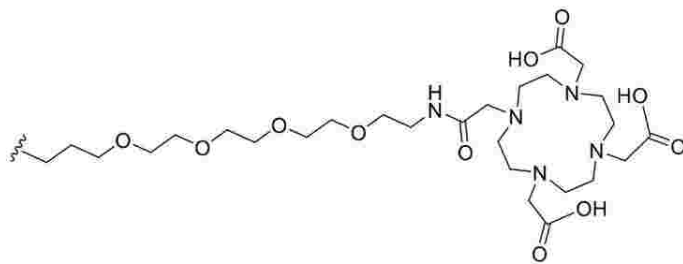
【化 2 7 - 1】



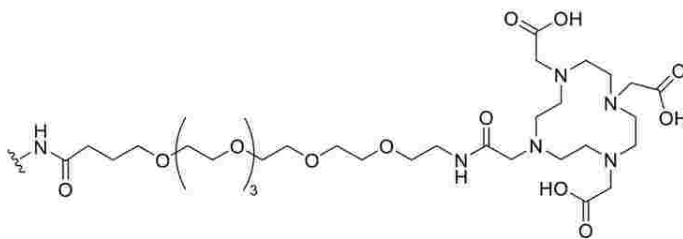
10



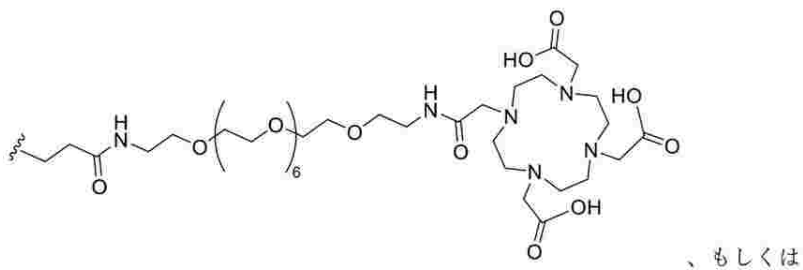
20



30

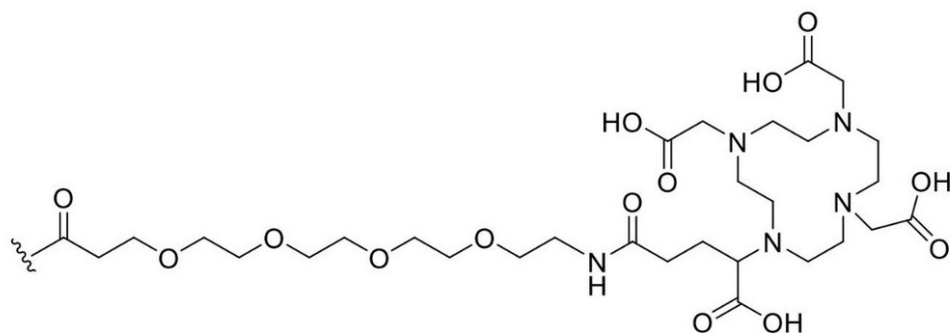


40



50

【化 2 7 - 2】



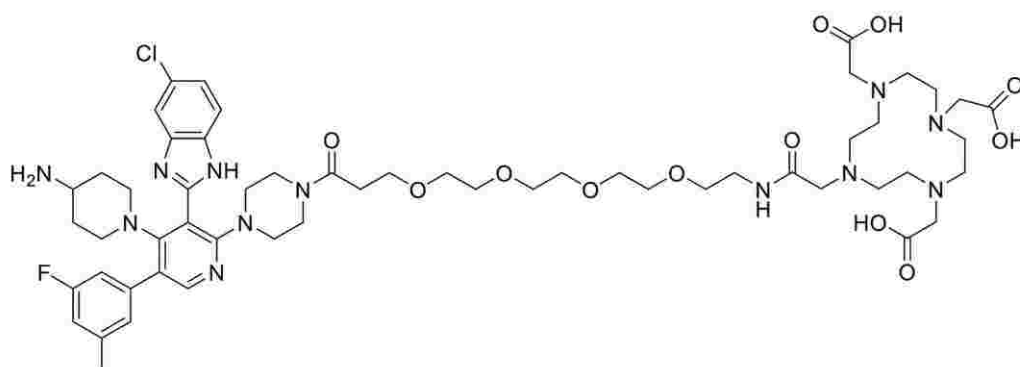
10

、またはその放射性核種（Z）複合体である、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

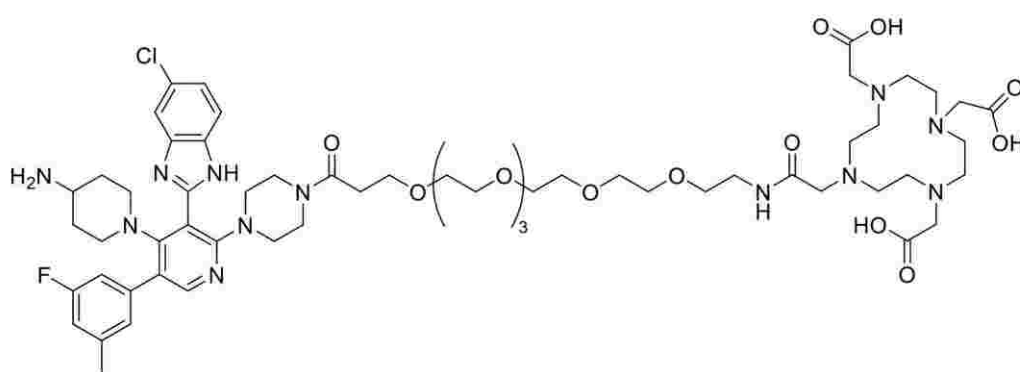
【請求項 3 1】

式（I）に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、以下の構造のうち 1 つ、

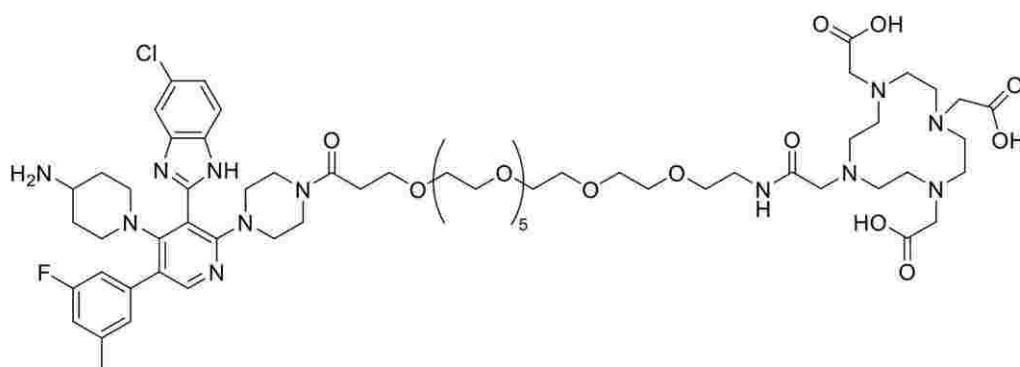
【化 2 8 - 1】



20



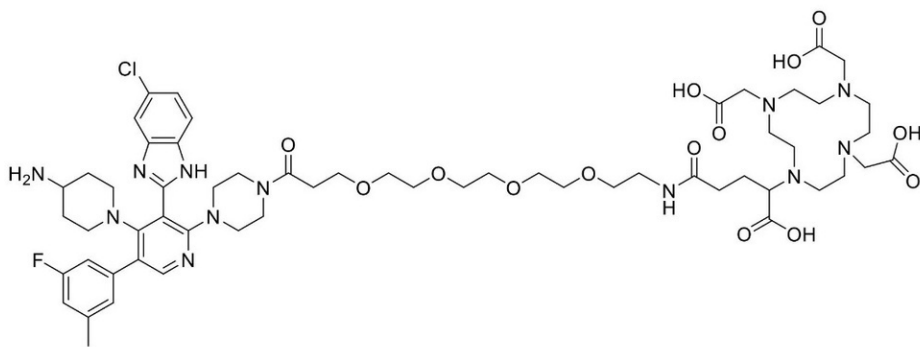
30



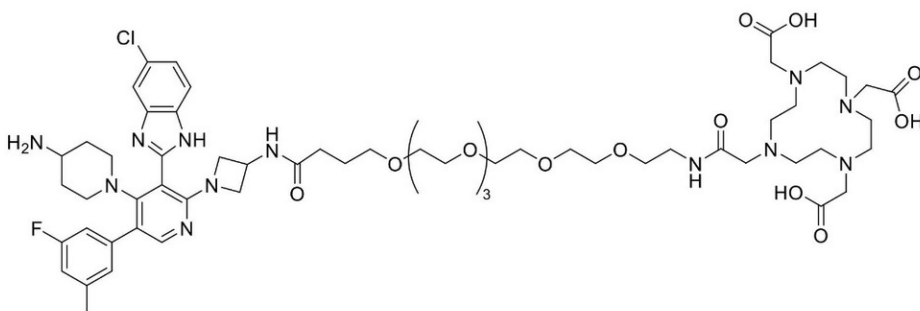
40

50

【化 28-2】



10



20

、またはその放射性核種（Z）複合体を有する、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項32】

前記Zは、診断用または治療用放射性核種である、請求項1～31のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項33】

前記Zは、オージェ電子放出放射性核種、 α 放出放射性核種、 β 放出放射性核種、または γ 放出放射性核種である、請求項1～31のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項34】

前記Zは、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、または $^{195\text{m}}\text{Pt}$ であるオージェ電子放出放射性核種であり、または

前記Zは、 ^{225}Ac 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 、または ^{212}Pb である α 放出放射性核種であり、または

前記Zは、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{153}Sm 、 ^{89}Sr 、 ^{198}Au 、 ^{169}Er 、 ^{165}Dy 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{89}Zr 、または ^{52}Mn である β 放出放射性核種であるか、または

40

前記Zは、 ^{60}Co 、 ^{103}Pd 、 ^{137}Cs 、 ^{169}Yb 、 ^{192}Ir 、または ^{226}Ra である γ 放出放射性核種である、請求項1～31のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項35】

50

前記 Z は、陽電子放出断層撮影 (PET) 分析、単光子放出断層撮影法 (SPECT)、または磁気共鳴画像法 (MRI) に適した放射性核種である、請求項 1～31 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 36】

前記 Z は、銅-64 (^{64}Cu)、ガリウム-68 (^{68}Ga)、111-インジウム (^{111}In)、またはテクネチウム-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) である、請求項 1～31 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 37】

前記 Z は、111-インジウム (^{111}In)、115-インジウム (^{115}In)、67-ガリウム (^{67}Ga)、68-ガリウム (^{68}Ga)、70-ガリウム (^{70}Ga)、225-アクチニウム (^{225}Ac)、175-ルテチウム (^{175}Lu)、または 177-ルテチウム (^{177}Lu) である、請求項 1～31 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 38】

請求項 1～37 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 39】

静脈内投与による哺乳動物への投与用に製剤化される、請求項 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

癌の処置のための方法であって、有効量の請求項 1～37 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩、または有効量の請求項 38 もしくは 39 に記載の医薬組成物を、癌を有する哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

【請求項 41】

放射性核種を有する腫瘍を処置するための方法であって、有効量の請求項 1～37 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩、または有効量の請求項 38 もしくは 39 に記載の医薬組成物を、腫瘍を有する哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

【請求項 42】

前記哺乳動物は、肛門癌、膀胱癌、腸癌、脳腫瘍、乳癌、結腸癌、大腸癌、子宮体癌、食道癌、胆嚢癌、胃癌、心臓癌、腎臓癌、肺癌、肝臓癌、黒色腫、子宮癌、リンパ腫、卵巣癌、膵臓癌、または前立腺癌を有する、請求項 40 または 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記哺乳動物は、内分泌癌を有する、請求項 40 または 41 に記載の方法。

【請求項 44】

前記内分泌癌は、副腎腫瘍、神経内分泌腫瘍、上皮小体腫瘍、下垂体腫瘍、または甲状腺腫瘍である、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 45】

前記哺乳動物は、神経内分泌腫瘍を有する、請求項 40 または 42 に記載の方法。

【請求項 46】

前記哺乳動物は、ソマトスタチン受容体陽性の膵・消化管神経内分泌腫瘍 (GEP-NE Ts) を有する、請求項 40 または 42 に記載の方法。

【請求項 47】

前記腫瘍は、腺腫を含む、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 48】

前記腺腫は、結腸、腎臓、副腎、甲状腺、下垂体、副甲状腺、肝臓、胸、虫垂、気管支、前立腺、皮脂腺、または唾液腺の腺腫である、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

哺乳動物における腫瘍への放射性核種の標的送達の方法であって、以下の式 (I) に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、腫瘍を有する哺乳動物に投与する工程

10

20

30

40

50

を含み、
【化 2 9】

NP-L-Q

式(I)

式中、

10

NPは、腫瘍細胞において発現するGタンパク質共役受容体（GPCR）に結合する非ペプチドリガンドであり、

Qは、放射性核種（Z）および前記放射性核種（Z）に結合するように構成されたキレート剤を含むペイロード部分であり、

Lは、前記非ペプチド小分子リガンドNPおよび前記ペイロード部分Qを共有結合させるリンカーである、方法。

【請求項 5 0】

前記Zは、診断用または治療用放射性核種である、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

式（I）に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 4 9 に記載の方法。

20

【請求項 5 2】

Gタンパク質共役受容体（GPCR）を発現する腫瘍細胞を有する哺乳動物において組織または器官を同定するための方法であって、

（i）以下の式（I）に記載の化合物

【化 3 0】

NP-L-Q

30

式(I)

、またはその薬学的に許容可能な塩を前記哺乳動物に投与する工程であって、

式中、

NPは、腫瘍細胞において発現するGタンパク質共役受容体（GPCR）に結合する非ペプチドリガンドであり、

Qは、キレート部分またはその放射性核種（Z）複合体を含むペイロード部分であり、

40

Lは、前記非ペプチドリガンドNPおよび前記ペイロード部分Qを共有結合させるリンカーであり、ここで、前記リンカーLは、前記GPCRへの前記NPの結合を許容する位置で前記NPに結合される、工程と、

（ii）陽電子放出断層撮影（PET）分析、単光子放出断層撮影法（SPECT）、または磁気共鳴映像法（MRI）を行う工程とを含む、方法。

【請求項 5 3】

腫瘍を有する哺乳動物における組織または器官のインビボイメージングのための方法であって、

（i）以下の式（I）に記載の化合物

50

【化 3 1】

NP-L-Q

式(I)

、またはその薬学的に許容可能な塩を前記哺乳動物に投与する工程であって、
式中、

10

NPは、腫瘍細胞において発現するGタンパク質共役受容体（GPCR）に結合する非ペプチドリガンドであり、

Qは、キレート部分またはその放射性核種（Z）複合体を含むペイロード部分であり、

Lは、前記非ペプチドリガンドNPおよび前記ペイロード部分Qを共有結合させるリンカーであり、ここで、前記リンカーLは、前記GPCRへの前記NPの結合を許容する位置で前記NPに結合される、工程と、

（ii）陽電子放出断層撮影（PET）分析、単光子放出断層撮影法（SPECT）、または磁気共鳴映像法（MRI）を行う工程とを含む、方法。

20

【請求項 5 4】

Gタンパク質共役受容体（GPCR）を過剰発現する哺乳動物において組織または器官を同定するための方法であって、

（i）以下の式（I）に記載の化合物

【化 3 2】

NP-L-Q

式(I)

30

、またはその薬学的に許容可能な塩を前記哺乳動物に投与する工程であって、
式中、

NPは、腫瘍細胞において発現するGタンパク質共役受容体（GPCR）に結合する非ペプチドリガンドであり、

Qは、キレート部分またはその放射性核種（Z）複合体を含むペイロード部分であり、

Lは、前記非ペプチドリガンドNPおよび前記ペイロード部分Qを共有結合させるリンカーであり、ここで、前記リンカーLは、前記GPCRへの前記NPの結合を許容する位置で前記NPに結合される、工程と、

（ii）陽電子放出断層撮影（PET）分析、単光子放出断層撮影法（SPECT）、または磁気共鳴映像法（MRI）を行う工程とを含む、方法。

40

【請求項 5 5】

前記Zは、診断用放射性核種である、請求項 5 2～5 4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記工程（ii）は、前記工程（i）に続いて、式（I）に記載の前記化合物と前記哺乳動物における腫瘍細胞において発現するGPCRとの間の相互作用のために十分な時間をおいて開始される、請求項 5 2～5 5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 7】

式（I）に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、請求項 1～3 8の

50

いずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 5 2 ～ 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2021年6月9日出願の米国仮特許出願第63／208,923号の利益を主張し、当該仮出願は、その全体を参照することで本明細書に援用される。

【0002】

発明の分野

非ペプチド薬物複合体（NPDC）、および当該複合体を癌の治療、診断、またはその両方に使用する方法が、本明細書に記載される。

【背景技術】

【0003】

新生物は細胞の異常増殖であり、ヒトに対して罹患および死亡を含む甚大な医療負担を引き起こす。新生物には、悪性の特徴を示さず一般的に危険となる可能性の低い良性または非癌性の新生物（例えば、腺腫）、遺伝子変異、正常機能の喪失、急速な分裂、および他の組織への転移（侵入）能力などの特徴を示す悪性の新生物、ならびに不明確または未知の挙動を呈する新生物が挙げられる。悪性の新生物（すなわち、癌性の固形腫瘍）は、先進国における主な死亡原因である。良性の腺腫を含む非癌性の新生物も重大な罹患および死亡を引き起こす可能性がある。標準的な処置により、腫瘍増殖抑制、さらには腫瘍除去においても有意な効果をもたらすことができるが、適用される薬物は、健康な組織上の悪性の組織に対して軽微な選択性しか示さず、重度の副作用によってその有効性と用途が制限される。健康な組織に影響しない新生物に対する特異的な標的化が、有効な固形腫瘍治療において大いに切望されている。細胞表面受容体の3つの主要なクラスのうちの一つとして、Gタンパク質共役受容体（GPCR）は、腫瘍細胞において頻繁に過剰発現され、選択的な腫瘍治療の有望な標的とみなされている。細胞表面受容体を標的とするペプチド薬物複合体（PDC）によって達成される利点にかかわらず、大きな固形腫瘍への浸透不能、プロテアーゼおよびペプチダーゼに対する不安定性、好ましくない吸収、分布、代謝、および排泄（ADME）の特性、ならびに製造困難など、ペプチドおよびタンパク質ベースの標的治療によって課される制限を克服する治療と診断が、大いに必要とされている。好適な薬物カーゴまたはペイロード部分に複合された非ペプチドリガンドは、選択的な癌の治療または診断の新規なクラスである。

【発明の概要】

【0004】

非ペプチド薬物複合体、および腫瘍の処置におけるそれらの使用が、本明細書に記載される。本開示は、腫瘍の処置のための代替的で改善された方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される非ペプチド薬物複合体は、治療指数の狭い従来の治療と比べて改善された、腫瘍細胞を標的とするための方法を提供する。

【0005】

一態様では、以下の式（I）に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

【0006】

【化1】

NP-L-Q

式(I)

式中、

N P は、腫瘍細胞において発現する G タンパク質共役受容体 (G P C R) に結合する非ペプチドリガンドであり、

Q は、キレート部分またはその放射性核種 (Z) 複合体を含むペイロード部分であり、および

L は、非ペプチドリガンド N P およびペイロード部分 Q を共有結合させるリンカーであり、

ここで、リンカー L は、ペプチドまたはタンパク質 G P C R への N P の結合を許容する位置で N P に結合され、哺乳動物への投与に際し、式 (I) に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、G P C R を発現する腫瘍細胞を標的とする、式 (I) に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が本明細書に記載される。

10

【 0 0 0 7 】

いくつかの実施形態では、G P C R は、内在性ペプチドまたはタンパク質リガンドのための受容体である。いくつかの実施形態では、G P C R は、内在性ペプチドまたはタンパク質ホルモンもしくはケモカインのための受容体である。

【 0 0 0 8 】

いくつかの実施形態では、N P は、副腎皮質刺激ホルモン (A C T H) 、アミリン、アンジオテンシン、心房性ナトリウム利尿ペプチド (A N P) 、カルシトニン、コレシストキニン (C C K) 、ガストリン、グレリン、グルカゴン、成長ホルモン (G H) 、卵胞刺激ホルモン (F S H) 、インシュリン、レプチン、メラニン細胞刺激ホルモン (M S H) 、神経ペプチド Y 、オキシトシン、副甲状腺ホルモン (P T H) 、プロラクチン、レニン、ソマトスタチン、甲状腺刺激ホルモン (T S H) 、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (T R H) 、バソプレシン、または血管作用性腸管ペプチド (V I P) である内在性ペプチドまたはタンパク質ホルモンを認識する G P C R に結合する小分子である。いくつかの実施形態では、N P は、G P C R がニューロテンシンに結合しない場合に限り、内在性ペプチドまたはタンパク質ホルモンを認識する G P C R に結合する。

20

【 0 0 0 9 】

いくつかの実施形態では、G P C R は化学誘引物質 G P C R である。いくつかの実施形態では、化学誘引物質 G P C R は、ホルミルペプチド受容体 (F P R 1 、 F P R 2 または F P R 3) 、血小板活性化因子受容体 (P A F R) 、活性化補体成分 5 a 受容体 (C 5 a R) である古典的な G P C R 、または C C ケモカイン (β - ケモカイン) 、 C X C ケモカイン (α - ケモカイン) 、 C ケモカイン (γ ケモカイン) もしくは C X 3 C ケモカイン (δ - ケモカイン) に結合するケモカイン G P C R である。

30

【 0 0 1 0 】

いくつかの実施形態では、G P C R は、アンジオテンシン受容体、アペリン受容体、ボンベシン受容体、ブラジキニン受容体、カルシトニン受容体、ケモカイン受容体、コレサイトカニン受容体、コルチコトロピック放出因子受容体、ガラニン受容体、グレリン受容体、グルカゴン受容体、糖タンパク質ホルモン受容体、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体、キスペプチン受容体、メラノコルチン受容体、モチリン受容体、ニューロメジン U 受容体、ニューロペプチド F F / A F 受容体、ニューロペプチド S 受容体、ニューロペプチド W / B 受容体、ニューロペプチド Y 受容体、オピオイド受容体、オレキシン受容体、副甲状腺ホルモン受容体、プロキネチシン受容体、プロラクチン放出ペプチド受容体、Q R F P 受容体、リラキシンファミリーペプチド受容体、ソマトスタチン受容体、タキキニン受容体、サイトロロピン放出ホルモン受容体、ウロテンシン受容体、バソプレシンおよびオキシトシン受容体、V I P 、または P A C A P 受容体である。

40

【 0 0 1 1 】

別の態様では、哺乳動物の腫瘍を処置するための方法が本明細書に記載され、該方法は、哺乳動物に式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、腫瘍は、G P C R を発現する腫瘍細胞を含む。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞を含む組織はまた、G P C R を発現しないか、または腫瘍細胞よりも

50

低い発現レベルであるGPCRを発現する非腫瘍性の細胞を含む。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞はGPCRを過剰発現する。いくつかの実施形態では、腫瘍の腫瘍細胞において発現されるGPCRは、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩によって標的化される。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、固形腫瘍、腺腫、肉腫、癌腫、またはリンパ腫の細胞である。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は新生物の細胞である。

【0012】

いくつかの実施形態では、良性または悪性の新生物は、細胞起源のタイプに基づき、固形腫瘍、腺腫、肉腫、癌腫、またはリンパ腫を含む。いくつかの実施形態では、悪性新生物を有する哺乳動物は、肛門癌、膀胱癌、腸癌、脳腫瘍、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胆嚢癌、胃癌、心臓癌、腎臓癌、肺癌、肝臓癌、黒色腫、子宮癌、リンパ腫、卵巣癌、膵臓癌、または前立腺癌を有する。

10

【0013】

いくつかの実施形態では、固形腫瘍は内分泌腫瘍（すなわち、内分泌起源）である。いくつかの実施形態では、内分泌腫瘍は、副腎腫瘍、神経内分泌腫瘍、副甲状腺腫瘍、下垂体腫瘍、または甲状腺癌である。いくつかの実施形態では、腫瘍は神経内分泌腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、腫瘍は、ソマトスタチン受容体陽性の膵・消化管神経内分泌腫瘍(GEP-NET)を含む。

【0014】

いくつかの実施形態では、良性の新生物を有する哺乳動物は、結腸、腎臓、副腎、甲状腺、下垂体、副甲状腺、肝臓、乳房、虫垂、気管支、前立腺、皮脂腺、または唾液腺の腺腫を有する。

20

【0015】

いくつかの実施形態では、NPは、腫瘍細胞において発現されるソマトスタチン受容体に結合する非ペプチドリガンドであり、NPは、4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(フェニル)ピリジン構造モチーフまたは4-[(4 α S, 8 α S)-オクタヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル]-5-(フェニル)ピリジン構造モチーフを含む非ペプチドリガンドであり、-L-Qは、ピリジンの2位でNPに結合している。

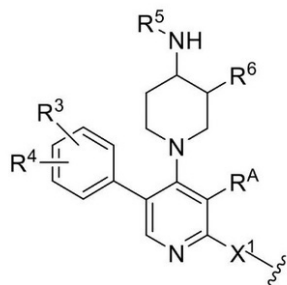
【0016】

いくつかの実施形態では、NPは、以下の式(II)に記載の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を有し、

30

【0017】

【化2】



式(II)

40

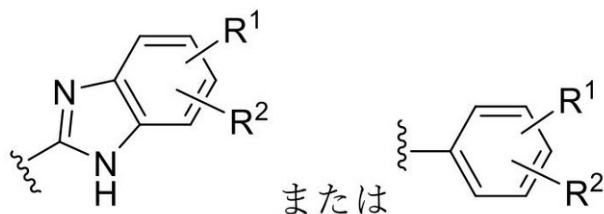
式中、

R^Aは、

【0018】

50

【化 3】



であり、

R¹、R²、R³、および R⁴ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換の C₁ - C₄ アルキル、置換もしくは無置換の C₁ - C₄ フルオロアルキル、置換もしくは無置換の C₁ - C₄ ヘテロアルキル、-CN、-N(R⁷)₂、または -OR⁷ であり、

R⁵ は、水素、または置換もしくは無置換の C₁ - C₆ アルキルであり、

R⁶ は、水素、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-CN、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、または C₁ - C₆ フルオロアルキルであり、または

R⁵ および R⁶ は、それらが結合される介在原子と一体となってモルホリンを形成し、および

X¹ は、存在しないか、-O-、-S-、-N(R⁷)-、-C(=O)-、-C(=O)N(R⁷)-、-C(=O)O-、-N(R⁷)C(=O)-、または複素環であり、

R⁷ はそれぞれ独立して、水素または置換もしくは無置換の C₁ - C₆ アルキルである。

【0019】

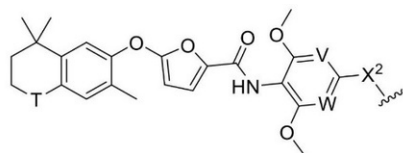
いくつかの実施形態では、NP は、腫瘍細胞において発現する性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体 (GnRHR) に結合する非ペプチドリガンドであり、NP は、N - {4, 6-ジメトキシピリミジン-5-イル} - 5 - [3, 3, 6-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ - 2-フラマイド構造モチーフ、N - (4, 6-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 5 - (3, 3, 6-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ - 2-フラマイド構造モチーフ、または N - (4, 6-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 5 - ((3, 3, 6-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ) フラン-2-カルボキサミド構造モチーフを含む非ペプチドリガンドである。

【0020】

いくつかの実施形態では、NP は、以下の式 (X) に記載の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは薬学的に許容可能な溶媒和物を有し、

【0021】

【化 4】



式(X)

式中、

T は、存在しないか、-CH₂-、-CH(CH₃)-、または -C(CH₃)₂- であり、

X² は、存在しないか、-O- または -N(R⁷)- であり、

V は、CH または N であり、および W は、CH または N であり、ならびに

R^7 はそれぞれ独立して、水素または置換もしくは無置換の $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0022】

さらに別の態様では、哺乳動物における腫瘍への放射性核種の標的送達の方法であって、以下の式 (I) に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、腫瘍を有する哺乳動物に投与する工程を含み、

【0023】

【化5】

NP-L-Q

10

式(I)

式中、

NP は、腫瘍細胞において発現する G タンパク質共役受容体 (GPCR) に結合する非ペプチドリガンドであり、

Q は、放射性核種 (Z) および放射性核種 (Z) に結合するように構成されたキレート剤を含むペイロード部分であり、

20

L は、非ペプチド小分子リガンド NP およびペイロード部分 Q を共有結合させるリンカーである、方法が本明細書に記載される。

【0024】

いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、標的 GPCR を発現しないか、または腫瘍細胞における発現レベル未満のレベルで標的 GPCR を発現する非腫瘍性の細胞を含む組織および／または器官に存在する。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は GPCR を過剰発現する。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、式 (I) の化合物によって標的化される GPCR を過剰発現する。

【0025】

いくつかの実施形態では、L は、切断不可能なリンカーまたは切断可能なリンカーである。

30

【0026】

いくつかの実施形態では、NP は、内因性ペプチドまたはタンパク質ホルモンを認識する GPCR に結合する非ペプチドリガンドである。いくつかの実施形態では、GPCR は、固形腫瘍、腺腫、肉腫、癌腫、またはリンパ腫の腫瘍細胞において発現され、Q は、放射性核種 (Z) と、放射性核種 (Z) に結合するように構成されたキレート剤とを含み、および L は任意選択の切断不可能なリンカーである。

【0027】

いくつかの実施形態では、Z は診断用または治療用放射性核種である。いくつかの実施形態では、Z は、オージェ電子放出放射性核種、 α 放出放射性核種、 β 放出放射性核種、または γ 放出放射性核種である。いくつかの実施形態では、Q は、放射性核種 (Z) と、放射性核種 (Z) に結合するように構成されたキレート剤とを含み、放射性核種は、陽電子放出断層撮影法 (PET) 分析、単光子放出コンピュータ断層撮影法 (SPECT)、または磁気共鳴画像法 (MRI) に適している。

40

【0028】

さらなる態様では、G タンパク質共役受容体 (GPCR) を発現する腫瘍細胞を含む哺乳動物において組織または器官を同定するための方法であって、

(i) 以下の式 (I) に記載の化合物

【0029】

50

【化 6】

NP-L-Q

式(I)

、またはその薬学的に許容可能な塩を哺乳動物に投与する工程であって、
式中、

10

NPは、腫瘍細胞において発現するGタンパク質共役受容体（GPCR）に結合する非ペプチドリガンドであり、

Qは、キレート部分またはその放射性核種（Z）複合体を含むペイロード部分であり、

Lは、非ペプチドリガンドNPおよびペイロード部分Qを共有結合させるリンカーであり、ここで、リンカーLは、GPCRへのNPの結合を許容する位置でNPに結合される、工程と、

（ii）陽電子放出断層撮影（PET）分析、単光子放出断層撮影法（SPECT）、または磁気共鳴画像法（MRI）を行う工程とを含む、方法が本明細書に記載される。

20

【0030】

いくつかの実施形態では、腫瘍細胞はGPCRを過剰発現する。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、式（I）の化合物によって標的化されるGPCRを過剰発現する。

【0031】

別の態様では、腫瘍を有する哺乳動物における組織または器官のインビボイメージングのための方法であって、

（i）以下の式（I）に記載の化合物

【0032】

【化 7】

NP-L-Q

30

式(I)

、またはその薬学的に許容可能な塩を哺乳動物に投与する工程であって、
式中、

NPは、腫瘍細胞において発現するGタンパク質共役受容体（GPCR）に結合する非ペプチドリガンドであり、

40

Qは、キレート部分またはその放射性核種（Z）複合体を含むペイロード部分であり、

Lは、非ペプチドリガンドNPおよびペイロード部分Qを共有結合させるリンカーであり、ここで、リンカーLは、GPCRへのNPの結合を許容する位置でNPに結合される、工程と、

（ii）陽電子放出断層撮影（PET）分析、単光子放出断層撮影法（SPECT）、または磁気共鳴画像法（MRI）を行う工程とを含む、方法が本明細書に記載される。

【0033】

いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、標的GPCRを発現しないか、または腫瘍細胞における発現レベル未満のレベルで標的GPCRを発現する非腫瘍性の細胞を含む組織および／または器官に存在する。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞はGPCRを過剰発現

50

する。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、式 (I) の化合物によって標的化される GPCR を過剰発現する。

【0034】

いくつかの実施形態では、Gタンパク質共役受容体 (GPCR) を過剰発現する哺乳動物において組織または器官を同定するための方法であって、

(i) 以下の式 (I) に記載の化合物

【0035】

【化8】

NP-L-Q

10

式(I)

、またはその薬学的に許容可能な塩を哺乳動物に投与する工程であって、
式中、

NPは、腫瘍細胞において発現するGタンパク質共役受容体 (GPCR) に結合する非ペプチドリガンドであり、

Qは、キレート部分またはその放射性核種 (Z) 複合体を含むペイロード部分であり、

Lは、非ペプチドリガンドNPおよびペイロード部分Qを共有結合させるリンカーであり、ここで、リンカーLは、GPCRへのNPの結合を許容する位置でNPに結合される、工程と、

(ii) 陽電子放出断層撮影 (PET) 分析、単光子放出断層撮影法 (SPECT)、または磁気共鳴画像法 (MRI) を行う工程とを含む、方法が本明細書に記載される。

【0036】

いくつかの実施形態では、Zは診断用放射性核種を含む。いくつかの実施形態では、工程 (ii) は、工程 (i) に続いて、式 (I) に記載の化合物と哺乳動物における腫瘍細胞において発現するGPCRとの間の相互作用のために十分な時間をおいて開始される。

【0037】

本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物もまた本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈内投与、皮下投与、または経口投与による哺乳動物への投与用に製剤化される。

【0038】

別の態様では、有効量の式 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または有効量の式 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、癌を有する哺乳動物に投与する工程を含む、癌を処置するための方法が本明細書に記載される。

【0039】

別の態様では、放射性核種を用いて腫瘍を処置するための方法が本明細書に記載され、該方法は、腫瘍を有する哺乳動物に、有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を投与する工程を含む。

【0040】

いくつかの実施形態では、哺乳動物は、肛門癌、膀胱癌、腸癌、脳腫瘍、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胆嚢癌、胃癌、心臓癌、腎臓癌、肺癌、肝臓癌、黒色腫、子宮癌、リンパ腫、卵巣癌、膵臓癌、または前立腺癌を有する。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、内分泌癌を有する。いくつかの実施形態では、内分泌癌は、副腎腫

20

30

40

50

瘍、神経内分泌腫瘍、副甲状腺腫瘍、下垂体腫瘍、または甲状腺腫瘍である。

【0041】

いくつかの実施形態では、哺乳動物は、神経内分泌腫瘍を有する。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、ソマトスタチン受容体陽性の膵・消化管神経内分泌腫瘍（GEP-NET）を有する。

【0042】

いくつかの実施形態では、腫瘍は、腺腫を含む。いくつかの実施形態では、腺腫は、結腸、腎臓、副腎、甲状腺、下垂体、副甲状腺、肝臓、乳房、虫垂、気管支、前立腺、皮脂腺、または唾液腺の腺腫である。

【0043】

本明細書に開示の実施形態のいずれかでは、哺乳動物はヒトである。

【0044】

本明細書に記載される化合物、方法、および組成物の他の目標、特徴、および利点は、以下の詳細な記載から明らかとなる。しかし、本開示の精神と範囲内の様々な変更と修正がこの詳細な説明から当業者に明らかとなるため、詳細な説明および具体的な実施例は特定の実施形態を示しつつも、一例としてのみ与えられるものに過ぎないことが理解されよう。

【0045】

発明の詳細な説明

癌は、いくつかの細胞がそれらの増殖および複製の制御において遺伝子変化を受け、制御されない増殖および拡散をもたらす疾患であり、世界的に主な死因の1つである。一般的な種類の癌には、固形腫瘍（典型的には臓器に由来する癌）、癌腫（臓器を覆う皮膚または組織に由来する癌）、肉腫（骨などの結合組織の癌）、白血病（骨髄の癌）、ならびにリンパ腫および骨髄腫（免疫系の癌）が含まれる。新生物は、良性（すなわち、悪性の特徴を示さず、概して、腺腫などの危険をもたらす可能性が低い）、悪性（すなわち、遺伝子変異、正常な機能の喪失、急速な分裂、および他の組織への転移（侵入）能力などの特徴を示す）であり得、不安定または未知の挙動を有する固形腫瘍をもたらす細胞の異常増殖である。新生物の最先端の処置は、外科的処置、化学療法、および放射線療法の組合せによって達成される。外科的処置は、いくつかの条件下で治療的であり得るが、しばしば、複数の介入ならびに放射線療法および化学療法との組合せを必要とする。化学療法は、多くの場合、癌に対する戦いにおける強力な武器であることが証明されており、さらなる最適化が必要とされる。化学療法は、典型的には、強力な細胞毒性薬の全身投与によって行われるが、これらの化合物は、腫瘍選択性を欠き、したがって、体内の健康な細胞も死滅させる。結果として生じる非特異的な毒性は、他の細胞よりも特異的に癌細胞を標的とせず、化学療法の重篤な副作用の原因である。放射線療法は、細胞を死滅させるための高エネルギー放射線の使用である。放射線源は、外部ビーム放射線（外部源を使用して適用される）、内部放射線（標的細胞の近くに放射性物質を配置する）、または放射性物質の全身投与からの放射線療法であり得る。化学療法と同様に、多くの放射線療法の選択肢はまた、薬物分子または放射性核種を用いた標的腫瘍治療の最終目標を達成するために必要な腫瘍細胞同定特性を欠いている。

【0046】

選択された細胞においてのみ治療効果を達成するために、健康な細胞とは異なる、有意に過剰発現された細胞表面受容体などの新生物を選択的に同定する特徴を利用するNPDCの設計が本明細書に記載される。様々な細胞表面GPCRを過剰発現する新生物は、本明細書に記載されるNPDCで能動的に標的化され、それによって、悪性細胞に抗癌剤または放射性核種を選択的に送達する。

【0047】

GPCRは、多様な群の内在性膜受容体であり、結果として、体内のあらゆる細胞型において発現される。GPCRの機能は、光、ペプチド、脂質、糖およびタンパク質を含むがこれらに限定されない細胞外のシグナルの宿主を検出し、膜を横切ってシグナルを伝達

10

20

30

40

50

して細胞内応答に変換することである。これらの重要な作用のため、GPCRスーパーファミリーは、このクラスを標的とする多数の承認された治療法によって強調されるように、薬物標的の最大かつ最も重要なファミリーである。GPCRは一般に抗原性が低いため、抗体ベースの戦略 (antibody-based strategies) における困難な標的である。多くのGPCRについて、タンパク質集団の大部分は、任意の所与の時点で細胞内区画に存在し、抗体またはペプチドに接近可能な細胞表面結合部位の総数を減少させる。

【0048】

多くのGPCR、特にケモカインなどの内因性ペプチドおよび内因性タンパク質を認識するものは、特に難治性の癌におけるそれらの制限された生理学的発現および頻繁な過剰発現のために、適切な薬物カーゴまたはペイロードを有するNPDCにおいて理想的である (Reubi et al, The Journal Of Nuclear Medicine, Vol. 58, No. 9 (Suppl. 2), 10S-15S)。多くのヒト腫瘍は、多くの場合、他の組織よりも有意に高い密度で、異なるGPCRを過剰発現する。例えば、膵・消化管 (GEP) 神経内分泌腫瘍 (NET) は、ソマトスタチン受容体、すなわちSSTR2、SSTR3、およびSSTR5を過剰発現する。インクレチン受容体グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1)、グルコース依存性インスリン分泌促進性ポリペプチド (GIP) 受容体、およびコレシストキニン (CCK) 受容体 (CCK1およびCCK2サブタイプ) などの他のペプチド受容体は、NETにおいて過剰発現される。甲状腺髄様癌 (MTC) は、CCK2受容体およびGIP受容体を過剰発現する。乳癌は、ガストリン放出ペプチド (GRP) 受容体、神経ペプチドY (NPY) 受容体のY1サブタイプ、SSTR2、およびCXCR4を過剰発現する。新生物における複雑なGPCR過剰発現プロファイルによって、複数の受容体を同時に標的とすることは、多くの現在の治療選択肢を妨げてきた疾患進行中の異質性、耐性、および表現型の変化などの問題に対処し得る。

【0049】

ほとんどの現在利用可能なGPCR標的化薬物は、天然リガンドが小分子である受容体、例えば、ヒスタミン、アドレナリン、および神経伝達物質に作用する。天然リガンドがペプチドまたはタンパク質であるGPCRを標的とする薬物は、典型的にはペプチドまたはタンパク質でもある。

【0050】

ペプチドは、ほとんどの組織に存在するタンパク質分解酵素およびペプチダーゼに対して本質的に感受性を有し、意図される受容体に対してもはや有意な親和性を有さない複数のフラグメントに急速に分解される。ペプチド (例えば、ペプチド模倣構造を組み込むか、またはより安定なDアミノ酸をペプチド骨格に使用する) を安定化する方法があるが、そのような変形形態は、親和性および/または選択性の喪失をもたらし、物理化学的特性に悪影響 (例えば、低い溶解性および凝集する傾向) を及ぼし得る。加えて、ペプチドは、治療効果をマスクし、安全性評価に影響を及ぼすことによって、望ましくない免疫原性応答を引き起こし、発達の後期段階を複雑にし得る。

【0051】

ペプチドリガンドが放射性核種ペイロードに連結される場合、得られる複合体は、多くの場合、血漿中で急速に分解し、腫瘍および正常な組織の両方に非特異的に結合し得る放射性ペプチドフラグメントを生成する。ペプチド薬物複合体 (PDC) および抗体薬物複合体 (ADC) のそのような早期分解は、標的腫瘍に分布する放射性核種ペイロードの量を減少させ、治療有効性を低下させ、場合によっては毒性を増加させる。加えて、ペプチドは、腎臓を介して排他的に排泄される可能性が最も高く、これはそれらの適用を制限し得る。いくつかのペプチドベースの治療薬の顕著な腎臓取り込みは、それらの日常的な使用を制限してきた。

【0052】

ペプチドGPCRおよびタンパク質GPCR、例えば、ケモカインGPCRに結合する

高親和性の小分子リガンドが記載されており、細胞透過性であり、小胞体およびエンドソーム中の受容体の集団に接近 (access) することができる。非ペプチド小分子の低分子量によって、血管透過性および腫瘍浸透性は、ペプチドおよび抗体に基づく高分子量複合体と比較して改善されるはずである。小分子非ペプチドリガンドの結合親和性は、多くの場合、FDA承認抗体の結合親和性を桁違いに上回る。

【0053】

本明細書では、非ペプチド薬物複合体 (NPDC) が提供される。小分子であるNPDCの非ペプチドリガンドがGPCRに結合すると、GPCRの細胞外ループに埋め込まれ、複合薬物カーゴまたはNPDCのペイロード部分は細胞外空間を指し示す。複合薬物カーゴまたはペイロード部分は、GPCRに対する非ペプチドリガンドの結合親和性に影響を及ぼさない様式で非ペプチドリガンドに連結される。複合薬物カーゴまたはペイロード部分は、安定したリンカーまたは切断可能なリンカーを使用して非ペプチドリガンドに連結されるキレート化放射性核種を含む。

【0054】

いくつかの実施形態では、GPCRのためのゆっくり解離する非ペプチドリガンドは、それらが全身循環から除去された後、標的組織において治療有効濃度を維持することができる。その結果、それらの循環血漿濃度と比較して、治療ウィンドウの改善および作用の持続時間の延長がもたらされる。いくつかの実施形態では、受容体滞留時間の同様の最適化を選択的腫瘍標的化機構として使用して、腫瘍特異的細胞内輸送に頼ることなく、腫瘍における放射性核種複合体の局所濃度を増加させ、または腫瘍滞留時間を延長させることができる。標的組織におけるGPCRリガンドの濃度のこの同じ原理は、PET標識または放射性リガンドイメージング研究が受容体発現の画定された領域を可視化することを可能にする。複合体が安定的に連結される場合、非選択的遊離毒素の放出を回避することができる。それらの細胞毒性標的を最初に「欠く」複合体を、さらなる試みのために腫瘍中に保持することができる。いくつかの実施形態では、好適なペイロード (例えば、放射性核種) の非ペプチド小分子GPCRリガンドへの結合は、癌性の組織への放射性核種複合体の標的化のための改善された方法を提供する。

【0055】

いくつかの実施形態では、内部移行されるGPCRの非ペプチドリガンドは、内部移行を増加させ、細胞内保持を改善するように最適化される。

【0056】

非ペプチド小分子薬物複合体 (NPDC)

一態様では、非ペプチド薬物複合体 (NPDC) が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、NPDCは、以下の式 (I) に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

【0057】

【化9】

NP-L-Q

式(I)

式中、

NPは、腫瘍細胞において発現するGタンパク質共役受容体 (GPCR) に結合する非ペプチドリガンドであり、

Qは、キレート部分またはその放射性核種 (Z) 複合体を含むペイロード部分であり、および

Lは、非ペプチドリガンドNPおよびペイロード部分Qを共有結合させるリンカーであ

り、ここで、リンカー L は、ペプチドまたはタンパク質 G P C R への N P の結合を許容する位置で N P に結合され、かつ、哺乳動物への投与に際し、式 (I) に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、G P C R を発現する腫瘍細胞を標的とする。

【0058】

いくつかの実施形態では、N P D C は、以下の式 (I) に記載の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

【0059】

【化10】

NP-L-Q

10

式(I)

式中、

N P は、腫瘍細胞において発現する G タンパク質共役受容体 (G P C R) に結合する非ペプチドリガンドであり、

Q は、放射性核種 (Z) および該放射性核種 (Z) に結合するように構成されたキレート剤を含むペイロード部分であり、および

20

L は、非ペプチド小分子リガンド N P およびペイロード部分 Q を共有結合させるリンカーであり、ここで、リンカー L は、ペプチドまたはタンパク質 G P C R への N P の結合を許容する位置で N P に結合され、かつ、哺乳動物への投与に際し、式 (I) に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、G P C R を発現する腫瘍細胞を含む組織に向けて標的化される。

