(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-503451
(P2025-503451A)
(43)公表日　令和7年2月4日(2025.2.4)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07K 7/00 (2006.01)		C07K	7/00	ZNA	4C084
A61K 38/12 (2006.01)		A61K	38/12		4C085
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111	4H045
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00		
A61K 51/08 (2006.01)		A61K	51/08	200	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全297頁）　最終頁に続く

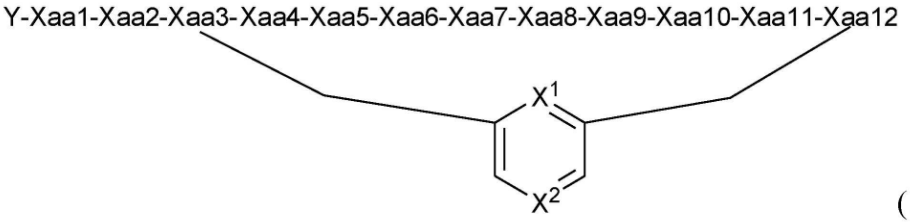
(21)出願番号　特願2024-536171(P2024-536171)
(86)(22)出願日　令和4年12月19日(2022.12.19)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月5日(2024.8.5)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/086632
(87)国際公開番号　WO2023/111350
(87)国際公開日　令和5年6月22日(2023.6.22)
(31)優先権主張番号　PCT/EP2021/086592
(32)優先日　令和3年12月17日(2021.12.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　PCT/EP2022/054857
(32)優先日　令和4年2月25日(2022.2.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　PCT/EP2022/057170
最終頁に続く

(71)出願人　524227310
スリービー・ファーマシューティカルズ・ゲーエムベーハー
ドイツ・１２４８９・ベルリン・マグヌスシュトラーセ・１１
(74)代理人　100108453
弁理士　村山 靖彦
(74)代理人　100110364
弁理士　実広 信哉
(74)代理人　100133400
弁理士　阿部 達彦
(72)発明者　フランク・オスターカンプ
ドイツ・１２４８９・ベルリン・コンラート－ツーゼ－シュトラーセ・１６
(72)発明者　アイレーン・ホーネ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　炭酸脱水酵素ＩＸリガンド

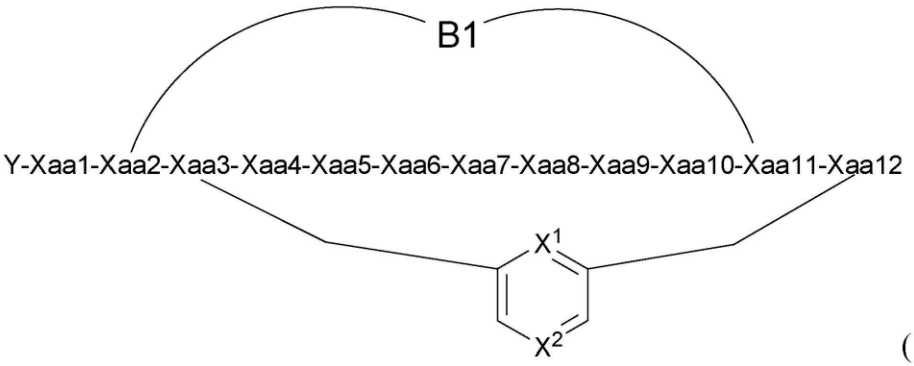
(57)【要約】
本発明は、化学的化合物;ペプチド;炭酸脱水酵素IX(CAIX)結合性化合物;CAIX結合性ペプチド;化合物を含む組成物;CAIX結合性化合物を含む組成物;ペプチドを含む組成物;CAIXペプチドを含む組成物;疾患の診断のための方法における使用のための、それぞれ化合物、CAIX結合性化合物、ペプチド、CAIXペプチド、及び組成物;疾患の治療のための方法における使用のための、それぞれ化合物、CAIX結合性化合物、及び組成物;疾患の診断及び治療の方法における使用のための、それぞれ化合物、CAIX結合性化合物、ペプチド、CAIXペプチド、及び組成物;CAIX発現組織に放射性核種を送達するための方法における使用のための、それぞれ化合物、CAIX結合性化合物、ペプチド、CAIXペプチド、及び組成物;それぞれ化合物、CAIX結合性化合物、ペプチド、CAIXペプチド、及び組成物を使用した、疾患の診断のための方法;それぞれ化合物、CAIX結合性化合物、ペプチド、CAIXペプチド、及び組成物を使用した、疾患の治療のための方法;それぞれ化合物、CAIX結合性化合物、ペプチド、CAIXペプチド、及び組成物を使用した、疾患の診断及び治療のための方法;それぞれ化合物、CAIX結合性化合物、ペプチド、CAIXペプチド、及び組成物を使用した、CAIX発現組織への放射性核種の送達のための方法に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(1a)の環状ペプチド
【化１】



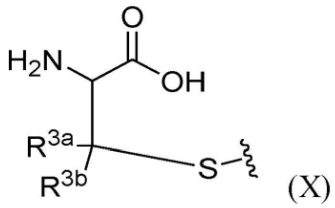
(1a)

からなる群から選択されるペプチドを含む化合物であって、
式中、式(1a)において、ペプチド配列は、N末端からC末端方向に左から右へ描かれ、
Yは、
(i)R^{0a}-SO2-、R^{0a}-CO-、R^{0a}-NH-CO-からなる群から選択されるN末端修飾基Aであり、式中、R^{0a}は、(C_1～C_{10})アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリールからなる群から選択され、
又は
(ii)キレート剤等のエフェクターE1を含み、エフェクターE1は、Xaa1が存在する場合にはXaa1に、若しくはXaa1が不在でありXaa2が存在する場合にはXaa2に、若しくはXaa1及びXaa2の両方とも不在である場合にはXaa3に共有結合され、
又は
(iii)Z1であり、Z1は、リンカー部分L1及びキレート剤等のエフェクターE1を含み、リンカー部分L1は、Xaa1が存在する場合にはXaa1に、若しくはXaa1が不在でありXaa2が存在する場合にはXaa2に、若しくはXaa1及びXaa2の両方とも不在である場合にはXaa3に、エフェクターE1を共有結合で連結し;
Xaa1は存在し又は不在であり、存在する場合には脂肪族又は極性L-アミノ酸の残基であり;
Xaa2は存在し又は不在であり、
Xaa2が不在である場合には、Xaa1も不在であり、
Xaa2が存在する場合には、
(i)Xaa2は、α-窒素原子において任意選択でN-メチル化されるL-α-アミノ酸の残基であり、
又は
(ii)Xaa2は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成する官能基FG1を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa11は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基であり、式(1b):
【化２】



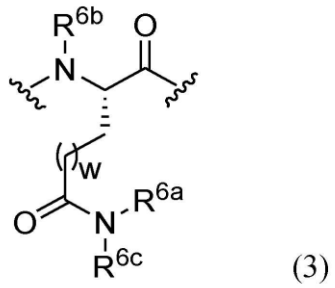
(1b)

の二環式ペプチドが形成され、
Xaa3は、式(X)
【化３】



(X)

のα-アミノ酸の残基であり、
式中、
R^{3a}及びR^{3b}は、それぞれ且つ独立して、H及びCH_3からなる群から選択され;
Xaa3は、好ましくは、Cys等のL-α-アミノ酸の残基であり;
Xaa4は、α-窒素原子において任意選択でN-メチル化されるL-α-アミノ酸の残基であり;
Xaa5は、Z3に任意選択で結合しているアミノ酸の残基であり、Xaa5は、N-(C_1～C_6)アルキルグリシン、Gly、D-α-アミノ酸、及びα,α-ジアルキルアミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、
Xaa5がZ3を含む場合には、
(i)Z3は、キレート剤等のエフェクターE3であり、Xaa5は、好ましくは、4-アミノブチル-グリシン[Nlys]、D-lys、(R)-オルニチン[D-orn]、(R)-2,4-ジアミノ酪酸[D-dab]、及び(R)-2,3-ジアミノプロピオン酸[D-dap]からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、エフェクターE3は、Nlys、D-lys、D-orn、D-dab、及びD-dapのうちのいずれか1つのα-窒素原子とは異なるN原子に付着され、又は
(ii)Z3は、キレート剤等のエフェクターE3及びリンカー部分L3を含み、Xaa5は、好ましくは、Nlys、D-lys、D-orn、D-dab、及びD-dapからなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、リンカー部分L3は、Nlys、D-lys、D-orn、D-dab、及びD-dapのうちのいずれか1つのα-窒素原子とは異なるN原子に付着され;
Xaa6は、(i)極性L-α-アミノ酸、芳香族L-α-アミノ酸、脂肪族L-α-アミノ酸、S-アルキル化システイン、S-アルキル化システインの酸化形態、及び式(3):
【化４】

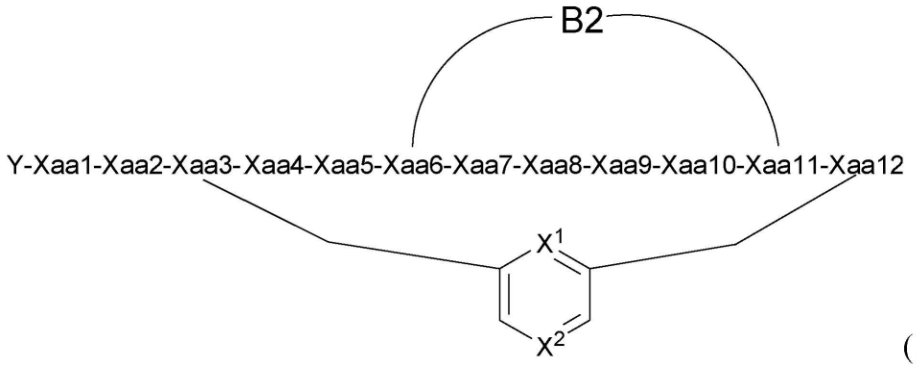


(3)

に従ったアミノ酸の残基からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、
式中、
R^{6a}は、Hと、-(C_5～C_{10})アリール、(C_1～C_8)アルキル、及び(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリールを含む部分とからなる群から選択され、
R^{6b}は、H若しくはメチルからなる群から選択され、
R^{6c}は、H若しくは(C_1～C_6)アルキルであり、
wは0若しくは1であり、
又は
(ii)α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa11の官能基FG4と共有結合性連結B2を形成する官能基FG3を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa11は、

α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、官能基FG4を含むα-アミノ酸の残基であり、式(1c)

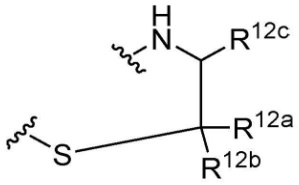
【化５】



(1c)

の二環式ペプチドが形成され;
Xaa7は、ヘテロ芳香族L-α-アミノ酸等の芳香族アミノ酸、及び置換ヘテロ芳香族L-α-アミノ酸等の置換芳香族アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり;
Xaa8は、L-α-アミノ酸及び環状α,α-ジアルキルアミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり;
Xaa9は、Gly及びL-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり;
Xaa10は、ヘテロ芳香族L-α-アミノ酸の残基であり;
Xaa11は、(i)Gly及びL-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、L-α-アミノ酸はZ4に任意選択で結合され、Z4は、キレート剤等のエフェクターE4及びリンカー部分L4を含み、又は
(ii)α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa2の官能基FG1と共有結合性連結B1を形成する官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基であり、又は
(iii)α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa6の官能基FG3と共有結合性連結B2を形成する官能基FG4を含むα-アミノ酸の残基であり;
Xaa12は、式(XII)の:

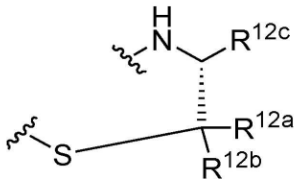
【化６】



(XII)

好ましくは式(XIIa)の:

【化７】



(XIIa)

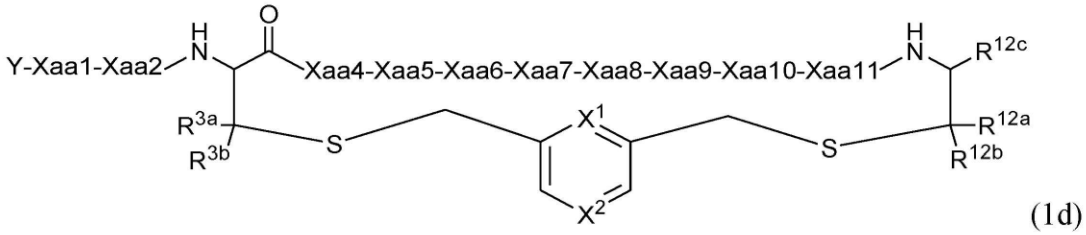
アミノチオールの残基であり、
式中、
式(XII)及び(XIIa)のそれぞれのNHはXaa11に結合しており;
R^{12a}及びR^{12b}は、それぞれ且つ独立して、H及びCH_3からなる群から選択され;

R^{12c}は、-COOH、CONH2、-CO-Z6、及び-CH_2-Z6からなる群から選択され、Z6は、リンカー部分L6及びキレート剤等のエフェクターE6を含み;
X^1及びX^2は、それぞれ且つ独立して、C-H及びNからなる群から選択され、両方とも好ましくはC-Hである、
化合物。

【請求項２】

ペプチドは、式(1d):

【化８】



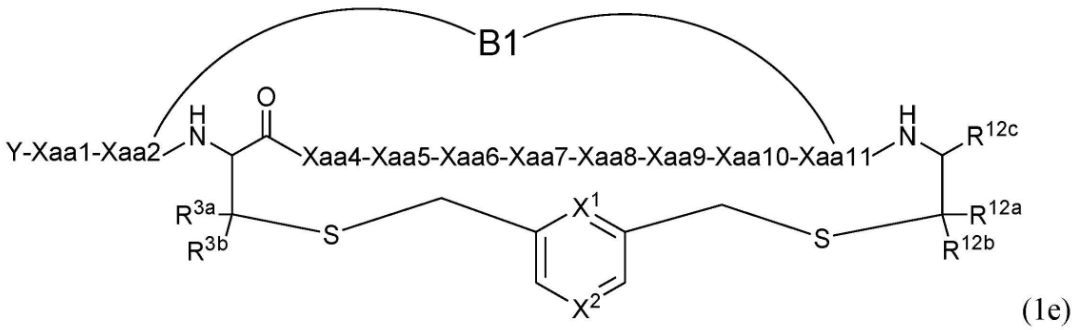
(1d)

の環状ペプチドである、請求項1に記載の化合物。

【請求項３】

ペプチドは、式(1e):

【化９】



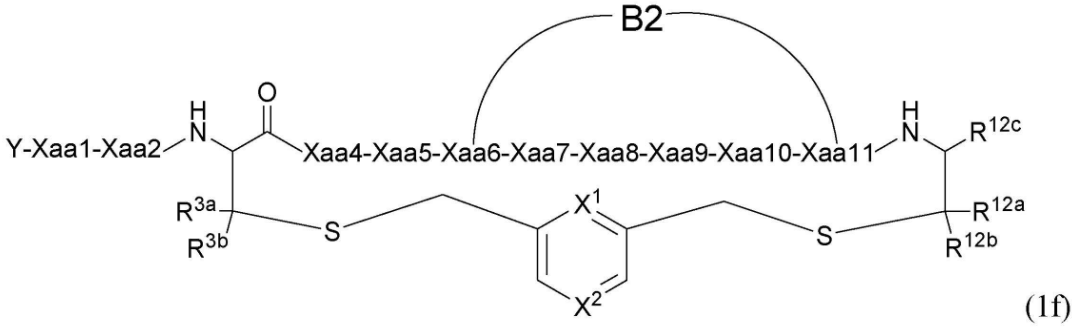
(1e)

の二環式ペプチドである、請求項1に記載の化合物。

【請求項４】

ペプチドは、式(1f):

【化１０】



(1f)

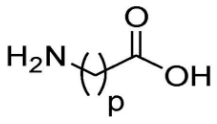
の二環式ペプチドである、請求項1に記載の化合物。

【請求項５】

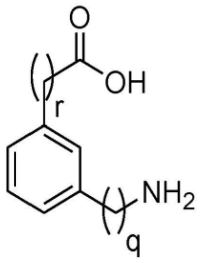
Yは、R^{0a}-SO2-、R^{0a}-CO-、R^{0a}-NH-CO-からなる群から選択されるN末端修飾基Aであり、式中、R^{0a}は、(C_1～C_{10})アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリールからなる群から選択される、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６】
Aは、3-メチルブタノイル[Iva]、アセチル[Ac]、ヘキサノイル[Hex]、ベンゾイル[Bz]、フェニルアセチル[Pha]、及びプロピオニル[Prp]からなる群から選択される、請求項5に記載の化合物。
【請求項７】
Yは、キレート剤等のエフェクターE1を含み、エフェクターE1は、Xaa1が存在する場合にはXaa1に、又はXaa1が不在でありXaa2が存在する場合にはXaa2に、又はXaa1及びXaa2の両方とも不在である場合にはXaa3に共有結合される、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８】
エフェクターE1は、
(α)発色団に由来する部分であって、発色団は、(α1)ホスホロフォア、及び(α2)フルオレセイン又はローダミン等のフルオロフォアから好ましくは選択される、発色団に由来する部分;並びに
(β)キレートされた核種を任意選択で含むキレート剤;並びに
(γ)薬物に、好ましくは細胞毒性薬に由来する部分
からなる群から選択される、請求項7に記載の化合物。
【請求項９】
YはZ1であり、Z1は、リンカー部分L1及びキレート剤を含み、リンカー部分L1は、Xaa1が存在する場合にはXaa1に、又はXaa1が不在でありXaa2が存在する場合にはXaa2に、又はXaa1及びXaa2の両方とも不在である場合にはXaa3に、キレート剤を共有結合で連結する、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０】
リンカー部分L1は、(a)Xaa1が存在する場合にはXaa1によって提供されるα-アミノ基と、又はXaa1が不在でありXaa2が存在する場合にはXaa2によって提供されるα-アミノ基と、又はXaa1及びXaa2の両方とも不在である場合にはXaa3によって提供されるα-アミノ基とアミド結合を形成するカルボキシ基、並びに(b)エフェクターへの共有結合を形成するアミノ基を提供し;好ましくは、リンカー部分L1は、任意選択で切断可能である、1～12個のアミノ酸を含む基であり、且つ/又はエフェクターは請求項8に規定される通りである、請求項9に記載の化合物。
【請求項１１】
リンカー部分L1は、X11及びX11-X12からなる群から選択され、X11及びX12は、それぞれ且つ個々にアミノ酸の残基であり、リンカー部分L1がX11である場合には、カルボキシ基はX11によって提供され、リンカー部分L1がX11-X12である場合には、カルボキシ基はX12によって提供され、L1のカルボキシ基は、Xaa1が存在する場合にはXaa1によって提供されるα-アミノ基と、又はXaa1が不在でありXaa2が存在する場合にはXaa2によって提供されるα-アミノ基と、又はXaa1及びXaa2の両方とも不在である場合にはXaa3によって提供されるα-アミノ基とアミド結合を形成し、X11は、エフェクターへの共有結合を形成しているアミノ基を提供する、請求項9又は10に記載の化合物。
【請求項１２】
X11及びX12は、それぞれ且つ個々に、1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸[Ttds]、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸[O2Oc]、2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸[APac]、4-カルボキシメチルピペラジン[PPac]、4-trans-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸[4Amc]、並びに以下の式(32)～(34)のうちのいずれか1つに従ったアミノ酸:

【化１１】



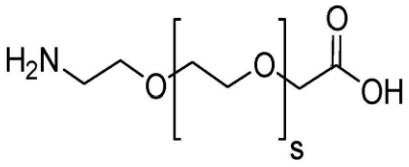
(32)



(33)

並びにそのオルト-及びパラ-置換異性体、並びに

【化１２】



(34)

からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、

式中、

pは、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０であり、

qは、０、１、２、３、又は４であり、

rは、０、１、２、３、又は４であり、

sは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２であり、

式(３２)及び(３３)のアミノ酸は、任意選択で置換されている、

請求項１１に記載の化合物。

【請求項１３】

式(３２)及び(３３)のアミノ酸は、式(３２)及び(３３)におけるCOOH基に共有結合しているα-炭素原子においてR^{X11}-CO-NH-で置換され、式中、R^{X11}は、(C_1～C_{10})アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリールからなる群から選択される、請求項１２に記載の化合物。

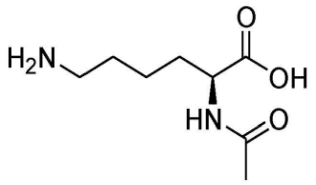
【請求項１４】

R^{X11}はメチルである、請求項１３に記載の化合物。

【請求項１５】

X１１及びX１２は、それぞれ且つ個々に、1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸[Ttds]、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸[O2Oc]、2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸[APac]、4-カルボキシメチルピペラジン[PPac]、4-trans-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸[4Amc]、β-アラニン[Bal]、γ-アミノ酪酸[Gab]、5-アミノペンタン酸[Ava]、6-アミノヘキサン酸[Ahx]、3-アミノメチル-安息香酸[Mamb]、4-アミノメチル-安息香酸[Pamb]、及び式(３５):

【化１３】



(35)

のε-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基である、請求項11から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１６】

Xaa1は、Val、Ile、(2S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタン酸[Tle]、Ser、及びThrからなる群から選択される、請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１７】

Xaa1は不在である、請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物。

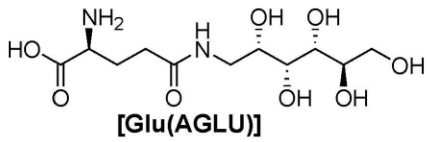
【請求項１８】

Xaa2は、芳香族アミノ酸、極性アミノ酸、及び荷電アミノ酸からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１９】

Xaa2は、Tyr、(S)-N-メチル-チロシン[Nmy]、Phe、Gln、Arg、(S)-ジメチルオルニチン[Dmo]、Ser、Thr、Asp、Glu、及び

【化１４】



[Glu(AGLU)]

からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である、請求項18に記載の化合物。

【請求項２０】

Xaa2は、Tyr、(S)-N-メチル-チロシン[Nmy]、Gln、Arg、(S)-ジメチルオルニチン[Dmo]、及びSerからなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である、請求項19に記載の化合物。

【請求項２１】

Xaa2はGlnの残基である、請求項19又は20に記載の化合物。

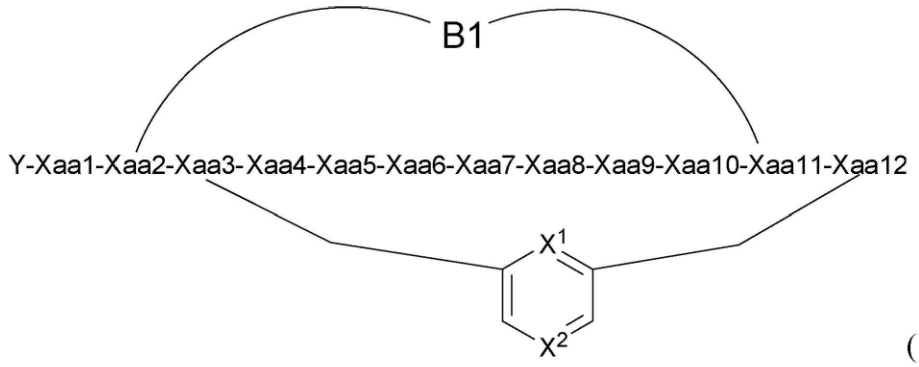
【請求項２２】

Xaa1は不在である、請求項21に記載の化合物。

【請求項２３】

Xaa2は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成する官能基FG1を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa11は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基であり、それにより、式(1b):

【化１５】



(1b)

の二環式ペプチドが形成される、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２４】

共有結合性連結B1は、アミド連結、ジスルフィド連結、チオエーテル連結、チオ尿素連結、トリアゾール連結、カルバメート連結、アミン連結、スルホンアミド連結、エステル連結、チオエステル連結、エーテル連結、尿素連結、及び炭化水素連結からなる群から選択される、請求項23に記載の化合物。

【請求項２５】

共有結合性連結B1は、アミド連結又はジスルフィド連結からなる群から選択される、請求項24に記載の化合物。

【請求項２６】

Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成するXaa2の官能基FG1は、NH_2、NH-、COOH、活性化カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、SH、OH、SOOH、活性化スルホン酸、スルホン酸エステル、マイケルアクセプター、イソシアネート、イソチオシアネート、アジド、アルケン、及びアルキンからなる群から選択される、請求項23から25のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２７】

Xaa2は、(S)-2,3-ジアミノプロピオン酸[Dap]、(S)-2,4-ジアミノ酪酸[Dab]、(S)-オルニチン[Orn]、Lys、Cys、(S)-ホモシステイン[Hcy]、(R)-ペニシラミン[Pen]、Asp、及びGluからなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である、請求項23から26のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２８】

Xaa2はGluの残基である、請求項27に記載の化合物。

【請求項２９】

Xaa2の官能基FG1と共有結合性連結B1を形成するXaa11の官能基FG2は、NH_2、NH-、COOH、活性化カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、SH、OH、SOOH、活性化スルホン酸、スルホン酸エステル、マイケルアクセプター、イソシアネート、イソチオシアネート、アジド、アルケン、及びアルキンからなる群から選択される、請求項23から28のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３０】

Xaa11は、(S)-2,3-ジアミノプロピオン酸[Dap]、(S)-2,4-ジアミノ酪酸[Dab]、(S)-オルニチン[Orn]、Lys、Cys、(S)-ホモシステイン[Hcy]、(R)-ペニシラミン[Pen]、Asp、及びGluからなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である、請求項23から29のいずれか一項に記載の化合物。

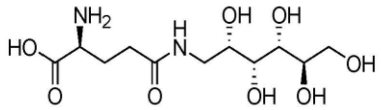
【請求項３１】

Xaa11は、(S)-2,3-ジアミノプロピオン酸[Dap]の残基である、請求項30に記載の化合物。

【請求項３２】

Xaa1は不在であり、Xaa2はGluである、請求項31に記載の化合物。

【請求項３３】
Xaa4は、脂肪族アミノ酸、極性アミノ酸、及び荷電アミノ酸からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である、請求項1から32のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３４】
Xaa4は、Ala、Ser、(S)-ホモセリン[Hse]、(S)-N-メチル-セリン[Nms]、Gln、Asn、Glu、Asp、Dmo、及び
【化１６】



[Glu(AGLU)]

からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である、請求項33に記載の化合物。
【請求項３５】
Xaa4は、Ala、Ser、Glu、Gln、及び(S)-ホモセリン[Hse]からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である、請求項33又は34に記載の化合物。
【請求項３６】
Xaa4はGluの残基である、請求項35に記載の化合物。
【請求項３７】
Z3はXaa5に不在である、請求項1から36のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３８】
Xaa5は、Gly、N-メチル-グリシン[Nmg]、D-ala、D-pro、(R)-ピペリジン-2-カルボン酸[D-pip]、(R)-アゼチジン-2-カルボン酸[D-aze]、(R)-N-メチル-アラニン[Nma]、及び2-アミノ-イソ酪酸[Aib]からなる群から選択されるアミノ酸の残基である、請求項37に記載の化合物。
【請求項３９】
Xaa5はD-proの残基である、請求項38に記載の化合物。
【請求項４０】
Xaa5は、Z3に結合したアミノ酸の残基であり、Z3は、キレート剤等のエフェクターE3及びリンカー部分L3を含む、請求項1から36のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４１】
Xaa5は、リンカー部分L3と共有結合性連結を形成する少なくとも1種の官能基を含む、N-(C_1～C_4)アルキルグリシン、非芳香族D-α-アミノ酸、非芳香族N-メチル-D-α-アミノ酸、環状D-α-アミノ酸、及びα,α-ジアルキルアミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基である、請求項40に記載の化合物。
【請求項４２】
Z3はエフェクターE3である、請求項40又は41に記載の化合物。
【請求項４３】
Xaa5は、4-アミノブチル-グリシン[Nlys]、D-lys、(R)-オルニチン[D-orn]、(R)-2,4-ジアミノ酪酸[D-dab]、及び(R)-2,3-ジアミノプロピオン酸[D-dap]からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、エフェクターE3は、Nlys、D-lys、D-orn、D-dab、及びD-dapのうちのいずれか1つのα-窒素原子とは異なるN原子に共有結合で付着されている、請求項42に記載の化合物。
【請求項４４】
α-窒素原子とは異なるN原子にエフェクターE3を連結する結合はアミド結合である、請求項43に記載の化合物。
【請求項４５】
Z3は、エフェクターE3及びリンカー部分L3を含む、請求項40又は41に記載の化合物。
【請求項４６】

Xaa5は、4-アミノブチル-グリシン[Nlys]、D-lys、(R)-オルニチン[D-orn]、(R)-2,4-ジアミノ酪酸[D-dab]、及び(R)-2,3-ジアミノプロピオン酸[D-dap]からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、キレート剤は、Nlys、D-lys、D-orn、D-dab、及びD-dapのうちのいずれか1つのα-窒素原子とは異なるN原子に共有結合で付着されている、請求項45に記載の化合物。

【請求項４７】

リンカー部分L3は、(a)4-アミノブチル-グリシン[Nlys]、D-lys、(R)-オルニチン[D-orn]、(R)-2,4-ジアミノ酪酸[D-dab]、及び(R)-2,3-ジアミノプロピオン酸[D-dap]のうちのいずれか1つのα-窒素原子とは異なるN原子とアミド結合を形成するカルボキシ基、並びに(b)エフェクターE3への共有結合を形成するアミノ基を提供する、請求項45又は46に記載の化合物。

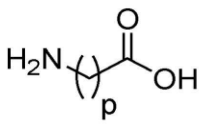
【請求項４８】

リンカー部分L3は、X31及びX31-X32からなる群から選択され、X31及びX32は、それぞれ且つ個々にアミノ酸の残基であり、リンカー部分L3がX31である場合には、カルボキシ基はX31によって提供され、リンカー部分L3がX31-X32である場合には、カルボキシ基はX32によって提供され、L3のカルボキシ基は、4-アミノブチル-グリシン[Nlys]、D-lys、(R)-オルニチン[D-orn]、(R)-2,4-ジアミノ酪酸[D-dab]、及び(R)-2,3-ジアミノプロピオン酸[D-dap]のうちのいずれか1つのα-窒素原子とは異なるN原子とアミド結合を形成し、X3は、エフェクターE3への共有結合を形成しているアミノ基を提供する、請求項45から47のいずれか一項に記載の化合物。

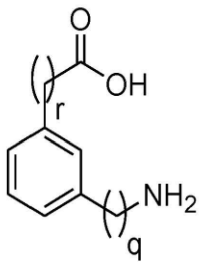
【請求項４９】

X31及びX32は、それぞれ且つ個々に、1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸[Ttds]、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸[O2Oc]、2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸[APac]、4-カルボキシメチルピペラジン[PPac]、4-trans-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸[4Amc]、並びに式(32)～(34)のうちのいずれか1つに従ったアミノ酸:

【化１７】



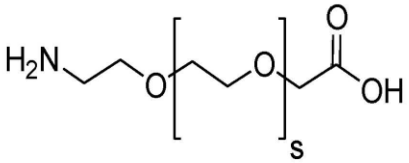
(32)



(33)

並びにそのオルト-及びパラ-置換異性体、並びに

【化１８】



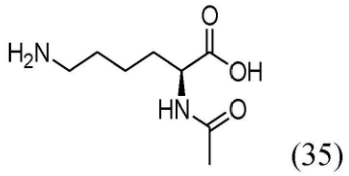
(34)

からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、

式中、

pは、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり、

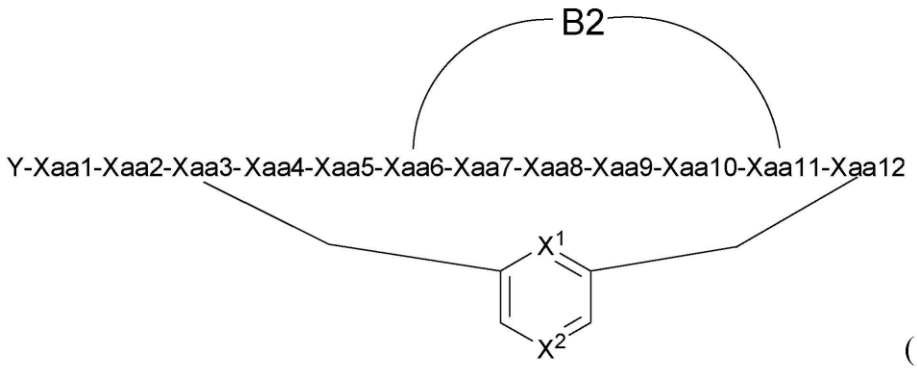
qは、0、1、2、3、又は4であり、
rは、0、1、2、3、又は4であり、
sは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12であり、
式(32)及び(33)のアミノ酸は、任意選択で置換されている、
請求項48に記載の化合物。
【請求項５０】
式(32)及び(33)のアミノ酸は、式(32)及び(33)におけるCOOH基に共有結合しているα-炭素原子においてR^{X11}-CO-NH-で置換され、式中、R^{X11}は、(C_1～C_{10})アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリールからなる群から選択される、請求項49に記載の化合物。
【請求項５１】
R^{X11}はメチルである、請求項50に記載の化合物。
【請求項５２】
X31及びX32は、それぞれ且つ個々に、1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸[Ttds]、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸[O2Oc]、2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸[APac]、4-カルボキシメチルピペラジン[PPac]、4-trans-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸[4Amc]、β-アラニン[Bal]、γ-アミノ酪酸[Gab]、5-アミノペンタン酸[Ava]、6-アミノヘキサン酸[Ahx]、3-アミノメチル-安息香酸[Mamb]、4-アミノメチル-安息香酸[Pamb]、及び式(35):
【化１９】



(35)

のε-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基である、請求項48から51のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５３】
エフェクターE3は、
(α)発色団に由来する部分であって、発色団は、(α1)ホスホロフォア、及び(α2)フルオレセイン又はローダミン等のフルオロフォアから好ましくは選択される、発色団に由来する部分;並びに
(β)キレートされた核種を任意選択で含むキレート剤;並びに
(γ)薬物に、好ましくは細胞毒性薬に由来する部分
からなる群から選択される、請求項40から52のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５４】
Xaa6は、極性N-メチル化L-α-アミノ酸の残基である、請求項1から53のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５５】
Xaa6は、中性α-アミノ酸の残基である、請求項1から53のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５６】
中性α-アミノ酸はAlaである、請求項55に記載の化合物。
【請求項５７】
Xaa6は、S-アルキル化システインの残基である、請求項1から53のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５８】
Xaa6は、S-アルキル化システインのスルホキシド又はスルホンの残基である、請求項1から53のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５９】
Xaa6は、式(3)に従ったアミノ酸の残基であり、R^{6a}は、(C_1～C_{10})アルキル、(C_5～C_{10})アリール、(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリール、及び(C_3～C_7)シクロアルキル-(C_5～C_{10})アリールからなる群から選択される、請求項1から53のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６０】
R^{6c}は(C_1～C_4)アルキルである、請求項59に記載の化合物。
【請求項６１】
Xaa6は、Ala、Asp、Asn、(S)-ホモセリン[Hse]、Gln、Glu、Lys、(S)-オルニチン[Orn]、(S)-2,4-ジアミノ酪酸[Dab]、N-メチル-Asp、(S)-ベンジルシステイン[C(Bzl)]、(S)-2-アミノ-3-(キノリン-2-イルメチルスルファニル)-プロピオン酸[C(2Quyl)]、(S)-ベンジル-システイン-スルホン[Eem]、(S)-4-ベンジルオキシ-L-フェニルアラニン[Tyr(Bzl)]、及び(S)-2-アミノ-4-[(ナフタレン-1-イルメチル)-カルバモイル]-酪酸[E(NHMe2Nph)]からなる群から選択されるアミノ酸の残基である、請求項1から53のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６２】
Xaa6はAspの残基である、請求項61に記載の化合物。
【請求項６３】
Xaa6は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa11の官能基FG4と共有結合性連結B2を形成する官能基FG3を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa11は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、官能基FG4を含むα-アミノ酸の残基であり、式(1c)
【化２０】



(1c)

の二環式ペプチドが形成される、請求項1から53のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６４】
共有結合性連結B2は、アミド連結、ジスルフィド連結、チオエーテル連結、チオ尿素連結、トリアゾール連結、カルバメート連結、アミン連結、スルホンアミド連結、エステル連結、チオエステル連結、エーテル連結、尿素連結、及び炭化水素連結からなる群から選択される、請求項63に記載の化合物。
【請求項６５】
共有結合性連結B2は、アミド連結又はジスルフィド連結からなる群から選択される、請求項64に記載の化合物。
【請求項６６】
Xaa11の官能基FG4と共有結合性連結B2を形成するXaa6の官能基FG3は、NH_2、NH-、COOH、活性化カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、SH、OH、SOOH、活性化スルホン酸、スルホン酸エステル、マイケルアクセプター、イソシアネート、イソチオシアネート、アジド、アルケン、及びアルキンからなる群から選択される、請求項63から65のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６７】

Xaa6は、(S)-2,3-ジアミノプロピオン酸[Dap]、(S)-2,4-ジアミノ酪酸[Dab]、(S)-オルニチン[Orn]、Lys、Cys、(S)-ホモシステイン[Hcy]、(R)-ペニシラミン[Pen]、Asp、及びGluからなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である、請求項63から66のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６８】

Xaa6の官能基FG3と共有結合性連結B2を形成するXaa11の官能基FG4は、NH_2、NH-、COOH、活性化カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、SH、OH、SOOH、活性化スルホン酸、スルホン酸エステル、マイケルアクセプター、イソシアネート、イソチオシアネート、アジド、アルケン、及びアルキンからなる群から選択される、請求項63から67のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６９】

Xaa11は、(S)-2,3-ジアミノプロピオン酸[Dap]、(S)-2,4-ジアミノ酪酸[Dab]、(S)-オルニチン[Orn]、Lys、Cys、(S)-ホモシステイン[Hcy]、(R)-ペニシラミン[Pen]、Asp、D-asp、D-glu、及びGluからなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である、請求項63から68のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７０】

Xaa7は、少なくとも1種の置換基で芳香族環系において置換されていてもよい芳香族アミノ酸の残基である、請求項1から69のいずれか一項に記載の化合物。

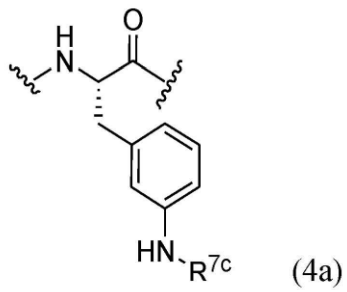
【請求項７１】

芳香族アミノ酸は、(S)-3-ベンゾチエニルアラニン[Bta]、Trp、及びPheからなる群から選択される、請求項70に記載の化合物。

【請求項７２】

Xaa7は、置換(S)-3-ベンゾチエニルアラニン[Bta]、置換Trp、置換Phe、式(4a)の修飾3-アミノフェニルアラニン[Af3(R^{7c})]:

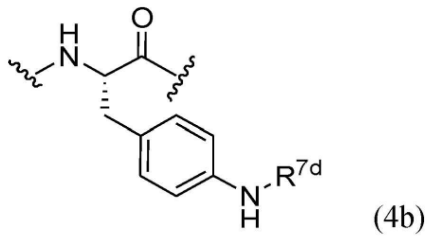
【化２１】



(4a)

及び、式(4b)の修飾4-アミノフェニルアラニン[Aph(R^{7d})]:

【化２２】



(4b)

からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、

式中、

置換Bta及び置換Trpは、それぞれ且つ個々に、ハロゲン、メチル、及びOHからなる群から選択される置換基で芳香族環において置換され、

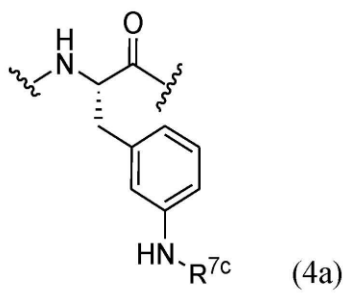
置換Bta及び置換Trpにおいて、芳香族炭素原子の1つ又は2つはN原子によって置き換えられていてもよく、

置換Pheは、1つ、2つ、又は3つの置換基で芳香族環において置換され、置換基のそれぞれ且ついずれかは、個々に且つ独立して、ハロゲン、メチル、OH、NH_2、O-R^{7a}からなる群から選択され、式中、
R^{7a}は(C_1～C_6)アルキルであり、
式(4a)において、
R^{7c}は-CO-R^{7e}であり、
式中、
R^{7e}は、(C_1～C_5)アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_5～C_{10})ヘテロシクリルからなる群から選択され、
(C_1～C_5)アルキルは、OH、SO_2NH_2、SO_2NH-R^{7f}、CO(NHOH)、COOH、$CONH_2$、及びNH_2からなる群から選択される置換基で任意選択で置換され、
(C_1～C_5)アルキルの1つのアルキル炭素原子は、それぞれがエーテル酸素及びスルホン(SO_2)部分からなる群から選択される原子又は部分によって任意選択で置き換えられ、
(C_5～C_{10})アリールは、ハロゲン、OH、SO_2NH_2、SO_2NH-R^{7f}、CO(NHOH)、COOH、$CONH_2$、及びNH_2からなる群から選択される置換基で任意選択で置換され、
(C_5～C_{10})ヘテロシクリルは、ハロゲン、OH、SO_2NH_2、SO_2NH-R^{7f}、NH-SO-NH_2、CO(NHOH)、COOH、$CONH_2$、及びNH_2からなる群から選択される置換基で任意選択で置換され、
式中、
R^{7f}は(C_1～C_4)アルキルであり、
式(4b)において、
R^{7d}は-CO-R^{7g}であり、
式中、
R^{7g}は、(C_1～C_5)アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_5～C_{10})ヘテロシクリルであり、
(C_1～C_5)アルキルは、OH、SO_2NH_2、SO_2NH-R^{7h}、CO(NHOH)、COOH、$CONH_2$、及びNH_2からなる群から選択される置換基で任意選択で置換され、
(C_2～C_5)アルキルの1つのアルキル炭素原子は、それぞれがエーテル酸素及びスルホン(SO_2)部分からなる群から選択される原子又は部分によって任意選択で置き換えられ、
(C_5～C_{10})アリールは、ハロゲン、OH、SO_2NH_2、SO_2NH-R^{7h}、CO(NHOH)、COOH、$CONH_2$、及びNH_2からなる群から選択される置換基で任意選択で置換され、
(C_5～C_{10})ヘテロシクリルは、ハロゲン、OH、SO_2NH_2、SO_2NH-R^{7h}、NH-SO-NH_2、CO(NHOH)、COOH、$CONH_2$、及びNH_2からなる群から選択される置換基で任意選択で置換され、
式中、R^{7h}は(C_1～C_4)アルキルである、
請求項1から70のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７３】

Xaa7はアミノ酸の残基であり、アミノ酸は、
式(4a)の修飾3-アミノフェニルアラニン[Af3(R^{7c})]:

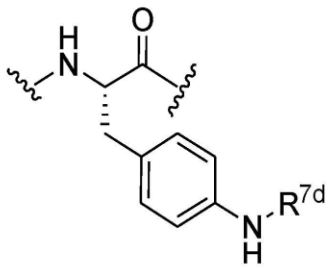
【化２３】



(4a)

式(4b)の修飾4-アミノフェニルアラニン[Aph(R^{7d})]:

【化２４】



(4b)

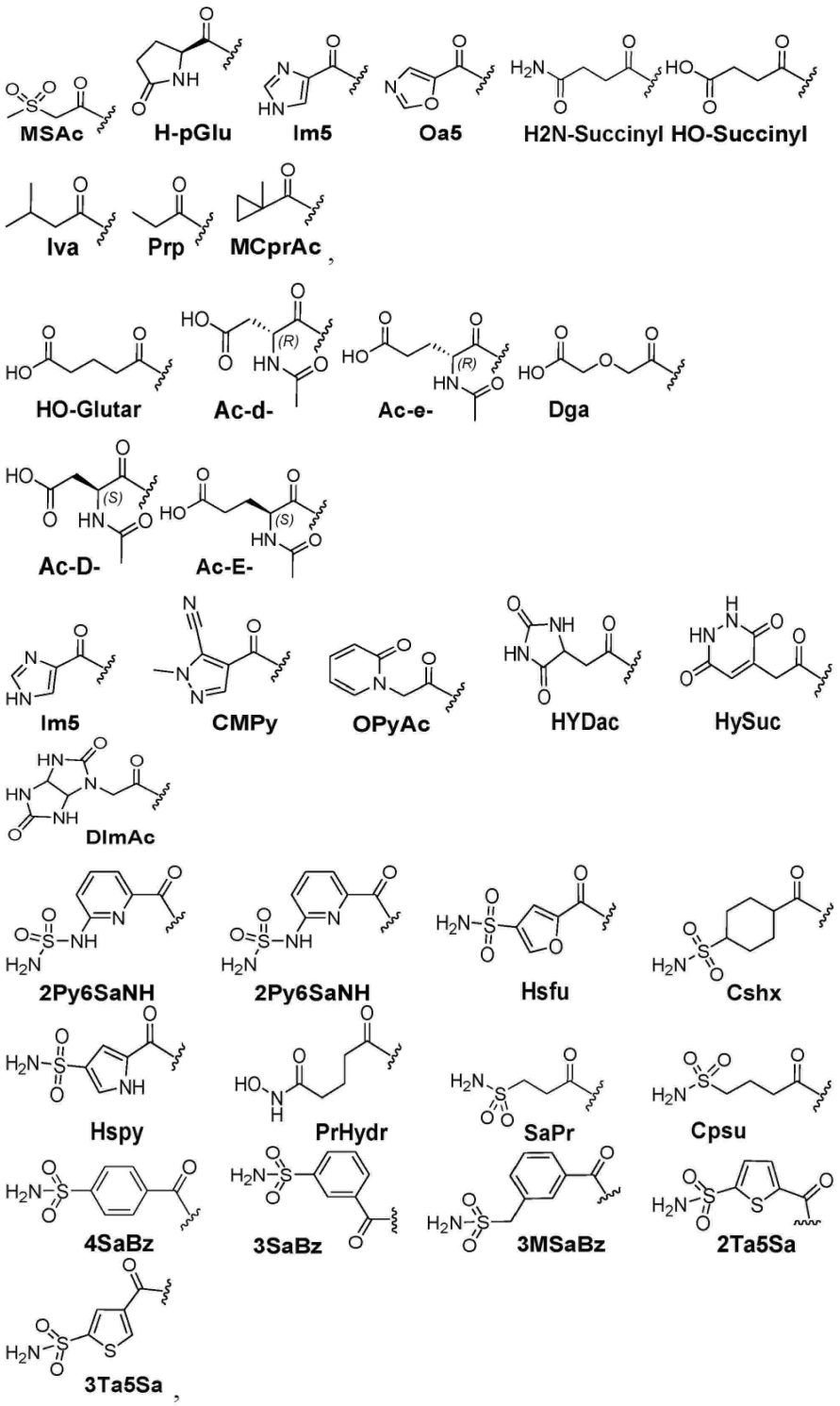
置換Trp、置換(S)-3-ベンゾチエニルアラニン[Bta]、(S)-3-(1-ナフチル)アラニン[1Ni]、(S)-4-ベンジルオキシ-L-フェニルアラニン[Tyr(Bzl)]、Tyr、置換Phe、及び(S)-ベンジルシステイン[Cys(Bzl)]からなる群から選択され、好ましくは、Xaa7は、式(4a)の修飾3-アミノフェニルアラニン[Af3(R^{7c})]の又は式(4b)の修飾4-アミノフェニルアラニン[Aph(R^{7d})]の残基である、請求項72に記載の化合物。

【請求項７４】

Xaa7は、D/L-1-メチルトリプトファン[1MW]、D/L-7-メチルトリプトファン[7MW]、5-クロロ-トリプトファン[5Clw]、DL-5-メチル-トリプトファン[Egc]、置換[Bta]、(S)-4-ベンジルオキシ-L-フェニルアラニン[Tyr(Bzl)]、(S)-3-(1-ナフチル)アラニン[1Ni]、(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸[Mtf]、(2S)-2-アミノ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸[Ptf]、(S)-3,4-ジクロロフェニルアラニン[Eaa]、4-(tert-ブチル)-フェニルアラニン[Eap]、(2S)-2-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロパン酸[Pif]、(S)-ビフェニルアラニン[Bip]、(S)-3,3-ジフェニルアラニン[Dip]、(S)-ベンジルシステイン[Cys(Bzl)]、式(4a)の修飾3-アミノフェニルアラニン[Af3(R^{7c})]、及び式(4b)の修飾4-アミノフェニルアラニン[Aph(R^{7d})]からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、