【0060】

標的化される組織および受容体

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、標的 G P C R 受容体に対する活性を示す。いくつかの実施形態では、活性は機能活性である。いくつかの実施形態では、活性は結合親和性である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、標的 G P C R 受容体の機能活性を示す。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、標的 G P C R 受容体に対する結合親和性を示す。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、標的 G P C R 受容体に対する結合親和性または機能活性を、そのような結合活性または機能活性を測定する好適なインビトロアッセイで測定して 100 n M 未満の結合親和性または機能活性で実証する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、標的 G P C R 受容体に対する結合親和性または機能活性を、そのような結合活性または機能活性を測定する好適なインビトロアッセイで測定して 100 n M 未満の結合親和性または機能活性で実証する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、標的 G P C R 受容体に対する結合親和性または機能活性を、そのような結合活性を測定する好適なインビトロアッセイで測定して 10 n M 未満の結合親和性で示す。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、標的 G P C R 受容体に対する結合親和性または機能活性を、そのような結合活性を測定する好適なインビトロアッセイで測定して 5 n M 未満の結合親和性または機能活性で実証する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、標的 G P C R 受容体に対する結合親和性または機能活性を、そのような結合活性または機能活性を測定する適切なインビトロアッセイで測定して 1 n M 未満の結合親和性または機能活性で実証する。

30

40

【0061】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、非標的受容体に対する結合親和性または機能活性よりも少なくとも 10 倍、少なくとも 50 倍、少なくとも 100 倍、少なくとも 200 倍、少なくとも 500 倍、または少なくとも 1000 倍大きい標的 G P C R 受容体に対する結合親和性または機能活性を有する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化

50

化合物は、1つのGPCRに対して選択的である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、GPCRの1つのファミリー(例えば、SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5を含むソマトスタチン受容体ファミリー)に対して選択的である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、GPCRのファミリー内の1つのGPCRに対して選択的である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、任意の他のGPCRに対するその結合親和性または機能活性よりも少なくとも10倍大きいGPCRに対する結合親和性または機能活性を有する。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、1つ以上のGPCRに対して結合親和性または機能活性を有する。

【0062】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、肝ミクロソーム酵素の存在下で安定である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、プロテアーゼの存在下で安定である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は血漿中で安定である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、血漿中で安定であり、任意選択で、腫瘍細胞において発現されるGPCRへの結合後に腫瘍細胞に内部移行される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、任意選択のリンカーLを含み、血漿中で安定であり、癌細胞表面ペプチドGPCRまたはタンパク質GPCRへの結合後に腫瘍細胞に任意選択で内部移行される。

【0063】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、標的GPCRを発現する腫瘍組織に優先的に蓄積する。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、GPCRを発現する腫瘍細胞を欠く組織または器官と比較して、GPCRを発現する腫瘍細胞を含む組織または器官に優先的に蓄積する。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、GPCRを発現する腫瘍細胞を含む組織もしくは器官において、GPCRを発現する腫瘍細胞を欠く組織もしくは器官と比較して、少なくとも1倍、少なくとも2倍、3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、または5倍超以上優先的に蓄積する。化合物は、腎臓、肝臓および間質を含むがこれらに限定されない治療薬の代謝および／または排泄に関与する特定の組織および器官に蓄積し得ることが理解される。

【0064】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物によって標的化されるGPCRは、腫瘍細胞中または腫瘍細胞によってより高いレベルおよび／またはより高い濃度で発現され、非腫瘍細胞中または腫瘍細胞によって実質的により低いレベルで発現される。

【0065】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物によって標的化されるGPCRは、通常はGPCRを発現しない組織および／または器官の腫瘍細胞において発現される。

【0066】

いくつかの態様では、NPが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、または9-アミノ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸である非天然アミノ酸残基を含まない場合に限り、NPは腫瘍細胞において発現されるGPCRに結合する。

【0067】

いくつかの実施形態では、GPCRは、内因性ペプチドまたは内因性タンパク質リガンドの受容体であり、内因性ペプチドまたは内因性タンパク質リガンドは、ペプチドまたはタンパク質ホルモンまたはケモカインである。

【0068】

ペプチドGPCR

ペプチドホルモンは、主に脳、腸、および内分泌系における調節機能を果たす。これらのペプチドは生物学において重要であるが、悪性腫瘍においてしばしば過剰発現されるため、それらの受容体は臨床的にますます関連性が高まっている。多くの場合、これらのペプチド受容体は、新生物に隣接する正常な組織および／またはその起源の正常な組織におけるそれらの発現と比較して、癌細胞において過剰発現される。異なるレベルの受容体発

10

20

30

40

50

現は、腫瘍細胞におけるペプチドホルモン受容体リガンド複合体の高い取り込みを可能にするが、細胞におけるそのような複合体の全くないまたは低い取り込みは、受容体を発現しない。この特徴は、ペプチドホルモンリガンド放射性核種複合体が受容体標的イメージングおよび治療を行うことを可能にする。

【0069】

多数のホルモン活性化GPCRがホルモン依存性および非依存性腫瘍において過剰発現され、多様な癌細胞において関連する生物学的効果を媒介する複数の形質導入経路を誘発する。例えば、ブラジキニン(BK)受容体は、前立腺癌において過剰発現され、RhoA依存性シグナル伝達を活性化するGαqおよび／またはGα13を介して細胞増殖を媒介する。

【0070】

GPCRファミリーメンバーの中で、ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)受容体は、癌処置の臨床診療において確立された標的である。GnRH受容体は、下垂体および正常な末梢組織だけでなく、黒色腫、前立腺および子宮内膜癌、平滑筋腫、平滑筋肉腫、乳癌、絨毛癌、卵巣の上皮および間質腫瘍のような様々な腫瘍細胞においても発現される。卵巣癌、前立腺癌、乳癌、子宮内膜癌、および肺癌を含むいくつかのヒト腫瘍型は、周囲の非悪性細胞に対してこの受容体を過剰発現するか、またはさらには独自に発現する。

【0071】

ソマトスタチン受容体(SSTR)のクラスは、5つのメンバー(SSTR1~5)からなり、これらは、神経細胞、下垂体細胞、腎臓細胞、肺細胞、および免疫細胞を含む体内の異なる組織において広く発現される。それらの天然リガンドは、神経ペプチドソマトスタチン(SST)であり、これは、2つの活性アイソフォーム、SST-14およびSST-28で生じる。それらの受容体と組み合わせ、両方のアイソフォームは阻害性ホルモンとして作用する。SSTR/SSST軸の重要な生理学的機能は、例えば、成長ホルモンの放出の抑制である。SSTR、特にSSTRサブタイプ2は、多くの新生細胞および腫瘍血管において高度に発現されることが見出されている。SSTR、特にSSTR2の過剰発現は、様々な神経内分泌腫瘍、ならびに乳癌、卵巣癌、および肺癌などの他の腫瘍において見出されている。薬物送達のためのSSTR2の標的化は、安定化された環状ソマトスタチン類似体、例えば、オクトレオチド、オクトレオチド、およびランレオチドを使用することによって達成されている。例えば、DOTAキレート剤をオクトレオチド(DOTA-(Tyr³)-オクトレオチドとしても知られるDOTA-TATE)に共有結合させることにより、ソマトスタチン受容体を発現する腫瘍細胞への放射性核種の標的送達を可能にした。DOTA-TATEを放射性核種ガリウム-68、ルテチウム-177、および銅-64と反応させて、陽電子放出断層撮影(PET)イメージングまたは放射性核種療法のための放射性医薬品を形成することができる。¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE療法は、ソマトスタチン受容体を標的とするペプチド受容体放射性核種療法(PRRT)の形態であり、標的薬物送達の形態である。

【0072】

ボンベシン(Bn)受容体ファミリーは3つのメンバー、すなわちBB1、BB2、およびBB3受容体からなり、これらは中枢神経系(CNS)だけでなく、消化管などの末梢においても発現される。これらは、細胞に対する自己分泌増殖作用および強力なCNS効果を含む多数の生理学的機能を媒介する。BB1に対する天然ペプチドリガンドはニューロメジンBであり、BB2に対する天然ペプチドリガンドはガストリン放出ペプチドであるが、BB3はオーファン受容体と考えられる。Bn受容体のアップレギュレーションは、様々な癌サブタイプにおいて見出され、特に、BB2は、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、および膵臓癌などの腫瘍において高度に過剰発現される。薬物送達のためのBn受容体の標的化は、典型的には、例えば、ペプチド[d-Tyr⁶, β-Ala¹¹, Phe¹³, Nle¹⁴]-Bn(6-14)を含むBnアナログの使用に集中している。

【0073】

血管作動性腸管ペプチド(VIP)受容体1および2は、結腸癌、乳癌、および内分泌

10

20

30

40

50

腫瘍などの様々な癌において過剰発現される。天然リガンドVIPおよびそのアナログは、薬物複合体の調製のために調査される。

【0074】

コレシストキニン2受容体(CCK2R)は、甲状腺、肺、膵臓、肝臓、および胃腸管の様々な癌において過剰発現される。薬物送達のためのこの受容体の標的化は、典型的には、その天然ペプチドリガンドであるコレシストキニンおよびガストリンのアナログの使用に関係している。

【0075】

メラノコルチン受容体1(MC1R)は、悪性黒色腫においてアップレギュレートされることが見出された。この系のための薬物複合体の生成のために、天然MC1Rリガンド α -MSHの短縮ペプチドアナログ、例えば、アゴニストNAPアミドは、送達剤としての潜在能力を有する。

【0076】

成長ホルモン分泌促進物質受容体1a(GHSR1a)とも称されるグレリン受容体(GhrR)は、クラスA GPCRである。グレリン受容体は脳において、特に視床下部において、しかし海馬および下垂体においても広く発現される。さらに、GhrRは、肝臓、心臓、膵臓、甲状腺、卵巣、精巣などを含む様々な末梢組織において発現されることが見出された。GhrRの天然リガンドは、28アミノ酸ペプチドであるペプチドホルモングレリンである。GhrRへのリガンド結合は、受容体のTMヘリックスによって作られる空洞のかなり深い場所で起こる。グレリン/GhrR軸は、食物摂取、エネルギー恒常性の調節、様々なホルモン(例えば、成長ホルモン、プロラクチン、副腎皮質刺激ホルモン)の放出および報酬探索行動などの多数の生理学的機能の役割を果たす。GhrRは、膨大な数の異なる癌サブタイプに存在する。GhrRの発現は、下垂体腺腫、甲状腺、乳房、肺、精巣、卵巣、前立腺、膵臓、胃、および結腸直腸癌、ならびに星状細胞腫において記載された。

【0077】

ヒトY1受容体(hY1R)は、ヒトにおけるY受容体ファミリー由来のクラスA GPCRであり、主にCNS、例えば、視床下部において発現されるが、心臓、肺、または平滑筋を含む末梢組織においても見出される。hY1Rに加えて、3つの他のY受容体、すなわちY2受容体(hY2R)、Y4受容体(hY4R)、およびY5受容体(hY5R)がヒトにおいて発現される。これらの受容体は、神経ペプチドY(NPY)、ペプチドYY(PYY)、およびヒト膵臓ポリペプチド(hPP)からなるペプチドホルモンの神経ペプチドYファミリーによって結合および活性化される。NPYは、哺乳動物CNSにおいて最も豊富なペプチドホルモンであることが見出された。内因性NPYは36アミノ酸ペプチドであり、柔軟なN末端、C末端両親媒性 α ヘリックス、およびアミド化C末端からなる。特定の腫瘍組織における存在は、hY1Rを抗癌剤送達の標的とする。hY2Rと共にhY1Rの発現は、卵巣性索間質腫瘍、腎芽細胞腫、胃腸間質腫瘍、および精巣腫瘍において記載されている。hY1Rの発現のみが副腎皮質腫瘍および腎細胞癌において観察された。hY1Rの高い発現は、ユーイング肉腫腫瘍および乳癌腫瘍および乳癌由来転移においても判定された。対照的に、周囲の非腫瘍性の乳房組織において、hY2Rの発現が主に観察された。したがって、乳房組織の腫瘍化(neoplastic transformation)中のY受容体発現パターンにおけるこの切り替えは、hY1R選択性リガンドを送達剤として使用する場合、乳房腫瘍への特異的な薬物シャットリングを可能にする。

【0078】

オーファンGPCRは、多様な因子によるそれらの過剰発現および／またはアップレギュレーションに基づいて、癌の発生および進行に関連付けられている。例えば、オーファンGタンパク質共役受容体GPR49の発現上昇は、基底細胞癌の形成および増殖に関連したが、GPR18は、黒色腫転移と関連することが見出された。肺、子宮頸部、皮膚、膀胱、精巣、頭頸部扁平上皮癌において、高レベルのGPR87が検出された。

【0079】

本明細書で使用される場合、「ペプチドGタンパク質共役受容体（GPCR）」は、ペプチドリガンドの結合部位であるGPCRを意味する。ペプチドGPCRの天然リガンドは、ペプチドリガンドである。

【0080】

本明細書で使用される場合、「タンパク質Gタンパク質共役受容体（GPCR）」は、タンパク質リガンドの結合部位であるGPCRを意味する。タンパク質GPCRの天然リガンドは、タンパク質リガンドである。

【0081】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物のNPは、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、アミリン、アンジオテンシン、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）、カルシトニン、コレシストキニン（CCK）、ガストリン、グレリン、グルカゴン、成長ホルモン、濾胞刺激ホルモン（FSH）、インスリン、レプチン、メラノサイト刺激ホルモン（MSH）、オキシトシン、副甲状腺ホルモン（PTH）、プロラクチン、レニン、ソマトスタチン、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、サイトロロピン放出ホルモン（TRH）、バソプレシン、または血管作用性腸ペプチドであるペプチドまたはタンパク質ホルモンにも結合するGPCRに結合する。

【0082】

いくつかの実施形態では、GPCRがニューロテンシンに結合しない場合に限り、NPはGPCRに結合する。

【0083】

いくつかの実施形態では、GPCRは、アンジオテンシン受容体、アペリン受容体、ボンベシン受容体、ブラジキニン受容体、カルシトニン受容体、ケモカイン受容体、コレサイトカニン受容体、コルチコトロピック放出因子受容体、ガラニン受容体、グレリン受容体、グルカゴン受容体、糖タンパク質ホルモン受容体、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体、キスペプチン受容体、メラノコルチン受容体、モチリン受容体、ニューロメジンU受容体、ニューロペプチドFF／AF受容体、ニューロペプチドS受容体、ニューロペプチドW／B受容体、ニューロペプチドY受容体、オピオイド受容体、オレキシン受容体、副甲状腺ホルモン受容体、プロキネチシン受容体、プロラクチン放出ペプチド受容体、QRFP受容体、リラキシンファミリーペプチド受容体、ソマトスタチン受容体、タキキニン受容体、サイトロロピン放出ホルモン受容体、ウロテンシン受容体、バソプレッシンおよびオキシトシン受容体、VIPおよびPACAP受容体、またはこれらの組合せである。

【0084】

いくつかの実施形態では、GPCRは、以下の受容体ファミリーのうちの1つのメンバーである、アンジオテンシン受容体（例えば、AGTR1、AGTR2）、アペリン受容体（APLNR）、ボンベシン受容体（BB1／NMBR、BB2／GRPR、BRS3）、ブラジキニン受容体（BDKRB1、BDKRB2）、カルシトニン受容体（例えば、CALCR、CALCRL）、ケモカイン受容体（例えば、CCR1-10、CXCR1-6など）、コレサイトカニン受容体（CCKAR、CCKBR）、コルチコトロピック放出因子受容体（CRHR1、CRHR2）、ガラニン受容体（GALR1-3）、グレリン受容体（GHSR）、グルカゴン受容体ファミリー（例えば、GHRHR、GIPR、GLP1R、GLP2R、GCGR、SCTR）、糖タンパク質ホルモン受容体（FSHR、LHCGR、TSHR）、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体（GNRHR、GNRHR2）、キスペプチン受容体（KISS1R）、メラノコルチン受容体（MC1-5R）、モチリン受容体（MLNR）、ニューロメジンU受容体（NMUR1、NMUR1-2）、神経ペプチドFF／AF受容体（NPFFR1、NPFFR2）、ニューロペプチドS受容体（NPSR1）、ニューロペプチドW／B受容体（NPBWR1、NPBWR2）、ニューロペプチドY受容体（NPY1-6R）、オピオイド受容体（OPRD1、OPRK1、OPRM1）、オレキシン受容体（HCRT1、HCRT2）、

副甲状腺ホルモン受容体 (PTH1R、PTH2R)、プロキネチン受容体 (PROKR1、PROKR2)、プロラクチン放出ペプチド受容体 (PRLHR)、QRFPR受容体 (QRFPR)、リラキシンファミリーペプチド受容体 (RXFP1-4)、ソマトスタチン受容体 (SSTR1-5)、タキキニン受容体 (TACR1-3)、サイトロロピン放出ホルモン受容体 (TRHR1、TRHR2)、ウロテンシン受容体 (UTS2R)、バソプレッシンおよびオキシトシン受容体 (AVPR1A、AVPR1B、AVPR2、OXTR)、またはVIPおよびPACAP受容体 (ADCYAP1R1、VIPR1、VIPR2)。

【0085】

いくつかの実施形態では、GPCRは、以下の受容体ファミリーのうちの1つのメンバーである、アンジオテンシン受容体 (例えば、AGTR1、AGTR2)、アペリン受容体 (APLNR)、ボンベシン受容体 (BB1/NMBR、BB2/GRPR)、ブラジキニン受容体 (BDKRB1、BDKRB2)、グレリン受容体 (GHSR)、糖タンパク質ホルモン受容体 (FSHR、LHCGR)、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体 (GNRHR)、キスペプチン受容体 (KISS1R) メラノコルチン受容体ファミリー (MC1R、MC2R、MC3R、MC4R、MC5R)、神経ペプチドY受容体 (NPY1)、ニューロテンシン受容体 (NTSR1)、副甲状腺ホルモン受容体 (PTH1R)、プロラクチン放出ペプチド受容体 (PRLHR)、ソマトスタチン受容体ファミリー (SSTR1、SSTR2、SSTR2、SSTR4、SSTR5)、サイトロロピン放出ホルモン受容体 (TRHR1、TRHR2)、またはVIPおよびPACAP受容体 (ADCYAP1R1、VIPR1、VIPR2)。

【0086】

いくつかの実施形態では、GPCRは化学誘引物質GPCRである。いくつかの実施形態では、GPCRは、ホルミルペプチド受容体 (FPR1、FPR2またはFPR3)、血小板活性化因子受容体 (PAFR)、活性化補体成分5a受容体 (C5aR) である古典的GPCR、またはCCケモカイン (β -ケモカイン)、CXCKケモカイン (α -ケモカイン)、Cケモカイン γ ケモカイン)、もしくはCX3CKケモカイン (d-ケモカイン) に結合するケモカインGPCRの化学誘引物質GPCRである。

【0087】

血液およびリンパ管を介して特定の器官に優先的に転移する腫瘍細胞は、癌根絶において大きな課題を提示する。腫瘍転移に密接に関連するGPCRの1つのファミリーは、ケモカイン受容体である。ケモカインは、腫瘍周辺領域の微小環境へのオートクリンまたはパラクリン様式のいずれかでのそれらの局所放出後に、腫瘍の近傍および環境における癌細胞の運動性および生存を増強する。これらの中には、転移性癌細胞ホーミングならびに癌細胞の成長および生存に関与するケモカイン、例えば、ケモカイン受容体CCR7およびCCR10がある。腫瘍環境における局所ケモカイン生成は、マクロファージおよび白血球を動員し得、次いで、これらは、腫瘍細胞の生存、成長、および浸潤を促進するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の放出を誘導し得、ならびにサイトカインリッチ微小環境を改善し得る。CXCR4は、癌転移を駆動する周知のケモカイン受容体である。さらに、肺、骨髄、リンパ節および肝臓を含む最も頻繁な転移部位の細胞は、ケモカインリガンドCXCL12/SDF-1を発現する。

【0088】

腫瘍細胞は、高レベルのCXCR4を頻繁に発現し、細胞増殖、生存、および遊走能力を促進する。例えば、CXCR4は正常乳房組織では見出されないが、むしろ乳癌細胞で過剰発現され、乳癌転移拡散の顕著な抑制は、CXCR4を抑制することによって達成される。しかし、CXCR4阻害は骨髄からの前駆/幹細胞の動員を誘導するので、CXCR4阻害剤による処置には注意が必要である。低酸素により活性化される低酸素誘導因子-1 (HIF-1 α) は、CXCR4転写を増加させる。高度に攻撃的な基底細胞様乳癌細胞において、CXCR4はまた、G α 13タンパク質が高度にアップレギュレートされる場合、G α 12/13に共役し得、その結果、G α 12/13-RhoA依存性の様式

で、リンパ管を介した拡散および部位特異的転移を駆動する。この分子機構は、P A R および L P A を介して同様に媒介され、これらはすべて、転移の予防および処置のための可能な標的として役立ち得る。

【0089】

固形腫瘍：良性および／または悪性の新生物（癌）

一態様では、式（I）の化合物は良性および／または悪性の新生物（固形腫瘍）を処置するために使用され、この新生物は細胞表面 G P C R を過剰発現する細胞を含む。

【0090】

本明細書で使用される用語「新生物」は、制御されない方法で増殖し得、転移（拡散）する能力を有し得る細胞の異常な増殖を指す。

【0091】

新生物には、転移を伴うまたは伴わない疾患の任意の段階における固形腫瘍、腺腫、癌腫、肉腫、白血病およびリンパ腫が含まれる。

【0092】

固形腫瘍は、通常嚢胞または液体領域を含まない異常な組織塊である。固形腫瘍は良性（癌ではない）または悪性（癌）であり得る。異なるタイプの固形腫瘍が、それらを形成する細胞のタイプについて命名されている。固形腫瘍の例は、肉腫、癌腫、およびリンパ腫である。白血病（血液の癌）は一般に固形腫瘍を形成しない。

【0093】

固形腫瘍は、典型的には、器官、例えば、膀胱、腸、脳、乳房、子宮内膜、心臓、腎臓、肺、肝臓、子宮、卵巣、膵臓、または他の内分泌器官（甲状腺）および前立腺に由来する癌である。

【0094】

腺腫は、癌ではない腫瘍である。これは、上皮組織（体内の器官、腺、および他の構造を覆う組織の薄層）の腺一様細胞で始まる。腺腫は、副腎、下垂体、甲状腺、前立腺などを含む多くの腺器官から成長し得る。時間とともに腺腫は悪性になるよう変形し、その時点で腺癌と呼ばれる。良性であるにもかかわらず、それらは、他の構造を圧迫することによって（質量効果）、および調節されていない（傍腫瘍性神経症候群を引き起こす）非フィードバック依存的な様式で大量のホルモンを産生することによって、重篤な健康合併症を引き起こす可能性を有する。

【0095】

腺腫は、典型的には、結腸（例えば、腺腫性ポリープは、悪性になり、結腸癌につながる傾向を有する）、腎臓（例えば、腎臓腺腫は、腎臓癌の前駆病変であり得る）、副腎（例えば、副腎腺腫、いくつかは、クッシング症候群を引き起こすコルチゾール、コン症候群を引き起こすアルドステロン、またはアンドロゲン産生亢進症を引き起こすアンドロゲンなどのホルモンを分泌する）、甲状腺（例えば、甲状腺腫）、下垂体（例えば、プロラクチノーマなどの下垂体腺腫）、副甲状腺（例えば、副甲状腺の腺腫は、不適切に多量の副甲状腺ホルモンを分泌し、それによって原発性副甲状腺機能亢進症を引き起こし得る）、肝臓（例えば、肝細胞腺腫）、乳房（例えば、線維腺腫）、虫垂（例えば、嚢胞腺腫）、気管支（例えば、気管支腺腫は、傍腫瘍性神経症候群の一種であるカルチノイド症候群を引き起こし得る）、前立腺（例えば、前立腺腺腫）、皮脂腺（例えば、皮脂腺腫）、および唾液腺に見出される。

【0096】

転移は、しばしばリンパ系または血流による、身体の新しい領域への悪性細胞の拡散である。転移性腫瘍は、原発性の原発部位から、またはそれが始まった場所から、身体の異なる領域に広がっている腫瘍である。転移性腫瘍は、細胞表面 G P C R を発現する悪性細胞を含む。

【0097】

拡散した細胞から形成される腫瘍は、二次腫瘍と呼ばれる。腫瘍は、局所転移と呼ばれる原発部位付近の領域、または遠隔転移と呼ばれるより遠く離れた身体の部分に広がって

10

20

30

40

50

いる可能性がある。

【0098】

いくつかの実施形態では、処置される腫瘍は、GPCRを発現する腫瘍細胞を含み、腫瘍は原発性または転移性腫瘍である。いくつかの実施形態では、処置される腫瘍は、GPCRを発現する腫瘍細胞を含み、腫瘍は、結腸直腸癌、胃癌、小腸癌、または食道癌などの胃腸起源の原発性または転移性腫瘍である。いくつかの実施形態では、処置される腫瘍は、GPCRを発現する腫瘍細胞を含み、腫瘍は膵臓の原発性または転移性腫瘍である。いくつかの実施形態では、処置される腫瘍は、GPCRを発現する腫瘍細胞を含み、腫瘍は、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、または腺癌などの肺の原発性または転移性腫瘍である。いくつかの実施形態では、処置される腫瘍は、GPCRを発現する腫瘍細胞を含み、腫瘍は、原発性または転移性の神経外胚葉性腫瘍、例えば、無毛染色体性細胞腫または傍神経節腫である。いくつかの実施形態では、処置される腫瘍は、GPCRを発現する腫瘍細胞を含み、腫瘍は原発性または転移性の気管支肺または胃腸神経内分泌腫瘍である。いくつかの実施形態では、処置される腫瘍は、GPCRを発現する腫瘍細胞を含み、腫瘍は、直腸または結腸の原発性または転移性腫瘍である。

10

【0099】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、平滑筋肉腫または横紋筋肉腫などの肉腫を処置するために使用される。

【0100】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、腺腫を処置するために使用される。

20

【0101】

別の態様では、哺乳動物における癌を処置する方法であって、癌の処置を必要とする哺乳動物に、本明細書に開示される非ペプチド標的治療を投与する工程を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、癌は、1つ以上のペプチドホルモンGPCRを発現する腫瘍細胞を含む。いくつかの実施形態では、癌は、1つ以上のGPCRを過剰発現する腫瘍細胞を含む。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、癌は肉腫、癌腫、またはリンパ腫を含む。いくつかの実施形態では、癌は神経内分泌腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、癌はインスリノーマを含む。いくつかの実施形態では、癌は、ペプチドホルモンGPCR陽性（例えば、ソマトスタチン受容体陽性）胃腸膵臓神経内分泌腫瘍（GEP-NET）を含む。

30

【0102】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、癌患者に投与される。いくつかの実施形態では、癌患者は、癌腫、肉腫、原発性腫瘍、転移性腫瘍、固形腫瘍、非固形腫瘍、血液腫瘍、白血病、またはリンパ腫と診断されている。

【0103】

癌腫は、限定されないが、食道癌腫、肝細胞癌腫、基底細胞癌腫（皮膚癌の形態）、扁平上皮癌腫（様々な組織）、移行上皮癌腫（膀胱の悪性新生物）を含む膀胱癌腫、気管支原性癌腫、結腸癌腫、結腸直腸癌腫、胃癌腫、小細胞癌腫および肺の非小細胞癌腫を含む肺癌腫、副腎皮質癌腫、甲状腺癌、膵癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、腎細胞癌、乳管内上皮内癌または胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、骨原性癌（osteogenic carcinoma）、上皮癌、および上咽頭癌などを含む。

40

【0104】

肉腫は、限定されないが、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、脊索腫、骨原性肉腫、骨肉腫、血管肉腫、内皮肉腫（endotheliosarcoma）、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫（lymphangioendotheliosarcoma）、滑膜腫、中皮腫、ユーイング肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、および他の軟部組織肉腫を含む。

【0105】

固形腫瘍は、限定されないが、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、

50

松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫 (menangioma)、黒色腫、神経芽細胞腫、および網膜芽細胞腫を含む。良性の固形腫瘍は腺腫を含む。

【0106】

白血病は、限定されないが、a) 慢性骨髄増殖性症候群 (多能性造血幹細胞の腫瘍性疾患 (neoplastic disorder))、b) 急性骨髄性白血病 (多能性造血幹細胞または限定された系列潜在能力の造血細胞の腫瘍化、c) B細胞CLL、T細胞CLL前リンパ球白血病、および有毛細胞白血病を含む慢性リンパ性白血病 (CLL; 免疫学的に未成熟で機能不全の小リンパ球のクローン増殖)、およびd) 急性リンパ芽球性白血病 (リンパ芽球の蓄積によって特徴付けられる) を含む。リンパ腫は、限定されないが、B細胞リンパ腫 (例えば、バーキットリンパ腫)、ホジキンリンパ腫などを含む。

10

【0107】

主要なおよび転移性腫瘍は、例えば、肺癌 (限定されないが、肺腺癌、有棘細胞癌、大細胞癌、細気管支肺胞上皮癌、非小細胞癌、小細胞癌、中皮腫を含む) ; 乳癌 (限定されないが、腺管癌、小葉癌、炎症性乳癌、明細胞癌、粘液性癌腫を含む) ; 大腸癌 (限定されないが、結腸癌、直腸癌を含む) ; 肛門癌; 膵臓癌 (限定されないが、膵臓の腺癌、島細胞癌、神経内分泌腫瘍を含む) ; 前立腺癌; 卵巣癌 (限定されないが、漿液性腫瘍、子宮内膜性腫瘍、およびムチン性嚢胞腺癌、性器索間質腫瘍を含む、卵巣上皮癌、または表面上皮間質性腫瘍を含む) ; 肝臓および胆管癌 (限定されないが、肝細胞癌、肝内胆管癌、血管腫を含む) ; 食道癌 (限定されないが、食道の腺癌および有棘細胞癌を含む) ; 非ホジキンリンパ腫; 膀胱癌; 子宮癌 (限定されないが、子宮内膜腺癌、子宮体部漿液性腺癌、子宮明細胞癌、子宮肉腫、および平滑筋肉腫、ミューラー管混合腫瘍を含む) ; 神経膠腫、膠芽腫、髄芽腫、および他の脳腫瘍; 腎癌 (限定されないが、腎細胞癌、明細胞癌、ウィルムス腫瘍を含む) ; 頭頸部の癌 (限定されないが、扁平細胞癌腫を含む) ; 胃癌 (限定されないが、胃腺癌、消化管間質腫瘍を含む) ; 多発性骨髄腫; 精巣癌; 胚細胞腫瘍; 神経内分泌腫瘍; 子宮頸部癌; 消化管、乳房、および他の器官の癌; ならびに、印環細胞癌を含む。

20

【0108】

キレート化放射性核種を含むペイロード部分 (Q)

放射性医薬品は、医師がいくつかの疾患、特に癌を診断し、病期分類し、処置し、その進行をモニタリングするための非常に有用なツールとなりつつある。放射性医薬品と他の医薬品との主な違いは、放射性医薬品が放射性核種を含有することである。放射性核種の核崩壊特性は、放射性ファンの医薬品が診断薬として臨床的に使用されるか治療薬として臨床的に使用されるかを決定する。診断用放射性医薬品は、ガンマ (γ) 線または陽電子 (β^+) のいずれかを放出する放射性核種を必要とし、これは、その後、近くの電子で消滅して、互いから約 180° 離れて放出される2つの 511 keV 消滅光子を生成する。ガンマ線放出放射性核種 (例えば、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{201}Tl など) は、単光子放出コンピュータ断層撮影法 (SPECT) に有用である一方で、陽電子放出放射性核種 (例えば、 ^{18}F 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga など) は、陽電子放出断層撮影法 (PET) に有用である。

30

【0109】

対照的に、治療用放射性医薬品は、アルファ (α) 粒子、ベータ (β^-) 粒子、またはオージェ電子などの粒子状放射線を放出する放射性核種を必要とする。標的組織 (例えば、癌性腫瘍) と強く相互作用し、広範な局在化イオン化をもたらすこれらの粒子は、DNA分子中の化学結合を損傷し、潜在的に細胞毒性を誘導し得る。

40

【0110】

ほとんどの核医学用途では、診断用放射性医薬品を治療用放射性医薬品と対にすることが望ましい。この概念は一般に「セラノスティクス (theranostics)」として知られている。セラノスティックの概念における第1の工程として、診断用放射性核種で標識された標的分子は、陽電子放出断層撮影法 (PET) または単光子放出コンピュータ断層撮影法 (SPECT) を使用して、腫瘍イメージングバイオマーカーの定量的イメ

50

ージングに使用される。この標的分子を用いて、殺腫瘍性放射線吸収線量を腫瘍および転移に送達することができることが実証されると、第2の工程として、治療用放射性核種で標識された同じまたは類似の標的分子の投与が行われる。

【0111】

いくつかの実施形態では、診断用放射性医薬品および治療用放射性医薬品の両方の化学的挙動および薬物動態学的挙動は一致する。いくつかの実施形態では、診断用および治療用放射性核種は、化学的に同一の放射性同位体対（「マッチした対（*matched pair*）」としても知られる）である。セラノスティック放射性医薬用途のためのマッチした対の1つの例は、 $^{123}\text{I} / ^{131}\text{I}$ 対であり、 ^{123}I —標識化合物が診断に使用され、 ^{131}I —標識化合物が治療に使用される。他のセラノスティックマッチ対には、とりわけ、 $^{44}\text{Sc} / ^{47}\text{Sc}$ 、 $^{64}\text{Cu} / ^{67}\text{Cu}$ 、 $^{72}\text{As} / ^{77}\text{As}$ 、 $^{86}\text{Y} / ^{90}\text{Y}$ 、および $^{203}\text{Pb} / ^{212}\text{Pb}$ が含まれる。あるいは、異なる元素からの放射性核種対は、それらの化学が非常に類似しており（例えば、 $^{99\text{m}}\text{Tc} / ^{186}\text{Re} / ^{188}\text{Re}$ ）、診断類似体と治療類似体との間の薬物動態挙動に有意な差がないとき、セラノシス放射性医薬品開発に利用することができる。別の例は、 $^{68}\text{Ga} / ^{177}\text{Lu}$ 対であり、 ^{68}Ga は診断に使用され、 ^{177}Lu は治療に使用される。例えば、胃腸膵臓内分泌腫瘍は、 ^{68}Ga sst2リガンド複合体（ $[\text{}^{68}\text{Ga}] \text{Ga-DOTA-TATE}$ （NETSPOT（商標））または $[\text{}^{68}\text{Ga}] \text{Ga-DOTA-TOC}$ （DOTA-（D-Phe¹, Tyr³）-オクトレオチド、SomaKit TOC（登録商標））を用いた診断目的でソマトスタチン受容体シンチグラフィーで標的化することができる高量のsst2受容体を発現し、その後、体内療法のために ^{177}Lu sst2リガンド複合体（ $[\text{}^{177}\text{Lu}] \text{Lu-DOTA-TATE}$ ）で処置する。

10

20

【0112】

いくつかの実施形態では、NPは、固形腫瘍、腺腫、肉腫、癌腫、またはリンパ腫の腫瘍細胞において発現されるGPCRに結合する非ペプチドリガンドであり、Qは、放射性核種（Z）と、放射性核種（Z）に結合するように構成されたキレート剤とを含み、およびLは、切断不可能なリンカーである。

【0113】

放射性核種のためのキレート剤

いくつかの実施形態では、Qは、キレート部分またはその放射性核種（Z）複合体を含むペイロード部分である。いくつかの実施形態では、Qは、放射性核種（Z）と、放射性核種（Z）に結合するように構成されたキレート剤とを含む。いくつかの実施形態では、キレート剤は、キレート剤の任意の好適な基または原子を介して非ペプチドリガンドに結合される。いくつかの実施形態では、キレート剤は、キレート剤の任意の適切な基または原子を介してリンカーに結合される。

30

【0114】

本明細書で使用される場合、「キレート剤」および「キレート部分」は、互換的に使用される。

【0115】

いくつかの実施形態では、キレート剤は、放射性原子に結合することができる。いくつかの実施形態では、結合は直接的であり、例えば、キレート剤は、水素結合または放射性原子との静電相互作用を行う。いくつかの実施形態では、結合は間接的であり、例えば、キレート剤は放射性原子を含む分子に結合する。いくつかの実施形態では、キレート剤は、大環状分子であるか、または大環状分子を含む。

40

【0116】

いくつかの実施形態では、キレート剤は、1つ以上のアミン基を含む。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、2つ以上のアミン基を含む。いくつかの実施形態では、キレート剤は、3つ以上のアミン基を含む。いくつかの実施形態では、キレート剤は、4つ以上のアミン基を含む。いくつかの実施形態では、キレート剤は、4個以上のN原子、4個以上のカルボン酸基、またはこれらの組合せを含む。いくつかの実施形態では、キレー

50

ト剤はSを含まない。いくつかの実施形態では、キレート剤は環を含む。いくつかの実施形態では、環はOおよび／またはN原子を含む。いくつかの実施形態では、キレート剤は、3個以上のN原子、3個以上のカルボン酸基、またはこれらの組合せを含む環である。いくつかの実施形態では、キレート剤は、多座配位子、二座配位子、または単座配位子である。多座配位子は、金属原子またはイオンに結合するために使用される原子の数の範囲である。六座配位子であるEDTAは、中心金属原子またはイオンに結合するために使用することができる電子対を有する6個のドナー原子を有する多座配位子の例である。二座配位子は、中心金属原子またはイオンに2点で結合することを可能にする2つのドナー原子を有する。エチレンジアミン(en)およびシュウ酸イオン(ox)は、二座配位子の例である。

10

【0117】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のキレート剤は、環状キレート剤または非環状キレート剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のキレート剤は、環状キレート剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のキレート剤は、非環状キレート剤を含む。

【0118】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のキレート剤は、DOTA、DOTAGA、DOTA(GA)2、NOTA、NODAGA、TRITA、TETA、DOTA-MA、DO3A-HP、DOTMA、DOTA-pNB、DOTP、DOTMP、DOTE P、DOTMPE、F-DOTPME、DOTPP、DOTBzP、DOTA-モノアミド、p-NCS-DOTA、p-NCS-PADOTA、BAT、DO3TMP-モノアミド、p-NCS-TRITA、およびCHX-A"-DTPAを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のキレート剤は、DTA、CyEDTA、EDTMP、DTPMP、DTPA、CyDTPA、Cy2DTPA、DTPA-MA、DTPA-BA、およびBOPAを含む。

20

【0119】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のキレート剤は、DOTA、DOTAGA、DOTA(GA)2、DOTP、DOTMA、DOTAM、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、DO2A、NOC、NOTA、TETA、TACN、DiAmSar、CB-サイクロム、CB-TE2A、DOTA-4AMP、またはNOTPを含む。

30

【0120】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のキレート剤は、HP-DO3A、BT-DO3A、DO3A-Nprop、DO3AP、DO2A2P、DOA3P、DOTP、DOTPMB、DOTAMAE、DOTAPAP、DO3AM^{Bu}、DOTMA、TCE-DOTA、DEPA、PCTA、p-NO₂-Bn-PCTA、p-NO₂-Bn-DOTA、symPC2APA、symPCA2PA、asymPC2APA、asymPCA2PA、TRAP、AAZTA、DATAT^m、THP、HEHA、HBED、またはHBED-CC TFPを含む。

【0121】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のキレート剤は、DOTA、NOTA、NODAGA、DOTAGA、HBED、HBED-CC TFP、H2DEPDPA、DFO-B、Deferiprone、CP256、YM103、TETA、CB-TE2A、TE2A、Sar、DiAmSar、TRAPH、TRAP-Pr、TRAP-OH、TRAP-Ph、NOPO、DEADPA、PCTA、EDTA、PEPA、HEHA、DTPA、EDTMP、AAZTA、DO3AP、DO3AP^{PrA}、DO3AP^{ABn}、またはDOTAMを含む。

40

【0122】

いくつかの実施形態では、キレート剤は、DOTA、HBED-CC、DOTAGA、DOTA(GA)2、NOTA、およびDOTAMであるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、キレート剤は、NODAGA、NOTA、DOTAGA、DOTA

50

(GA) 2、TRAP、NOPO、NCTA、DFO、DTPA、およびHYNICであるか、またはそれらを含む。

【0123】

いくつかの実施形態では、キレート剤は、大環状分子、例えば、Oおよび／またはN原子を含む大環状分子、DOTA、HBED-CC、DOTAGA、DOTA(GA) 2、NOTA、DOTAM、1つ以上のアミン、1つ以上のエーテル、1つ以上のカルボン酸、EDTA、DTPA、TETA、DO3A、PCTA、またはデスフェリオキサミンを含む。

【0124】

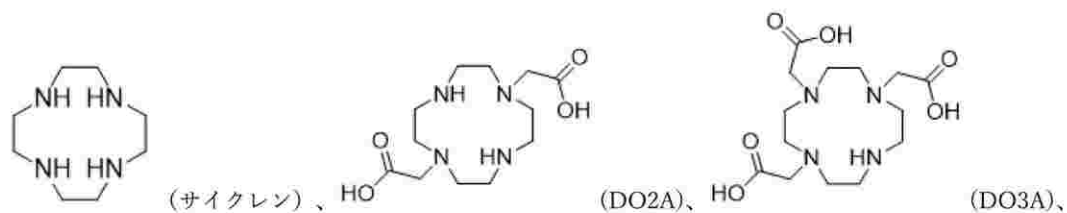
いくつかの実施形態では、Qは、キレート部分またはその放射性核種(Z)複合体を含
10
み、キレート部分は、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-
四酢酸(DOTA)、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三
酢酸(DO3A)、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 7-二酢酸(D
O2A)、 α , α' , α'' , $\alpha' ''$ -テトラメチル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロド
デカン-1, 4, 7, 10-四酢酸(DOTMA)、1, 4, 7, 10-テトラキス(カル
バモイルメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン(DOTAM)、1
20
, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-テトラプロピオン酸(
DTPA)、2, 2', 2''-(10-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1, 4, 7
, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリイル)三酢酸、ベンジル-1, 4
, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-, 1, 4, 7, 10-四酢酸(Bn-DOTA 20
)、6, 6'-(((ピリジン-2, 6-ジイルビス(メチレン)) ビス((カルボキシ
メチル) アザジイル) -ビス(メチレン)) ジピコリン酸(H4pypa)、H4py
p a-ベンジル、6, 6', 6'', 6' ''-(((ピリジン-2, 6-ジイルビス(メチレン)
) ビス(アザトリイル)) テトラキス(メチレン)) -テトラピコリン酸(H4py4p
a)、H4py4p a-ベンジル、6, 6'-((エタン-1, 2-ジイルビス((カル
ボキシメチル) (アザンジイル)) ビス(メチレン)) ジピコリン酸(H4octapa
)、H4octapa-ベンジル、または3, 6, 9, 12-テトラキス(カルボキシメ
チル)-3, 6, 9, 12-テトラアザートテトラカン二酸(TTHA)である。

【0125】

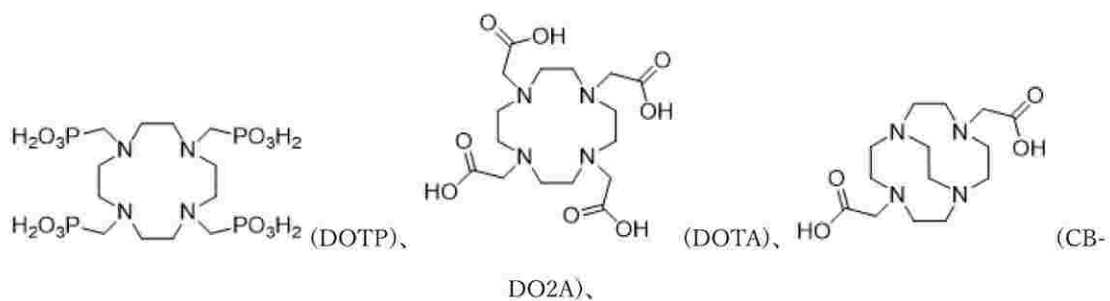
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の金属キレート剤は、以下の構成のうちの1
30
つを含む。

【0126】

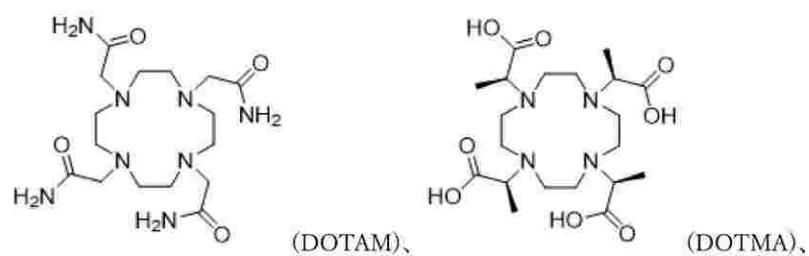
【化 1 1 - 1】



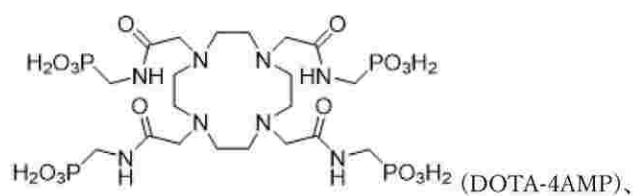
10



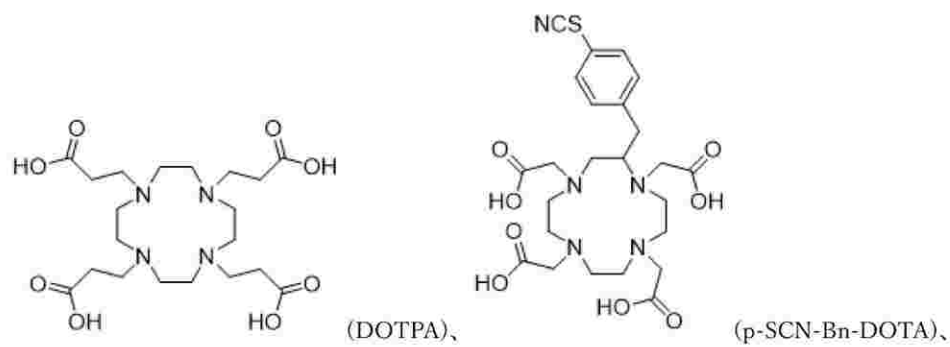
20



30



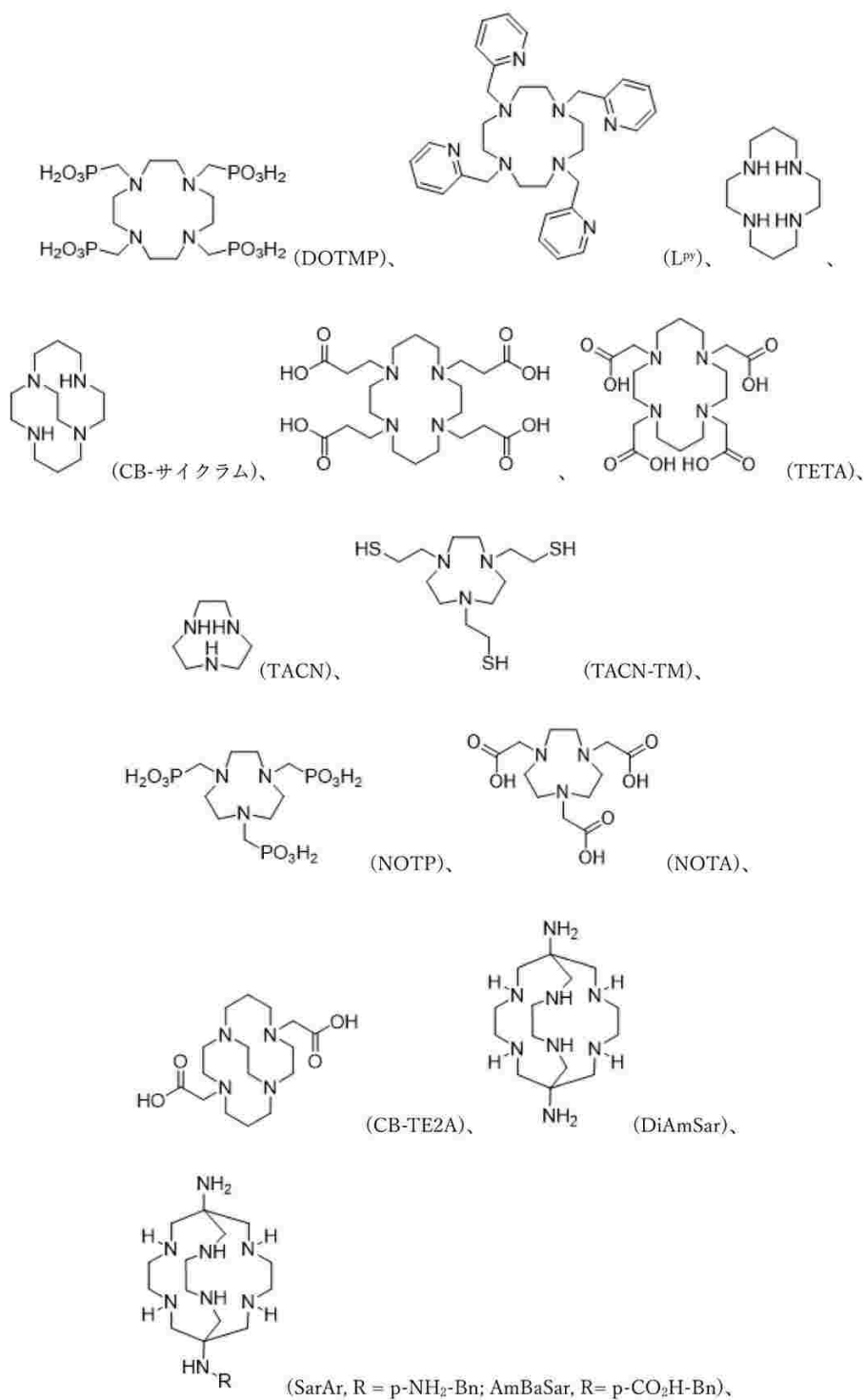
40



【 0 1 2 7】

50

【化 1 1 - 2】



10

20

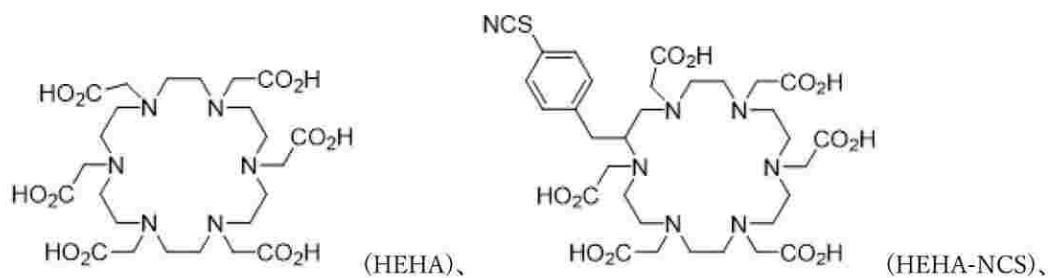
30

40

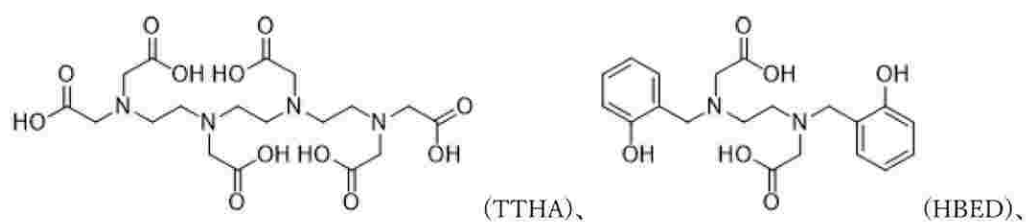
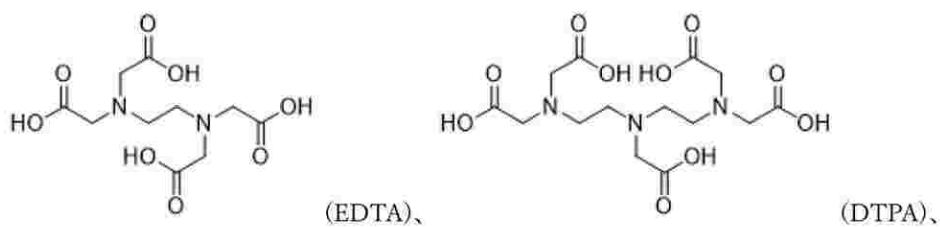
【 0 1 2 8】

50

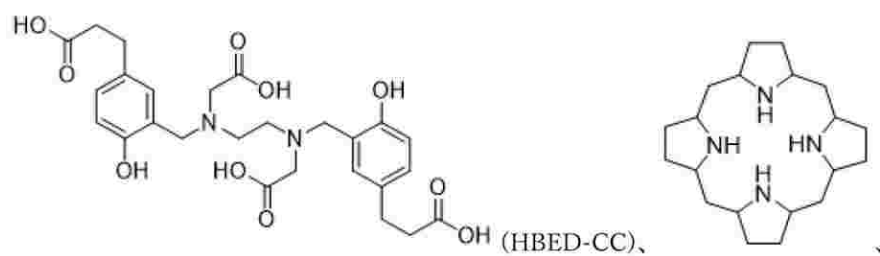
【化 1 1 - 3】



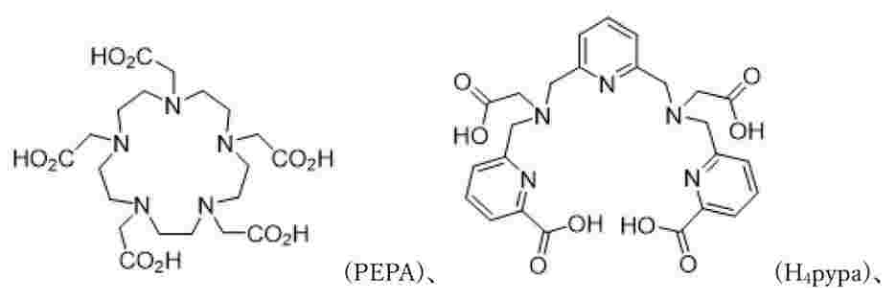
10



20



30

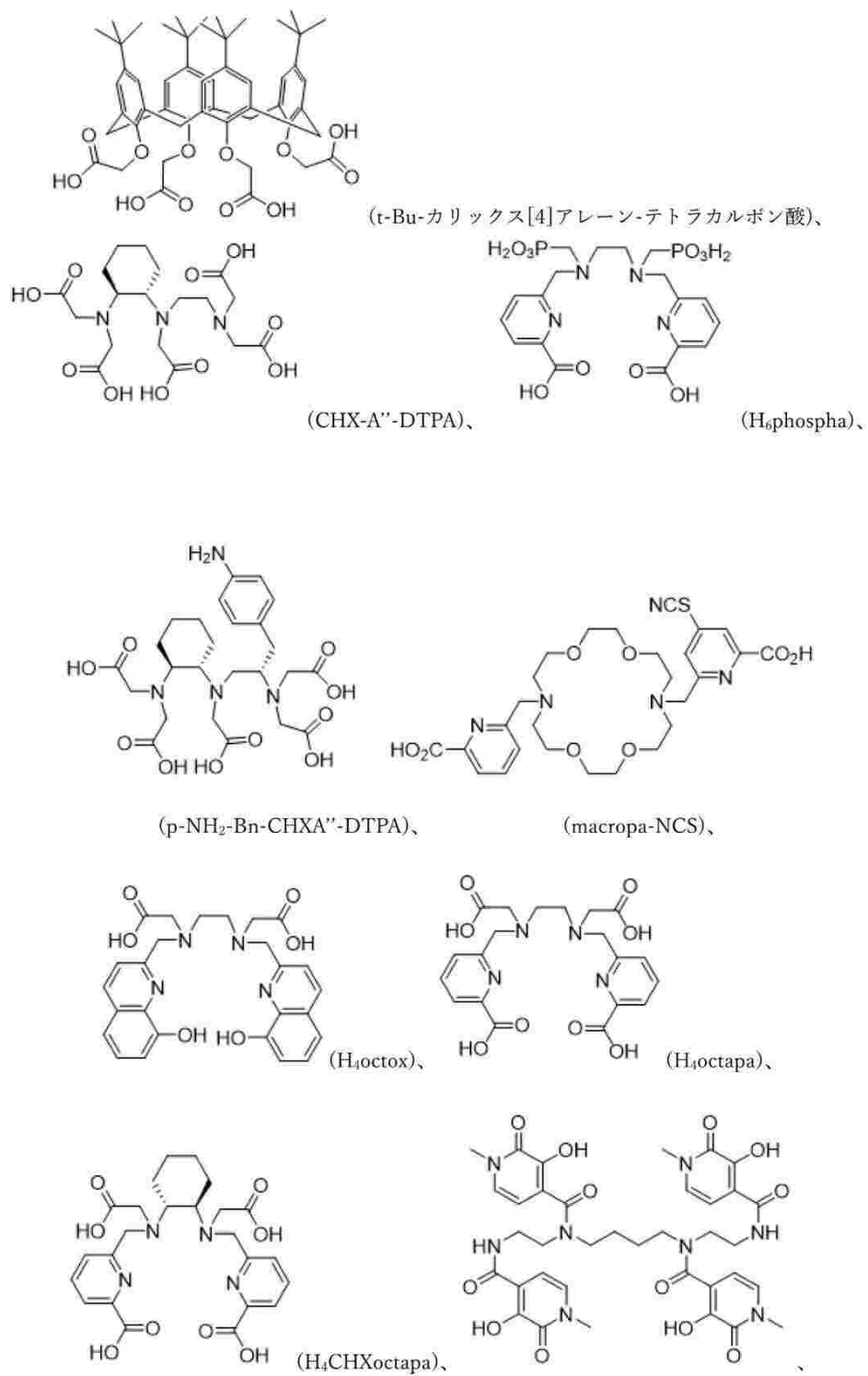


40

【 0 1 2 9】

50

【化 1 1 - 4】



10

20

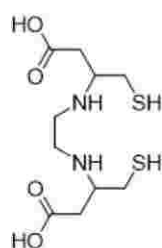
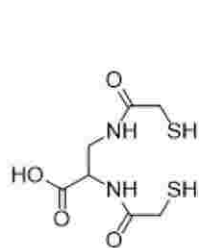
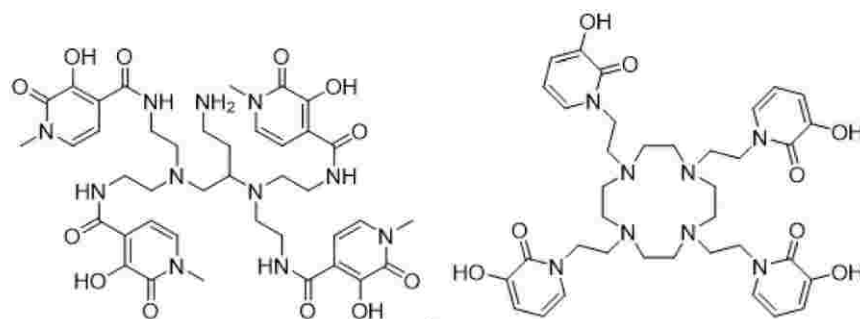
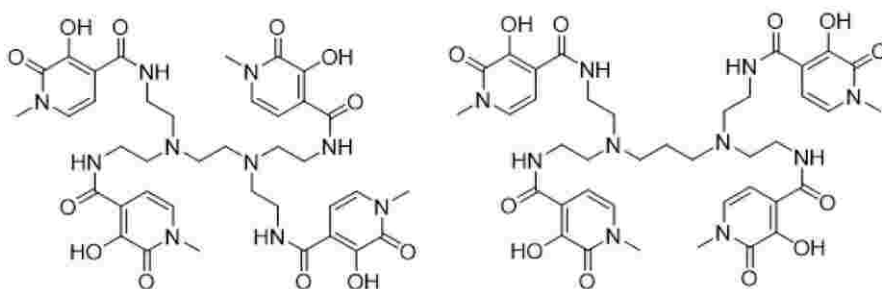
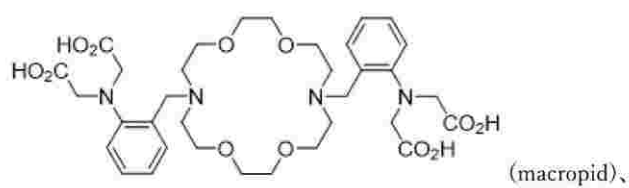
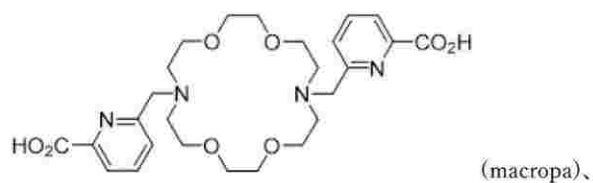
30

40

【 0 1 3 0】

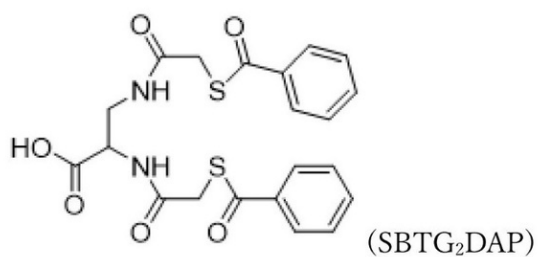
50

【化 1 1 - 5】



【 0 1 3 1】

【化 1 1 - 6】



10

20

30

40

50

a a

【0132】

いくつかの実施形態では、Qは、キレート部分またはその放射性核種（Z）複合体を含み、キレート部分は、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸（DOTA）、または1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7, 10-三酢酸（DO3A）である。

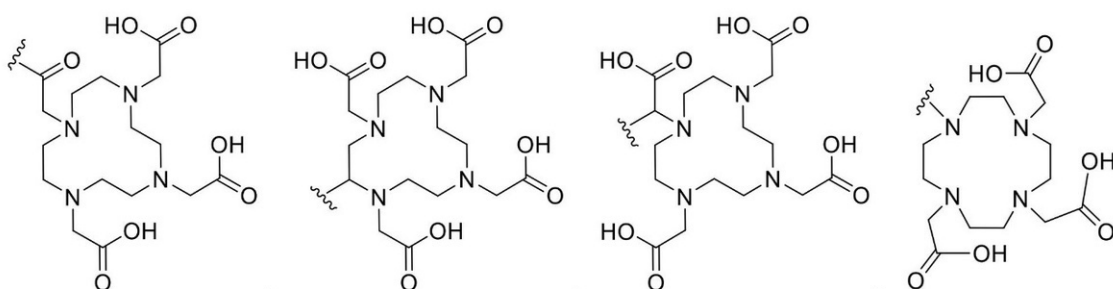
【0133】

いくつかの実施形態では、Qは、キレート部分またはその放射性核種（Z）複合体を含み、キレート部分は、

【0134】

【化12】

10



20

である。

【0135】

いくつかの実施形態では、Qは、放射性核種（Z）およびDOTAを含む。いくつかの実施形態では、Qは、放射性核種（Z）ならびにp-SCN-Bn-DOTAおよびMeO-DOTA-NCSなどのDOTA誘導体を含む。いくつかの実施形態では、Qは、2つの独立したキレート剤を含み、少なくとも1つまたは両方がDOTAである。

【0136】

いくつかの実施形態では、Qは、放射性核種（Z）と、放射性核種（Z）に結合するように構成されたキレート剤とを含み、キレート剤は、DOTA、DOTP、DOTMA、DOTAM、DTPA、NOTA、NTA、NODAGA、EDTA、DO3A、DO2A、NOC、TETA、CB-TE2A、DiAmSar、CB-サイクラム、DOTA-4AMP、H4pypa、H4octox、H4octapa、p-NO2-Bn-neunpa、またはNOTPを含む。

30

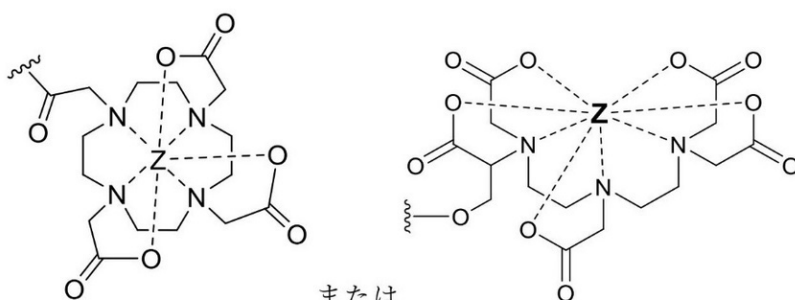
【0137】

いくつかの実施形態では、Qは、

【0138】

【化13】

40



であり、式中、Zは、診断用または治療用放射性核種である。

【0139】

いくつかの実施形態では、Zは、オージェ電子放出放射性核種、 α 放出放射性核種、 β

50

放出放射性核種、または γ 放出放射性核種である。いくつかの実施形態では、Zは、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、または $^{195\text{m}}\text{Pt}$ であるオージェ電子放出放射性核種である。いくつかの実施形態では、Zは、 ^{225}Ac 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 、または ^{212}Pb である α 放出放射性核種である。いくつかの実施形態では、Zは、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、ヨウ素- ^{131}I 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{153}Sm 、 ^{89}Sr 、 ^{198}Au 、 ^{169}Er 、 ^{165}Dy 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{89}Zr 、または ^{52}Mn である β 放射性核種である。いくつかの実施形態では、Zは、 ^{60}Co 、 ^{103}Pd 、 ^{137}Cs 、 ^{169}Yb 、 ^{192}Ir 、または ^{226}Ra である γ 放射性核種である。

10

20

30

40

50

【0140】

いくつかの実施形態では、Qは、放射性核種(Z)と、放射性核種(Z)に結合するように構成されたキレート剤とを包含し、放射性核種は、陽電子放出断層撮影法(PET)分析、単光子放出コンピュータ断層撮影法(SPECT)、または磁気共鳴画像法(MRI)に適している。いくつかの実施形態では、放射性核種は、銅- ^{64}Cu 、ガリウム- ^{68}Ga 、 ^{111}In 、またはテクネチウム- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ である。

【0141】

放射性核種

いくつかの実施形態では、Zはオージェ電子放出放射性核種である。いくつかの実施形態では、Zは α 放射性核種である。いくつかの実施形態では、Zは β 放射性核種である。いくつかの実施形態では、Zは γ 放射性核種である。いくつかの実施形態では、非ペプチド標的治療化合物に使用される放射性核種のタイプは、癌の特定のタイプ、標的化部分(例えば、非ペプチドリガンド)のタイプなどに合わせて調整することができる。 α 崩壊する放射性核種は、核から α 粒子(+2電荷のヘリウムイオン)を放出する。 α 崩壊の結果として、娘核種は、親核種よりも2プロトン少なく、2中性子が少ない。これは、 α 崩壊において、プロトン数が2減少し、核数が4減少することを意味する。 β 崩壊する放射性核種は、その核から β 粒子(電子)を放出する。 β 崩壊時には、中性子の一方が陽子と電子に変化する。プロトンは核内に留まり、電子は β 粒子として放出される。これは、 β 崩壊において、核が中性子を失うが、陽子を獲得することを意味する。 γ 崩壊では、励起状態(高エネルギー状態)の核が γ 線光子を放出して低エネルギー状態に変化する。 γ 崩壊中にプロトン数および核数に変化はない。 γ 線の発光は、 α 粒子および β 粒子の発光を伴うことが多い。

【0142】

オージェ電子(AE)は、電子捕捉(EC)(例えば、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{125}I および ^{123}I)によって崩壊する放射性核種によって放出される非常に低エネルギーの電子である。このエネルギーは、ナノメートル-マイクロメートル距離にわたって蓄積され、癌細胞に致命的損傷を引き起こすための強力な高い線形エネルギー移動をもたらす。したがって、AE放射性放射線治療剤は、癌の処置に大きな可能性を有する。

【0143】

β 粒子は核から放出される電子である。それらは、典型的には、組織においてより長い範囲(1~5mm程度)を有し、最も頻繁に使用される。

【0144】

α 粒子は、放射性原子の核から放出されるヘリウム核（2つの陽子および2つの中性子）である。それらの放出エネルギーに応じて、それらは、組織内を50～100 μm 移動することができる。それらは正に帯電しており、電子よりも桁違いに大きい。 α 粒子の移動経路長当たりに蓄積されるエネルギー量（「線形エネルギー移動」と称される）は、電子のエネルギー量よりも約400倍大きい。これは、電子によって引き起こされるよりも実質的により多くの損傷をそれらの経路に沿ってもたらす。 α 粒子トラックは、複雑で大部分が修復不可能なDNA二本鎖切断の優勢をもたらす。細胞毒性を達成するために必要な吸収線量は、細胞核を横断する α 粒子の数に関連する。これを尺度として使用することにより、細胞核の1～20の α 粒子横断範囲で細胞毒性を達成することができる。得られる高い効力は、（正常な臓器毒性を低減する）短い範囲の α 粒子と組み合わせられて、 α 粒子放出剤の開発に実質的な関心をもたらした。典型的に使用される α 粒子放射体は、ビスマス-212、鉛-212、ビスマス-213、アクチニウム-225、ラジウム-223、およびトリウム-227を含む。

10

【0145】

いくつかの実施形態では、Zは、診断用または治療用放射性核種である。

【0146】

20

30

40

50

【表 1－1】

ケモカインGPCR

受容体	発現	機能
CCR1	単球、好中球、Tリンパ球、樹状細胞、 腫瘍細胞	走化性および活性化、腫瘍成長、転移、 血管新生
CCR2	単球、好塩基球、Tリンパ球、 樹状細胞、NK細胞、内皮細胞、腫瘍細胞	走化性および活性化 腫瘍成長、転移、血管新生
CCR3	好酸球、好塩基球、Th2リンパ球、 肥満細胞、腫瘍細胞	走化性および活性化 腫瘍成長、転移
CCR4	マクロファージ、単球、好塩基球、 TおよびBリンパ球、樹状細胞、 NK細胞、肥満細胞、血小板、腫瘍細胞	走化性および活性化 腫瘍成長、転移、血管新生
CCR5	マクロファージ、Tリンパ球、 樹状細胞、NK細胞、腫瘍細胞	走化性および活性化 腫瘍成長、転移、血管新生
CCR6	好中球、TおよびBリンパ球、 樹状細胞、いくつかの組織の上皮細胞、 腫瘍細胞	走化性および活性化 腫瘍成長、転移
CCR7	TおよびBリンパ球、樹状細胞 腫瘍細胞	リンパ組織の走化性および活性化 腫瘍成長、転移
CCR8	マクロファージ、Th2リンパ球、 内皮細胞、腫瘍細胞	走化性および活性化 腫瘍転移
CCR9	Tリンパ球、腫瘍細胞	小腸特異的走化性および活性化；腫瘍成長、 転移；いくつかの腫瘍における腫瘍転移の阻害

【 0 1 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 1－2】

受容体	発現	機能
CCR10	T リンパ球 腫瘍細胞	皮膚特異的走化性および活性化 腫瘍成長、転移、血管新生
CXCR1	好中球、多形核白血球、 内皮細胞腫瘍細胞	走化性および活性化腫瘍成長、転移、 血管新生
CXCR2	好中球、好塩基球、T リンパ球、 オリゴデンドロサイト、内皮細胞腫瘍細胞	走化性および活性化腫瘍成長、転移、 血管新生
CXCR3	マクロファージ、T リンパ球、NK 細胞、 NKT 細胞、内皮細胞腫瘍細胞	走化性および活性化 2 つの変異体 CXCR3-A および CXCR3-B は、 腫瘍進行において反対の機能を有する
CXCR4	多数の細胞型：造血細胞および幹細胞 腫瘍細胞	走化性および活性化、幹表現型の維持 腫瘍成長、転移、血管新生
CXCR5	T および B リンパ球 腫瘍細胞	走化性および活性化 腫瘍成長、転移；阻害 いくつかの腫瘍における腫瘍転移
CXCR6	T および B リンパ球、NK 細胞、 NKT 細胞、プラズマ細胞、腫瘍細胞	走化性および活性化腫瘍成長、転移、血管新生； いくつかの腫瘍における腫瘍遊走の阻害
CXCR7	T および B リンパ球、樹状細胞、 内皮細胞、胎児肝細胞腫瘍細胞	走化性および活性化腫瘍成長、転移、血管新生； 腫瘍進行を調節するための CXCR4 の支援
CX3CR1	単球、T および B リンパ球、肥満細胞、 樹状細胞、NK 細胞腫瘍細胞	走化性および活性化 腫瘍成長、転移；阻害 いくつかの腫瘍における腫瘍浸潤
XCR1	好中球、T リンパ球、樹状細胞；腫瘍細胞	走化性および活性化

【0148】

いくつかの実施形態では、Z はオージェ電子放出放射性核種である。いくつかの実施形態では、Z は、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、または $^{195\text{m}}\text{Pt}$ であるオージェ電子放出放射性核種である。

【0149】

いくつかの実施形態では、Z は α 放射性核種である。いくつかの実施形態では、Z は、 ^{225}Ac 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 、または ^{212}Pb である α 放射性核種である。

【0150】

いくつかの実施形態では、Zは β 放射性核種である。いくつかの実施形態では、Zは、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{153}Sm 、 ^{89}Sr 、 ^{198}Au 、 ^{169}Er 、 ^{165}Dy 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{89}Zr 、または ^{52}Mn である β 放射性核種である。

【0151】

いくつかの実施形態では、Zは γ 放射性核種である。いくつかの実施形態では、Zは、 ^{60}Co 、 ^{103}Pd 、 ^{137}Cs 、 ^{169}Yb 、 ^{192}Ir 、または ^{226}Ra である γ 放射性核種である。

【0152】

いくつかの実施形態では、Zは、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、もしくは $^{195\text{m}}\text{Pt}$ であるオージェ電子放出放射性核種であるか、Zは、 ^{225}Ac 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 、もしくは ^{212}Pb である α 放射性核種であるか、Zは、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{153}Sm 、 ^{89}Sr 、 ^{198}Au 、 ^{169}Er 、 ^{165}Dy 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{89}Zr 、もしくは ^{52}Mn である β 放射性核種であるか、またはZは、 ^{60}Co 、 ^{103}Pd 、 ^{137}Cs 、 ^{169}Yb 、 ^{192}Ir 、もしくは ^{226}Ra である γ 放射性核種である。

【0153】

いくつかの実施形態では、Zは、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{67}Cu 、 ^{153}Sm 、 ^{89}Sr 、 ^{198}Au 、 ^{169}Er 、 ^{165}Dy 、または $^{99\text{m}}\text{Tc}$ である。

【0154】

いくつかの実施形態では、Zは、 ^{94}Tc 、 ^{90}In 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{161}Tb 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{55}Co 、 ^{57}Co 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{225}Ac 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{227}Th 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{152}Gd 、 ^{153}Gd 、 ^{157}Gd 、および ^{166}Dy である。

【0155】

いくつかの実施形態では、Zは ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{90}Y 、 ^{109}Pd 、 ^{111}Ag 、 ^{149}Pm 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{197}Au 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{105}Rh 、 ^{165}Ho 、 ^{161}Tb 、 ^{149}Pm 、 ^{44}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{70}As 、 ^{71}As 、 ^{72}As 、 ^{73}As 、 ^{74}As 、 ^{76}As 、 ^{77}As 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{67}Ga 、 ^{201}Tl 、 ^{160}Gd 、 ^{148}Nd 、および ^{89}Sr である。

【0156】

いくつかの実施形態では、Zは、 ^{68}Ga 、 ^{43}Sc 、 ^{42}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{177}Lu

10

20

30

40

50

、 ^{161}Tb 、 ^{225}Ac 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Bi 、または ^{212}Pb である。いくつかの実施形態では、Zは ^{67}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、または ^{201}Tl である。

【0157】

例示的なキレート剤および放射性核種複合体

放射性核種は、単光子放出コンピュータ断層撮影法（SPECT、例えば ^{67}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{177}Lu ）および陽電子放出断層撮影法（PET、例えば ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{44}Sc 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr ）などの診断画像化技術、ならびに治療用途（例えば、 ^{47}Sc 、 ^{114}mIn 、 ^{177}Lu 、 ^{90}Y 、 $^{212}/^{213}\text{Bi}$ 、 ^{212}Pb 、 ^{225}Ac 、 $^{186}/^{188}\text{Re}$ ）に使用することができる有用な発光特性を有する。放射性金属ベースの放射性医薬品の基本成分は、放射性金属イオンがインビボで望ましい分子標的に適切に向けられ得るように、放射性金属イオンを堅固かつ安定した配位錯体に結合するリガンド系であるキレート剤である。特定の用途のためのキレート剤と放射性金属との間の最適な適合を選択するためのガイダンスは、当技術分野において提供される（例えば、Price et al., “Matching chelators to radiometals for radiopharmaceuticals”, Chem. Soc. Rev., 2014, 43, 260–290を参照されたい）。

10

【0158】

いくつかの実施形態では、Qは、放射性核種のキレート化複合体または大環状複合体を含む。いくつかの実施形態では、Qは、放射性核種のジエチレントリアミンペンタ酢酸（DTPA）キレート、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸（DOTA）キレート、または1, 4, 7-トリアザシクロノナン-1, 4, 7-三酢酸（NOTA）キレートもしくは1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-テトラメチル-1, 4, 7, 10-四酢酸（DOTMA）キレートを含む。

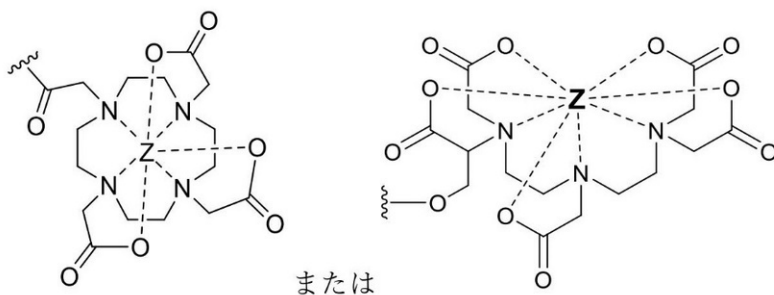
20

【0159】

いくつかの実施形態では、Qは、

【0160】

【化14】



30

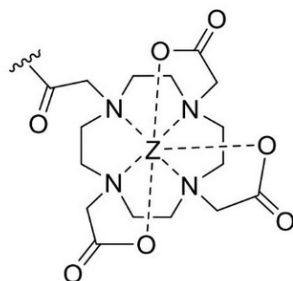
であり、式中、Zは、放射性核種である。

【0161】

いくつかの実施形態では、Qは、

【0162】

【化15】



50

であり、Zは、 ^{90}Y （ ^{90}Y ）、 ^{177}Lu （ ^{177}Lu ）、 ^{186}Re （ ^{186}Re ）、 ^{188}Re （ ^{188}Re ）、 ^{67}Cu （ ^{67}Cu ）、 ^{153}Sm （ ^{153}Sm ）、 ^{89}Sr （ ^{89}Sr ）、 ^{198}Au （ ^{198}Au ）、 ^{169}Er （ ^{169}Er ）、 ^{165}Dy （ ^{165}Dy ）、またはテクネチウム-99m（ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ）である放射性核種である。

【0163】

放出断層撮影

いくつかの実施形態では、Qは、陽電子放出断層撮影（PET）分析または単光子放出コンピュータ断層撮影（SPECT）に好適なキレート化放射性核種を含む。いくつかの実施形態では、Qは、単光子放出コンピュータ断層撮影法（SPECT）に適したキレート化放射性核種を含む。いくつかの実施形態では、Qは、陽電子放出断層撮影（PET）分析に適したキレート化放射性核種を含む。いくつかの実施形態では、Qは、陽電子放出断層撮影撮像、コンピュータ断層撮影撮像を伴う陽電子放出断層撮影、または磁気共鳴撮像を伴う陽電子放出断層撮影に好適なキレート化放射性核種を含む。

10

【0164】

いくつかの実施形態では、Qは、放射性核種のジエチレントリアミンペンタ酢酸（DTPA）キレート、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸（DOTA）キレート、または1, 4, 7-トリアザシクロノナン-1, 4, 7-三酢酸（NOTA）キレートもしくは1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-テトラメチル-1, 4, 7, 10-四酢酸（DOTMA）キレートを含む。いくつかの実施形態では、Qはキレート化放射性核種を含み、放射性核種は銅-64（ ^{64}Cu ）、ガリウム-68（ ^{68}Ga ）、またはテクネチウム-99m（ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ）である。

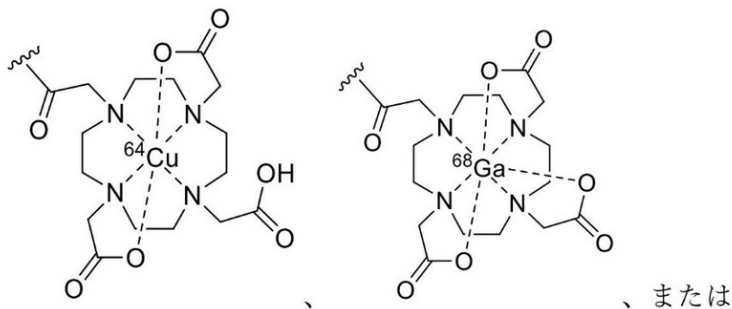
20

【0165】

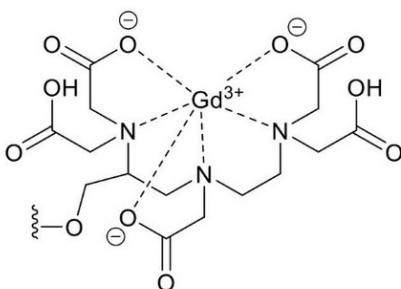
いくつかの実施形態では、Qは、

【0166】

【化16】



30



40

【0167】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される複合体は、規定された排出プロファイルを有するように設計される。排出プロファイルは、非ペプチドリガンドの配列および長さ、リンカーの特性、放射性核種の種類などを調節することによって設計することができる。いくつかの実施形態では、複合体は、約5分～約12時間の排出半減期を有する。い

50

くつかの実施形態では、複合体は、約10分～約8時間の排出半減期を有する。いくつかの実施形態では、複合体は、少なくとも約15分、少なくとも約30分、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約3時間、少なくとも約4時間、少なくとも約5時間、少なくとも約6時間、少なくとも約8時間の排出半減期を有する。いくつかの実施形態では、複合体は、最大で約15分、最大で約30分、最大で約1時間、最大で約2時間、最大で約3時間、最大で約4時間、最大で約5時間、最大で約6時間、または最大で約8時間の排出半減期を有する。いくつかの実施形態では、排出半減期は、ラットにおいて決定される。いくつかの実施形態では、排出半減期はヒトにおいて決定される。

【0168】

本明細書に記載の複合体は、対象の腫瘍および非腫瘍性の組織において排出半減期を有し得る。腫瘍における排出半減期は、非腫瘍性の問題における排出半減期と同じでも異なってもよい（長いか短いかのいずれか）。いくつかの実施形態では、腫瘍における複合体の排出半減期は、約15分～約1日である。いくつかの実施形態では、腫瘍における複合体の排出半減期は、少なくとも1.1、少なくとも1.2、少なくとも1.3、少なくとも1.4、少なくとも1.5、少なくとも2.0、少なくとも2.5、少なくとも3.0、少なくとも4.0であるか、または対象の非腫瘍組織における複合体の消失半減期の少なくとも5.0倍である。

【0169】

本明細書で使用される場合、「排出半減期」は、投与後の最大濃度から最大半数濃度までにかかる時間を指し得る。いくつかの実施形態では、排出半減期は静脈内投与後に決定される。いくつかの実施形態では、排出半減期は、生物系における医薬品の半減期である生物学的半減期として測定される。いくつかの実施形態では、排出半減期は、有効半減期として測定され、これは、放射性核種の半減期を考慮に入れた生物系における放射性医薬品の半減期である。

【0170】

応答および毒性の予測は、癌治療の合理的な実施に不可欠である。放射性核種療法の生物学的効果は、明確に定義された物理量、すなわち、組織の単位質量あたりに吸収されるエネルギーとして定義される吸収線量（D）によって媒介される。

【0171】

放射線量測定は、物体、通常は人体によって吸収される電離放射線量の測定、計算および評価であり、処置された患者においてリアルタイムで薬力学的研究の同等物を実施する能力と考えられ得る。これは、放射性物質の摂取または吸入に起因して内部的に、または放射線源による照射に起因して外部的に適用される。線量測定分析は、腫瘍対正常臓器吸収線量、したがって処置成功の可能性を計算するために、患者処置の一部として実施することができる。

【0172】

本明細書に記載される複合体は、対象の腫瘍または非腫瘍性の組織において規定の時間積分活性係数（すなわち、 $(a\sim)$ ）を有し得る。本明細書で使用される場合、 $(a\sim)$ は、単位投与活性あたりの用量統合期間にわたる供給源組織において生じる核形質転換の累積数である。複合体の $(a\sim)$ 値は、NPDCの修飾によって調整することができる。

$(a\sim)$ 値は、当技術分野で公知の方法を用いて決定することができる。いくつかの実施形態では、腫瘍における複合体の $(a\sim)$ 値は、約10分～約1日である。腫瘍における複合体の $(a\sim)$ 値は、対象の非腫瘍性の組織における複合体の $(a\sim)$ 値と同じであり得る。腫瘍における複合体の $(a\sim)$ 値は、対象の非腫瘍性の組織における複合体の $(a\sim)$ 値より長くても短くてもよい。いくつかの実施形態では、腫瘍における複合体の $(a\sim)$ 値は、少なくとも1.1、少なくとも1.2、少なくとも1.3、少なくとも1.4、少なくとも1.5、少なくとも2.0、少なくとも2.5、少なくとも3.0、少なくとも4.0であるか、または対象の非腫瘍性の組織における複合体の $(a\sim)$ 値の少なくとも5.0倍である。

【0173】

本明細書に記載される複合体は、対象の臓器において（a～）値を有し得る。いくつかの実施形態では、複合体は、対象の腎臓において最大で24時間の（a～）値を有する。いくつかの実施形態では、対象の腎臓における複合体の（a～）値は、最大で18時間、15時間、12時間、10時間、8時間、6時間、または5時間である。いくつかの実施形態では、対象の腎臓における複合体の（a～）値は、約30分～約24時間である。いくつかの実施形態では、対象の腎臓における複合体の（a～）値は、約2～24時間である。いくつかの実施形態では、対象の腎臓における複合体の（a～）値は24時間超である。いくつかの実施形態では、対象の肝臓における複合体の（a～）値は、最大で24時間である。いくつかの実施形態では、対象の肝臓における複合体の（a～）値は、最大で18時間、15時間、12時間、10時間、8時間、6時間、または5時間である。いくつかの実施形態では、対象の肝臓における複合体の（a～）値は、約30分～約24時間である。いくつかの実施形態では、対象の肝臓における複合体の（a～）値は、約2～24時間である。いくつかの実施形態では、対象の肝臓における複合体の（a～）値は24時間超である。

10

【0174】

リンカー

いくつかの実施形態では、リンカーは、規定の長さを有し、それによって、それらの間に適切な距離が置かれることを可能にしながら、NPおよびQを連結する。

【0175】

いくつかの実施形態では、リンカーは可撓性である。いくつかの実施形態では、リンカーは剛性である。

20

【0176】

いくつかの実施形態では、リンカーは線状構造を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、非線状構造を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは分枝構造を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは環状構造を含む。

【0177】

いくつかの実施形態では、リンカーは、1つ以上の線状構造、1つ以上の非線状構造、1つ以上の分枝構造、1つ以上の環状構造、1つ以上の可撓性部分、1つ以上の剛性部分、またはそれらの組合せを含む。

【0178】

いくつかの実施形態では、リンカーは、1つ以上のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、1～3個、1～5個、1～10個、5～10個、または5～20個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、リンカーの1つ以上のアミノ酸は、非天然アミノ酸である。

30

【0179】

いくつかの実施形態では、リンカーはペプチド連結を含む。ペプチド結合は、L-アミノ酸および／またはD-アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、D-アミノ酸は、バックグラウンドペプチダーゼまたはプロテアーゼによる、免疫性および非特異性の切断を最小限にするのに好ましい。オリゴ-D-アルギニン配列の細胞の取り込みは、オリゴ-L-アルギニンのものと同様に優れている、またはそれよりも優れていると知られている。

40

【0180】

いくつかの実施形態では、リンカーは、1～100個の原子、1～50個の原子、1～30個の原子、1～20個の原子、1～15個の原子、1～10個の原子、または1～5個の原子の長さを有する。いくつかの実施形態では、リンカーは、1～10個の原子の長さを有する。いくつかの実施形態では、リンカーは、1～20個の原子の長さを有する。

【0181】

いくつかの実施形態では、リンカーは、可撓性および／または剛性領域を含むことができる。例示的な可撓性リンカー領域としては、GlyおよびSer残基（「GS」リンカー）、グリシン残基、アルキレン鎖、PEG鎖などを含むものが挙げられる。例示的な

50

剛性リンカー領域としては、アルファヘリックス形成配列、プロリンリッチ配列、ならびに二重および／または三重結合に富む領域を含むものが挙げられる。

【0182】

いくつかの実施形態では、リンカーは切断可能である。いくつかの実施形態では、リンカーは、哺乳動物からの複合体のエレミニン化を助けるために切断可能であるように設計される。いくつかの実施形態では、リンカーは、特定の条件の存在下または特定の環境（このような条件またはこのような標的細胞、組織もしくは領域の近くの環境）における切断のために設計される。このようなリンカーは、主に、低pH（酸-1不安定リンカー）または還元環境（ジスルフィドリンカー）に応答する化学的に切断可能なリンカー、および特定のリソソーム酵素の作用に感受性である酵素的に切断可能なリンカー（ペプチドリンカーまたはβ-グルクロニドリンカー）を含む。

10

【0183】

いくつかの実施形態では、リンカーは、生理学的条件下で切断可能である。いくつかの実施形態では、リンカーは、細胞内条件下で切断可能である。いくつかの実施形態では、リンカーは化学的に切断可能である。いくつかの実施形態では、リンカーは酵素的に切断可能である。いくつかの実施形態では、リンカーはpH感受性であり、すなわち、特定のpH値での加水分解に対して感受性である。例えば、pH感受性リンカーは、酸性条件下で加水分解可能であり得る。例えば、リンカーは、リソソーム（例えば、ヒドラゾン、セミカルバゾン、チオセミカルバゾン、シス-アコニット酸アミド、オルトエステル、アセタール、ケタールなど）中で加水分解可能な酸-1不安定リンカーであり得る。そのようなリンカーは、中性pH条件下、例えば血液中のpH条件下で比較的安定であり得るが、pH7.0未満、例えばpH6.5～4.5（リソソームおよび／またはエンドソームのおよそのpH）では不安定である。

20

【0184】

いくつかの実施形態では、リンカーは、ジスルフィド結合の1つ以上を含む。

【0185】

いくつかの実施形態では、リンカーは、癌性の細胞および癌性の組織などの低酸素症に罹患している組織内またはその付近で切断される。いくつかの実施形態では、リンカーはジスルフィド結合を含む。いくつかの実施形態では、ジスルフィド結合を含むリンカーは、低酸素領域で優先的に切断される。低酸素症は、癌細胞を放射線および化学療法に対してより耐性にさせ、また血管新生を開始させると考えられる。例えば、漏出性細胞または壊死性細胞の存在下における低酸素環境では、遊離チオールおよび他の還元剤が細胞外で利用可能になるが、細胞外環境を通常酸化させ続けるO₂は、定義上、枯渇する。いくつかの実施形態では、酸化還元バランスのこのシフトは、リンカー内のジスルフィド結合の還元および切断を促進する。チオール-ジスルフィド平衡を利用するジスルフィド結合に加えて、ヒドロキノンに還元されると分解するキノンを含む結合が、低酸素環境で切断されるように設計されたリンカーにおいて使用される。

30

【0186】

いくつかの実施形態では、リンカーは、限定されないが、リソソームまたはエンドソームプロテアーゼを含む、細胞内ペプチダーゼまたはプロテアーゼ酵素によって切断される。いくつかの実施形態では、リンカーは、グリコシダーゼ、例えば、グルクロニダーゼによって切断される。Val-CitおよびPhe-Lysなどの小ペプチド配列は、ADCのリンカーとして開発されている。これらのパイペプチドリンカーは、血清中で良好な安定性を示すが、内部移行後にカテプシンBなどの特定のリソソームプロテアーゼによって認識され、迅速に加水分解され得、β-グルクロニドリンカーは、豊富なリソソーム酵素β-グルクロニダーゼによって容易に切断され得、活性薬物の容易かつ選択的な放出を促進する。他の実施形態では、リンカーは切断不可能である。