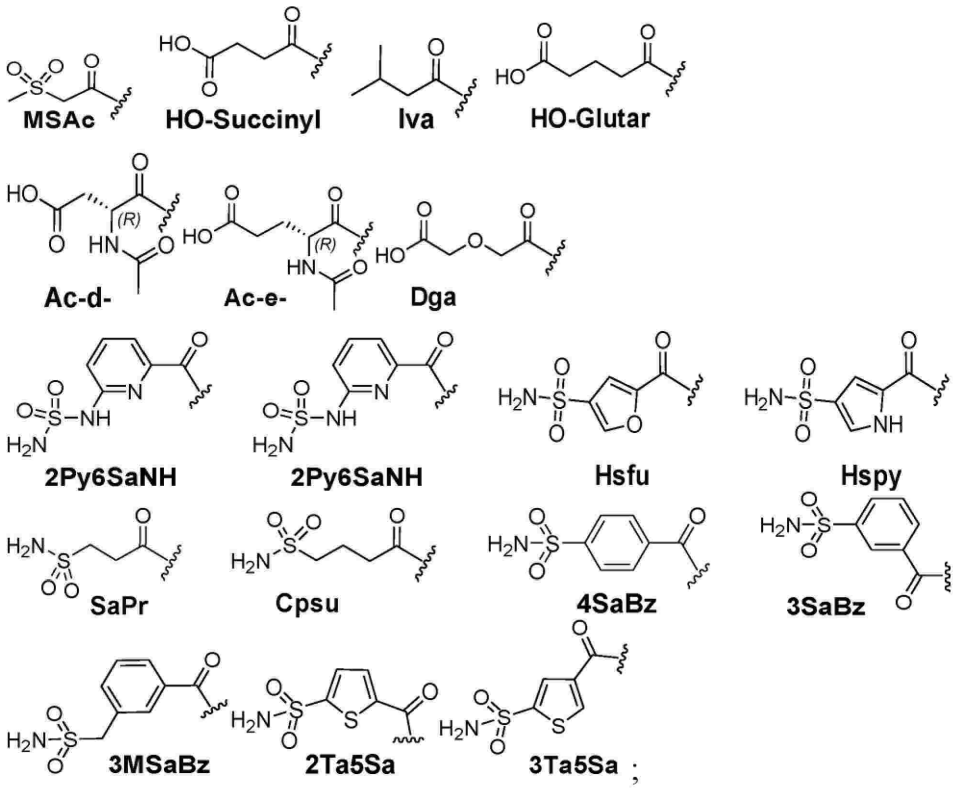
式中、R^{7c}は、

【化２５】



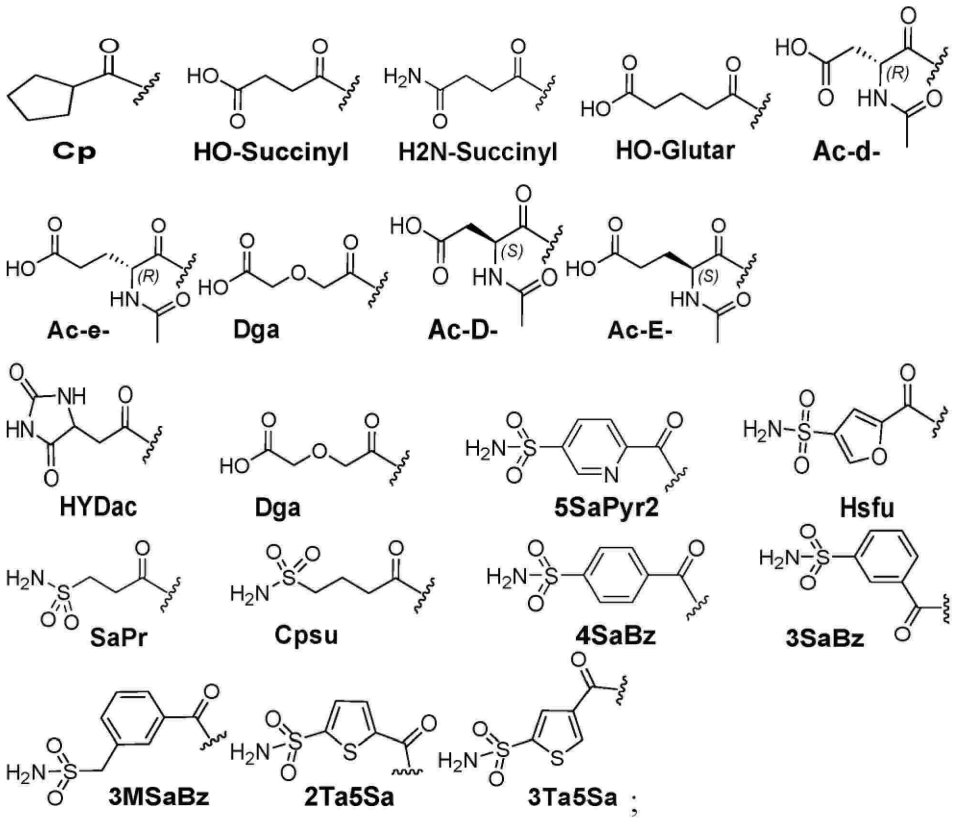
からなる群から選択され、好ましくはR^{7c}は、

【化２６】



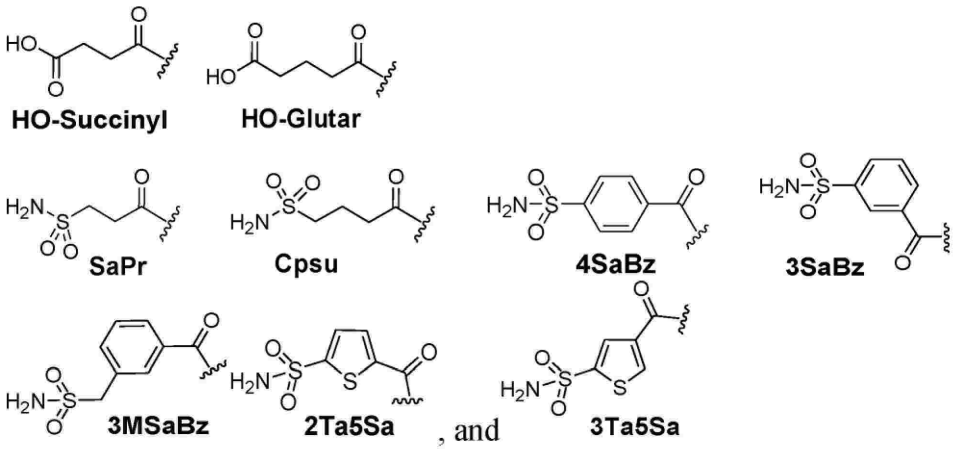
からなる群から選択され;式中、R^{7d}は、

【化２７】



からなる群から選択され;好ましくはR^{7d}は、

【化２８】



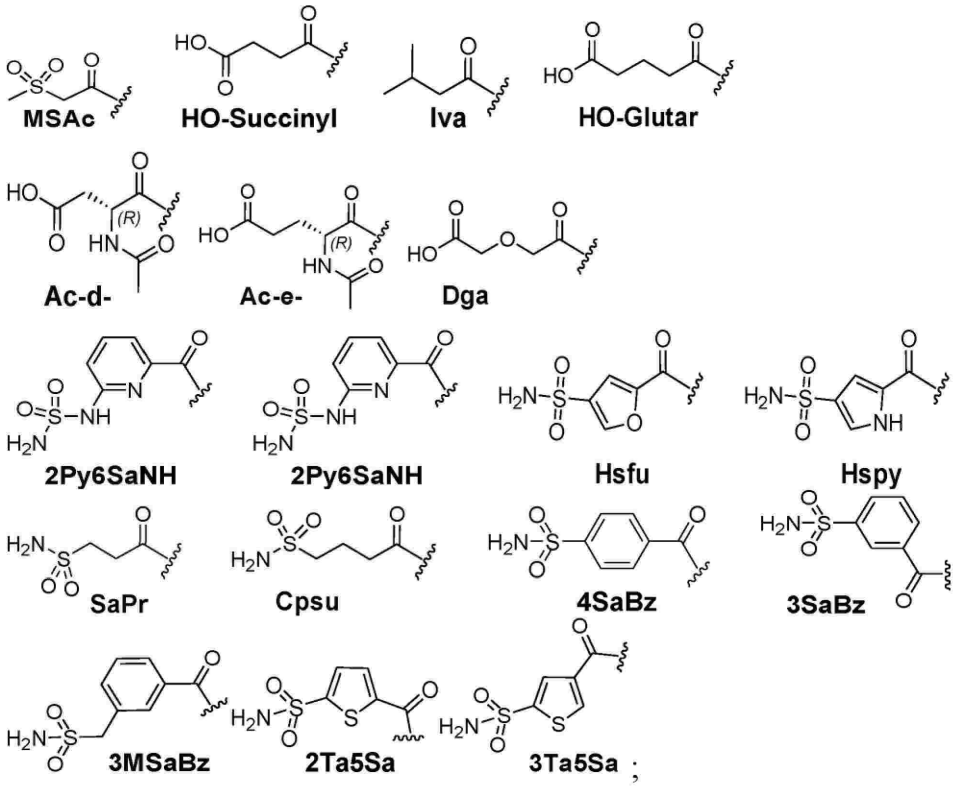
からなる群から選択される、請求項７３に記載の化合物。

【請求項７５】

Ｘａａ７は、式(４ａ)の修飾３-アミノフェニルアラニン[Ａｆ３(Ｒ^{7c})]及び式(４ｂ)の修飾４-アミノフェニルアラニン[Ａｐｈ(Ｒ^{7d})]からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、式中、

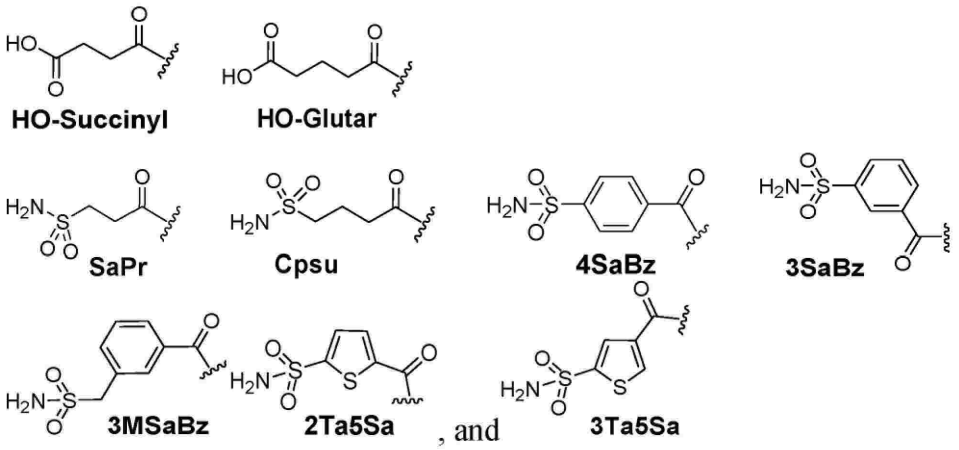
Ｒ^{7c}は、

【化２９】



からなる群から選択され;式中、Ｒ^{7d}は、

【化３０】

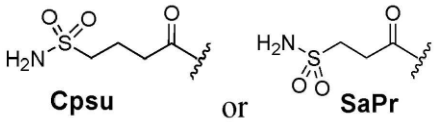


からなる群から選択される、請求項７２から７４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７６】

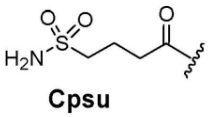
Ｘａａ７は、式(４ａ)の修飾３-アミノフェニルアラニン[Ａｆ３(Ｒ^{7c})]の残基であり、式中、Ｒ^{7c}は、

【化３１】



、好ましくは

【化３２】

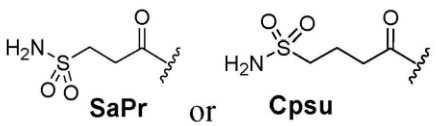


である、請求項７５に記載の化合物。

【請求項７７】

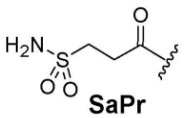
Ｘａａ７は、式(４ｂ)の修飾４-アミノフェニルアラニン[Ａｐｈ(Ｒ^{7d})]の残基であり、式中、Ｒ^{7d}は、

【化３３】



、好ましくは

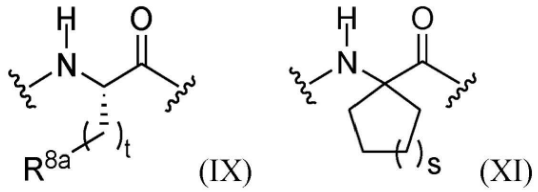
【化３４】



である、請求項７５に記載の化合物。

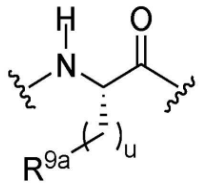
【請求項７８】

Xaa1は不在である、請求項76又は77に記載の化合物。
【請求項７９】
Xaa8は、式(IX)の脂肪族L-α-アミノ酸又は式(XI)のアミノ酸:
【化３５】



(IX) (XI)

の残基であり、
式中、
R^{8a}は、(C_1～C_4)アルキル、(C_3～C_7)シクロアルキル、及びHからなる群から選択され、
t=0、1、2、3、又は4
s=0、1、2、又は3
式(XI)のアミノ酸において、1つのアリール環は、α-C-原子を含まない環結合に任意選択で縮環され、
式(XI)のアミノ酸の炭素環パーツにおいて、α-炭素原子から少なくとも1つの炭素原子だけ間隔が空いているCH_2基は、O原子又はNH基によって任意選択で置き換えられている、
請求項1から78のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８０】
Xaa8は、Leu、Nle、Npg、Cha、Aic、Thp、Eca、及びEgzからなる群から選択されるアミノ酸の残基である、請求項79に記載の化合物。
【請求項８１】
Xaa8はLeuの残基である、請求項80に記載の化合物。
【請求項８２】
Xaa9は、Gly及び式(XIII):
【化３６】



(XIII)

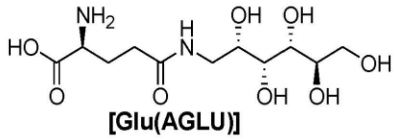
のL-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、
式中、
R^{9a}は、H、OH、COOH、$CONH_2$、$N(R^{9b})_2$、CONH-R^{9c}、X^9、及び-NH-CO-X^9からなる群から選択され、
式中、
X^9は、(C_1～C_6)アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_3～C_{10})ヘテロアリールからなる群から選択され、X^9は、それぞれ且つ個々に、メチル、$CONH_2$、ハロゲン、NH_2、及びOHからなる群から選択される1つ又は2つの置換基で置換され;
u=1、2、3、又は4、任意選択で、β-CH_2基の及び/若しくはγ-CH_2基の1つ若しくは2つの水素は、それぞれ且つ個々にメチルによって置換され、且つ/又はβ-CH_2基の水素の1つはOHによって任意選択で置換され、
R^{9b}は、それぞれ且つ独立して、(C_1～C_4)アルキル及びHからなる群から選択され、

R^{9c}は、各炭素原子が、O若しくはN-原子に結合していない又は1つのO若しくはN-原子に結合していることを条件として、1、2、3、4、5、又は6つのOH基で任意選択で置換された$(C_1～C_8)$アルキル及び$(C_1～C_8)$シクロアルキルからなる群から選択される、請求項1から81のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８３】

Xaa9は、Gly、Ala、His、Thr、(S)-ジメチルオルニチン[Dmo]、及び

【化３７】



[Glu(AGLU)]

からなる群から選択されるアミノ酸の残基である、請求項82に記載の化合物。

【請求項８４】

Xaa9はThrの残基である、請求項82に記載の化合物。

【請求項８５】

Xaa10は、メチル、ハロゲン、又はOHからなる群から選択される置換基で任意選択で置換されたTrp、及びメチル、ハロゲン、又はOHで任意選択で置換されたTrpのアザ-類似体からなる群から選択される、請求項1から84のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８６】

Xaa10は、Trp及び(S)-7-アザ-トリプトファン[7Nw]からなる群から選択されるアミノ酸の残基である、請求項85に記載の化合物。

【請求項８７】

Xaa11は、Gly及びL-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、Z4は不在である、請求項1から86のいずれか一項に記載の化合物。

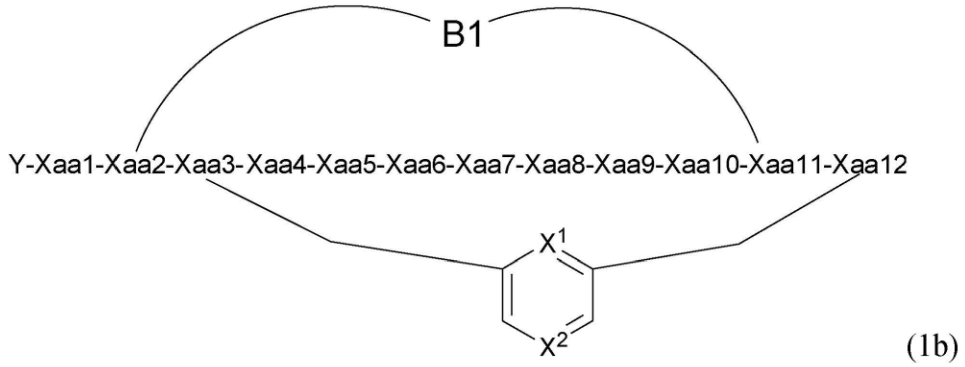
【請求項８８】

Xaa11はL-α-アミノ酸の残基であり、L-α-アミノ酸はSerである、請求項87に記載の化合物。

【請求項８９】

Xaa11は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa2は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成する官能基FG1を含むL-α-アミノ酸の残基であり、それにより、式(1b):

【化３８】



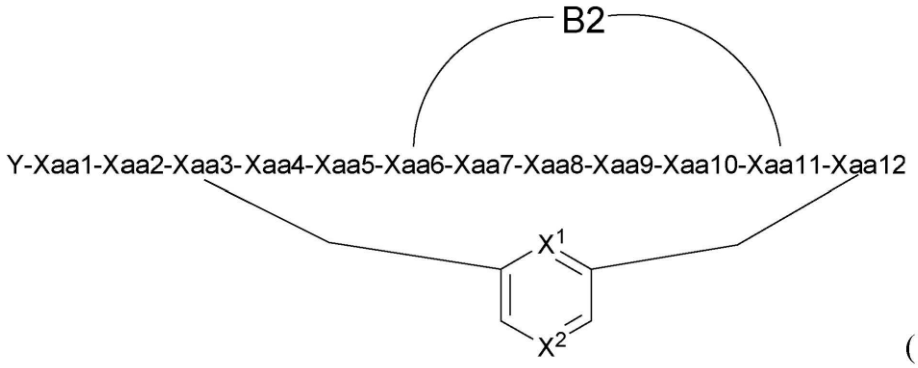
(1b)

の二環式ペプチドが形成される、請求項87又は88に記載の化合物。

【請求項９０】

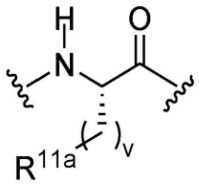
Xaa11は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、官能基FG4を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa6は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa11の官能基FG4と共有結合性連結B2を形成する官能基FG3を含むL-α

-アミノ酸の残基であり、式(1c):
【化３９】



(1c)

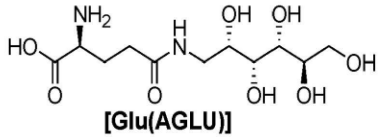
の二環式ペプチドが形成される、請求項87又は88に記載の化合物。
【請求項９１】
Xaa11は、Gly及びL-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、L-α-アミノ酸はZ4に結合しており、Z4は、エフェクターE4及びリンカー部分L4を含む、請求項1から86のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９２】
Xaa11は、Glu、Gln、及び式(XI):
【化４０】



(XI)

のL-α-アミノ酸からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基であり、
式中、
v=1、2、3、又は4、
R^{11a}は、H、OH、COOH、$CONH_2$、NH-(C=NH)-NH_2、$N(R^{11b})_2$、CONH-R^{11c}、-CO(Z4)、X^{13}及び-NH-CO-X^{13}、NH-CO(Z4)、O-CO(Z4)、Z4、及びNH-CS-Z4からなる群から選択され、式中、
X^{13}は、(C_1～C_6)アルキル、(C_5～C_6)アリール、及び(C_3～C_5)ヘテロアリールからなる群から選択され、X^{13}は、それぞれ且つ個々に、メチル、$CONH_2$、ハロゲン、NH_2、及びOHからなる群から選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換され、
R^{11b}は、それぞれ且つ独立して、(C_1～C_4)アルキル及びHからなる群から選択され、
R^{11c}は、各炭素原子が、O若しくはN-原子に結合していない又は1つのO若しくはN-原子に結合していることを条件として、1、2、3、4、5、又は6つのOH基によって任意選択で置換された(C_1～C_8)アルキル及び(C_1～C_8)シクロアルキルからなる群から選択され、
任意選択で、式(XI)におけるβ-CH_2基の及び/又はγ-CH_2基の1つ又は2つの水素は、それぞれ且つ個々にメチルによって置換され、
式(XI)におけるβ-CH_2基の水素の1つは、OHによって任意選択で置換されている、
請求項91に記載の化合物。
【請求項９３】
Xaa11は、Ala、Ser、Gly、Arg、Lys、(S)-ジメチルオルニチン[Dmo]、及び

【化４１】



[Glu(AGLU)]

からなる群から選択されるアミノ酸の残基である、請求項92に記載の化合物。

【請求項９４】

Xaa11はSerの残基である、請求項93に記載の化合物。

【請求項９５】

リンカー部分L4は、Xaa11のL-α-アミノ酸にキレート剤を共有結合で連結する、請求項91から94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９６】

L-α-アミノ酸Xaa11は、Xaa11のα-C原子に付着したカルボキシル基及びアミノ基とは異なる官能基FG5を含み、リンカー部分L4は、Xaa11のL-α-アミノ酸の官能基FG5にエフェクターE4を共有結合で連結する、請求項95に記載の化合物。

【請求項９７】

Xaa11は、式(XI)のL-α-アミノ酸の残基であり、官能基FG5はR^{11a}によって提供される、請求項96に記載の化合物。

【請求項９８】

リンカー部分L4は、(a)Xaa11のL-α-アミノ酸の官能基FG5と共有結合を形成する第1のアミノ基、及び(b)エフェクターE4への共有結合を形成する第2のアミノ基を提供する、請求項95から97のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９９】

リンカー部分L4は、X41、又はX41-X42及びX42-X41からなる群から選択される残基のいずれかであり、
X41は、第1のアミノ基及び第2のアミノ基を提供するジアミンの残基であり、
X42は、アミノ基及びカルボキシ基を提供するアミノ酸の残基であり、
X41-X42はジアミンの残基であり、ジアミンは、第1のアミノ基及び第2のアミノ基を提供し、
第1のアミノ基は、X41の第1のアミノ基であり、
第2のアミノ基は、X42のアミノ基であり、
X41の第2のアミノ基は、X42のカルボキシ基とアミド結合を形成し、
X42-X41はジアミンの残基であり、ジアミンは、第1のアミノ基及び第2のアミノ基を提供し、
第1のアミノ基は、X42のアミノ基であり、
第2のアミノ基は、X41の第2のアミノ基であり、
X42のカルボキシ基は、X41の第1のアミノ基とアミド結合を形成する、
請求項91から98のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１００】

X41は、直鎖状又は環状ジアミンの残基である、請求項99に記載の化合物。

【請求項１０１】

Xaa11は、式(XI)のL-α-アミノ酸の残基であり、R^{11a}は、-CO(Z4)、-NH-CO(Z4)、-O-CO(Z4)、-Z4、及び-NH-CS-Z4からなる群から選択される、請求項91から100のいずれか一項に記載の化合物。

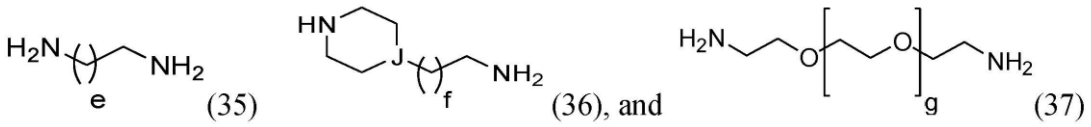
【請求項１０２】

R^{11a}は-CO(Z4)であり、L4は、アミド結合によって、R^{11a}に含まれるカルボニル炭素原子に共有結合で付着されている、請求項101に記載の化合物。

【請求項１０３】

X41は、式(35)～(37)

【化４２】



のいずれか1つのジアミンからなる群から選択されるジアミンの残基であり、
式中、
eは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり、
fは、0、1、2、3、4、5、又は6であり、
gは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12であり、
式(35)及び(36)のいずれか1つのジアミンは、-$CONH_2$で任意選択で置換され、
Jは、CH及びNからなる群から選択される、
請求項99から102のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０４】

式(35)及び(36)のいずれか1つのジアミンにおいて、窒素原子で置換されている炭素原子は、-$CONH_2$で更に置換されている、請求項103に記載の化合物。

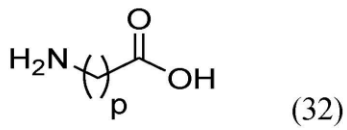
【請求項１０５】

X41は、1,3-ジアミノプロパン[Apr]、1,5-ジアミノペンタン[Ape]、ジアミノブタン、及びエチレンジアミンからなる群から選択されるジアミンの残基である、請求項99から103のいずれか一項に記載の化合物。

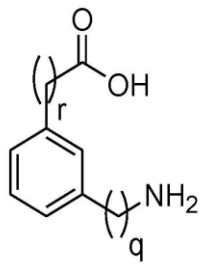
【請求項１０６】

X42は、1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸[Ttds]、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸[O2Oc]、2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸[APac]、4-カルボキシメチルピペラジン[PPac]、4-trans-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸[4Amc]、並びに式(32)、(33)、及び(34)のうちのいずれか1つのアミノ酸:

【化４３】



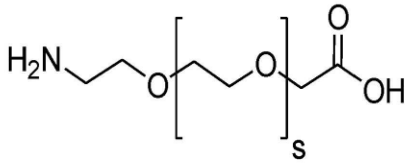
(32)



(33)

並びにそのオルト-及びパラ-置換異性体、並びに

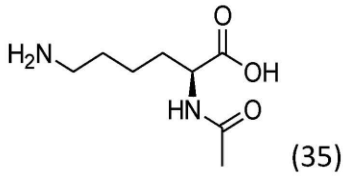
【化４４】



(34)

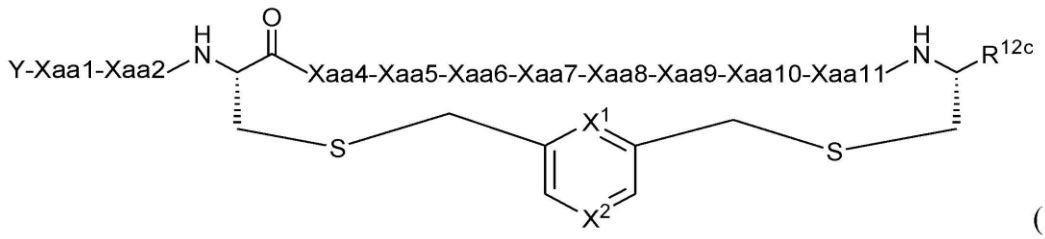
からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、
式中、
pは、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり、

qは、0、1、2、3、又は4であり、
rは、0、1、2、3、又は4であり、
sは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12であり、
式(32)及び(33)のアミノ酸は、任意選択で置換されている、
請求項99から105のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０７】
式(32)及び(33)のアミノ酸は、式(32)及び(33)のそれぞれにおけるCOOH基に共有結合しているα-炭素原子においてR^{X11}-CO-NH-で置換され、式中、R^{X11}は、(C_1～C_{10})アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリールからなる群から選択される、請求項106に記載の化合物。
【請求項１０８】
R^{X11}はメチルである、請求項107に記載の化合物。
【請求項１０９】
X42は、1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸[Ttds]、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸[O2Oc]、2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸[APac]、4-カルボキシメチルピペラジン[PPac]、4-trans-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸[4Amc]、β-アラニン[Bal]、γ-アミノ酪酸[Gab]、5-アミノペンタン酸[Ava]、6-アミノヘキサン酸[Ahx]、3-アミノメチル-安息香酸[Mamb]、4-アミノメチル-安息香酸[Pamb]、及び式(35):
【化４５】



(35)

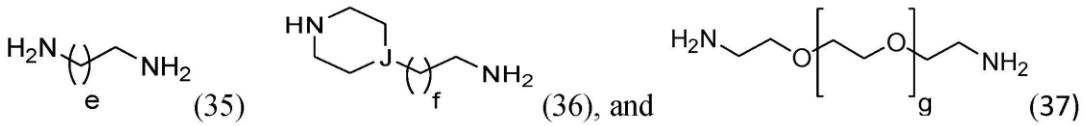
のアミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基である、請求項99から108のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１０】
エフェクターE4は、
(α)発色団に由来する部分であって、発色団は、(α1)ホスホロフォア、及び(α2)フルオレセイン又はローダミン等のフルオロフォアから好ましくは選択される、発色団に由来する部分;並びに
(β)キレートされた核種を任意選択で含むキレート剤;並びに
(γ)薬物に、好ましくは細胞毒性薬に由来する部分
からなる群から選択される、請求項91から109のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１１】
環状ペプチドは、式(1g):
【化４６】



(1g)

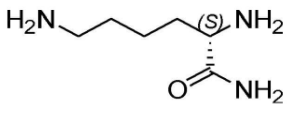
の環状ペプチドである、請求項1から110のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１２】
R^{12c}は、-COOH及び-CONH2からなる群から選択される、請求項1から111のいずれ

か一項に記載の化合物。
【請求項１１３】
R^{12c}は、-CO-Z6及び-CH_2-Z6からなる群から選択され、Z6は、エフェクターE6及びリンカー部分L6を含む、請求項1から111のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１４】
リンカー部分L6は、R^{12c}の炭素原子にエフェクターE6を共有結合で連結する、請求項113に記載の化合物。
【請求項１１５】
R^{12c}は-CO-Z6であり、リンカー部分L6は、(a)R^{12c}のカルボニル炭素原子への共有結合を形成する第1のアミノ基、及び(b)エフェクターへの共有結合を形成する第2のアミノ基を提供する、請求項113又は114に記載の化合物。
【請求項１１６】
リンカー部分L6は、X61、又はX61-X62及びX62-X61からなる群から選択される残基のいずれかであり、
X61は、第1のアミノ基及び第2のアミノ基を提供するジアミンの残基であり、
X62は、アミノ基及びカルボキシ基を提供するアミノ酸の残基であり、
X61-X62はジアミンの残基であり、ジアミンは、第1のアミノ基及び第2のアミノ基を提供し、
第1のアミノ基は、X61の第1のアミノ基であり、
第2のアミノ基は、X62のアミノ基であり、
X61の第2のアミノ基は、X62のカルボキシ基とアミド結合を形成し、
X62-X61はジアミンの残基であり、ジアミンは、第1のアミノ基及び第2のアミノ基を提供し、
第1のアミノ基は、X62のアミノ基であり、
第2のアミノ基は、X61の第2のアミノ基であり、
X62のカルボキシ基は、X61の第1のアミノ基とアミド結合を形成する、
請求項113から115のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１７】
X61は、式(35～37):
【化４７】

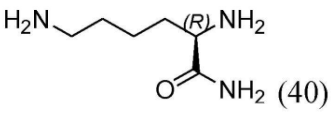


のいずれか1つのジアミンからなる群から選択されるジアミンの残基であり、
式中、
eは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり、
fは、0、1、2、3、4、5、又は6であり、
gは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12であり、
式(35)及び(36)のいずれか1つのジアミンは、-$CONH_2$で任意選択で置換され、Jは、CH及びNからなる群から選択される、
請求項116に記載の化合物。
【請求項１１８】
式(35)及び(36)のいずれか1つのジアミンにおいて、窒素原子で置換されている炭素原子は、-$CONH_2$で更に置換されている、請求項117に記載の化合物。
【請求項１１９】
X61は、1,3-ジアミノプロパン[Apr]、1,5-ジアミノペンタン[Ape]、ジアミノブタン、エチレンジアミン、式(39)のジアミン、及び式(40)のジアミン

【化４８】



(39)



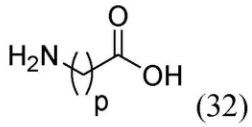
(40)

からなる群から選択されるジアミンの残基である、請求項116から118のいずれか一項に記載の化合物。

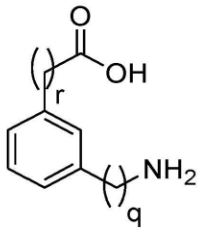
【請求項１２０】

X62は、1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸[Ttds]、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸[O2Oc]、2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸[APac]、4-カルボキシメチルピペラジン[PPac]、4-trans-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸[4Amc]、並びに式(32)～(33)のいずれか1つに従ったアミノ酸:

【化４９】



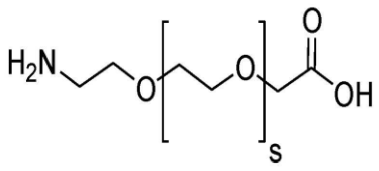
(32)



(33)

並びにそのオルト-及びパラ-置換異性体、並びに

【化５０】



(34)

からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、

式中、

pは、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり、

qは、0、1、2、3、又は4であり、

rは、0、1、2、3、又は4であり、

sは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12であり、

式(32)及び式(33)のアミノ酸は、それぞれ任意選択で置換されている、

請求項116から119のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１２１】

式(32)及び式(33)のアミノ酸は、式(32)及び(33)におけるCOOH基に共有結合しているα-炭素原子においてR^{X11}-CO-NH-でそれぞれ置換され、式中、R^{X11}は、(C_1～C_{10})アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリールである、請求項120に記載の化合物。

【請求項１２２】

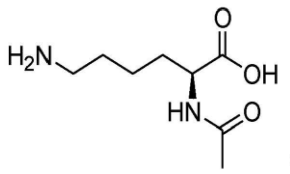
R^{X11}はメチルである、請求項121に記載の化合物。

【請求項１２３】

X62は、1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸[Ttds]、8-

アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸[O2Oc]、2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸[APac]、4-カルボキシメチルピペラジン[PPac]、4-trans-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸[4Amc]、β-アラニン[Bal]、γ-アミノ酪酸[Gab]、5-アミノペンタン酸[Ava]、6-アミノヘキサン酸[Ahx]、3-アミノメチル-安息香酸[Mamb]、4-アミノメチル-安息香酸[Pamb]、及び式(35):

【化５１】



(35)

のアミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基である、請求項120から122のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１２４】

X62は、1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸[Ttds]、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸[O2Oc]、3-アミノメチル-安息香酸[Mamb]、4-アミノメチル-安息香酸[Pamb]からなる群から選択されるアミノ酸の残基である、請求項120から123のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１２５】

エフェクターE6は、

(α)発色団に由来する部分であって、発色団は、(α1)ホスホロフォア、及び(α2)フルオレセイン又はローダミン等のフルオロフォアから好ましくは選択される、発色団に由来する部分;並びに

(β)キレートされた核種を任意選択で含むキレート剤;並びに

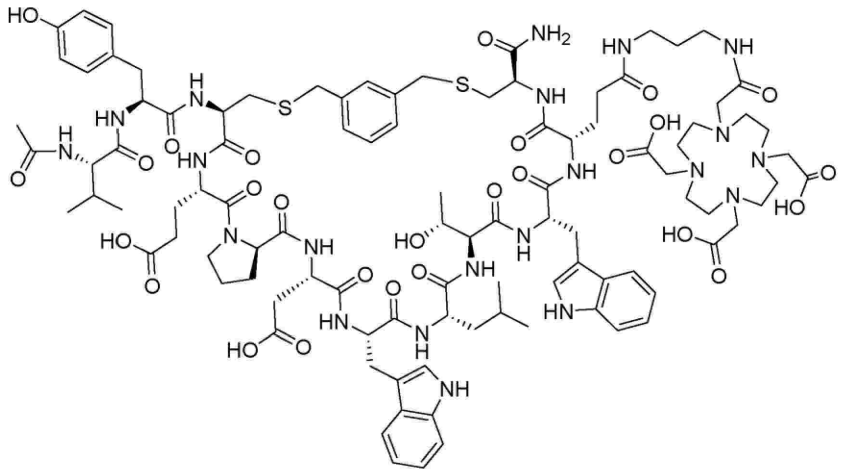
(γ)薬物に、好ましくは細胞毒性薬に由来する部分

からなる群から選択される、請求項113から124のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１２６】

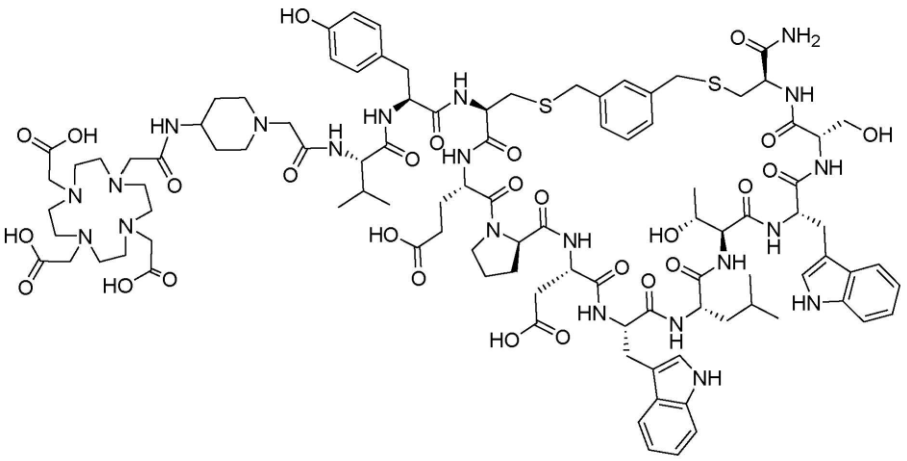
以下の式の化合物Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA)-Cys]-NH_2(3BP-3478):

【化５２】



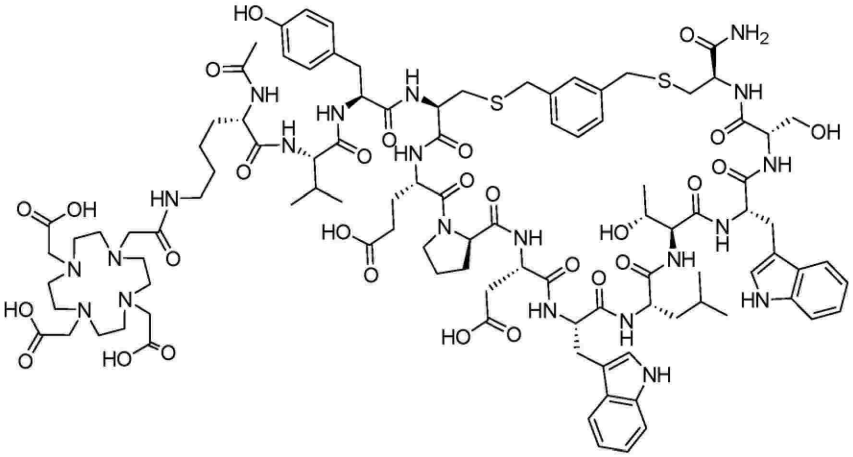
以下の式の化合物DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-3583):

【化５３】



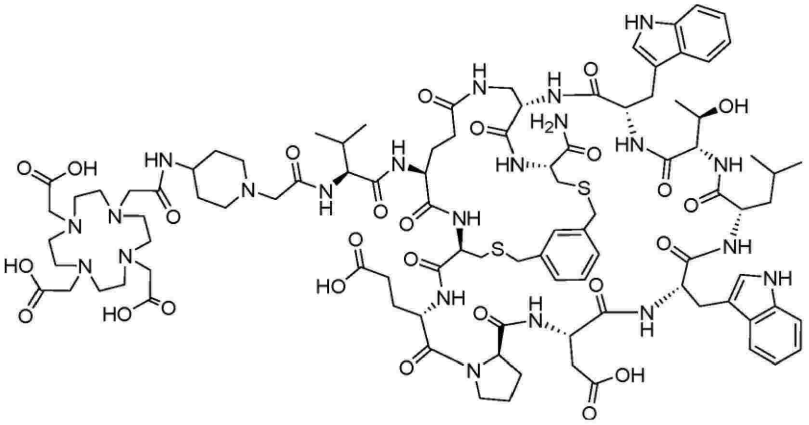
以下の式の化合物Ac-Lys(DOTA)-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-3840):

【化５４】



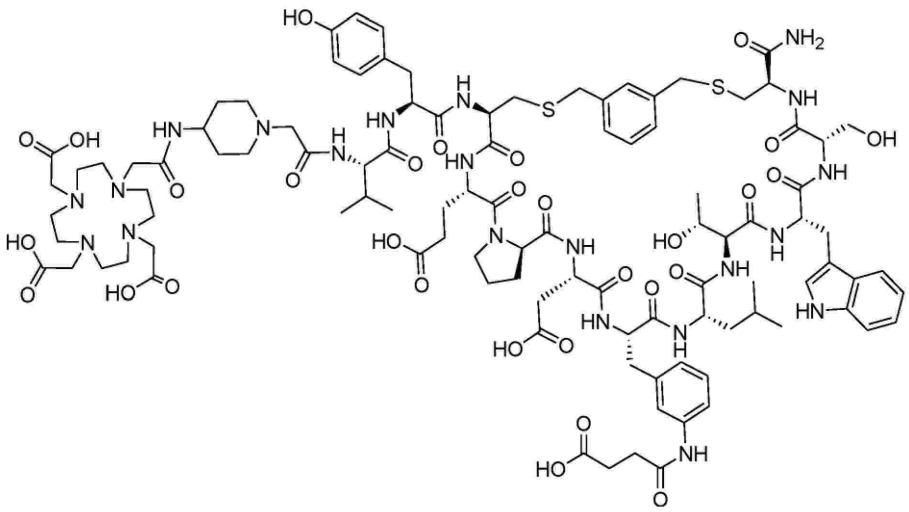
以下の式の化合物DOTA-APAc-Val-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH_2(3BP-4175):

【化５５】



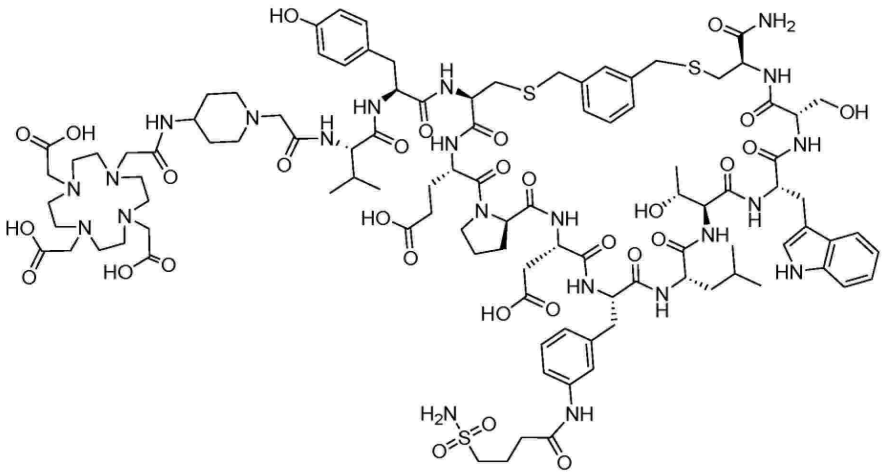
以下の式の化合物DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-スクシニル)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4237):

【化５６】



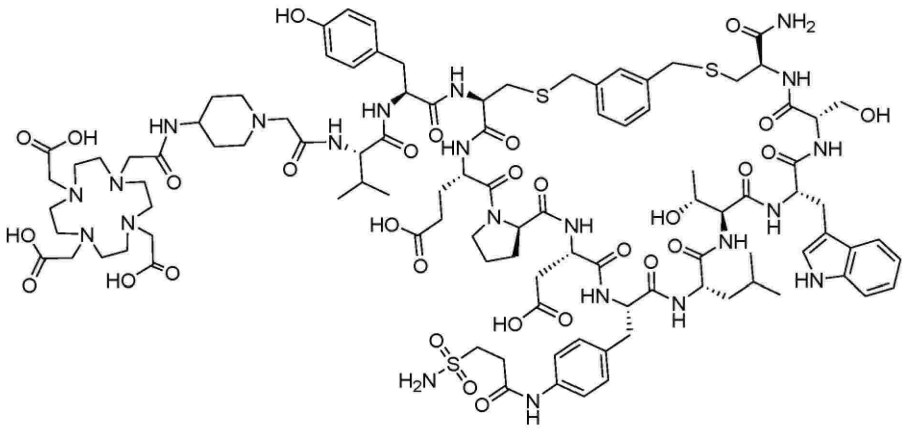
以下の式の化合物DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4369):

【化５７】



以下の式の化合物DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4400):

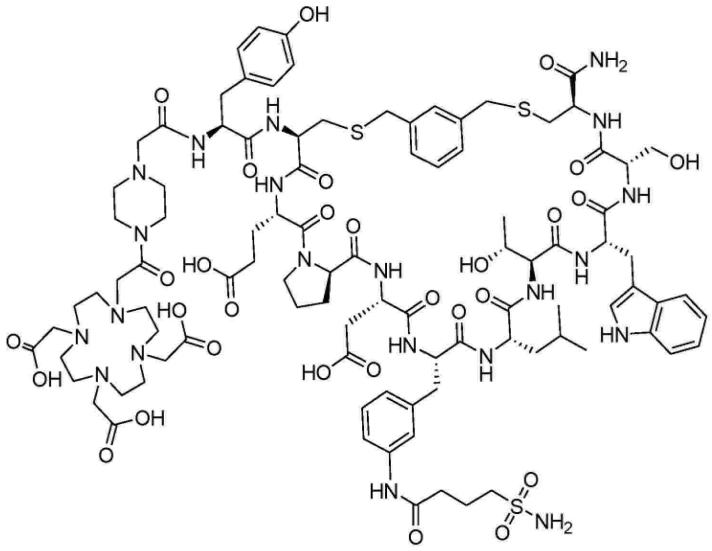
【化５８】



以下の式の化合物DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-T

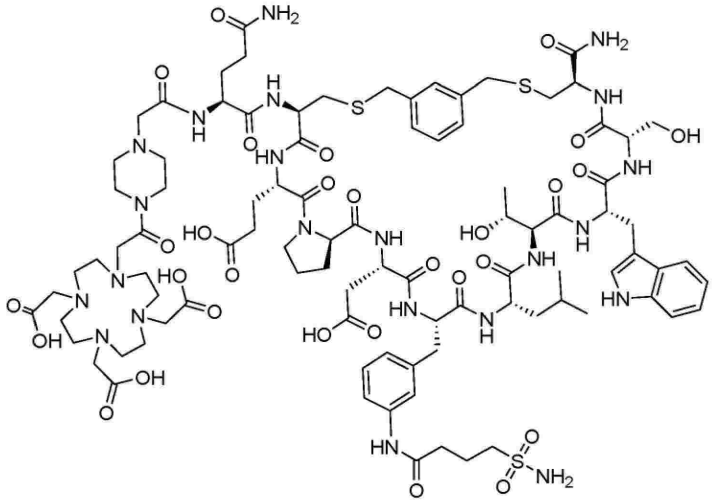
hr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4448):

【化５９】



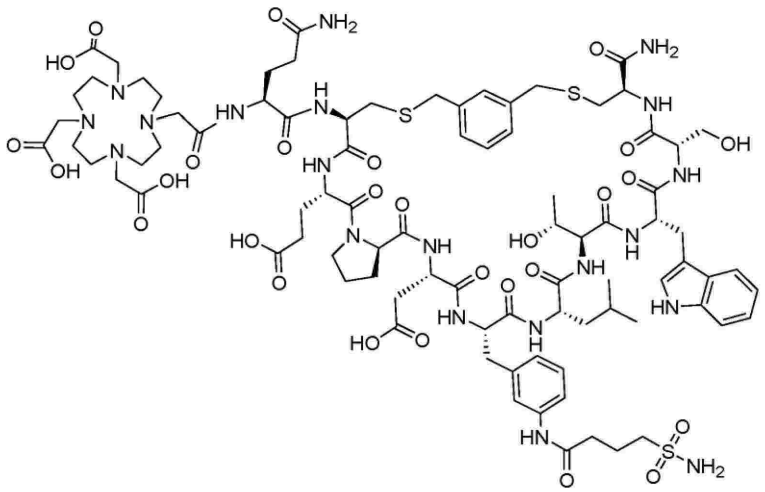
以下の式の化合物DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4452):