40

【0187】

いくつかの実施形態では、リンカーは、プロテアーゼ、マトリックスメタロプロテイナーゼ、セリンプロテアーゼ、またはそれらの組合せによって切断される。いくつかの実施

50

形態では、リンカーは還元剤によって切断される。いくつかの実施形態では、リンカーは、酸化剤または酸化ストレスによって切断される。いくつかの実施形態では、リンカーは MMP によって切断される。マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) の加水分解活性は、転移性腫瘍細胞の侵襲的移動に関与している。いくつかの実施形態では、リンカーは、メタロプロテイナーゼ酵素 MMP-2、MMP-9、または MMP-7 (癌および炎症に関与する MMP) によって切断されるアミノ酸配列 PLG-C(Me)-AG、PLGLAG を含む。

【0188】

いくつかの実施形態では、リンカーは、癌性の細胞の近くで見出され得るように、タンパク質分解酵素または還元環境によって切断される。そのような環境またはそのような酵素は、典型的には正常な細胞の近くには見出されない。

10

【0189】

いくつかの実施形態では、リンカーは、トロンビンおよびカテプシンを含むがこれらに限定されないセリンプロテアーゼによって切断される。いくつかの実施形態では、リンカーは、カテプシン K、カテプシン S、カテプシン D、カテプシン E、カテプシン W、カテプシン F、カテプシン A、カテプシン C、カテプシン H、カテプシン Z、またはそれらの任意の組合せによって切断される。いくつかの実施形態では、リンカーは、カテプシン K および／またはカテプシン S によって切断される。

【0190】

いくつかの実施形態では、リンカーは壊死環境で切断される。壊死は、しばしば、リンカーの切断を誘発するために使用され得る酵素または他の細胞内容物の放出をもたらす。いくつかの実施形態では、リンカーの切断は、壊死酵素によって (例えば、カルパインによって) 起こる。

20

【0191】

リンカーおよび本明細書に記載の化合物におけるそれらの使用に関するさらなる詳細については、Wu, A. M.; Senter, P. D. *Arming antibodies: prospects and challenges for immun conjugates*. *Nat. Biotechnol.* 2005, 23 (9): 1137-1146; Beck, A.; et al. *The next generation of antibody-drug conjugates comes of age*. *Discov. Med.* 2010, 10 (53): 329-339; Nolting, B.; et al. *Linker technologies for antibody-drug conjugates*. *Methods. Mol. Biol.* 2013, 1045: 71-100; Jain, N.; et al. *Current ADC linker chemistry*. *Pharm. Res.* 2015, 32: 3526-3540; McCombs, J. R.; Owen, S. C. *Antibody drug conjugates: design and selection of linker, payload and conjugation chemistry*. *AAPS J.* 2015, 17 (2): 339-351; Jun Lu, et al., *Linkers Having a Crucial Role in Antibody-Drug Conjugates*, *Int J Mol Sci.* 2016 Apr; 17 (4): 561 を参照されたい。これらはそれぞれ、そのようなリンカーの開示について参照により援用される。

30

40

【0192】

いくつかの実施形態では、リンカーは、無置換または置換アルキレン、無置換または置換シクロアルキレン、無置換または置換ヘテロシクロアルキレン、無置換または置換アリーレン、および無置換または置換ヘテロアリーレンのうちの 1 つ以上を含む。

【0193】

いくつかの実施形態では、L は存在しないか、または切断不可能なリンカーである。いくつかの実施形態では、L が存在しない場合、キレートは NP に直接連結される (例えば

50

、DOTAまたはDOTAGAの酢酸基の1つを使用して、キレートをNPに結合させる)。いくつかの実施形態では、Lは存在しないか、または1つ以上のアミノ酸、PEG基、 $-L^1-$ 、 $-L^1-L^2-$ 、 $-L^1-L^2-L^3-$ 、 $-L^1-L^2-L^3-L^4-$ 、 $-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-$ 、 $-L^2-$ 、 $-L^2-L^3-$ 、 $-L^2-L^3-L^4-$ 、 $-L^2-L^3-L^4-L^5-$ 、 $-L^3-$ 、 $-L^3-L^4-$ 、 $-L^3-L^4-L^5-$ 、 $-L^4-$ 、 $-L^4-L^5-$ 、 $-L^5-$ 、 $-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-$ 、またはそれらの組合せを含む。

【0194】

いくつかの実施形態では、Lは存在しないか、または1つ以上のアミノ酸、PEG基、 $-L^1-$ 、 $-L^2-$ 、 $-L^3-$ 、 $-L^4-$ 、 $-L^5-$ 、 $-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-$ 、またはそれらの組合せを含む。

10

【0195】

いくつかの実施形態では、 L^1 はそれぞれ独立して、存在しないか、無置換または置換アルキレン、無置換または置換ヘテロアルキレン、無置換または置換アルケニレン、無置換または置換アルキニレン、無置換または置換シクロアルキレン、無置換または置換ヘテロシクロアルキレン、無置換または置換アリーレン、無置換または置換ヘテロアリーレン、1つ以上のアミノ酸、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NH-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)NH-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)NH-(CH_2)_p-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-NHC(=O)-$ 、 $-(CH_2)_p-NHC(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-NHC(=O)NH-$ 、 $-(CH_2)_p-NHC(=O)NH-(CH_2)_p-$ であり、pは、それぞれ独立して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12である。いくつかの実施形態では、 L^1 はそれぞれ独立して、存在しないか、無置換もしくは置換アルキレン、無置換もしくは置換ヘテロアルキレン、無置換もしくは置換単環式シクロアルキレン、無置換もしくは置換単環式ヘテロシクロアルキレン、無置換もしくは置換フェニレン、無置換もしくは置換単環式ヘテロアリーレン、1つ以上のアミノ酸、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NH-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)NH-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)NH-(CH_2)_p-$ であり、pはそれぞれ独立して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12である。

20

30

【0196】

いくつかの実施形態では、 L^2 はそれぞれ独立して、存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-CH(=N)-$ 、 $-CH(=N-NH)-$ 、 $-CCH_3(=N)-$ 、 $-CCH_3(=N-NH)-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)-(CH_2CH_2X)_p-$ 、または $-(CH_2CH_2X)_p-$ であり、pはそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、Xはそれぞれ独立して、O、Sおよび NR^X から選択され、および R^X は水素または C_1-C_4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 L^2 はそれぞれ独立して、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)-(CH_2CH_2O)_p-$ 、または $-(OCH_2CH_2)_p-$ であり、pはそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12である。

40

【0197】

いくつかの実施形態では、 L^3 はそれぞれ独立して、存在しないか、無置換もしくは置換アルキレン、無置換もしくは置換ヘテロアルキレン、無置換もしくは置換アルケニレン、無置換もしくは置換アルキニレン、無置換もしくは置換シクロアルキレン、無置換もしくは置換ヘテロシクロアルキレン、無置換もしくは置換アリーレン、無置換もしくは置換ヘテロアリーレン、1つ以上のアミノ酸、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NH-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)NH-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)NH-(CH_2)_p-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-NHC(=O)-$ 、 $-(CH_2)_p-NHC(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-NHC(=O)NH-$ 、 $-(CH_2)_p-NHC(=O)NH-(CH_2)_p-$ であり、pはそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12である。

50

くは置換ヘテロシクロアルキレン、無置換もしくは置換アリーレン、無置換もしくは置換ヘテロアリーレン、1つ以上のアミノ酸、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2CH_2X)_q-$ 、または $-(XCH_2CH_2)_q-$ であり、 q はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、 X はそれぞれ独立して、O、Sおよび NR^X から選択され、および R^X は水素または C_1-C_4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 L^3 はそれぞれ独立して、無置換または置換アルキレン、無置換または置換ヘテロアルキレン、 $-(CH_2)_q-$ であり、 q はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12である。

【0198】

いくつかの実施形態では、 L^4 はそれぞれ独立して、存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、または $-NHC(=O)O-$ である。いくつかの実施形態では、 L^4 はそれぞれ独立して、存在しないか、 $-NH-$ である。

【0199】

いくつかの実施形態では、 L^5 はそれぞれ独立して、存在しないか、無置換もしくは置換アルキレン、または無置換もしくは置換ヘテロアルキレンである。いくつかの実施形態では、 L^5 はそれぞれ独立して、存在しないか、または無置換もしくは置換アルキレンである。

【0200】

いくつかの実施形態では、 L は、存在しないか、 $-L^1-$ 、 $-L^2-$ 、 $-L^3-$ 、 $-L^4-$ 、 $-L^5-$ 、 $-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-$ 、またはこれらの組合せであるリンカーである。いくつかの実施形態では、 L は、存在しないか、 $-L^1-$ 、 $-L^2-$ 、 $-L^3-$ 、 $-L^4-$ 、 $-L^5-$ 、 $-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-$ 、またはこれらの組合せであるリンカーであり、 L^1 はそれぞれ独立して、存在しないか、無置換または置換アルキレン、無置換または置換ヘテロアルキレン、無置換または置換アルケニレン、無置換または置換アルキニレン、無置換または置換単環式シクロアルキレン、無置換または置換単環式ヘテロシクロアルキレン、無置換または置換フェニレン、無置換または置換単環式ヘテロアリーレン、1つ以上のアミノ酸、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NH-(CH_2)_p-$ であり、 p はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、 L^2 はそれぞれ独立して、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)-(CH_2CH_2O)_p-$ 、または $-(CH_2CH_2O)_p-$ であり、 p はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、 L^3 はそれぞれ独立して、無置換または置換アルキレン、無置換または置換ヘテロアルキレン、 $-(CH_2)_q-$ であり、 q はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、 L^4 はそれぞれ独立して、存在しないか、 $-NH-$ であり、 L^5 はそれぞれ独立して、存在しないか、無置換もしくは置換アルキレン、または無置換もしくは置換ヘテロアルキレンである。

【0201】

いくつかの実施形態では、 $-L^2-L^3-L^4-L^5-$ は、

【0202】

10

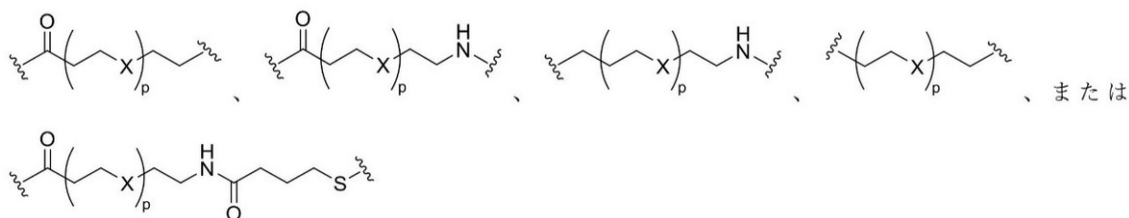
20

30

40

50

【化 17】



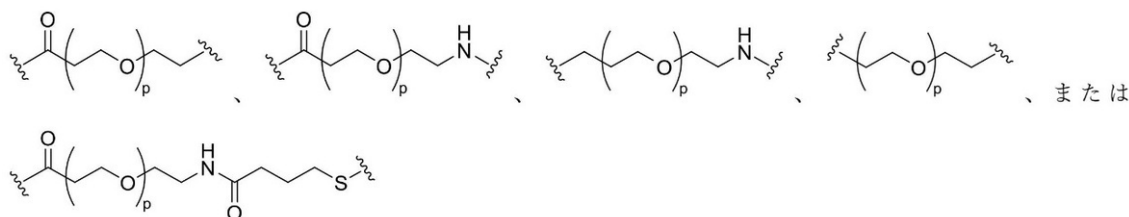
であり、式中、 p はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、 X はそれぞれ独立して、Oまたは NR^X であり、および R^X は、水素または $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0203】

いくつかの実施形態では、 $-L^2 - L^3 - L^4 - L^5 -$ は、

【0204】

【化 18】



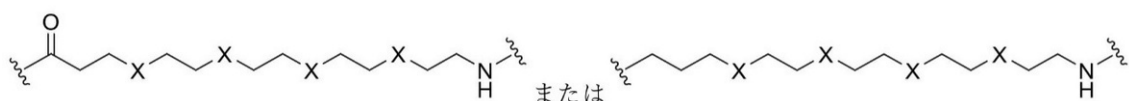
であり、式中、 p はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12である。

【0205】

いくつかの実施形態では、 $-L^2 - L^3 - L^4 - L^5 -$ は、

【0206】

【化 19】



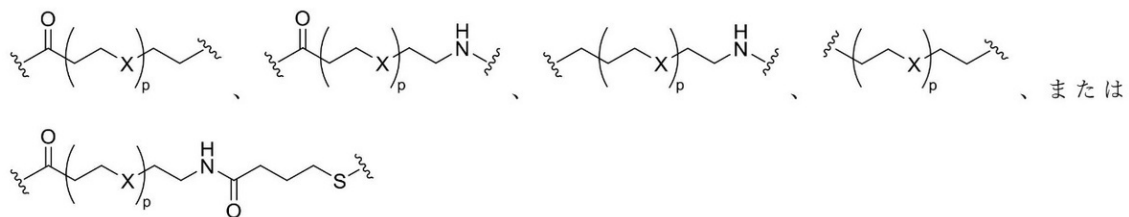
であり、式中、 X はそれぞれ独立して、Oまたは NR^X であり、かつ R^X は、水素または $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0207】

いくつかの実施形態では、 L は、

【0208】

【化 20】



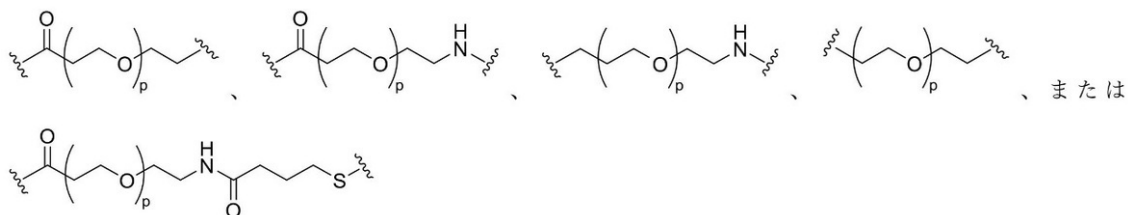
であり、式中、 p はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、 X はそれぞれ独立して、Oまたは NR^X であり、および R^X は、水素または $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0209】

いくつかの実施形態では、Lは、

【0210】

【化21】



10

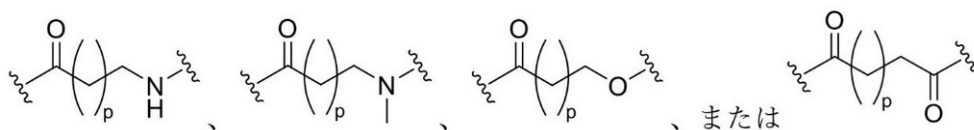
であり、式中、pはそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12である。

【0211】

いくつかの実施形態では、Lは、

【0212】

【化22】



20

であり、式中、pはそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12である。

【0213】

いくつかの実施形態では、Lは、存在しないか、または1つ以上のアミノ酸、PEG基、 $-L^1-$ 、 $-L^2-$ 、 $-L^3-$ 、 $-L^4-$ 、 $-L^5-$ 、 $-L^1-L^2-$ 、 $-L^1-L^2-L^3-$ 、 $-L^1-L^2-L^3-L^4-$ 、 $-L^2-L^3-L^4-L^5-$ 、 $-L^2-L^3-L^4-$ 、 $-L^3-L^4-L^5-$ 、 $-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-$ 、またはこれらの組合せを含み、 L^1 はそれぞれ独立して、存在しないか、無置換または置換アルキレン、無置換または置換ヘテロアルキレン、無置換または置換アルケニレン、無置換または置換アルキニレン、無置換または置換シクロアルキレン、無置換または置換ヘテロシクロアルキレン、無置換または置換アリーレン、無置換または置換ヘテロアリーレン、1つ以上のアミノ酸、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NH-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_q-C(=O)NH-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)NH-(CH_2)_p-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_q-NHC(=O)-$ 、 $-(CH_2)_p-NHC(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_q-NHC(=O)NH-$ 、 $-(CH_2)_p-NHC(=O)NH-(CH_2)_p-$ 、pはそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、 L^2 はそれぞれ独立して、存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-CH(=N)-$ 、 $-CH(=N-NH)-$ 、 $-CCH_3(=N)-$ 、 $-CCH_3(=N-NH)-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)-(CH_2CH_2X)_p-$ 、または $-(CH_2CH_2X)_p-$ であり、pはそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、 L^3 はそれぞれ独立して、存在しないか、無置換または置換アルキレン、無置換または置換ヘテロアルキレン、無置換または置換アルケニレン、無置換または置換アルキニレン、無置換または置換シクロアルキレン、無置換または置換ヘテロシクロアルキレン、無置換または置換アリーレン、無置換または置換ヘ

30

40

50

テロアリーレン、1つ以上のアミノ酸、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2CH_2X)_q-$ 、または $-(XCH_2CH_2)_q-$ であり、 q はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、 L^4 はそれぞれ独立して、存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC(=S)NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=S)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、または $-NHC(=S)O-$ であり、 L^5 はそれぞれ独立して、存在しないか、無置換もしくは置換アルキレン、無置換もしくは置換ヘテロアルキレン、または無置換もしくは置換ベンジレンであり、 X はそれぞれ独立して、 O 、 S および NR^X から選択され、ならびに R^X はそれぞれ、水素、 C_1-C_4 アルキルおよび $-CH_2CO_2H$ から独立して選択される。

10

[0214]

いくつかの実施形態では、 L^1 はそれぞれ独立して、存在しないか、無置換もしくは置換アルキレン、無置換もしくは置換ヘテロアルキレン、無置換もしくは置換アルケニレン、無置換もしくは置換アルキニレン、無置換もしくは置換シクロアルキレン、無置換もしくは置換ヘテロシクロアルキレン、無置換もしくは置換アリーレン、無置換もしくは置換ヘテロアリーレン、1つ以上のアミノ酸、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NH-(CH_2)_p-$ であり、 p はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12である。

20

[0215]

いくつかの実施形態では、 L は、存在しないか、または $-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-$ であるリンカーであり、 L^1 は、存在しないか、無置換または置換アルキレン、無置換または置換ヘテロアルキレン、無置換または置換アルケニレン、無置換または置換アルキニレン、無置換または置換単環式シクロアルキレン、無置換または置換単環式ヘテロシクロアルキレン、無置換または置換フェニレン、無置換または置換単環式ヘテロアリーレン、1つ以上のアミノ酸、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NH-(CH_2)_p-$ であり、 p はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、 L^2 は、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)-(CH_2CH_2O)_p-$ 、または $-(CH_2CH_2O)_p-$ であり、 p はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、 L^3 は、無置換または置換アルキレン、無置換または置換ヘテロアルキレンであり、 $-(CH_2)_q-$ であり、 q はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、 L^4 は存在しないか、または $-NH-$ であり、 L^5 は、存在しないか、無置換もしくは置換アルキレン、または無置換もしくは置換ヘテロアルキレンである。

30

[0216]

いくつかの実施形態では、 L は、 $-L^4-L^5-$ を含み、 L^4 は、存在しないか、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、または $-NHC(=S)NH-$ であり、 L^5 は、存在しないか、 C_1-C_2 アルキレンまたはベンジレンである。いくつかの実施形態では、 L は、 $-L^4-L^5-$ を含み、 L^4 は、存在しないか、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、または $-NHC(=S)NH-$ であり、ならびに L^5 は、存在しないか、 C_1-C_2 アルキレンまたは $-CH_2-$ （フェン-1，4-イレン）である。いくつかの実施形態では、 L は、 $-L^4-L^5-$ を含み、 L^4 は、存在しないか、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、または $-NHC(=O)-$ であり、ならびに L^5 は、存在しないか、 C_1-C_2 アルキレンである。いくつかの実施形態では、 L は、 $-L^4-L^5-$ を含み、 L^4 は、存在しないか、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、または $-NHC(=O)-$ であり、ならびに L^5 は、存在しないか、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ である。

40

50

【0217】

いくつかの実施形態では、リンカーはクリックケミストリー残基を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、クリックケミストリーを介して、非ペプチドリガンドに、金属キレート剤に、またはその両方に結合される。例えば、いくつかの実施形態では、非ペプチドリガンドは、リンカーのアルキン部分と反応するアジド基を含む。別の例として、いくつかの実施形態では、非ペプチドリガンドは、リンカーのアジドと反応するアルキン基を含む。金属キレート剤およびリンカーは、同様に結合することができる。いくつかの実施形態では、リンカーは、アジド部分、アルキン部分、または両方を含む。いくつかの実施形態では、リンカーはトリアゾール部分を含む。

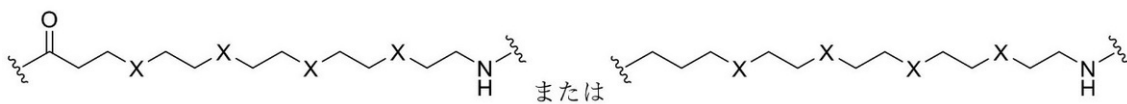
【0218】

代表的なリンカーおよびペイロード部分

いくつかの実施形態では、Lは、

【0219】

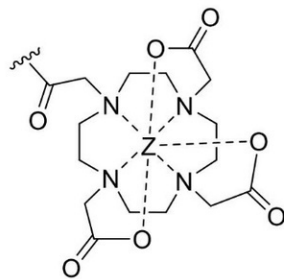
【化23】



であり、式中、Xはそれぞれ独立して、Oまたは NR^X であり、かつ R^X は、水素または $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルであり、およびQは、

【0220】

【化24】



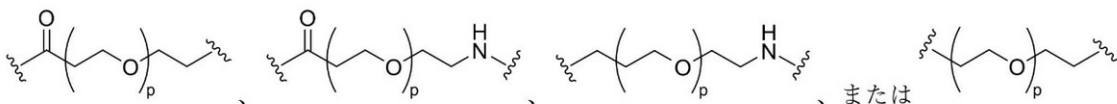
である。

【0221】

いくつかの実施形態では、Lは、

【0222】

【化25】



であり、かつQは、

【0223】

10

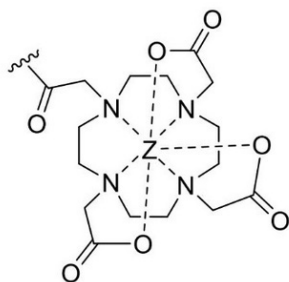
20

30

40

50

【化 2 6】



10

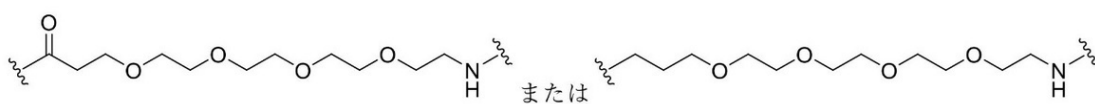
である。

【 0 2 2 4】

いくつかの実施形態では、Lは、

【 0 2 2 5】

【化 2 7】

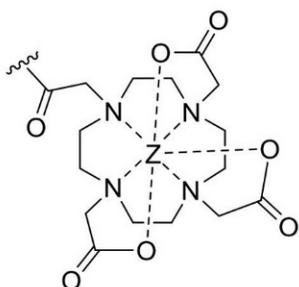


であり、かつQは、

20

【 0 2 2 6】

【化 2 8】



30

である。

【 0 2 2 7】

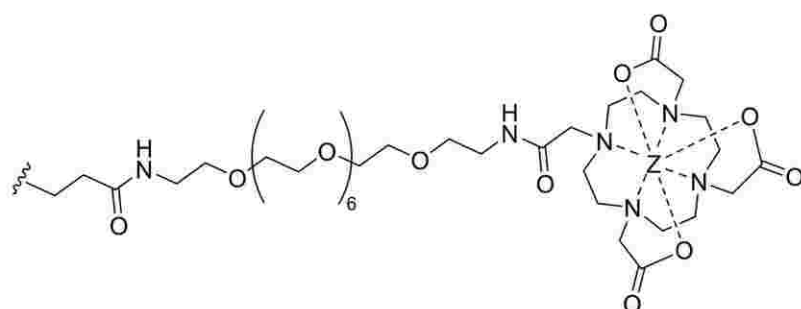
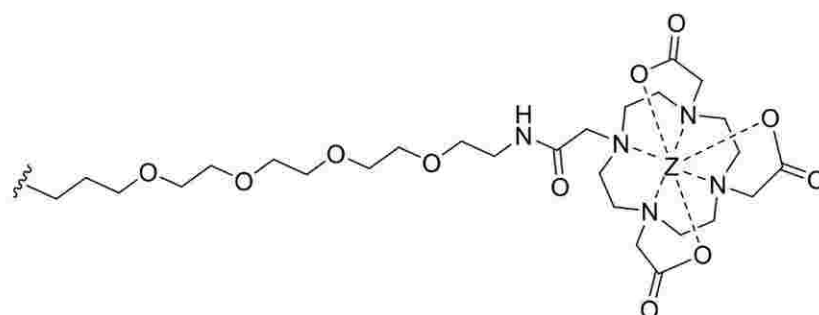
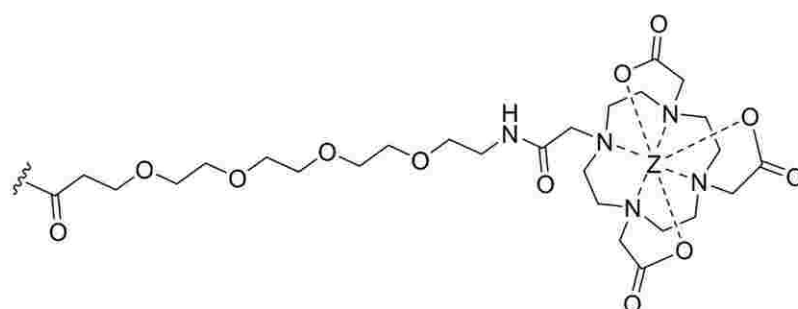
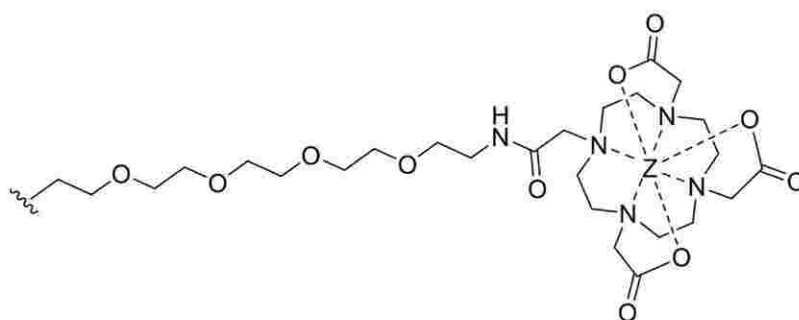
いくつかの実施形態では、-L-Qは、

【 0 2 2 8】

40

50

【化 2 9】



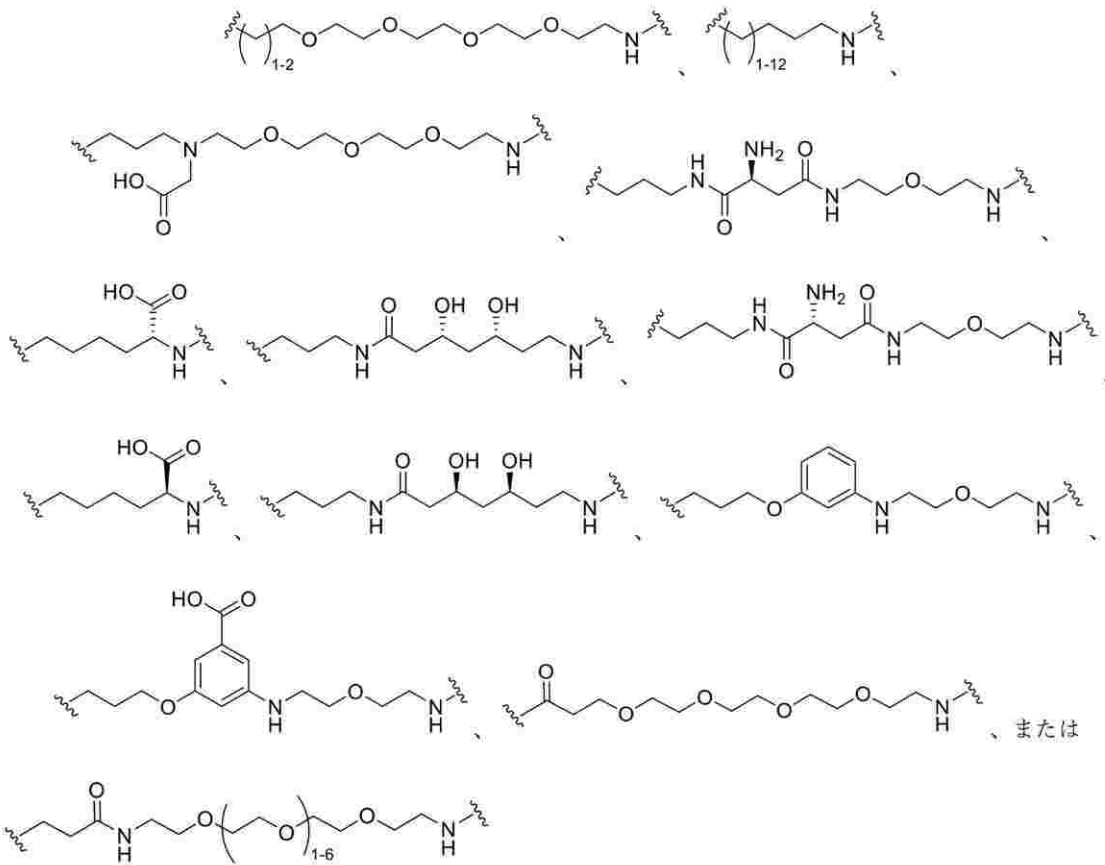
である。

【 0 2 2 9 】

いくつかの実施形態では、リンカー L は、

【 0 2 3 0 】

【化 3 0】



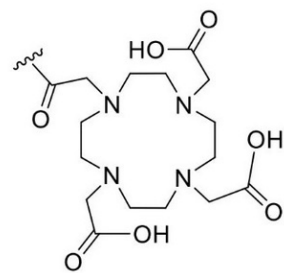
10

20

であり、かつQは、

【 0 2 3 1】

【化 3 1】



30

、またはその放射性核種（Z）複合体である。

【 0 2 3 2】

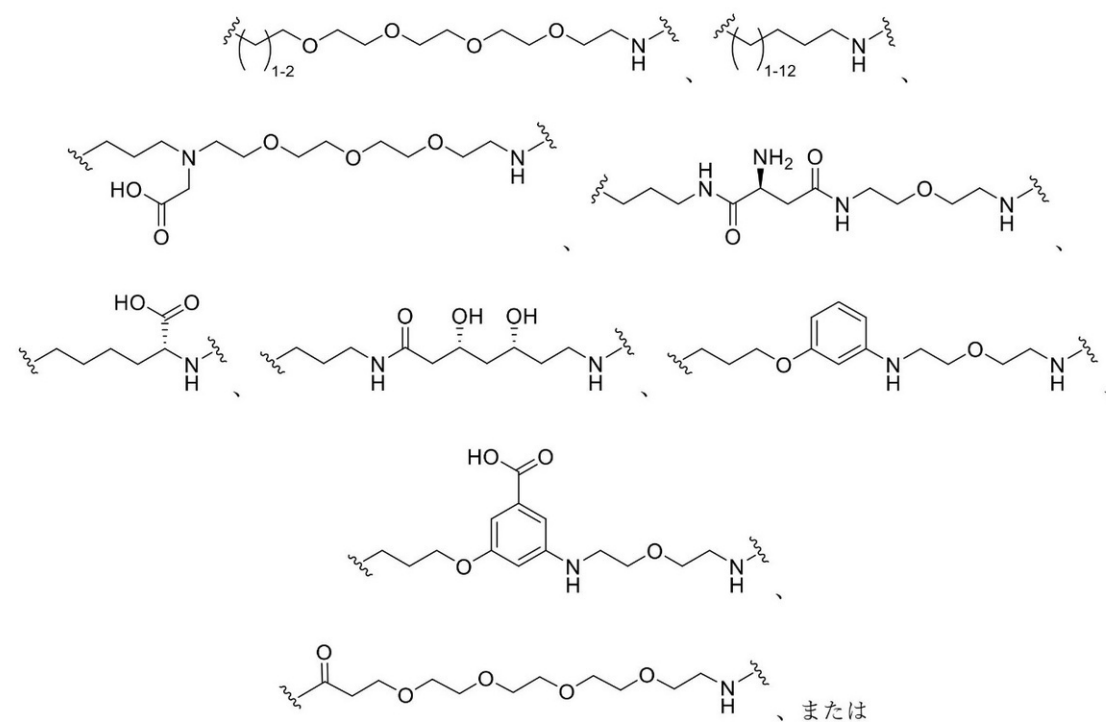
いくつかの実施形態では、Lは、

【 0 2 3 3】

40

50

【化 3 2】



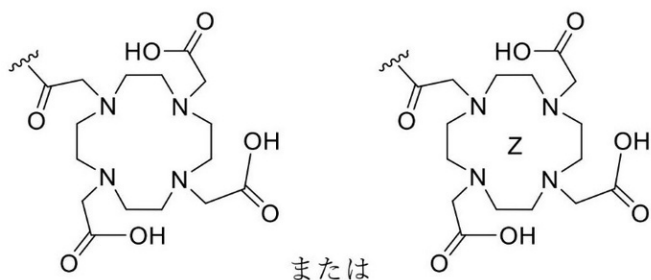
10

20

であり、かつQは、

【0 2 3 4】

【化 3 3】



30

である。

【0 2 3 5】

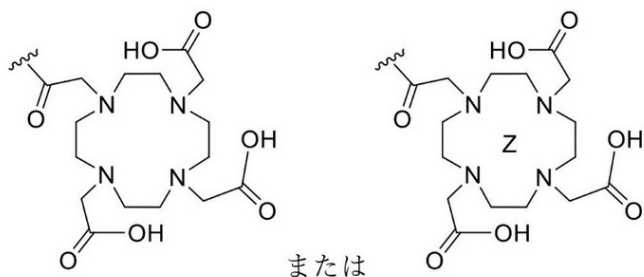
いくつかの実施形態では、 $-L-Q$ は、 $-(CH_2)_p(CH_2)_qNH-Q$ 、 $-(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_pNH-Q$ 、 $-C(=O)(CH_2)_p(CH_2)_qNH-Q$ 、 $-C(=O)(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_pNH-Q$ 、 $-C(=O)CH(NH_2)CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH-Q$ 、または $-(C_2-C_4\text{アルキレン})(NR^XCH_2CH_2)_p(OCH_2CH_2)_qNH-Q$ であり、かつQは、

【0 2 3 6】

40

50

【化 3 4】



10

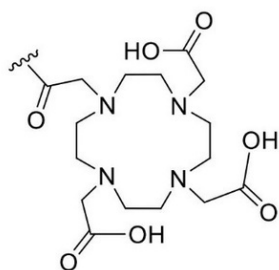
、またはその放射性核種（Z）複合体である。

【0 2 3 7】

いくつかの実施形態では、 $-L-Q$ は、 $-(CH_2)_p(CH_2)_qNH-Q$ 、 $-(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_pNH-Q$ 、 $-C(=O)(CH_2)_p(CH_2)_qNH-Q$ 、 $-C(=O)(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_pNH-Q$ 、 $-C(=O)CH(NH_2)CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH-Q$ 、または $-(C_2-C_4アルキレン)(NR^XCH_2CH_2)_p(OCH_2CH_2)_qNH-Q$ であり、かつQは、

【0 2 3 8】

【化 3 5】



20

である。

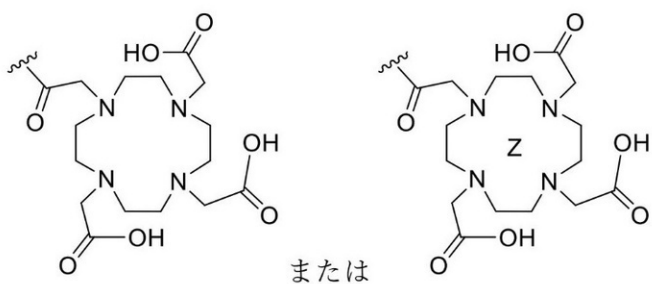
【0 2 3 9】

いくつかの実施形態では、 $-L-Q$ は、 $-(CH_2)_p(CH_2)_6NH-Q$ 、 $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4NH-Q$ 、 $-CH_2CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4NH-Q$ 、 $-C(=O)(CH_2)_p(CH_2)_6NH-Q$ 、 $-C(=O)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4NH-Q$ 、 $-C(=O)CH(NH_2)CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH-Q$ 、または $-(C_2-C_4アルキレン)N(CH_2CO_2H)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_3NH-Q$ であり、かつQは、

30

【0 2 4 0】

【化 3 6】



40

、またはその放射性核種（Z）複合体である。

【0 2 4 1】

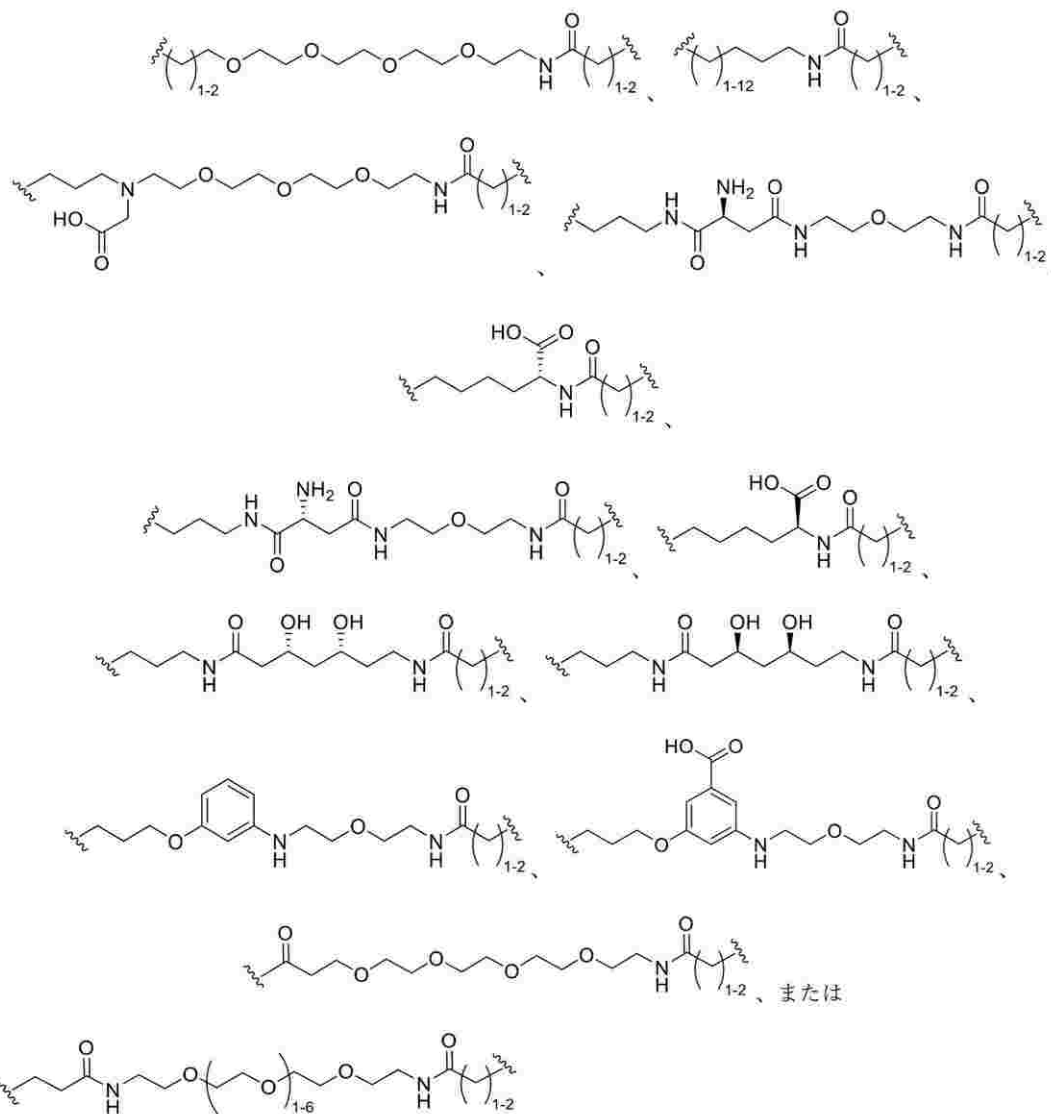
いくつかの実施形態では、 $-L-Q$ は、 $-(CH_2)_p(CH_2)_6NH-Q$ 、 $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4NH-Q$ 、 $-CH_2CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4NH-Q$

50

$-Q$ 、 $-C(=O)(CH_2)_p(CH_2)_6NH-Q$ 、 $-C(=O)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4NH-Q$ 、 $-C(=O)CH(NH_2)CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH-Q$ 、または $-(C_2-C_4\text{アルキレン})N(CH_2CO_2H)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_3NH-Q$ であり、かつ Q は、

【0242】

【化37】



10

20

30

である。

【0243】

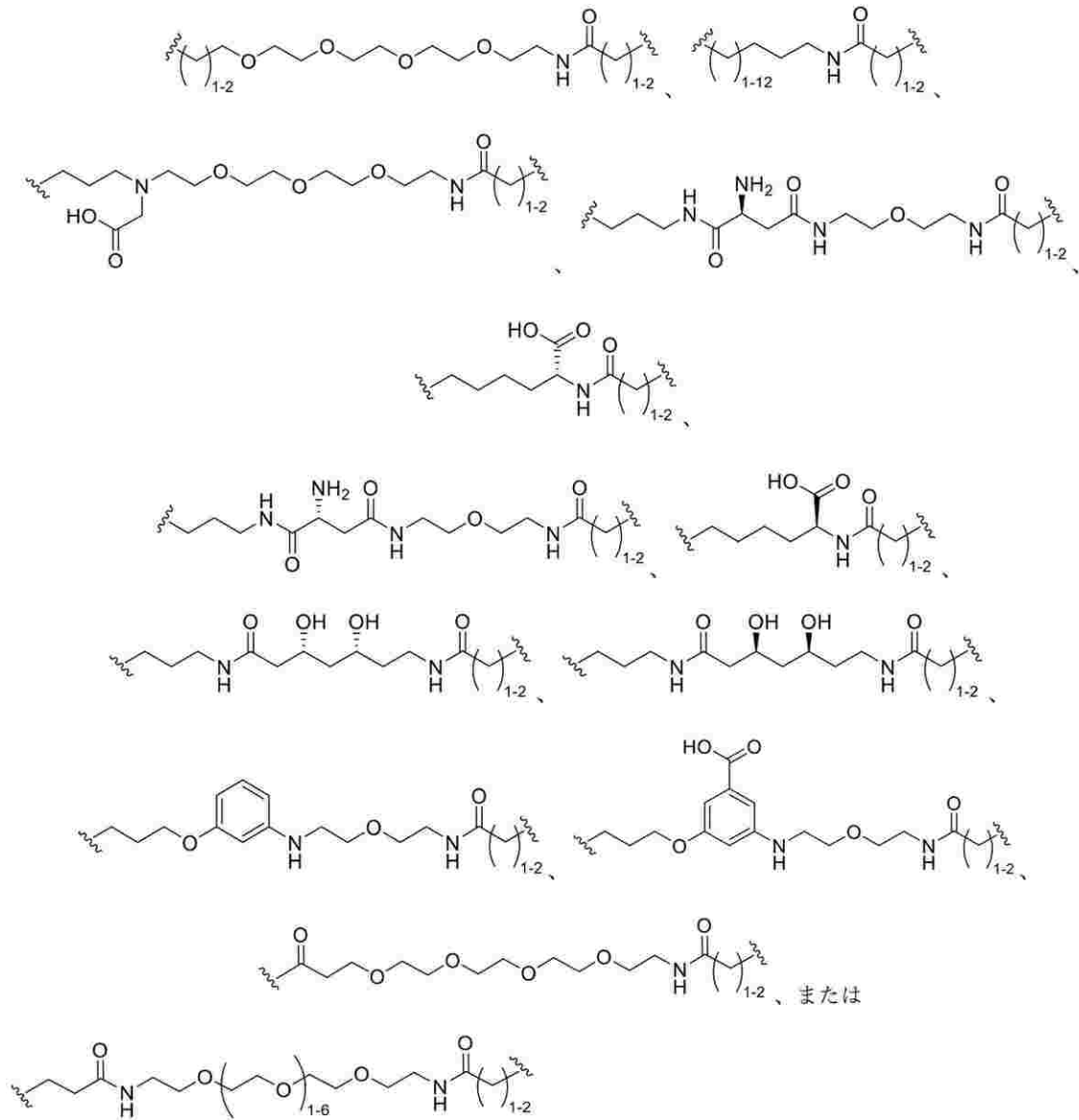
いくつかの実施形態では、リンカー L は、

【0244】

40

50

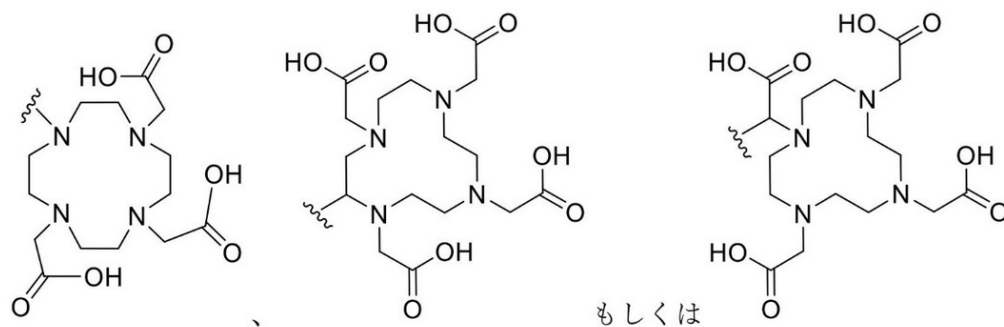
【化 3 8】



であり、かつ Q は、

【 0 2 4 5 】

【化 3 9】



もしくは

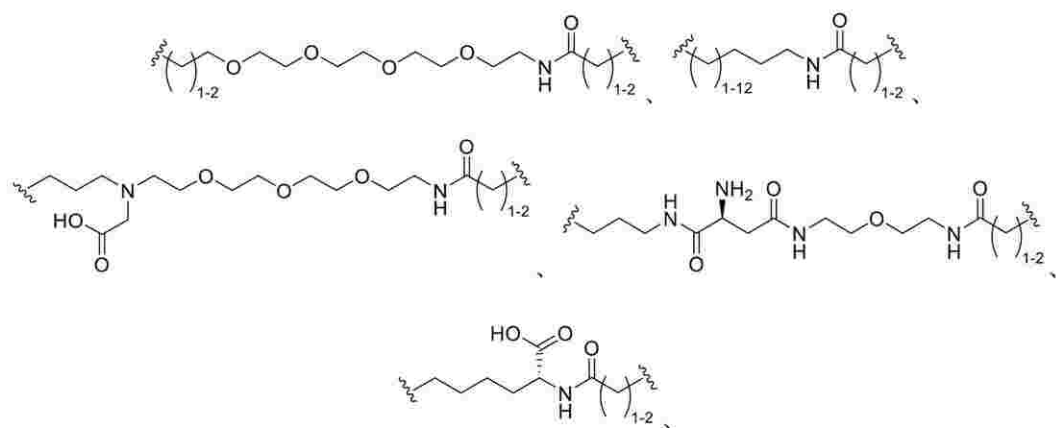
、またはその放射性核種（Z）複合体である。

【 0 2 4 6 】

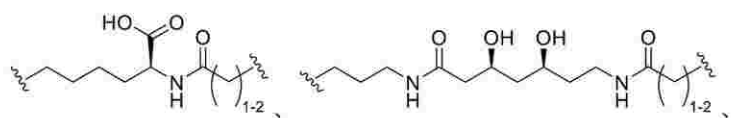
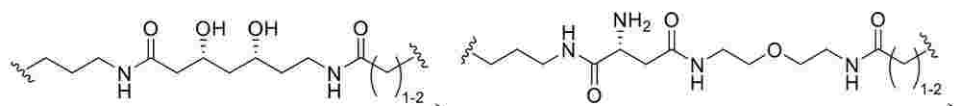
いくつかの実施形態では、リンカー L は、