【化６０】



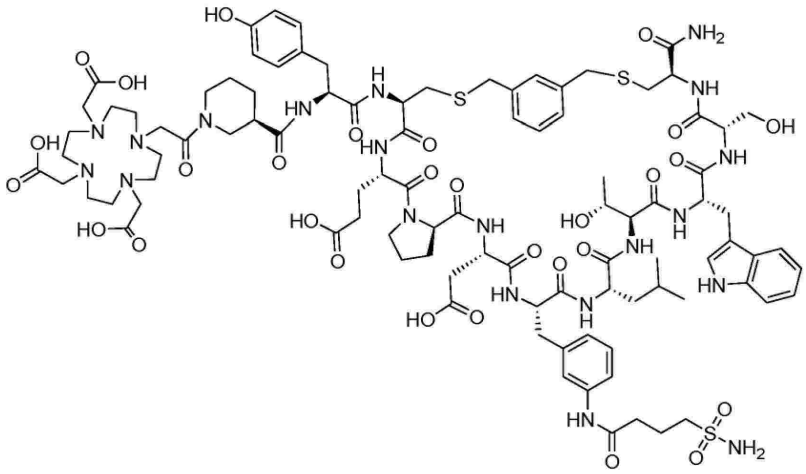
以下の式の化合物DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4453):

【化６１】



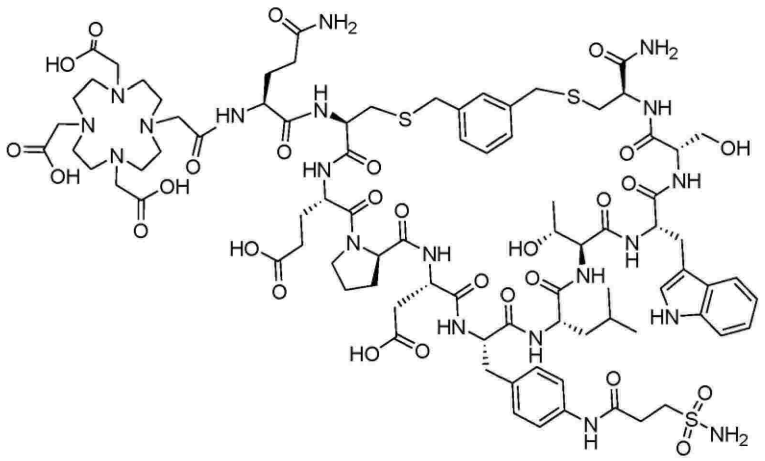
以下の式の化合物DOTA-Rni-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4455):

【化６２】



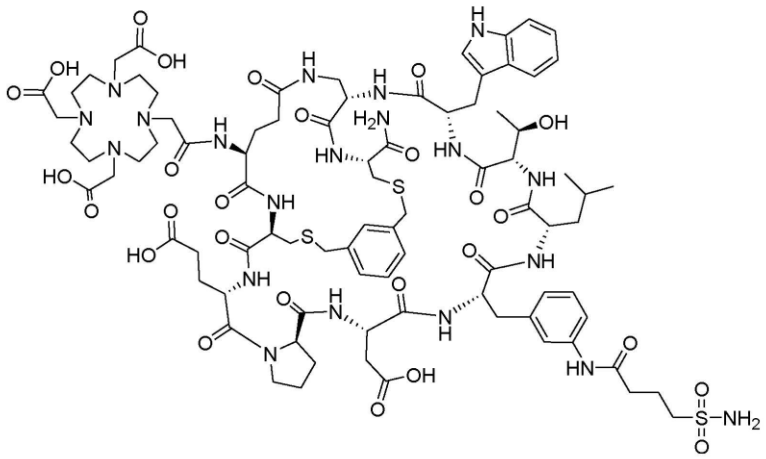
以下の式の化合物DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4501):

【化６３】



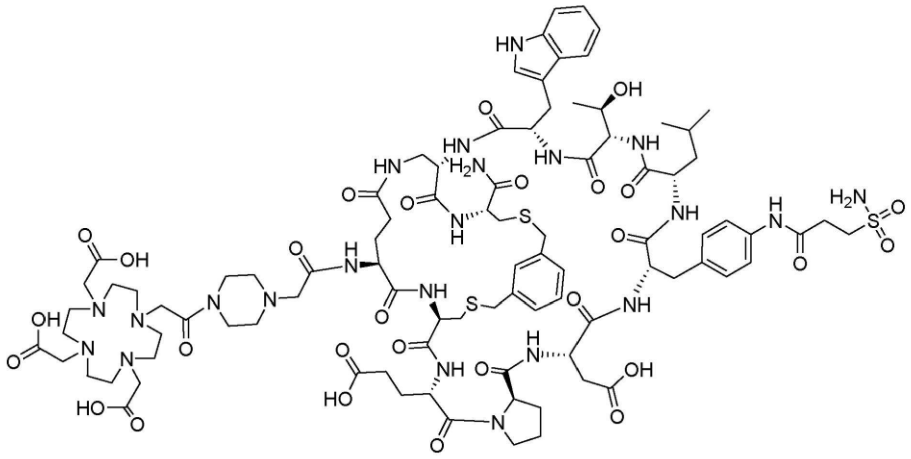
以下の式の化合物DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH_2(3BP-4503):

【化６４】



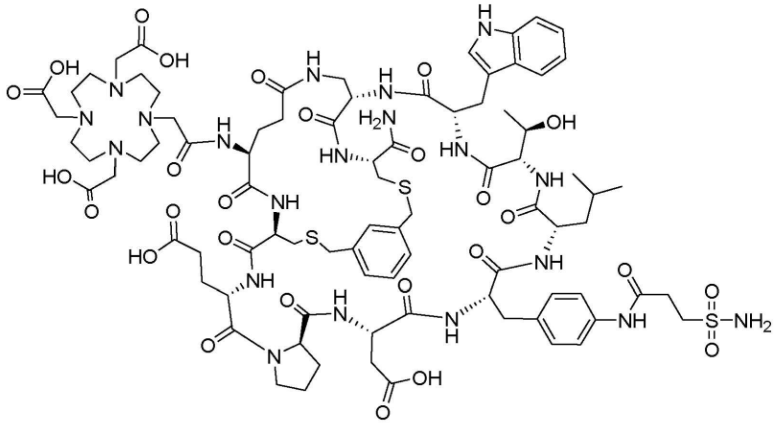
以下の式の化合物DOTA-PPAc-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH_2(3BP-4504):

【化６５】



以下の式の化合物DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH_2(3BP-4505):

【化６６】

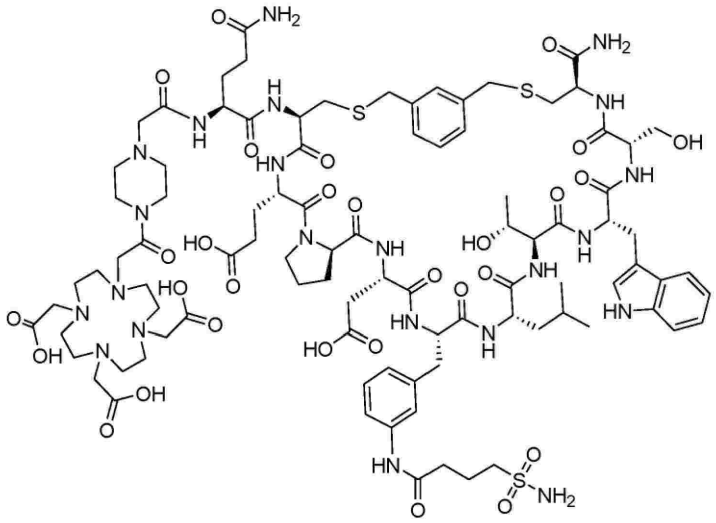


からなる群から選択される、請求項1から125のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１２７】

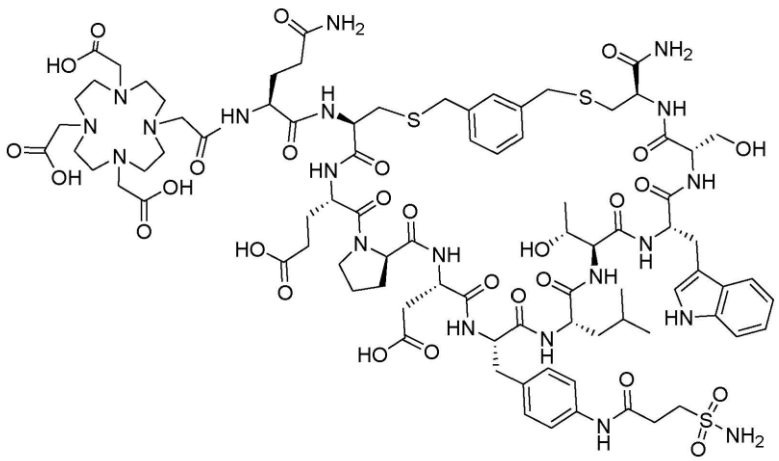
以下の式の化合物DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4452):

【化６７】



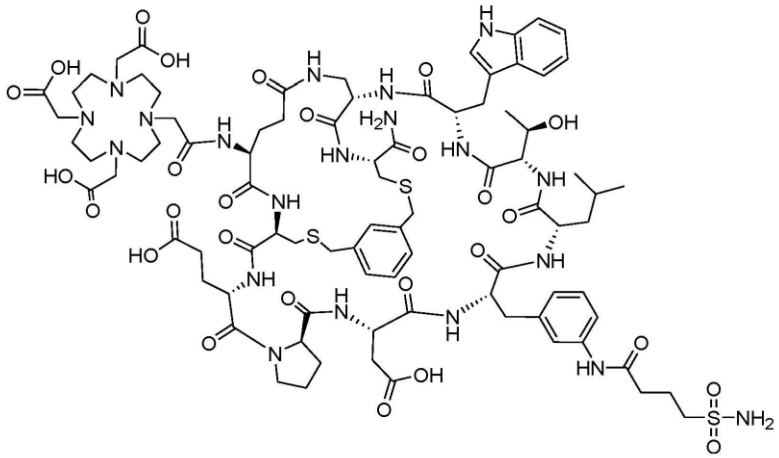
以下の式の化合物DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4501):

【化６８】



以下の式の化合物DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH_2(3BP-4503):

【化６９】

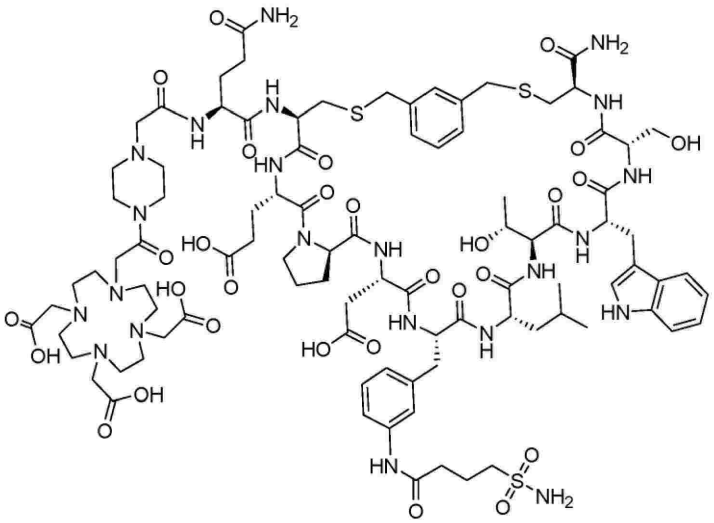


からなる群から選択される、請求項126に記載の化合物。

【請求項１２８】

以下の式の化合物DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4452):

【化７０】



である、請求項127に記載の化合物。

【請求項１２９】

DOTAは、DOTAGA、DOTAM、DOTP、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、CHX-A''-DTPA、DFO、マクロパ、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOPO、NOTP、PCTA、サルコファジン、FSC、NETA、NE3TA、H4octapa、pycup、HYNIC、NxS4-x(N4、N2S2、N3S)、$^{99m}Tc(CO)_3$-キレート剤、及びそれらの類似体からなる群から、好ましくはDOTAGA、DOTAM、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、NOPO、HBED、DTPA、CHX-A''-DTPA、CB-TE2A、マクロパ、PCTA、N4、及びその類似体からなる群から、より好ましくはDOTAGA、NODAGA、及びマクロパ、並びにそのそれらの類似体からなる群から選択されるキレート剤によって置き換えられている、請求項126から128のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３０】

各エフェクターE1、E3、E4、及びE6は、存在する場合には、独立して、キレートされた核種を任意選択で含むキレート剤であり、キレート剤は、好ましくは、DOTA、DOTAGA、DOTAM、DOTP、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、CHX-A''-DTPA、DFO、マクロパ、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOPO、NOTP、PCTA、サルコファジン、FSC、NETA、NE3TA、H4octapa、pycup、HYNIC、NxS4-x(N4、N2S2、N3S)、$^{99m}Tc(CO)_3$-キレート剤、及びそれらの類似体を含む群から選択される、請求項1から125のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３１】

キレート剤は、DOTA、DOTAGA、DOTAM、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、NOPO、HBED、DTPA、CHX-A''-DTPA、CB-TE2A、マクロパ、PCTA、N4、及びその類似体を含む群から選択される、請求項130に記載の化合物。

【請求項１３２】

キレート剤は、DOTA、DOTAGA、NODAGA、及びマクロパ、並びにそのそれらの類似体を含む群から選択される、請求項130又は131に記載の化合物。

【請求項１３３】

キレート剤は、キレートされた核種を含む、請求項126から132のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３４】

キレートされた核種は、診断的に活性な核種である、請求項133に記載の化合物。

【請求項１３５】

診断的に活性な核種は、診断的に活性な放射性核種である、請求項134に記載の化合物。

【請求項１３６】

核種は、^{43}Sc、^{44}Sc、^{51}Mn、^{52}Mn、^{64}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{86}Y、^{89}Zr、^{94m}Tc、^{99m}Tc、^{111}In、^{152}Tb、^{155}Tb、^{177}Lu、^{201}Tl、^{203}Pb、^{18}F、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、及び^{125}Iを含む群から選択される、請求項134又は135に記載の化合物。

【請求項１３７】

核種は、^{43}Sc、^{44}Sc、^{64}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{86}Y、^{89}Zr、^{111}In、^{152}Tb、^{155}Tb、及び^{203}Pbを含む群から選択される、請求項134から136のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３８】

核種は、^{64}Cu、^{68}Ga、^{111}In、及び^{203}Pbを含む群から選択される、請求項134から137のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３９】

キレートされた核種は、治療的に活性な核種である、請求項133に記載の化合物。

【請求項１４０】

治療的に活性な核種は、治療的に活性な放射性核種である、請求項139に記載の化合物。

【請求項１４１】

核種は、^{47}Sc、^{67}Cu、^{89}Sr、^{90}Y、^{111}In、^{153}Sm、^{149}Tb、^{161}Tb、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac、^{226}Th、^{227}Th、^{131}I、及び^{211}Atを含む群から選択される、請求項139又は140に記載の化合物。

【請求項１４２】

核種は、^{47}Sc、^{67}Cu、^{90}Y、^{161}Tb、^{177}Lu、^{212}Pb、^{213}Bi、^{225}Ac、及び^{227}Thを含む群から選択される、請求項139から141のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４３】

核種は、^{90}Y、^{161}Tb、^{177}Lu、^{212}Pb、^{225}Ac、及び^{227}Thを含む群から選択される、請求項139から142のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４４】

キレート剤は、^{111}In及び^{68}Gaから選択されるキレートされた診断的に活性な核種を含む、請求項126から128のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４５】

キレート剤は、^{161}Tb、^{177}Lu、^{212}Pb、及び^{225}Acから選択されるキレートされた治療的に活性な核種を含む、請求項126から128のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４６】

各エフェクターE1、E3、E4、及びE6は、存在する場合には、薬物に由来する部分であり、キレート剤は存在しない、請求項1から125のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４７】

各エフェクターE1、E3、E4、及びE6は、存在する場合には、発色団に、好ましくはフルオロフォアに由来する部分であり、キレート剤は存在しない、請求項1から125のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４８】

疾患を診断する方法における使用のための、請求項1から138及び144のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４９】

疾患の治療のための方法における使用のための、請求項1から133、139から143、及び145のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１５０】

化合物が、対象の特定のための方法における使用のためのものであり、対象が疾患の治療に応答する可能性があり又は応答しない可能性があり、対象の特定のための方法は、請

求項1から138及び144のいずれか一項に記載の化合物を使用して、疾患を診断する方法を行う工程を含む、請求項1から138及び144のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１５１】

化合物が、対象の群からの対象の選択のための方法における使用のためのものであり、対象が疾患の治療に応答する可能性があり又は応答しない可能性があり、対象の群からの対象の選択のための方法は、請求項1から138及び144のいずれか一項に記載の化合物を使用して、疾患を診断する方法を行う工程を含む、請求項1から138及び144のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１５２】

化合物が、疾患の治療に応答する可能性がある対象への及び疾患の治療に応答しない可能性がある対象への、対象の群の階層化のための方法における使用のためのものであり、対象の群の階層化のための方法における使用は、請求項1から136のいずれか一項に記載の化合物を使用して、疾患を診断する方法を行う工程を含む、請求項1から138及び144のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１５３】

疾患はがんである、請求項148から152のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項１５４】

がんは、固形がん又は固形腫瘍である、請求項153に記載の使用のための化合物。

【請求項１５５】

がんは低酸素がんである、請求項153又は154に記載の使用のための化合物。

【請求項１５６】

がんは炭酸脱水酵素IX発現がんである、請求項153から155のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項１５７】

がんは、明細胞性腎細胞癌(ccRCC)、結腸直腸癌(CRC)、膵管腺癌(PDAC)、膠芽細胞腫(GBM)、中皮腫、胆管癌(CCA)、卵巣癌、非小細胞肺がん(NSCLC)、脳腫瘍、膵臓がん、甲状腺がん、肺がん、腎がん、乳がん、頭頸部がん、尿路上皮癌、及び膀胱がんからなる群から選択される、請求項153から156のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項１５８】

がんは、扁平上皮非小細胞肺がん(Sq. NSCLC)、トリプルネガティブ乳がん(TNBC)、頭頸部の扁平上皮癌(SCCHN)、明細胞性腎細胞癌(ccRCC)、結腸直腸癌(CRC)、及び膵管腺癌(PDAC)からなる群から選択される、請求項157に記載の使用のための化合物。

【請求項１５９】

がんはCAIX発現がん関連線維芽細胞(CAF)を含む、請求項153から158のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項１６０】

疾患は、フォン・ヒッペル・リンドウ遺伝子の変更と関連したがんである、請求項148から152のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項１６１】

がんは、明細胞性腎細胞癌(ccRCC)、腎細胞癌(RCC)、肺がん、結腸直腸癌(CRC)、及び膀胱がんからなる群から選択される、請求項160に記載の使用のための化合物。

【請求項１６２】

がんは明細胞性腎細胞癌(ccRCC)である、請求項160又は161に記載の使用のための化合物。

【請求項１６３】

請求項1から147のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む組成物。

【請求項１６４】

医薬組成物である、請求項163に記載の組成物。

【請求項１６５】
請求項1から147のいずれか一項に記載の化合物、及び1種又は複数の任意選択の賦形剤、及び任意選択で1種又は複数の装置を含むキット。
【請求項１６６】
装置は、標識化装置、精製装置、操作装置、放射線防護装置、分析装置、又は投与装置を含む群から選択される、請求項165に記載のキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、化学的化合物;ペプチド;炭酸脱水酵素IX(CAIX)結合性化合物;炭酸脱水酵素IX(CAIX)結合性ペプチド;化合物を含む組成物;炭酸脱水酵素IX(CAIX)結合性化合物を含む組成物;ペプチドを含む組成物;炭酸脱水酵素IX(CAIX)ペプチドを含む組成物;疾患の診断のための方法における使用のための、それぞれ化合物、炭酸脱水酵素IX(CAIX)結合性化合物、ペプチド、炭酸脱水酵素IX(CAIX)ペプチド、及び組成物;疾患の治療のための方法における使用のための、それぞれ化合物、炭酸脱水酵素IX(CAIX)結合性化合物、及び組成物;「治療診断(thera(g)nosis)」又は「治療診断法(thera(g)nostics)」とも称される、疾患の診断及び治療の方法における使用のための、それぞれ化合物、炭酸脱水酵素IX(CAIX)結合性化合物、ペプチド、炭酸脱水酵素IX(CAIX)ペプチド、及び組成物;炭酸脱水酵素IX(CAIX)発現組織にエフェクター、例えば放射性核種を送達するための方法における使用のための、それぞれ化合物、炭酸脱水酵素IX(CAIX)結合性化合物、ペプチド、炭酸脱水酵素IX(CAIX)ペプチド、及び組成物;それぞれ化合物、炭酸脱水酵素IX(CAIX)結合性化合物、ペプチド、炭酸脱水酵素IX(CAIX)ペプチド、及び組成物を使用した、疾患の診断のための方法;それぞれ化合物、炭酸脱水酵素IX(CAIX)結合性化合物、ペプチド、炭酸脱水酵素IX(CAIX)ペプチド、及び組成物を使用した、疾患の治療のための方法;それぞれ化合物、炭酸脱水酵素IX(CAIX)結合性化合物、ペプチド、炭酸脱水酵素IX(CAIX)ペプチド、及び組成物を使用した、「治療診断」又は「治療診断法」とも称される、疾患の診断及び治療のための方法;それぞれ化合物、炭酸脱水酵素IX(CAIX)結合性化合物、ペプチド、炭酸脱水酵素IX(CAIX)ペプチド、及び組成物を使用した、炭酸脱水酵素IX(CAIX)発現組織へのエフェクター、例えば放射性核種の送達のための方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
治療選択肢のますます増加する利用可能性にも関わらず、がんは、依然として世界的に2番目に多い死亡の原因である。急速増殖性細胞は、栄養素及び酸素に対する高い需要を有する。このことは、その血管系がそれらを十分に供給することができないことから、がん組織における低酸素条件にしばしばつながる(Brownら、Nat Rev Cancer、2004、4、437～447頁)。低酸素は、ほとんどの固形腫瘍の特質であり、所与の患者集団内で発生率及び重症度は可変的である(Bhandariら、Nat Genet、2019、51、308～318頁)。
【０００３】
利用可能な酸素の低下は、低酸素誘導因子1α(HIF-1α)の発現の増加を誘発する(Cassavaughら、J Cell Biochem、2011、112、735～744頁;Zhongら、Cancer Res、1999、59、5830～5835頁)。この転写因子は、継続的成長及び薬物耐性を付与するいくつかのメカニズムを誘導する(Comerfordら、Cancer Res、2002、62、3387～3394頁;Jingら、Mol Cancer、2019、18、157)。十分なエネルギーを産生するために、がん細胞は、解糖速度の増加への、HIF-1αによって誘発される代謝シフトを受ける。この変化は、エネルギーの一定の供給につながるが、酸性代謝産物の産生も増加させる。
【０００４】
酸素の供給不足と共に、継続的成長を可能にする腫瘍の代償メカニズムの副作用は、薬

物及び放射線療法感受性の低下である。これらの付加的な作用がゆえに、低酸素から患者転帰不良の予後が予測される(Walshら、Antioxid Redox Signal、2014、21、1516～1554頁;van Kuijkら、Front Oncol、2016、6、69)。これを克服するために、低酸素がん細胞及びそれらの微小環境の特異的標的化は、将来の療法のための有望な手法である(Paolicchiら、Oncotarget、2016、7、13464～13478頁)。

【０００５】

ヒト炭酸脱水酵素IX(CAIX)は、HeLa細胞及び他のヒト癌腫において膜結合タンパク質としてもともと同定され、「MNタンパク質」として名付けられた(Zavadaら、Int J Cancer、1993、54、268～274頁)。その後すぐに、その細胞外炭酸脱水酵素ドメインが同定され、炭酸脱水酵素IXへの改名をもたらした(Pastorekら、Oncogene、1994、9、2877～2888頁)。CAIXは、腫瘍低酸素に対するHIF-1α媒介性転写応答の主要なエフェクターであり、腫瘍進行におけるその重大な役割はよく認識されている。近年、CAIXは、固形腫瘍において広範囲に広がる腫瘍低酸素の代理マーカーとしての悪名を得ている。非がん性組織におけるその低い発現に起因して、それは、診断用及び治療用分子の両方にとっての、関心の標的になっている(Lauら、Theranostics、2017、7、4322～4339頁)。CAIXは、二酸化炭素及び水、並びに炭酸の解離イオンの間の相互変換を触媒することによって、細胞pH恒常性において大きな役割を果たす。

【０００６】

ヒトCAIXタンパク質は、9p12-13染色体座にあるCA9遺伝子によってコードされ、個別の構造ドメインをコードする11個のエクソンから構成される(Opavskyら、Genomics、1996、33、480～487頁)。該酵素は、4つのドメイン、N末端プロテオグリカン様ドメイン、亜鉛イオンを含む触媒ドメイン、膜貫通セグメント、及び細胞質内部分からなる。CAIXは、459アミノ酸の58/54kDa金属酵素である。それは、2つの炭酸脱水酵素触媒ドメインに位置する同じシステイン残基間での分子間ジスルフィド結合の形成によって安定化される二量体として会合する(Whittingtonら、Proc Natl Acad Sci U S A、2001、98、9545～9550頁)。活性部位は、タンパク質の表面から中心にわたる大きな円錐空洞に位置する。亜鉛イオンは、この空洞の底に位置する(Alterioら、Proc Natl Acad Sci U S A、2009、106、16233～16238頁)。CAIXの細胞外ドメインの付加的な翻訳後修飾は、触媒ドメインにおける高マンノース糖鎖によるN-グリコシル化、及びN末端プロテオグリカン様領域におけるヘパラン又はコンドロイチン硫酸グリコサミノグリカン鎖によるO-グリコシル化を含む。

【０００７】

CAIX正常発現は、胃の上皮、胆管、胆嚢管、膵管、小腸の急速増殖性正常細胞に、並びにより低い程度に、それが、脳室の内側を覆う細胞及び脈絡叢に主に見出され得るCNSに限定される(Zamanovaら、Expert Opin Ther Pat、2019、29、509～533頁)。他方で、CAIX発現は、乳がん(Storciら、J Pathol、2008、214、25～37頁)、腎臓がん(Luong-Playerら、Am J Clin Pathol、2014、141、219～225頁)、結腸がん(Korkeilaら、Br J Cancer、2009、100、874～880頁)、卵巣がん(Choschzickら、Virchows Arch、2011、459、193～200頁)、頭頸部がん(Kapplerら、Strahlenther Onkol、2008、184、393～399頁)、膵臓がん(Juhaszら、Aliment Pharmacol Ther、2003、18、837～846頁)、及び肺がん(Ilieら、Br J Cancer、2010、102、1627～1635頁)を含むがそれらに限定されない、ほとんどのタイプの固形腫瘍において上方調節される。明細胞性腎細胞癌において、CAIX発現は、それが低酸素誘導性シグナル伝達カスケードから一般に外れていることから、他のがんと比較してユニークである(Shuinら、Cancer Res、1994、54、2852～2855頁)。

【０００８】

【表１】

Table 1:正常及び病的組織における CAIX の分布(Zamanova ら(Zamanova ら、*Expert Opin Ther Pat*、**2019**、*29*、509～533 頁)からの改変)

状態	生体内分布	査定の方法
正常	消化管: - 胃の上皮 - 胆管 - 胆嚢管 - 膵管 - 小腸の急速増殖性正常細胞 CNS: - 脳室の内側を覆う細胞 - 脈絡叢	免疫染色
罹患	腫瘍: - 腎細胞癌、結腸、肺、乳房、卵巣、頭頸部、膵臓がん、尿路の移行細胞癌	CAIX抗体及びCAIX阻害剤によるイメージング/検出、免疫染色、ウェスタンブロット
	血液: - 腎細胞癌 - 非小細胞肺がん	ELISA ウェスタンブロット
	尿: - 尿路の移行細胞癌	

【０００９】

炭酸脱水酵素は、二酸化炭素/重炭酸イオンの可逆的な水和/脱水を触媒する亜鉛金属酵素のファミリーである。この反応は、生命体における酸-塩基バランスの調節の基礎を形成する。進化の間、少なくとも15種の炭酸脱水酵素(CA)アイソエンザイムがヒトにおいて出現しており、それは、腎臓及び雄性生殖管酸性化、骨吸収、呼吸、糖新生、シグナル変換、並びに胃酸の形成を含めた、多くの生理学的過程における主要なプレーヤーである(Breton、JOP、2001、2、159～164頁;Slyら、Annu Rev Biochem、1995、64、375～401頁)。それら15種のヒトCAアイソフォームのうちの3種は、それらが亜鉛イオンを含有しないため触媒活性を所有せず、ゆえに炭酸脱水酵素関連タンパク質(CARP)と呼ばれる。CAアイソフォームは、可変レベルの触媒活性、異なる細胞局在、多量体化のパターン、ドメイン組織化、及び膜への付着を所有する。

【００１０】

【表２】

Table 2:ヒトCAアイソフォームの分布(Aggarwalら(Aggarwalら、*J Enzyme Inhib Med Chem*、**2013**、*28*、267～277頁)からの改変)

アイソフォーム	細胞内	組織/臓器
CAI	細胞質ゾル	赤血球、消化管
CAII	細胞質ゾル	赤血球、消化管、目、破骨細胞、腎臓、肺、精巣、脳
CAIII	細胞質ゾル	骨格筋、脂肪細胞
CAIV	膜結合	腎臓、肺、膵臓、脳、毛細血管、結腸、心筋
CAVA	ミトコンドリア	肝臓
CAVB	ミトコンドリア	心筋及び骨格筋、膵臓、腎臓、消化管、脊髄
CAVI	分泌性(母乳/唾液)	唾液腺及び乳腺
CAVII	細胞質ゾル	中枢神経系
*CAVIII**	細胞質ゾル	中枢神経系
CAIX	膜貫通	腫瘍、消化管粘膜
*CAPX**	細胞質ゾル	中枢神経系
*CAXI**	細胞質ゾル	中枢神経系
CAXII	膜貫通	腎臓の、腸の、生殖系の上皮、目、腫瘍
CAXIII	細胞質ゾル	腎臓、脳、肺、腸管、生殖管
CAXIV	膜貫通	腎臓、脳、肝臓

*炭酸脱水酵素関連タンパク質

【００１１】

炭酸脱水酵素のファミリーは、5つのクラスに分けられている:α(哺乳動物、原核生物、藻類、及び真菌に見出される)、β(植物及び一部の原核生物に主に見出される)、γ(一部の形態の細菌にのみ存在する)、並びに他の2つのサブクラス:δ及びζ(クラスβに似ている、珪藻に見出される)(Aggarwalら、Bioorg Med Chem、2013、21、1526～1533頁)。CAの3つの主なクラス(α、β、及びγ)は構造的に似ておらず、おそらく収束進化の結果として、独立して進化してきたと考えられる。細胞及び細胞内位置に基づき、α炭酸脱水酵素のクラスは、4つの異なる群に分類される:細胞質性(CA I、II、III、VII、XIII);ミトコンドリア性(CA VA、VB);分泌性(CAVI)、及び膜関連性(CA IV、

IX、XII、XIV)。α-炭酸脱水酵素は極めて近縁関係にあり、それらの間での一次配列同一性の平均は〉39%である(Pinardら、Biomed Res Int、2015、2015、453543)。配列同一性の大部分は、活性部位に位置する残基に翻訳される。このことは、特異的炭酸脱水酵素標的に対する薬物を開発する際に考慮に入れられる必要がある。

【００１２】

【表３】

Table 3:パーセントでの一次配列同一性(左下)及び保存された残基の数(右上) (CAIX は太字で示される、Pinard ら(Pinard ら、*Biomed Res Int*、**2015**、*2015*、453543)から編集された情報)

	I	II	III	IV	VA	VB	VI	VII	IX	XII	XIII	XIV
I	—	158	141	78	126	128	82	132	**83**	91	154	85
II	61 %	—	152	88	133	138	90	147	**85**	89	157	96
III	54 %	59 %	—	82	120	117	87	130	**80**	86	151	90
IV	30 %	34 %	31 %	—	89	93	97	90	**84**	91	84	62
VA	48 %	51 %	45 %	24 %	—	184	93	131	**83**	84	124	88
VB	47 %	52 %	44 %	23 %	59 %	—	82	134	**89**	79	131	88
VI	32 %	34 %	32 %	27 %	28 %	24 %	—	93	**107**	104	90	106
VII	51 %	56 %	50 %	32 %	49 %	49 %	35 %	—	**95**	103	139	97
IX	**33 %**	**34 %**	**31 %**	**27 %**	**32 %**	**33 %**	**39 %**	**37 %**	—	**101**	**90**	**113**
XII	36 %	34 %	32 %	28 %	32 %	30 %	38 %	38 %	**39 %**	—	91	123
XIII	59 %	60 %	58 %	28 %	46 %	48 %	33 %	53 %	**35 %**	35 %	—	98
XIV	34 %	36 %	34 %	29 %	32 %	29 %	36 %	36 %	**44 %**	46 %	37 %	—

【００１３】

CAIIは、事実上あらゆる組織又は臓器由来の細胞の細胞質ゾルにおいて発現される、身体において最も広い分布を有する。ヒト身体におけるこのCAアイソザイムの影響は、大理石骨病、尿細管性アシドーシス、及び脳内石灰化によって特徴付けられるヒト常染色体劣性障害であるCAII欠損症候群によって最もよく例示される(Shahら、Hum Mutat、2004、24、272頁)。

【００１４】

CAIVは、グリコシルホスファチジルイノシトールアンカーを介して膜に結合している。該アイソザイムは、骨髄、消化管、肝臓、及び胆嚢において発現され、一方で低い発現が、膵臓、腎臓、脳、脂肪、及び軟組織において観察される。がんにおけるCAIV mRNA発現は、他のCA(例えば、CAXIV)に対してよりもはるかに低いが、神経膠腫、腎細胞癌、甲状腺がん、及び黒色腫において観察され得る(Mbogeら、Metabolites、2018、8)

【００１５】

CAIXに似たCAXIIは、様々なタイプのがんにおいて発現されることが見出された別の膜結合アイソザイムであり、低酸素条件下で誘導され得る(Wykoffら、Cancer Res、2000、60、7075～7083頁)。それは、CAIXのように、N末端細胞外触媒ドメイン、α-ヘリックス膜貫通領域、及び小さな細胞質内C末端ドメインを含有するが、それはプロテオグリカンドメインを有しない(Whittingtonら、Proc Natl Acad Sci U S A、2001、98、9545～9550頁)。同様に、CAIXと共に、それは、細胞外環境に向いた2つの活性部位を有する二量体を形成する。触媒ドメインは、グリコシル化され得る2つのアスパラギン残基(Asn-52及びAsn-136)を含有する。CAXIIは、乳がん、腎がん、結腸直腸がん、非小細胞肺がん等を含めた、いくつかのがんにおいて上方調節される(Waheedら、Gene、2017、623、33～40頁)。CAIX及びCAXIIの両方とも、低酸素条件下で過剰発現される。CAIX及びCAXIIの発現パターンは異なり、それらはほんのわずかだけ重複する。

【００１６】

炭酸脱水酵素XIVは、細胞外触媒ドメイン、1回膜貫通ヘリックス、及び短い細胞内ポリペプチドセグメントを有する、CAの別の膜結合アイソザイムである。それは、CAIXと40%を上回る配列同一性を共有する。CAXIV mRNAは、健常な脳、筋肉、精嚢、及び網膜において強い発現を示し、多くのがんにおいて上方調節され、黒色腫、神経膠腫、肝臓がん、及び子宮がんにおいて最も多く観察される(Mbogeら、Metabolites、2018、8)。

【００１７】

加えて、α-炭酸脱水酵素の3種の公知のヒト触媒不活性アイソフォーム(VIII、X、及びXI)があり、それは、炭酸脱水酵素関連タンパク質(CARP)として公知である。これらの細胞質性アイソフォームは、一見したところ、亜鉛原子と連動する3つの機能的に重要なヒスチジン残基のうちの1つ又は複数に対する置換が理由で、CA活性を欠如する(Tashianら、EXS、2000、105～120頁)。これらCARPのほとんどは、主として中枢神経系において発現される。

【００１８】

2つの主な化合物クラスが、CAIXを標的にすることについて探索されている:抗体及び小分子である。抗体及びそれらの誘導体は、CAIXの発現又は機能を阻害すること、免疫応答又は細胞毒性搭載物の送達を刺激することについて検討されている。主に阻害性であるがまた活性化特性を有するCAIXモジュレート小分子が記載されている。今までのところ、ペプチドベースの手法はほとんど開示されていない。

【００１９】

典型的に、CAIXを標的にする先行技術の化合物は、人間等の対象のそれぞれ診断及び治療における使用にとってそれらを不適切にする以下の欠点のうちの少なくとも1つを抱える:炭酸脱水酵素選択性の欠如及び特にCAIX感受性の欠如、低い腫瘍対バックグラウンド比、バックグラウンドノイズの増加、並びに低い安定性。

【００２０】

国際特許出願WO 2012/016713は、アミノ酸配列YNTNHVPLSPKY(配列番号1)又はその配列バリアントを含むCAIX標的ポリペプチドを開示した。WO 2012/016713の実施例パートは、全身プラナーイメージングによってそれらの腫瘍標的化能を可視化するための^{125}I標識CAIX標的化ペプチドの使用を示す。CAIX標的化ペプチドの^{131}I標識バージョンが、それらの臓器分布を査定するために使用された。それらの臓器分布実験は、イメージング適用に好ましくない、低い腫瘍対血液比及びバックグラウンドノイズの増加を明らかにした(Ranaら、PLoS One、2012、7、e38279)。同じグループによる別の調査は、CAファミリーの他のメンバーとの相同性を有しない、CAIXの細胞外ドメインの領域に対するアフィニティーを有する更なる新規のペプチドの特定及び開発を目指した。直鎖状ドデカペプチドNMPKDVTTRMSS(配列番号2)が、ファージディスプレイによって特定され、CAIXのプロテオグリカンドメインに選択的に結合することが示されたが、好ましくない生体内分布を呈し(Ranaら、Mol Imaging、2013、12)、診断又

は治療剤としてのその使用を妨げた。これらのペプチドの性能不足の理由は、それらの低い安定性に関係し得るが、それによって限定されるわけではない。

【００２１】

WO 2020/084305及びWO 2020/148526は、2つ以上のペプチドループが、足場への付着点の間に張り渡されるように分子足場に共有結合されている、高いアフィニティーでCAIXに結合するポリペプチドを開示した。WO 2020/084305及びWO 2020/148526の実施例パートは、CAIX競合結合アッセイ及びCAIX酵素阻害アッセイにおける選択ペプチドのin vitro活性に関する非常に限定されたデータを明らかにした。記載されたペプチドのCAアイソタイプ選択性、安定性、又はin vivo性能に関するデータは開示されなかった。CAIXへの結合アフィニティーの有意な喪失なしで、CAIX標的化ペプチドにエフェクターをコンジュゲートする能力を実証することは、1つの例、すなわち61-01-02-N003への細胞増殖抑制剤DM-1(メルタンシン)のコンジュゲーションに限定される。

【００２２】

米国特許出願第20211154334A1号は、アミノ酸配列NHYPLSP(配列番号3)を有する結合性ペプチド、又はその断片若しくは誘導体;結合性ペプチドと共役したスルホンアミド誘導体;並びに、結合性ペプチド及びスルホンアミド誘導体と共役した金属キレート化剤を含む二重標的炭酸脱水酵素IX複合体を開示した。^{111}In-DOTA-AAZ-CA9tpは、当初は低い腫瘍/大腸取り込み比の漸進的向上につながる、経時的に明白である静脈内注射後の早期の時点における高い腸取り込みを呈した。他の炭酸脱水酵素と比した、CAIXに対する化合物の選択性に関するデータは示されなかった。

【００２３】

そのような診断及び療法が、そのような化合物の放射性標識バージョンを典型的に活用する、CAIX発現腫瘍の診断及び/療法において使用され得る化合物を提供しようと試みた先行技術の上記の概略は、この種類の化合物を設計することにおける困難を例示する。

【００２４】

CAIX発現腫瘍の診断及び/又は療法のための好ましい化合物は、以下の特性、すなわち高い結合アフィニティー、高い生物学的安定性、高い標的選択性、並びに適当なin vivo標的化及び薬物動態特性のうちの少なくとも1つ、好ましくはその2つ以上を示し得る。高い結合アフィニティーは、標的発現組織における化合物の取り込み及び保持を促し得、それにより、それは、目的の組織(例えば、腫瘍)においてその生物学的効果を発揮し得る。高い生物学的安定性は、目的の組織への送達を可能にするのに十分な時間にわたる無傷化合物の利用可能性にとって有利である。無傷化合物と比較して、代謝産物は、標的アフィニティーを喪失する並びに異なるin vivo分布を呈する可能性があり、効力の喪失及び不要な副作用の発生に潜在的につながる。高い標的選択性は、副作用の一因となり得るオフターゲット活性を回避するために望ましい。適当なin vivo標的化及び薬物動態特性は、その診断及び/又は治療効力の前提条件である、化合物を用いた目的の組織への適当な送達及び目的の組織の曝露を確保するのに役立つ。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００２５】

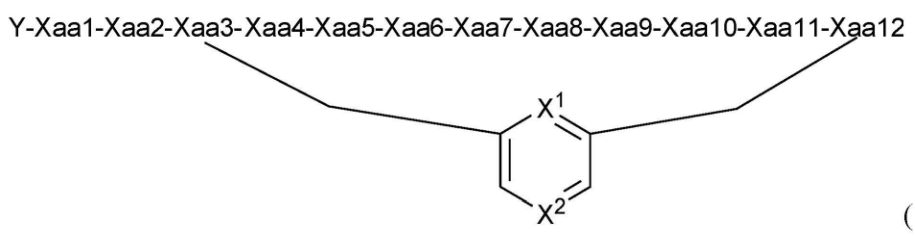
【特許文献１】WO 2012/016713
【特許文献２】WO 2020/084305
【特許文献３】WO 2020/148526
【特許文献４】米国特許出願第20211154334A1号
【特許文献５】米国特許第6214345号
【特許文献６】米国特許出願第2005/0238649号
【特許文献７】WO 2019/096867 A1
【特許文献８】米国特許第5,367,080 A号
【特許文献９】、米国特許第5,364,613 A号

【特許文献１０】米国特許第5,021,556 A号
【特許文献１１】米国特許第5,075,099 A号
【特許文献１２】米国特許第5,886,142 A号
【特許文献１３】米国特許第5,720,934号
【特許文献１４】米国特許第4,885,363号
【特許文献１５】WO 2009/109332 A1
【非特許文献】
【００２６】
【非特許文献１】Brownら、Nat Rev Cancer、2004、4、437～447頁
【非特許文献２】Bhandariら、Nat Genet、2019、51、308～318頁
【非特許文献３】Cassavaughら、J Cell Biochem、2011、112、735～744頁
【非特許文献４】Zhongら、Cancer Res、1999、59、5830～5835頁
【非特許文献５】Comerfordら、Cancer Res、2002、62、3387～3394頁
【非特許文献６】Jingら、Mol Cancer、2019、18、157
【非特許文献７】Walshら、Antioxid Redox Signal、2014、21、1516～1554頁
【非特許文献８】van Kuijkら、Front Oncol、2016、6、69
【非特許文献９】Paolicchiら、Oncotarget、2016、7、13464～13478頁
【非特許文献１０】Zavadaら、Int J Cancer、1993、54、268～274頁
【非特許文献１１】Pastorekら、Oncogene、1994、9、2877～2888頁
【非特許文献１２】Lauら、Theranostics、2017、7、4322～4339頁
【非特許文献１３】Opavskyら、Genomics、1996、33、480～487頁
【非特許文献１４】Whittingtonら、Proc Natl Acad Sci U S A、2001、98、9545～9550頁
【非特許文献１５】Alterioら、Proc Natl Acad Sci U S A、2009、106、16233～16238頁
【非特許文献１６】Zamanovaら、Expert Opin Ther Pat、2019、29、509～533頁
【非特許文献１７】Storciら、J Pathol、2008、214、25～37頁
【非特許文献１８】Luong-Playerら、Am J Clin Pathol、2014、141、219～225頁
【非特許文献１９】Korkeilaら、Br J Cancer、2009、100、874～880頁
【非特許文献２０】Choschzickら、Virchows Arch、2011、459、193～200頁
【非特許文献２１】Kapplerら、Strahlenther Onkol、2008、184、393～399頁
【非特許文献２２】Juhaszら、Aliment Pharmacol Ther、2003、18、837～846頁
【非特許文献２３】Ilieら、Br J Cancer、2010、102、1627～1635頁
【非特許文献２４】Shuinら、Cancer Res、1994、54、2852～2855頁
【非特許文献２５】Breton、JOP、2001、2、159～164頁
【非特許文献２６】Slyら、Annu Rev Biochem、1995、64、375～401頁
【非特許文献２７】Aggarwalら、J Enzyme Inhib Med Chem、2013、28、267～277頁
【非特許文献２８】Aggarwalら、Bioorg Med Chem、2013、21、1526～1533頁
【非特許文献２９】Pinardら、Biomed Res Int、2015、2015、453543
【非特許文献３０】Shahら、Hum Mutat、2004、24、272頁
【非特許文献３１】Mbogeら、Metabolites、2018、8
【非特許文献３２】Wykoffら、Cancer Res、2000、60、7075～7083頁
【非特許文献３３】Waheedら、Gene、2017、623、33～40頁
【非特許文献３４】Tashianら、EXS、2000、105～120頁
【非特許文献３５】Ranaら、PLoS One、2012、7、e38279
【非特許文献３６】Ranaら、Mol Imaging、2013、12

【非特許文献３７】E. L. Eliel、S. H. Wilen、及びL. N. Manderによる「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley-Interscience、1994)
【非特許文献３８】Daiら、Nature Com. 2018、9、857
【非特許文献３９】IUPAC Gold Book(2021年12月1日の状況)
【非特許文献４０】Dictionary of Chemistry、Oxford、第8編
【非特許文献４１】Dubowchik及びWalker、Pharm. Therapeutics、1999、83、67～123頁
【非特許文献４２】Smith及びWaterman (1981)、Adv. Appl. Math. 2: 482頁
【非特許文献４３】Needleman及びWunsch (1970) A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins. J Mol Biol. 48(3):443～53頁
【非特許文献４４】Pearson及びLipman (1988) Improved tools for biological sequence comparison. Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85: 2444頁
【非特許文献４５】Altschul S.F.、Gish W.ら(1990) Basic local alignment search tool. J Mol Biol. 215(3):403～10頁
【非特許文献４６】Altschul S.F.、Madden T.L.ら(1997) Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. Nucleic Acids Res. 25(17):3389～402頁
【非特許文献４７】McGinnis S.、Madden T.L.ら(2004) BLAST: at the core of a powerful and diverse set of sequence analysis tools. Nucleic Acids Res. 32(ウェブサーバー版):W20～5頁
【非特許文献４８】Nuclear Data Sheets(Elsevier、Amsterdam、NL)
【非特許文献４９】Banerjeeら、Dalton Trans、2005、24: 3886頁
【非特許文献５０】Priceら、Chem Soc Rev、2014、43: 260頁
【非特許文献５１】Wadasら、Chem Rev、2010、110: 2858頁
【非特許文献５２】Douliasら、Free Radic Biol Med、2003、35: 719頁
【非特許文献５３】Pfisterら、EJNMMI Res、2015、5: 74
【非特許文献５４】Cusnirら、Int J Mol Sci、2017、18
【非特許文献５５】Demoinら、Nucl Med Biol、2016、43: 802頁
【非特許文献５６】Thieleら、Angew Chem Int Ed Engl、2017、56: 14712頁
【非特許文献５７】Borosら、Mol Pharm、2014、11: 617頁
【非特許文献５８】Allottら、Chem Commun (Camb)、2017、53: 8529頁
【非特許文献５９】Torneselloら、Molecules、2017、22: 1282
【非特許文献６０】McAuleyら、Canadian Journal of Chemistry、1989、67: 1657頁
【非特許文献６１】Maら、Dalton Trans、2015、44: 4884頁
【非特許文献６２】Schwartzら、Bioconjug Chem、1991、2: 333頁;
【非特許文献６３】Babichら、J Nucl Med、1993、34
【非特許文献６４】Babichら、Nucl Med Biol、1995、22: 25頁
【非特許文献６５】Liら、Nucl Med Biol、2001、28: 145頁
【非特許文献６６】Brechbielら、Bioconjug Chem、1991、2: 187頁
【非特許文献６７】Eisenwienerら、Bioconjug Chem、2002、13: 530頁
【非特許文献６８】Nockら、J Nucl Med、2005、46: 1727頁
【非特許文献６９】Genegaら、Am J Clin Pathol、2010、134、873～879頁
【非特許文献７０】Korkeilaら、British Journal of Cancer、2009、100、874～880頁
【非特許文献７１】Fiaschiら、Cell Cycle、2013、12、1791～1801頁
【非特許文献７２】Nakaoら、Cancer、2009、115、2732～2743頁
【非特許文献７３】Wiesenerら、Cancer Res. 2001、61、215～222頁
【非特許文献７４】Pantuckら、Journal of Clinical Oncology 2007、25(18)、