【 0 2 4 7 】

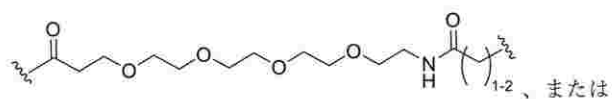
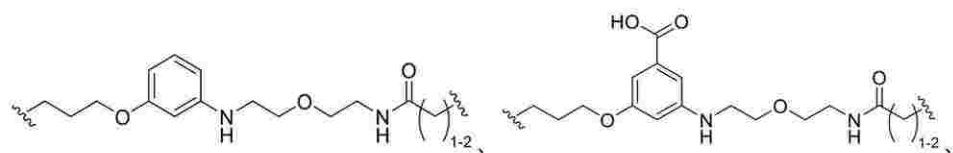
【化 4 0】



10



20



30

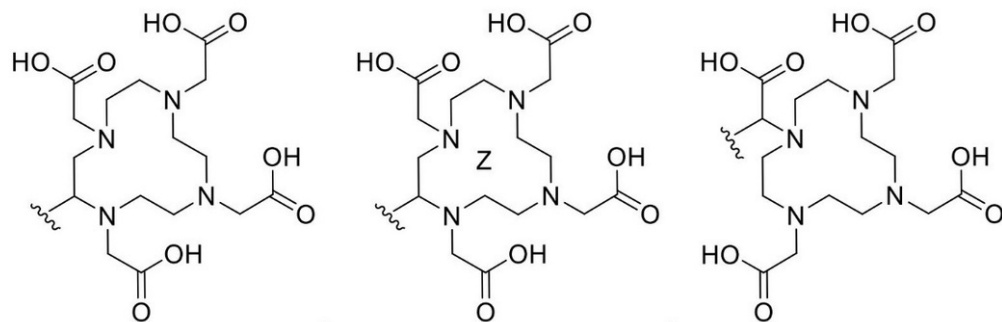


であり、かつ Q は、
【 0 2 4 8 】

40

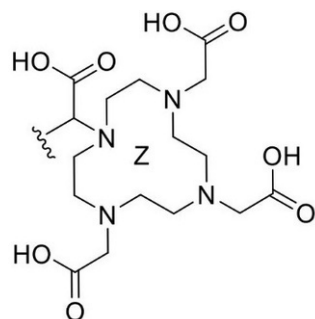
50

【化 4 1】



または

10



20

である。

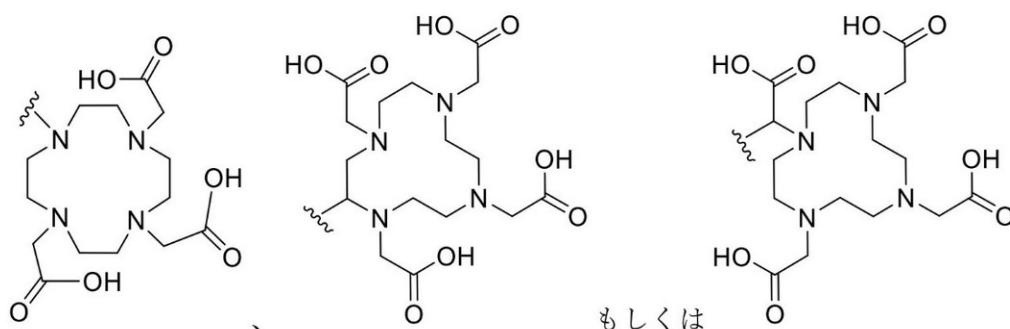
【0249】

いくつかの実施形態では、 $-L-Q$ は、 $-(CH_2)_p(CH_2)_qNHC(=O)CH_2CH_2Q$ 、 $-(CH_2)_p(CH_2)_qNHC(=O)CH_2CH_2Q$ 、 $-(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_pNHC(=O)CH_2CH_2Q$ 、 $-(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_pNHC(=O)CH_2CH_2Q$ 、 $-C(=O)(CH_2)_p(CH_2)_qNHC(=O)CH_2CH_2Q$ 、 $-C(=O)(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_pNHC(=O)CH_2CH_2Q$ 、 $-C(=O)(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_pNHC(=O)CH_2CH_2Q$ 、 $-C(=O)CH(NH_2)CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NHC(=O)CH_2CH_2Q$ 、 $-C(=O)CH(NH_2)CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NHC(=O)CH_2CH_2Q$ 、 $-(C_2-C_4\text{アルキレン})(NR^XCH_2CH_2)_p(OCH_2CH_2)_qNHC(=O)CH_2CH_2Q$ 、 $-(C_2-C_4\text{アルキレン})(NR^XCH_2CH_2)_p(OCH_2CH_2)_qNHC(=O)CH_2CH_2Q$ であり、かつ Q は、

30

【0250】

【化 4 2】



もしくは

40

、またはその放射性核種（Z）複合体である。

【0251】

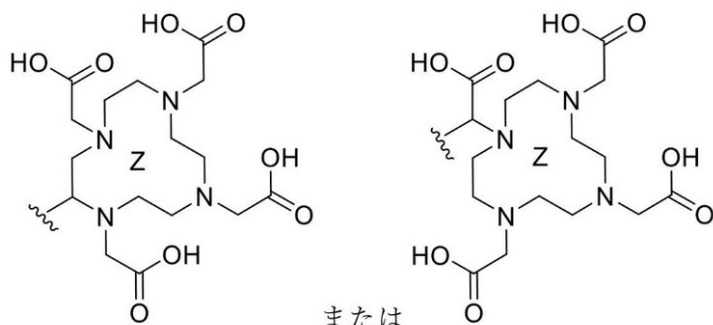
いくつかの実施形態では、 $-L-Q$ は、 $-(CH_2)_p(CH_2)_qNHC(=O)CH_2CH_2Q$ 、 $-(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_pNHC(=O)CH_2CH_2Q$ 、 $-C$

50

(=O) (CH₂)_p (CH₂)_q NHC (=O) CH₂CH₂Q、-C (=O) (CH₂)_p (OCH₂CH₂)_p NHC (=O) CH₂CH₂Q、-C (=O) CH (NH₂) CH₂C (=O) NHCH₂CH₂OCH₂CH₂NHC (=O) CH₂CH₂Q、または - (C₂-C₄アルキレン) (NR^xCH₂CH₂)_p (OCH₂CH₂)_q NHC (=O) CH₂CH₂Qであり、かつQは、

【0252】

【化43】



10

である。

【0253】

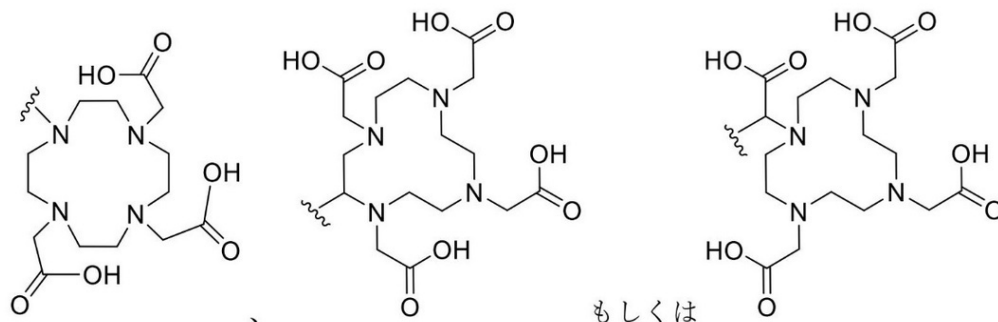
いくつかの実施形態では、-L-Qは、-(CH₂)_p (CH₂)₆ NHC (=O) CH₂CH₂Q、-(CH₂)_p (CH₂)₆ NHC (=O) CH₂CH₂Q、-CH₂CH₂ (OCH₂CH₂)₄ NHC (=O) CH₂CH₂Q、-CH₂CH₂ (OCH₂CH₂)₄ NHC (=O) CH₂CH₂Q、-CH₂CH₂CH₂ (OCH₂CH₂)₄ NHC (=O) CH₂CH₂Q、-CH₂CH₂CH₂ (OCH₂CH₂)₄ NHC (=O) CH₂CH₂Q、-C (=O) (CH₂)_p (CH₂)₆ NHC (=O) CH₂CH₂Q、-C (=O) (CH₂)_p (CH₂)₆ NHC (=O) CH₂CH₂Q、-C (=O) CH₂CH₂ (OCH₂CH₂)₄ NHC (=O) CH₂CH₂Q、-C (=O) CH₂CH₂ (OCH₂CH₂)₄ NHC (=O) CH₂CH₂Q、-C (=O) CH (NH₂) CH₂C (=O) NHCH₂CH₂OCH₂CH₂NHC (=O) CH₂CH₂Q、-C (=O) CH (NH₂) CH₂C (=O) NHCH₂CH₂OCH₂CH₂NHC (=O) CH₂CH₂Q、-(C₂-C₄アルキレン) N (CH₂CO₂H) CH₂CH₂ (OCH₂CH₂)₃ NHC (=O) CH₂CH₂Q、または -(C₂-C₄アルキレン) N (CH₂CO₂H) CH₂CH₂ (OCH₂CH₂)₃ NHC (=O) CH₂CH₂Qであり、かつQは、

20

30

【0254】

【化44】



40

、またはその放射性核種 (Z) である。

【0255】

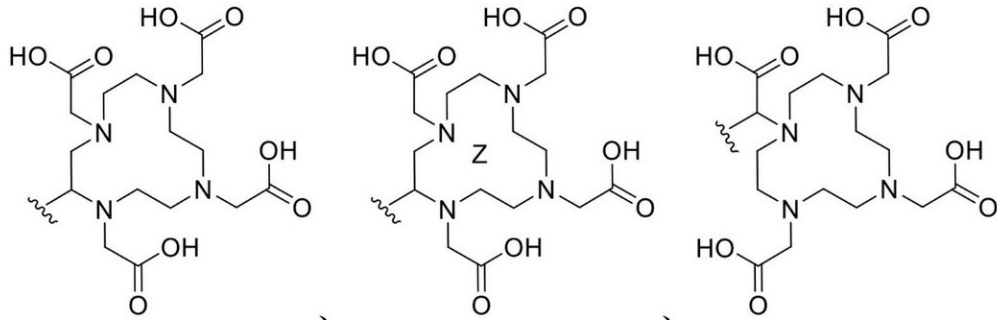
いくつかの実施形態では、-L-Qは、-(CH₂)_p (CH₂)₆ NHC (=O) CH₂CH₂Q、-CH₂CH₂ (OCH₂CH₂)₄ NHC (=O) CH₂CH₂Q、-CH₂CH₂CH₂ (OCH₂CH₂)₄ NHC (=O) CH₂CH₂Q、-C (=O) (C

50

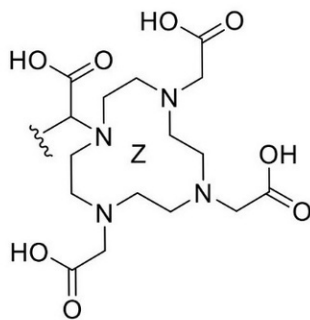
$H_2)_p(CH_2)_6NHC(=O)CH_2CH_2Q$ 、 $-C(=O)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4NHC(=O)CH_2CH_2Q$ 、 $-C(=O)CH(NH_2)CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NHC(=O)CH_2CH_2Q$ 、または $-(C_2-C_4\text{アルキレン})N(CH_2CO_2H)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_3NHC(=O)CH_2CH_2Q$ であり、かつQは、

【0256】

【化45】



10



20

である。

【0257】

いくつかの実施形態では、 $-L-Q$ は、

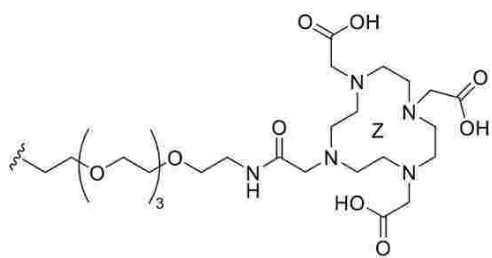
【0258】

30

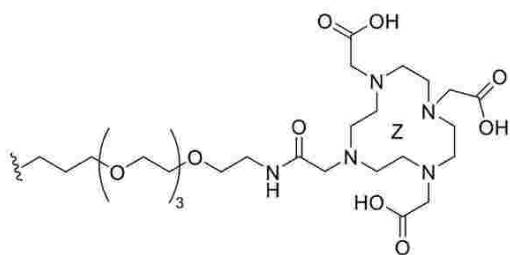
40

50

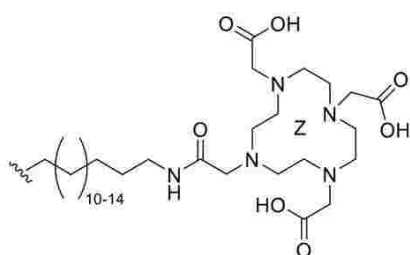
【化 4 6 - 1】



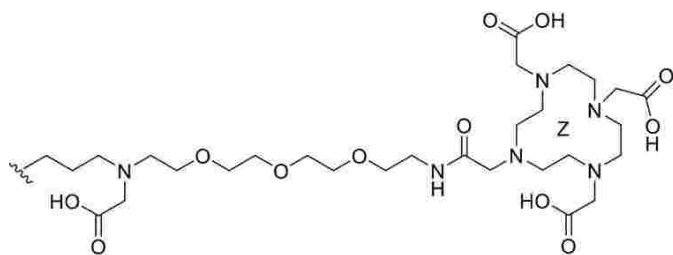
10



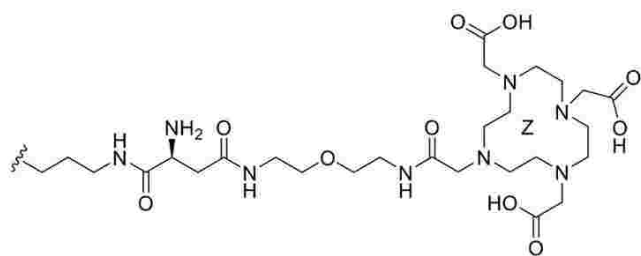
20



30



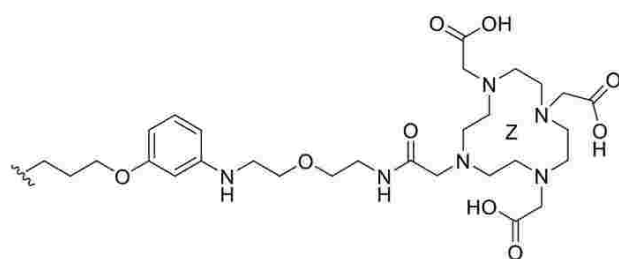
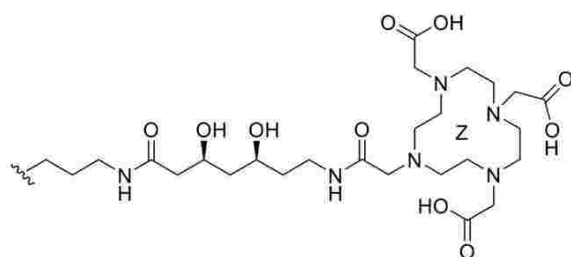
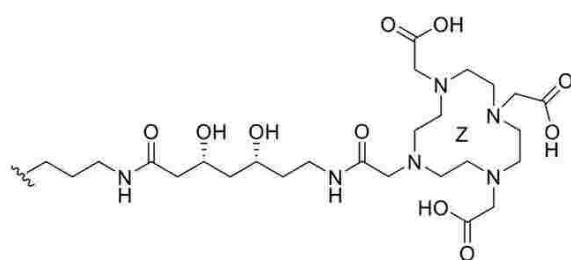
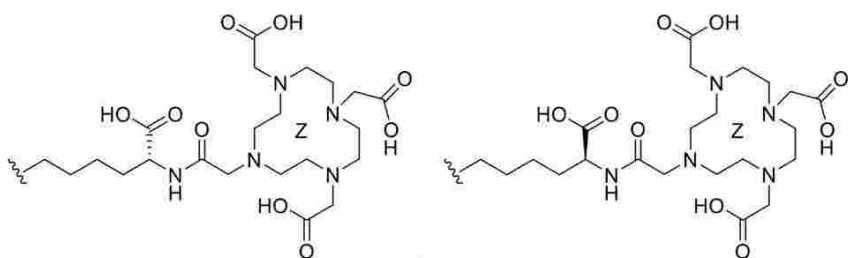
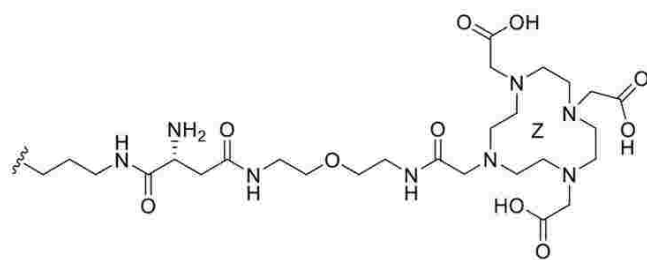
40



【 0 2 5 9】

50

【化 4 6 - 2】



【 0 2 6 0】

10

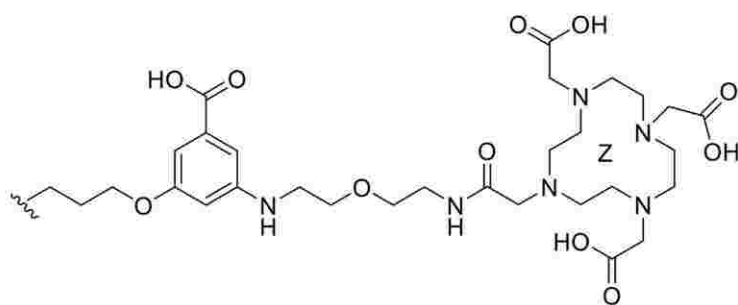
20

30

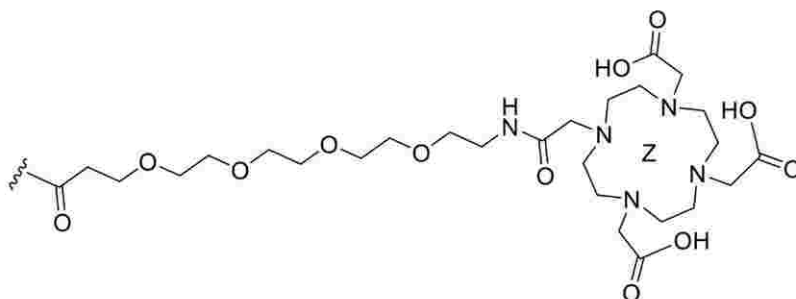
40

50

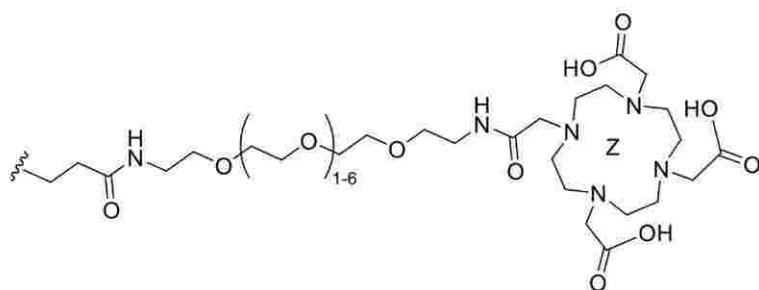
【化 4 6 - 3】



10

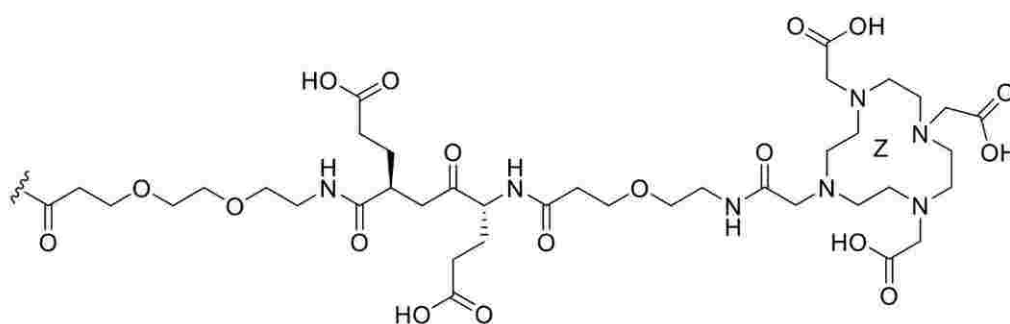


20



、または

30



である。

40

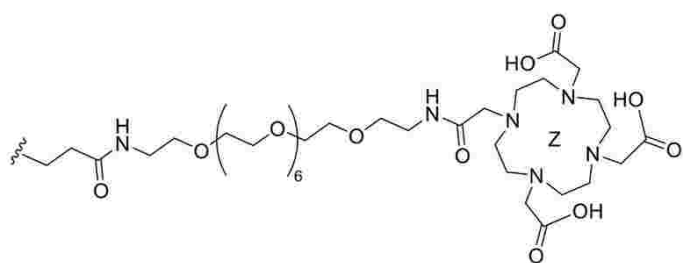
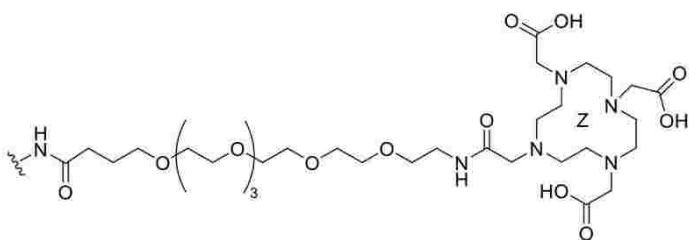
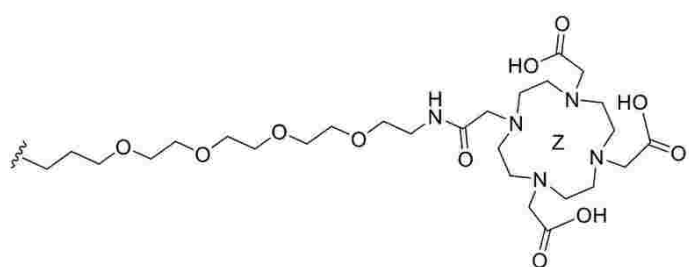
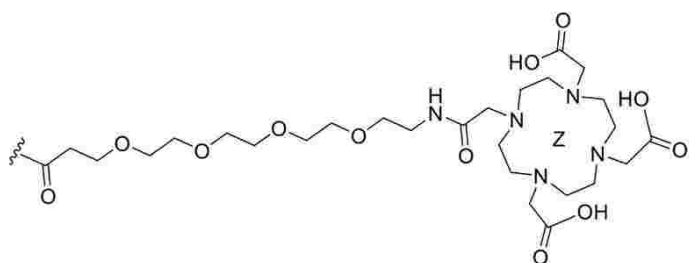
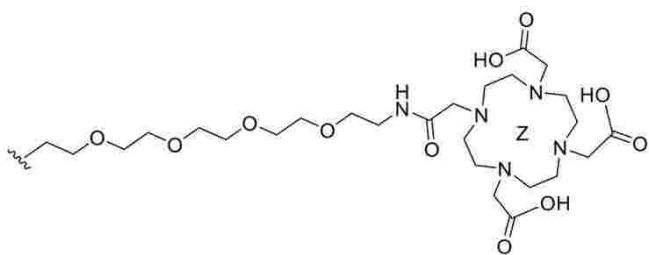
【 0 2 6 1】

いくつかの実施形態では、-L-Qは、

【 0 2 6 2】

50

【化 4 7 - 1】



、または

【 0 2 6 3】

10

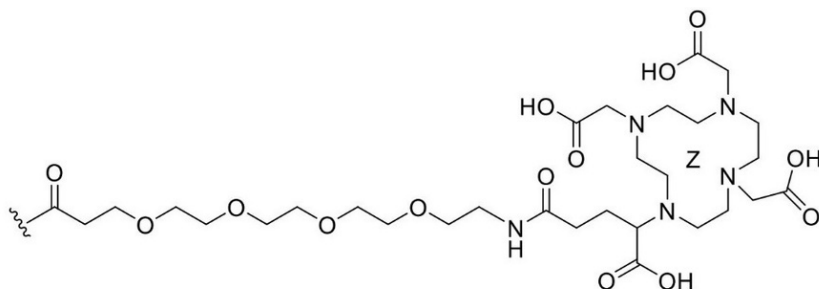
20

30

40

50

【化 47-2】



10

である。

【0264】

代表的な非ペプチド小分子薬物複合体 (NPDC)

本明細書で使用される場合、「非ペプチドリガンド」は、小分子である化合物を意味する。本明細書で使用される場合、「非ペプチドリガンド」は、900ダルトン未満の分子量を有する小分子である化合物を意味する。非ペプチドリガンドは、ペプチド結合によって連結されたアミノ酸の鎖に由来しない。非ペプチドリガンドは、オリゴペプチドではない（例えば、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド）。核酸、タンパク質、および多糖などのより大きな構造は、小分子ではない。

20

【0265】

いくつかの実施形態では、NPは、ソマトスタチン受容体を発現する腫瘍細胞に結合する非ペプチドリガンドである。

【0266】

いくつかの実施形態では、NPは、ソマトスタチン受容体に対する非ペプチドリガンドであり、ここで、NPは、米国特許第10,696,689号、米国特許出願公開番号US20200010453に記載される化合物であり、これらはそれぞれ、そのような化合物について引用によって本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、非ペプチドリガンドは、米国特許第10,696,689号に記載の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(Ie)、(Id)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、または(IIId)のいずれか1つに記載の化合物である。いくつかの実施形態では、非ペプチドリガンドは、US10,696,689の表1、表2、または表3に記載の化合物である。いくつかの実施形態では、非ペプチドリガンドは、US20200010453の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、または(XI)に記載される化合物である。いくつかの実施形態では、非ペプチドリガンドは、国際特許出願公開番号WO2018/170284の表1、表2、表3、または表4に記載の化合物である。

30

【0267】

いくつかの実施形態では、非ペプチドリガンドは、US9643951、US9630976、US20200000816に記載される化合物であり、これらはそれぞれ、そのような化合物について本明細書に組み込まれる。

40

【0268】

いくつかの実施形態では、NPは、4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(フェニル)ピリジン構造モチーフまたは4-[(4 α S, 8 α S)-オクタヒドロ-1H-ピリド[3,4-b][1,4]オキサジン-6-イル]-5-(フェニル)ピリジン構造モチーフを含む非ペプチドリガンドである。いくつかの実施形態では、NPは、4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(フェニル)ピリジン構造モチーフまたは4-[(4 α S, 8 α S)-オクタヒドロ-1H-ピリド[3,4-b][1,4]オキサジン-6-イル]-5-(フェニル)ピリジン構造モチーフを含む非ペプチドリガンドであり、ここで、-L-Qは、ピリジンの2位でNPに結合される。

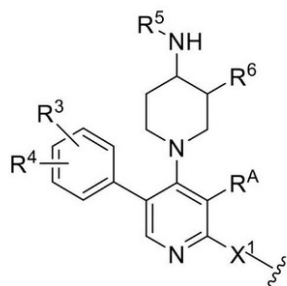
50

【 0 2 6 9 】

いくつかの実施形態では、NPは、以下の式（II）に記載の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは薬学的に許容可能な溶媒和物を有し、

【 0 2 7 0 】

【化 4 8 】



10

式(II)

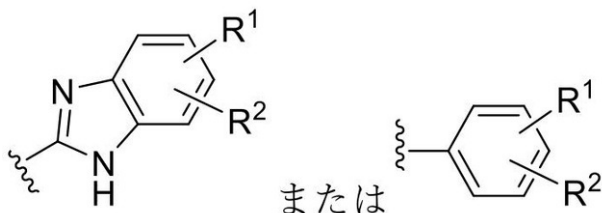
式中、

R^Aは、

【 0 2 7 1 】

【化 4 9 】

20



または

であり、

R¹、R²、R³、およびR⁴はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のC₁–C₄アルキル、置換もしくは無置換のC₁–C₄フルオロアルキル、置換もしくは無置換のC₁–C₄ヘテロアルキル、–CN、–N(R⁷)₂、または–OR⁷であり、

30

R⁵は、水素、または置換もしくは無置換のC₁–C₆アルキルであり、

R⁶は、水素、–OR⁷、–N(R⁷)₂、–CN、ハロゲン、C₁–C₆アルキル、またはC₁–C₆フルオロアルキルであり、または

R⁵およびR⁶は、それらが結合される介在原子と一体となってモルホリンを形成し、および

X¹は、存在しないか、–O–、–S–、–N(R⁷)–、–C(=O)–、–C(=O)N(R⁷)–、–C(=O)O–、–N(R⁷)C(=O)–、または複素環であり、

40

R⁷はそれぞれ独立して、水素または置換もしくは無置換のC₁–C₆アルキルである。

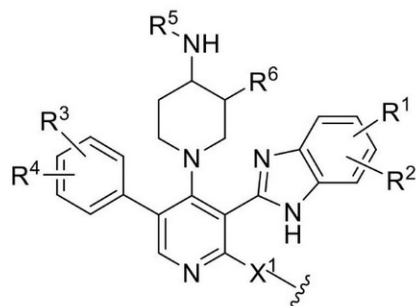
【 0 2 7 2 】

いくつかの実施形態では、NPは、以下の式（III）に記載の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは薬学的に許容可能な溶媒和物を有し、

【 0 2 7 3 】

50

【化 5 0】



式(III)

10

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換もしくは無置換の $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、置換もしくは無置換の $C_1 - C_4$ ヘテロアルキル、 $-CN$ 、 $-N(R^7)_2$ 、または $-OR^7$ であり、

R^5 は、水素、または置換もしくは無置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^6 は、水素、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ フルオロアルキルであり、または

20

R^5 および R^6 は、それらが結合される介在原子と一体となってモルホリンを形成し、および

X^1 は、存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^7)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-N(R^7)C(=O)-$ 、または複素環であり、

R^7 はそれぞれ独立して、水素または置換もしくは無置換の $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0274】

いくつかの実施形態では、 X^1 は、存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^7)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-N(R^7)C(=O)-$ 、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、またはピペラジンである。

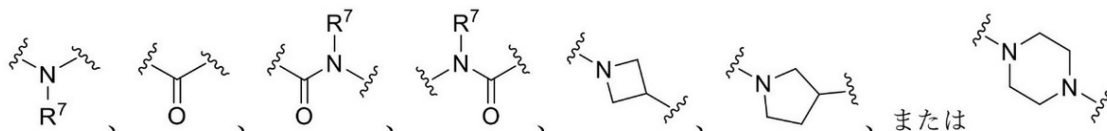
30

【0275】

いくつかの実施形態では、 X^1 は、存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、

【0276】

【化 5 1】



40

である。

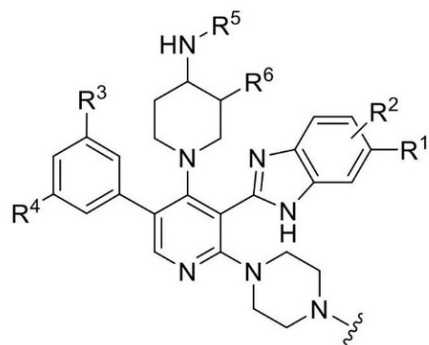
【0277】

いくつかの実施形態では、NP は、以下の式 (III) に記載の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは薬学的に許容可能な溶媒和物を有する。

【0278】

50

【化 5 2】



式(III)

10

【0279】

いくつかの実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 はそれぞれ独立して、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-N(R_7)_2$ または C_1-C_4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 はそれぞれ独立して、水素、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R_5 は水素であり、 R_6 は、水素、 $-OH$ 、または $-OCH_3$ であるか、または R_5 および R_6 は、それらが結合している介在原子と一体となってモルホリンを形成する。いくつかの実施形態では、 R_7 は独立して、水素または置換もしくは無置換 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R_7 は独立して、水素または C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R_7 は、水素、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ である。

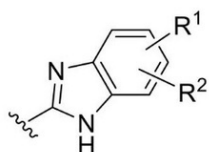
20

【0280】

いくつかの実施形態では、

【0281】

【化 5 3】

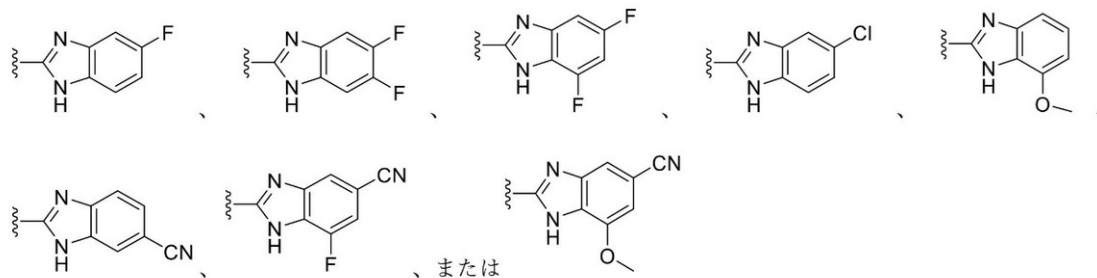


30

は、

【0282】

【化 5 4】



40

である。

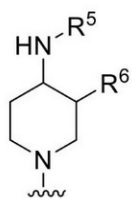
【0283】

いくつかの実施形態では、

【0284】

50

【化 5 5】

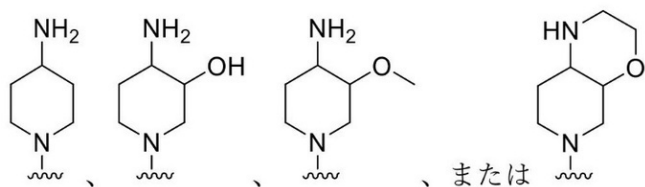


は、

【0 2 8 5】

10

【化 5 6】



である。

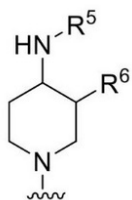
【0 2 8 6】

いくつかの実施形態では、

20

【0 2 8 7】

【化 5 7】

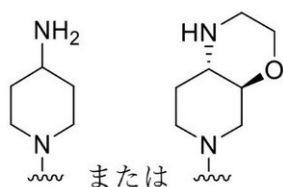


は、

【0 2 8 8】

30

【化 5 8】



である。

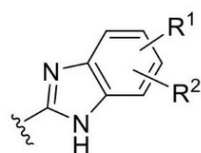
【0 2 8 9】

40

いくつかの実施形態では、 R^A は、

【0 2 9 0】

【化 5 9】



であり、

50

式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、Br、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-CN$ 、 $-N(R_7)_2$ 、または $-OR_7$ であり、

R_5 は水素であり、 R_6 は水素または $-OR_7$ であり、または

R_5 および R_6 は、それらが結合している介在原子と一体となってモルホリンを形成し、かつ

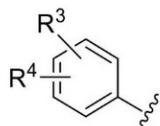
R_7 はそれぞれ独立して、水素、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ である。

【0291】

いくつかの実施形態では、

【0292】

【化60】

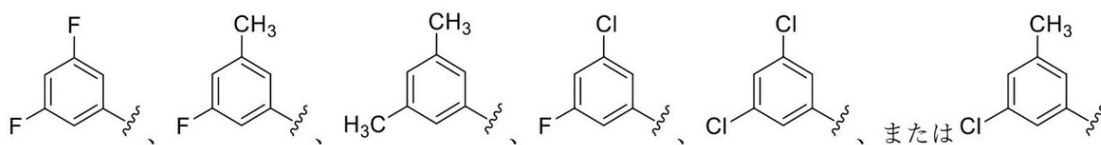


10

は、

【0293】

【化61】

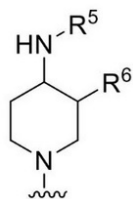


20

であり、かつ

【0294】

【化62】

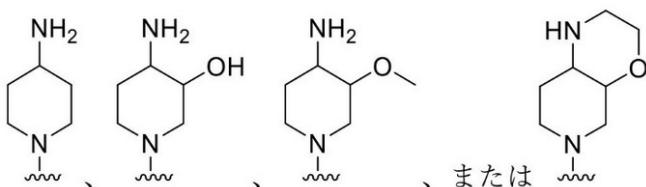


30

は、

【0295】

【化63】



40

である。

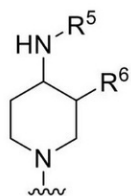
【0296】

いくつかの実施形態では、

【0297】

50

【化 6 4】

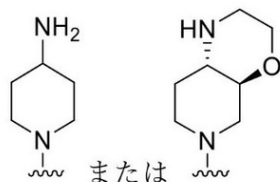


は、

【0 2 9 8】

【化 6 5】

10

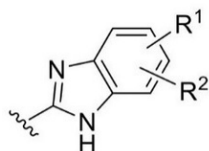


であり、かつ

【0 2 9 9】

【化 6 6】

20

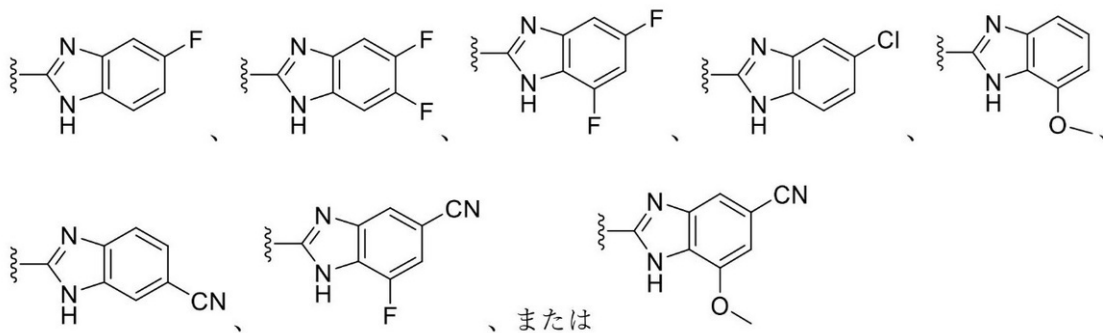


は、

【0 3 0 0】

【化 6 7】

30



である。

【0 3 0 1】

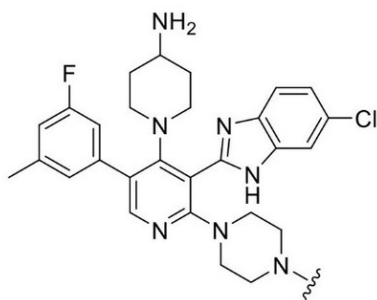
40

いくつかの実施形態では、GPCRは、ソマトスタチン2型受容体（SSTR2）であり、かつNPは、以下の構造を有する。

【0 3 0 2】

50

【化 6 8】



10

【 0 3 0 3】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の構造を含む。

【 0 3 0 4】

20

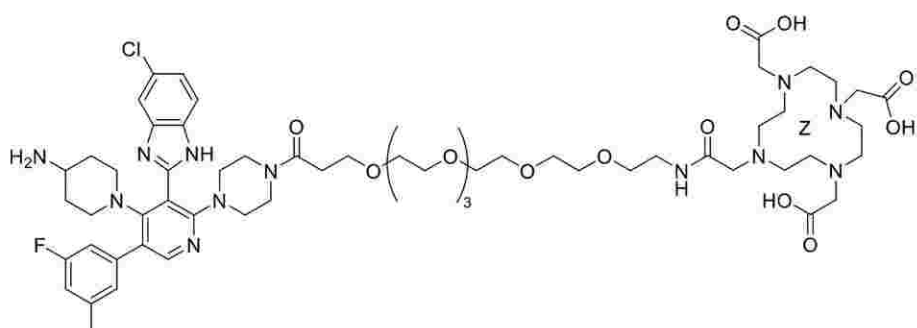
30

40

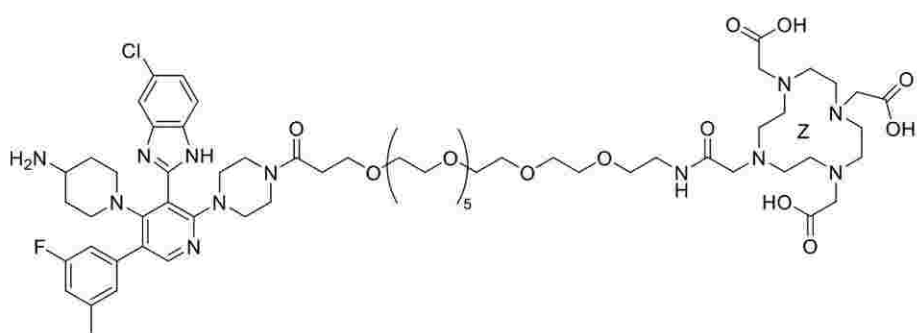
50

[illegible]