5042頁
【非特許文献７５】Patardら、Int J Cancer 2008、123(2)、395～400頁
【非特許文献７６】Deckerら、European Journal of Human Genetics 2014、22
【非特許文献７７】Yuanら、Expert Opin Ther Pat、2017、27: 363頁
【非特許文献７８】Pilieら、Nat Rev Clin Oncol、2019、16: 81頁
【非特許文献７９】Zhangら、Chin J Cancer、2012、31: 359頁
【非特許文献８０】Khalilら、Nat Rev Clin Oncol、2016、13: 394
【非特許文献８１】Hollingsworthら、NPJ Vaccines、2019、4: 7
【非特許文献８２】Weiら、Cancer Discov、2018、8: 1069頁
【非特許文献８３】Goelら、Trends Cell Biol、2018、28: 911頁
【非特許文献８４】Kellnerら、Transfus Med Hemother、2017、44: 327頁
【非特許文献８５】Yuら、J Cancer Res Clin Oncol、2019、145: 941頁
【非特許文献８６】Smithら、Advances in Applied Mathematics、1981、2: 482頁
【非特許文献８７】Needlemanら、J Mol Biol、1970、48: 443頁
【非特許文献８８】Pearsonら、Proc Natl Acad Sci U S A、1988、85: 2444頁
【非特許文献８９】Altschulら、J Mol Biol、1990、215: 403頁
【非特許文献９０】Altschulら、Nucleic Acids Res、1997、25: 3389頁
【非特許文献９１】「Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis」W. Chan、P. White(編)、Oxford University Press、米国、2000
【非特許文献９２】Werleら、Amino Acids、2006、30、351～367頁
【非特許文献９３】Antczakら、Bioessays、2001、23、251～260頁
【非特許文献９４】Bayes-Genisら、Journal of the American College of Cardiology、2016、68、639～653頁
【非特許文献９５】Plamboeckら、Diabetologia、2005、48、1882～1890頁
【非特許文献９６】Edelsonら、Pulmonary pharmacology & therapeutics、2013、26、229～238頁
【非特許文献９７】Rasheed S.ら(Pathol Res Pract. 2009、205(1)、1～9頁)
【非特許文献９８】The Human Protein Atlas、https://www.proteinatlas.org/ENSG00000107159-CA9/tissue
【非特許文献９９】Kirschnerら、J. Nucl. Med. 1975、16(3)、248～249頁
【非特許文献１００】ICRP 89、2002、Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values. ICRP Publication 89. Ann. ICRP 32 (3～4)
【非特許文献１０１】MIRD Pamphlet 21;Bolchら J. Nucl. Med. 2009、50(3)、477～484頁
【非特許文献１０２】Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation、Dr. Emami B、2013
【非特許文献１０３】Biodistribution and radiation dosimetry of radioiodinated hypericin as a cancer therapeutic、Conaら 2013
【非特許文献１０４】Enhancing Treatment Efficacy of 177Lu-PSMA-617 with the Conjugation of an Albumin-Binding Motif: Preclinical Dosimetry and Endoradiotherapy Studies、Kuoら、Molecular Pharmaceutics 2018、15(11)、5183～5191頁
【非特許文献１０５】Hulmeら Br. J. Pharmacol. 2010、161、1219～1237頁
【非特許文献１０６】Miyazaki, H.及びTagawa, M. Japanese Association for Laboratory Animal Science 2002、51、465～75
【非特許文献１０７】Zou Pら、AAPS Journal、14:262～281頁(2012)
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】

【００２７】
発明の詳細な説明
本発明の根底にある課題は、特に診断的に及び/又は治療的に活性な放射性核種にコンジュゲートされた場合に、診断剤及び/又は治療剤として適切である化合物の提供である。
【００２８】
本発明の根底にある更なる課題は、特にそれが診断的に及び/又は治療的に活性な放射性核種を含む場合に、診断剤及び/又は治療剤として適切である化合物であって、前記化合物は、炭酸脱水酵素IX(CAIX)に対して6.0に等しい若しくはそれよりも大きいpEC_{50}及び/又は6.0に等しい若しくはそれよりも大きいpIC_{50}を有する、化合物の提供である。
【００２９】
本発明の根底にある更なる課題は、罹患細胞及び/又は罹患組織が炭酸脱水酵素IX(CAIX)を発現する疾患の診断及び/又は療法における、特にそれが診断的に及び/又は治療的に活性な放射性核種を含む場合に、診断剤及び/又は治療剤として適切である化合物の提供である。本発明の根底にあるなお更なる課題は、罹患細胞及び/又は罹患組織、より特にCAIXを発現する罹患細胞及び/又は罹患組織に、それぞれ診断的に及び/又は治療的に有効な放射性核種を送達するのに適切である化合物の提供であり、好ましくは罹患組織はがん又は腫瘍細胞を含む。
【００３０】
また、本発明の根底にある課題は、疾患の診断のための方法、疾患の治療及び/又は予防のための方法、並びに疾患の診断及び治療の組合せのための方法の提供であり;好ましくは、そのような疾患は、CAIX発現細胞及び/又は組織、より特にCAIXを発現する罹患細胞及び/又は罹患組織を伴う疾患であり、好ましくは罹患組織はがん又は腫瘍細胞を含む又は含有する。
【００３１】
本発明の根底にあるなお更なる課題は、対象が疾患の治療に応答する可能性がある又は応答しない可能性がある、対象の特定のための方法、対象が疾患の治療に応答する可能性がある又は応答しない可能性がある、対象の群からの対象の選択のための方法の提供であり;好ましくは、疾患はがんであり、より好ましくは、疾患は固形腫瘍である。
【００３２】
また、本発明の根底にある課題は、上で概説される特徴を有する化合物を含有する医薬組成物の提供である。更に、本発明の根底にある課題は、上記の方法のいずれかにおける使用に適切であるキットの提供である。
【課題を解決するための手段】
【００３３】
これらの及び他の課題は、添付の独立請求項の主題によって解決され;好ましい実施形態は、添付の従属請求項から採用され得る。
【００３４】
本発明の根底にある課題は、式(1a)
【００３５】
【化１】

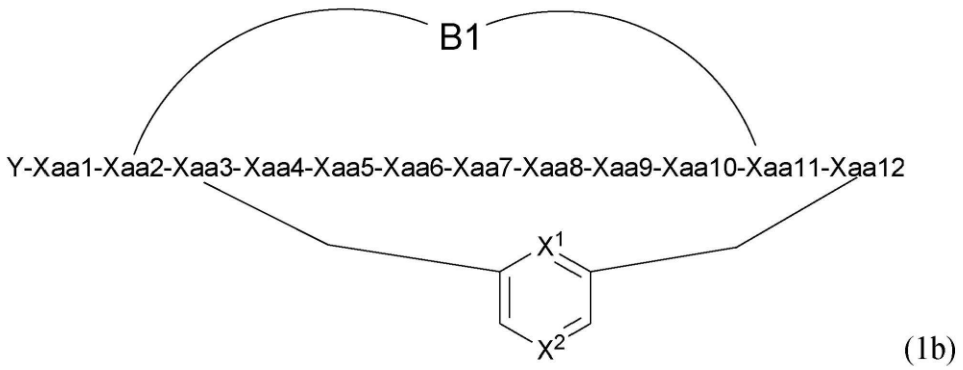


(1a)

【００３６】
の環状ペプチドからなる群から選択されるペプチドを含む化合物によって、第1の態様の

第１の実施形態でもある第１の態様においても解決され、
式中、式(1a)において、ペプチド配列は、Ｎ末端からＣ末端方向に左から右へ描かれ、
Ｙは、
(i)R^{0a}-SO2-、R^{0a}-CO-、R^{0a}-NH-CO-からなる群から選択されるＮ末端修飾基Ａであり、式中、R^{0a}は、(C_1～C_{10})アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリールからなる群から選択され、
又は
(ii)キレート剤等のエフェクターＥ１を含み、エフェクターＥ１は、Ｘａａ１が存在する場合にはＸａａ１に、若しくはＸａａ１が不在でありＸａａ２が存在する場合にはＸａａ２に、若しくはＸａａ１及びＸａａ２の両方とも不在である場合にはＸａａ３に共有結合され、
又は
(iii)Ｚ１であり、Ｚ１は、リンカー部分Ｌ１及びキレート剤等のエフェクターＥ１を含み、リンカー部分Ｌ１は、Ｘａａ１が存在する場合にはＸａａ１に、若しくはＸａａ１が不在でありＸａａ２が存在する場合にはＸａａ２に、若しくはＸａａ１及びＸａａ２の両方とも不在である場合にはＸａａ３に、エフェクターＥ１を共有結合で連結し;
Ｘａａ１は存在し又は不在であり、存在する場合には脂肪族又は極性Ｌ-アミノ酸の残基であり;
Ｘａａ２は存在し又は不在であり、
Ｘａａ２が不在である場合には、Ｘａａ１も不在であり、
Ｘａａ２が存在する場合には、
(i)Ｘａａ２は、α-窒素原子において任意選択でＮ-メチル化されるＬ-α-アミノ酸の残基であり、
又は
(ii)Ｘａａ２は、α-Ｃ原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Ｘａａ１１の官能基ＦＧ２と共有結合性連結Ｂ１を形成する官能基ＦＧ１を含むＬ-α-アミノ酸の残基であり、Ｘａａ１１は、α-Ｃ原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、官能基ＦＧ２を含むＬ-α-アミノ酸の残基であり、式(1b):

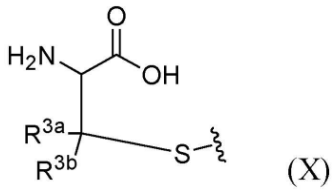
【００３７】
【化２】



(1b)

【００３８】
の二環式ペプチドが形成され、
Ｘａａ３は、式(X)
【００３９】

【化３】



(X)

【００４０】

のα-アミノ酸の残基であり、

式中、

R^{3a}及びR^{3b}は、それぞれ且つ独立して、H及びCH_3からなる群から選択され;

Xaa3は、好ましくは、Cys等のL-α-アミノ酸の残基であり;

Xaa4は、α-窒素原子において任意選択でN-メチル化されるL-α-アミノ酸の残基であり;

Xaa5は、Z3に任意選択で結合しているアミノ酸の残基であり、Xaa5は、N-(C_1～C_6)アルキルグリシン、Gly、D-α-アミノ酸、及びα,α-ジアルキルアミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、

Xaa5がZ3を含む場合には、

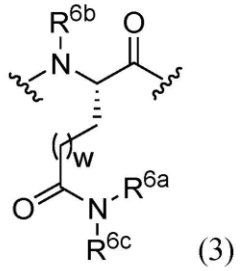
(i)Z3は、キレート剤等のエフェクターE3であり、Xaa5は、好ましくは、4-アミノブチル-グリシン[Nlys]、D-lys、(R)-オルニチン[D-orn]、(R)-2,4-ジアミノ酪酸[D-dab]、及び(R)-2,3-ジアミノプロピオン酸[D-dap]からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、エフェクターは、Nlys、D-lys、D-orn、D-dab、及びD-dapのうちのいずれか1つのα-窒素原子とは異なるN原子に付着され、又は

(ii)Z3は、キレート剤等のエフェクターE3及びリンカー部分L3を含み、Xaa5は、好ましくは、Nlys、D-lys、D-orn、D-dab、及びD-dapからなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、リンカー部分L3は、Nlys、D-lys、D-orn、D-dab、及びD-dapのうちのいずれか1つのα-窒素原子とは異なるN原子に付着され;

Xaa6は、(i)極性L-α-アミノ酸、芳香族L-α-アミノ酸、脂肪族α-アミノ酸、S-アルキル化システイン、S-アルキル化システインの酸化形態、及び式(3)

【００４１】

【化４】



(3)

【００４２】

に従ったアミノ酸の残基からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、

式中、

R^{6a}は、Hと、-(C_5～C_{10})アリール、(C_1～C_8)アルキル、及び(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリールを含む部分とからなる群から選択され、

R^{6b}は、H及びメチルからなる群から選択され、

R^{6c}は、H若しくは(C_1～C_6)アルキルであり、

wは0若しくは1であり、

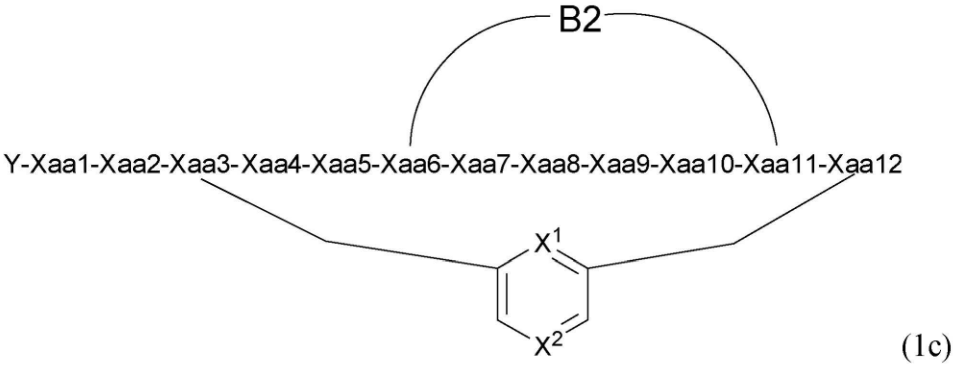
又は

(ii)α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa11の官能基FG4と共

有結合性連結B2を形成する官能基FG3を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa11は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、官能基FG4を含むα-アミノ酸の残基であり、式(1c):

【００４３】

【化５】



(1c)

【００４４】

の二環式ペプチドが形成され、

Xaa7は、ヘテロ芳香族L-α-アミノ酸等の芳香族アミノ酸、及び置換ヘテロ芳香族L-α-アミノ酸等の置換芳香族アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり;

Xaa8は、L-α-アミノ酸及び環状α,α-ジアルキルアミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり;

Xaa9は、Gly及びL-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり;

Xaa10は、ヘテロ芳香族L-α-アミノ酸の残基であり;

Xaa11は、(i)Gly及びL-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、L-α-アミノ酸はZ4に任意選択で結合され、Z4は、キレート剤等のエフェクターE4及びリンカー部分L4を含み、又は

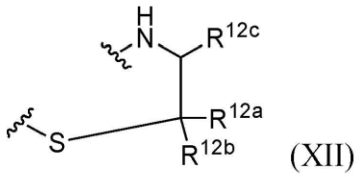
(ii)α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa2の官能基FG1と共有結合性連結B1を形成する官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基であり;又は

(iii)α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa6の官能基FG3と共有結合性連結B2を形成する官能基FG4を含むα-アミノ酸の残基であり;

Xaa12は、式(XII)の:

【００４５】

【化６】



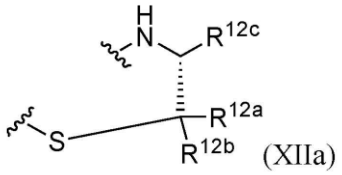
(XII)

【００４６】

好ましくは式(XIIa)の:

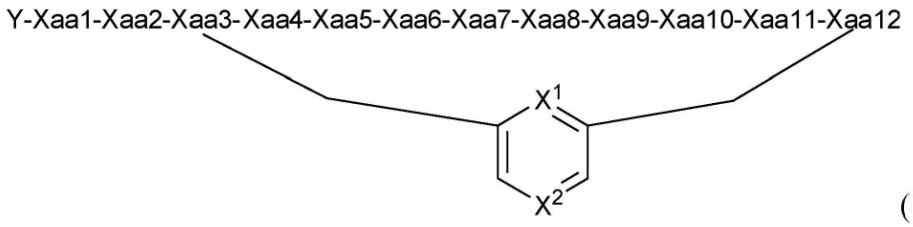
【００４７】

【化７】



(XIIa)

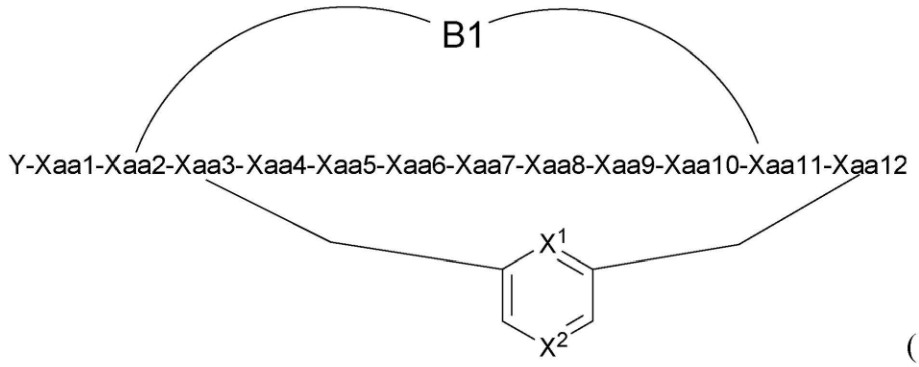
【００４８】
α-アミノチオールの残基であり、
式中、
式(XII)及び(XIIa)のそれぞれのNHはXaa11に結合しており;
R^{12a}及びR^{12b}は、それぞれ且つ独立して、H及びCH_3からなる群から選択され;
R^{12c}は、-CO-OH、CO-NH2、-CO-Z6、及び-CH_2-Z6からなる群から選択され、Z6は、リンカー部分L6及びキレート剤等のエフェクターE6を含み;
X^1及びX^2は、それぞれ且つ独立して、C-H及びNからなる群から選択される。
【００４９】
本発明の根底にある課題は、式(1a):
【００５０】
【化８】



(1a)

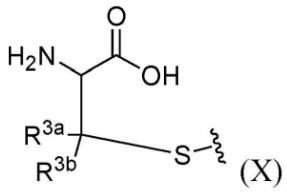
【００５１】
の環状ペプチドからなる群から選択されるペプチドによって、第2の態様の第1の実施形態でもある第2の態様において解決され、
式中、式(1a)において、ペプチド配列は、N末端からC末端方向に左から右へ描かれ、
Yは、
(i)R^{0a}-SO2-、R^{0a}-CO-、R^{0a}-NH-CO-からなる群から選択されるN末端修飾基Aであり、式中、R^{0a}は、(C_1～C_{10})アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリールからなる群から選択され、
又は
(ii)キレート剤等のエフェクターE1を含み、エフェクターE1は、Xaa1が存在する場合にはXaa1に、若しくはXaa1が不在でありXaa2が存在する場合にはXaa2に、若しくはXaa1及びXaa2の両方とも不在である場合にはXaa3に共有結合され、
又は
(iii)Z1であり、Z1は、リンカー部分L1及びキレート剤等のエフェクターE1を含み、リンカー部分L1は、Xaa1が存在する場合にはXaa1に、若しくはXaa1が不在でありXaa2が存在する場合にはXaa2に、若しくはXaa1及びXaa2の両方とも不在である場合にはXaa3に、エフェクターE1を共有結合で連結し;
Xaa1は存在し又は不在であり、存在する場合には脂肪族又は極性L-アミノ酸の残基であり;
Xaa2は存在し又は不在であり、
Xaa2が不在である場合には、Xaa1も不在であり、
Xaa2が存在する場合には、
(i)Xaa2は、α-窒素原子において任意選択でN-メチル化されるL-α-アミノ酸の残基であり、又は
(ii)Xaa2は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成する官能基FG1を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa11は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基であり、式(1b)
【００５２】

【化９】



(1b)

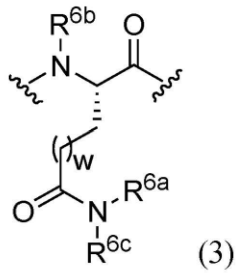
【００５３】
の二環式ペプチドが形成され、
Xaa3は、式(X):
【００５４】
【化１０】



(X)

【００５５】
のα-アミノ酸の残基であり、
式中、
R^{3a}及びR^{3b}は、それぞれ且つ独立して、H及びCH_3からなる群から選択され;
Xaa3は、好ましくは、Cys等のL-α-アミノ酸の残基であり;
Xaa4は、α-窒素原子において任意選択でN-メチル化されるL-α-アミノ酸の残基であり;
Xaa5は、Z3に任意選択で結合しているアミノ酸の残基であり、Xaa5は、N-(C_1～C_6)アルキルグリシン、D-α-アミノ酸、及びα,α-ジアルキルアミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、
Xaa5がZ3を含む場合には、
(i)Z3は、キレート剤等のエフェクターE3であり、Xaa5は、好ましくは、4-アミノブチル-グリシン[Nlys]、D-lys、(R)-オルニチン[D-orn]、(R)-2,4-ジアミノ酪酸[D-dab]、(R)-2,3-ジアミノプロピオン酸[D-dap]からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、キレート剤は、Nlys、D-lys、D-orn、D-dab、及びD-dapのうちのいずれか1つのα-窒素原子とは異なるN原子に付着され、又は
(ii)Z3は、キレート剤等のエフェクターE3及びリンカー部分L3を含み、Xaa5は、好ましくは、Nlys、D-lys、D-orn、D-dab、及びD-dapからなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、リンカー部分L3は、Nlys、D-lys、D-orn、D-dab、及びD-dapのうちのいずれか1つのα-窒素原子とは異なるN原子に付着され;
Xaa6は、(i)極性L-α-アミノ酸、芳香族L-α-アミノ酸、脂肪族α-アミノ酸、S-アルキル化システイン、S-アルキル化システインの酸化形態、及び式(3):
【００５６】

【化１１】



(3)

【００５７】

に従ったアミノ酸の残基からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、

式中、

R^{6a}は、Hと、-(C_5～C_{10})アリール、(C_1～C_8)アルキル、及び(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリールを含む部分とからなる群から選択され、

R^{6b}は、H及びメチルからなる群から選択され、

R^{6c}は、H若しくは(C_1～C_6)アルキルであり、

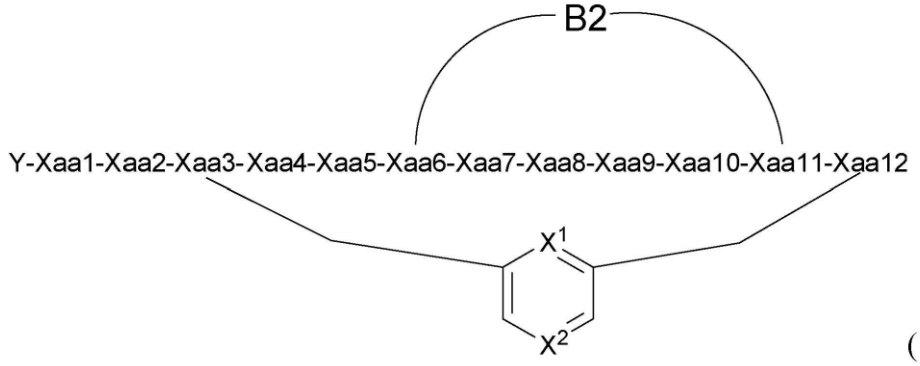
wは0若しくは1であり、

又は

(ii)α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa11の官能基FG4と共有結合性連結B2を形成する官能基FG3を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa11は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、官能基FG4を含むα-アミノ酸の残基であり、式(1c):

【００５８】

【化１２】



(1c)

【００５９】

の二環式ペプチドが形成され、

Xaa7は、ヘテロ芳香族L-α-アミノ酸等の芳香族アミノ酸、及び置換ヘテロ芳香族L-α-アミノ酸等の置換芳香族アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり;

Xaa8は、L-α-アミノ酸及び環状α,α-ジアルキルアミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり;

Xaa9は、Gly及びL-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり;

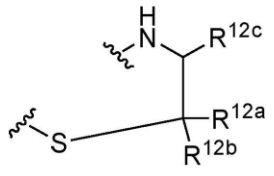
Xaa10は、ヘテロ芳香族L-α-アミノ酸の残基であり;

Xaa11は、(i)Gly及びL-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、L-α-アミノ酸はZ4に任意選択で結合され、Z4は、キレート剤等のエフェクターE4及びリンカー部分L4を含み;又は

(ii)α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa2の官能基FG1と共有結合性連結B1を形成する官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基であり;又は

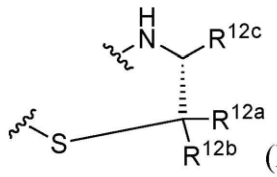
(iii)α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa6の官能基FG3と共

有結合性連結B2を形成する官能基FG4を含むα-アミノ酸の残基であり;
Xaa12は、式(XII)の:
【００６０】
【化１３】



(XII)

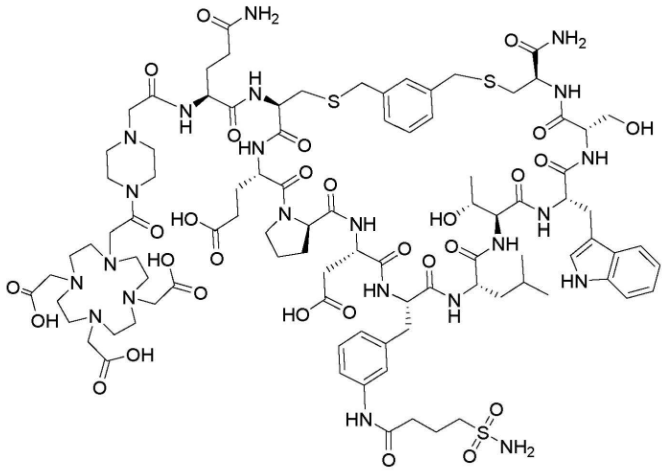
【００６１】
好ましくは式(XIIa)の
【００６２】
【化１４】



(XIIa)

【００６３】
α-アミノチオールの残基であり、
式中、
式(XII)のNHはXaa11に結合しており;
R^{12a}及びR^{12b}は、それぞれ且つ独立して、H及びCH_3からなる群から選択され;
R^{12c}は、-CO-OH、CO-NH2、-CO-Z6、及び-CH_2-Z6からなる群から選択され、Z6は、リンカー部分L6及びキレート剤等のエフェクターE6を含み;
X^1及びX^2は、それぞれ且つ独立して、C-H及びNからなる群から選択され、両方とも好ましくはC-Hである。
【００６４】
本発明によれば、第1の態様の化合物のそれぞれの且つ任意の実施形態は、第1の態様のペプチドの実施形態でもあり、逆もまた同様である。
【００６５】
特許請求の範囲及び本明細書においてXaa1～Xaa12に対して提供される定義は、それらが本明細書において具体的に定義されていない限り、当技術分野において一般的な意味を有する。Xaa1～Xaa12の定義が、脂肪族、芳香族(例えば、ヘテロ芳香族)、極性、中性、環状、α,α-ジアルキルアミノ酸等の表現を指す限りにおいて、これらの表現に対して与えられる、本明細書及び実施例において下で提供される定義への参照がなされる。
【００６６】
Xaa1～Xaa12との関連で使用される最も広い意味の好ましい実施形態が、下で更に説明される。上記の好ましい実施形態が、「非天然アミノ酸」を指す限りにおいて、Xaa1～Xaa12の一部に対する好ましい非天然アミノ酸を指定する従属請求項及び以下の説明への参照がなされる。
【００６７】
本発明の根底にある課題は、化合物:
【００６８】
以下の式のDOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4452、以下の説明においてDPI-4452とも称される):
【００６９】

【化１５】

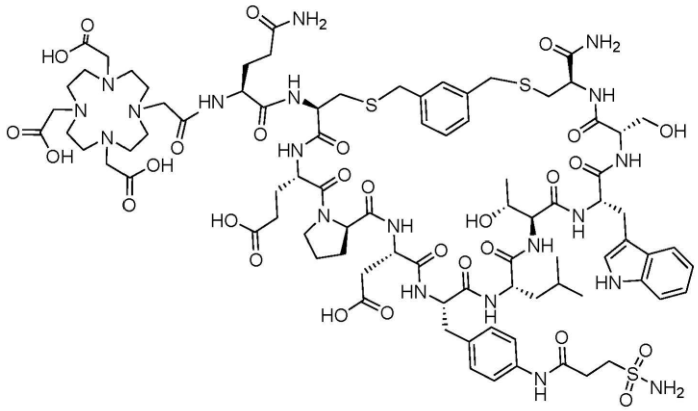


【００７０】

以下の式の化合物DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4501、以下の説明においてDPI-4501とも称される):

【００７１】

【化１６】

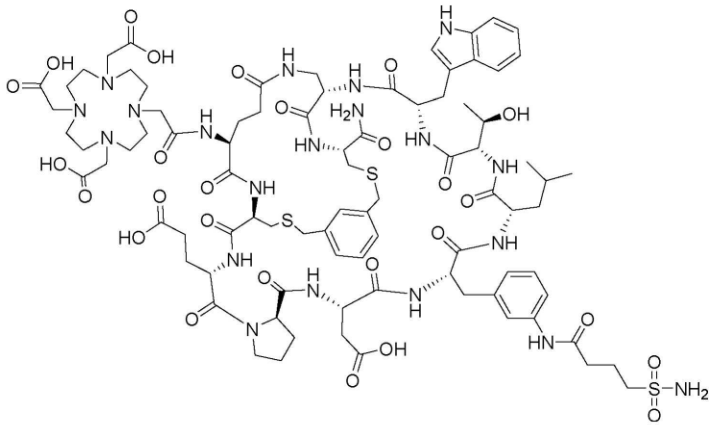


【００７２】

以下の式の化合物DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH_2(3BP-4503、以下の説明においてDPI-4503とも称される):

【００７３】

【化１７】

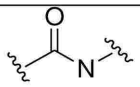
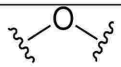
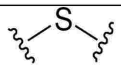
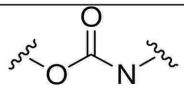
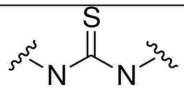
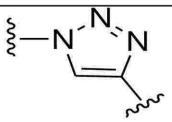
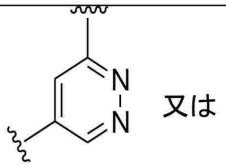
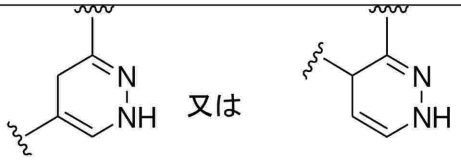


【００７４】
からなる群から選択される化合物によって、第３の態様の第１の実施形態でもある第３の態様においても解決される。
【００７５】
その任意の実施形態を含めた第１の態様の化合物、その任意の実施形態を含めた第２の態様のペプチド、及びその任意の実施形態を含めた第３の態様の化合物は、本発明の化合物とも称される。
【００７６】
本発明の根底にある課題は、疾患の診断のための、そのそれぞれの且つ任意の実施形態を含めた、第１の態様の化合物、第２の態様のペプチド、又は第３の態様の化合物によって、第４の態様の第１の実施形態でもある第４の態様においても解決される。
【００７７】
本発明の根底にある課題は、疾患の治療のための方法における使用のための、そのそれぞれの且つ任意の実施形態を含めた、第１の態様の化合物、第２の態様のペプチド、又は第３の態様の化合物によって、第５の態様の第１の実施形態でもある第５の態様においても解決される。
【００７８】
本発明の根底にある課題は、対象の特定のための方法における使用のための、そのそれぞれの且つ任意の実施形態を含めた、第１の態様の化合物、第２の態様のペプチド、及び第３の態様の化合物によって、第６の態様の第１の実施形態でもある第６の態様においても解決され、対象は、疾患の治療に応答する可能性があり又は応答しない可能性があり、対象の特定のための方法は、そのそれぞれの且つ任意の実施形態を含めた、第１の態様の化合物、第２の態様のペプチド、又は第３の態様の化合物を使用して診断の方法を行う工程を含む。
【００７９】
本発明の根底にある課題は、対象の群からの対象の選択のための方法における使用のための、そのそれぞれの且つ任意の実施形態を含めた、第１の態様の化合物、第２の態様のペプチド、又は第３の態様の化合物によって、第７の態様の第１の実施形態でもある第７の態様においても解決され、対象は、疾患の治療に応答する可能性があり又は応答しない可能性があり、対象の群からの対象の選択のための方法は、そのそれぞれの且つ任意の実施形態を含めた、第１の態様の化合物、第２の態様のペプチド、又は第３の態様の化合物を使用して診断の方法を行う工程を含む。
【００８０】
本発明の根底にある課題は、疾患の治療に応答する可能性がある対象への及び疾患の治療に応答しない可能性がある対象への、対象の群の階層化のための方法における使用のための、そのそれぞれの且つ任意の実施形態を含めた、第１の態様の化合物、第２の態様のペプチド、又は第３の態様の化合物によって、第８の態様の第１の実施形態でもある第８の態様においても解決され、対象の群の階層化のための方法は、その任意の実施形態を含めた、第１の態様の化合物、第２の態様のペプチド、又は第３の態様の化合物を使用して診断の方法を行う工程を含む。
【００８１】
本発明の根底にある課題は、組成物、好ましくは医薬組成物によって、第９の態様において解決され、組成物は、その任意の実施形態を含めた、第１の態様の化合物、第２の態様のペプチド、及び/又は第３の態様の化合物、並びに薬学的に許容される賦形剤を含む。
【００８２】
本発明の根底にある課題は、その任意の実施形態を含めた、第１の態様の化合物、第２の態様のペプチド、及び/又は第３の態様の化合物、１種又は複数の任意選択の賦形剤、並びに任意選択で１種又は複数の装置を含むキットによって、第１０の態様において解決され、装置は、標識化装置、精製装置、操作装置、放射線防護装置、分析装置、又は投与装置を含む群から選択される。

【発明を実施するための形態】
【００８３】
1.定義
「ペプチド」という用語は、ペプチド連結を介して互いに連結された少なくとも3つのアミノ酸の連続配列を含む化合物を指す。この関連での「ペプチド連結」という用語は、(骨格)アミド結合、並びに非天然アミノ酸がペプチド性配列に導入された場合に獲得され得る修飾連結を包含することを意図される。この場合、修飾連結は、2つのアミノ酸残基のアミノ基及びカルボキシル基を反応させることによって、連続ペプチド配列において形成される(骨格)アミド結合を置き換える。例えば、修飾連結は、エステル、エーテル、チオエーテル、チオ尿素、カルバメート、又はトリアゾール連結(下で更に記載される)であり得る。好ましくは、連続ペプチド配列を形成するアミノ酸は、骨格アミド結合を介して互いに連結される。ペプチドは、直鎖状又は分岐状、例えば環状であり得る。ここで、アミノ酸は、下で更に記載される天然に存在するアミノ酸並びに非天然(合成)アミノ酸の両方を含む。
【００８４】
本明細書において使用される「C末端」という用語は、ペプチド鎖のC末端を指す。ペプチド配列のC末端アミノ酸残基は、そのアミノ基を介してペプチド鎖に結合している配列の最後のアミノ酸であり、そのカルボキシ基はペプチド鎖への結合に関わらない。C末端アミノ酸残基のカルボキシ基は、遊離カルボキシ基、又は例えばアミド若しくはエステル基のような、カルボキシ基に由来する基であり得る。例えば、C末端アミノ酸残基「Xaa」のカルボキシ基への「X」基の結合は、エステル又はアミド型の構造エレメント-C(O)-Xを生み出し、式中、カルボニル基はXaaの酸性基に由来する。
【００８５】
本明細書において使用される「N末端」という用語は、ペプチド鎖のN末端を指す。ペプチド配列のN末端アミノ酸残基は、そのカルボキシ基を介してペプチド鎖に結合している配列の最初のアミノ酸であり、そのアミノ基はペプチド鎖への結合に関わらない。N末端残基のアミノ基は、修飾されていない又は修飾されている。「N末端」アミノ酸残基の修飾とは、アミノ酸残基の主鎖(骨格)におけるアミノ基と結合パートナー(1つの水素原子を置き換える)との間に共有結合が形成されることを意味し、この連結は、典型的に、アミド、尿素、カルバメート、チオ尿素、スルホンアミド、及びアルキルアミン(-CH_2-N-)連結からなる群から選択される。
【００８６】
一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、連結とは、2つの独立した部分の2つの原子の付着である。好ましい連結は、1つの化学結合又は複数の化学結合である。より好ましくは、化学結合は、共有結合又は複数の化学結合である。最も好ましくは、連結は、共有結合又は配位結合である。本明細書において好ましく使用されるように、配位結合の実施形態は、金属がキレート剤によって結合されている場合に実現される結合又は結合の群である。連結される原子のタイプ及びそれらの原子環境に応じて、種々のタイプの連結が創出される。これらのタイプの連結は、連結によって創出される原子配置のタイプによって規定される。
【００８７】
例えば、アミンを含む部分とカルボン酸を含む部分との連結は、「アミド」(アミド連結、-CO-N-、-N-CO-とも称される)と名付けられた連結につながる。連結を創出するこの及び以下の例は、単なる原型的な例であり、本出願の範囲を決して限定するものではないことが当業者によって認められるであろう。イソチオシアネートを含む部分とアミンを含む部分との連結は、チオ尿素(チオ尿素連結、-N-CS-N-とも称される)につながり、C原子を含む部分とチオール基(-C-SH)を含む部分との連結は、チオエーテル(チオエーテル連結、-C-S-C-とも称される)につながることが当業者によって認められるであろう。本発明のキレート剤及びリンカー、並びにそれらの特徴的なタイプの原子配置との関連で好ましく使用される連結が、Table 4(表4)に提示される。

【００８８】
【表４】

Table 4:

連結	特徴的な原子配置
アミド	
エーテル	
チオエーテル	
カルバメート	
チオ尿素	
トリアゾール	
ピラジン	
ジヒドロ-ピラジン	

【００８９】
本発明の一部の実施形態で、エフェクター、例えば好ましくはキレートされた核種、より好ましくはキレートされた診断的に及び/又は治療的に活性な放射性核種を含むキレート剤と、分子の残部との間の連結の形成において使用される反応基の例が、Table 5(表5)に要約される。しかしながら、本発明のコンジュゲートの形成のための実施形態において実現され得る連結は、Table 5(表5)のものにも、そのような連結を形成する反応基にも限定されるわけではないことが当業者によって理解されるであろう。
【００９０】

【表５】

Table 5:

第1の反応基	第2の反応基	連結(のタイプ)
アミノ	カルボン酸	アミド
アミノ	活性化カルボン酸	アミド
カルボン酸	アミノ	アミド
スルフヒドリル	マイケルアクセプター(例えば、マレイミド)	チオエーテル
ブロモ	スルフヒドリル	チオエーテル
イソチオシアネート	アミノ	チオ尿素
アジド	アルキン	トリアゾール
イソシアネート	アミノ	カルバメート

【００９１】

以下は、本発明のコンジュゲートの実施形態において使用される部分又は構造の間の連結に利用される又は連結を形成するのに適している反応基及び官能性である:第１級又は第２級アミノ、カルボン酸、活性化カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、スルフヒドリル、ヒドロキシル、スルホン酸、活性化スルホン酸、メシレート又はトシレートのようなスルホン酸エステル、マイケルアクセプター、トランスシクロオクテンのような歪んだアルケン、イソシアネート、イソチオシアネート、アジド、アルキン、及びテトラジン。

【００９２】

本明細書において好ましく使用されるように、「活性化カルボン酸」という用語は、一般式-CO-Xを有するカルボン酸基を指し、式中、Xは脱離基である。例えば、カルボン酸基の活性化形態は、塩化アシル、対称又は非対称無水物、及びエステルを含み得るが、それらに限定されるわけではない。一部の実施形態では、活性化カルボン酸基は、脱離基としてペンタフルオロフェノール、ニトロフェノール、ベンゾトリアゾール、アザベンゾトリアゾール、チオフェノール、又はN-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)を有するエステルである。

【００９３】

本明細書において好ましく使用されるように、「スルホン酸エステル」という用語は、$-O-SO_2-R$によって特徴付けられる官能基を指し、式中、Rは、好ましくは(C_1～C_8)アルキル又はアリールである。スルホン酸エステルは、ハロゲンと同様に、求核置換における典型的な脱離基である。

【００９４】

「マイケルアクセプター」は、少なくとも1つの電子求引基、好ましくはCO-、CN、NO_2、及びSO_2-によって置換されている少なくとも1つの不飽和の非芳香族C-C結合を含む。これらのマイケルアクセプターは、周知のマイケル付加反応における、多くの求核パートナーのコンジュゲート付加の基質である。顕著な例は、アクリル酸、マレイミド、又はビニルスルホンである。

【００９５】

本出願において、それが、例えば1～4等、より低い整数及びより高い整数によって示される範囲に言及される程度まで、そのような範囲は、より低い整数、より高い整数、及びより低い整数とより高い整数との間の任意の整数を表すものである。その限りにおいて、範囲は、実際には前記整数の個別の開示である。前記例において、1～4の範囲は、ゆえに1、2、3、及び4を意味する。

【００９６】

一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、「(C_1～C_8)アルキル」とは、1～8個の炭素原子を有する、飽和又は不飽和の、直鎖、環状、又は分岐状の炭化水素基を指す。代表的な(C_1～C_8)アルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-ペンチル、2-メチル-ブチル、3-メチル-ブチル、3-ペンチル、3-メチル-ブタ-2-イル、2-メチル-ブタ-2-イル、2,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、2-ヘキシル、2-メチル-ペンチル、3-メチル-ペンチル、4-メチル-ペンチル、3-ヘキシル、2-エチル-ブチル、2-メチル-ペンタ-2-イル、2,2-ジメチル-ブチル、3,3-ジメチル-ブチル、3-メチル-ペンタ-2-イル、4-メチル-ペンタ-2-イル、2,3-ジメチル-ブチル、3-メチル-ペンタ-3-イル、2-メチル-ペンタ-3-イル、2,3-ジメチル-ブタ-2-イル、3,3-ジメチル-ブタ-2-イル、n-ヘプチル、2-ヘプチル、2-メチル-ヘキシル、3-メチル-ヘキシル、4-メチル-ヘキシル、5-メチル-ヘキシル、3-ヘプチル、2-エチル-ペンチル、3-エチル-ペンチル、4-ヘプチル、2-メチル-ヘキサ-2-イル、2,2-ジメチル-ペンチル、3,3-ジメチル-ペンチル、4,4-ジメチル-ペンチル、3-メチル-ヘキサ-2-イル、4-メチル-ヘキサ-2-イル、5-メチル-ヘキサ-2-イル、2,3-ジメチル-ペンチル、2,4-ジメチル-ペンチル、3,4-ジメチル-ペンチル、3-メチル-ヘキサ-3-イル、2-エチル-2-メチル-ブチル、4-メチル-ヘキサ-3-イル、5-メチル-ヘキサ-3-イル、2-エチル-3-メチル-ブチル、2,3-ジメチル-ペンタ-2-イル、2,4-ジメチル-ペンタ-2-イル、3,3-ジメチル-ペンタ-2-イル、4,4-ジメチル-ペンタ-2-イル、2,2,3-トリメチル-ブチル、2,3,3-トリメチル-ブチル、2,3,3-トリメチル-ブタ-2-イル、n-オクチル、2-オクチル、2-メチル-ヘプチル、3-メチル-ヘプチル、4-メチル-ヘプチル、5-メチル-ヘプチル、6-メチル-ヘプチル、3-オクチル、2-エチル-ヘキシル、3-エチル-ヘキシル、4-エチル-ヘキシル、4-オクチル、2-プロピル-ペンチル、2-メチル-ヘプタ-2-イル、2,2-ジメチル-ヘキシル、3,3-ジメチル-ヘキシル、4,4-ジメチル-ヘキシル、5,5-ジメチル-ヘキシル、3-メチル-ヘプタ-2-イル、4-メチル-ヘプタ-2-イル、5-メチル-ヘプタ-2-イル、6-メチル-ヘプタ-2-イル、2,3-ジメチル-ヘキサ-1-イル、2,4-ジメチル-ヘキサ-1-イル、2,5-ジメチル-ヘキサ-1-イル、3,4-ジメチル-ヘキサ-1-イル、3,5-ジメチル-ヘキサ-1-イル、3,5-ジメチル-ヘキサ-1-イル、3-メチル-ヘプタ-3-イル、2-エチル-2-メチル-1-イル、3-エチル-3-メチル-1-イル、4-メチル-ヘプタ-3-イル、5-メチル-ヘプタ-3-イル、6-メチル-ヘプタ-3-イル、2-エチル-3-メチル-ペンチル、2-エチル-4-メチル-ペンチル、3-エチル-4-メチル-ペンチル、2,3-ジメチル-ヘキサ-2-イル、2,4-ジメチル-ヘキサ-2-イル、2,5-ジメチル-ヘキサ-2-イル、3,3-ジメチル-ヘキサ-2-イル、3,4-ジメチル-ヘキサ-2-イル、3,5-ジメチル-ヘキサ-2-イル、4,4-ジメチル-ヘキサ-2-イル、4,5-ジメチル-ヘキサ-2-イル、5,5-ジメチル-ヘキサ-2-イル、2,2,3-トリメチル-ペンチル、2,2,4-トリメチル-ペンチル、2,3,3-トリメチル-ペンチル、2,3,4-トリメチル-ペンチル、2,4,4-トリメチル-ペンチル、3,3,4-トリメチル-ペンチル、3,4,4-トリメチル-ペンチル、2,3,3-トリメチル-ペンタ-2-イル、2,3,4-トリメチル-ペンタ-2-イル、2,4,4-トリメチル-ペンタ-2-イル、3,4,4-トリメチル-ペンタ-2-イル、2,2,3,3-テトラメチル-ブチル、3,4-ジメチル-ヘキサ-3-イル、3,5-ジメチル-ヘキサ-3-イル、4,4-ジメチル-ヘキサ-3-イル、4,5-ジメチル-ヘキサ-3-イル、5,5-ジメチル-ヘキサ-3-イル、3-エチル-3-メチル-ペンタ-2-イル、3-エチル-4-メチル-ペンタ-2-イル、3-エチル-ヘキサ-3-イル、2,2-ジエチル-ブチル、3-エチル-3-メチル-ペンチル、4-エチル-ヘキサ-3-イル、5-メチル-ヘプタ-3-イル、2-エチル-3-メチル-ペンチル、4-メチル-ヘプタ-4-イル、3-メチル-ヘプタ-4-イル、2-メチル-ヘプタ-4-イル、3-エチル-ヘキサ-2-イル、2-エチル-2-メチル-ペンチル、2-イソプロピル-ペンチル、

2,2-ジメチル-ヘキサ-3-イル、2,2,4-トリメチル-ペンタ-3-イル及び2-エチル-3-メチル-ペンチルのうちのいずれかを含むが、それらに限定されるわけではない。(C_1～C_8)アルキル基は、非置換であり得る、又は(C_1～C_8)アルキル、-O-[(C_1～C_8)アルキル]、-アリール、-CO-R'、-O-CO-R'、-COOR'、-$CONH_2$、-CONHR'、-$CONR'_2$、-NH-CO-R'、-SO_2-R'、-SO-R'、-OH、-ハロゲン、-N_3、-NH_2、-NHR'、-NR'_2、及び-CNを含むがそれらに限定されない1種若しくは複数の基で置換されていてもよく;式中、各R'は、独立して、-(C_1～C_8)アルキル及びアリールから選択される。

【００９７】

「(C_1～C_4)アルキル」、「(C_1～C_5)アルキル」、「(C_2～C_5)アルキル」、「(C_1～C_6)アルキル」、及び「(C_1～C_{10})アルキル」という用語は、それらの意味において「(C_1～C_8)アルキル」という用語と類似しているが、C原子の数の示される範囲が異なる。しかしながら、これらのアルキル基は、(C_1～C_8)アルキル、-O-[(C_1～C_8)アルキル]、-アリール、-CO-R'、-O-CO-R'、-COOR'、-$CONH_2$、-CONHR'、-$CONR'_2$、-NH-CO-R'、-SO_2-R'、-SO-R'、-OH、-ハロゲン、-N_3、-NH_2、-NHR'、-NR'_2、及び-CNを含むがそれらに限定されない1種又は複数の基で置換もされ得;式中、各R'は、独立して、-(C_1～C_8)アルキル及びアリールから選択される。

【００９８】

一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、「(C_3～C_7)シクロアルキル」とは、3～7個の炭素原子を有する炭素環構造を含む、飽和若しくは不飽和の、又は分岐状の炭化水素基を指す。

【００９９】

一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、「(C_3～C_8)シクロアルキル」とは、3～8個の炭素原子を有する炭素環構造を含む、飽和若しくは不飽和の、又は分岐状の炭化水素基を指す。

【０１００】

それらのC原子の数とは関係なく、「シクロアルキル」と称されるすべての基は、(C_1～C_8)アルキル、-O-[(C_1～C_8)アルキル]、-アリール、-CO-R'、-O-CO-R'、-COOR'、-$CONH_2$、-CONHR'、-$CONR'_2$、-NH-CO-R'、-SO_2-R'、-SO-R'、-OH、-ハロゲン、-N_3、-NH_2、-NHR'、-NR'_2、及び-CNを含むがそれらに限定されない1種又は複数の基で置換もされ得;式中、各R'は、独立して、-(C_1～C_8)アルキル及びアリールから選択される。

【０１０１】

一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、「アリール」とは、芳香族系が炭素環式又は複素環式であり、好ましくは環において5～10個のC-又はヘテロ-原子からなる、芳香族系を含む基を指し、アリール基は、非置換であり得る、又は-(C_1～C_8)アルキル、-O-[(C_1～C_8)アルキル]、-アリール、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-NH_2、-CO-NHR'、-CO-NR'_2、-NH-CO-R'、-SO_2-R'、-SO-R'、-OH、-ハロゲン、-N_3、-NH_2、-NHR'、-NR'_2、及び-CNを含むがそれらに限定されない1種若しくは複数の基で置換されていてもよく;式中、各R'は、独立して、-(C_1～C_8)アルキル及びアリールから選択される。

【０１０２】

一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、「ヘテロシクリル」とは、複素環式の芳香族又は非芳香族基を指す。複素環式基の例は、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、キノリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、オキシラン、テトラヒドロフラン、及びピロリジン(pyrollidine)を含むが、それらに限定されるわけではない。

【０１０３】

一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、「(C_5～C_{10})ヘテロシクリル」とは、少なくとも1つの原子が、例えば窒素、硫黄、又は酸素を含めた、炭素とは異なる5又は10個の環原子からなる複素環式の芳香族又は非芳香族基を指す。複

素環式芳香族基は、非置換であり得る、又は-(C_1～C_8)アルキル、-O-[(C_1～C_8)アルキル]、-アリール、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-NH_2、-CO-NHR'、-CO-NR'_2、-NH-CO-R'、-SO_2-R'、-SO-R'、-OH、-ハロゲン、-N_3、-NH_2、-NHR'、-NR'_2、及び-CNを含むがそれらに限定されない1種若しくは複数の基で置換されていてもよく;式中、各R'は、独立して、-(C_1～C_8)アルキル及びアリールから選択される。

【０１０４】

一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、「ヘテロアリール」とは、複素環式芳香族基を指す。ヘテロアリール基の例は、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、及びキノリンを含むが、それらに限定されるわけではない。

【０１０５】

一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、「(C_5～C_{10})ヘテロアリール」とは、少なくとも1つの原子が、例えば窒素、硫黄、又は酸素を含めた、炭素とは異なる5又は10個の環原子からなる複素環式芳香族基を指す。複素環式芳香族基は、非置換であり得る、又は-(C_1～C_8)アルキル、-O-[(C_1～C_8)アルキル]、-アリール、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-NH_2、-CO-NHR'、-CO-NR'_2、-NH-CO-R'、-SO_2-R'、-SO-R'、-OH、-ハロゲン、-N_3、-NH_2、-NHR'、-NR'_2、及び-CNを含むがそれらに限定されない1種若しくは複数の基で置換されていてもよく;式中、各R'は、独立して、-(C_1～C_8)アルキル及びアリールから選択される。

【０１０６】

一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、「(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリール」とは、-(C_5～C_{10})アリール基に共有結合した(C_1～C_5)アルキル基を指す。

【０１０７】

一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、「(C_3～C_7)シクロアルキル-(C_5～C_{10})アリール」とは、(C_5～C_{10})アリール基に結合している3、4、5、6、又は7個のC原子からなるシクロアルキル基である。

【０１０８】

本発明の化合物は、典型的に、本明細書において提供されるアミノ酸配列を含有する。本明細書において使用される「アミノ酸」という用語は、少なくとも1つのアミノ基及び少なくとも1つの酸性基、好ましくはカルボキシ基を含有する化合物を含有する又はそれに由来する化合物を指す。アミノ基と酸性基との間の距離は、特に限定されない。他に指定されない限り、α-、β-、γ、δ-、及びε-アミノ酸が適切であるが、しかしながら、多くの場合、α-アミノ酸及びとりわけα-アミノカルボン酸が特に好ましい。「アミノ酸」という用語は、天然に存在するタンパク質原性アミノ酸等の天然に存在するアミノ酸、並びに天然に見出されない合成アミノ酸(「非天然アミノ酸」)の両方を包含する。「残基」又は「アミノ酸の残基」という用語は、近接するアミノ酸又は部分への結合に関与する構造エレメントだけ、それらが由来するアミノ酸と異なる、近接するアミノ酸又は部分に結合したアミノ酸を特徴付けするために使用される。

【０１０９】

「天然アミノ酸」とも称される従来のアミノ酸は、Table 6(表6)に明記されるそれらの標準的3文字コード及び1文字略語に従って特定される。

【０１１０】

【表６】

Table 6:天然アミノ酸及びそれらの略語

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

【０１１１】

「非天然アミノ酸」とも称される非従来のアミノ酸は、アミノ基及びカルボン酸基を含む任意の種類の非オリゴマー化合物であり、従来のアミノ酸ではない。非天然アミノ酸のサイズは具体的に限定されないが、例えば、最高400g/mol等の最高500g/molの分子量に相当し得る。

【０１１２】

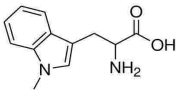
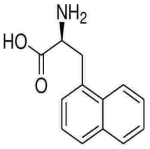
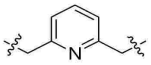
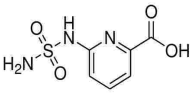
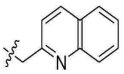
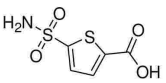
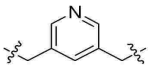
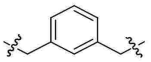
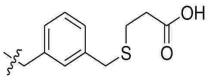
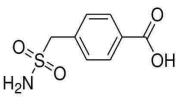
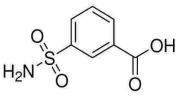
本発明の化合物の構築に使用される非天然アミノ酸及び他の構成単位の例は、Table 7(表7)に見出されるそれらの略語及び名前に従って特定される。一部の構成単位の構造は、ペプチド内に構成単位を導入するための例示的な試薬と共に描写される(例えば、カ

ルボン酸のように)、又はこれらの構成単位は、ペプチド若しくはアミノ酸のような別の構造に完全に付着している残基として示される。アミノ酸の構造は、ペプチド配列における実装後にそれらがどのように提示されるか、明示的なアミノ酸として示され、アミノ酸の残基としては示されない。1つを上回る部分からなる一部のより大きな化学的部分も示される。

【０１１３】

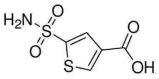
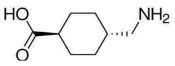
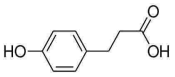
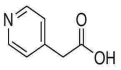
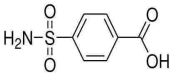
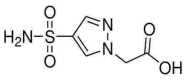
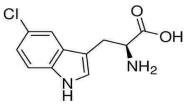
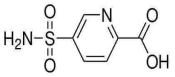
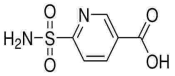
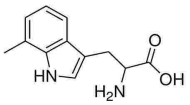
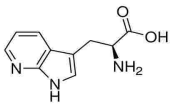
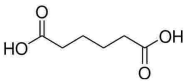
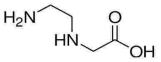
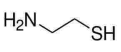
【表７Ａ】

Table 7:非天然アミノ酸並びに他の構成単位及び化学的部分の略語、名前、及び構造

略語	名前	構造
1MW	D/L-1-メチルトリプトファン	
1Ni	3-(1-ナフチル)アラニン	
2Lut	2,6-ルチジリデン(2,6-ルチジンに由来)	
2Py6SaNH	6-(スルファモイルアミノ)ピリジン-2-カルボン酸	
2Quyl	2-キノリニル	
2Ta5Sa	5-スルファモイル-チオフェン-2-カルボン酸	
2Thz	1,3-チアゾール-2-カルボン酸	
3Lut	3,5-ルチジリデン(3,5-ルチジンに由来)	
3MeBn	3-メチルベンジリデン	
3MeBnSpa	3-メチルベンジルメルカプト-プロピオン酸	
3MSaBz	3-(スルファモイルメチル)安息香酸	
3OHPr	3-ヒドロキシプロピオン酸	
3SaBz	3-スルファモイル安息香酸	

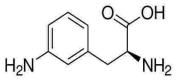
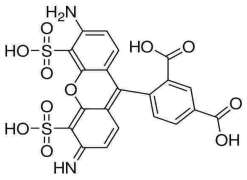
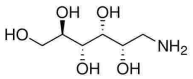
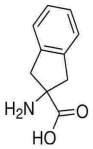
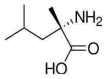
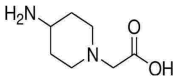
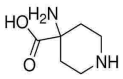
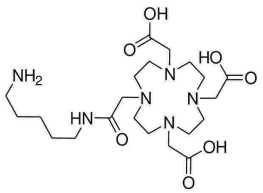
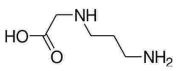
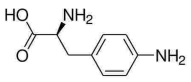
【０１１４】

【表７Ｂ】

3Ta5Sa	5-スルファモイルチオフェン-3-カルボン酸	
4Amc	4-trans-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸 / トラネキサム酸	
4OHPhp	4-ヒドロキシフェニルプロピオン酸	
4Pya	4-ピリジル酢酸	
4SaBz	4-スルファモイル-安息香酸	
4SaPy2Ac	(4-スルファモイル-ピラゾール-1-イル)-酢酸	
5Clw	5-クロロ-トリプトファン	
5SaPyr2	5-スルファモイルピリジン-2-カルボン酸	
6SaPyr3	6-スルファモイルピリジン-3-カルボン酸	
7MW	D/L-7-メチルトリプトファン	
7Nw	7-アザ-トリプトファン	
Ac	酢酸	
Adp	アジピン酸	
Aeg	アミノエチルグリシン	
AET	2-アミノエタンチオール	

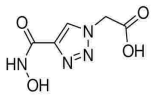
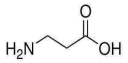
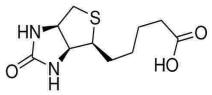
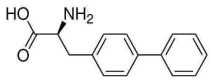
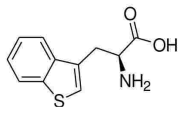
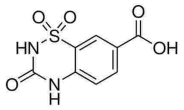
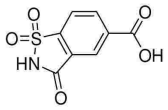
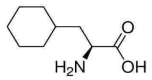
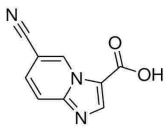
【０１１５】

【表７Ｃ】

Af3	3-アミノ-フェニルアラニン	
AF488	Alexa Fluor 488 色素	
AGLU	1-アミノ-1-デオキシ-D-グルシトール	
Aib	2-アミノ-イソ酪酸	
Aic	2-アミノインダン-2-カルボン酸	
Aml	(S)-α-メチル-ロイシン	
APAc	2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸	
Apc	4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸	
Ape	ペンタン-1,5-ジアミン	
Ape-DOTA	4-[[(5-アミノ-ペンチルカルバモイル)-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-1-イル]-酢酸	
Apg	N-3-アミノプロピル-グリシン	
Aph	4-アミノフェニルアラニン	
Apr	1,3-ジアミノプロパン	

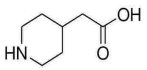
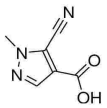
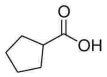
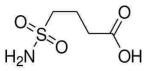
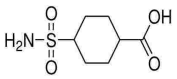
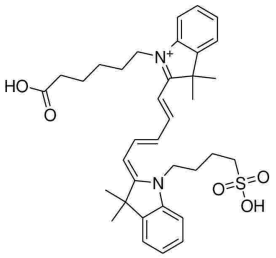
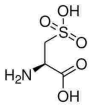
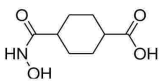
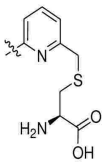
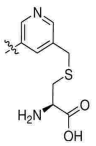
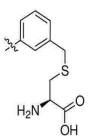
【０１１６】

【表７Ｄ】

Ava	5-アミノ-ペンタン酸	
Aytr	2-{4-[(tert-ブトキシ) カルバモイル]-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル}酢酸	
Bal	β-アラニン	
Bio	D(+)-ビオチン	
Bip	(S)-ビフェニルアラニン	
Bta	3-ベンゾチエニルアラニン	
Btda	1,1,3-トリオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1λ⁶-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-カルボン酸	
Btz	1,1,3-トリオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1λ⁶-ベンゾ[d]イソチアゾール-5-カルボン酸	
Bz	ベンゾイル	
Bzl	ベンジル	
CCprAc	1-シアノ-1-シクロプロパンカルボン酸	
Cha	シキロヘキシルアラニン	
CImPy	6-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸	

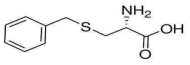
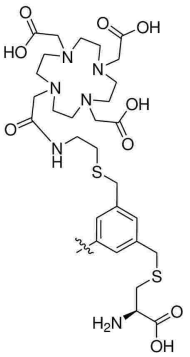
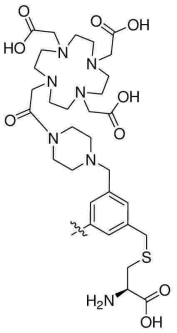
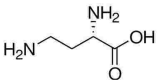
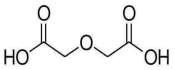
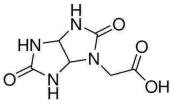
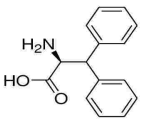
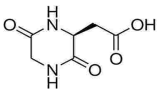
【０１１７】

【表７Ｅ】

Cmp	4-カルボキシメチル-ピペリジン	
CMPy	5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	
Cp	シクロペンタンカルボン酸	
Cpsu	4-スルファモイル-酪酸	
Cshx	4-スルファモイルシクロヘキサン-1-カルボン酸	
Cy5SO3	Cy5 色素(モノ SO3)	
Cya	(R)-システイン酸	
Cyhx	4-ヒドロキシカルバモイル-シクロヘキサンカルボン酸	
Cys(2Lut)		
Cys(3Lut)		
Cys(3MeBn)		

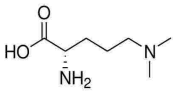
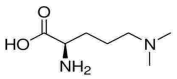
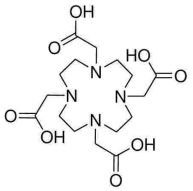
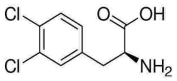
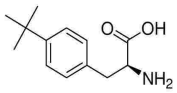
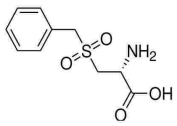
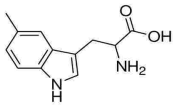
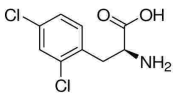
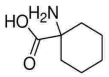
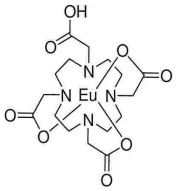
【０１１８】

【表７Ｆ】

Cys(Bzl)	S-ベンジルシステイン	
Cys(tMeBn (DOTA-AET))		
Cys(tMeBn (DOTA-PP))		
Dab	(S)-2,4-ジアミノ酪酸	
Dap	(S)-2,3-ジアミノプロピオン酸	
Dga	カルボキシメトキシ-酢酸	
DImAc	2-{2,5-ジオキソ-オクタヒドロイミダゾ[4,5-d]イミダゾリジン-1-イル}酢酸	
Dip	3,3-ジフェニルアラニン	
DkpAc	2-(3,6-ジオキソピペラジン-2-イル)酢酸	

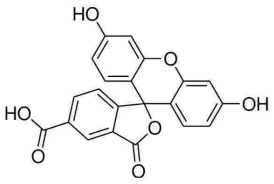
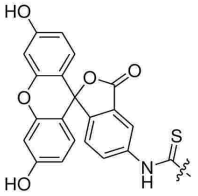
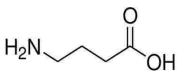
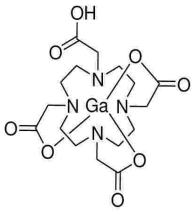
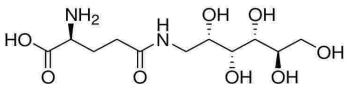
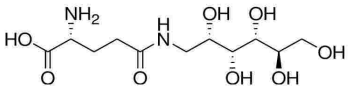
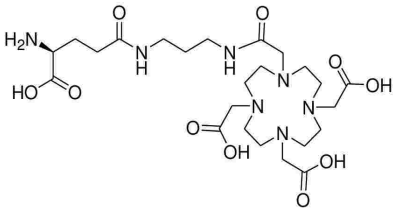
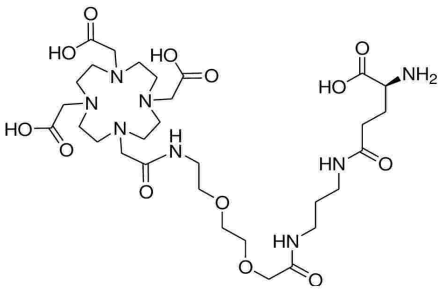
【０１１９】

【表７Ｇ】

Dmo	(S)-ジメチルオルニチン	
dmo	(R)-ジメチルオルニチン	
DOTA	1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸	
Eaa	3,4-ジクロロフェニルアラニン	
Eap	4-(*tert*-ブチル)-フェニルアラニン	
Eca	N1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸	
Eem	S-ベンジル-システイン-スルホン	
Egc	5-メチル-DL-トリプトファン	
Egm	2,4-ジクロロフェニルアラニン	
Egz	1-アミノ-シクロヘキシル-1-カルボン酸	
EuDOTA	DOTA 錯体化ユウロピウム	
FAc	フルオロ酢酸	

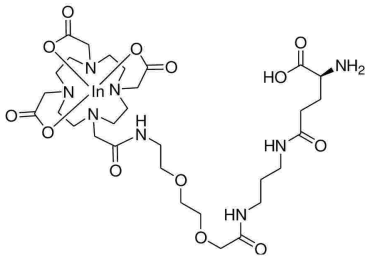
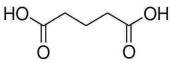
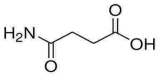
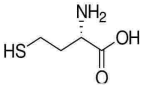
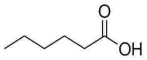
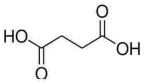
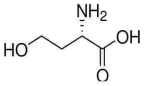
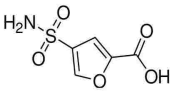
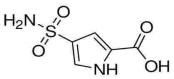
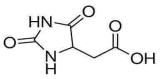
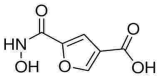
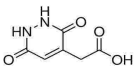
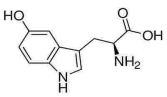
【０１２０】

【表７Ｈ】

FAM	5/6-カルボキシフルオレセイン	
FITC	フルオレセイン 5/6-イソチオシアネート	
Gab	γ-アミノ酪酸	
GaDOTA	DOTA 錯体化ガリウム	
Glu(AGLU)		
glu(AGLU)		
Glu(Apr-DOTA)		
Glu(Apr-O2Oc-DOTA)		

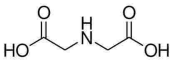
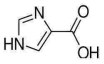
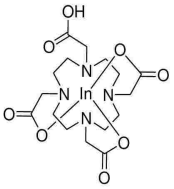
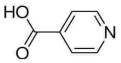
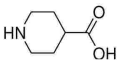
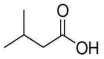
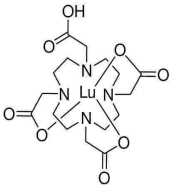
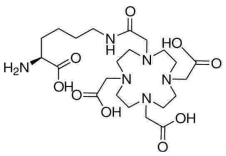
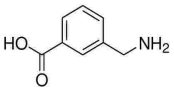
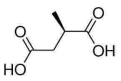
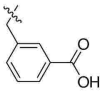
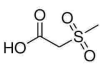
【０１２１】

【表７Ｉ】

Glu(Apr-O2Oc-InDOTA)		
Glutar	グルタル酸	
H2N-スクシニル	コハク酸アミド	
Hcy	(S)-ホモシステイン	
Hex	ヘキサン酸	
HO-スクシニル	コハク酸	
Hse	(S)-ホモセリン	
Hsfu	4-スルファモイルフラン-2-カルボン酸	
Hspy	4-スルファモイル-1H-ピロール-2-カルボン酸	
HYDAc	ヒダントイン-5-酢酸	
Hyfu	5-[(tert-ブトキシ)カルバモイル]フラン-3-カルボン酸	
HySuc	2-(3,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリダジン-4-イル)酢酸	
Hyw	5-ヒドロキシトリプトファン	

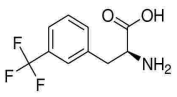
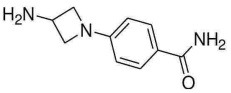
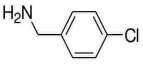
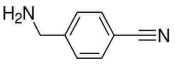
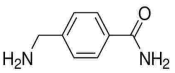
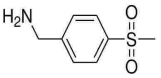
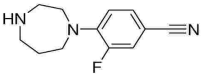
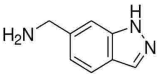
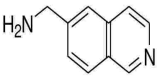
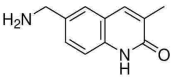
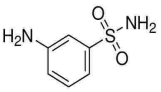
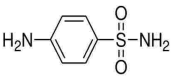
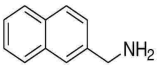
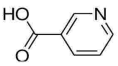
【０１２２】

【表７Ｊ】

Ida	イミノ二酢酸	
Im5	1H-イミダゾール-5-カルボン酸	
InDOTA	DOTA 錯体化インジウム	
iNic	イソニコチン酸	
Inp	イソニペコチン酸	
Iva	イソ吉草酸	
LuDOTA	DOTA 錯体化ルテチウム	
Lys(DOTA)		
Mamb	3-アミノメチル-安息香酸	
MCprAc	1-メチルシクロプロパン-1-カルボン酸	
MeSuc	2-R-メチル-コハク酸	
mMeBz	メタ-メチル-安息香酸	
MSAc	2-メタンスルホニル酢酸	

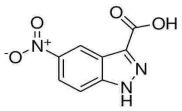
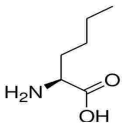
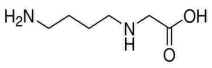
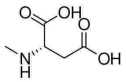
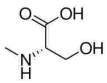
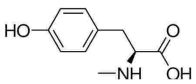
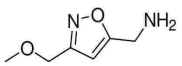
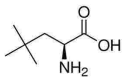
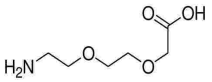
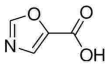
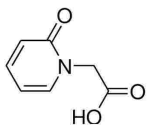
【０１２３】

【表７Ｋ】

Mtf	(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸	
N4AzPhCONH2	4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)ベンゾニトリル	
N4BzlCl	(4-メタンスルホニルフェニル)メタンアミン	
N4BzlCN	4-(アミノメチル)ベンゾニトリル	
N4BzlCONH2	4-(アミノメチル)ベンズアミド	
N4BzlSO2Me	(4-メタンスルホニルフェニル)メタンアミン	
N4DazPhCN	4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル塩酸塩	
N4Inda	C-(1H-インダゾール-6-イル)-メチルアミン	
N6iQui	イソキノリン-6-イルメタンアミン	
N6MeQuion	4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル塩酸塩	
NH3PhSa	3-アミノベンゼン-1-スルホンアミド	
NH4PhSa	4-アミノベンゼン-1-スルホンアミド	
NHMe2Nph	1-(ナフタレン-2-イル)メタンアミン	
Nic	ニコチン酸	

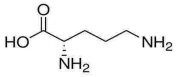
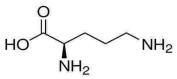
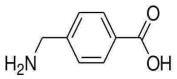
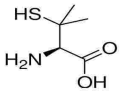
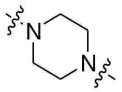
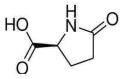
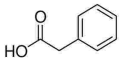
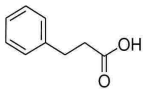
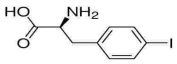
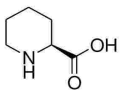
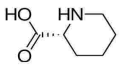
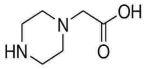
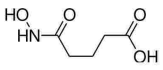
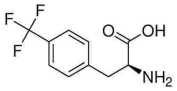
【０１２４】

【表７Ｌ】

NInda	5-ニトロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸	
Nle	(S)-ノルロイシン	
Nlys	4-アミノブチル-グリシン	
Nma	(S)-N-メチル-アラニン	
nma	(R)-N-メチル-アラニン	
Nmd	(S)-N-メチル-アスパラギン酸	
Nmg	N-メチル-グリシン	
Nms	(S)-N-メチル-セリン	
Nmy	(S)-N-メチル-チロシン	
NOAzOMe	[3-(メトキシメチル)-1,2-オキサゾール-5-イル]メタンアミン	
Npg	ネオペンチル-グリシン	
O2Oc	8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸	
Oa5	1,3-オキサゾール-5-カルボン酸	
OPyAc	2(オキソピリジン-1(2H)-イル)酢酸	

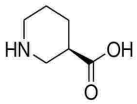
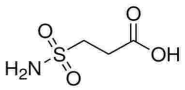
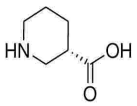
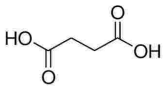
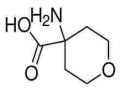
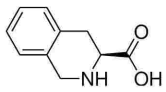
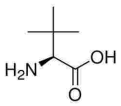
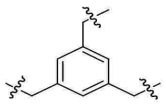
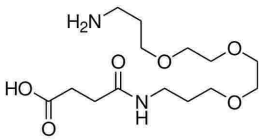
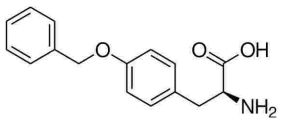
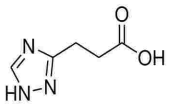
【０１２５】

【表７Ｍ】

Orn	(S)-オルニチン	
orn	(R)-オルニチン	
Pamb	4-アミノメチル-安息香酸	
Pen	(R)-ペニシラミン	
PP	ピペラジニリデン	
pGlu	L-ピログルタミン酸	
Pha	フェニル酢酸	
Php	3-フェニルプロピオン酸	
Pif	(2S)-2-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロパン酸	
Pip	(S)-ピペリジン-2-カルボン酸	
pip	(R)-ピペリジン-2-カルボン酸	
PPAc	4-カルボキシメチルピペラジン	
PrHydr	4-(ヒドロキシカルバモイル)ブタン酸	
Prp	プロピオン酸、プロピオニル	
Ptf	(2S)-2-アミノ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸	

【０１２６】

【表７Ｎ】

Rni	(R)-ニペコチン酸	
SaPr	3-スファモイルプロパン酸(3-sufamoylpropanoic acid)	
Sni	(S)-ニペコチン酸	
スクシニル	コハク酸	
Thp	4-アミノ-テトラヒドロピラン-4-カルボン酸	
Tic	(S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸	
Tle	(2S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタン酸	
tMeBn	1,3,5-トリメチルベンジリデン	
Ttds	1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸	
Tyr(Bzl)	4-ベンジルオキシ-L-フェニルアラニン	
TzPr	3-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロパン酸	

【０１２７】

本明細書において提供されるペプチドのアミノ酸配列は、当業者によって理解されるであろうように、典型的なペプチド配列形式で描写される。例えば、天然アミノ酸の3文字コード、又は非天然アミノ酸に対するコード、又は付加的な構成単位に対する略語は、ペプチド配列内の指定の箇所におけるアミノ酸又は構成単位の存在を示す。各アミノ酸又は構成単位に対するコードは、(典型的にはアミド連結を表す)ハイフンによって、配列における次の及び/又は先のアミノ酸又は構成単位に対するコードに接続される。ハイフンがアミノ酸の略語の前にある場合、それは、通常、アミノ酸のアミノ基が共有結合によって修飾されることを象徴し、ハイフンがアミノ酸略語の後ろにある場合、それは、通常、共有結合による前のカルボキシル基の修飾を象徴する。1つ又は複数の共有結合による修飾後のアミノ酸の残りの特徴的パーツは、アミノ酸の残基と称される。文脈に応じて、アミノ酸又は構成単位の略語の言及は、全体のアミノ酸若しくは構成単位、又はそれらの残基

のいずれかを象徴し得る。略語の次のハイフンの使用との関連で、アミノ酸又は構成単位の残基のアドレスを付すことがはっきりと指定される。

【０１２８】

アミノ酸におけるアミノ及びカルボキシ基の間の間隔に応じて、それらは、α-、β-、γ-、δ-、及びε-、(その他)-アミノ酸に分類され、それは、これらの基が、典型的にそれぞれ1、2、3、4、及び5つの原子(典型的には炭素)分間隔を空けられていることを意味する。

【０１２９】

アミノ酸に関して、それらの略語において、最初の文字は、適用可能な場合、C-α-原子の立体化学を示す。例えば、大文字の最初の文字は、L-形態のアミノ酸がペプチド配列に存在することを示し、一方で小文字の最初の文字は、D-形態の相当するアミノ酸がペプチド配列に存在することを示す。略語が数字から始まる場合、略語における最初の文字は、適用可能な場合、立体化学に特徴的であろう。しかしながら、明確性の増強のために、それは、任意の略語における、例えば「D-」という接頭語を付加することによって、アミノ酸略語の立体化学を更にはっきりと指定する選択肢である。例として、「lys」、「D-Lys」、又は「D-lys」は、すべてのD-立体配置されたLysを記載する。

【０１３０】

当業者にとって、多くのアミノ酸がそれらのアミノ基においてN-メチル化され得ることは明瞭である。これらのN-メチルアミノ酸特質は、N-メチル化されたL-α-又はD-α-アミノ酸であるL-α-又はD-α-N-メチルアミノ酸のように、一部の他の属性との組合せで存在し得る。

【０１３１】

「α,α-ジアルキルアミノ酸」という用語は、ある場合には互いと環構造を形成して環状α,α-ジアルキルアミノ酸を形成し得る、独立してα-炭素原子に2つのアルキル基を含むアミノ酸を指す。α,α-ジアルキルアミノ酸の典型的な例は、2-アミノイソ酪酸(Aib)である。

【０１３２】

「環状α,α-ジアルキルアミノ酸」という用語は、α-アミノ基を置換する2つのアルキル残基が組み合わさって環状構造を形成する、アキラル、D-、又はL-α,α-ジアルキルアミノ酸を指す。結果として生じる環状構造は、1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸にあるように、例えば4～7個のC原子を含み得る。環状構造の炭素原子の1つ又は複数は、ヘテロ原子、例えばO、S、又はNによって置換されていてもよい。

【０１３３】

「芳香族アミノ酸」という用語は、芳香族構造を含むアミノ酸を指し、これはヘテロ芳香族構造を含み、一方で「非芳香族アミノ酸」という用語は、いかなる芳香族構造も欠いているアミノ酸を指す。好ましくは、「芳香族アミノ酸」という用語は、Phe、Trp、Tyr、His、Mamb、Pamb、及び置換Phe等のそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸を指す。

【０１３４】

「ヘテロ芳香族アミノ酸」という用語は、任意の種類のヘテロ芳香族構造を含むアミノ酸を指す。

【０１３５】

「脂肪族アミノ酸」とは、アミノ及びカルボキシ基とは別に、C及びH原子のみからなる非芳香族アミノ酸である。好ましくは、「脂肪族アミノ酸」という用語は、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Npg、Cha、Egz、及びそれらの誘導体からなる群から、より好ましくはGly、Ala、Val、Leu、Ile、及びProから選択されるアミノ酸を指す。

【０１３６】

「極性アミノ酸」とは、アミノ及びカルボキシ基とは別に、O、S、P、OH、及びNからなる群から選択される少なくとも1種の官能基又は原子を含むが、この官能基又は原子に起因して付加的な電荷を導入しない(約4～約8に及ぶpHにおいて)、任意の種類のアミ

ノ酸である。好ましくは、「極性アミノ酸」という用語は、Asn、Gln、Ser、Thr、Cys、及びTyrからなる群から、より好ましくはAsn、Gln、Ser、及びThrから選択されるアミノ酸を指す。

【０１３７】

「荷電アミノ酸」とは、アミノ及びカルボキシ基とは別に、COOH、ホスフェート、ホスホネート、スルホネート、サルフェート、イミダゾール、ピリジン、グアニジニウム、アンモニウム、及びアミノ窒素等、約4～約8に及ぶpHにおいて正味荷電につながる少なくとも1種の官能基を含む任意の種類のアミノ酸である。好ましくは、「荷電アミノ酸」という用語は、Asp、Glu、Lys、Arg、Orn、Dab、Dap、APac、及びHisからなる群から、より好ましくはAsp、Glu、Lys、及びArgから選択されるアミノ酸を指す。

【０１３８】

「中性アミノ」酸とは、約4～約8に及ぶpHにおいて正味荷電を有しない任意の種類のアミノ酸である。好ましくは、「中性アミノ酸」という用語は、脂肪族、芳香族、又は極性アミノ酸の群から選択されるアミノ酸を指す。

【０１３９】

「疎水性アミノ酸」という表現、又は「アミノ酸の残基によって提供される疎水性部分」等の関連用語は、それらのアミノ及びカルボキシ基とは別に、主に疎水性部分をかなりの程度まで含む中性アミノ酸を指している。好ましくは、脂肪族、芳香族炭素、及びハロゲン原子の合計の、O、N、及びSのようなヘテロ原子に対する比は、少なくとも4:1である。一部の実施形態では、「疎水性アミノ酸」という用語は、Gly、Ala、Val、Leu、Aic、Ile、Pro、Tyr、Phe、Eaa、ナフチルアラニン、及びTrp、好ましくはAla、Val、Leu、Ile、Pro、Tyr、Phe、及びTrpを指す。

【０１４０】

「N-(C_1～C_6)アルキルグリシン」とは、アルキル基(alkyl rest)が、好ましくはOH、NH_2、NH、COOH、$CONH_2$、及びSからなる群から選択される1種の置換基で任意選択で置換されている(C_1～C_6)アルキルであるN-アルキル化グリシンである。

【０１４１】

「S-アルキル化システイン」とは、アルキル化され、次いでチオエーテル官能性の一部である硫黄原子を含むシステインである。典型的なアルキル化剤は、ベンジル性質のものであり得る。アルキル化は、好ましくは、(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリール又は(C_1～C_6)アルキル残基による置換につながる。

【０１４２】

芳香族アミノ酸の「アザ-類似体」とは、アミノ酸のそれぞれの芳香族パーツの1つ又は複数の炭素原子が窒素原子によって交換され、好ましくは1つのみの炭素原子が窒素原子によって交換されている類似体であり、例えば7-アザ-トリプトファン[7Nw]は、トリプトファンの例示的なアザ-類似体である。

【０１４３】

アミノ酸が、1つを上回るアミノ及び/又はカルボキシ基を含有する場合、このアミノ酸のすべての配向が、原理上は共有結合の形成に可能であるが、α-アミノ酸では、α-アミノ及びα-カルボキシ基の利用が、近隣部分への付着に好ましく、他の配向が好ましい場合、それらは明示的に指定される。

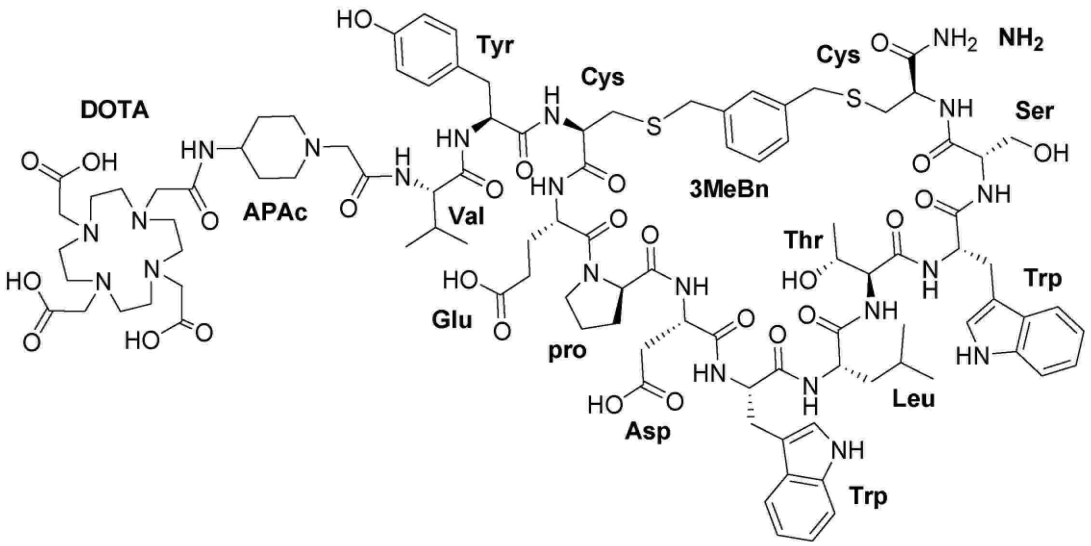
【０１４４】

当業者であれば、そのような立体中心が、アミノ酸部分の一部である又は本発明の化合物の任意の他の一部若しくは部分であるかどうかに関わらず、立体中心が、本明細書に開示される化合物に存在するかどうかを認識するであろう。化合物が単一のエナンチオマー又はジアステレオマーとして所望される場合、それは、立体特異的合成によって、又は最終産物若しくは任意の好都合な中間体の分解によって獲得され得る。最終産物、中間体、又は出発材料の分解は、当技術分野において公知の任意の適切な方法の影響を受け得る。例えば、E. L. Eliel、S. H. Wilen、及びL. N. Manderによる「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley-Interscience、1994)を参照されたい。

【０１４５】
それとは反対に示されない限り、アミノ酸配列は、本明細書においてNからC末端方向に提示される。
【０１４６】
Iva、Ac、3OHPr、及び4OHPhpは、カルボン酸を含む構成単位であることが当業者によって解されるであろう。それらは、典型的に、ペプチドのアミノ基とアミド結合を形成することによって、本発明の化合物に組み入れられる。好ましい実施形態では、それらは、本発明の化合物のN末端を修飾する。
【０１４７】
例えば、その近隣へのアミド結合を形成した後の酢酸に対する略語としての「Ac」は、(任意のパートナーに結合している)アセチルを表す「Ac-」に変わることが当業者によって解されるであろう。
【０１４８】
直鎖状ペプチド
一般的な直鎖状ペプチドは、典型的に、下で示されるようにNからC末端方向に書かれる:
NT-Xaa1-Xaa2-Xaa3-Xaa4-.....Xaan-CT;
【０１４９】
その中で、
1.Xaaxは、Table 5(表5)に示される、特異的配列箇所xにおけるアミノ酸又は構成単位に対する略語、記述子、又は記号であり、
2.NTは、N末端基、例えば「H」(遊離N末端アミノ基に対する水素)、又は酢酸に対する「Ac」のような特異的末端カルボン酸若しくは他の化学基に対する略語、或いはハイフンを介してN末端アミノ酸コード(Xaa1)に連結された化学基の構造式であり、
3.CTは、典型的に「OH」若しくは「NH_2」(末端カルボン酸又はアミドとして)であるC末端基、又はハイフンを介してC末端アミノ酸コード(Xaan)に連結された特異的末端アミンに対する略語である。
【０１５０】
特異的構成単位又はペプチドによって修飾された側鎖を有する分岐状ペプチド
一般的な直鎖状、分岐状ペプチドは、下で示されるようにNからC末端方向に書かれる:
NT-Xaa1-Xaa2-Xaa3(NT-Xab1-Xab2-.....Xabn)-.....Xaan-CT
【０１５１】
その中で、分岐状ペプチドの主鎖におけるXaax、NT、及びCTの仕様に関する、直鎖状ペプチドの説明についての記述1.～3.が適用される。
【０１５２】
分岐の箇所は、Xaax略語の後の丸括弧によって指定される。分岐は、典型的にリジン(Lys)残基(又は同様のもの)において生じ、それは、分岐が、アミド結合を介してリジンの側鎖ε-アミノ官能基に付着していることを意味する。
【０１５３】
丸括弧の内容は、ペプチド分岐「NT-Xab1-Xab2-.....Xabn」の配列/構造を記載する。その中で、
1.Xabxは、Table 3(表3)に示される、分岐の特異的配列箇所xにおけるアミノ酸又は構成単位に対する略語、記述子、又は記号であり、
2.NTは、N末端基、例えば酢酸に対する「Ac」のような特異的末端カルボン酸若しくは他の化学基に対する略語、又はハイフンを介してN末端アミノ酸コード(Xab1)に連結された化学基の構造式であり、
3.分岐の最後の構成単位Xabn、それは、このリジン(又は同様の残基)の側鎖アミノ官能基と共にそれ自身のカルボキシル官能基とアミド結合を形成することによって、分岐と主鎖とを接続する。
【０１５４】

環状ペプチド-I型-直接的な側鎖から側鎖への環化-接続を有する
Nから C末端方向に書かれた例示的な一般的I型環状ペプチドが下で示される:
NT-Xaa1-[Xaa2-Xaa3-Xaa4-.....Xaan]-CT;
【０１５５】
その中で、環状ペプチドの主鎖におけるXaax、NT、及びCTの仕様に関する、直鎖状ペプチドの説明についての記述1.～3.が適用される。ペプチド環の特徴は、角括弧によって指定される。
【０１５６】
1.左角括弧は、その側鎖において環が開始される構成単位(環開始残基)を示し、
2.右角括弧は、その側鎖において環が終結する構成単位(環終結残基)を示す。
【０１５７】
上で示される例示的な一般的環状ペプチドにおいて、Xaa2の側鎖は、Xaanの側鎖に直接連結される。
【０１５８】
これら2種の残基間の接続の化学的性質は、
1.それらの示された残基の中で、一方の残基がその側鎖にアミノ官能基を含有し(例えば、Lys)、一方で他方がその側鎖にカルボキシル官能基を含有する(例えば、Glu)場合には、アミド結合、又は
2.それらの示された残基/アミノ酸がスルフヒドリル部分を含有する(例えば、Cys)場合には、ジスルフィド結合
である。
【０１５９】
環状ペプチド-II型-大員環を形成することによって2つの側鎖を分子内で接続する架橋エレメントを有する
NからC末端方向に書かれた、架橋エレメントを有する例示的な一般的II型環状ペプチドが下で示される:
NT-Xaa1-[Xaa2(3MeBn)-Xaa3-Xaa4-.....Xaan]-CT;
1.その中で、環状ペプチドの主鎖におけるXaax、NT、及びCTの仕様に関する、直鎖状ペプチドの説明についての記述1.～3.が適用される。
2.ペプチド環の特徴に関しては、環状ペプチド(I型-直接的な側鎖から側鎖への環化-接続を有する)の説明についての記述1.及び2.が適用される。II型環において、環開始及び環終結残基の両方ともシステインである。その結果として、上の包括的式において、Xaa2はCysであり、XaanはCysである。
3.更に、環開始残基 Xaa2の右で近接した丸括弧内の「3MeBn」記述子は、m-キシレン(3-メチルベンジリデン)単位が、架橋エレメントとしてペプチド環に挿入されることを示す。両システイン環残基側鎖(Xaa2及びXaan)は、チオエーテル連結によって架橋m-キシレン単位の個々のメチル基に接続される。
【０１６０】
上で示される架橋エレメントを有する例示的な一般的環状ペプチドにおいて、Xaa2の側鎖は、Xaanの側鎖に3-メチルベンジリデン単位を介して連結される。環開始並びに環終結残基の箇所が、ペプチド配列における可変箇所にあり得、本発明の化合物の各特異的配列において示されることは、当業者に明らかである。
【０１６１】
非限定的な例として、DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2の構造が下に描写される。
【０１６２】

【化１８】



【０１６３】

その中で、

1.DOTA及びAPAcは、一般式におけるNTに相当する。

2.Val、Tyr、Cys、Glu、pro、Asp、Trp、Leu、Thr、Trp、Ser、及びCysは、一般式におけるXaa1～Xaa12に相当する。

3.NH_2は、一般式におけるCTに相当する。

4.配列におけるN末端システインに近接した左角括弧(「[」)は、この残基において環が開始されることを示す(環開始残基)。

5.配列におけるN末端システインに近接した右角括弧(「]」)は、この残基において環が終結することを示す(環終結残基)。

6.開始残基として示されるCysに近接した丸括弧内の3MeBnは、環化伸長エレメントを指定する。それは、環終結残基として示されるCysに更に結合している。伸長エレメントは、チオエーテル連結を介して前記残基に接続される。

【０１６４】

架橋環状ペプチド-III型-直接的な側鎖から側鎖への環化-接続と、付加的な架橋大員環を形成することによって2つの側鎖を分子内で接続する架橋エレメントを用いた環化との両方を有する

NからC末端方向に書かれた例示的な一般的伸長III型環状ペプチドが下で示される:

NT-Xaa1-[Xaa2(3MeBn)-{Xaa3-Xaa4-Xaa5}.....Xaan]-CT;

1.環状ペプチドの主鎖におけるXaax、NT、及びCTの仕様に関する、直鎖状ペプチドの説明についての記述1.～3.が適用される。

2.環状ペプチド(II型-大員環を形成することによって2つの側鎖を分子内で接続する架橋エレメントを有する)の説明についての記述2及び3が適用される。架橋エレメントを有する環は、環開始残基に左で近接した左角括弧(「[」)及び環開始残基の右隣の丸括弧内の「3MeBn」記述子、並びに環終結残基に右で近接した右角括弧(「]」)によって示される。

3.更に、

a.左角括弧の代わりの左中括弧(「{」)は、環開始残基を示し、

b.右角括弧の代わりの右中括弧(「}」)は、環終結残基を示す

ということを除いて、環状ペプチド(I型)の説明についての記述が適用される。

【０１６５】

上で示される例示的な一般的架橋環状ペプチドにおいて、Xaa2の側鎖は、Xaanの側鎖に3-メチルベンジリデン単位を介して連結され、Xaa3の側鎖は、Xaa5の側鎖に直列

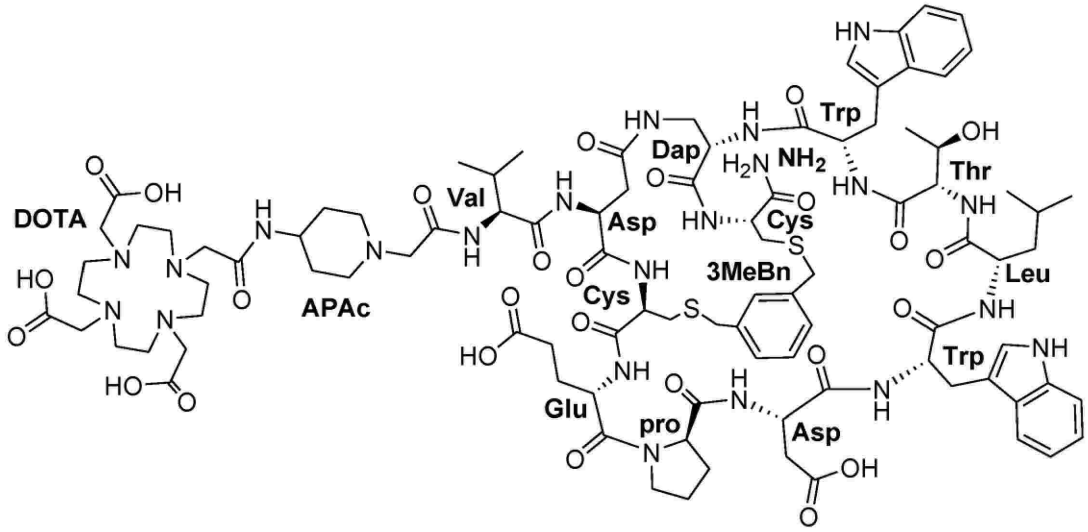
連結される。両環開始並びに両環終結残基の箇所が、ペプチド配列における可変箇所にあり得、本発明の化合物の各特異的配列において示されることは、当業者に明らかである。