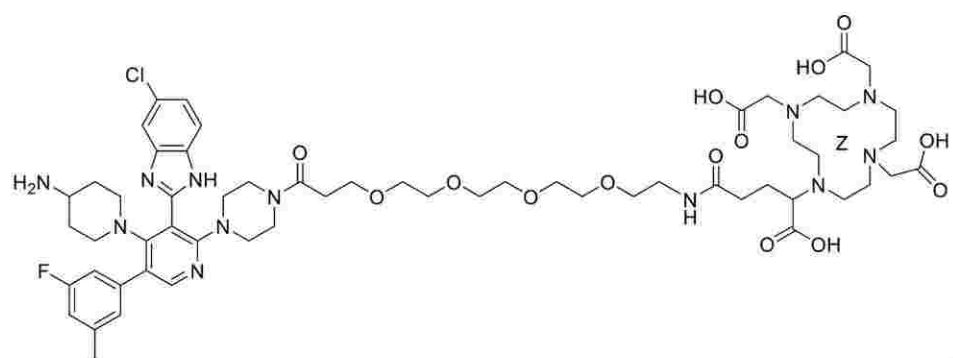
10



20



30



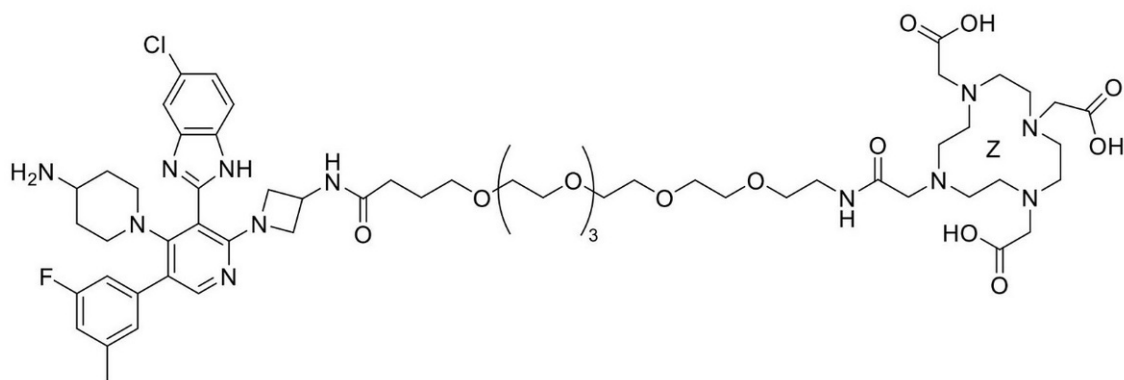
、または

40

【 0 3 0 5 】

50

【化 6 9 - 2】



【 0 3 0 6 】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の構造を含む。

【 0 3 0 7 】

10

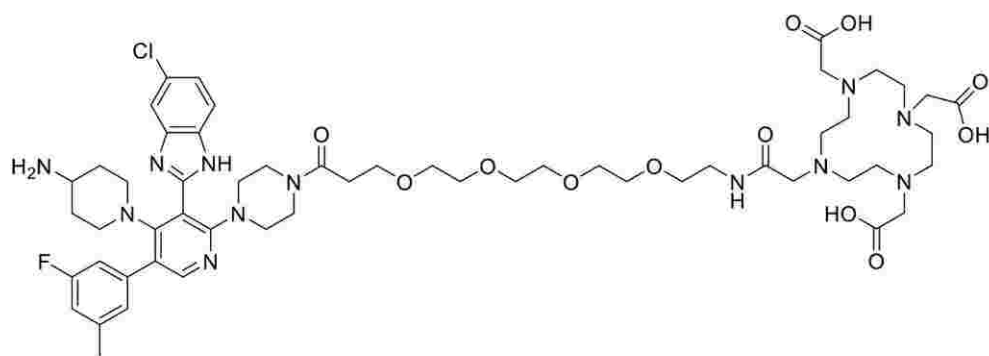
20

30

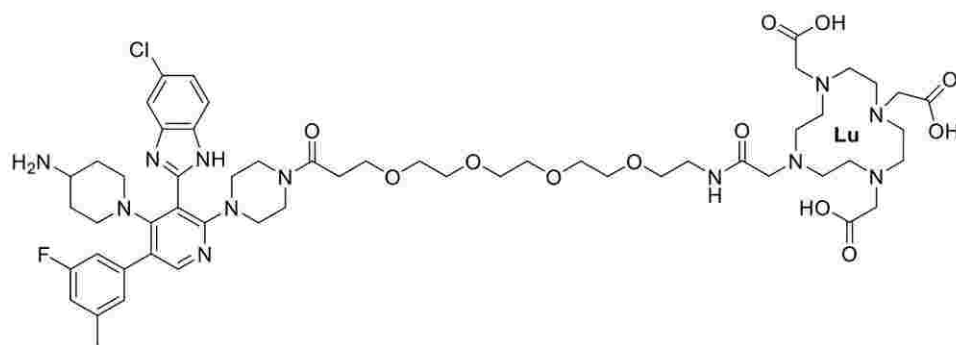
40

50

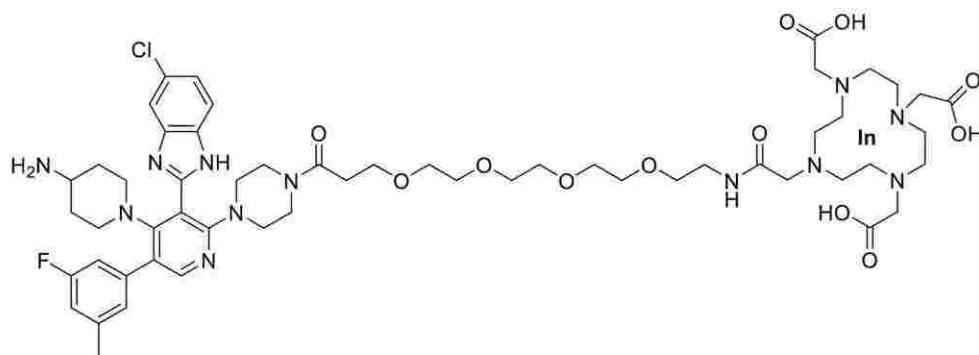
【化 7 0 - 1】



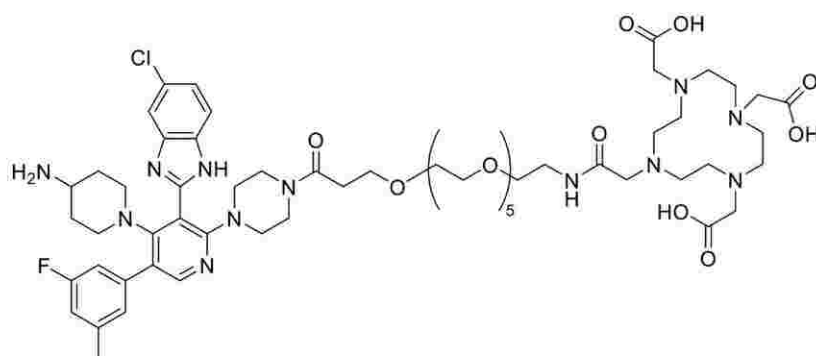
10



20



30

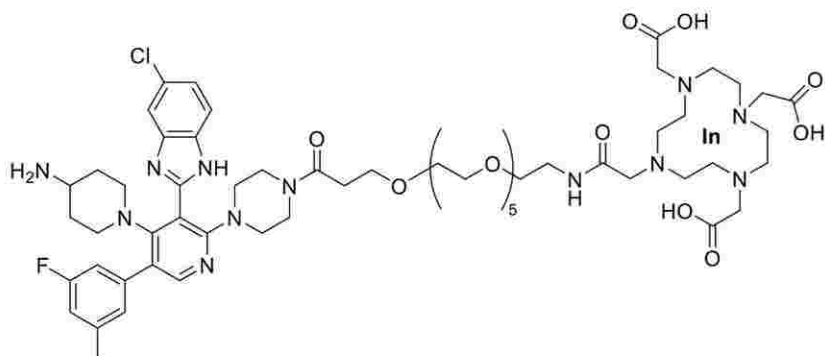


40

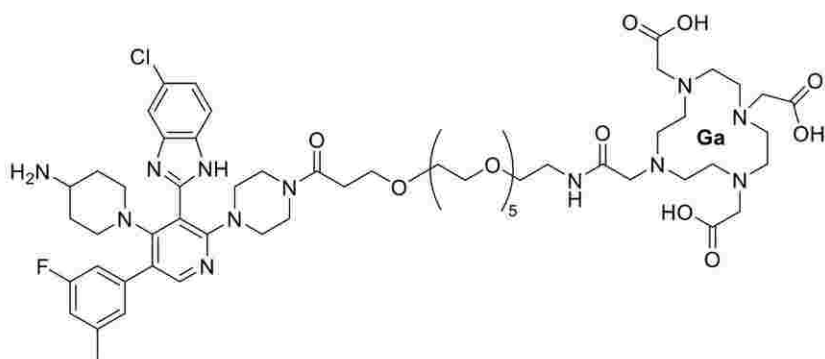
【 0 3 0 8】

50

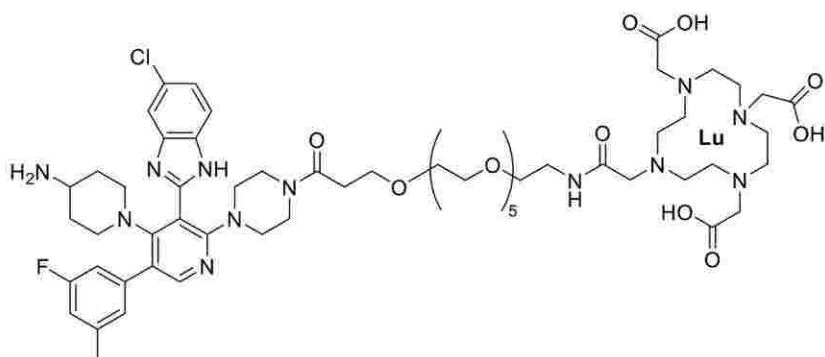
【化 7 0 - 2】



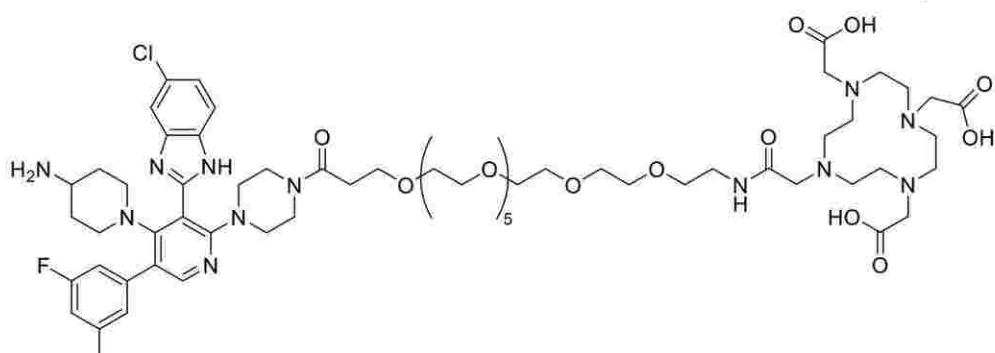
10



20



30

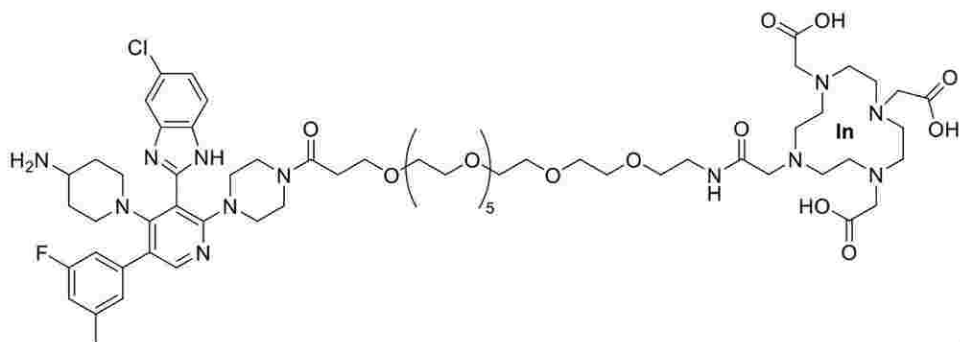


40

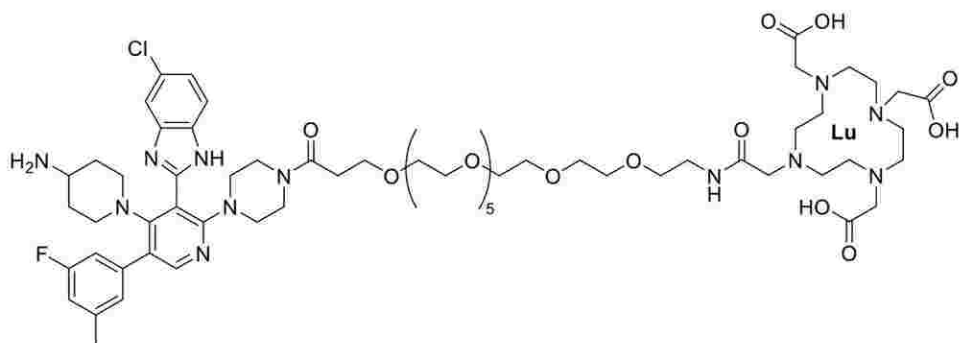
【 0 3 0 9】

50

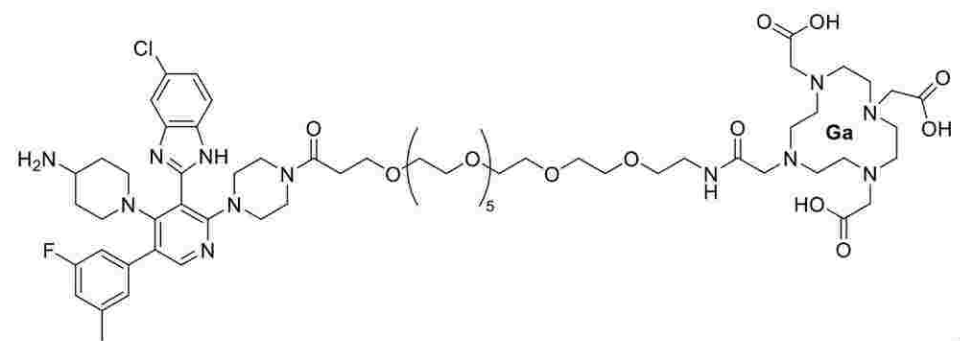
【化 7 0 - 3】



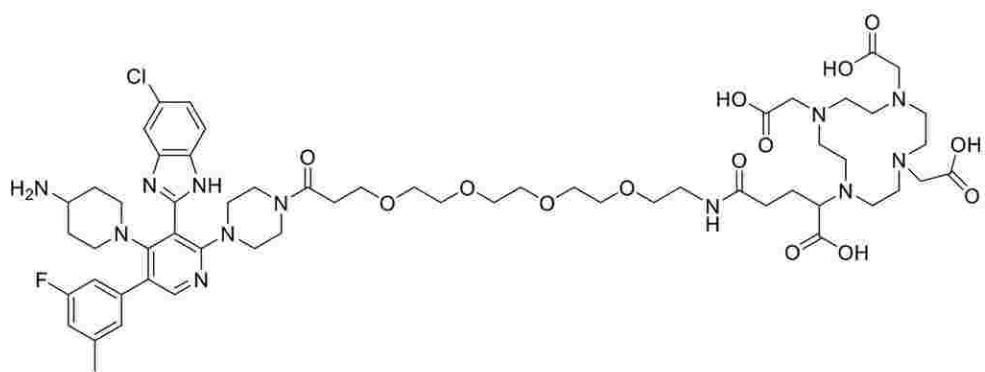
10



20



30

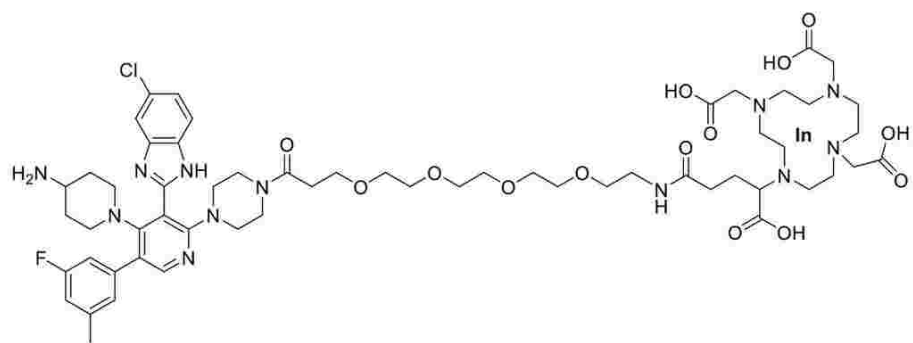


40

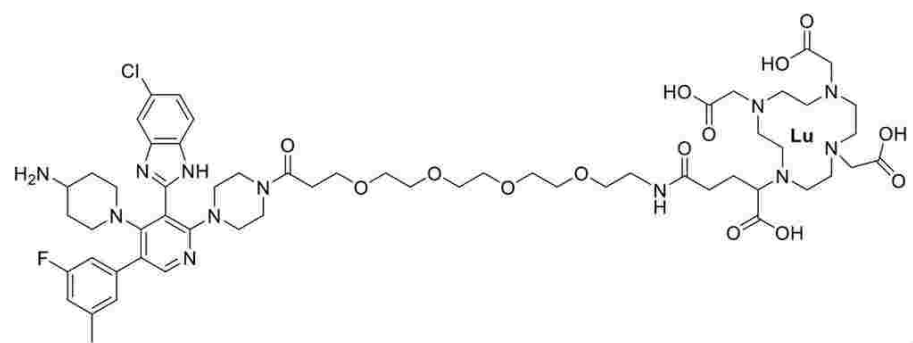
【 0 3 1 0】

50

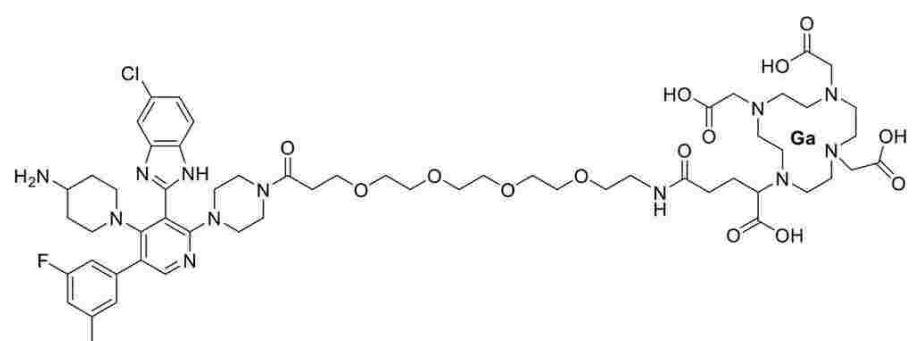
【化 7 0 - 4】



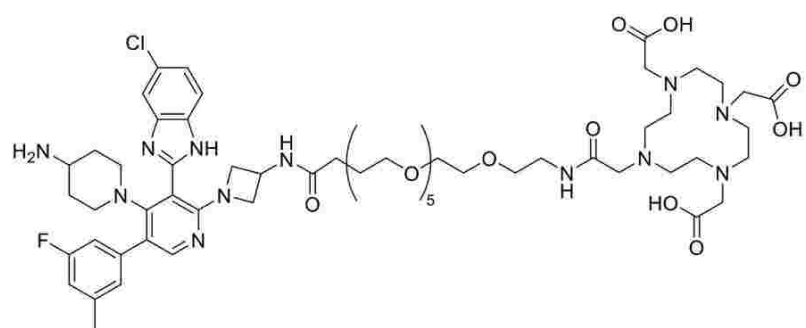
10



20



30

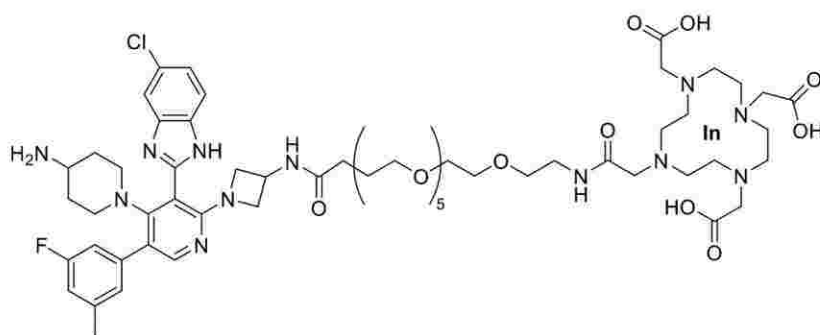


40

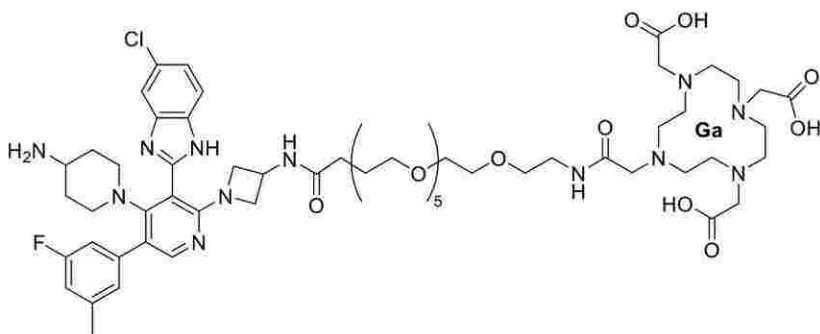
【 0 3 1 1】

50

【化 7 0 - 5】

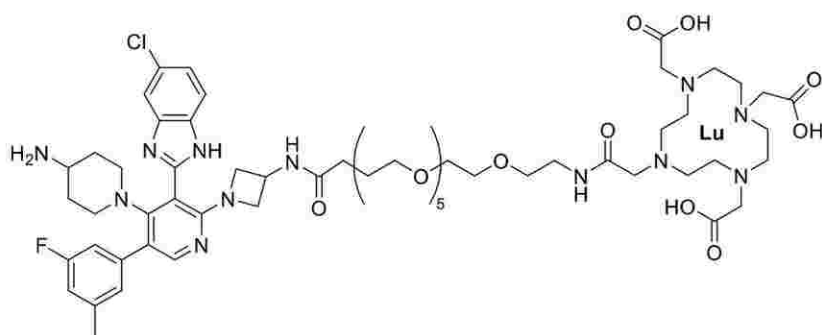


10



20

、または



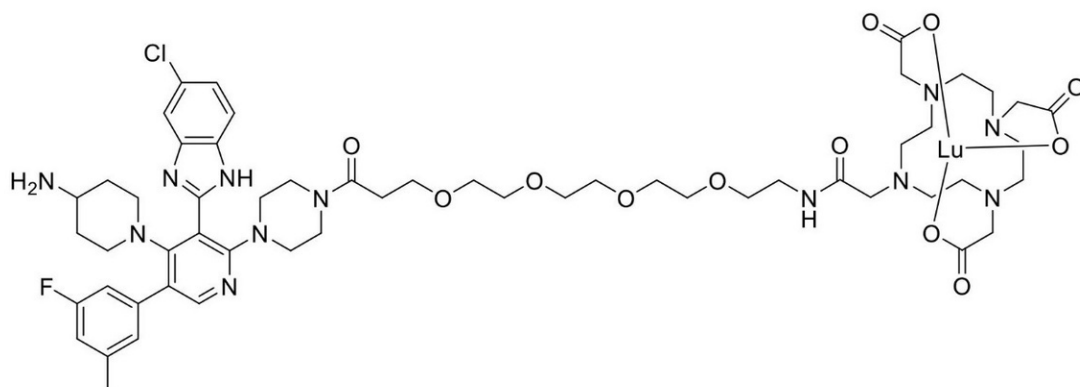
30

【 0 3 1 2】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の構造を含む。

【 0 3 1 3】

【化 7 1】



40

【 0 3 1 4】

いくつかの実施形態では、NPは、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体（GnRHR）を発現する腫瘍細胞に結合する非ペプチドリガンドである。

50

【0315】

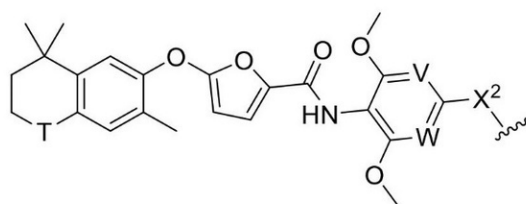
いくつかの実施形態では、NPは、N- {4, 6-ジメトキシγ-2-アミノピリミジン-5-イル} -5-[3, 3, 6-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ] -2-フルアミド構造モチーフ、N-(4, 6-ジメトキシピリミジン-5-イル) -5-(3, 3, 6-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ) -2-フルアミド構造モチーフ、またはN-(4, 6-ジメトキシピリミジン-5-イル) -5-((3, 3, 6-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ) フラン-2-カルボキサミド) 構造モチーフを含む非ペプチドリガンドである。

【0316】

いくつかの実施形態では、GPCRは、GnRHRであり、かつNPは、以下の式(X)の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物であり、

【0317】

【化72】



式(X)

式中、

Tは、存在しないか、-CH₂-、-CH(CH₃)-、または-C(CH₃)₂-であり、

X²は、存在しないか、-O-、または-N(R₇)-であり、

Vは、CHまたはNであり、かつWは、CHまたはNであり、

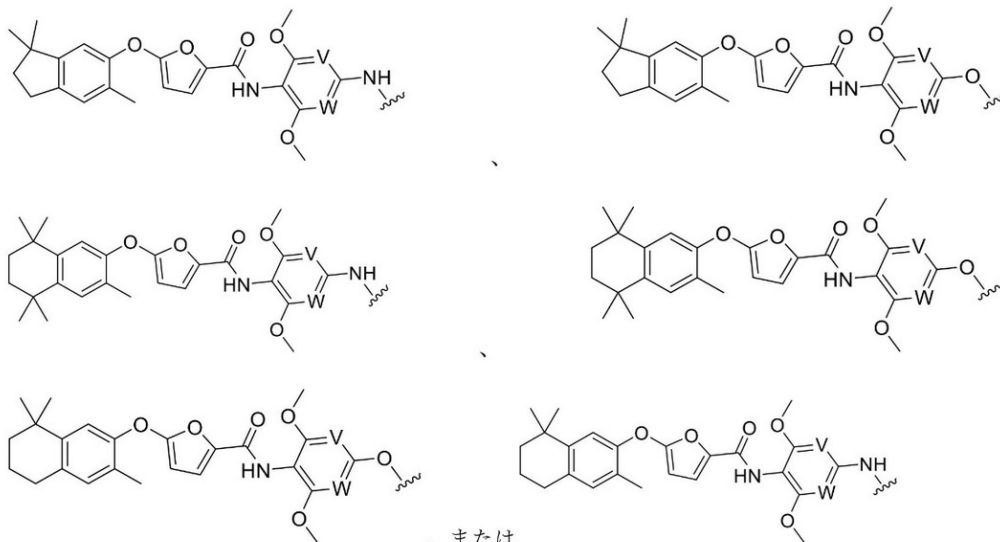
R⁷は、水素または置換もしくは無置換のC₁-C₆アルキルである。

【0318】

いくつかの実施形態では、GPCRは、GnRHRであり、かつNPは、以下の構造のうち1つを有し、

【0319】

【化73】



、または

10

20

30

40

50

式中、

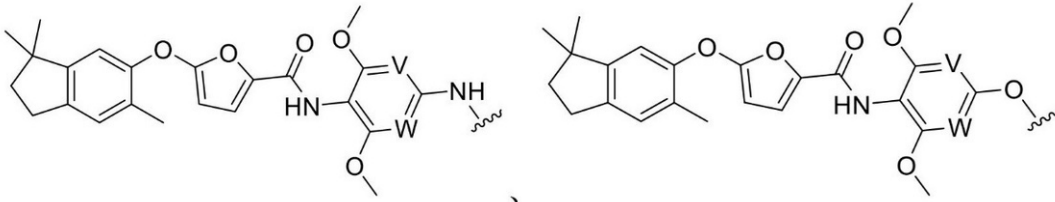
Vは、CHまたはNであり、かつWは、CHまたはNである。

【0320】

いくつかの実施形態では、GPCRは、GnRHRであり、かつNPは、以下の構造のうち1つを有し、

【0321】

【化74】



10

式中、

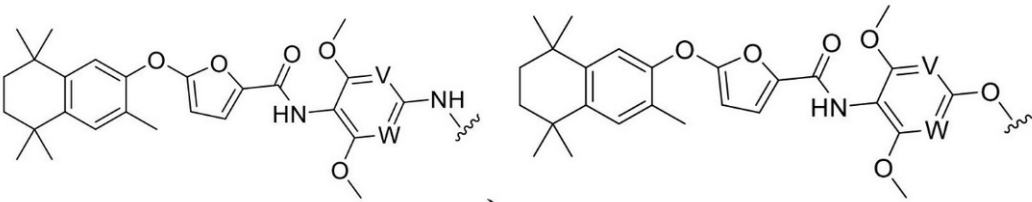
Vは、CHまたはNであり、かつWは、CHまたはNである。

【0322】

いくつかの実施形態では、GPCRは、GnRHRであり、かつNPは、以下の構造のうち1つを有し、

【0323】

【化75】



20

式中、

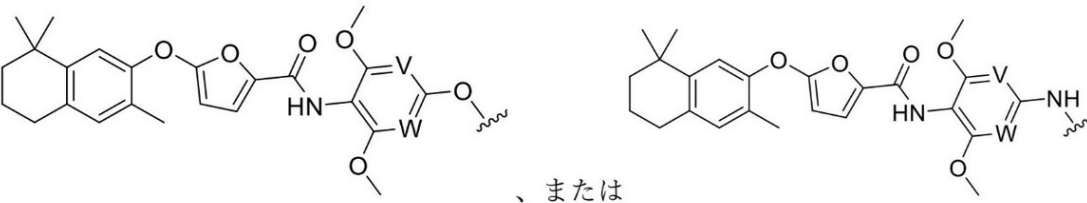
Vは、CHまたはNであり、かつWは、CHまたはNである。

【0324】

いくつかの実施形態では、GPCRは、GnRHRであり、かつNPは、以下の構造のうち1つを有し、

【0325】

【化76】



30

40

式中、

Vは、CHまたはNであり、かつWは、CHまたはNである。

【0326】

いくつかの実施形態では、GPCRは、GnRHRであり、かつNPは、以下の構造のうち1つを有し、

【0327】

50

【 0 3 2 8 】

【 0 3 2 9 】

【 0 3 3 0 】

【 0 3 3 1 】

Cc1ccc2c(c1)C(C)(C)CCCC2Oc3cc(OC(=O)Nc4c(OC)c(V=C(NC)W)c4)oc3

【 0 3 3 2 】

【 0 3 3 3 】

【 0 3 3 4 】

【 0 3 3 5 】

50

る合形成質転換の代替的な反応条件が利用されることもある。

【0336】

一態様では、本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態である。加えて、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を含む溶媒和形態で存在することができる。本明細書に提示される化合物の溶媒和形態は、同様に本明細書で開示されるものとみなされる。

【0337】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、適切なアニオンと組み合わせた治療上活性な薬剤のカチオン形態、または代替的な実施形態において、適切なカチオンと組み合わせた治療上活性な薬剤のアニオンの形態からなる、治療上活性な薬剤の形態を指す。薬剤塩の
10
Handbook: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S. M. Berge, L. D. Bighley, D. C. Monkhous, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. 薬剤塩は、典型的には非イオン種よりも溶けやすく、胃液
20
および腸液中では急速に溶けやすく、ゆえに、固体剤形に有用である。さらに、その溶解度がしばしばpHに影響されるため、消化管の1つの部分または別の部分における選択溶解が可能であり、この能力は、遅延放出性および徐放性の挙動の一態様として操作することができる。さらに、塩形成分子が中性の形態と平衡状態にあり得るため、生体膜の通過を調節することができる。

【0338】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、式(I)の化合物を酸と反応させることにより得られる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物(つまり、遊離塩基形態)は塩基性であり、有機酸または無機酸と反応させられる。無機酸としては、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、およびメタリン酸が挙げられる。有機酸は、限定されないが、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、2,2-ジクロロ酢酸、2-
30
ヒドロキシエタンスルホン酸、2-オキシグルタル酸、4-アセトアミド安息香酸、4-アミノサリチル酸、酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸(L)、アスパラギン酸(L)、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳酸(+)、カンフル-10-スルホン酸(+)、カプリン酸(デカン酸)、カプロン酸(ヘキサン酸)、カプリル酸(オクタン酸)、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸(D)、グルコン酸(D)、グルクロン酸(D)、グルタミン酸、グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸(DL)、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マ
40
レイン酸、リンゴ酸(-L)、マロン酸、マンデル酸(DL)、メタンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ニコチン酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸(-L)、サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸(+L)、チオシアン酸、トルエンスルホン酸(p)、および、ウンデシレン酸を含む。

【0339】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、塩化物塩、硫酸塩、臭化物塩、メシレート塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩として調製される。

【0340】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、式(I)の化合物を塩基と反応させることにより得られる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は酸性であり、塩基と反応させる。こうした状況では、式(I)の化合物の酸性プロトンは、金属イオン、
50
例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、またはアルミニ

ウムのイオンと取り替えられる。場合によっては、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、メグルミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミンなどの有機塩基と協働する。他の場合では、本明細書に記載される化合物は、アルギニン、リジンなどのアミノ酸とともに塩を形成する。酸性プロトンを含む化合物とともに塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基は、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、N-メチルグルカミン塩、またはアンモニウム塩として調製される。

10

【0341】

薬学的に許容可能な塩に対する言及は、溶媒付加形態を含むことを理解されたい。いくつかの実施形態では、溶媒和物は溶媒の化学量論または非化学量論のいずれかを含み、水、エタノールなどのような薬学的に許容可能な溶媒を用いる結晶化のプロセスの間に形成される。水和物は溶媒が水である場合に形成され、または、アルコールは溶媒がアルコールである場合に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間に都合よく調製されるか、または形成される。加えて、本明細書で提供される化合物は、任意選択で、溶媒和形態と同様に非溶媒和形態で存在する。

【0342】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物の有機ラジカル（例えば、アルキル基、芳香環）の部位は重水素化される。

20

【0343】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は1つ以上の立体中心を有し、各立体中心はRまたはSの配置のいずれかで独立して存在する。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、R配置で存在する。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、S配置で存在する。本明細書で提示される化合物は、すべてのジアステレオマー形態、個々のエナンチオマー形態、アトロブ異性体形態、およびエピマー形態と、これらの適切な混合物を含む。本明細書で提供される化合物と方法は、すべてのシス（*cis*）、トランス（*trans*）、*syn*、*anti*、*entgegen*（*E*）、および*zusammen*（*Z*）の異性体と、これらの適切な混合物を含む。

30

【0344】

個々の立体異性体は、立体選択的な合成および／もしくはキラルクロマトグラフィーカラムによる立体異性体の分離、または、非キラルもしくはキラルクロマトグラフィーカラムによるジアステレオマーの分離、または、適切な溶媒もしくは溶媒の混合物中での結晶化および再結晶化などの方法によって、必要に応じて得られる。特定の実施形態では、式（I）の化合物は、一対のジアステレオマー異性体化合物／塩を形成するために光学的に活性な分割剤に化合物のラセミ混合物を反応させ、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋な個々のエナンチオマーを回収することにより、その個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、個々のエナンチオマーの分割は、本明細書に記載される化合物の共有結合のジアステレオマー誘導体を用いて実行される。別の実施形態では、ジアステレオマーは溶解度の差に基づいて分離／分割技術によって分離される。他の実施形態では、立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって、またはジアステレオマー塩の形成と再結晶化による分離とによって、またはクロマトグラフィーによって、またはこれらの任意の組合せによって行われる。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981. いくつかの実施形態では、立体異性体は、立体選択的な合成によって得られる。

40

【0345】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物はプロドラッグとして調製され

50

る。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物に変換される薬剤を指す。プロドラッグは、状況によっては、親薬物よりも投与が容易であるため、しばしば有用である。プロドラッグは、例えば、経口投与により生物学的に利用可能であるが、親薬物はそのようではない。さらにまたは代替的に、プロドラッグは親薬物よりも医薬組成物中での溶解度が改善されている。いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計は有効な水溶性を増加させる。プロドラッグの設計については、例えば、以下を参照されたい、Bundgaard, A. E. d., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; and Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38、これらはそれぞれ引用によって本明細書に組み込まれる。

【0346】

本明細書で開示される化合物の「代謝物」は、化合物が代謝される際に形成されるその化合物の誘導体である。用語「代謝される (metabolized)」は、本明細書で使用されるように、有機体によって特定の物質が変化するプロセス（限定されないが、加水分解反応および酵素によって触媒される反応を含む）の合計を指す。したがって、酵素は、化合物への具体的な構造的変化をもたらす。例えば、シトクロム P450 は、様々な酸化反応および還元反応を触媒する一方で、ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、および遊離スルフィド基への活性化グルクロン酸分子の移動を触媒する。本明細書で開示される化合物の代謝物は、宿主への化合物の投与と宿主からの組織サンプルの解析、または肝細胞を用いた化合物のインビトロでのインキュベーションとその結果生じる化合物の解析のいずれかによって任意選択で特定される。

【0347】

医薬組成物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、医薬組成物へ製剤化される。医薬組成物は、薬学的に使用される調製物への活性化合物の処理を促進する1つ以上の薬学的に許容可能な不活性成分を使用して、従来の方法で製剤化される。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の要約は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975、Lieberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980、および、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) 中に記載され、これらは、そのような開示のために引用によって本明細書に組み込まれる。

【0348】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、単独で、または、医薬組成物中で、薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤と組み合わせて、投与される。本明細書に記載される化合物および組成物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする方法によって達成され得る。これらの方法は、限定されないが、（経口経路を含む）経腸経路、および（注射または注入、および皮下経路を含む）非経口経路を介した送達を

含む。

【0349】

いくつかの実施形態では、経口投与に適した医薬組成物は、それぞれがあらかじめ決められた量の有効成分を含む、カプセル、カシエ剤、または錠剤などの分散単位として、粉末または顆粒として、水性の液体または非水性の液体中の溶液または懸濁液として、あるいは、水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンとして提示される。

【0350】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、例えば、ボラス注射または持続注入などの注射による非経口投与のために製剤化される。注射用の製剤は、追加の保存剤とともに、単位剤形、例えば、アンプルで、または複数回投与用容器中で提示されてもよい。組成物は、油性または水性のビヒクル中で懸濁液、溶液、またはエマルジョンなどの形態をとってもよく、懸濁化剤、安定化剤、および／または分散剤などの調合剤を含有し得る。組成物は、単位投与用または複数回投与用の容器、例えば、密封したアンプルおよびバイアル中で提示されてもよく、粉末形態で保存することもできれば、使用の直前に無菌の液体担体、例えば、生理食塩水または発熱性物質を含まない滅菌水の添加しか必要としないフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存することもできる。

10

【0351】

処置方法

いくつかの実施形態では、方法は、治療有効量の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、医薬組成物で投与される。いくつかの実施形態では、対象は癌を有する。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍または血液癌である。いくつかの実施形態では、対象は非癌性腫瘍を有する。いくつかの実施形態では、対象は腺腫を有する。

20

【0352】

実施形態では、処置は、対象の腫瘍の増殖の低減または阻害、転移性病変の数または大きさの低減、腫瘍負荷の低減、原発性腫瘍負荷の低減、侵襲性の低減、生存時間の延長、または生活の質の維持もしくは改善、またはこれらの組合せに充分である。

【0353】

いくつかの実施形態では、本明細書には、腫瘍細胞を死滅させるための方法が提供され、該方法は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と腫瘍細胞を接触させる工程を含む。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、天然の放射性崩壊によっていくつかの α 粒子を放出する。いくつかの実施形態では、放出された α 粒子は、腫瘍細胞を死滅させるのに充分である。いくつかの実施形態では、放出された α 粒子は、細胞増殖を停止させるのに充分である。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は悪性腫瘍細胞である。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は良性腫瘍細胞である。いくつかの実施形態では、方法は、 β 粒子放出放射性核種で腫瘍細胞を死滅させる工程を含む。いくつかの実施形態では、方法は、アルファ粒子放出放射性核種で腫瘍細胞を死滅させる工程を含む。いくつかの実施形態では、方法は、ガンマ粒子放出放射性核種で腫瘍細胞を死滅させる工程を含む。

30

40

【0354】

一態様では、癌を処置するための方法および組成物が本明細書で提供される。癌は、例えば、胃腸癌（例えば、胃癌、食道癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腸癌、肛門癌、肝臓癌、胆嚢癌、または結腸癌）、肺癌、甲状腺癌、皮膚癌（例えば、黒色腫）、口腔癌、尿路癌（例えば、膀胱癌または腎臓癌）、血液癌（例えば、骨髄腫または白血病）または前立腺癌などの転移を含む組織および臓器の発癌を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、有効量の本明細書に開示される非ペプチド標的治療化合物を対象に投与することによって、それを必要とする対象において胃腸癌を処置するための方法および組成物を提供する。本開示の方法に従って処置することができる胃腸癌の非限定的な例としては、胃癌、食道癌、膵臓癌、肺癌（小細胞肺癌および／または非小細胞肺癌）、結腸直腸癌、腸癌、肛門癌

50

、肝臓癌、胆嚢癌、または結腸癌が挙げられる。いくつかの実施形態では、癌はホジキンリンパ腫またはB細胞リンパ腫である。

【0355】

一態様では、腺腫を処置するための方法および組成物が本明細書で提供される。

【0356】

一態様では、ペプチドホルモンGタンパク質共役受容体発現癌を処置するための方法および組成物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、処置されるペプチドホルモンGタンパク質共役受容体発現癌は、結腸直腸癌、胃癌、小腸癌、または食道癌などの胃腸起源の原発性または転移性癌である。いくつかの実施形態では、処置されるペプチドホルモンGタンパク質共役受容体発現癌は、原発性または転移性膵臓癌である。いくつかの実施形態では、処置されるペプチドホルモンGタンパク質共役受容体発現癌は、原発性または転移性肺癌、例えば、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、または腺癌である。いくつかの実施形態では、処置されるペプチドホルモンGタンパク質共役受容体発現癌は、平滑筋肉腫または横紋筋肉腫などの肉腫である。いくつかの実施形態では、処置されるペプチドホルモンGタンパク質共役受容体発現癌は、原発性または転移性神経外胚葉性腫瘍、例えば、無毛染色体性細胞腫または傍神経節腫である。いくつかの実施形態では、ペプチドホルモンGタンパク質共役受容体発現癌は、原発性もしくは転移性の気管支肺腫瘍または胃腸神経内分泌腫瘍である。いくつかの実施形態では、癌は、大腸癌である。

【0357】

一態様では、1つ以上のペプチドホルモンGタンパク質共役受容体を過剰発現する哺乳動物の組織または器官を同定する方法が本明細書で提供され、該方法は、

(i) 本明細書に開示される非ペプチド標的治療化合物を哺乳動物に投与する工程、および

(ii) 哺乳動物に対して陽電子放出断層撮影 (PET) 分析を実施する工程を含む。

【0358】

いくつかの実施形態では、哺乳動物は、癌と診断された。

【0359】

別の態様では、哺乳動物における癌を処置する方法であって、癌の処置を必要とする哺乳動物に、本明細書に開示される非ペプチド標的治療化合物を投与する工程を含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、癌は、1つ以上のペプチドホルモンGタンパク質共役受容体を発現する。いくつかの実施形態では、癌は、ペプチドホルモンGタンパク質共役受容体陽性癌を含む。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、癌は肉腫、癌腫、またはリンパ腫を含む。いくつかの実施形態では、癌は、神経内分泌腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、癌は、インスリノーマを含む。いくつかの実施形態では、癌は、ペプチドホルモンGタンパク質共役受容体陽性 (例えば、ソマトスタチン受容体陽性) 胃腸膵臓神経内分泌腫瘍 (GEP-NET) を含む。

【0360】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式 (I) の化合物は、対象のインビボイメージングのための方法において使用される。いくつかの実施形態では、該方法は、

(i) 哺乳動物に式 (I) の化合物を投与する工程、

(ii) イメージングされる組織または細胞部位に化合物が蓄積するのに十分な時間待機する工程、および

(iii) 非侵襲的イメージング技術を用いて細胞または組織をイメージングする工程を含む。

【0361】

いくつかの実施形態では、非侵襲的イメージング技術は、陽電子放出断層撮影 (PET) 分析である。いくつかの実施形態では、非侵襲的イメージング技術は、陽電子放出断層撮影撮像、またはコンピュータ断層撮影撮像を伴う陽電子放出断層撮影、および磁気共鳴

10

20

30

40

50

撮像を伴う陽電子放出断層撮影から選択される。

【0362】

投薬方法と処置レジメン

一実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物における腫瘍の処置のための薬剤の調製に使用される。そのような処置を必要としている哺乳動物において本明細書に記載される疾患または疾病のいずれかを処置するための方法は、少なくとも1つの式（I）の化合物、あるいは薬学的に許容可能な塩、活性代謝物質、プロドラッグ、またはその薬学的に許容可能な溶媒和物を含む医薬組成物を、治療有効量で、哺乳動物に投与する工程を含む。

【0363】

特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物を含有する組成物は、診断的および／または治療的な処置のために投与される。

【0364】

こうした量に相当する所定の薬剤の量は、処置される、特定の複合体、特定の癌または腫瘍（およびその重症度）、処置を必要とする対象または宿主の同一性（例えば、体重、性別）などの要因に依存して変わるが、それにもかかわらず、例えば、投与されている特定の複合体、投与経路、処置されている疾病、および処置されている被検体または宿主を含む症例の周囲の特定の環境によって決定される。最適な用量は一般に実験モデルおよび／または臨床試験を使用して決定される。最適な用量は対象の体型、体重、または血液量に依存して変わる。

【0365】

こうした処置レジメンの毒性と治療の有効性は、限定されないが、LD₅₀とED₅₀の決定を含む、細胞培養または実験動物における標準的な製薬手順によって決定される。毒性と治療効果との間の用量比が治療指数であり、これは、LD₅₀とED₅₀との間の比率として表される。特定の実施形態では、細胞培養アッセイと動物研究から得られたデータは、ヒトを含む哺乳動物で使用するための治療上有効な毎日の投与量範囲、および／または治療上有効な単位投与量の策定の際に使用される。

【0366】

投与される複合体またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および／または医薬組成物の量は、特定の対象の治療有効用量を送達するのに充分であり得る。いくつかの実施形態では、複合体の投与量は、約0.1 μg～約50 mg/kg体重、1 μg～約50 mg/kg体重、または約0.1～約10 mg/kg体重である。治療有効な投与量は、医師の裁量で決定することもできる。単なる例として、本明細書に記載の疾患を処置する方法のための本明細書に記載の複合体またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の用量は、用量当たり約0.001 mg/kg～約1 mg/kg対象の体重である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法のための本明細書に記載の複合体またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の用量は、処置される対象に対する用量当たり約0.001 mg～約1000 mgである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、約0.01 mg～約500 mg、約0.01 mg～約100 mg、または約0.01 mg～約50 mgの投与量で対象に投与される。

【0367】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、約0.01 ピコモル～約1 モル、約0.1 ピコモル～約0.1 モル、約1 ナノモル～約0.1 モル、または約0.01 マイクロモル～約0.1 ミリモルの投与量で対象に投与される。

【0368】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、約0.01 Gbq～約1000 Gbq、約0.5 Gbq～約100 Gbq、または約1 Gbq～約50 Gbqの投与量で対象に投与される。

10

20

30

40

50

はヘキシルが挙げられる。

【0377】

「アルキレン」基は、二価アルキルラジカルを指す。上記の一価アルキル基のいずれかがアルキルからの第2の水素原子の除去によるアルキレンであってもよい。いくつかの実施形態では、アルキレンは、 C_1-C_6 アルキレンである。他の実施形態では、アルキレンは C_1-C_4 アルキレンである。典型的なアルキレン基としては、限定されないが、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ などが挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキレンは $-CH_2-$ である。

【0378】

「アルコキシ」基は（アルキル） $O-$ 基を指し、アルキルは本明細書で定義される通りである。

10

【0379】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素炭素二重結合が存在するアルキル基の一種を指す。一実施形態では、アルケニル基は、式 $-C(R)=CR_2$ を有し、 R はアルケニル基の残りの部分を指し、それは同じこともあれば、異なることもある。いくつかの実施形態では、 R は H またはアルキルである。いくつかの実施形態では、アルケニルは、エテニル（すなわち、ビニル）、プロペニル（すなわち、アリル）、ブテニル、ペンテニル、ペンタジエニルなどから選択される。アルケニル基の非限定的な例としては、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-C(CH_3)=CHCH_3$ 、および $-CH_2CH=CH_2$ が挙げられる。

20

【0380】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素炭素三重結合が存在するアルキル基の一種を指す。一実施形態では、アルケニル基は式 $-C\equiv C-R$ を有し、 R はアルキニル基の残りの部分を指す。いくつかの実施形態では、 R は H またはアルキルである。いくつかの実施形態では、アルキニルは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどから選択される。アルキニル基の非限定的な例としては、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_3$ 、および $-CH_2C\equiv CH$ が挙げられる。

【0381】

用語「ヘテロアルキル」は、アルキルの1つ以上の骨格原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N(アルキル)-$ 、硫黄、またはこれらの組合せから選択されるアルキル基を指す。ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りに結合している。一態様では、ヘテロアルキルは C_1-C_6 ヘテロアルキルである。