【０１６６】

非限定的な例として、DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH_2の構造が下に描写される。

【０１６７】

【化１９】



【０１６８】

その中で、

1.DOTA及びAPAcは、一般式におけるNTに相当する。

2.Val、Asp、Cys、Glu、pro、Asp、Trp、Leu、Thr、Trp、Dap、及びCysは、一般式におけるXaa1～Xaa12に相当する。

3.NH_2は、一般式におけるCTに相当する。

4.配列におけるN末端システイン(Cys)の左で近接した左角括弧(「[」)は、この残基において環が開始されることを示す(環開始残基)。

5.配列におけるN末端システイン(Cys)の右で近接した右角括弧(「]」)は、この残基において環が終結することを示す(環終結残基)。

6.開始残基として示されるCysに近接した丸括弧内の3MeBnは、環化架橋エレメントを指定する。それは、環終結残基として示されるCysに更に結合している。架橋エレメントは、チオエーテル連結を介して前記残基に接続される。

7.配列におけるN末端アスパラギン酸(Asp)の左で近接した左中括弧(「{」)は、この残基において直接的な側鎖から側鎖への環が開始されることを示す(環開始残基)。

8.配列におけるジアミノプロピオン酸(Dap)の右で近接した右中括弧(「}」)は、この残基において直接的な側鎖から側鎖への環が終結することを示す(環終結残基)。

9.Asp及びDapの側鎖は互いに接続されるため、直接的なペプチド環はマクロラクタム(macrolactame)である。

【０１６９】

本開示において、本発明の化合物が、3BP-4452又は3BP-4501等の特異的コード名3BP-XYZによって称される場合、このコード名は、コード名DPI-XYZと互換可能に使用され得る(3BP-XYZ及びDPI-XYZという2つの名前は、ゆえに同じ化合物を規定する)。それゆえ、例えば3BP-4452と称される化合物はDPI-4452とも称され得、逆もまた同様である。

【０１７０】

「エフェクター」という用語は、CAIX受容体関連疾患及び/又はがん細胞に関して、診断的及び/又は治療的介入の目的で、ペプチドに付着した化学的部分及び/又はエレメ

ント(例えば、天然に存在する又は合成の物質)を特徴付ける。一部の実施形態では、「エフェクター」という用語は、それが付着されている相補的部分の検出及び/又は可視化を可能にし且つ/又は容易にする部分(例えば、発色団、フルオロフォア、放射性標識部分、キレートされた診断的に活性な核種を含むキレート剤)として理解されるべきである。例えば、部分は、単光子放出コンピューター断層撮影法(SPECT)、陽電子放出断層撮影法(PET)等、当技術分野において公知の分子イメージング技法によって検出され得且つ/又は可視化され得る。一部の実施形態では、「エフェクター」という用語は、細胞の機能を阻害し得若しくは予防し得、且つ/又は細胞を殺滅し得る薬理学的に活性な物質(例えば、キレートされた治療的に活性な核種を含むキレート剤、細胞毒性薬)として理解されるべきである。一部の実施形態では、「エフェクター」という用語は、がん療法の分野において使用される「細胞毒性剤」、「毒素」、又は「薬物」等、当技術分野においてよく使用される他の用語と同義であると理解されるべきである。

【０１７１】

「発色団」という用語は、350nm～1100nmの範囲、或いはその部分範囲、例えば350～500nm若しくは500～850nm、又は350～850nmにおける電磁放射線を吸収することができる有機又は金属-有機化合物を指す。

【０１７２】

「ホスホロフォア」という用語は、特定の波長の光への曝露によって励起された場合に、長期間、例えば最高数時間にわたって、異なる波長で且つより低い強度で光を放出する化合物を指す。

【０１７３】

「フルオロフォア」という用語は、特定の波長の光への曝露によって励起された場合に、異なる(より高い)波長で光を放出する化合物を指す。フルオロフォアは、通常、それらの発光プロファイル又は「色」の観点において記載される。例えば、Cy3又はFITC等の緑色フルオロフォアは、一般的に515～540nmの範囲における波長で発光し、一方でCy5又はテトラメチルローダミン等の赤色フルオロフォアは、一般的に590～690nmの範囲における波長で発光する。「フルオロフォア」という用語は、特に、フルオレセイン、ローダミン、AMCA、Alexa Fluor色素(例えば、Alexa Fluor 647)、及び生物学的フルオロフォア等の有機蛍光色素を包含すると理解されるべきである。

【０１７４】

「キレート剤」又は「キレート化剤」という用語は、単一の中心金属イオンと、例えば放射性核種と配位結合を形成し得る2つ以上の電子供与原子を含有する分子を指す。典型的に、キレート化剤は、酸素、窒素、若しくは硫黄供与原子、又はその組合せを通じて金属イオンに配位する。最初の配位結合が形成された後、結合する各連続的供与原子は、金属イオンを含有する環を創出する。キレート化剤は、それが、金属イオンに結合し得る2、3、4つ、又はそれを上回る数の供与原子を含有するかどうかに応じて、二座、三座、四座等であり得る。しかしながら、キレート化メカニズムは十分に理解されておらず、キレート化剤及び/又は放射性核種に依存する。例えば、DOTAは、カルボキシレート及びアミノ基(供与基)を介して放射性核種に配位し得、ゆえに高い安定性を有する錯体を形成すると思われる(Daiら、Nature Com. 2018、9、857)。「キレート化剤」という用語は、キレート化剤並びにその塩を含むと理解されるべきである。カルボン酸基を有するキレート化剤、例えばDOTA、TRITA、HETA、HEXA、EDTA、DTPA等は、例えば、化合物への、すなわち反応性部分又はリンカーへの付着のために、1つ又は複数のカルボン酸基をアミド基に変換するように誘導体化され得、代替的に、例えば、前記化合物は、キレート環におけるCH_2基の1つを介して化合物への付着を可能にするように誘導体化され得る。

【０１７５】

本明細書において使用される「放射性核種」という用語は、種々のタイプの放射性崩壊によって解放される過度のエネルギーによって特徴付けられる核である不安定な核を有する原子を指す。放射性核種は天然に存在する、又は人工的に産生され得る。1つの実施形

態では、本明細書及び特許請求の範囲においてなされる「核種」への言及は、好ましくは、「放射性核種」への言及と理解されるべきである。

【０１７６】

本明細書において使用される「薬物に由来する部分」という表現又は用語は、近接する部分への結合に、例えば本発明の化合物に含まれる反応性部分、リンカー、又は分岐基への結合に要される構造的修飾によってのみ天然薬物と異なる、天然薬物に相当する部分を指す。これは、既存の官能基(天然薬物において利用可能)によって形成される共有結合、又はこの目的のために新たに導入された共有結合及び近接する官能基を含み得る。その結果として、薬物はその非修飾形態で使用され得る(共有結合による例えば水素原子の置き換えを除く)、又はそれは、本発明の化合物に含まれる反応性部分、リンカー、若しくは分岐基への共有結合性付着を可能にする1種の官能基を組み入れるように化学修飾され得る。本明細書において使用される「薬物に由来する部分」という表現又は用語は、両方の意味を包含することを意図される。

【０１７７】

類似した様式で、「誘導体」という用語は、部分が、近接する部分への結合に関与する構造エレメントによってのみ、それらが由来する分子と異なる、近接する部分に結合した部分を特徴付けるために使用される。これは、既存の官能基によって形成される共有結合、又はこの目的のために新たに導入された共有結合及び近接する官能基を含み得る。

【０１７８】

好ましく使用されるように、「リンカー」とは、分子の2つのパーツを分離する又は間隔を空けるエレメント、部分、又は構造を指す。

【０１７９】

本発明の化合物の「薬学的に許容される塩」は、好ましくは、過剰な毒性又は発がん性なく、より好ましくは炎症、アレルギー応答、又は他の問題若しくは合併症なく、人間又は動物の組織との接触した使用に適切であると当技術分野において一般的に考えられる酸性塩又は塩基性塩である。そのような塩は、アミン等の塩基性残基の無機及び有機酸塩、並びにカルボン酸等の酸性残基のアルカリ又は有機塩を含む。本発明の化合物は、また薬学的に許容される塩である内部塩を形成し得る。

【０１８０】

適切な薬学的に許容される塩は、塩酸、リン酸、臭化水素酸、リンゴ酸、グリコール酸、フマル酸、硫酸、スルファミン酸、スルファニル酸、ギ酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエチルスルホン酸、硝酸、安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、ステアリン酸、サリチル酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、パモン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、プロピオン酸、ヒドロキシマレイン酸、ヨウ化水素酸、フェニル酢酸、アルカノン酸、例えば酢酸、$HOOC-(CH_2)_n-COOH$、式中、nは0～4の任意の整数、すなわち0、1、2、3、又は4である、等の酸の塩を含むが、それらに限定されるわけではない。同様に、薬学的に許容されるカチオンは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム、及びアンモニウムを含むが、それらに限定されるわけではない。当業者であれば、本明細書において提供される化合物に対する更なる薬学的に許容される塩を認識するであろう。一般的に、薬学的に許容される酸性又は塩基性塩は、任意の従来の化学的方法によって、塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から合成され得る。簡潔には、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸性又は塩基性形態と、化学量論的量の適当な塩基又は酸とを、水中若しくは有機溶媒中で、又は2つの混合物中で反応させることによって調製され得る。一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリル等の非水性媒体の使用が好ましい。

【０１８１】

本発明の化合物の「薬学的に許容される溶媒和物」とは、好ましくは、本発明の化合物の1つ又は複数の分子への、1つ又は複数の溶媒分子の会合によって形成される、本発明の化合物の溶媒和物である。好ましくは、溶媒は、過剰な毒性又は発がん性なく、より好

ましくは炎症、アレルギー応答、又は他の問題若しくは合併症なく、人間又は動物の組織との接触した使用に適切であると当技術分野において一般的に考えられるものである。そのような溶媒は、アルコール、エーテル、エステル、及びアミン等の有機溶媒を含む。

【０１８２】

本発明の化合物の「水和物」は、本発明の化合物の1つ又は複数の分子への、1つ又は複数の水分子の会合によって形成される。そのような水和物は、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、及び四水和物を含むが、それらに限定されるわけではない。水和物組成に関係なく、すべての水和物は、一般的に、薬学的に許容されると考えられる。

【０１８３】

以降、本発明の本説明及び特許請求の範囲において、「含有する」及び「含む」という用語の使用は、挙げられたエレメントに加えて、付加的な挙げられていないエレメントが存在し得るように理解されるべきである。しかしながら、これらの用語は、より制限された実施形態として、これが技術的に意味がある限りにおいて、付加的な挙げられていないエレメントが存在し得ないような「からなる」という用語も開示するとも理解されるべきである。

【０１８４】

別様に指定されない又は文脈が別様に指示しない限り、「置換され」又は「任意選択で置換され」ている基への言及は、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、NH_2、NH-(C_1～C_6)アルキル、N[(C_1～C_6)アルキル]$_2$、-X-(C_1～C_6)アルキル、-X-(C_2～C_6)アルケニル、-X-(C_2～C_6)アルキニル、-X-(C_6～C_{14})アリール、-X-(N、O、Sから選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアルキル)、式中、Xは、単結合、-(CH_2)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NH-、-CO-、又は、例えば-C(O)-NH-、-NH-C(O)-を含めたその任意の組合せを表す、から選択される少なくとも1つの置換基の存在(又は、場合によって任意選択の存在)への言及と理解されるべきである。置換基の数は特に限定されず、1～置換基で飽和され得る最大数の価数に及び得る。それは、典型的に1、2、又は3、通常1又は2、最も典型的には1である。更に、例えばXaa7に関して、「置換された」という用語は、それぞれ式(4a)及び(4b)との関連で規定される置換基NH-R^{7a}及びNH-R^{7d}にまでも広がる。

【０１８５】

別様に指定されない限り、本明細書に記載される化合物又は部分の個々の原子のすべての価数は飽和される。特に、それらは、示された結合パートナーによって飽和される。結合パートナーが示されない、又は少なすぎる数の結合パートナーが示される場合、それぞれの原子の残りの価数は、相当する数の水素原子によって飽和される。

【０１８６】

別様に指定されない限り、キラル化合物及び部分は、純粋な立体異性体の形態で、又は50:50ラセミ体を含めた立体異性体の混合物の形態で存在し得る。本発明の文脈において、特異的立体異性体への言及は、指定の立体異性体が、少なくとも90%のエナンチオマー過剰率(ee)、より好ましくは少なくとも95%のee、最も好ましくは100%のee、式中、%eeは(┆R-S┆)/(R+S)*100%として規定され、R及びSはそれぞれのエナンチオマーのモルの量を表す、で存在する、化合物又は部分への言及と理解されるべきである。

【０１８７】

文脈が別様に指示しない且つ/又は代替的意味が本明細書において明示的に提供されない限り、すべての用語は、IUPAC Gold Book(2021年12月1日の状況)又はDictionary of Chemistry、Oxford、第8編によって反映されるように、当技術分野において一般的に受け入れられた意味を有することを意図される。

【０１８８】

2.化学的化合物、ペプチド、CAIX結合性化合物、CAIX結合性ペプチド

本発明は、化学的化合物、ペプチド、炭酸脱水酵素IX(CAIX)結合性化合物、及び炭酸脱水酵素IX(CAIX)結合性ペプチドに関する。

【０１８９】

本発明者らは、本発明の化合物が、炭酸脱水酵素IXへの高いアフィニティーを示すことを驚くべきことに見出した。更に、本発明者らは、本発明の化合物が、炭酸脱水酵素IXに関わる疾患の診断及び療法における使用にとってそれらをとりわけ適切にする他の特徴を示すことを驚くべきことに見出した。そのような他の特徴は、血漿中における高い安定性、並びに炭酸脱水酵素の他のアイソフォーム、及び特に炭酸脱水酵素XIIと比した炭酸脱水酵素IXに対する選択性を含む。

【０１９０】

いかなる理論によっても拘束されることを望むことなく、アミノ酸の残基Xaa3とアミノチオールの残基Xaa12との間の架橋に疎水性部分として芳香族基を含む、本明細書において規定されるアミノ酸Xaa3～Xaa12によって形成される環状ペプチド構造は、炭酸脱水酵素IXへの高いアフィニティーにつながると考えられる。

【０１９１】

本発明者らは、本発明の好ましい化合物が、ある特定のコア構造又はモチーフを含むことも見出した。

【０１９２】

1つの実施形態(A)では、そのようなコア構造は、アミノ酸の残基Xaa7、Xaa8、及びXaa10、並びにアミノ酸の残基Xaa3とアミノチオールの残基Xaa12との間の架橋における芳香族基によって提供される疎水性部分によって形成され、Xaa1は不在である。

【０１９３】

いかなる理論によっても拘束されることを望むことなく、Xaa7、Xaa8、及びXaa10によって形成されるコア構造は、CAIXに対する高いアフィニティーを付与し、一方で環状ペプチドにおける他のアミノ酸及びその残基は、アフィニティーを更に増強し得且つ/又は挙げられた断片若しくは基の適当で且つ安定な間隔及び配向を提供し得ると考えられる。

【０１９４】

実施形態(A)の好ましい様態では、

・Xaa7は、任意選択で置換された芳香族L-α-アミノ酸の残基、好ましくは任意選択で置換されたPheの残基、又は任意選択で置換されたTrpの残基、より好ましくは任意選択で置換されたPheの残基、最も好ましくは本明細書において(「本明細書において」という用語は、本明細書及び/又は特許請求の範囲においてを意味する)指定される式(4a)又は(4b)の置換されたPheの残基であり;且つ/或いは

・Xaa8は、Egz、Ega、Aic、Thp等の環状α,α-ジアルキルアミノ酸の残基、又はLeu、Npg、Nle、若しくはCha等の脂肪族L-α-アミノ酸の残基、より好ましくはLeu等の天然脂肪族L-α-アミノ酸の残基であり;且つ/或いは

・Xaa10は、Trp、又はメチル、ハロゲン、若しくはOHからなる群から選択される置換基で置換されたTrp等のTrpの誘導体、又はメチル、ハロゲン、若しくはOHで任意選択で置換されたTrpのアザ-類似体であり、好ましくはTrpである。

【０１９５】

実施形態(A)の更に好ましい様態では、Xaa7、Xaa8、及びXaa10の上記の意味は、残りの残基の以下の好ましい意味のうちの少なくとも1つ、例えば1、2、3、4、又は5つ、好ましくはすべてと組み合わせられる:

・Xaa2は、好ましくは、極性L-α-アミノ酸及び荷電L-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸、より好ましくはGln等の天然極性L-α-アミノ酸、若しくはGlu等の天然荷電アミノ酸の残基であり;且つ/又は

・Xaa3は、好ましくは、α-C-原子において(R)立体配置を有する、本明細書において指定される式(X)のα-アミノ酸、より好ましくはL-Cysの残基であり;且つ/又は

・Xaa4は、好ましくは、極性及び荷電L-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸、より好ましくはGln等の天然極性L-α-アミノ酸、若しくはGlu等の天然荷電アミノ酸の残基であり;且つ/又は

・Xaa5は、好ましくは、D-α-アミノ酸、Gly、Nmg、より好ましくは疎水性D-α-ア

ミノ酸、最も好ましくはD-pro及びD-pip等の疎水性D-α-アミノ酸の残基であり;且つ/又は
・Xaa6は、好ましくは、極性及び荷電L-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸、より好ましくはAsn若しくはAsp等の天然極性若しくは荷電(例えば、酸性)L-α-アミノ酸の残基であり;且つ/又は
・Xaa9は、好ましくは、L-α-アミノ酸、より好ましくは極性L-α-アミノ酸、最も好ましくはThr等の極性天然L-α-アミノ酸の残基であり;且つ/又は
・Xaa11は、好ましくは、L-α-アミノ酸、より好ましくは極性L-α-アミノ酸、最も好ましくはSer等の極性天然L-α-アミノ酸の残基であり;且つ/又は
・Xaa12は、好ましくは、本明細書において指定される式(XII)のアミノチオールの残基であり、より好ましくはXaa12は、式(XIIa)のアミノチオールの残基である。

【０１９６】

実施形態(A)の好ましい様態では、
・Yは、キレートされた(放射性)核種を任意選択で含むキレート剤等のエフェクターE1を含み、エフェクターE1は、Xaa2(Xaa1が不在の場合)に共有結合している;又はZ1であり、Z1は、リンカー部分L1、及びキレートされた(放射性)核種を任意選択で含むキレート剤等のエフェクターE1を含み、リンカー部分L1は、Xaa2(Xaa1が不在の場合)にエフェクターE1を共有結合で連結する。エフェクター、キレート剤、及び任意選択のリンカーL1の好ましい実施形態は、本明細書及び特許請求の範囲に記載される。

【０１９７】

実施形態(A)のより好ましい態様では、Xaa7は、本明細書において指定される式(4a)又は(4b)のアミノ酸であり、好ましくは、R^{7e}又はR^{7g}は、それぞれ、OH、SO_2NH_2、SO_2NH-R^{7f}、CO(NHOH)、COOH、$CONH_2$、及びNHからなる群から選択される置換基、より好ましくは-SO_2NH_2又は-COOHで任意選択で置換された(C_1～C_5)アルキルである。

【０１９８】

実施形態(A)との関連で開示されるY及びXaa2～Xaa12についての上記の意味の更に適切な実施形態は、本明細書及び特許請求の範囲に記載される。

【０１９９】

実施形態(Ab)に沿って、実施形態(A)の化合物は、例えば二環式ペプチド構造(1b)に適合するように修飾される。

【０２００】

実施形態(Ab)の化合物は、上で指定されるものと、Y、Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa7、Xaa8、Xaa9、Xaa10、及びXaa12についての同じ好ましい意味を有する。Xaa2及びXaa11に関しては、以下が適用される:
・Xaa2は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成する官能基FG1を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa11は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基である。官能基FG1及びFG2は、本明細書に記載される好ましい実施形態から選択され得る。FG1は、例えば、Gluにあるようなカルボキシ基であり、FG2は、例えば、(S)-2,3-ジアミノプロピオン酸[dap]にあるようなアミノ基である。

【０２０１】

代替的に、第2の環が、実施形態(Ab)及び二環式ペプチド構造(1b)において形成され得、Xaa2はAspであり且つXaa11はDapである、Xaa2はDapであり且つXaa11はAspである、又はXaa2はDapであり且つXaa11はGluである。

【０２０２】

実施形態(Ab)との関連で開示されるY及びXaa2～Xaa12についての上記の意味の更に適切な実施形態は、本明細書及び特許請求の範囲に記載される。

【０２０３】

本発明の化合物の1つの実施形態(B)では、そのようなコア構造は、アミノ酸の残基Xa

a7、Xaa8、及びXaa10、並びにアミノ酸の残基Xaa3とアミノチオールの残基Xaa12との間の架橋における芳香族基によって提供される疎水性部分によって形成され、実施形態(B)の化合物は、実施形態(A)の化合物と比較した場合、アミノ酸の残基Xaa1を更に含む。

【０２０４】

実施形態(B)の好ましい様態では、

・Xaa7は、任意選択で置換された芳香族L-α-アミノ酸の残基、好ましくは任意選択で置換されたPheの残基、又は任意選択で置換されたTrpの残基、より好ましくは置換されたPheの残基、最も好ましくは本明細書において(「本明細書において」という用語は、本明細書及び/又は特許請求の範囲においてを意味する)指定される式(4a)又は(4b)の置換されたPheの残基であり;且つ/或いは

・Xaa8は、Egz、Ega、Aic、Thp等の環状α,α-ジアルキルアミノ酸の残基、又はLeu、Npg、Nle、若しくはCha等の脂肪族L-α-アミノ酸の残基、より好ましくはLeu等の天然脂肪族L-α-アミノ酸の残基であり;且つ/或いは

・Xaa10は、Trp、又はメチル、ハロゲン、若しくはOHからなる群から選択される置換基で置換されたTrp等のTrpの誘導体、又はメチル、ハロゲン、若しくはOHで任意選択で置換されたTrpのアザ-類似体であり、好ましくはTrpである。

【０２０５】

実施形態(B)の更に好ましい様態では、Xaa7、Xaa8、及びXaa10の上記の意味は、残りの残基の以下の好ましい意味のうちの少なくとも1つ、例えば1、2、3、4、又は5つ、好ましくはすべてと組み合わせられる:

・Xaa1は、Val、Ile、Tle、Thr、及びSerからなる群から選択され、好ましくはVal、Ile、及びSerからなる群から選択され;且つ/或いは

・Xaa2は、好ましくは、極性、芳香族、及び荷電L-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸、好ましくはGln若しくはSer等の天然極性L-α-アミノ酸、Tyr若しくはPhe等の天然芳香族L-α-アミノ酸、又はGlu若しくはArg等の天然荷電アミノ酸の残基であり;且つ/或いは

・Xaa3は、好ましくは、α-C-原子において(R)立体配置を有する、本明細書において指定される式(X)のα-アミノ酸、より好ましくはL-Cysの残基であり;且つ/或いは

・Xaa4は、好ましくは、極性及び荷電L-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸、好ましくはGln等の天然極性L-α-アミノ酸、又はGlu等の天然荷電アミノ酸の残基であり;且つ/或いは

・Xaa5は、好ましくは、D-α-アミノ酸、Gly、Nmg、好ましくは疎水性D-α-アミノ酸、より好ましくはD-pro及びD-pip等の疎水性D-α-アミノ酸の残基であり;且つ/或いは

・Xaa6は、好ましくは、極性及び荷電L-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸、より好ましくはAsn又はAsp等の天然極性又は荷電(例えば、酸性)L-α-アミノ酸の残基であり;且つ/或いは

・Xaa9は、好ましくは、L-α-アミノ酸、より好ましくは極性L-α-アミノ酸、最も好ましくはThr等の極性天然L-α-アミノ酸の残基であり;且つ/或いは

・Xaa11は、好ましくは、L-α-アミノ酸、より好ましくは極性L-α-アミノ酸、最も好ましくはSer等の極性天然L-α-アミノ酸の残基であり;且つ/或いは

・Xaa12は、好ましくは、本明細書において指定される式(XII)のアミノチオールの残基であり、より好ましくはXaa12は、式(XIIa)のアミノチオールの残基である。

【０２０６】

実施形態(B)の好ましい様態では、

・Yは、キレートされた(放射性)核種を任意選択で含むキレート剤等のエフェクターE1を含み、エフェクターE1は、Xaa2(Xaa1が不在の場合)に共有結合している;又はZ1であり、Z1は、リンカー部分L1、及びキレートされた(放射性)核種を任意選択で含むキレート剤等のエフェクターE1を含み、リンカー部分L1は、Xaa2(Xaa1が不在の場合)にエフ

ェクターE1を共有結合で連結する。エフェクター、キレート剤、及び任意選択のリンカーL1の好ましい実施形態は、本明細書及び特許請求の範囲に記載される。

【０２０７】

実施形態(B)のより好ましい態様では、Xaa7は、本明細書において指定される式(4a)又は(4b)のアミノ酸であり、好ましくは、R^{7e}又はR^{7g}は、それぞれ、OH、SO_2NH_2、SO_2NH-R^{7f}、CO(NHOH)、COOH、$CONH_2$、及びNHからなる群から選択される置換基、より好ましくは-SO_2NH_2又は-COOHで任意選択で置換された(C_1～C_5)アルキルである。

【０２０８】

実施形態(B)との関連で開示されるY及びXaa1～Xaa12についての上記の意味の更に適切な実施形態は、本明細書及び特許請求の範囲に記載される。

【０２０９】

実施形態(Bb)に沿って、実施形態(B)の化合物は、例えば二環式ペプチド構造(1b)に適合するように修飾される。

【０２１０】

実施形態(Bb)の化合物は、上で指定されるものと、Y、Xaa1、Xaa3、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa7、Xaa8、Xaa9、Xaa10、及びXaa12についての同じ好ましい意味を有する。Xaa2及びXaa11に関しては、以下が適用される:

・Xaa2は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成する官能基FG1を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa11は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基である。官能基FG1及びFG2は、本明細書に記載される好ましい実施形態から選択され得る。FG1は、例えば、Gluにあるようなカルボキシ基であり、FG2は、例えば、(S)-2,3-ジアミノプロピオン酸[dap]にあるようなアミノ基である。

【０２１１】

代替的に、第2の環が、実施形態(Bb)及び二環式ペプチド構造(1b)において形成され得、Xaa2はAspであり且つXaa11はDapである、Xaa2はDapであり且つXaa11はAspである、Xaa2はDapであり且つXaa11はGluである、Xaa2はGluであり且つXaa11はDapである、又はXaa2はCysであり且つXaa11はCysである。

【０２１２】

実施形態(Bb)との関連で開示されるY及びXaa1～Xaa12についての上記の意味の更に適切な実施形態は、本明細書及び特許請求の範囲に記載される。

【０２１３】

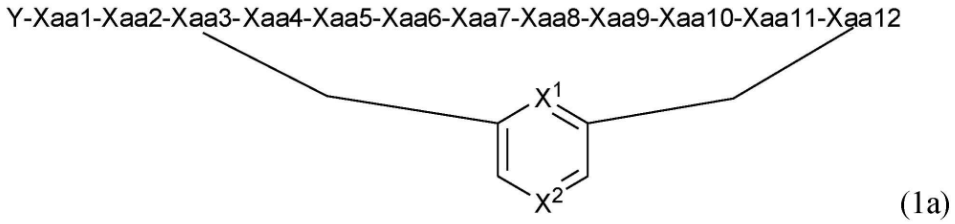
本発明の化合物(ペプチド)の更なる実施形態、並びにY及びXaa1～Xaa12との関連で使用される最も広い意味は、下でより詳細に説明される。

【０２１４】

本発明は、以下の式(1a):

【０２１５】

【化２０】



(1a)

【０２１６】

によって表されるペプチドを含む化合物に、又はペプチドに関する。

【０２１７】

式(1a)において、Yは、

(i)R^{0a}-SO2-、R^{0a}-CO-、R^{0a}-NH-CO-からなる群から選択されるN末端修飾基Aであって、式中、R^{0a}は、(C_1～C_{10})アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリールからなる群から選択される、N末端修飾基A;
(ii)エフェクターE1を含む(又は、からなる)部分であって、エフェクターE1は、Xaa1が存在する場合にはXaa1に、又はXaa1が不在でありXaa2が存在する場合にはXaa2に、又はXaa1及びXaa2の両方とも不在である場合にはXaa3に共有結合される、部分;並びに
(iii)Z1基であって、Z1は、リンカー部分L1及びエフェクターE1を含み、リンカー部分L1は、Xaa1が存在する場合にはXaa1に、又はXaa1が不在でありXaa2が存在する場合にはXaa2に、又はXaa1及びXaa2の両方とも不在である場合にはXaa3に、エフェクターE1を共有結合で連結する、Z1基
から選択される部分である。

【０２１８】

一部の実施形態では、Yは、(i)3-メチルブタノイル[Iva]、アセチル[Ac]、ヘキサノイル[Hex]、ベンゾイル[Bz]、フェニルアセチル[Pha]、及びプロピオニル[Prp]からなる群から選択されるN末端修飾基Aである。好ましくは、YはAcである。

【０２１９】

一部の実施形態では、Yは、(ii)エフェクターE1を含む(又は、からなる)部分であり、エフェクターは、
(α)(α1)ホスホロフォア、及び(α2)フルオレセイン又はローダミン等のフルオロフォアから好ましくは選択される発色団に由来する部分;並びに
(β)キレートされた核種を任意選択で含むキレート剤;並びに
(γ)薬物に、好ましくは細胞毒性薬に由来する部分
からなる群から選択される。

【０２２０】

一部の実施形態では、Yは、(iii)Z1基であり、Z1は、リンカー部分L1及びエフェクターE1を含み、リンカー部分L1は、(a)Xaa1が存在する場合にはXaa1によって提供されるα-アミノ基と、又はXaa1が不在でありXaa2が存在する場合にはXaa2によって提供されるα-アミノ基と、又はXaa1及びXaa2の両方とも不在である場合にはXaa3によって提供されるα-アミノ基とアミド結合を形成するカルボキシ基、並びに(b)エフェクターへの共有結合を形成するアミノ基を提供する。

【０２２１】

1つの実施形態では、リンカー部分L1(しかし、以下の説明は、リンカー部分L3、L4、及びL6にも適用される)は、任意選択で切断可能である、1～10個のアミノ酸を含む基であり、且つ/又はエフェクターは上で規定される通りである。特に、リンカーは、アミノ酸、又は最高10個のアミノ酸からなるペプチドであり得、それは、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、α-アミノ酸、並びにβ-アミノ酸、γ-アミノ酸、δ-アミノ酸、ε-アミノ酸、及びω-アミノ酸等、アミノ及びカルボン酸基が更に間隔を空けられているアミノ酸を含む群から独立して選択される。

【０２２２】

リンカーは、エフェクター、例えばコンジュゲートされた薬物の解放を可能にするものでもあり得る。好ましくは、エフェクター(例えば、薬物)は、本発明の化合物が腫瘍細胞に結合している、又は腫瘍内に若しくは腫瘍のごく近くに、例えば腫瘍環境にある間に解放される。

【０２２３】

エフェクター(例えば、薬物)は、酵素的に、タンパク質分解的に(好ましくは、腫瘍特異的プロテアーゼによって)、他の酵素(好ましくは、腫瘍特異的プロテアーゼ)によって、コンジュゲーションの半減期(化学的又は生物学的不安定性)に起因して、腫瘍環境のpHシフト、腫瘍代謝産物、腫瘍に存在するタンパク質、炭水化物、脂質、若しくは核酸、共投与された作用物質、外的治療若しくは内視鏡的治療、電磁放射線(ガンマ、X線、紫

外線、可視、赤外線、マイクロ波無線)、超音波、磁場、温度(加熱及び/又は冷却)、又は物理的処理によって解放され得る。

【０２２４】

一実施形態では、リンカーは細胞内条件下で切断可能であり、それにより、リンカーの切断は、細胞内環境において本発明の化合物からエフェクター(例えば、薬物)を解放する。一部の実施形態では、リンカーは、細胞内環境に(例えば、リソソーム又はエンドソーム又はカベオラ内に)存在する切断剤によって切断される。リンカーは、例えば、リソソーム又はエンドソームプロテアーゼを含むがそれらに限定されない、細胞内ペプチダーゼ又はプロテアーゼ酵素によって切断されるペプチジルリンカーであり得る。一部の実施形態では、ペプチジルリンカーは、少なくとも2アミノ酸長又は少なくとも3アミノ酸長である。切断剤は、カテプシンB及びD並びにプラスミンを含み得、そのすべては、ジペプチド薬物誘導体を加水分解し、標的細胞の内側でエフェクター(例えば、活性薬物)の解放をもたらすことが公知である(例えば、Dubowchik及びWalker、Pharm. Therapeutics、1999、83、67～123頁を参照されたい)。具体的な実施形態では、細胞内プロテアーゼによって切断可能なペプチジルリンカーは、Val-Cit(バリン-シトルリン)リンカー又はPhe-Lys(フェニルアラニン-リジン)リンカーである(例えば、Val-Citリンカー、及びPhe-Lysリンカーの種々の例とのドキソルビシンの合成を記載する米国特許第6214345号を参照されたい)。Val-Cit及びPhe-Lysリンカーの構造の例は、MC-vc-PAB、MC-vc-GABA、MC-Phe-Lys-PAB、又はMC-Phe-Lys-GABAを含むがそれらに限定されるわけではなく、式中、MCはマレイミドカプロイル(maleimido caproyl)に対する略語であり、vcはVal-Citに対する略語であり、PABはp-アミノベンジルカルバメートに対する略語であり、GABAはγ-アミノ酪酸に対する略語である。

【０２２５】

治療剤の細胞内タンパク質分解的解放を使用する利点は、コンジュゲートされている場合に作用物質が典型的に弱まり、コンジュゲートの血清安定性が典型的に高いことである。更に別の実施形態では、リンカー単位は切断不能であり、薬物は、NTR1トレーサー単位分解によって解放される(米国特許出願第2005/0238649号を参照されたい)。典型的に、そのようなリンカーは、細胞外環境に対して実質的に感受性がない。本明細書において使用されるように、リンカーの文脈における「細胞外環境に対して実質的に感受性がない」とは、NTR1トレーサー薬物コンジュゲート化合物が細胞外環境(例えば、血漿)に存在する場合、NTR1トレーサー薬物コンジュゲート化合物の試料におけるリンカーのわずか20%、典型的にはわずか約15%、より典型的にはわずか約10%、更により典型的にはわずか約5%、わずか約3%、又はわずか約1%が切断されることを意味する。リンカーが細胞外環境に対して実質的に感受性がないかどうかは、例えば、NTR1トレーサー薬物コンジュゲート化合物と血漿とを所定の期間(例えば、2、4、8、16、又は24時間)インキュベートし、次いで血漿中に存在する遊離薬物の量を定量することによって判定され得る。

【０２２６】

酵素的に切断可能な配列が下で示される:

a)ジペプチド:-Phe-Lys-、-Ala-Lys-、-Val-Lys-、-Val-Cit-、-Phe-Cit-、-Ile-Cit-、-Leu-Cit-、-Trp-Cit-、-Phe-Ala-、及び-Phe-Arg-;並びに

b)トリペプチド:-Phe-Phe-Lys-、-Val-Phe-Lys-、及び-Gly-Phe-Lys-;並びに

c)テトラペプチド:-Gly-Phe-Leu-Gly及び-Ala-Leu-Ala-Leu-。

【０２２７】

リンカー部分は、特定の酵素、例えば腫瘍関連プロテアーゼによる酵素的切断に対するその感受性及び選択性に関して最適化され得る。1つの実施形態では、リンカーは、カテプシンB、C、若しくはDによって、又はプラスミンプロテアーゼによって切断されるものである。

【０２２８】

1つの実施形態では、リンカーは、ジペプチド、トリペプチド、又はテトラペプチドで

ある。更なる実施形態では、好ましいリンカー部分は、C末端にGly残基を含む。別の実施形態では、リンカーは、C末端にGly-Glyジペプチドを含む。更に別の実施形態では、リンカーは、Cat Bのエクソペプチダーゼ活性(exo-Cat B)に対する高度に特異的な基質として作用し得るC末端ジペプチド単位を含む。exo-Cat B切断可能なリンカーシステムの例は、WO 2019/096867 A1に記載される。特に、リンカーは、WO 2019/096867 A1の請求項1、2、又は3に規定されるC末端ジペプチド単位(「Axx-Ayy」又は「Ayy-Axx」)を含み得る。

【０２２９】

この文脈において、「自壊的(self-immolative)」リンカーは、別の貴重なツールである。これらのタイプのリンカーの主な機能は、自然発生的な化学分解を介して、その好ましくは修飾されていない又は少なくとも有効な形態で、選択的誘発活性化の後にエフェクター単位を解放することである。初期誘発として上で記載されるプロテアーゼ切断を利用するよく使用される概念は、これと、薬物にカルバメート又はカーボネートとして結合しているパラ-アミノ-ベンジル型(PAB)の自壊的リンカーとを組み合わせる。このタイプの組合せの代表的な例は、-Val-Cit-PAB-OC-チューブリシン(tubulysin)/クリプトフィシン/パクリタキセン(paclitaxene)/SN-38である。

【０２３０】

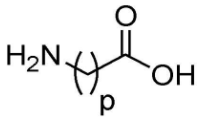
1つの実施形態では、リンカー部分L1は、X11及びX11-X12からなる群から選択され、X11及びX12は、それぞれ且つ個々にアミノ酸の残基であり、リンカー部分L1がX11である場合には、カルボキシ基はX11によって提供され、リンカー部分L1がX11-X12である場合には、カルボキシ基はX12によって提供され、L1のカルボキシ基は、Xaa1が存在する場合にはXaa1によって提供されるα-アミノ基と、又はXaa1が不在でありXaa2が存在する場合にはXaa2によって提供されるα-アミノ基と、又はXaa1及びXaa2の両方とも不在である場合にはXaa3によって提供されるα-アミノ基とアミド結合を形成し、X11は、エフェクターへの共有結合を形成しているアミノ基を提供する。

【０２３１】

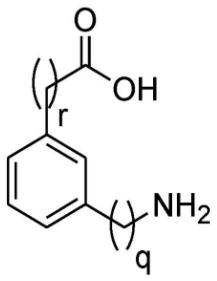
好ましくは、X11及びX12は、それぞれ且つ個々に、1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸(succinamic acid)[Ttds]、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸[O2Oc]、2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸[APac]、4-カルボキシメチルピペラジン[PPac]、4-trans-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸[4Amc]、並びに以下の式(32)～(34)のうちのいずれか1つに従ったアミノ酸:

【０２３２】

【化２１】



(32)



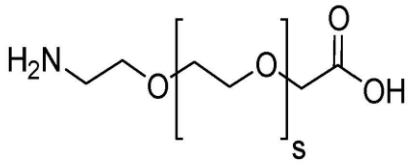
(33)

【０２３３】

並びにそのオルト-及びパラ-置換異性体、並びに

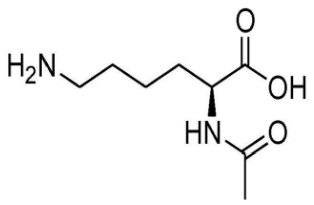
【０２３４】

【化２２】



(34)

【０２３５】
からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、
式中、
pは、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０であり、
qは、０、１、２、３、又は４であり、
rは、０、１、２、３、又は４であり、
sは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２であり、
式(３２)及び(３３)のアミノ酸は、任意選択で置換されている。
【０２３６】
式(３２)及び(３３)のアミノ酸は、式(３２)及び(３３)におけるＣＯＯＨ基に共有結合しているα-炭素原子においてR^{X11}-CO-NH-で置換されていてもよく、式中、R^{X11}は、(C_1～C_{10})アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリールからなる群から選択される。好ましくは、R^{X11}はメチルである。
【０２３７】
より好ましくは、Ｘ１１及びＸ１２は、それぞれ且つ個々に、1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸[Ttds]、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸[O2Oc]、2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸[APac]、4-カルボキシメチルピペラジン[PPac]、4-trans-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸[4Amc]、β-アラニン[Bal]、γ-アミノ酪酸[Gab]、5-アミノペンタン酸[Ava]、6-アミノヘキサン酸[Ahx]、3-アミノメチル-安息香酸[Mamb]、4-アミノメチル-安息香酸[Pamb]、及び式(３５):
【０２３８】
【化２３】



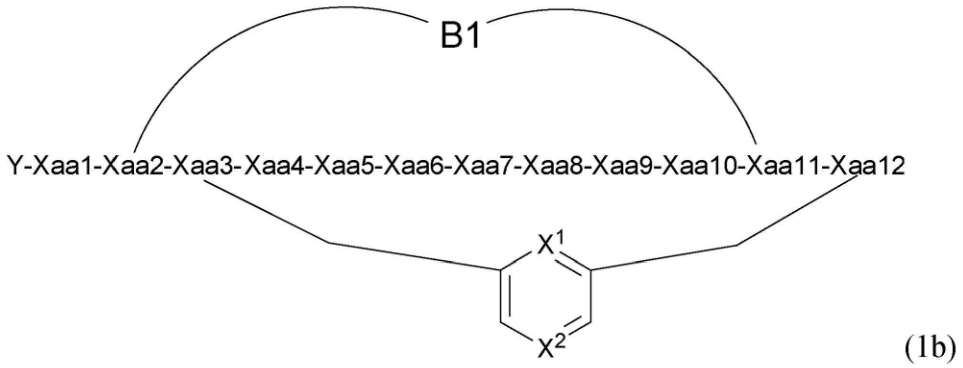
(35)

【０２３９】
のε-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基である。
【０２４０】
Ｘａａ１は存在し又は不在であり、存在する場合には、脂肪族又は極性Ｌ-アミノ酸の残基である。Ｘａａ１が脂肪族Ｌ-アミノ酸を表す場合、それは、好ましくは、天然又は非天然脂肪族Ｌ-α-アミノ酸から選択され得る脂肪族Ｌ-α-アミノ酸である。
【０２４１】
Ｘａａ１が極性Ｌ-アミノ酸を表す場合、極性Ｌ-アミノ酸は、好ましくは、天然極性Ｌ-α-アミノ酸又は非天然極性Ｌ-α-アミノ酸から選択され得る極性Ｌ-α-アミノ酸である。
【０２４２】
好ましい実施形態では、Ｘａａ１は、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、(２Ｓ)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタン酸[Tle]、Ｓｅｒ、及びＴｈｒからなる群から選択される。他の好ましい実施形態では、Ｘａａ１は不在である。
【０２４３】

Xaa2は存在し又は不在であり、Xaa2が不在である場合には、Xaa1も不在であり、Xaa2が存在する場合には、(i)Xaa2は、α-窒素原子において任意選択でN-メチル化されるL-α-アミノ酸の残基であり、又は(ii)Xaa2は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成する官能基FG1を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa11は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基であり、式(1b):

【０２４４】

【化２４】



(1b)

【０２４５】

の二環式ペプチドが形成される。

【０２４６】

(i)Xaa2が、α窒素原子において任意選択でN-メチル化されるL-α-アミノ酸の残基である場合、それは、天然又は非天然α-アミノ酸から選択され得る。この実施形態によれば、Xaa2は、好ましくは、芳香族アミノ酸、極性アミノ酸、及び荷電アミノ酸からなる群から選択される任意選択でN-メチル化されたL-α-アミノ酸の残基である。(i)Xaa2は、天然極性L-α-アミノ酸(例えば、Gln又はGlu)又は非天然極性L-α-アミノ酸から選択され得る、極性の任意選択でN-メチル化されたL-α-アミノ酸を表すことが更に好ましい。

【０２４７】

好ましい実施形態では、(i)Xaa2は、Tyr、(S)-N-メチル-チロシン[Nmy]、Phe、Gln、Arg、(S)-ジメチルオルニチン[Dmo]、Ser、Thr、Asp、Glu、及びGlu(AGLU)からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である。より好ましい実施形態では、(i)Xaa2は、Tyr、(S)-N-メチル-チロシン[Nmy]、Gln、Arg、(S)-ジメチルオルニチン[Dmo]、及びSerからなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である。最も好ましくは、(i)Xaa2はGlnである。これらの実施形態によれば、Xaa1は好ましくは不在である。

【０２４８】

(ii)Xaa2が、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成する官能基FG1を含むL-α-アミノ酸の残基である場合、共有結合性連結B1は、好ましくは、アミド連結、ジスルフィド連結、チオエーテル連結、チオ尿素連結、トリアゾール連結、カルバメート連結、アミン連結、スルホンアミド連結、エステル連結、チオエステル連結、エーテル連結、尿素連結、及び炭化水素連結からなる群から選択される。より好ましくは、共有結合性連結B1は、アミド連結又はジスルフィド連結からなる群から選択される。最も好ましくは、共有結合性連結B1はアミド連結である。

【０２４９】

一部の実施形態では、Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成するXaa2の官能基FG1は、NH_2、NH-、COOH、活性化カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、SH、OH、SOOH、活性化スルホン酸、スルホン酸エステル、マイケルアクセプター、イソシアネート、イソチオシアネート、アジド、アルケン、及びアルキンからなる群から選択さ

れる。

【０２５０】

好ましい実施形態では、(ii)Xaa2は、(S)-2,3-ジアミノプロピオン酸[Dap]、(S)-2,4-ジアミノ酪酸[Dab]、(S)-オルニチン[Orn]、Lys、Cys、(S)-ホモシステイン[Hcy]、(R)-ペニシラミン[Pen]、Asp、及びGluからなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である。より好ましくは、(ii)Xaa2はGluの残基である。

【０２５１】

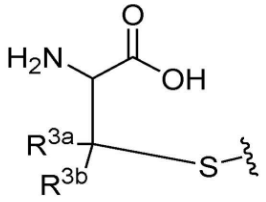
更に、Xaa2の官能基FG1と共有結合性連結B1を形成するXaa11の官能基FG2は、好ましくは、NH_2、NH-、COOH、活性化カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、SH、OH、SOOH、活性化スルホン酸、スルホン酸エステル、マイケルアクセプター、イソシアネート、イソチオシアネート、アジド、アルケン、及びアルキンからなる群から選択される。好ましい実施形態では、Xaa11(Xaa2と共有結合性連結B1を形成する)は、(S)-2,3-ジアミノプロピオン酸[Dap]、(S)-2,4-ジアミノ酪酸[Dab]、(S)-オルニチン[Orn]、Lys、Cys、(S)-ホモシステイン[Hcy]、(R)-ペニシラミン[Pen]、Asp、及びGluからなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である。最も好ましくは、Xaa11は、(S)-2,3-ジアミノプロピオン酸[Dap]の残基である。これらの実施形態によれば、Xaa1は不在であり、Xaa2はGluであることが好ましい。

【０２５２】

Xaa3は、α-アミノ酸の、好ましくは式(X)のL-α-アミノ酸の:

【０２５３】

【化２５】



(X)

【０２５４】

残基である。

【０２５５】

式(X)において、R^{3a}及びR^{3b}は、それぞれ且つ独立して、H及びCH_3からなる群から選択される。好ましい実施形態では、R^{3a}及びR^{3b}の両方ともHである。最も好ましくは、Xaa3は(L)-Cysの残基である。

【０２５６】

Xaa4は、α-窒素原子において任意選択でN-メチル化されるL-α-アミノ酸の残基である。好ましい実施形態では、Xaa4は、脂肪族アミノ酸、極性アミノ酸、及び荷電アミノ酸からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である。より好ましい実施形態では、Xaa4は、Ala、Ser、(S)-ホモセリン[Hse]、(S)-N-メチル-セリン[Nms]、Gln、Asn、Glu、Asp、Dmo、及びGlu(AGLU)からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である。更により好ましい実施形態では、Xaa4は、Ala、Ser、Glu、Gln、及び(S)-ホモセリン[Hse]からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である。最も好ましくは、Xaa4はGluの残基である。

【０２５７】

Xaa5は、部分Z3に任意選択で結合しているアミノ酸の残基であり、Xaa5は、N-(C_1～C_6)アルキルグリシン、Gly、D-α-アミノ酸、及びα,α-ジアルキルアミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基である。Z3はXaa5に不在である(に結合していない)ことが特に好ましい。

【０２５８】

Xaa5が部分Z3を含む場合、Z3は、(i)エフェクターE3、又は(ii)エフェクターE3及

びリンカー部分L3を含む部分であり、エフェクターE3は、好ましくは、
(α)(α1)ホスホロフォア、及び(α2)フルオレセイン又はローダミン等のフルオロフォアから好ましくは選択される発色団に由来する部分;並びに
(β)キレートされた核種を任意選択で含むキレート剤;並びに
(γ)薬物に、好ましくは細胞毒性薬に由来する部分
からなる群から選択される。