30

【0382】

用語「炭素環式」または「炭素環」は、環の骨格を形成する原子がすべて炭素原子である、環または環系を指す。したがって、上記用語は、環骨格が炭素とは異なる少なくとも1つの原子を含有している「複素環式」環または「複素環」と、炭素環式とを区別している。いくつかの実施形態では、二環式の炭素環の2つの環の少なくとも1つは、芳香族である。いくつかの実施形態では、二環式の炭素環の両方の環は、芳香族である。炭素環はアリールおよびシクロアルキルを含む。

【0383】

本明細書で使用されるように、用語「アリール」は、環を形成する原子がそれぞれ炭素原子である、芳香族環を指す。一態様では、アリールは、フェニルまたはナフチルである。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。いくつかの実施形態では、アリールは、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、またはテトラヒドロナフチルである。いくつかの実施形態では、アリールは C_6-C_{10} アリールである。構造によっては、アリール基はモノラジカルまたはジラジカル（つまり、アリーレン基）である。

40

【0384】

用語「シクロアルキル」は、単環式または多環式の脂肪族の非芳香族ラジカルを指し、環を形成する原子（つまり、骨格原子）はそれぞれ炭素原子である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、スピロ環状化合物または架橋化合物である。いくつかの実施形

50

態では、シクロアルキルは、任意選択で芳香環で縮合され、結合点は、芳香環炭素原子ではない炭素にある。シクロアルキル基は、3～10個の環原子を有する基を含む。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、スピロ〔2.2〕ペンチル、ノルボルニル、およびビスシクロ (bicyclic)〔1.1.1〕ペンチルから選択される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、C₃–C₆シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、C₃–C₄シクロアルキルである。

【0385】

用語「ハロ」または代替的に「ハロゲン」もしくは「ハロゲン化物」は、フルオロ、クロロ、ブromo、またはヨードを意味する。いくつかの実施形態では、ハロはフルオロ、クロロ、またはブromoである。

【0386】

用語「フルオロアルキル」は、1つ以上の水素原子がフッ素原子と取り替えられるアルキルを指す。一態様では、フルオロアルキルは、C₁–C₆フルオロアルキルである。

【0387】

用語「複素環」または「複素環式」は、環に1～4個のヘテロ原子を含有している芳香族複素環 (ヘテロアリアルとしても知られている) およびヘテロシクロアルキル環を指し、ここで、環の各ヘテロ原子はO、S、およびNから選択され、各複素環式基は、その環系中に3～10個の原子を有し、ただし、どの環も2つの隣接するOまたはS原子を含有していないものとする。非芳香族複素環式基群 (ヘテロシクロアルキルとしても知られている) は、その環系に3～10個の原子を有する環を含み、芳香族複素環式基は、その環系に5～10個の原子を有する環を複素環基含む。複素環式基はベンゾ縮合環系を含む。非芳香族複素環式基群の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピロリン-2-イル、ピロリン-3-イル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビスシクロ〔3.1.0〕ヘキサニル、3-アザビスシクロ〔4.1.0〕ヘプタニル、3H-インドリル、インドリン-2-オニル、イソインドリン-1-オニル、イソインドリン-1, 3-ジオニル, 3, 4-ジヒドロイソキノリン-1 (2H)-オニル、3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オニル、イソインドリン-1, 3-ジチオニル、ベンゾ〔d〕オキサゾール-2 (3H)-オニル、1H-ベンゾ〔d〕イミダゾール-2 (3H)-オニル、ベンゾ〔d〕チアゾール-2 (3H)-オニル、およびキノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。前述の基は、可能であれば、C結合される (もしくはC連結される) か、またはN結合される。例えば、ピロールに由来する基は、ピロール-1-イル (N結合された) またはピロール-3-イル (C結合された) を含む。さらに、イミダゾールに由来する基は、イミダゾール-1-イルもしくはイミダゾール-3-イル (両方ともN結合された)、または、イミダゾール-2-イル、イミダゾー

10

20

30

40

50

ル-4-イル、もしくはイミダゾール-5-イル（すべてC結合された）を含む。複素環式基はベンゾ縮合環系を含む。非芳香族複素環は、1つまたは2つのオキソ（=O）部分、例えば、ピロリジン-2-オンで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、二環式の複素環の2つの環の少なくとも1つは芳香族である。いくつかの実施形態では、二環式の複素環の両方の環は芳香族である。

【0388】

用語「ヘテロアリアル」または代替的に「ヘテロ芳香族」は、窒素、酸素、および硫黄から選択された1つ以上の環ヘテロ原子を含むアリアル基を指す。ヘテロアリアル基の例示的な例は、単環式ヘテロアリアルおよび二環式ヘテロアリアルを含む。単環式ヘテロアリアルは、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジニル、およびフラザニルを含む。単環式ヘテロアリアルは、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、およびプテリジンを含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に0~4個のN原子を含有している。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に1~4個のN原子を含有している。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に0~4個のN原子、0~1個のO原子、および0~1個のS原子を含有している。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に1~4個のN原子、0~1個のO原子、および0~1個のS原子を含有している。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルはC₁-C₉ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、単環式のヘテロアリアルはC₁-C₅ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、単環式のヘテロアリアルは5員または6員のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、二環式のヘテロアリアルはC₆-C₉ヘテロアリアルである。

【0389】

「ヘテロシクロアルキル」基は、窒素、酸素、および硫黄から選択された少なくとも1つのヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルはアリアルまたはヘテロアリアルで縮合される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキサゾリジノニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジン-2-オニル、ピロリジン-2,5-ジチオニル、ピロリジン-2,5-ジオニル、ピロリジノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン-2-オニル、またはチアゾリジン-2-オニルである。一態様では、ヘテロシクロアルキルはC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキルである。別の態様では、ヘテロシクロアルキルはC₄-C₁₀ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは単環式または二環式である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは単環式であり、3、4、5、6、7、または8員の環である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは単環式であり、3、4、5、または6員の環である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは単環式であり、3または4員の環である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環に0~2個のN原子を含有している。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環に0~2個のN原子、0~2個のO原子、および0~1個のS原子を含有している。

【0390】

「結合」または「単結合」という用語は、結合によって連結された原子がより大きな下部構造の一部であると考えられるときの2つの原子間または2つの部分間の化学結合を指す。一態様では、本明細書に記載される基が単結合であるとき、参照された基は存在せず、それによって、残りの特定された基の間での結合の形成が可能になる。

【0391】

「部分」という用語は、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学部分は、分

10

20

30

40

50

子に埋め込まれた、または分子に付加された化学物質と認識されることが多い。

【0392】

「任意選択で置換された」または「置換された」という用語は、参照された基がハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ （アルキル）、 $-N$ （アルキル）₂、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ （アルキル）、 $-C(=O)N$ （アルキル）₂、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH$ （アルキル）、 $-S(=O)_2N$ （アルキル）₂、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、およびアリールスルホンから個々にかつ独立して選択される1つ以上の追加の基によって任意選択で置換されることを意味する。他のいくつかの実施形態では、任意選択の置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_4$ アルキル)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_4$ アルキル)、 $-C(=O)N(C_1-C_4$ アルキル）₂、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH(C_1-C_4$ アルキル)、 $-S(=O)_2N(C_1-C_4$ アルキル）₂、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 ヘテロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、 $-SC_1-C_4$ アルキル、 $-S(=O)C_1-C_4$ アルキル、および $-S(=O)_2C_1-C_4$ アルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、任意選択の置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、および $-OCF_3$ から独立して選択される。いくつかの実施形態では、置換された基は、前述の基の1つまたは2つで置換される。いくつかの実施形態では、脂肪族炭素原子（非環式または環式）上の任意選択の置換基は、オキソ（ $=O$ ）を含む。

【0393】

本明細書で使用されるような「調節する（modulate）」という用語は、ほんの一例として、標的の活性を増強する、標的の活性を阻害する、標的の活性を制限する、または標的の活性を拡大することを含んで、標的の活性を変更するように、直接的または間接的に標的と相互作用することを意味する。

【0394】

本明細書で使用されるような「モジュレーター」という用語は、直接的または間接的に標的と相互作用する分子を指す。相互作用は、限定されないが、アゴニスト、部分アゴニスト、インバースアゴニスト、アンタゴニスト、分解剤（degrader）、またはこれらの組合せの相互作用を含む。いくつかの実施形態では、モジュレーターはアゴニストである。

【0395】

本明細書で使用されるように、「投与する（administer）」、「投与すること（administering）」、「投与（administration）」などの用語は、生物学的作用の望ましい部位への化合物または組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法は、限定されないが、経口経路、十二指腸内経路、非経口注入（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内、または点滴を含む）、局所投与、および直腸を含む。当業者は、本明細書に記載される化合物および方法を用いて使用され得る投与技術に精通している。

【0396】

「同時投与」などの用語は、本明細書で使用されるように、一人の患者に対する選択された治療剤の投与を包含することを意味しており、同じもしくは異なる投与経路によって、または同じもしくは異なる時間に、治療剤が投与される治療レジメンを含むことを意図している。

【0397】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、本明細書で使用されるように、処置さ

れている疾患または疾病の症状の1つ以上をある程度まで軽減する、投与されている薬剤または化合物の十分な量を指す。結果は、疾患の徴候、症状、もしくは原因の減少および／または緩和、もしくは生体系の他の所望の変化を含む。例えば、治療用途のための「有効量」は、疾患症状を臨床的に有意に減少させるために必要とされる、本明細書に開示されるような化合物を含む組成物の量である。個々のケースでの適切な「有効」量は、用量漸増試験などの技術を使用して任意選択で決定される。

【0398】

「増強する (enhance)」または「増強すること (enhancing)」という用語は、本明細書で使用されるように、効力または持続時間のいずれかにおいて所望の効果を増加または延長させることを意味する。したがって、治療剤の効果を増強することに関して、「増強する」という用語は、効力または持続時間のいずれかにおいて、系に対する他の治療剤の効果を増加または延長させる能力を指す。本明細書で使用されるような「増強有効量」は、望ましい系において別の治療剤の効果を増強するのに十分な量を指す。

10

【0399】

本明細書で使用されるような「薬学的な組合せ (pharmaceutical combination)」という用語は、1つを超える有効成分の混合または併用に起因し、かつ、有効成分の固定したおよび固定していない組合せを含む生成物を意味する。「固定した組合せ」という用語は、有効成分、例えば、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および助剤が、単一の実体または用量の形態で同時に患者に両方とも投与されることを意味する。「固定していない組合せ」という用語は、有効成分、例えば、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および助剤が、具体的な干渉する時間制限なしで、同時に、同時発生的に、または連続して、別々の実体として患者に投与され、ここで、そのような投与は、患者の身体に有効レベルの2つの化合物を提供する。後者の用語はカクテル療法、例えば、3つ以上の有効成分の投与にも当てはまる。

20

【0400】

「製品」および「キット」という用語は、同義語として使用される。

【0401】

「対象」または「患者」という用語は、哺乳動物を包含する。哺乳動物の例は、限定されないが、以下の哺乳動物のクラスのメンバー：ヒト、チンパンジーなどのヒト以外の霊長類、ならびに他の類人猿およびサル種；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物；ラット、マウス、およびモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物を含む。一態様では、哺乳動物はヒトである。

30

【0402】

「処置する」、「処置すること」、または「処置」という用語は、本明細書で使用されるように、疾患または疾病の少なくとも1つの症状を緩和するか、軽減するか、あるいは改善すること、追加の症状を防ぐこと、疾患または疾病を阻害すること、例えば、疾患または疾病の進行を抑えること、疾患または疾病を軽減すること、疾患または疾病の退行を引き起こすこと、疾患または疾病によって引き起こされた状態を軽減すること、あるいは疾患または疾病の症状を予防的におよび／または治療的に止めることを含む。

40

略語：

Pd (DTBPF) Cl₂：

[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)；

HATU：

1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート；

TFA：

トリフルオロ酢酸；

TEA：

50

トリエチルアミン；
D I E A または D I P E A ；
N ， N - ジイソプロピルエチルアミン；
P r e p - H P L C ；
分取高速液体クロマトグラフィー；
L C M S ；
液体クロマトグラフィー＊質量分析法；
M S ；
質量分析法；
H C l ；
塩酸または塩酸塩；
M e C N あるいは C H ₃ C N または A C N ；
アセトニトリル；
H ₂ O ；
水；
D M S O ；
ジメチルスルホキシド；
D M F ；
ジメチルホルムアミド；
D C M ；
ジクロロメタン；
P E ；
石油エーテル；
r t ；
室温；
h r s ；
時間；
h または h r ；
時間；
m i n ；
分 m g ；
ミリグラム；
m L ；
ミリリットル；
E q ；
当量；
m m o l ；
ミリモル；
m o l ；
モル；
N a ₂ C O ₃ ；
炭酸ナトリウム；
K ₂ C O ₃ ；
炭酸カリウム；
N a ₂ S O ₄ ；
硫酸ナトリウム；
ブライン（B r i n e ） ；
飽和 N a C l 溶液。
【実施例】
【0403】

10

20

30

40

50

以下の実施例は、例示目的のためのみに提供され、本明細書で提供される請求項の範囲を制限するものではない。

【0404】

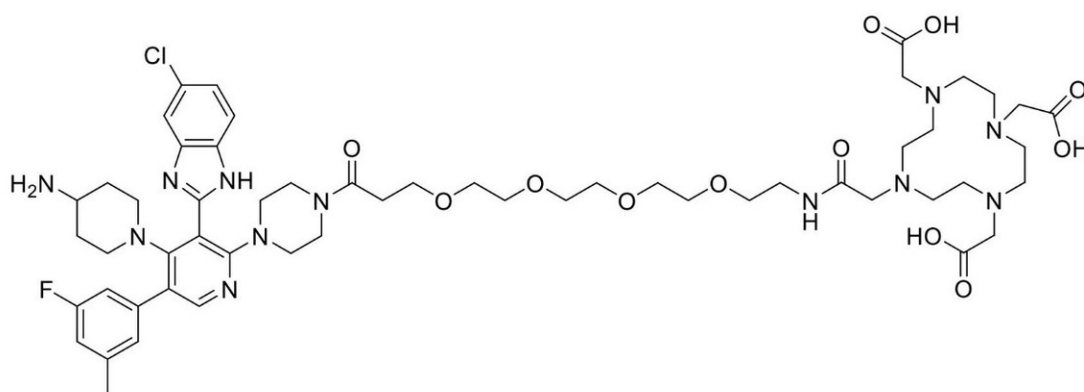
化合物の合成

実施例1：2-（4- { [（15- {4- [4-（4-アミノピペリジン-1-イル）-3-（5-クロロ-1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} -15-オキソ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-1-イル）カルバモイル] メチル} -7, 10-ビス（カルボキシメチル）-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-イル）酢酸（化合物1）

10

【0405】

【化80】



20

工程-1：2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11, 14, 17-ペンタオキサ-5-アザイコサン-20-オール酸（91mg、1Eq、0.25mmol）のDMF（2mL）溶液に、HATU（0.14g、1.5Eq、0.38mmol）、DIPEA（97mg、0.13mL、3Eq、0.75mmol）およびベンジル（1-（3-（5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）-2-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-4-イル）ピペリジン-4-イル）カルバメート（0.16g、1Eq、0.25mmol）を添加した。得られた混合物を周囲温度で0.5時間攪拌した。反応粗製物を、MeCN（0.1%TFA）／水（0.1%TFA）（5～75%）で溶出するC18逆相クロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を合わせ、濃縮し、飽和NaHCO₃（3mL）で中和し、固体NaCl（5g）を添加し、酢酸エチル（2×20mL）で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ベンジル（1-（3-（5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（4-（2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11, 14, 17-ペンタオキサ-5-アザイコサン-20-オイル）ピペラジン-1-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）ピリジン-4-イル）ピペリジン-4-イル）カルバメートを透明油状物（202mg）として得た。MS（M+H）=1001.7。

30

40

【0406】

工程-2：ベンジル（1-（3-（5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（4-（2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11, 14, 17-ペンタオキサ-5-アザイコサン-20-オイル）ピペラジン-1-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）ピリジン-4-イル）ピペリジン-4-イル）カルバメート（202mg、1Eq、0.202mmol）のDCM（1.0mL）溶液に、TFA（921mg、622μL、40Eq、8.08mmol）を添加した。得られた混合物を周囲温度で1時間攪拌した。反応粗製物を濃縮し、MTBE（0.4mL）およびヘキサン（3mL）を添加して、所望の生成物を油状にした。上層をデカンターに移し、残り

50

の残渣を真空下で乾燥させて、2-(4, 7, 10-トリス(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1-イル)酢酸の粗TFA塩を得た。MS (M+H) = 901.5。

【0407】

工程-3: 2-(4, 7, 10-トリス(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1-イル)酢酸(0.11g、1Eq、0.20mmol)のDMF(1.0mL)溶液に、2-(3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(0.11g、1.5Eq、0.30mmol)、DIPEA(0.21g、0.28mL、8Eq、1.6mmol)およびベンジル(1-(2-(4-(1-アミノ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オイル)ピペラジン-1-イル)-3-(5-クロロ-1Hベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリジン-4-イル)ピペラジン-4-イル)カルバメート-2, 2, 2-トリフルオロアセトアルデヒド(1/1)(0.27g、73%Wt、0.99Eq、0.20mmol)を添加した。得られた混合物を周囲温度で0.5時間攪拌した。反応粗製物を、MeCN(0.1%TFA)/水(0.1%TFA)(5~55%)で溶出するC18逆相クロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を合わせ、飽和NaHCO₃(3mL)で中和し、固体NaCl(5g)を添加し、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製2-(4-{[(15-{4-[4-(4-アミノピペラジン)-1-イル]-3-(5-クロロ-1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-15-オキソ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-1-イル)カルバモイル]メチル}-7, 10-ビス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1-イル)酢酸を得た。MS (M+H) = 1456.3。Half MS (M+H) = 729.0。

【0408】

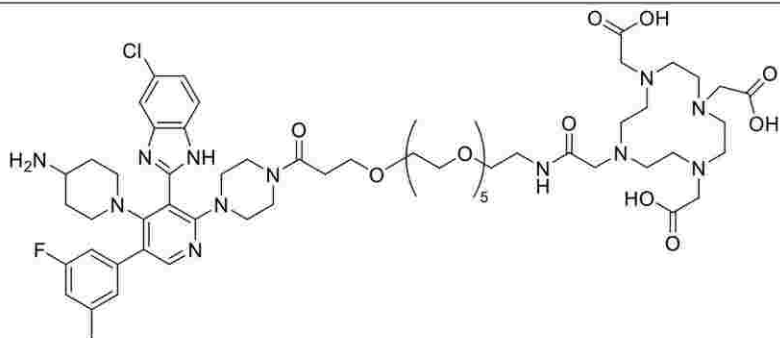
工程-4: トリ-tert-ブチル2, 2', 2''-(10-(18-(4-(4-(4-(4-(4-(ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ピペラジン-1-イル)-3-(5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2, 18-ジオキソ-6, 9, 12, 15-テトラオキサ-3-アザオクタデシル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7-トリイル)トリアセテート(145mg、1Eq、99.6μmol)のTFA(4g、3mL、4e+2Eq、4e+1mmol)溶液に、チオアニソール(0.2g、0.2mL、2e+1Eq、2mmol)を添加した。得られた混合物を50℃で1時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮して、大部分のTFAを除去した。ヘキサン(4mL)を添加し、上層をデカンターに移した。残りの残渣を濃縮してヘキサンを除去し、MeCN(0.1%TFA)/水(0.1%TFA)(5~35%)で溶出するC18逆相クロマトグラフィーによって精製した。純画分を真空乾燥して、2-(4-{[(15-{4-[4-(4-アミノピペラジン-1-イル)-3-(5-クロロ-1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-15-オキソ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-1-イル)カルバモイル]メチル}-7, 10-ビス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1-イル)酢酸(85mg)のTFA塩を得た。MS (M+H) = 1154.0。

【0409】

以下の化合物を、適切な置換試薬および基質を用いて、異なる工程で実施例1と同様に調製し、それらは、適切な試薬を用いた周知の化学的性質(chemistry)によるさらなる官能基修飾を必要とし得る。

【0410】

【表 2】

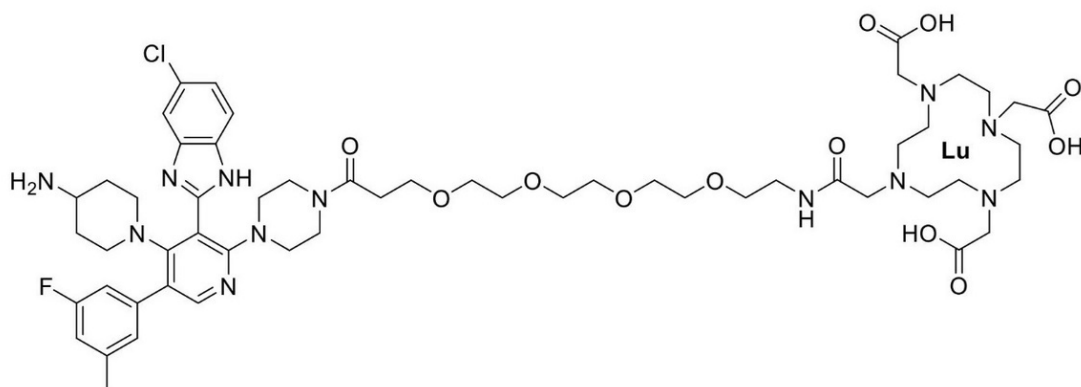
化合物 #		MS
4	 2-(4-[(21-{4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-3-(5-クロロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-21-オキソ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘネイコサン-1-イル)カルバモイル]メチル}-7,10-ビス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル)酢酸	(M+H) = 1241.7

【0411】

実施例 2：2-（4- { [（15- {4- [4-（4-アミノピペリジン-1-イル）-3-（5-クロロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-15-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-1-イル）カルバモイル]メチル}-7,10-ビス（カルボキシメチル）-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル）酢酸ルテチウム複合体（化合物 2）

【0412】

【化 8 1】



工程-1：1. 2, 2', 2''-（10-（18-（4-（4-（4-アミノピペリジン-1-イル）-3-（5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）-2,18-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザオクタデシル）-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリイル）三酢酸-2,2,2-トリフルオロアセトアルデヒド（1/2）（35mg、1Eq、51μmol）のMeCN（0.9mL）溶液に、水（0.5mL）、LuCl₃（15mg）、および飽和NaHCO₃溶液（0.05mL）を添加した。得られた混合物を80℃で1時間加熱した

）／水（０．１％ＴＦＡ）で溶出するＣ１８逆相クロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を合わせ、真空下で乾燥させて、粗製ベンジル（１－（２－（４－（１－アミノ－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オイル）ピペラジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２０５ｍｇ、２２７μｍｏｌ、７４．４％）をＴＦＡ塩として得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＝９０１．７。

【０４１６】

工程－３：２－（４，７，１０－トリス（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１－イル）酢酸のＤＭＦ（１．５ｍＬ）溶液に、２－（３Ｈ－[１，２，３]トリアゾロ[４，５－ｂ]ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（１１５．８ｍｇ、１．５Ｅｑ、３０４．７μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２１０．０ｍｇ、０．２８ｍＬ、８Ｅｑ、１．６２５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１０分間攪拌し、続いてベンジル（１－（２－（４－（１－アミノ－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オイル）ピペラジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメート－２，２，２－トリフルオロアセトアルデヒド（１／１）（２０３．０ｍｇ、１．０Ｅｑ、２０３．１μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で２時間攪拌した。反応粗製物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、濃縮して、粗製トリ－ｔｅｒｔ－ブチル２，２’，２”－（１０－（１８－（４－（４－（４－（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－２，１８－ジオキソ－６，９，１２，１５－テトラオキサ－３－アザオクタデシル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）トリアセテートを淡褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＝１４５７．５。

【０４１７】

工程－４：ＴＦＡ（２．２ｇ、１．５ｍＬ、９７Ｅｑ、２０ｍｍｏｌ）溶液に、粗製トリ－ｔｅｒｔ－ブチル２，２’，２”－（１０－（１８－（４－（４－（４－（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－２，１８－ジオキソ－６，９，１２，１５－テトラオキサ－３－アザオクタデシル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）トリアセテート（２９５．０ｍｇ、１Ｅｑ、２０２．６μｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を６０℃で１時間加熱した。反応粗製物を濃縮し、ＭｅＣＮ（０．１％ＴＦＡ）／水（０．１％ＴＦＡ）で溶出するＣ１８逆相クロマトグラフィーにより精製した。純画分を組み合わせることで、２，２’，２”－（１０－（１８－（４－（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－２，１８－ジオキソ－６，９，１２，１５－テトラオキサ－３－アザオクタデシル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸（１６０ｍｇ、１３９μｍｏｌ、６８．５％）のＴＦＡ塩を得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＝１１５４．４。

【０４１８】

工程５：２，２’，２”－（１０－（１８－（４－（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－２，１８－ジオキソ－６，９，１２，１５－テトラオキサ－３－アザオクタデシル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸のＴＦＡ塩（４５

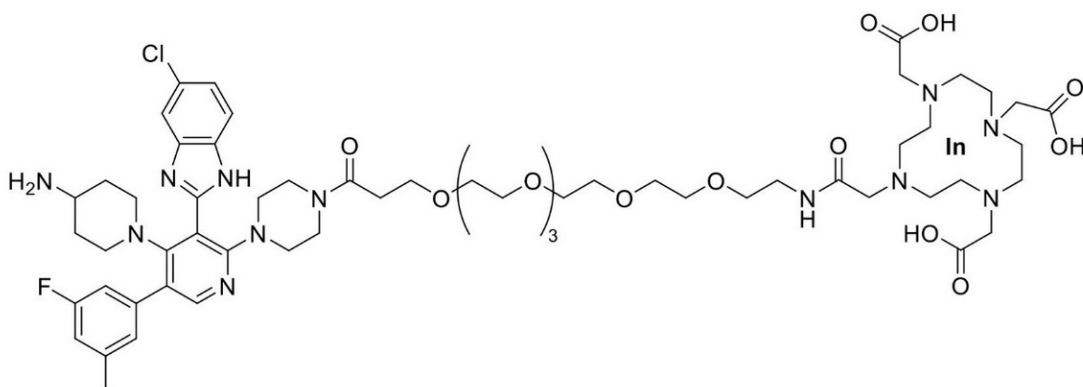
mg、1 Eq、33 μmol) を、重炭酸ナトリウム (28 mg、10 Eq、0.33 mmol)、塩化インジウム (III) (22 mg、3 Eq、0.10 mmol)、MeCN (0.3 mL)、および水 (0.3 mL) と組み合わせた。得られた混合物を 40°C で 3 時間攪拌した。反応粗製物を、MeCN (0.1% TFA) / 水 (0.1% TFA) で溶出する C18 逆相クロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を合わせ、乾燥させて、表題のインジウム複合体 (38.3 mg、26.2 μmol 、79%) を TFA 塩として得た。MS (M+H) = 1265.9。

【0419】

実施例 4：2- (4- { [(21- {4- [4- (4-アミノピペリジン-1-イル) - 3- (5-クロロ-1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-イル) - 5- (3-フルオロ-5-メチルフェニル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} - 21-オキソ-3, 6, 9, 12, 15, 18-ヘキサオキサヘネイコサン-1-イル) カルバモイル] メチル} - 7, 10-ビス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-イル) 酢酸インジウム複合体 (化合物 5)

【0420】

【化 83】



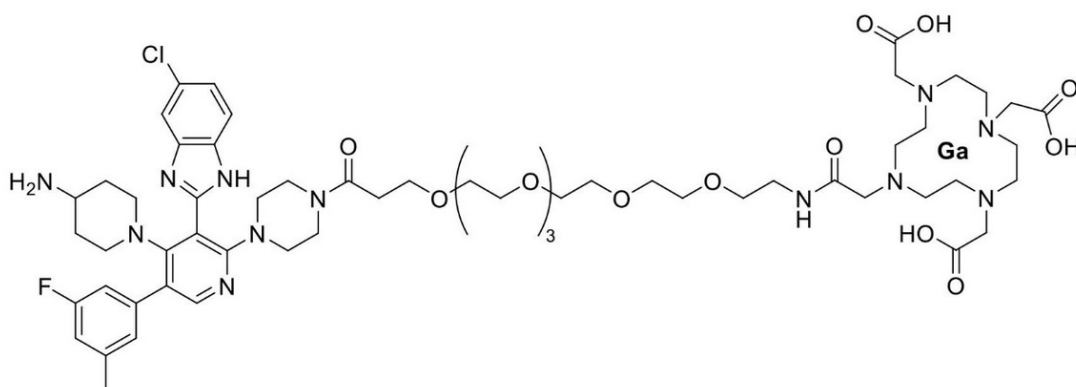
工程-1：8 mL フラスコに、2, 2', 2''- (10- (24- (4- (4- (4-アミノピペリジン-1-イル) - 3- (5-クロロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - 5- (3-フルオロ-5-メチルフェニル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) - 2, 24-ジオキソ-6, 9, 12, 15, 18, 21-ヘキサオキサ-3-アザテトラコシル) - 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリイル) 三酢酸 (40 mg、1 Eq、32 μmol)、三塩化インジウム (20 mg、5.8 μL 、2.8 Eq、90 μmol)、重炭酸ナトリウム (15 mg、6.9 μL 、5.5 Eq、0.18 mmol)、水 (0.25 mL)、およびアセトニトリル (0.5 mL) を添加した。得られた混合物を 80°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を DMSO (4 mL) で希釈し、濾過した。濾液を、以下の条件を使用する分取 HPLC によって精製した：カラム、SunFire Prep C18 OBD カラム、19 * 150 mm 5 μm 10 nm；移動相、水 (0.05% TFA) および ACN (30% ACN から 15 分で 75% まで)；総流量 20 mL / 分；検出器、UV 220 nm。これにより、表題のインジウム複合体の TFA 塩 (24.6 mg、15.6 μmol 、48%) を白色固体として得た。MS (M+H) = 1354.7, 1356.7。

【0421】

実施例 5：2- (4- { [(21- {4- [4- (4-アミノピペリジン-1-イル) - 3- (5-クロロ-1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-イル) - 5- (3-フルオロ-5-メチルフェニル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} - 21-オキソ-3, 6, 9, 12, 15, 18-ヘキサオキサヘネイコサン-1-イル) カルバモイル] メチル} - 7, 10-ビス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-イル) 酢酸ガリウム複合体 (化合物 6)

【 0 4 2 2 】

【 化 8 4 】



10

工程－１：８ｍＬフラスコに、２，２’，２’’－（１０－（２４－（４－（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２４－ジオキソ－６，９，１２，１５，１８，２１－ヘキサオキサ－３－アザテトラコシル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸（１０ｍｇ、１Ｅｑ、８．１μｍｏｌ）、塩化ガリウム（４ｍｇ、２μＬ、３Ｅｑ、０．０２ｍｍｏｌ）、重炭酸ナトリウム（４ｍｇ、６Ｅｑ、０．０５ｍｍｏｌ）、水（０．１５ｍＬ）、およびアセトニトリル（０．３ｍＬ）を添加した。得られた混合物を８０℃で２時間攪拌した。反応混合物をＤＭＳＯ（４ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を、以下の条件を使用する分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム、ＳｕｎＦｉｒｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤカラム、１９×１５０ｍｍ ５μｍ １０ｎｍ；移動相、水（０．０５％ＴＦＡ）およびＡＣＮ（３０％ＡＣＮから１５分で７５％まで）；総流量、２０ｍＬ／分；検出器、ＵＶ２２０ｎｍ。これにより、表題のガリウム複合体のＴＦＡ塩（６ｍｇ、４μｍｏｌ、５０％）を白色固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＝１３０９．３，１３１１．３。

20

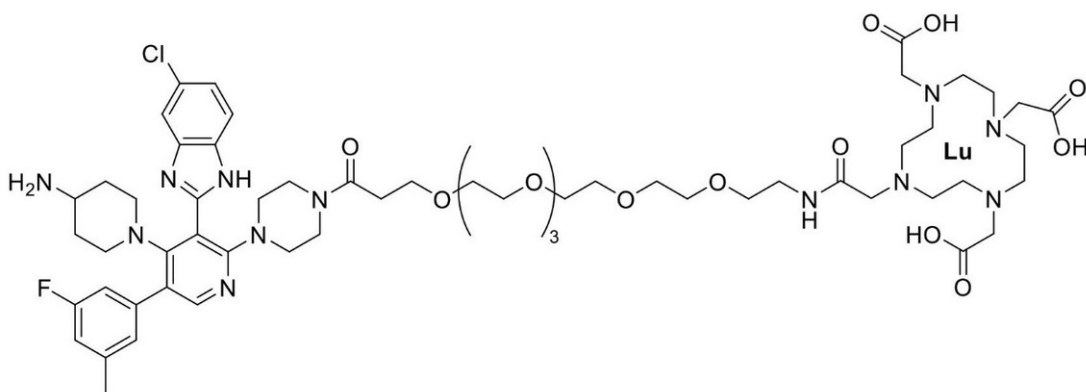
【 0 4 2 3 】

実施例６：２－（４－｛〔（２１－｛４－〔４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル〕ピペラジン－１－イル｝－２１－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘネイコサン－１－イル）カルバモイル〕メチル｝－７，１０－ビス（カルボキシメチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１－イル）酢酸ルテチウム複合体（化合物７）

30

【 0 4 2 4 】

【 化 8 5 】



40

工程－１：８ｍＬフラスコに、２，２’，２’’－（１０－（２４－（４－（４－アミノピ 50

ペリジン-1-イル)-3-(5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2,24-ジオキソ-6,9),12,15,18,21-ヘキサオキサ-3-アザテトラコシル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリイル)三酢酸(10mg、1Eq、8.1 μ mol)、塩化ルテチウム(III)(7mg、3Eq、0.02mmol)、重炭酸ナトリウム(5mg、7Eq、0.06mmol)、アセトニトリル(0.3mL)、および水(0.15mL)の混合物を加えた。混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物をDMSO(4mL)で希釈し、濾過し、濾液を、以下の条件を使用する分取HPLCによって精製した：カラム、SunFire Prep C18 OBDカラム、19*150mm 5 μ m 10nm；移動相、水(0.05%TFA)およびACN(30%ACNから15分で75%まで)；総流量20mL/分；検出器、UV220nm。これにより、表題のルテチウム複合体(2.5mg、1.5 μ mol、19%)を白色固体として得た。MS(M+H)=1414.8, 1416.8。

10

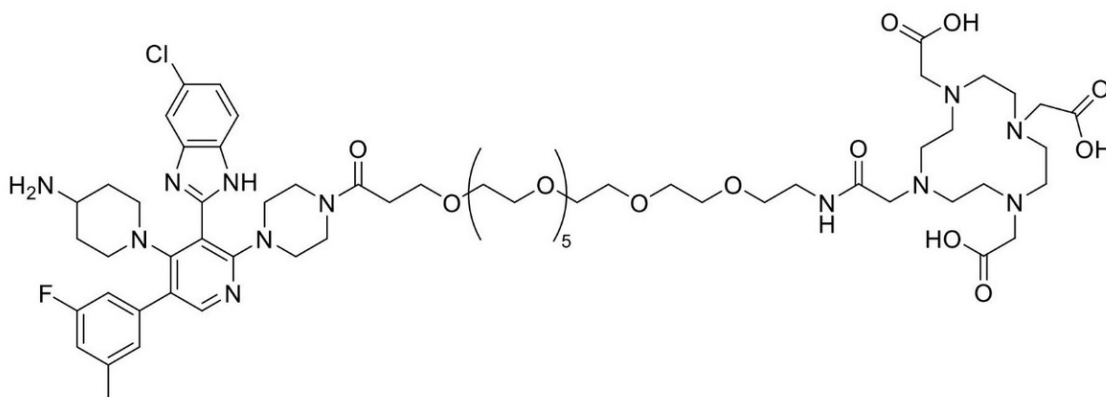
【0425】

実施例7：2-(7-{[(27-{4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-3-(5-クロロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-27-オキソ-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘプタコサン-1-イル)カルバモイル]メチル}-4,10-ビス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル)酢酸(化合物8)

20

【0426】

【化86】



30

工程-1：500mL丸底フラスコに、2,4-ジクロロニコチンアルデヒド(19g、1Eq、0.11mol)、tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート(22g、1.0Eq、0.11mol)、DIEA(14g、19mL、1.0Eq、0.11mol)、およびMeCN(200mL)を入れた。得られた混合物を25℃で1時間攪拌した。反応粗製物を水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(2×100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。残留残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1：2)で溶離した。これにより、tert-ブチル(1-(2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(20g、59mmol、55%)を黄色固体として得た。MS(M+H)=340.1, 342.1。

40

【0427】

工程-2：100mL丸底フラスコに、tert-ブチル(1-(5-ブロモ-2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(4g、1Eq、0.01mol)およびジオキサン中のHCl(45g、30mL、4M、le

50

+ 2 Eq、1.2 mol)を入れた。得られた反応混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、粗製4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-ブromo-2-クロロニコチンアルデヒド塩酸塩(2.8 g、7.9 mmol、80%)を淡黄色の固体として得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。MS (M+H)=318.0, 320.0。

【0428】

工程-3: 100 mL 丸底フラスコに、4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-ブromo-2-クロロニコチンアルデヒド塩酸塩(2.8 g、1 Eq、7.9 mmol)、K₂CO₃(5.4 g、5.0 Eq、39 mmol)、およびTHE(30 mL)を入れた。得られた混合物を25℃で攪拌し、続いてCbz-Cl(2.0 g、1.7 mL、1.5 Eq、12 mmol)を添加した。反応溶液を25℃でさらに2時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(1×50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。残りの残渣を、PE/EA(1:1)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。これによりベンジル(1-(5-ブromo-2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(3.5 g、7.0 mmol、88%、90%純度)を黄色固体として得た。MS (M+H)=452.1, 454.1。

【0429】

工程-4: 100 mL 丸底フラスコに、ベンジル(1-(5-ブromo-2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(3.5 g、1 Eq、7.7 mmol)、(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ボロン酸(1.1 g、0.92 Eq、7.1 mmol)、1, -ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド(280 mg、0.049 Eq、383 μmol)、K₃PO₄(4.9 g、3.0 Eq、23 mmol)、トルエン(175 mL)、および水(17.5 mL)の混合物を入れた。得られた混合物をN₂下において50℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残りの残渣を、PE/EA(1:1)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。これによりベンジル(1-(2-クロロ-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-ホルミルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(2.8 g、4.6 mmol、60%、80%純度)を黄色固体として得た。MS (M+H)=482.4, 484.4。

【0430】

工程5: 40 mL バイアルに、ベンジル(1-(2-クロロ-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-ホルミルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(600 mg、1 Eq、1.24 mmol)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(350 mg、1.51 Eq、1.88 mmol)、DIEA(483 mg、651 μL、3.00 Eq、3.74 mmol)、およびDMSO(6 mL)を入れた。得られた混合物を100℃で3時間攪拌した。反応粗製物を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、その後、濃縮した。残りの残渣を、PE/EA(1:1)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。これにより、tert-ブチル4-(4-(4-(ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-ホルミルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(400 mg、0.57 mmol、46%、90%純度)を黄色固体として得た。MS (M+H)=632.4。

【0431】

工程-6: 40 mL バイアルに、tert-ブチル 4-(4-(4-(ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-ホルミルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(

10

20

30

40

50

400 mg、1 Eq、633 μmol ）、4-クロロベンゼン-1, 2-ジアミン（180 mg、1.99 Eq、1.26 mmol）、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ （360 mg、2.99 Eq、1.89 mmol）、およびDMSO（4 mL）を入れた。得られた混合物を80℃で1時間攪拌した。反応粗製物を酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、その後、濃縮した。残りの残渣を、PE/EA（1：1）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。これにより、tert-ブチル4-（4-（4-（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン-1-イル）-3-（6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（500 mg、0.60 mmol、94%、純度90%）を黄色固体として得た。MS（M+H）=754.5, 756.5。

【0432】

工程-7：tert-ブチル4-（4-（4-（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン-1-イル）-3-（6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（500 mg、1 Eq、663 μmol ）のDCM（9 mL）溶液に、TFA（3 mL）を添加した。得られた混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残りの残渣を酢酸エチル（10 mL）で希釈し、飽和 NaHCO_3 をpH=8になるまで添加した。得られた混合物を酢酸エチル（50 mL）で抽出し、有機層を真空下で濃縮した。これにより、粗製ベンジル（1-（3-（6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）-2-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-4-イル）ピペリジン-4-イル）カルバメート（390 mg、0.54 mmol、81%、純度90%）を黄色油状物として得た。MS（M+H）=654.2, 656.2。

【0433】

工程-8：40 mLバイアルに、2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 1, 1, 17, 20, 23, 26, 29-ノナオキサ-5-アザドトリアコンタン-32-酸（323 mg、1.00 Eq、596 μmol ）、4-メチルモルホリン（181 mg、3.00 Eq、1.79 mmol）、パーフルオロフェニルジフェニルホスフィネート（275 mg、1.20 Eq、716 μmol ）、およびDMF（4 mL）を入れた。粗製ベンジル（1-（3-（6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）-2-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-4-イル）ピペリジン-4-イル）カルバメート（390 mg、1 Eq、596 μmol ）を添加し、得られた混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（50 mL）で抽出し、分離し、真空下で濃縮した。残りの残渣を、以下の条件を使用するフラッシュ分取HPLCによって精製した：カラム、C18シリカゲル；移動相、水（0.1% TFA）および CH_3CN （10分で10% CH_3CN から90%まで）；検出器、UV254および220 nm。これにより、ベンジル（1-（3-（5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（4-（2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29-ノナオキサ-5-アザドトリアコンタン-32-オイル）ピペラジン-1-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）ピリジン-4-イル）ピペリジン-4-イル）カルバメート（500 mg、0.40 mmol、68%、95%純度）を淡黄色油状物として得た。MS（M+H）=1177.9。

【0434】

工程-9：ベンジル（1-（3-（5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（4-（2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29-ノナオキサ-5-アザドトリアコンタン-32-オイル）ピペラジン-1-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）ピリジン-4-イル）ピペリジン-4-イル）カルバメート（500 mg、1 Eq、425 μmol ）のDCM（

15 mL) 溶液に、TFA (5 mL) を添加した。反応混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、粗製ベンジル (1- (2- (4- (1-アミノ-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-octaooxahaptacosan-27-オイル) ピペラジン-1-イル) -3- (5-クロロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -5- (3-フルオロ-5-メチルフェニル) ピリジン-4-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (500 mg、420 μmol、98.8 %) を黄色油状物として得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。MS (M+H) = 1077.5。

【0435】

工程-10: 40 mL バイアルに、2- (4, 7, 10-トリス (2- (tert-ブトキシ) -2-オキソエチル) -1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-イル) 酢酸 (240 mg、0.999 Eq、419 μmol)、HATU (191 mg、1.20 Eq、502 μmol)、DIEA (271 mg、365 μL、5.00 Eq、2.10 mmol)、および DMF (5 mL) を入れた。粗製ベンジル (1- (2- (4- (1-アミノ-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-octaooxahaptacosan-27-オイル) ピペラジン-1-イル) -3- (5-クロロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -5- (3-フルオロ-5-メチルフェニル) ピリジン-4-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート 2, 2, 2-トリフルオロアセテート) (500 mg、1 Eq、420 μmol) を添加し、得られた溶液を 25 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を、以下の条件を使用するフラッシュ分取 HPLC によって精製した: カラム、C18 シリカゲル; 移動相、水 (0.1 % TFA) および CH₃CN (10 分で 10 % CH₃CN から 90 % まで); 検出器、UV 254 および 220 nm。これにより、トリ-tert-ブチル 2, 2', 2''- (10- (30- (4- (4- (4- (ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン-1-イル) -3- (5-クロロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -5- (3-フルオロ-5-メチルフェニル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2, 30-ジオキソ-6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27-オクタオキサ-3-アザトリアコンチル) -1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリイル) トリアセテート (510 mg、0.30 mmol、71 %、95 % 純度) を灰色がかった白色の固体として得た。MS (M+H) = 632.0。

【0436】

工程-11: 40 mL バイアルに、トリ-tert-ブチル 2, 2', 2''- (10- (30- (4- (4- (4- ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン-1-イル) -3- (5-クロロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -5- (3-フルオロ-5-メチルフェニル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) (350 mg、1 Eq、214 μmol) および TFA (4 mL) の混合物を入れた。得られた混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残りの残渣を、以下の条件を使用する分取 HPLC によって精製した: カラム、SunFire Prep C18 OBD カラム、19 × 150 mm 5 μm; 移動相、水 (0.05 % TFA) および ACN (7 分で 30.0 % ACN から 50.0 % まで); 総流量 20 mL/分; 検出器、UV 220 nm。これにより、2, 2', 2''- (10- (30- (4- (4- (4-アミノピペリジン-1-イル) -3- (5-クロロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -5- (3-フルオロ-5-メチルフェニル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2, 30-ジオキソ-6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27-オクタオキサ-3-アザトリアコンチル) -1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリイル) 三酢酸-2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (1/1) (170 mg、117 μmol、54.4 %、純度 99.0 %) を灰色がかった白色の固体として得た。MS (M+H) = 1329.6。

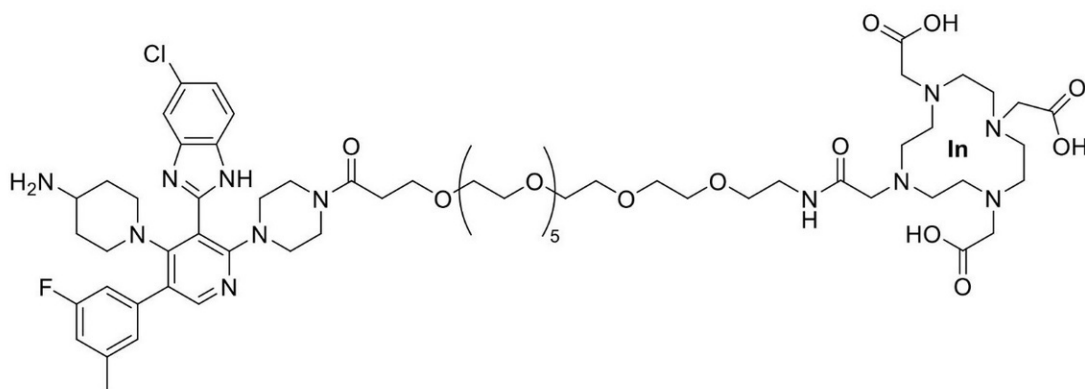
【0437】

実施例 8: 2- (7- { [(27- { 4- [4- (4-アミノピペリジン-1-イル) -

3-(5-クロロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-27-オキソ-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘプタコサン-1-イル)カルバモイル]メチル}-4,10-ビス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル)酢酸インジウム複合体(化合物9)

【0438】

【化87】



10

工程-1: 2, 2', 2''-(10-(30-(4-(4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-3-(5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2, 30-ジオキソ-6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27-オクタオキサ-3-アザトリアコンチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリイル)三酢酸(50mg、1Eq、38μmol)を、重炭酸ナトリウム(30mg、9.5Eq、0.36mmol)、塩化インジウム(III)(25mg、3.0Eq、0.11mmol)、水(0.25mL)、およびアセトニトリル(0.5mL)と組み合わせた。得られた混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残りの残渣を、以下の条件を使用する分取HPLCによって精製した: カラム、SunFire Prep C18 OBDカラム、19*150mm 5μm 10nm; 移動相、水(0.1%FA)およびACN(30%ACNから16分で80%まで); 総流量20mL/分; 検出器、UV220nm。これにより、表題のインジウム複合体(28.4mg、19.1μmol、51%)を白色の固体として得た。MS(M+H)=1441.7, 1443.7。

30

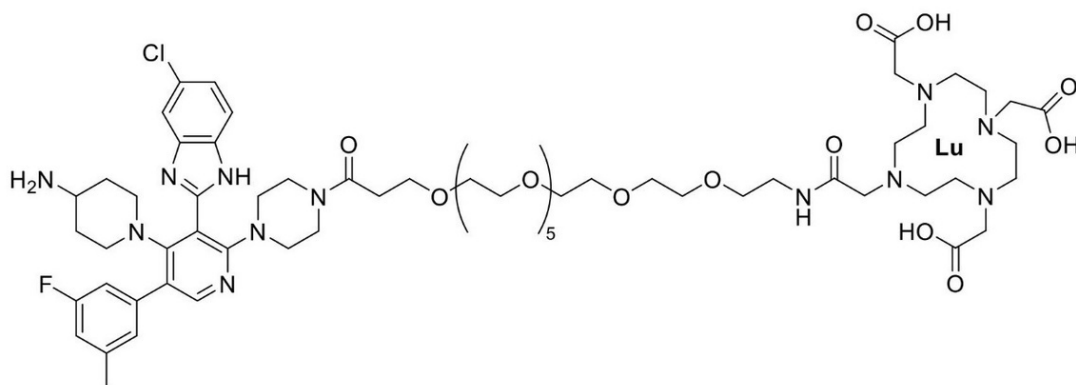
【0439】

実施例9: 2-(7-{[(27-{4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-3-(5-クロロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-27-オキソ-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘプタコサン-1-イル)カルバモイル]メチル}-4,10-ビス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル)酢酸ルテチウム複合体(化合物10)

40

【0440】

【化 8 8】



10

工程－１：２，２’，２’’－（１０－（３０－（４－（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－２，３０－ジオキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７－オクタオキサ－３－アザトリアコンチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸（１０ｍｇ、１Ｅｑ、７．５μｍｏｌ）を、重炭酸ナトリウム（６ｍｇ、９Ｅｑ、０．０７ｍｍｏｌ）、塩化ルテチウム（Ⅲ）（７ｍｇ、３Ｅｑ、０．０２ｍｍｏｌ）、水（０．２５ｍＬ）、およびアセトニトリル（０．５ｍＬ）と組み合わせた。得られた混合物を８０℃で２時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残りの残渣を、以下の条件を使用する分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム、SunFire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０ｍｍ ５μｍ １０ｎｍ；移動相、水（０．１％ＦＡ）およびＡＣＮ（３０％ＡＣＮから１５分で７０％まで）；総流量２０ｍＬ／分；検出器、ＵＶ２２０ｎｍ。これにより、表題のルテチウム複合体（７．２ｍｇ、４．７μｍｏｌ、６２％）を白色固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＝５０２．９，１５０４．９。

20

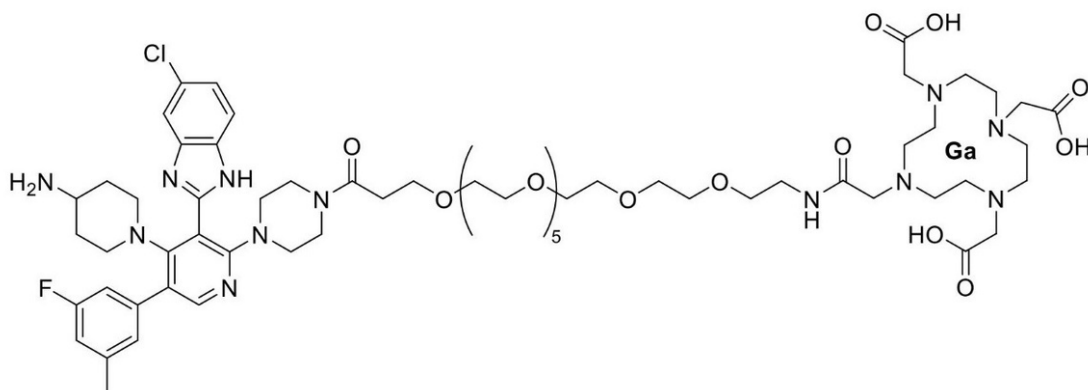
【０４４１】

実施例１０：２－（７－{[(２７－{４－[４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル]ピペラジン－１－イル}－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－１－イル）カルバモイル]メチル}－４，１０－ビス（カルボキシメチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１－イル）酢酸ガリウム複合体（化合物１１）

30

【０４４２】

【化 8 9】



40

工程－１：２，２’，２’’－（１０－（３０－（４－（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－２，

50

30-ジオキソ-6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27-オクタオキサ-3-アザトリアコンチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリイル)三酢酸(10mg、1Eq、7.5μmol)を、重炭酸ナトリウム(5mg、8Eq、0.06mmol)、三塩化ガリウム(5mg、4Eq、0.03mmol)、水(0.25mL)、およびアセトニトリル(0.5mL)と組み合わせた。得られた混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物をDMSO(4mL)で希釈し、濾過し、濾液を、以下の条件を使用する分取HPLCによって精製した：カラム、SunFire Prep C18 OBDカラム、19×150mm 5μm 10nm；移動相、水およびACN(30%ACNから15分で80%まで)；総流量20mL/分；検出器、UV 220nm。得られた生成物を凍結乾燥中に部分的に酸に分解し、したがって、この物質を中性条件下で精製し、凍結乾燥した。これにより、表題のガリウム複合体を得た。MS(M+H)=398.6, 1440.6。

10

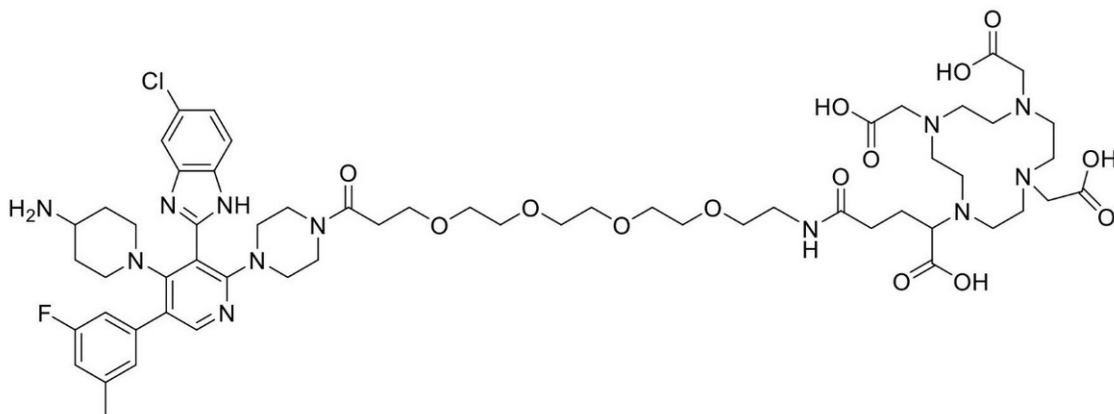
【0443】

実施例11：4-[(15-{4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-3-(5-クロロ-1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-15-オキソ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-1-イル)カルバモイル]-2-[4, 7, 10-トリス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-イル]ブタン酸(化合物12)

【0444】

20

【化90】



30

工程-1：ベンジル(1-(2-クロロ-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-ホルミルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(400mg、1Eq、830μmol)を、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(309mg、2.00Eq、1.66mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(322mg、3.00Eq、2.49mmol)、およびDMSO(2mL)と組み合わせた。得られた混合物を100℃で1時間攪拌した。反応粗製物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(20mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/石油エーテル(1:3)で溶離した。これにより、tert-ブチル4-(4-(4-(4-(ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-ホルミルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(367mg、581μmol、70.0%)を黄色固体として得た。MS(M+H)=632.3。

40

【0445】

工程-2：tert-ブチル4-(4-(4-(4-(ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-ホル

50

ミルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート) (367 mg、1 Eq、581 μmol) の DMSO (2 mL) 溶液に、4-クロロベンゼン-1, 2-ジアミン (166 mg、2.00 Eq、1.16 mmol) および $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (331 mg、3.00 Eq、1.74 mmol) を添加した。得られた混合物を 80°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、その後、濃縮した。残りの残渣を、PE/EA (1:1) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。これにより、tert-ブチル 4-(4-(4-((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン-1-イル)-3-(6-クロロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート) (365 mg、484 μmol 、83.3%) を黄色固体として得た。MS (M+H) = 754.2。

10

【0446】

工程-3: tert-ブチル 4-(4-(4-((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン-1-イル)-3-(6-クロロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート) (249 mg、1 Eq、330 μmol) の DCM (3 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を添加した。得られた混合物を 25°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。これにより、粗製ベンジル (1-(3-(6-クロロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-2-(ピペラジン-1-原油-イル) ピリジン-4-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート (200 mg、306 μmol 、92.6%) を褐色固体として得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。MS (M+H) = 654.2。

20

【0447】

工程-4: 2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11, 14, 17-ペンタオキサ-5-アザイコサン-20-酸 (72.1 mg、1.00 Eq、197 μmol)、4-メチルモルホリン (120 mg、6.02 Eq、1.19 mmol) を、パーフルオロフェニルジフェニルホスフィネート (182 mg、2.40 Eq、474 μmol) および DMF (1 mL) と組み合わせた。得られた混合物を 25°C で 10 分間攪拌し、続いて、粗製ベンジル (1-(3-(H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-2-(ピペラジン-16-クロロ-1-イル) ピリジン-4-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート (258 mg、2 Eq、394 μmol) を添加した。反応混合物を周囲温度でさらに 1 時間攪拌した。反応粗製物を、以下の条件を使用する分取 HPLC によって精製した: カラム、C18 シリカゲル; 移動相、水 (0.1% TFA) および ACN (12 分で 50.0% ACN から 85.0% まで); 総流速 70 mL/分; 検出器、UV 220 nm。これにより、tert-ブチル (15-(4-(4-(4-((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン-1-イル)-3-(5-クロロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル)-15-オキソ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル) カルバメート (300 mg、300 μmol 、152%) を白色固体として得た。MS (M+H) = 1001.2。

30

40

【0448】

工程5: tert-ブチル (15-(4-(4-(4-((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン-1-イル)-3-(5-クロロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル)-15-オキソ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル) カルバメート) (298 mg、1 Eq、298 μmol) の DCM (3 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を添加した。得られた溶液を 25°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残りの残渣を、以下の条件を使用する分取 HPLC によって精製した: カラム、SunFire Prep C18 OBD カラム、19×150 mm 5 μm

50

；移動相、水（0.05% TFA）およびACN（7分で30.0% ACNから50.0%まで）；総流量20 mL／分；検出器、UV 220 nm。これにより、ベンジル（1-（2-（4-（1-アミノ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オイル）ピペラジン-1-イル）-3-（5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）ピリジン-4-イル）ピペリジン-4-イル）カルバメート（250 mg、277 μ mol、93.2%）を黄色固体として得た。MS（M+H）= 901.4。

【0449】

工程-6：8 mLバイアルに、5-（tert-ブトキシ）-5-オキソ-4-（4, 7, 10-トリリス（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-イル）ペンタン酸（97.2 mg、1.00 Eq、139 μ mol）、パーフルオロフェニルジフェニルホスフィネート（63.9 mg、1.20 Eq、166 μ mol）、4-メチルモルホリン（42.1 mg、3.00 Eq、416 μ mol）、およびDMF（2 mL）の混合物を入れた。この混合物を25℃で1時間攪拌し、続いて、ベンジル（1-（3-（6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）-2-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-4-イル）ピペリジン-4-イル）カルバメート（258 mg、2 Eq、394 μ mol）を添加した。反応混合物を25℃で1時間攪拌した。反応粗製物を、以下の条件を使用する分取HPLCによって精製した：カラム、C18シリカゲル；移動相、水（0.1% TFA）およびACN（50.0% ACNから12分で85.0%まで）；総流速70 mL／分；検出器、UV 220 nm。これにより、tert-ブチル（15-（4-（4-（4-（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン-1-イル）-3-（5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）-15-オキソ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル）カルバメート（230 mg、139 μ mol、105%）を白色固体として得た。MS（M+H）= 1585.0。

【0450】

工程-7：トリ-tert-ブチル2, 2', 2''-（10-（24-（4-（4-（4-（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン-1-イル）-3-（5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）-2, 2-ジメチル-4, 8, 24-トリオキソ-3, 12, 15, 18, 21-ペンタオキサ-9-アザテトラコサン-5-イル）-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリイル）トリアセテート（230 mg、1 Eq、145 μ mol）をTFA（1 mL）と組み合わせた。得られた混合物を60℃で2時間攪拌し、水（5 mL）およびACN（1 mL）で凍結乾燥して、4-〔（15-〔4-〔4-（4-アミノピペリジン-1-イル）-3-（5-クロロ-1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）ピリジン-2-イル〕ピペラジン-1-イル〕-15-オキソ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-1-イル）カルバモイル〕-2-〔4, 7, 10-トリリス（カルボキシメチル）-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-イル〕ブタン酸（48 mg、39 μ mol、27%）を白色固体として得た。MS（M+H）= 1226.6。

【0451】

実施例12：4-〔（15-〔4-〔4-（4-アミノピペリジン-1-イル）-3-（5-クロロ-1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-イル）-5-（3-フルオロ-5-メチルフェニル）ピリジン-2-イル〕ピペラジン-1-イル〕-15-オキソ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-1-イル）カルバモイル〕-2-〔4, 7, 10-トリリス（カルボキシメチル）-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-イル〕ブタン酸インジウム複合体（化合物13）

10

20

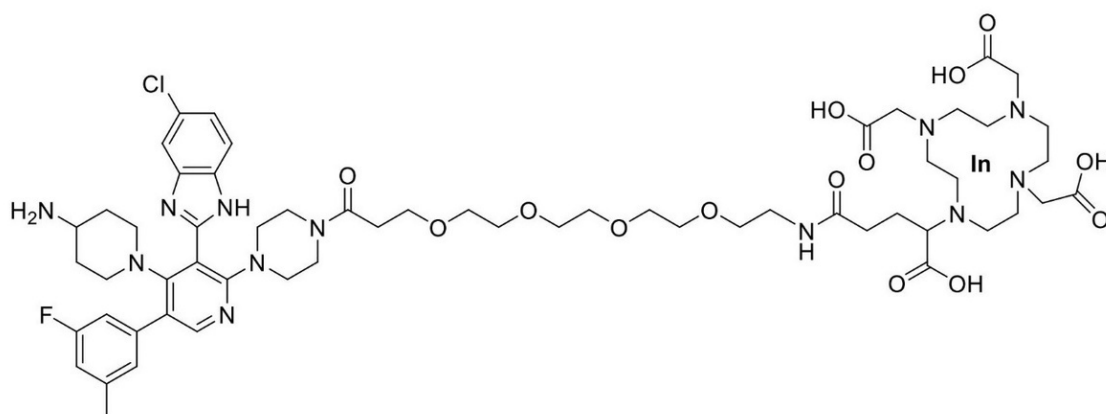
30

40

50

【 0 4 5 2 】

【 化 9 1 】



10

工程－１：８ｍＬフラスコに、２，２’，２’’－（１０－（１－（４－（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－２０－カルボキシ－１，１７－ジオキソ－４，７，１０，１３－テトラオキサ－１６－アザイコサン－２０－イル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸（１０ｍｇ、１Ｅｑ、８．２μｍｏｌ）、三塩化インジウム（５ｍｇ、３Ｅｑ、０．０２ｍｍｏｌ）、重炭酸ナトリウム（３ｍｇ、１μＬ、４Ｅｑ、０．０４ｍｍｏｌ）、水（０．１ｍＬ）、およびＡＣＮ（０．２ｍＬ）の混合物を添加した。得られた混合物を８０℃で２時間攪拌した。反応粗製物をＤＭＳＯ（４ｍＬ）で希釈し、濾過し、濾液を、以下の条件を使用する分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム、SunFire Prep C18 OBDカラム、１９＊１５０ｍｍ ５μｍ １０ｎｍ；移動相、水（０．０５％ＴＦＡ）およびＡＣＮ（３０％ＡＣＮから１５分で７５％まで）；総流量２０ｍＬ／分；検出器、ＵＶ２２０ｎｍ。これにより、表題のインジウム複合体のＴＦＡ塩（６．６ｍｇ、４．２μｍｏｌ、５２％）を白色固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＝１３３７．３，１３３９．３。

20

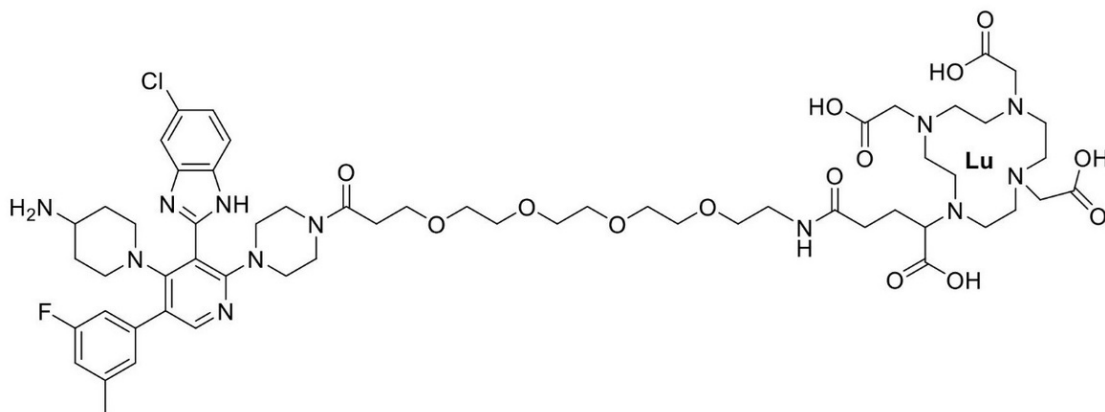
【 0 4 5 3 】

実施例１３：４－〔（１５－〔４－〔４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル〕ピペラジン－１－イル〕－１５－オキソ－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１－イル）カルバモイル〕－２－〔４，７，１０－トリス（カルボキシメチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１－イル〕ブタン酸ルテチウム複合体（化合物１４）

30

【 0 4 5 4 】

【 化 9 2 】



40

50

工程－１：８ｍＬフラスコに、２，２’，２’’－（１０－（１－（４－（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－２０－カルボキシ－１，１７－ジオキソ－４，７，１０，１３－テトラオキサ－１６－アザイコサン－２０－イル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸（１０ｍｇ、１Ｅｑ、８．２μｍｏｌ）、塩化ルテチウム（ＩＩＩ）（７ｍｇ、３Ｅｑ、０．０２ｍｍｏｌ）、重炭酸ナトリウム（４ｍｇ、２μＬ、６Ｅｑ、０．０５ｍｍｏｌ）、水（０．１ｍＬ）、およびＡＣＮ（０．２ｍＬ）の混合物を添加した。得られた混合物を８０℃で２時間攪拌した。反応粗製物をＤＭＳＯ（４ｍＬ）で希釈し、濾過し、濾液を、以下の条件を使用する分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム、SunFire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０ｍｍ ５μｍ １０ｎｍ；移動相、水（０．０５％ＴＦＡ）およびＡＣＮ（３０％ＡＣＮから１５分で７５％まで）；総流量２０ｍＬ／分；検出器、ＵＶ２２０ｎｍ。これにより、表題のルテチウム複合体（８．２ｍｇ、５．０μｍｏｌ、６２％）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＝１３９８．０，１４００．０。

10

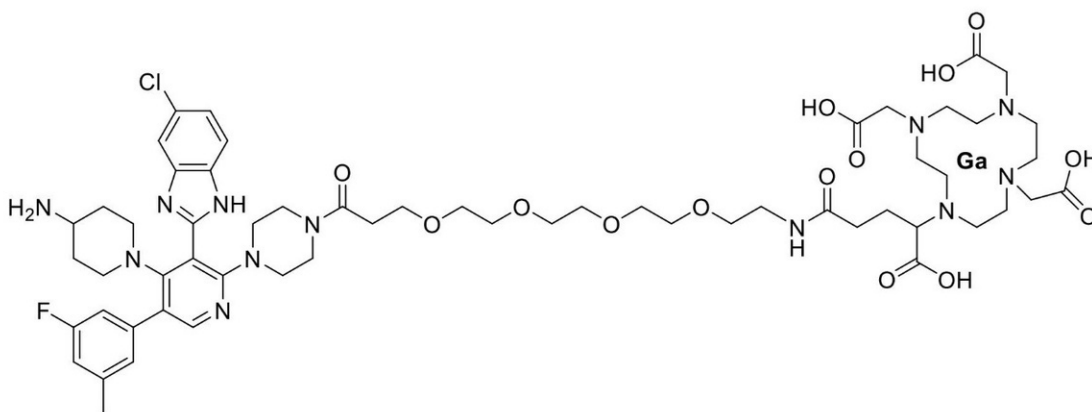
【０４５５】

実施例１４：４－〔（１５－〔４－〔４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル〕ピペラジン－１－イル〕－１５－オキソ－３，６，９，１２テトラオキサペンタデカン－１－イル）カルバモイル〕－２－〔４，７，１０－トリス（カルボキシメチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１－イル〕ブタン酸ガリウム複合体（化合物１５）

20

【０４５６】

【化９３】



30

工程－１：８ｍＬフラスコに、２，２’，２’’－（１０－（１－（４－（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－２０－カルボキシ－１，１７－ジオキソ－４，７，１０，１３－テトラオキサ－１６－アザイコサン－２０－イル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸（１０ｍｇ、１Ｅｑ、８．２μｍｏｌ）、塩化ガリウム（５ｍｇ、３Ｅｑ、０．０３ｍｍｏｌ）、重炭酸ナトリウム（４ｍｇ、２μＬ、６Ｅｑ、０．０５ｍｍｏｌ）、水（０．１ｍＬ）、およびＡＣＮ（０．２ｍＬ）の混合物を添加した。反応粗製物をＤＭＳＯ（４ｍＬ）で希釈し、濾過し、濾液を、以下の条件を使用する分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム、SunFire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０ｍｍ ５μｍ １０ｎｍ；移動相、水およびＡＣＮ（３０％ＡＣＮから１５分で８０％まで）；総流量２０ｍＬ／分；検出器、ＵＶ２２０ｎｍ。これにより、表題のガリウム複合体（７．２ｍｇ、５．６μｍｏｌ、６８％）を白色固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＝１２９２．５，１２９４．５。

40

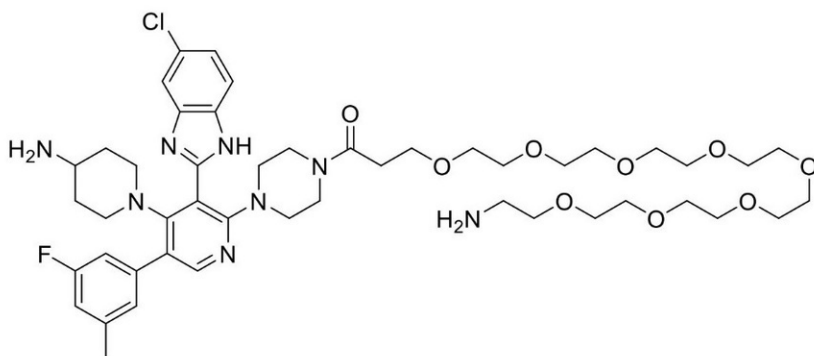
50

【0457】

実施例15：1-アミノ-27-{4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-3-(5-クロロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘプタコサン-27-オン(化合物16)

【0458】

【化94】



10

工程-1：2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11,14,17,20,23,26,29-ノナオキサ-5-アザドトリアコンタン-32-酸(51mg、97%Wt、1.5Eq、92μmol)のDMF(1.5mL)溶液に、HATU(35mg、1.5Eq、92μmol)およびDIPEA(40mg、53μL、5Eq、0.31mmol)を添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌し、続いて、ベンジル(1-(3-(5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(4-(2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11,14,17,20,23,26,29-ノナオキサ-5-アザドトリアコンタン-32-オイル)ピペラジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(46mg、1Eq、61μmol)を添加した。反応混合物を20℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、濃縮した。残りの残渣を、MeCN(0.1%TFA)/水(0.1%TFA)で溶出するC18逆相クロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を合わせ、乾燥させて、ベンジル(1-(3-(5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(4-(2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11,14,17,20,23,26,29-ノナオキサ-5-アザドトリアコンタン-32-オイル)ピペラジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(31.3mg、26.6μmol、43%)を灰色がかった白色の固体として得た。MS(M+H)=1177.9。

20

30

【0459】

工程-2：ベンジル(1-(3-(5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(4-(2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11,14,17,20,23,26,29-ノナオキサ-5-アザドトリアコンタン-32-オイル)ピペラジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(31.3mg、1Eq、26.6μmol)のDCM(1mL)溶液に、TFA(1g、1mL、5e+2Eq、0.01mol)を加えた。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。反応粗製物を濃縮し、MeCN(0.1%TFA)/水(0.1%TFA)で溶出するC18逆相クロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を組み合わせて、乾燥させ、1-アミノ-27-{4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-3-(5-クロロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)-5-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘプタコサン-27-オン(15.1mg、16.0μmol、60.2%)のTFA塩を得た。MS(M+H)=943.6。

40

50

【0460】

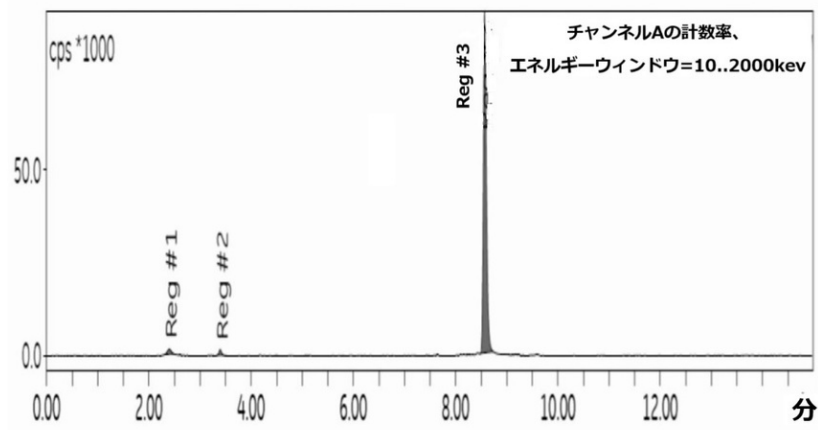
実施例16：化合物1の $^{111}\text{In}[\text{In}]$ -複合体の放射化学合成

$[^{111}\text{In}]\text{InCl}_3$ (20.7 MBq、40.0 μL 、0.1 M HCl) および化合物1 (脱イオン (DI) 水中、2.9 nmol、2.9 μL 、1.0 mM) を NH_4OAc 溶液 (4.0 μL 、1.0 M) に添加した。得られた混合物を熱ミキサーにおいて85℃で30分間加熱した。標識化の最後に、Ca-DTPA (4.0 μL 、4 mM) を添加した。放射化学純度は、RP-HPLCによって決定され、97.1%であった。インビボ研究のための放射性トレーサー溶液を、0.9%生理食塩水で希釈することによって調製した。

【0461】

【表3】

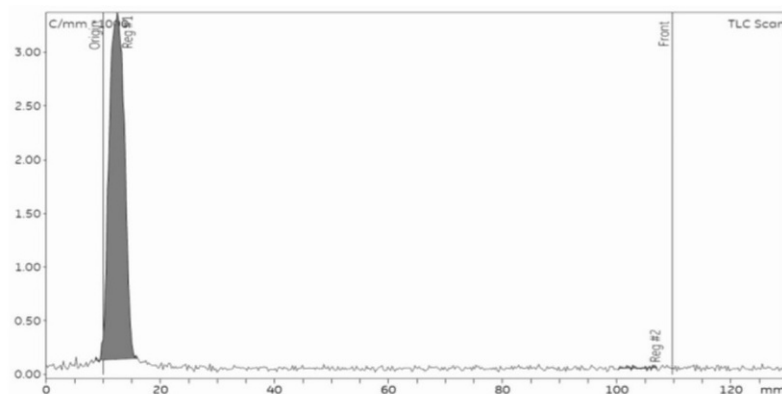
10

化合物1の $^{111}\text{In}[\text{In}]$ -複合体のHPLCクロマトグラム

20

【0462】

【表4】

化合物1の $^{111}\text{In}[\text{In}]$ -複合体のiTLCラジオクロマトグラム

30

40

【0463】

実施例A-1：非経口医薬組成物

注射（皮下、静脈内）による投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、本明細書にされる1～1000 mgの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を滅菌水中に溶解し、その後、10 mLの0.9%滅菌生理食塩水と混合した。適切な緩衝液を、任意選択の酸または塩基とともに任意選択で加えて、pHを調整した。混合物を、注射による投与に適した単位剤形に組み込む。

【0464】

生物学の例

50

実施例 B-1: SSTR2 アゴニストのための機能アッセイ

一般的な概要: 5つのSSTRサブタイプはすべて、アゴニストによって活性化されると細胞内のサイクリックAMP (cAMP) を減少させる、Gi共役Gタンパク質結合受容体 (GPCR) である。したがって、細胞内cAMPレベルの測定は、本発明の化合物がSSTRサブタイプのアゴニストであるかどうかを評価するために使用することができる (John Kelly, Troy Stevens, W. Joseph Thompson, and Roland Seifert, *Current Protocols in Pharmacology*, 2005, 2.2.1-2.2)。細胞内のcAMPアッセイの1つの例が以下に記載される。

【0465】

cAMPアッセイプロトコル

アッセイの4日前に、ヒトソマトスタチン受容体サブタイプ2を安定して発現する5000個のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1、ATCC # CCL-61) を、10%ドナーウシ血清 (Gemini Bio-Products # 100-506)、100 U/mL ペニシリン、100 µg/mL ストレプトマイシン、2 mM レーグルタミン (Gemini Bio-Products # 400-110)、および0.2 mg/mL ハイグロマイシンB (GoldBio # 31282-04-9) を補填したハムF12増殖培地 (ThermoFisher # 10-080-CM) 中の96ウェル組織培養処置プレートの各ウェルに播種した。細胞を、37°C、5% CO₂、および95%の湿度で培養する。アッセイの日に、培地を吸引し、50 µLの1.6 µMのNKH477 (Sigma # N3290) とアッセイ緩衝液中の本発明の化合物の様々な希釈物で細胞を処理した [1xハンクスの平衡塩溶液 (ThermoFisher # SH3058802)、0.5 mMのHEPES pH 7.4、0.1%のウシ血清アルブミン、0.2 mMの3-イソブチル-1-メチルキサンチン (IBMX、VWR # 200002-790)]。細胞を37°Cで20分間インキュベートする (本発明の化合物の最終濃度は通常、0-10,000 nMである) 細胞を50 µLの溶解バッファ (HRTF cAMPキット、Cisbio) で処理する。ライセートを384ウェルのプレートに移し、cAMP検出および可視化用の抗体を添加し、室温で1-24時間インキュベートする。Tecan M1000プロマルチプレートリーダーを用いて、時間分解された蛍光シグナルが読み取られる。細胞内のcAMP濃度は標準曲線への回帰によって計算され、本発明の化合物の濃度対してプロット化され、化合物のEC₅₀は標準的な方法を使用して計算される。データ操作はすべてGraphPad Prism v8 (GraphPad、カリフォルニア州、サンディエゴ) を用いて行った。

【0466】

実施例 B-2: GnRHR アッセイ**GnRHRの機能アッセイ**

一般的な概要: GnRHRは、ホスファチジルイノシトール-カルシウム二次メッセンジャー系を活性化することによってGnRHホルモンの作用を媒介するG_q/11共役受容体である。GnRHRの活性化は、IP-3の安定な代謝産物であるイノシトールモノホスフェートの蓄積を誘導し、これは、本発明の化合物によるアゴニスト活性 (IP-1の増大) またはアンタゴニスト活性 (IP-1の蓄積の遮断) の尺度として特徴付けることができる。GnRHRアンタゴニストを特徴付けるために使用される細胞内IP-Oneアッセイの一例を以下に記載する。

IP-Oneアッセイプロトコル

アッセイの24時間前に、テトラサイクリン誘導時に機能的ヒトGnRH受容体を安定して発現する30000個のFlpIn T-Rex 293細胞 (ThermoFisher # R78007) を、10%ウシ胎仔血清 (Gemini Bio-Products # 900-208)、100 U/mL ペニシリン、100 µg/mL ストレプトマイシン、2 mM レーグルタミン (Gemini Bio-Products # 400-110)、および50 ng/mL テトラサイクリンヒドロクロリド (Sigma、T7

660)を補填をしたFlp in T-Rex 293増殖培地[DMEM (Coring #10-013-CM)]中の96ウェル組織培養処理プレートに播種した。細胞を37℃、5%CO₂および95%の湿度で培養した。アッセイ当日に、増殖培地を廃棄し、アッセイ緩衝液[10mM HEPES (Biopioneer カタログ番号C0113) pH7.4、1mM CaCl₂ (Fisher Scientific BP510-100)、0.5mM MgCl₂ (Sigma M8266-100G)、4.2mM KCl (Fisher Scientific P330-500)、146mM NaCl (Spectrum Chemical #S0155)、5.5mMグルコース (Sigma G7528)、50mM LiCl (Fisher Scientific L121-100)]中の様々な濃度の固定化合物の存在下で、細胞を50μLのGnRH (Bachem #4033013)の用量反応曲線で処置した。0.1%ウシ血清アルブミン (Fisher Scientific カタログ番号BP1600)]を37℃で1時間インキュベートした (GnRHの最終濃度は0~250nMの範囲であり、化合物の最終濃度は0~10000nMの範囲であった)。50μLの溶解緩衝液 (HRTF IP-oneキット、Cisbio)を上記処置に加えて添加して、細胞を溶解した。溶解物を384ウェルプレートに移し、IP-one検出および可視化抗体を添加し、室温で1~24時間インキュベートした。時間分解蛍光シグナルをTecan M1000Pro (Tecan)マルチプレートリーダーで読み取った。細胞内IP-one濃度を標準曲線への回帰によって計算し、様々な濃度のアンタゴニストの存在下でのGnRHアゴニストの濃度に対してプロットし、化合物のKBを標準曲線適合法を使用して計算した。データ操作はすべて、GraphPad Prism v8 (GraphPad、カリフォルニア州、サンディエゴ)を用いて行った。

10

20

30

40

50

【0467】

化合物の例証的な生物学的活性を以下の表で実証する。

【0468】

【表 5】

生物学的活性

化合物 #	hSST2 EC50 (nM)
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+

+ = 10nM 未満

【 0 4 6 9 】

本明細書に記載される実施例と実施形態は説明目的のためのものに過ぎず、当業者に示唆される様々な修正や変更は、本出願の精神と範囲、および添付の請求項の範囲内に含まれるものとする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2022/032691
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 47/54(2017.01); A61K 51/04(2006.01); A61P 35/00(2006.01); C07D 401/14(2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 47/54(2017.01); A61K 31/395(2006.01); A61K 31/403(2006.01); A61K 31/4545(2006.01); A61K 38/12(2006.01); A61K 39/395(2006.01); C07D 277/56(2006.01); C07D 401/14(2006.01); C07K 16/00(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal), STN (Registry, Caplus), google & keywords: non-peptide ligand, G protein-coupled receptor(GPCR), payload, linker, tumor cell, chelating moiety, radionuclide complex		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LL, G. et al., "Synthesis and evaluation of a ligand targeting the somatostatin-2 receptor for drug delivery to neuroendocrine cancers", Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2015, Vol. 25, No. 8, pages 1792-1798 abstract; pages 1792, 1793; figure 1; schemes 1, 3, 4	1-4
A	US 2009-0324620 A1 (FUSELIER, J. A. et al.) 31 December 2009 (2009-12-31) claim 115; paragraphs [0007], [0012]-[0014], [0031], [0032], [0049], [0052], [0053], [0055], [0059], [0060], [0072], [0075], [0087], [0091], [0092]	1-4
A	US 2004-0058951 A1 (LANZA, G. M. et al.) 25 March 2004 (2004-03-25) claims 1-43	1-4
A	US 2010-0092496 A1 (BOYD, S. E. et al.) 15 April 2010 (2010-04-15) claim 1; paragraphs [0014], [0016]-[0036], [0205], [0366]	1-4
A	US 2009-0041791 A1 (FENG, B.) 12 February 2009 (2009-02-12) claims 1, 4; paragraphs [0014]-[0025], [0185]	1-4
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 September 2022		Date of mailing of the international search report 30 September 2022
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer HEO, Joo Hyung Telephone No. +82-42-481-5373

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

International application No.

PCT/US2022/032691

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018-170284 A1 (CRINETICS PHARMACEUTICALS, INC.) 20 September 2018 (2018-09-20) the whole document	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/032691

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **40-57**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 40-57 pertain to methods for treatment of the human body therapy; as well as diagnostic methods, and thus relate to a subject matter which this International Search Authority is not required to search, under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv). 10
2. ☒ Claims Nos.: **7, 14, 16-19, 22, 39, 44, 47, 48**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claims 7, 14, 16-19, 22, 39, 44, 47 and 48 are regarded to be unclear because they refer to claims which do not comply with PCT Rule 6.4 (a). 20
3. ☒ Claims Nos.: **5, 6, 8-13, 15, 20, 21, 23-38, 40-43, 45, 46, 56, 57**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US2022/032691

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2009-0324620	A1	31 December 2009	AT	455561	T	15 February 2010
				AU	2003-220011	A1	16 September 2003
				AU	2003-220011	B2	29 May 2008
				BR	0308090	A	11 April 2006
				CA	2476182	A1	12 September 2003
				CN	102133407	A	27 July 2011
				CN	1649625	A	03 August 2005
				CO	5611160	A2	28 February 2006
				DK	1487493	T3	25 May 2010
				EP	1487493	A2	22 December 2004
				EP	1487493	A4	30 August 2006
				EP	1487493	B1	20 January 2010
				ES	2339934	T3	27 May 2010
				IS	7431	A	31 August 2004
				JP	2006-510571	A	30 March 2006
				JP	4477881	B2	09 June 2010
				KR	10-1003622	B1	24 December 2010
				KR	10-2004-0088568	A	16 October 2004
				MX	PA04008419	A	26 November 2004
				NO	20044039	L	29 September 2004
				NZ	534719	A	29 February 2008
				PL	373567	A1	05 September 2005
				US	2006-0009622	A1	12 January 2006
				US	7771727	B2	10 August 2010
				WO	03-074551	A2	12 September 2003
				WO	03-074551	A3	25 March 2004
				WO	03-074551	A8	03 November 2005
				ZA	200406614	B	28 June 2006
US	2004-0058951	A1	25 March 2004	AU	2003-209392	B2	09 October 2008
				AU	2004-207824	A1	12 August 2004
				AU	2009-200095	A1	05 February 2009
				BR	0307206	A	21 December 2004
				CA	2474386	A1	31 July 2003
				CA	2474386	C	05 July 2011
				CA	2514201	A1	12 August 2004
				CN	100356984	C	26 December 2007
				CN	101249269	A	27 August 2008
				CN	1738815	A	22 February 2006
				CO	5601001	A2	31 January 2006
				EP	1572639	A1	14 September 2005
				EP	1572639	A4	09 August 2006
				EP	1594550	A2	16 November 2005
				EP	1594550	A4	11 July 2007
				EP	2269659	A1	05 January 2011
				JP	2005-525319	A	25 August 2005
				JP	2006-516993	A	13 July 2006
				JP	2010-248248	A	04 November 2010
				JP	4731117	B2	20 July 2011
				JP	5444154	B2	19 March 2014
				KR	10-0978126	B1	26 August 2010

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US2022/032691

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
				KR	10-2004-0090986	A	27 October 2004
				MX	PA04007188	A	18 October 2005
				NZ	534500	A	27 July 2007
				TR	200401834	T2	21 October 2005
				US	2004-0248856	A1	09 December 2004
				US	2006-0147380	A1	06 July 2006
				US	2008-0145311	A1	19 June 2008
				US	2008-0175792	A1	24 July 2008
				US	7255875	B2	14 August 2007
				US	7279150	B2	09 October 2007
				US	7344698	B2	18 March 2008
				US	7566442	B2	28 July 2009
				US	7727512	B2	01 June 2010
				WO	03-062198	A1	31 July 2003
				WO	03-062198	A8	06 November 2003
				WO	2003-06219	8	04 August 2005
				WO	2004-067483	A2	12 August 2004
				WO	2004-067483	A3	25 November 2004
				ZA	200406686	B	19 September 2005
				US	2010-0092496	A1	15 April 2010
				AU	2005-244980	A1	01 December 2005
				AU	2005-244980	B2	15 September 2011
				AU	2006-315252	A1	24 May 2007
				BR	PI0510909	A2	16 December 2008
				CA	2564076	A1	01 December 2005
				CA	2564076	C	18 February 2014
				CA	2603860	A1	19 October 2006
				CA	2627190	A1	24 May 2007
				CN	1997402	A	11 July 2007
				CN	1997402	B	02 April 2014
				EP	1747021	A2	31 January 2007
				EP	1747021	B1	09 September 2015
				EP	1865991	A2	19 December 2007
				EP	1948242	A2	30 July 2008
				EP	1948242	B1	14 September 2011
				EP	1948242	B9	08 February 2012
				ES	2371191	T3	28 December 2011
				IL	179077	A	31 October 2011
				JP	2007-538099	A	27 December 2007
				JP	2008-535845	A	04 September 2008
				JP	4806680	B2	02 November 2011
				KR	10-1079023	B1	01 November 2011
				KR	10-2007-0048138	A	08 May 2007
				MX	PA06013413	A	23 January 2007
				NO	20065881	L	13 February 2007
				NZ	550934	A	28 May 2010
				RU	2006144958	A	27 June 2008
				RU	2402548	C2	27 October 2010
				UA	85716	C2	25 February 2009
				US	2006-0004081	A1	05 January 2006

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US2022/032691

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
				US	2006-0024317	A1		02 February 2006	
				US	2006-0247295	A1		02 November 2006	
				US	2008-0293800	A1		27 November 2008	
				US	7517903	B2		14 April 2009	
				US	7691962	B2		06 April 2010	
				US	7714016	B2		11 May 2010	
				US	7968586	B2		28 June 2011	
				US	8399403	B2		19 March 2013	
				WO	2005-112919	A2		01 December 2005	
				WO	2005-112919	A3		01 February 2007	
				WO	2005-112919	A8		07 December 2006	
				WO	2006-110476	A2		19 October 2006	
				WO	2006-110476	A3		07 September 2007	
				WO	2007-059404	A2		24 May 2007	
				WO	2007-059404	A3		09 August 2007	
				ZA	200609483	B		30 January 2008	
US	2009-0041791	A1	12 February 2009	AU	2005-216251	A1		09 September 2005	
				AU	2005-216251	B2		10 March 2011	
				CA	2556752	A1		09 September 2005	
				CA	2556752	C		02 February 2016	
				EP	1718667	A2		08 November 2006	
				EP	1718667	A4		08 April 2009	
				EP	1718667	B1		09 January 2013	
				JP	2007-527421	A		27 September 2007	
				JP	5064037	B2		31 October 2012	
				US	2005-0256030	A1		17 November 2005	
				US	2010-0273843	A1		28 October 2010	
				US	7375078	B2		20 May 2008	
				US	7754681	B2		13 July 2010	
				US	7989434	B2		02 August 2011	
				WO	2005-082023	A2		09 September 2005	
				WO	2005-082023	A3		22 December 2005	
WO	2018-170284	A1	20 September 2018	AU	2018-234806	A1		03 October 2019	
				BR	112019019168	A2		14 April 2020	
				CA	3056131	A1		20 September 2018	
				CN	110650951	A		03 January 2020	
				EA	201992083	A1		18 March 2020	
				EP	3596062	A1		22 January 2020	
				EP	3596062	A4		26 August 2020	
				IL	269241	A		28 November 2019	
				IL	269241	B		01 September 2022	
				JP	2020-511452	A		16 April 2020	
				JP	7106564	B2		26 July 2022	
				KR	10-2019-0121404	A		25 October 2019	
				MX	2019010949	A		24 October 2019	
				SG	11201908512	YA		30 October 2019	
				TW	201840550	A		16 November 2018	
				US	11072598	B2		27 July 2021	
				US	2020-0010453	A1		09 January 2020	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,J
O,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,M
Z,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,
TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ド 70 スイート 200

(72)発明者 チュー, ユンフェイ

アメリカ合衆国 94025 カリフォルニア州 メンローパーク ウィロー・ロード 70 スイート
200

F ターム (参考)

4C076 AA95 BB13 CC50 EE59

4C084 AA12 MA66 NA13 ZB261 ZB262

4C085 HH03 KA09 KA29 KB12 KB15 KB54 LL18