【０２５９】

一部の実施形態では、Xaa5は、Z3が不在であるアミノ酸の残基である。この場合、Xaa5は、好ましくは、Gly、N-メチル-グリシン[Nmg]、D-ala、D-pro、(R)-ピペリジン-2-カルボン酸[D-pip]、(R)-アゼチジン-2-カルボン酸[D-aze]、(R)-N-メチル-アラニン[Nma]、及び2-アミノ-イソ酪酸[Aib]からなる群から選択されるアミノ酸の残基、より好ましくはD-proの残基である。

【０２６０】

一部の実施形態では、Xaa5は、部分Z3に結合したアミノ酸の残基であり、Z3は、(i)エフェクターE3、又は(ii)エフェクターE3及びリンカー部分L3を含む部分である。この場合、Xaa5は、好ましくは、エフェクターE3又はリンカー部分L3と共有結合性連結を形成する少なくとも1種の官能基を含む、N-(C_1～C_4)アルキルグリシン、非芳香族D-α-アミノ酸、非芳香族N-メチル-D-α-アミノ酸、環状D-α-アミノ酸、及びα,α-ジアルキルアミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基である。より好ましくは、Xaa5は、4-アミノブチル-グリシン[Nlys]、D-lys、(R)-オルニチン[D-orn]、(R)-2,4-ジアミノ酪酸[D-dab]、及び(R)-2,3-ジアミノプロピオン酸[D-dap]からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、エフェクターE3又はリンカー部分L3は、Nlys、D-lys、D-orn、D-dab、及びD-dapのうちのいずれか1つのα-窒素原子とは異なるN原子に共有結合で付着されている。

【０２６１】

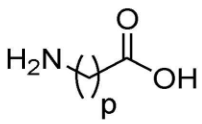
好ましい実施形態では、α-窒素原子とは異なるN原子にエフェクターE3又はリンカー部分L3を連結する結合は、アミド結合である。リンカー部分L3は、(a)4-アミノブチル-グリシン[Nlys]、D-lys、(R)-オルニチン[D-orn]、(R)-2,4-ジアミノ酪酸[D-dab]、及び(R)-2,3-ジアミノプロピオン酸[D-dap]のうちのいずれか1つのα-窒素原子とは異なるN原子とアミド結合を形成するカルボキシ基、並びに(b)エフェクターE3への共有結合を形成するアミノ基を提供し得る。

【０２６２】

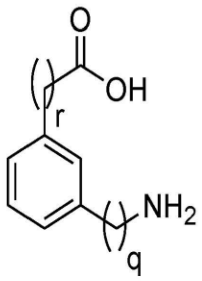
リンカー部分L3は、存在する場合、X31及びX31-X32からなる群から選択され得、X31及びX32は、それぞれ且つ個々にアミノ酸の残基であり、リンカー部分L3がX31である場合には、カルボキシ基はX31によって提供され、リンカー部分L3がX31-X32である場合には、カルボキシ基はX32によって提供され、L3のカルボキシ基は、4-アミノブチル-グリシン[Nlys]、D-lys、(R)-オルニチン[D-orn]、(R)-2,4-ジアミノ酪酸[D-dab]、及び(R)-2,3-ジアミノプロピオン酸[D-dap]のうちのいずれか1つのα-窒素原子とは異なるN原子とアミド結合を形成し、X3は、エフェクターE3への共有結合を形成しているアミノ基を提供する。好ましくは、X31及びX32は、それぞれ且つ個々に、1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸[Ttds]、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸[O2Oc]、2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸[APac]、4-カルボキシメチルピペラジン[PPac]、4-trans-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸[4Amc]、並びに式(32)～(34)のうちのいずれか1つに従ったアミノ酸:

【０２６３】

【化２６】

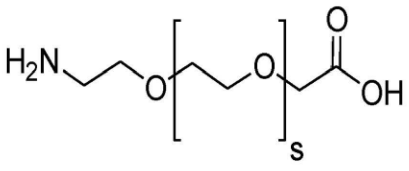


(32)



(33)

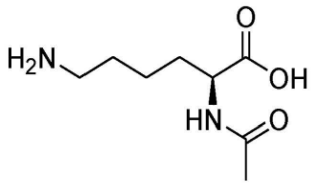
【０２６４】
並びにそのオルト-及びパラ-置換異性体、並びに
【０２６５】
【化２７】



(34)

【０２６６】
からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、
式中、
pは、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０であり、
qは、０、１、２、３、又は４であり、
rは、０、１、２、３、又は４であり、
sは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２であり、
式(３２)及び(３３)のアミノ酸は、任意選択で置換されている。
【０２６７】
一部の実施形態では、式(３２)及び(３３)のアミノ酸は、式(３２)及び(３３)におけるＣＯＯＨ基に共有結合しているα-炭素原子においてR^{X11}-CO-NH-で置換され、式中、R^{X11}は、(C_1～C_{10})アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリールからなる群から選択される。好ましくは、R^{X11}はメチルである。
【０２６８】
好ましい実施形態では、Ｘ３１及びＸ３２は、それぞれ且つ個々に、1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸[Ttds]、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸[O2Oc]、2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸[APac]、4-カルボキシメチルピペラジン[PPac]、4-trans-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸[4Amc]、β-アラニン[Bal]、γ-アミノ酪酸[Gab]、5-アミノペンタン酸[Ava]、6-アミノヘキサン酸[Ahx]、3-アミノメチル-安息香酸[Mamb]、4-アミノメチル-安息香酸[Pamb]、及び式(３５):
【０２６９】

【化２８】

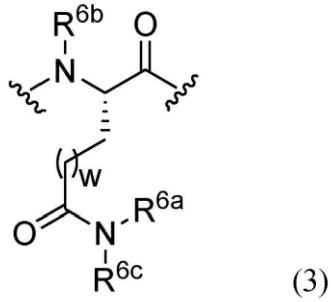


(35)

【０２７０】
のα-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基である。

【０２７１】
Ｘａａ６は、極性Ｌ-α-アミノ酸、芳香族Ｌ-α-アミノ酸、脂肪族Ｌ-α-アミノ酸、Ｓ-アルキル化システイン、Ｓ-アルキル化システインの酸化形態、及び式(３)

【０２７２】
【化２９】



(3)

【０２７３】
に従ったアミノ酸の残基からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり得、
式中、
R^{6a}は、Ｈと、-(C_5～C_{10})アリール、(C_1～C_8)アルキル、及び(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリールを含む部分とからなる群から選択され、
R^{6b}は、Ｈ又はメチルからなる群から選択され、
R^{6c}は、Ｈ又は(C_1～C_6)アルキルであり、
ｗは０又は１である。

【０２７４】
一部の実施形態では、Ｘａａ６は、極性Ｎ-メチル化Ｌ-α-アミノ酸の残基である。

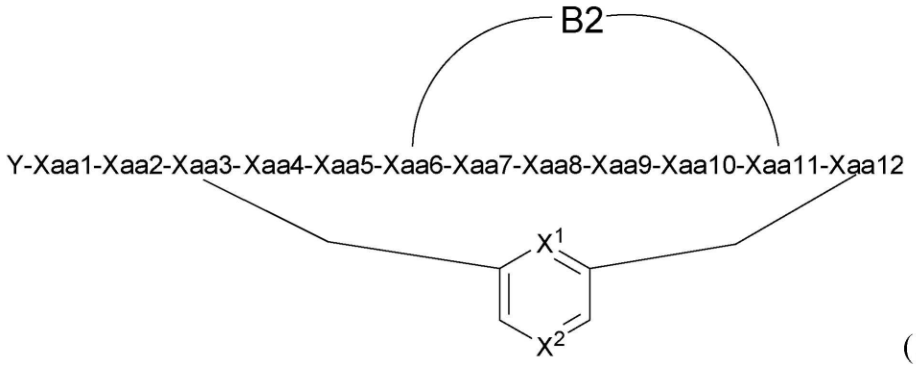
【０２７５】
一部の実施形態では、Ｘａａ６は脂肪族Ｌ-α-アミノ酸の残基であり、脂肪族Ｌ-α-アミノ酸は、好ましくはＡｌａである。

【０２７６】
一部の実施形態では、Ｘａａ６は、Ｓ-アルキル化システインの残基である。

【０２７７】
一部の実施形態では、Ｘａａ６は、Ｓ-アルキル化システインの酸化形態、好ましくはＳ-アルキル化システインのスルホキシド又はスルホン(Ｓ-アルキル化システインの側鎖に存在するＳ原子が酸化されて、スルホキシド又はスルホン基を形成することを意味する)の残基である。

【０２７８】
一部の実施形態では、Ｘａａ６は、式(３)に従ったアミノ酸の残基であり、R^{6a}は、(C_1～C_{10})アルキル、(C_5～C_{10})アリール、(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリール、及び(C_3～C_7)シクロアルキル-(C_5～C_{10})アリールからなる群から選択される。好ましくは、R^{6c}は(C_1～C_4)アルキルである。

【０２７９】
好ましい実施形態では、Xaa6は、Ala、Asp、Asn、(S)-ホモセリン[Hse]、Gln、Glu、Lys、(S)-オルニチン[Orn]、(S)-2,4-ジアミノ酪酸[Dab]、N-メチル-Asp、(S)-ベンジルシステイン[C(Bzl)]、(S)-2-アミノ-3-(キノリン-2-イルメチルスルファニル)-プロピオン酸[C(2Quyl)]、(S)-ベンジル-システイン-スルホン[Eem]、(S)-4-ベンジルオキシ-L-フェニルアラニン[Tyr(Bzl)]、及び(S)-2-アミノ-4-[(ナフタレン-1-イルメチル)-カルバモイル]-酪酸[E(NHMe2Nph)]からなる群から選択されるアミノ酸の残基である。より好ましくは、Xaa6はAspの残基である。
【０２８０】
Xaa6は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa11の官能基FG4と共有結合性連結B2を形成する官能基FG3を含むL-α-アミノ酸の残基であり得、Xaa11は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、官能基FG4を含むα-アミノ酸の残基であり、式(1c):
【０２８１】
【化３０】



(1c)

【０２８２】
の二環式ペプチドが形成される。
【０２８３】
共有結合性連結B2は、好ましくは、アミド連結、ジスルフィド連結、チオエーテル連結、チオ尿素連結、トリアゾール連結、カルバメート連結、アミン連結、スルホンアミド連結、エステル連結、チオエステル連結、エーテル連結、尿素連結、及び炭化水素連結からなる群から、より好ましくは、アミド連結又はジスルフィド連結からなる群から選択される。
【０２８４】
一部の実施形態では、Xaa11の官能基FG4と共有結合性連結B2を形成するXaa6の官能基FG3は、NH_2、NH-、COOH、活性化カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、SH、OH、SOOH、活性化スルホン酸、スルホン酸エステル、マイケルアクセプター、イソシアネート、イソチオシアネート、アジド、アルケン、及びアルキンからなる群から選択され得る。Xaa6は、好ましくは、(S)-2,3-ジアミノプロピオン酸[Dap]、(S)-2,4-ジアミノ酪酸[Dab]、(S)-オルニチン[Orn]、Lys、Cys、(S)-ホモシステイン[Hcy]、(R)-ペニシラミン[Pen]、Asp、及びGluからなる群から選択されるα-アミノ酸の残基である。
【０２８５】
一部の実施形態では、Xaa6の官能基FG3と共有結合性連結B2を形成するXaa11の官能基FG4は、NH_2、NH-、COOH、活性化カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、SH、OH、SOOH、活性化スルホン酸、スルホン酸エステル、マイケルアクセプター、イソシアネート、イソチオシアネート、アジド、アルケン、及びアルキンからなる群から選択される。Xaa11は、好ましくは、(S)-2,3-ジアミノプロピオン酸[Dap]、(S)-2,4-ジアミノ酪酸[Dab]、(S)-オルニチン[Orn]、Lys、Cys、(S)-ホモシステイン[Hcy]、(R)-ペ

ニシラミン[Pen]、Asp、D-asp、D-glu、及びGluからなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基である。

【０２８６】

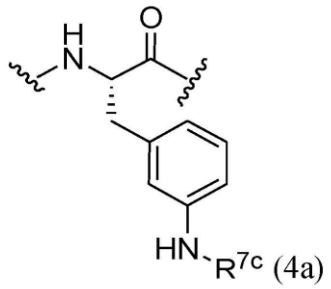
Xaa7は、ヘテロ芳香族L-α-アミノ酸等の芳香族アミノ酸、及び置換ヘテロ芳香族L-α-アミノ酸等の置換芳香族アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基である。好ましくは、Xaa7は、少なくとも1種の置換基で芳香族環系において置換されていてもよい芳香族アミノ酸の残基である。一部の実施形態では、芳香族アミノ酸は、(S)-3-ベンゾチエニルアラニン[Bta]、Trp、及びPheからなる群から選択される。

【０２８７】

一部の実施形態では、Xaa7は、置換(S)-3-ベンゾチエニルアラニン[Bta]、置換Trp、置換Phe、式(4a)の修飾3-アミノフェニルアラニン[Af3(R^{7c})]:

【０２８８】

【化３１】



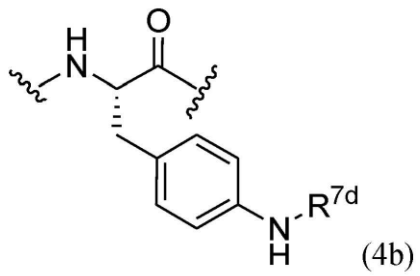
(4a)

【０２８９】

及び、式(4b)の修飾4-アミノフェニルアラニン[Aph(R^{7d})]:

【０２９０】

【化３２】



(4b)

【０２９１】

からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、

式中、

置換Bta及び置換Trpは、それぞれ且つ個々に、ハロゲン、メチル、及びOHからなる群から選択される置換基で芳香族環において置換され、

ただし、置換Bta及び置換Trpにおいて、芳香族炭素原子の1つ又は2つはN原子によって置き換えられていてもよいことを条件とし、

置換Pheは、1つ、2つ、又は3つの置換基で芳香族環において置換され、置換基のそれぞれ且ついずれかは、個々に且つ独立して、ハロゲン、メチル、OH、NH_2、O-R^{7a}からなる群から選択され、式中、

R^{7a}は(C_1～C_6)アルキルであり、

式(4a)において、

R^{7c}は-CO-R^{7e}であり、

式中、

R^{7e}は、(C_1～C_5)アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_5～C_{10})ヘテロシクリルから

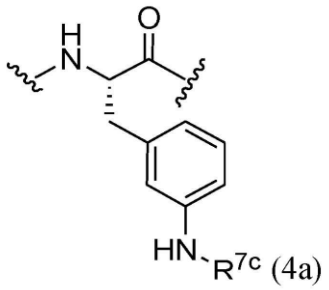
なる群から選択され、
(C_1～C_5)アルキルは、OH、SO_2NH_2、SO_2NH-R^{7f}、CO(NHOH)、COOH、$CONH_2$、及びNH_2からなる群から選択される置換基で任意選択で置換され、
(C_1～C_5)アルキルの1つのアルキル炭素原子は、それぞれがエーテル酸素及びスルホン(SO_2)部分からなる群から選択される原子又は部分によって任意選択で置き換えられ、
(C_5～C_{10})アリールは、ハロゲン、OH、SO_2NH_2、SO_2NH-R^{7f}、CO(NHOH)、COOH、$CONH_2$、及びNH_2からなる群から選択される置換基で任意選択で置換され、
(C_5～C_{10})ヘテロシクリルは、ハロゲン、OH、SO_2NH_2、SO_2NH-R^{7f}、NH-SO-NH_2、CO(NHOH)、COOH、$CONH_2$、及びNH_2からなる群から選択される置換基で任意選択で置換され、
式中、
R^{7f}は(C_1～C_4)アルキルであり、
式(4b)において、
R^{7d}は-CO-R^{7g}であり、
式中、
R^{7g}は、(C_2～C_5)アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_5～C_{10})ヘテロシクリルであり、
(C_1～C_5)アルキルは、OH、SO_2NH_2、SO_2NH-R^{7h}、CO(NHOH)、COOH、$CONH_2$、及びNH_2からなる群から選択される置換基で任意選択で置換され、
(C_2～C_5)アルキルの1つのアルキル炭素原子は、それぞれがエーテル酸素及びスルホン(SO_2)部分からなる群から選択される原子又は部分によって任意選択で置き換えられ、
(C_5～C_{10})アリールは、ハロゲン、OH、SO_2NH_2、SO_2NH-R^{7h}、CO(NHOH)、COOH、$CONH_2$、及びNH_2からなる群から選択される置換基で任意選択で置換され、
(C_5～C_{10})ヘテロシクリルは、ハロゲン、OH、SO_2NH_2、SO_2NH-R^{7h}、NH-SO-NH_2、CO(NHOH)、COOH、$CONH_2$、及びNH_2からなる群から選択される置換基で任意選択で置換され、
式中、
R^{7h}は(C_1～C_4)アルキルである。

【０２９２】

好ましい実施形態では、Xaa7はアミノ酸の残基であり、アミノ酸は、
式(4a)の修飾3-アミノフェニルアラニン[Af3(R^{7c})]:

【０２９３】

【化３３】



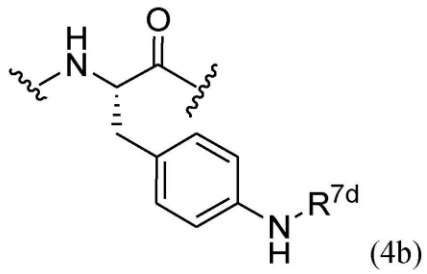
(4a)

【０２９４】

式(4b)の修飾4-アミノフェニルアラニン[Aph(R^{7d})]:

【０２９５】

【化３４】



(4b)

【０２９６】

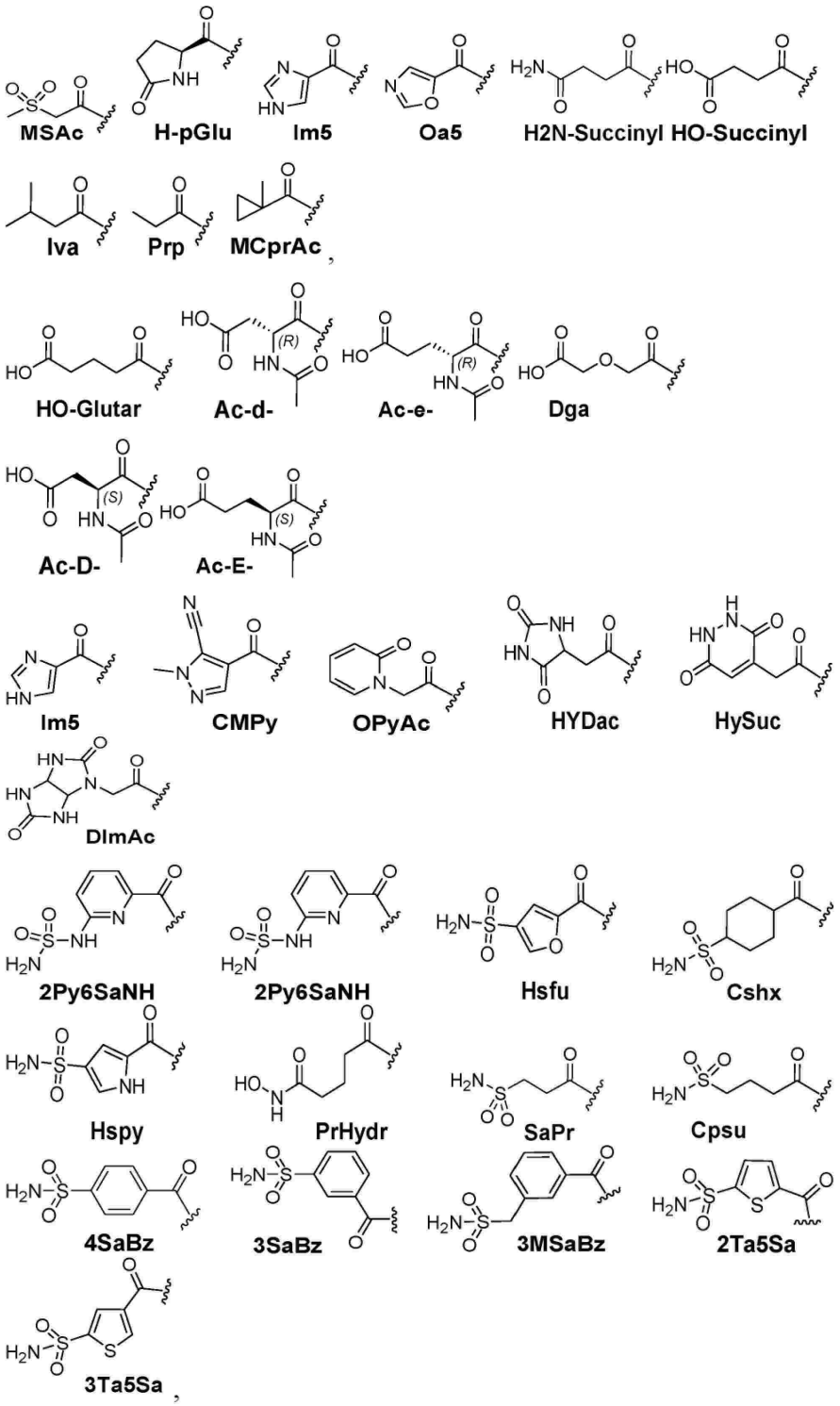
置換Trp、置換(S)-3-ベンゾチエニルアラニン[Bta]、(S)-3-(1-ナフチル)アラニン[1Ni]、(S)-4-ベンジルオキシ-L-フェニルアラニン[Tyr(Bzl)]、Tyr、置換Phe、及び(S)-ベンジルシステイン[Cys(Bzl)]からなる群から選択され、好ましくは、Xaa7は、式(4a)の修飾3-アミノフェニルアラニン[Af3(R^{7c})]の又は式(4b)の修飾4-アミノフェニルアラニン[Aph(R^{7d})]の残基である。

【０２９７】

好ましい実施形態では、Xaa7は、D/L-1-メチルトリプトファン[1MW]、D/L-7-メチルトリプトファン[7MW]、5-クロロ-トリプトファン[5Clw]、DL-5-メチル-トリプトファン[Egc]、置換[Bta]、(S)-4-ベンジルオキシ-L-フェニルアラニン[Tyr(Bzl)]、(S)-3-(1-ナフチル)アラニン[1Ni]、(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸[Mtf]、(2S)-2-アミノ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸[Ptf]、(S)-3,4-ジクロロフェニルアラニン[Eaa]、4-(tert-ブチル)-フェニルアラニン[Eap]、(2S)-2-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロパン酸[Pif]、(S)-ビフェニルアラニン[Bip]、(S)-3,3-ジフェニルアラニン[Dip]、(S)-ベンジルシステイン[Cys(Bzl)]、式(4a)の修飾3-アミノフェニルアラニン[Af3(R^{7c})]、及び式(4b)の修飾4-アミノフェニルアラニン[Aph(R^{7d})]からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、式中、R^{7c}は、

【０２９８】

【化３５】

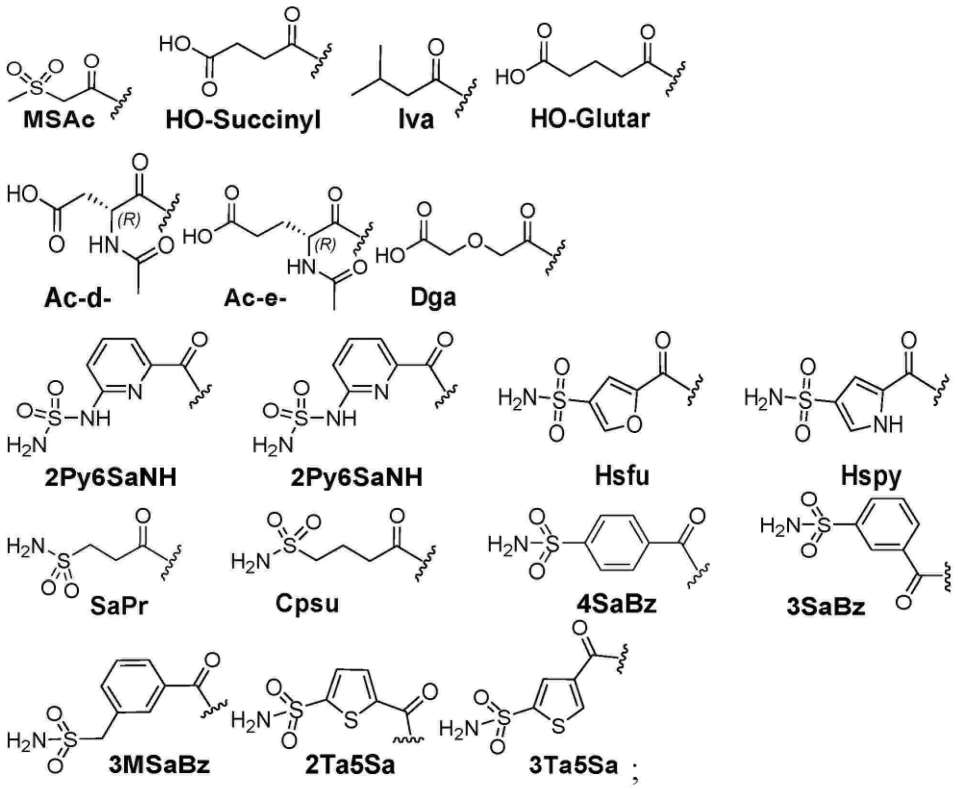


【０２９９】

からなる群から選択され、好ましくはR^{7c}は、

【０３００】

【化３６】



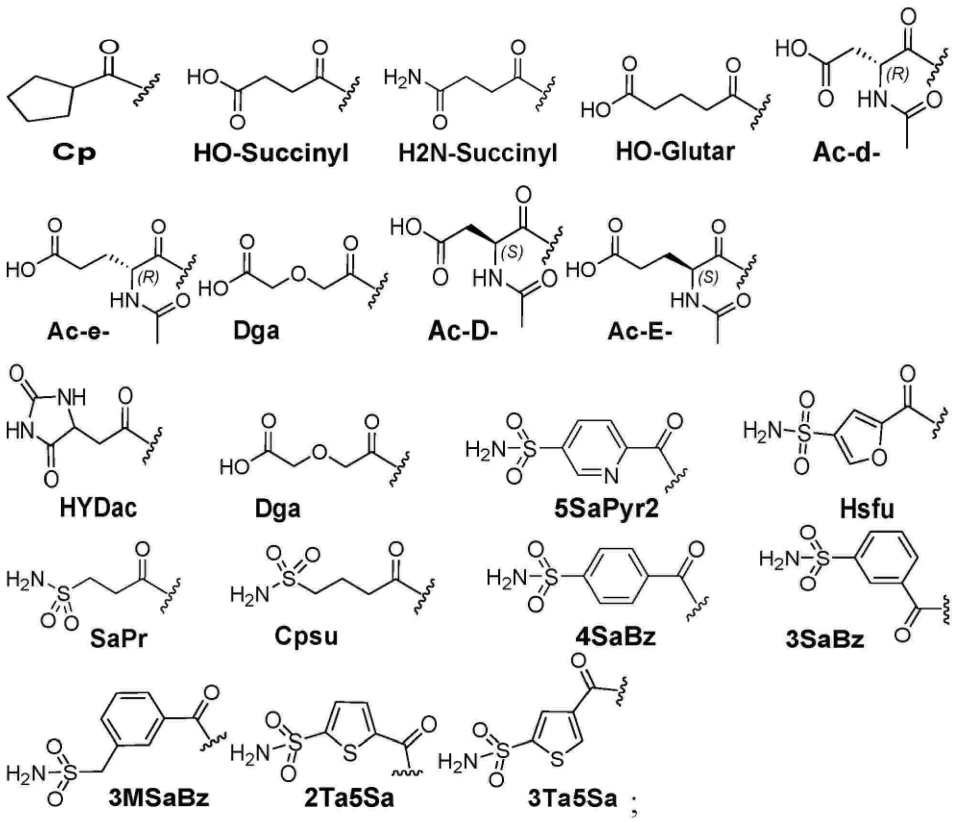
;

【０３０１】

からなる群から選択され;式中、R^{7d}は、

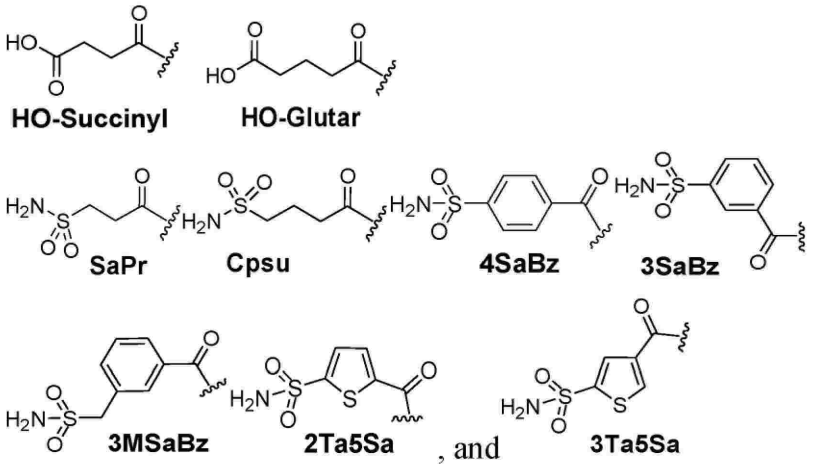
【０３０２】

【化３７】



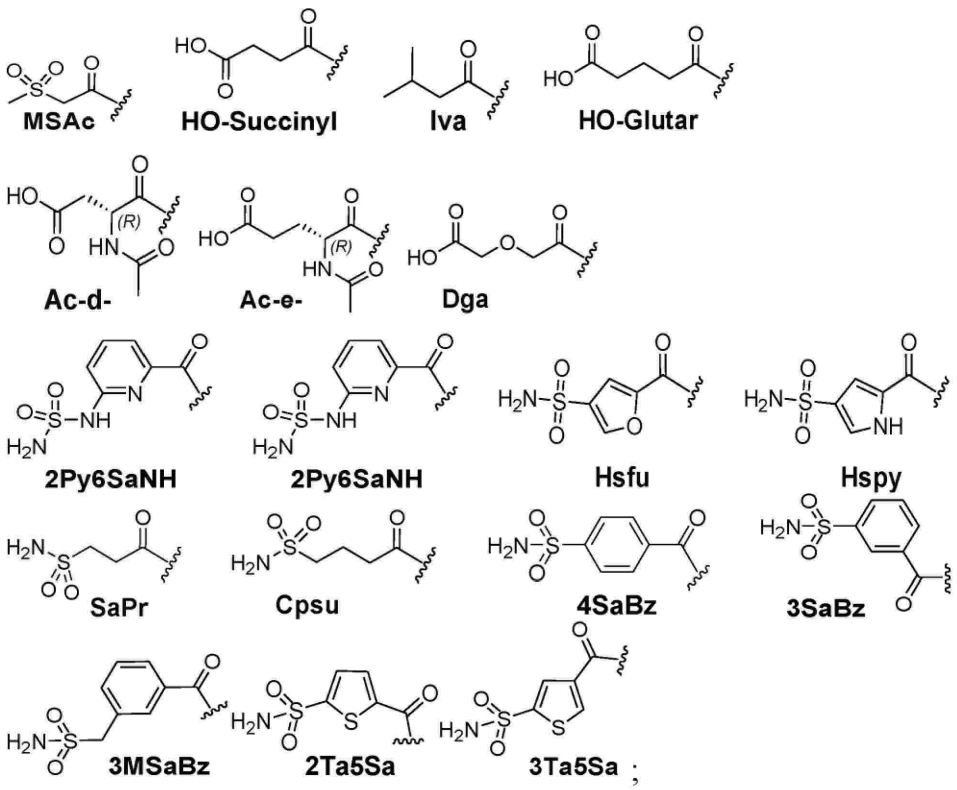
;

【０３０３】
からなる群から選択され;好ましくはR^{7d}は、
【０３０４】
【化３８】



, and

【０３０５】
からなる群から選択される。
【０３０６】
より好ましい実施形態では、Xaa7は、式(4a)の修飾3-アミノフェニルアラニン[Af3(R^{7c})]及び式(4b)の修飾4-アミノフェニルアラニン[Aph(R^{7d})]からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、式中、
R^{7c}は、
【０３０７】
【化３９】



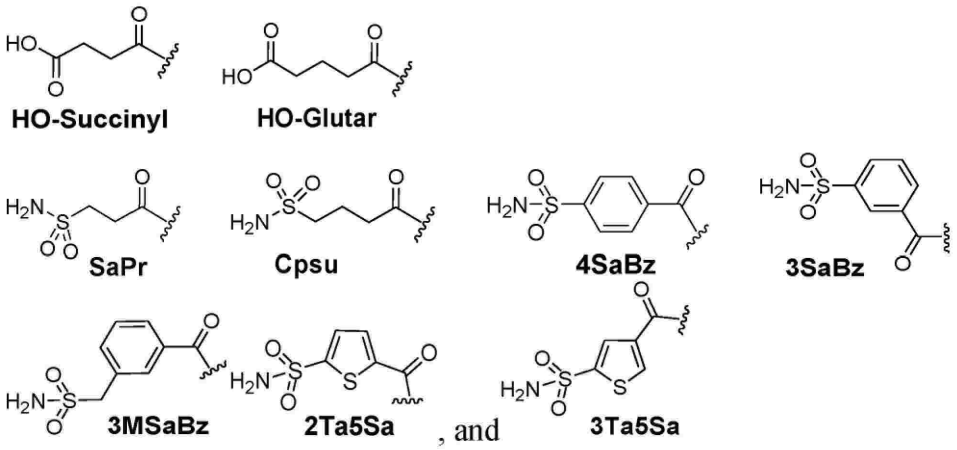
;

【０３０８】

からなる群から選択され;式中、R^{7d}は、

【０３０９】

【化４０】



【０３１０】

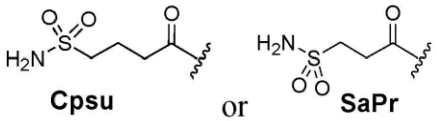
からなる群から選択される。

【０３１１】

最も好ましくは、Xaa7は、式(4a)の修飾3-アミノフェニルアラニン[Af3(R^{7c})]の残基であり、式中、R^{7c}は、

【０３１２】

【化４１】

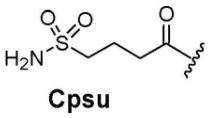


【０３１３】

好ましくは、

【０３１４】

【化４２】



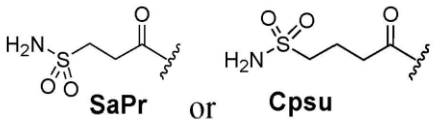
【０３１５】

である;又は

Xaa7は、式(4b)の修飾4-アミノフェニルアラニン[Aph(R^{7d})]の残基であり、式中、R^{7d}は、

【０３１６】

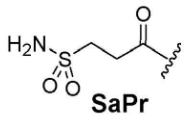
【化４３】



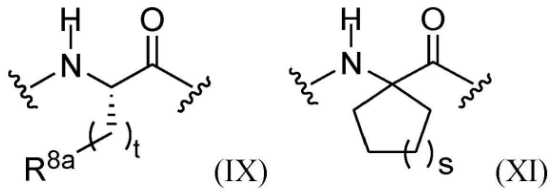
【０３１７】

好ましくは、

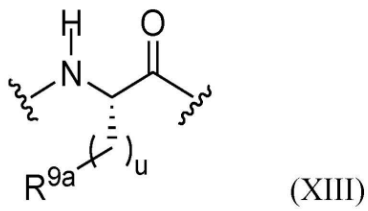
【０３１８】
【化４４】



【０３１９】
である。
【０３２０】
Xaa7の最も好ましい実施形態によれば、Xaa1は不在であることが更に好ましい。
【０３２１】
Xaa8は、L-α-アミノ酸及び環状α,α-ジアルキルアミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基である。一部の実施形態では、Xaa8は、式(IX)の脂肪族L-α-アミノ酸又は式(XI)のアミノ酸:
【０３２２】
【化４５】



【０３２３】
の残基であり、
式中、
R^{8a}は、(C_1～C_4)アルキル、(C_3～C_7)シクロアルキル、及びHからなる群から選択され、
t=0、1、2、3、又は4
s=0、1、2、又は3
式(XI)のアミノ酸において、1つのアリール環は、α-C-原子を含まない環結合に任意選択で縮環され(annulate)、
式(XI)のアミノ酸の炭素環パーツにおいて、α-炭素原子から少なくとも1つの炭素原子だけ間隔が空いているCH_2基は、O原子又はNH基によって任意選択で置き換えられている。
【０３２４】
好ましい実施形態では、Xaa8は、Leu、Nle、Npg、Cha、Aic、Thp、Eca、及びEgzからなる群から選択されるアミノ酸、より好ましくはLeuの残基である。
【０３２５】
Xaa9は、Gly及びL-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基である。一部の実施形態では、Xaa9は、Gly及び式(XIII):
【０３２６】
【化４６】

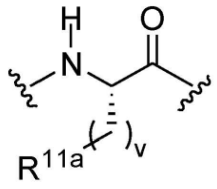


【０３２７】
のL-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、
式中、
R^{9a}は、H、OH、COOH、$CONH_2$、$N(R^{9b})_2$、CONH-R^{9c}、X^9、及び-NH-CO-X^9からなる群から選択され、
式中、
X^9は、(C_1～C_6)アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_3～C_{10})ヘテロアリールからなる群から選択され、X^9は、それぞれ且つ個々に、メチル、$CONH_2$、ハロゲン、NH_2、及びOHからなる群から選択される1つ又は2つの置換基で置換され;
u=1、2、3、又は4、任意選択で、β-CH_2基の及び/若しくはγ-CH_2基の1つ若しくは2つの水素は、それぞれ且つ個々にメチルによって置換され、且つ/又はβ-CH_2基の水素の1つはOHによって任意選択で置換され、
R^{9b}は、それぞれ且つ独立して、(C_1～C_4)アルキル及びHからなる群から選択され、
R^{9c}は、各炭素原子が、O若しくはN-原子に結合していない又は1つのO若しくはN-原子に結合していることを条件として、1、2、3、4、5、又は6つのOH基で任意選択で置換された(C_1～C_8)アルキル及び(C_1～C_8)シクロアルキルからなる群から選択される。
【０３２８】
好ましい実施形態では、Xaa9は、Gly、Ala、His、Thr、(S)-ジメチルオルニチン[Dmo]、及びGlu(AGLU)からなる群から選択されるアミノ酸、より好ましくはThrの残基である。
【０３２９】
Xaa10は、ヘテロ芳香族L-α-アミノ酸の残基である。一部の実施形態では、Xaa10は、メチル、ハロゲン、又はOHからなる群から選択される置換基で任意選択で置換されたTrp、及びメチル、ハロゲン、又はOHで任意選択で置換されたTrpのアザ-類似体からなる群から選択される。好ましくは、Xaa10は、Trp及び(S)-7-アザ-トリプトファン[7Nw]からなる群から選択されるアミノ酸の残基である。
【０３３０】
一部の実施形態では、Xaa11は、Gly及びL-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり得、L-α-アミノ酸は部分Z4に任意選択で結合しており、Z4は、エフェクターE4及びリンカー部分L4を含む部分であり、エフェクターE4は、好ましくは、(α)(α1)ホスホロフォア、及び(α2)フルオレセイン又はローダミン等のフルオロフォアから好ましくは選択される発色団に由来する部分;並びに
(β)キレートされた核種を任意選択で含むキレート剤;並びに
(γ)薬物に、好ましくは細胞毒性薬に由来する部分
からなる群から選択される。
【０３３１】
好ましくは、Xaa11は、Gly及びL-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、Z4は不在である。より好ましくは、Xaa11はSerの残基である(Z4は不在である)。
【０３３２】
一部の実施形態では、Xaa11は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa2の官能基FG1と共有結合性連結B1を形成する官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基であり得、それにより、式(1b)の二環式ペプチドが形成される。他の実施形態では、Xaa11は、α-C原子に付着したアミノ基及びカルボキシ基に加えて、Xaa6の官能基FG3と共有結合性連結B2を形成する官能基FG4を含むL-α-アミノ酸の残基であり得、それにより、式(1c)の二環式ペプチドが形成される。
【０３３３】
一部の実施形態では、Xaa11は、Gly及びL-α-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、L-α-アミノ酸は部分Z4に結合しており、Z4は、エフェクターE4、及びXaa11のL-α-アミノ酸にエフェクターE4を共有結合で連結するリンカー部分L4

を含む部分である。好ましくは、Xaa11は、Glu、Gln、及び式(XI):

【０３３４】

【化４７】



(XI)

【０３３５】

のL-α-アミノ酸からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基であり、

式中、

v=1、2、3、又は4、

R^{11a}は、H、OH、COOH、$CONH_2$、NH-(C=NH)-NH_2、$N(R^{11b})_2$、CONH-R^{11c}、-CO(Z4)、X^{13}及び-NH-CO-X^{13}、NH-CO(Z4)、O-CO(Z4)、Z4、及びNH-CS-Z4からなる群から選択され、式中、

X^{13}は、(C_1～C_6)アルキル、(C_5～C_6)アリール、及び(C_3～C_5)ヘテロアリールからなる群から選択され、X^{13}は、それぞれ且つ個々に、メチル、$CONH_2$、ハロゲン、NH_2、及びOHからなる群から選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換され、

R^{11b}は、それぞれ且つ独立して、(C_1～C_4)アルキル及びHからなる群から選択され、

任意選択で、式(XI)におけるβ-CH_2基の及び/又はγ-CH_2基の1つ又は2つの水素は、それぞれ且つ個々にメチルによって置換され、

式(XI)におけるβ-CH_2基の水素の1つは、OHによって任意選択で置換されている。

【０３３６】

好ましい実施形態では、Xaa11は、Z4に結合しており、Ala、Ser、Gly、Arg、Lys、(S)-ジメチルオルニチン[Dmo]、及びGlu(AGLU)からなる群から選択されるアミノ酸の残基である。これに関連して、Xaa11が由来するアミノ酸は、それへのZ4の共有結合性付着を可能にする官能基を含有すると理解される。より好ましくは、Xaa11はSerの残基である(Z4はXaa11に結合している)。

【０３３７】

一部の実施形態では、Xaa11は、Xaa11のα-C原子に付着したカルボキシル基及びアミノ基とは異なる官能基FG5を含み、リンカー部分L4は、Xaa11のL-α-アミノ酸の官能基FG5にエフェクターE4を共有結合で連結する。好ましくは、Xaa11は、式(XI)のL-α-アミノ酸の残基であり、官能基FG5はR^{11a}によって提供される。特に、リンカー部分L4は、(a)Xaa11のL-α-アミノ酸の官能基FG5と共有結合を形成する第1のアミノ基、及び(b)エフェクターE4への共有結合を形成する第2のアミノ基を提供し得る。

【０３３８】

一部の実施形態では、リンカー部分L4は、X41、又はX41-X42及びX42-X41からなる群から選択される残基のいずれかであり、

X41は、第1のアミノ基及び第2のアミノ基を提供するジアミンの残基であり、

X42は、アミノ基及びカルボキシ基を提供するアミノ酸の残基であり、

X41-X42はジアミンの残基であり、ジアミンは、第1のアミノ基及び第2のアミノ基を提供し、

第1のアミノ基は、X41の第1のアミノ基であり、

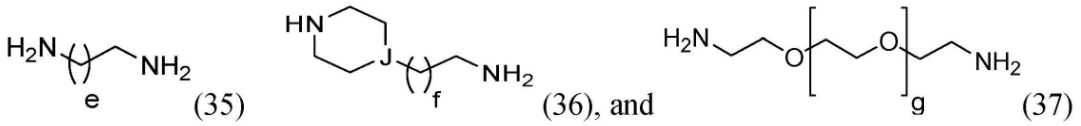
第2のアミノ基は、X42のアミノ基であり、

X41の第2のアミノ基は、X42のカルボキシ基とアミド結合を形成し、

X42-X41はジアミンの残基であり、ジアミンは、第1のアミノ基及び第2のアミノ基を提供し、

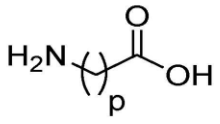
第1のアミノ基は、X42のアミノ基であり、

第2のアミノ基は、X41の第2のアミノ基であり、
X42のカルボキシ基は、X41の第1のアミノ基とアミド結合を形成する。
【0339】
一部の実施形態では、X41は、直鎖状又は環状ジアミンの残基である。特に、Xaa11は、式(XI)のL-α-アミノ酸の残基であり得、R^{11a}は、-CO(Z4)、-NH-CO(Z4)、-O-CO(Z4)、-Z4、及び-NH-CS-Z4からなる群から選択される。好ましくは、L4は、アミド結合によって、R^{11a}に含まれるカルボニル又はチオカルボニル炭素原子に共有結合で付着されている。
【0340】
好ましい実施形態では、X41は、式(35)～(37):
【0341】
【化48】

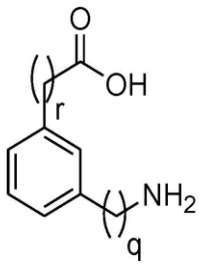


【0342】
のいずれか1つのジアミンからなる群から選択されるジアミンの残基であり、
式中、
eは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり、
fは、0、1、2、3、4、5、又は6であり、
gは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12であり、
式(35)及び(36)のいずれか1つのジアミンは、-$CONH_2$で任意選択で置換され、
Jは、CH及びNからなる群から選択される。
【0343】
式(35)及び(36)のいずれか1つのジアミンにおいて、窒素原子で置換されている炭素原子は、-$CONH_2$で更に置換されていてもよい。
【0344】
より好ましい実施形態では、X41は、1,3-ジアミノプロパン[Apr]、1,5-ジアミノペンタン[Ape]、ジアミノブタン、及びエチレンジアミン(ethylendiamine)からなる群から選択されるジアミンの残基である。
【0345】
より好ましい実施形態では、X42は、1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸[Ttds]、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸[O2Oc]、2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸[APac]、4-カルボキシメチルピペラジン[PPac]、4-trans-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸[4Amc]、並びに式(32)、(33)、及び(34)のうちのいずれか1つのアミノ酸:
【0346】

【化４９】

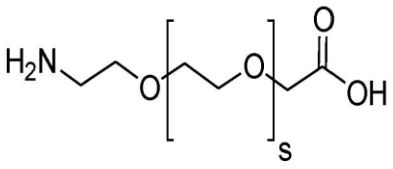


(32)



(33)

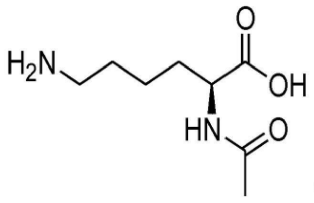
【０３４７】
並びにそのオルト-及びパラ-置換異性体、並びに
【０３４８】
【化５０】



(34)

【０３４９】
からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、
式中、
pは、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０であり、
qは、０、１、２、３、又は４であり、
rは、０、１、２、３、又は４であり、
sは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２であり、
式(３２)及び(３３)のアミノ酸は、任意選択で置換されている。
【０３５０】
式(３２)及び(３３)のアミノ酸は、式(３２)及び(３３)のそれぞれにおけるＣＯＯＨ基に共有結合しているα-炭素原子においてR^{X11}-CO-NH-で置換されていてもよく、式中、R^{X11}は、(C_1～C_{10})アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})アリールからなる群から選択される。好ましくは、R^{X11}はメチルである。
【０３５１】
最も好ましくは、X４２は、１,１３-ジアミノ-４,７,１０-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸[Ｔｔｄｓ]、８-アミノ-３,６-ジオキサオクタン酸[Ｏ２Ｏｃ]、２-(４-(アミノ)ピペリジン-１-イル)酢酸[ＡＰａｃ]、４-カルボキシメチルピペラジン[ＰＰａｃ]、４-ｔｒａｎｓ-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸[４Ａｍｃ]、β-アラニン[Ｂａｌ]、γ-アミノ酪酸[Ｇａｂ]、５-アミノペンタン酸[Ａｖａ]、６-アミノヘキサン酸[Ａｈｘ]、３-アミノメチル-安息香酸[Ｍａｍｂ]、４-アミノメチル-安息香酸[Ｐａｍｂ]、及び式(３５):
【０３５２】

【化５１】



(35)

【０３５３】

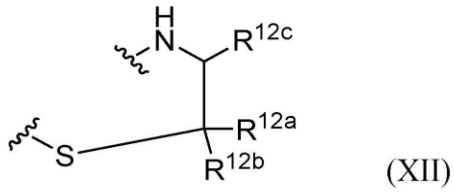
のアミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基である。

【０３５４】

Ｘａａ１２は、式(ＸＩＩ)の:

【０３５５】

【化５２】



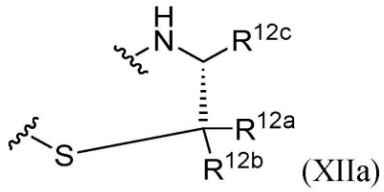
(XII)

【０３５６】

好ましくは式(ＸＩＩａ)の:

【０３５７】

【化５３】



(XIIa)

【０３５８】

アミノチオールの残基であり、

式中、

式(ＸＩＩ)のＮＨはＸａａ１１に結合しており;

R^{12a}及びR^{12b}は、それぞれ且つ独立して、Ｈ及びCH_3からなる群から選択され、好ましくはＨであり;

R^{12c}は、-ＣＯＯＨ、ＣＯＮＨ２、-ＣＯ-Ｚ６、及び-CH_2-Ｚ６からなる群から選択され、Ｚ６は、リンカー部分Ｌ６及びエフェクターＥ６を含む。

【０３５９】

エフェクターＥ６は、好ましくは、

(α)(α１)ホスホロフォア、及び(α２)フルオレセイン又はローダミン等のフルオロフォアから好ましくは選択される発色団に由来する部分;並びに

(β)キレートされた核種を任意選択で含むキレート剤;並びに

(γ)薬物に、好ましくは細胞毒性薬に由来する部分

からなる群から選択される。

【０３６０】

最も好ましくは、R^{12a}及びR^{12b}の両方ともＨであり、Ｘａａ１２は(Ｒ)-立体配置にある。

【０３６１】

一部の実施形態では、R^{12c}は、-COOH及び-CONH2からなる群から選択される。

【０３６２】

一部の実施形態では、R^{12c}は、-CO-Z6及び-CH_2-Z6からなる群から選択され、Z6は、エフェクターE6、及びR^{12c}の炭素原子にエフェクターE6を共有結合で連結するリンカー部分L6を含む部分である。好ましくは、R^{12c}は-CO-Z6であり、リンカー部分L6は、(a)R^{12c}のカルボニル炭素原子への共有結合を形成する第1のアミノ基、及び(b)エフェクターへの共有結合を形成する第2のアミノ基を提供する。

【０３６３】

一部の実施形態では、リンカー部分L6は、X61、又はX61-X62及びX62-X61からなる群から選択される残基のいずれかであり、

X61は、第1のアミノ基及び第2のアミノ基を提供するジアミンの残基であり、

X62は、アミノ基及びカルボキシ基を提供するアミノ酸の残基であり、

X61-X62はジアミンの残基であり、ジアミンは、第1のアミノ基及び第2のアミノ基を提供し、

第1のアミノ基は、X61の第1のアミノ基であり、

第2のアミノ基は、X62のアミノ基であり、

X61の第2のアミノ基は、X62のカルボキシ基とアミド結合を形成し、

X62-X61はジアミンの残基であり、ジアミンは、第1のアミノ基及び第2のアミノ基を提供し、

第1のアミノ基は、X62のアミノ基であり、

第2のアミノ基は、X61の第2のアミノ基であり、

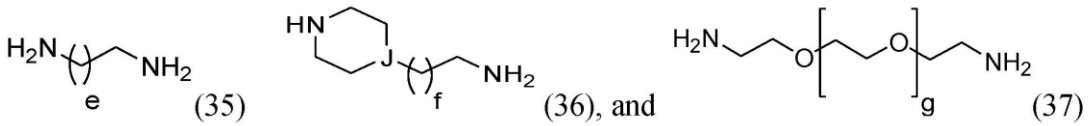
X62のカルボキシ基は、X61の第1のアミノ基とアミド結合を形成する。

【０３６４】

好ましくは、X61は、式(35～37):

【０３６５】

【化５４】



【０３６６】

のいずれか1つのジアミンからなる群から選択されるジアミンの残基であり、

式中、

eは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり、

fは、0、1、2、3、4、5、又は6であり、

gは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12であり、

式(35)及び(36)のいずれか1つのジアミンは、-$CONH_2$で任意選択で置換され、Jは、CH及びNからなる群から選択される。

【０３６７】

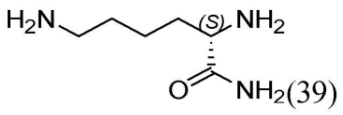
式(35)及び(36)のいずれか1つのジアミンにおいて、窒素原子で置換されている炭素原子は、-$CONH_2$で更に置換されていてもよい。

【０３６８】

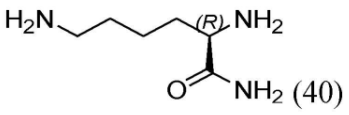
より好ましくは、X61は、1,3-ジアミノプロパン[Apr]、1,5-ジアミノペンタン[Ape]、ジアミノブタン、エチレンジアミン、式(39)のジアミン、及び式(40)のジアミン

【０３６９】

【化５５】



(39)



(40)

【０３７０】

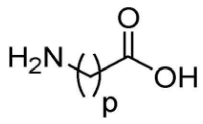
からなる群から選択されるジアミンの残基である。

【０３７１】

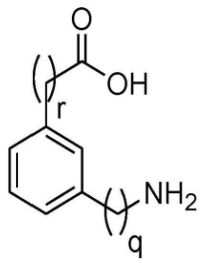
一部の実施形態では、X62は、1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸[Ttds]、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸[O2Oc]、2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸[APac]、4-カルボキシメチルピペラジン[PPac]、4-trans-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸[4Amc]、並びに式(32)～(33)のいずれか1つに従ったアミノ酸:

【０３７２】

【化５６】



(32)



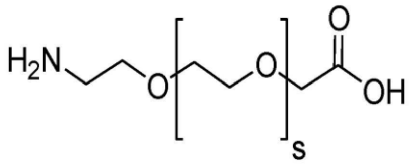
(33)

【０３７３】

並びにそのオルト-及びパラ-置換異性体、並びに

【０３７４】

【化５７】



(34)

【０３７５】

からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり、

式中、

pは、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり、

qは、0、1、2、3、又は4であり、

rは、0、1、2、3、又は4であり、

sは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12であり、

式(32)及び式(33)のアミノ酸は、それぞれ任意選択で置換されている。

【０３７６】

式(32)及び式(33)のアミノ酸は、式(32)及び(33)におけるCOOH基に共有結合しているα-炭素原子においてR^{X11}-CO-NH-でそれぞれ置換されていてもよく、式中、R^{X11}は、(C_1～C_{10})アルキル、(C_5～C_{10})アリール、及び(C_1～C_5)アルキル-(C_5～C_{10})ア

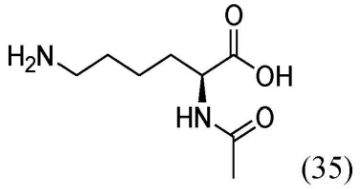
リールである。好ましくは、R^{X11}はメチルである。

【０３７７】

好ましい実施形態では、X62は、1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸[Ttds]、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸[O2Oc]、2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸[APac]、4-カルボキシメチルピペラジン[PPac]、4-trans-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸[4Amc]、β-アラニン[Bal]、γ-アミノ酪酸[Gab]、5-アミノペンタン酸[Ava]、6-アミノヘキサン酸[Ahx]、3-アミノメチル-安息香酸[Mamb]、4-アミノメチル-安息香酸[Pamb]、及び式(35):

【０３７８】

【化５８】



(35)

【０３７９】

のアミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸の残基である。

【０３８０】

最も好ましくは、X62は、1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-スクシナミン酸[Ttds]、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸[O2Oc]、3-アミノメチル-安息香酸[Mamb]、4-アミノメチル-安息香酸[Pamb]からなる群から選択されるアミノ酸の残基である。

【０３８１】

式(1a)において、X^1及びX^2は、それぞれ且つ独立して、C-H及びNからなる群から選択される。好ましくは、X^1及びX^2の少なくとも一方は、C-H及びNである。最も好ましくは、X^1及びX^2の両方ともC-Hである。

【０３８２】

しかしながら、より好ましい実施形態では、本発明の化合物は、E1、E3、E4、及びE6から選択される1種のみのエフェクターを含有し、エフェクターは、リンカー部分L1、L3、L4、又はL6を介して化合物に付着されていてもよい。

【０３８３】

本発明によれば、本発明の化合物は、本発明の化合物に直接的に又はリンカーによって付着している1種又は複数のエフェクター(すなわち、E1、E3、E4、及びE6)を含み得る。しかしながら、本発明の化合物は、多くて2種のエフェクター、より好ましくは1種のみのエフェクターを含む。最も好ましくは、そのような1種のエフェクターは、N末端基Yによって含まれる。

【０３８４】

好ましい実施形態では、本発明の化合物は、

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Leu-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Leu-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Nle-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Nle-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Npg-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Npg-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Cha-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Cha-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Aic-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Aic-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Thp-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Thp-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Eca-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Eca-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Egz-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Egz-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Leu-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Leu-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Nle-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Nle-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Npg-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Npg-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Cha-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Cha-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Aic-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Aic-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Thp-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Thp-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Eca-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Eca-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Egz-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Egz-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Leu-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Leu-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Nle-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Nle-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Npg-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Npg-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Cha-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Cha-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Aic-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Aic-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Thp-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Thp-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Eca-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Eca-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Egz-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Sapr)-Egz-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Leu-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Leu-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Nle-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Nle-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Npg-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Npg-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Cha-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Cha-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Aic-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Aic-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Thp-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Thp-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Eca-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Eca-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Egz-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Egz-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Leu-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Leu-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Nle-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Nle-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Npg-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Npg-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Cha-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Cha-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Aic-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Aic-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Thp-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Thp-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Eca-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Eca-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Egz-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Egz-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

からなる群から選択され、
式中、Y、Xaa1、Xaa2、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa9、及びXaa11は、上で規定される通りであり、好ましくは、Y、Xaa1、Xaa2、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa9、及びXaa11のうちの少なくとも1つ、例えば2つ、3つ、4つ、又は4つを上回るものは、以下のように規定される:
(a)Yは、(a1)Ac、(a2)エフェクターE1を含む部分、及び(a3)Z1から選択される基であり;
(b)Xaa1は不在であり、又はVal、Ile、Tle、Ser、及びThrからなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基を表し;
(c)Xaa2は、(c1)Tyr、Nmy、Phe、Gln、Arg、Dmo、Ser、Thr、Asp、Glu、及びGlu(AGLU)からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基であり、又は(c2)Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp、及びGluからなる群から選択される、Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成する官能基FG1を含むL-α-アミノ酸の残基であり;
(d)Xaa4は、Ala、Ser、Hse、Nms、Gln、Asn、Glu、Asp、Dmo、及びGlu(AGLU)からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基であり;
(e)Xaa5は、Gly、Nmg、D-ala、D-pro、D-pip、D-aze、Nma、及びAibからなる群から選択される、Z3が不在であるアミノ酸の残基であり;
(f)Xaa6は、(f1)Ala、Asp、Asn、Hse、Gln、Glu、Lys、Orn、Dab、N-メチル-Asp、C(Bzl)、C(2Quuyl)、Eem、Tyr(Bzl)、及びE(NHMe2Nph)からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基であり、又は(f2)Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp、及びGluからなる群から選択される、Xaa11の官能基と共有結合性連結B2を形成する官能基FG3を含むL-α-アミノ酸の残基であり;
(g)Xaa9は、Gly、Ala、His、Thr、Dmo、及びGlu(AGLU)からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり;
(h)Xaa11は、(h1)Serの残基、(h2)Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp、及びGluからなる群から選択される、Xaa2の官能基FG1と共有結合性連結B1を形成する官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基;並びに、(h3)Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp、及びGluからなる群から選択される、Xaa6の官能基FG3と共有結合性連結B2を形成する官能基FG4を含むL-α-アミノ酸の残基から選択されるものである。

【０３８５】
更に好ましい実施形態では、上記の式において、Xaa1、Xaa2、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa9、及びXaa11のうちの少なくとも1つ、例えば2つ、3つ、4つ、又は4つを上回るものは、以下のように規定され、一方でYは、好ましくは、項目(a)の下で上に規定される通りである:
(b)Xaa1は不在であり、又はValの残基を表し;
(c)Xaa2は、(c1)Tyr、Nmy、Gln、Arg、Dmo、及びSerからなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基であり、又は(c2)Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp、及びGluからなる群から選択される、Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成する官能基FG1を含むL-α-アミノ酸の残基であり;
(d)Xaa4は、Ala、Ser、Glu、Gln、及びHseからなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基であり;
(e)Xaa5は、Gly、Nmg、D-ala、D-pro、D-pip、D-aze、Nma、及びAibからなる群から選択される、Z3が不在であるアミノ酸の残基であり;
(f)Xaa6は、(f1)Ala、Asp、Asn、Hse、Gln、Glu、Lys、Orn、Dab、N-メチル-Asp、C(Bzl)、C(2Quuyl)、Eem、Tyr(Bzl)、及びE(NHMe2Nph)からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基であり;
(g)Xaa9は、Gly、Ala、His、Thr、Dmo、及びGlu(AGLU)からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり;

(h)Xaa11は、(h1)Serの残基である、又は(h2)Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp、及びGluからなる群から選択される、Xaa2の官能基FG1と共有結合性連結B1を形成する官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基である。

【０３８６】

更に好ましい実施形態では、上記の式において、Xaa1、Xaa2、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa9、及びXaa11のうちの少なくとも1つ、例えば2つ、3つ、4つ、又は4つを上回るものは、以下のように規定され、一方でYは、好ましくは、項目(a)の下で上に規定される通りである:

(b)Xaa1は不在であり;

(c)Xaa2は、(c1)Glnの残基であり、又は(c2)Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成する官能基FG1を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa2はGluであり;

(d)Xaa4はGluの残基であり;

(e)Xaa5はD-proの残基であり;

(f)Xaa6はAspの残基であり;

(g)Xaa9はThrの残基であり;

(h)Xaa1は、(h1)Serの残基であり、又は(h2)Xaa2の官能基FG1と共有結合性連結B1を形成する官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa11はDapである。

【０３８７】

更に好ましい実施形態では、上記の式において、Xaa1、Xaa2、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa9、及びXaa11のすべては、以下のように規定され、一方でYは、好ましくは、項目(a)の下で上に規定される通りである:

(b)Xaa1は不在であり、又はVal、Ile、Tle、Ser、及びThrからなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基を表し;

(c)Xaa2は、(c1)Tyr、Nmy、Phe、Gln、Arg、Dmo、Ser、Thr、Asp、Glu、及びGlu(AGLU)からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基であり、又は(c2)Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp、及びGluからなる群から選択される、Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成する官能基FG1を含むL-α-アミノ酸の残基であり;

(d)Xaa4は、Ala、Ser、Hse、Nms、Gln、Asn、Glu、Asp、Dmo、及びGlu(AGLU)からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基であり;

(e)Xaa5は、Gly、Nmg、D-ala、D-pro、D-pip、D-aze、Nma、及びAibからなる群から選択される、Z3が不在であるアミノ酸の残基であり;

(f)Xaa6は、(f1)Ala、Asp、Asn、Hse、Gln、Glu、Lys、Orn、Dab、N-メチル-Asp、C(Bzl)、C(2Quuyl)、Eem、Tyr(Bzl)、及びE(NHMe2Nph)からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基であり、又は(f2)Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp、及びGluからなる群から選択される、Xaa11の官能基と共有結合性連結B2を形成する官能基FG3を含むL-α-アミノ酸の残基であり;

(g)Xaa9は、Gly、Ala、His、Thr、Dmo、及びGlu(AGLU)からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり;

(h)Xaa11は、(h1)Serの残基、(h2)Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp、及びGluからなる群から選択される、Xaa2の官能基FG1と共有結合性連結B1を形成する官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基、並びに(h3)Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp、及びGluからなる群から選択される、Xaa6の官能基FG3と共有結合性連結B2を形成する官能基FG4を含むL-α-アミノ酸の残基から選択されるものである。

【０３８８】

更に好ましい実施形態では、上記の式において、Xaa1、Xaa2、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa9、及びXaa11のすべては、以下のように規定され、一方でYは、好ましくは、項目(a)の下で上に規定される通りである:

(b)Xaa1は不在であり、又はValの残基を表し;

(c)Xaa2は、(c1)Tyr、Nmy、Gln、Arg、Dmo、及びSerからなる群から選択されるL

-α-アミノ酸の残基であり、又は(c2)Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp、及びGluからなる群から選択される、Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成する官能基FG1を含むL-α-アミノ酸の残基であり;
(d)Xaa4は、Ala、Ser、Glu、Gln、及びHseからなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基であり;
(e)Xaa5は、Gly、Nmg、D-ala、D-pro、D-pip、D-aze、Nma、及びAibからなる群から選択される、Z3が不在であるアミノ酸の残基であり;
(f)Xaa6は、(f1)Ala、Asp、Asn、Hse、Gln、Glu、Lys、Orn、Dab、N-メチル-Asp、C(Bzl)、C(2Quuyl)、Eem、Tyr(Bzl)、及びE(NHMe2Nph)からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基であり;
(g)Xaa9は、Gly、Ala、His、Thr、Dmo、及びGlu(AGLU)からなる群から選択されるアミノ酸の残基であり;
(h)Xaa11は、(h1)Serの残基、又は(h2)Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp、及びGluからなる群から選択される、Xaa2の官能基FG1と共有結合性連結B1を形成する官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基である。

【０３８９】

更に好ましい実施形態では、上記の式において、Xaa1、Xaa2、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa9、及びXaa11のすべては、以下のように規定され、一方でYは、好ましくは、項目(a)の下で上に規定される通りである:
(b)Xaa1は不在であり;
(c)Xaa2は、(c1)Glnの残基であり、又は(c2)Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成する官能基FG1を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa2はGluであり;
(d)Xaa4はGluの残基であり;
(e)Xaa5はD-proの残基であり;
(f)Xaa6はAspの残基であり;
(g)Xaa9はThrの残基であり;
(h)Xaa1は、(h1)Serの残基であり、又は(h2)Xaa2の官能基FG1と共有結合性連結B1を形成する官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa11はDapである。

【０３９０】

好ましい実施形態では、本発明の化合物は、
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Nle-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Nle-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Cha-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Cha-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Aic-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Aic-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Thp-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Thp-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Eca-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Eca-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Egz-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Egz-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Nle-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Nle-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Npg-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Npg-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Cha-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Cha-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Aic-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Aic-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Thp-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Thp-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Eca-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Eca-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Egz-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Egz-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Leu-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Leu-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Nle-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Nle-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Npg-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Npg-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Cha-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Cha-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Aic-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Aic-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Thp-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Thp-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Eca-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Eca-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Egz-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Egz-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Leu-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Nle-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Nle-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Npg-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Npg-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Cha-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Cha-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Aic-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Aic-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Thp-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Thp-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Eca-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Eca-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Egz-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Egz-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Nle-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Nle-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Npg-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Npg-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Cha-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Cha-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Aic-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Aic-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Thp-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Thp-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Eca-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Eca-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Egz-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH_2
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Egz-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH_2
からなる群から選択され、
式中、Y、Xaa1、Xaa2、及びXaa11は、上で規定される通りであり、好ましくは、Y、Xaa1、Xaa2、及びXaa11のうちの少なくとも1つ、例えば2つ、3つ、又は4つは、以下のように規定される:
(a)Yは、(a1)Ac、(a2)エフェクターE1を含む部分、及び(a3)Z1から選択される基であり;
(b)Xaa1は不在であり、又はVal、Ile、Tle、Ser、及びThrからなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基を表し;
(c)Xaa2は、(c1)Tyr、Nmy、Phe、Gln、Arg、Dmo、Ser、Thr、Asp、Glu、及びGlu(AGLU)からなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基であり、又は(c2)Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp、及びGluからなる群から選択される、Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成する官能基FG1を含むL-α-アミノ酸の残基であり;
(h)Xaa11は、(h1)Serの残基、(h2)Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp、及びGluからなる群から選択される、Xaa2の官能基FG1と共有結合性連結B1を形成する官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基;並びに、(h3)Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp、及びGluからなる群から選択される、Xaa6の官能基FG3と共有結合性連結B2を形成する官能基FG4を含むL-α-アミノ酸の残基から選択されるものである。

【０３９１】

更に好ましい実施形態では、上記の式において、Xaa1、Xaa2、及びXaa11のうちの少なくとも1つ、例えば2つ又は3つは、以下のように規定され、一方でYは、好ましくは、項目(a)の下で上に規定される通りである:
(b)Xaa1は不在であり、又はValの残基を表し;
(c)Xaa2は、(c1)Tyr、Nmy、Gln、Arg、Dmo、及びSerからなる群から選択されるL-α-アミノ酸の残基であり、又は(c2)Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp

、及びGluからなる群から選択される、Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成する官能基FG1を含むL-α-アミノ酸の残基であり;
(h)Xaa11は、(h1)Serの残基である、又は(h2)Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp、及びGluからなる群から選択される、Xaa2の官能基FG1と共有結合性連結B1を形成する官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基である。

【０３９２】

更に好ましい実施形態では、上記の式において、Xaa1、Xaa2、及びXaa11のうちの少なくとも1つ、例えば2つ又は3つは、以下のように規定され、一方でYは、好ましくは、項目(a)の下で上に規定される通りである:
(b)Xaa1は不在であり;
(c)Xaa2は、(c1)Glnの残基であり、又は(c2)Xaa11の官能基FG2と共有結合性連結B1を形成する官能基FG1を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa2はGluであり;
(h)Xaa1は、(h1)Serの残基であり、又は(h2)Xaa2の官能基FG1と共有結合性連結B1を形成する官能基FG2を含むL-α-アミノ酸の残基であり、Xaa11はDapである。

【０３９３】

より好ましい実施形態では、本発明の化合物は、
Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA)-Cys]-NH_2 (3BP-3478)
DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2 (3BP-3583)
Ac-Lys(DOTA)-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2 (3BP-3840)
DOTA-APAc-Val-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH_2 (3BP-4175)
DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-Succinyl)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2 (3BP-4237)
DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2 (3BP-4369)
DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2 (3BP-4400)
DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2 (3BP-4448)
DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2 (3BP-4452)
DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2 (3BP-4453)
DOTA-Rni-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2 (3BP-4455)
DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2 (3BP-4501)
DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH_2 (3BP-4503)
DOTA-PPAc-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH_2 (3BP-4504)
DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH_2 (3BP-4505)
からなる群から選択される。

【０３９４】

更により好ましくは、本発明の化合物は、
DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys

]-NH_2 (3BP-4452)
DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2 (3BP-4501)
DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH_2 (3BP-4503)
からなる群から選択される。

【0395】

最も好ましくは、本発明の化合物は、
DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2 (3BP-4452)
である。

【0396】

一実施形態では、本発明の化合物は、アミノ酸配列が、アミノ酸残基の観点において、アミノ酸残基Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa7、Xaa8、Xaa9、Xaa10、Xaa11、及びXaa12(以下の「本発明の参照化合物」における)からなる本発明の化合物のアミノ酸配列と少なくとも72.7%の同一性を有する化合物であり、Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa7、Xaa8、Xaa9、Xaa10、Xaa11、及びXaa12は、上で記載される実施形態(A)及び(Ab)のいずれか一方に従った好ましい意味を有する。好ましくは、本発明の参照化合物のアミノ酸配列は、Gln-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys、Gln-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys、及びGlu-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap-Cysからなる群から選択される。好ましくは、同一性は少なくとも81.8%であり、より好ましくは、同一性は少なくとも90.9%である。72.7%という同一性は、本発明の化合物が、本発明の参照化合物と3アミノ酸残基異なることを意味すること、81.8%という同一性は、本発明の化合物が、本発明の参照化合物と2アミノ酸残基異なることを意味すること、及び90.9%という同一性は、本発明の化合物が、本発明の参照化合物と1アミノ酸残基異なることを意味することは、当業者によって解されるであろう。

【0397】

一実施形態では、本発明の化合物は、アミノ酸配列が、アミノ酸残基の観点において、アミノ酸残基Xaa1、Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa7、Xaa8、Xaa9、Xaa10、Xaa11、及びXaa12(以下の「本発明の参照化合物」における)からなる本発明の化合物のアミノ酸配列と少なくとも75%の同一性を有する化合物であり、アミノ酸残基Xaa1、Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa7、Xaa8、Xaa9、Xaa10、Xaa11、及びXaa12は、上で記載される実施形態(B)及び(Bb)のいずれか一方の好ましい意味を有する。好ましくは、本発明の参照化合物のアミノ酸配列は、Val-Tyr-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu-Cys、Ser-Tyr-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu-Cys、Ile-Tyr-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu-Cys、Thr-Tyr-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu-Cys、Val-Arg-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu-Cys、Val-Phe-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu-Cys、Val-Gln-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu-Cys、及びVal-Nmy-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu-Cysからなる群から選択される。好ましくは、同一性は少なくとも83.3%であり、より好ましくは、同一性は少なくとも92.7%である。75%という同一性は、本発明の化合物が、本発明の参照化合物と3アミノ酸残基異なることを意味すること、83.3%という同一性は、本発明の化合物が、本発明の参照化合物と2アミノ酸残基異なることを意味すること、及び92.7%という同一性は、本発明の化合物が、本発明の参照化合物と1アミノ酸残基異なることを意味することは、当業者によって解されるであろう。

【0398】

2つのアミノ酸配列間の同一性は、当業者に公知であるように判定され得る。より具体

的には、指定のプログラムパラメーターに基づき、参照配列と比べた試験配列に対する配列同一性(又は相同性)パーセントを算出するために、配列比較アルゴリズムが使用され得る。試験配列は、好ましくは、同一であると言われる、又はそれが同一であるかどうか、そうであれば、本発明の参照化合物のアミノ酸配列等の異なるアミノ酸配列とどの程度までかを試験されるべきであると言われるアミノ酸配列である。アミノ酸配列の最適なアライメントは、例えば、Smith & Wathermanの局所相同性アルゴリズムによって(Smith及びWaterman (1981)、Adv. Appl. Math. 2: 482頁)、Needleman & Wunschの相同性アライメントアルゴリズムによって(Needleman及びWunsch (1970) A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins. J Mol Biol. 48(3):443～53頁)、Pearson & Lipmanの類似性の検索法によって(Pearson及びLipman (1988) Improved tools for biological sequence comparison. Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85: 2444頁)、これらのアルゴリズムのコンピューターによる実行によって(Wisconsin Genetics ソフトウェアパッケージ、Genetics Computer Group社、575 Science Dr., Madison, Wis.におけるGAP、BESTFIT、FASTA、及びTFASTA)、又は目視点検によって行われ得る。

【０３９９】

配列同一性パーセントを判定するのに適切であるアルゴリズムの1つの例は、基本的局所アライメント検索ツール(以降「BLAST」)において使用されるアルゴリズムであり、例えばAltschulら(Altschul S.F.、Gish W.ら(1990) Basic local alignment search tool. J Mol Biol. 215(3):403～10頁;Altschul S.F.、Madden T.L.ら(1997) Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. Nucleic Acids Res. 25(17):3389～402頁)を参照されたい。BLAST分析を実施するためのソフトウェアは、米国国立生物工学情報センター(以降「NCBI」)を通じて公的に利用可能である。NCBIからの利用可能なソフトウェア、例えばBLASTN(ヌクレオチド配列に対する)及びBLASTP(アミノ酸配列に対する)を使用して配列同一性を判定することにおいて使用される初期設定パラメーターは、McGinnisら(McGinnis S.、Madden T.L.ら(2004) BLAST: at the core of a powerful and diverse set of sequence analysis tools. Nucleic Acids Res. 32(ウェブサーバー版):W20～5頁)に記載される。

【０４００】

3.エフェクター

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、1種又は複数の「エフェクター」を含む。エフェクターとして、本発明者らは、CAIX受容体関連疾患/がん細胞に関する、診断的及び/又は治療的介入の目的で、化合物又はペプチドに付着した化学基及び/又は化学的エレメントと理解する。使用され得るエフェクターは特に限定されず、標識及び/又は薬学的に活性な分子等の任意のエフェクターが採用され得る。

【０４０１】

好ましい実施形態では、各エフェクターE1、E3、E4、及びE6は、独立して、

(α)発色団に由来する部分であって、発色団は、(α1)ホスホロフォア、及び(α2)フルオレセイン又はローダミン等のフルオロフォアから好ましくは選択される、発色団に由来する部分;並びに

(β)キレートされた核種を任意選択で含むキレート剤;並びに

(γ)薬物に、好ましくは細胞毒性薬に由来する部分

からなる群から選択される。

【０４０２】

式(1a)の化合物が1種を上回る、例えば2種、3種、又は4種のエフェクターを含有する場合、エフェクターは、互いに異なり得る又は同一であり得る。好ましくは、エフェクターは、互いに同一である。しかしながら、本発明の化合物は、1種のみのエフェクターを含むことが特に好ましい。エフェクターは、N末端基Yによって含まれることが更によ

り好ましい。

【０４０３】

１つの実施形態では、エフェクターは、発色団に由来する部分であり、発色団は、好ましくはホスホロフォア及びフルオロフォアから選択される。フルオロフォアは、例えば切除手術、すなわちがん性組織を除去するオペに使用され得、フルオロフォアを使用して、適切な照射があると放出される蛍光によって腫瘍を目に見えるようにする(「発光効果」)。この実施形態によれば、本発明の化合物は、好ましくは、フルオロフォアに加えてキレート剤を含まない。これらの実施形態では、フルオロフォアは、Ｌ１、Ｌ３、Ｌ４、又はＬ６(上で記載される)等のリンカー部分によって、環状ペプチド構造に共有結合され得る。

【０４０４】

１つの実施形態では、エフェクターは、キレートされた核種を含むキレート剤である。キレート剤は、Ｌ１、Ｌ３、Ｌ４、又はＬ６(上で記載される)等のリンカー部分によって、環状ペプチド構造に共有結合され得る。本発明において、リンカー基は、キレート剤基及びそれが付着されている本発明の化合物のそれぞれのパーツの両方と共有結合を形成する。リンカー基は、原理上、指定された箇所でキレート剤基及び本発明の化合物のパーツの両方とアミド結合を形成し得る任意の化学基を含み得る。

【０４０５】

一実施形態では、エフェクターは、キレートされた核種を含まないキレート剤である、すなわちキレート剤は、キレートされた核種なしのキレート剤である。

【０４０６】

リンカーの使用は、通常、目的に従う。ある状況では、高い生物活性を保持するために、より大きな部分を生物活性分子から間隔を空けることが必要である。他の状況では、リンカーの導入は、極性又は複数の電荷の導入によって、分子の物理化学的特性を調整する機会を切り開く。ある特定の状況では、そのようなリンカーを必要とせずに、キレート剤と生物活性化合物とを組み合わせ得るかどうかは強度及び達成であり得る。

【０４０７】

本明細書において好ましく使用されるように、アミノ酸とキレート剤との間にリンカーが散在しない場合、アミノ酸はキレート剤に直接連結される。

【０４０８】

好ましくは、キレート剤は本発明の化合物の一部であり、それによって、キレート剤は、本発明の化合物に直接的に又はリンカー等によって間接的に付着されている。キレート剤は、少なくとも１種の放射性金属を好ましくは含む金属キレートを形成する。少なくとも１種の放射性金属は、好ましくは、診断的及び/又は治療的及び/又は治療診断的使用において有用であり又は適切であり、より好ましくはイメージング及び/又は放射線療法において有用である又は適切である。

【０４０９】

本発明の化合物に付着されている又は付着されていてもよい放射性核種は、それぞれ治療される対象となる疾患及び/若しくは診断される対象となる疾患、並びに/又はそれぞれ治療される対象となる及び診断される対象となるそれぞれ患者及び患者群の特殊性を考慮に入れて選択されることは、当業者によって認められるであろう。

【０４１０】

本発明の一実施形態では、放射性核種(radioactive nuclide)は、放射性核種(radionuclide)とも称される。放射性崩壊は、不安定な原子の原子核が、電離粒子(電離放射線)を放出することによってエネルギーを喪失する過程である。種々のタイプの放射性崩壊がある。エネルギーの崩壊又は喪失は、親放射性核種と呼ばれる１つのタイプの核を有する原子が、異なる状態にある核を有する原子に、又は異なる数の陽子及び中性子を含有する異なる核に変わる場合に生じる。これらの産物のいずれも、娘核種と名付けられる。一部の崩壊では、親及び娘は、異なる化学的エレメントであり、ゆえに崩壊過程は、核変換をもたらす(新たなエレメントの原子の創出)。例えば、放射性崩壊は、アルファ崩壊、ベータ崩壊、及びガンマ崩壊であり得る。アルファ崩壊は、核がアルファ粒子(ヘリウム

核)を排出した場合に起こる。これは、核子を放出する最もよく見られる過程であるが、より稀なタイプの崩壊では、核は、陽子、又は他のエレメントの特異的核(クラスター崩壊と呼ばれる過程において)を排出し得る。ベータ崩壊は、陽子を中性子に変化させる又はそれとは逆の過程において、核が、電子(β^--崩壊)又は陽電子(β^+-崩壊)及び1タイプのニュートリノを放出した場合に起こる。対照的に、変換をもたらさない放射性崩壊過程が存在する。励起された核のエネルギーは、ガンマ崩壊においてガンマ線として放出され得る、又は内部転換と呼ばれる過程において、励起された核との相互作用によって軌道電子を排出するために使用され得る、又は電子殻からの内部原子内電子を吸収し、それによって、中性子への核陽子の変化が、電子捕獲(EC)と呼ばれる過程において電子ニュートリノの放出を引き起こすために使用され得る、又は核異性体転移(IT)と呼ばれる過程において陽子及び中性子のその数を変化させることなく放出され得る。放射性崩壊の別の形態である自発核分裂(SF)は、より小さな核及び数個の単離された核粒子への自然発生的破壊をもたらす非常に重い化学的エレメントにおいてのみ見出される。

【０４１１】

本発明の好ましい実施形態では、放射性核種は、本発明の化合物を標識するために使用され得る。

【０４１２】

本発明の一実施形態では、放射性核種は、キレート剤と錯体化するのに適切であり、放射性核種キレート錯体につながる。

【０４１３】

更なる実施形態では、本発明の化合物の1種又は複数の原子は、非天然同位体組成のものであり、好ましくは、これらの原子は、放射性核種;より好ましくは、炭素、酸素、窒素、硫黄、リン、及びハロゲンの放射性核種である。これらの放射性原子は、典型的にはアミノ酸の一部、ある場合にはアミノ酸を含有するハロゲン、及び/又は構成単位、並びにある場合には本発明の化合物のハロゲン化された構成単位それぞれである。

【０４１４】

本発明の好ましい実施形態では、放射性核種は、診断的な及び/又は治療的な医学的使用を可能にする半減期を有する。具体的には、半減期は1分間～100日間である。

【０４１５】

本発明の好ましい実施形態では、放射性核種は、診断的な及び/又は治療的な医学的使用を可能にする崩壊エネルギーを有する。具体的には、γ放出同位体に関して、崩壊エネルギーは、診断的使用に対して、0.004～10MeV、好ましくは0.05～4MeVである。陽電子放出同位体に関して、崩壊エネルギーは、診断的使用に対して、0.6～13MeV、好ましくは1～6MeVである。粒子放出同位体に関して、崩壊エネルギーは、治療的使用に対して、0.04～10MeV、好ましくは0.4～7MeVである。

【０４１６】

本発明の好ましい実施形態では、放射性核種は、医学的使用のために工業的に産生される。具体的には、放射性核種は、GMP品質で入手可能である。

【０４１７】

本発明の好ましい実施形態では、放射性核種の放射性崩壊後の娘核種は、診断的な及び/又は治療的な医学的使用と適合する。更に、娘核種は、安定である、又は診断的な及び/若しくは治療的な医学的使用を妨げない若しくは支持さえするように更に崩壊する。本発明との関連で使用され得る代表的な放射性核種は、当業者に周知であり、以下のものを含むが、それらに限定されるわけではない:^{11}C、^{13}N、^{18}F、^{24}Na、^{28}Mg、^{31}Si、^{32}P、^{33}P、^{38}S、^{34m}Cl、^{38}Cl、^{39}Cl、^{37}Ar、^{41}Ar、^{44}Ar、^{42}K、^{43}K、^{44}K、^{45}K、^{47}Ca、^{43}Sc、^{44}Sc、^{44m}Sc、^{47}Sc、^{48}Sc、^{49}Sc、^{45}Ti、^{47}V、^{48}V、^{48}Cr、^{49}Cr、^{51}Cr、^{51}Mn、^{52}Mn、^{52m}Mn、^{56}Mn、^{52}Fe、^{59}Fe、^{55}Co、^{61}Co、^{62m}Co、^{56}Ni、^{57}Ni、^{65}Ni、^{66}Ni、^{60}Cu、^{61}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{62}Zn、^{63}Zn、^{69}Zn、^{69m}Zn、^{71m}Zn、^{72}Zn、^{65}Ga、^{66}Ga、^{67}Ga、^{68}Ga、^{70}Ga、^{72}Ga、^{73}Ga、^{66}Ge、^{67}Ge、^{69}Ge、^{71}Ge、^{75}Ge、^{77}Ge、^{78}Ge、^{69}As、^{70}As、^{71}As、^{72}As、^{74}As、^{76}

^{As}、^{77}As、^{78}As、^{70}Se、^{72}Se、^{73}Se、^{73m}Se、^{81}Se、^{81m}Se、^{83}Se、^{74}Br、^{74m}Br、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{80}Br、^{80m}Br、^{82}Br、^{83}Br、^{84}Br、^{74}Kr、^{76}Kr、^{77}Kr、^{79}Kr、^{85}Kr、^{87}Kr、^{88}Kr、^{78}Rb、^{79}Rb、^{81}Rb、^{82}Rb、^{84}Rb、^{84m}Rb、^{86}Rb、^{88}Rb、^{89}Rb、^{80}Sr、^{81}Sr、^{82}Sr、^{83}Sr、^{85m}Sr、^{87}Sr、^{91}Sr、^{92}Sr、^{84}Y、^{85}Y、^{85m}Y、^{86}Y、^{86m}Y、^{87}Y、^{87m}Y、^{90}Y、^{90m}Y、^{91m}Y、^{92}Y、^{93}Y、^{94}Y、^{95}Y、^{86}Zr、^{87}Zr、^{89}Zr、^{97}Zr、^{88}Nb、^{89}Nb、^{89m}Nb、^{90}Nb、^{92}Nb、^{95}Nb、^{95m}Nb、^{96}Nb、^{97}Nb、^{98m}Nb、^{101}Mo、^{102}Mo、^{90}Mo、^{91}Mo、^{93m}Mo、^{99}Mo、^{101}Tc、^{104}Tc、^{93}Tc、^{93m}Tc、^{94}Tc、^{94m}Tc、^{95}Tc、^{96}Tc、^{99m}Tc、^{103}Ru、^{105}Ru、^{94}Ru、^{95}Ru、^{97}Ru、^{100}Rh、^{101m}Rh、^{105}Rh、^{106m}Rh、^{107}Rh、^{97}Rh、^{97m}Rh、^{99}Rh、^{99m}Rh、^{100}Pd、^{101}Pd、^{103}Pd、^{109}Pd、^{111}Pd、^{111m}Pd、^{112}Pd、^{98}Pd、^{99}Pd、^{101}Ag、^{103}Ag、^{104}Ag、^{104m}Ag、^{105}Ag、^{106}Ag、^{106m}Ag、^{111}Ag、^{112}Ag、^{113}Ag、^{115}Ag、^{104}Cd、^{105}Cd、^{107}Cd、^{111}Cd、^{115}Cd、^{115m}Cd、^{117}Cd、^{117m}Cd、^{118}Cd、^{107}In、^{108m}In、^{109}In、^{110}In、^{110m}In、^{111}In、^{112}In、^{113}In、^{114m}In、^{115m}In、^{116m}In、^{117}In、^{117m}In、^{119m}In、^{108}Sn、^{109}Sn、^{110}Sn、^{111}Sn、^{117}Sn、^{121}Sn、^{123m}Sn、^{125}Sn、^{127}Sn、^{128}Sn、^{115}Sb、^{116}Sb、^{116m}Sb、^{117}Sb、^{118m}Sb、^{119}Sb、^{120}Sb、^{120m}Sb、^{122}Sb、^{126}Sb、^{126m}Sb、^{127}Sb、^{128}Sb、^{128m}Sb、^{129}Sb、^{129m}Sb、^{130}Sb、^{131}Sb、^{114}Te、^{116}Te、^{117}Te、^{118}Te、^{119}Te、^{119m}Te、^{121}Te、^{127}Te、^{129}Te、^{129m}Te、^{131}Te、^{131m}Te、^{132}Te、^{133}Te、^{133m}Te、^{134}Te、^{118}I、^{119}I、^{120}I、^{120m}I、^{121}I、^{123}I、^{124}I、^{126}I、^{128}I、^{130}I、^{131}I、^{132}I、^{132m}I、^{133}I、^{134}I、^{135}I、^{120}Xe、^{121}Xe、^{122}Xe、^{123}Xe、^{125}Xe、^{127}Xe、^{133}Xe、^{133m}Xe、^{135}Xe、^{135m}Xe、^{138}Xe、^{125}Cs、^{127}Cs、^{129}Cs、^{130}Cs、^{131}Cs、^{132}Cs、^{134}Cs、^{135}Cs、^{136}Cs、^{138}Cs、^{124}Ba、^{126}Ba、^{127}Ba、^{128}Ba、^{129}Ba、^{129m}Ba、^{131}Ba、^{131m}Ba、^{133}Ba、^{135}Ba、^{139}Ba、^{140}Ba、^{141}Ba、^{142}Ba、^{129}La、^{131}La、^{132}La、^{133}La、^{135}La、^{140}La、^{141}La、^{142}La、^{143}La、^{130}Ce、^{132}Ce、^{133}Ce、^{133m}Ce、^{134}Ce、^{135}Ce、^{137}Ce、^{137m}Ce、^{141}Ce、^{143}Ce、^{146}Ce、^{134}Pr、^{134m}Pr、^{136}Pr、^{137}Pr、^{138m}Pr、^{139}Pr、^{142}Pr、^{143}Pr、^{144}Pr、^{145}Pr、^{146}Pr、^{147}Pr、^{135}Nd、^{136}Nd、^{137}Nd、^{138}Nd、^{139}Nd、^{139m}Nd、^{140}Nd、^{141}Nd、^{147}Nd、^{149}Nd、^{151}Nd、^{152}Nd、^{141}Pm、^{148}Pm、^{148m}Pm、^{149}Pm、^{150}Pm、^{151}Pm、^{140}Sm、^{141}Sm、^{141m}Sm、^{142}Sm、^{153}Sm、^{155}Sm、^{156}Sm、^{145}Eu、^{146}Eu、^{147}Eu、^{150}Eu、^{152m}Eu、^{154}Eu、^{156}Eu、^{157}Eu、^{158}Eu、^{159}Eu、^{145}Gd、^{146}Gd、^{147}Gd、^{149}Gd、^{159}Gd、^{147}Tb、^{148}Tb、^{149}Tb、^{150}Tb、^{151}Tb、^{152}Tb、^{153}Tb、^{154}Tb、^{154m}Tb、^{155}Tb、^{156}Tb、^{156m}Tb、^{161}Tb、^{163}Tb、^{151}Dy、^{152}Dy、^{153}Dy、^{155}Dy、^{157}Dy、^{165}Dy、^{166}Dy、^{154}Ho、^{155}Ho、^{156}Ho、^{157}Ho、^{158m}Ho、^{159}Ho、^{161}Ho、^{162}Ho、^{162m}Ho、^{164}Ho、^{164m}Ho、^{166}Ho、^{167}Ho、^{156}Er、^{157}Er、^{158}Er、^{159}Er、^{160}Er、^{161}Er、^{163}Er、^{165}Er、^{169}Er、^{171}Er、^{172}Er、^{161}Tm、^{162}Tm、^{163}Tm、^{165}Tm、^{166}Tm、^{167}Tm、^{172}Tm、^{173}Tm、^{175}Tm、^{162}Yb、^{163}Yb、^{164}Yb、^{166}Yb、^{167}Yb、^{169}Yb、^{175}Yb、^{177}Yb、^{178}Yb、^{167}Lu、^{169}Lu、^{170}Lu、^{171}Lu、^{172}Lu、^{176m}Lu、^{177}Lu、^{178}Lu、^{178m}Lu、^{179}Lu、^{168}Hf、^{170}Hf、^{173}Hf、^{177m}Hf、^{179m}Hf、^{180m}Hf、^{181}Hf、^{182m}Hf、^{183}Hf、^{184}Hf、^{172}Ta、^{173}Ta、^{174}Ta、^{175}Ta、^{176}Ta、^{177}Ta、^{178}Ta、^{180}Ta、^{182m}Ta、^{183}Ta、^{184}Ta、^{185}Ta、^{186}Ta、^{174}W、^{175}W、^{177}W、^{178}W、^{179}W、^{187}W、^{190}W、^{177}Re、^{178}Re、^{179}Re、^{181}Re、^{182}Re、^{182m}Re、^{184}Re、^{186}Re、^{188}Re、^{188m}Re、^{189}Re、^{190m}Re、^{180}Os、^{181}Os、^{182}Os、^{183}Os、^{183m}Os、^{191}Os、^{193}Os、^{196}Os、^{182}Ir、^{183}Ir、^{184}Ir、^{185}Ir、^{186}Ir、^{186m}Ir、^{187}Ir、^{188}Ir、^{189}Ir、^{190}Ir、^{194}Ir、^{195}Ir、^{195m}Ir、^{196m}Ir、^{184}Pt、^{186}Pt、^{187}Pt、^{188}Pt、^{189}Pt、^{191}Pt、^{195}Pt、^{197}Pt、^{197m}Pt、^{199}Pt、^{200}Pt、^{202}Pt、^{186}Au、^{190}Au、^{191}Au、^{192}Au、^{193}Au、^{194}Au、^{196}Au、^{196m}Au、^{198}Au、^{198m}Au、^{199}Au、^{200}Au、^{200m}Au、^{190}Hg、^{191}Hg、^{192}Hg、^{193}Hg、^{195}Hg、^{195m}Hg、^{197}Hg、^{197m}Hg

、^{199}Hg、
^{203}Hg、^{194}Tl、^{194m}Tl、^{195}Tl、^{196}Tl、^{196m}Tl、^{197}Tl、^{198}Tl、^{198m}Tl、^{199}Tl、^{200}Tl、^{201}Tl、^{202}Tl、^{194}Pb、^{195}Pb、^{196}Pb、^{197m}Pb、^{198}Pb、^{199}Pb、^{199m}Pb、^{200}Pb、^{201}Pb、^{202m}Pb、^{203}Pb、^{204}Pb、^{209}Pb、^{211}Pb、^{212}Pb、^{214}Pb、^{200}Bi、^{200m}Bi、^{201}Bi、^{202}Bi、^{203}Bi、^{204}Bi、^{205}Bi、^{206}Bi、^{210}Bi、^{212}Bi、^{212m}Bi、^{213}Bi、^{214}Bi、^{200}Po、^{201}Po、^{202}Po、^{203}Po、^{204}Po、^{205}Po、^{206}Po、^{207}Po、^{205}At、^{206}At、^{207}At、^{208}At、^{209}At、^{210}At、^{211}At、^{208}Rn、^{209}Rn、^{210}Rn、^{211}Rn、^{212}Rn、^{221}Rn、^{222}Rn、^{223}Rn、^{212}Fr、^{222}Fr、^{223}Fr、^{223}Ra、^{224}Ra、^{225}Ra、^{227}Ra、^{230}Ra、^{224}Ac、^{225}Ac、^{226}Ac、^{228}Ac、^{229}Ac、^{226}Th、^{227}Th、^{231}Th、^{233}Th、^{234}Th、^{236}Th、^{227}Pa、^{228}Pa、^{229}Pa、^{230}Pa、^{232}Pa、^{233}Pa、^{234}Pa、^{235}Pa、^{229}U、^{230}U、^{231}U、^{237}U、^{239}U、^{240}U、^{242}U、^{231}Np、^{232}Np、^{233}Np、^{234}Np、^{236m}Np、^{238}Np、^{239}Np、^{240}Np、^{241}Np、^{232}Pu、^{235}Pu、^{237}Pu、^{243}Pu、^{245}Pu、^{246}Pu、^{235}Am、^{237}Am、^{238}Am、^{239}Am、^{240}Am、^{242}Am、^{244}Am、^{244m}Am、^{245}Am、^{246}Am、^{246m}Am、^{247}Am、^{239}Cm、^{240}Cm、^{241}Cm、^{251}Cm、^{245}Bk、^{246}Bk、^{248}Bk、^{250}Bk、^{251}Bk、^{244}Cf、^{245}Cf、^{246}Cf、^{247}Cf、^{253}Cf、^{255}Cf、^{249}Es、^{250}Es、^{250m}Es、^{251}Es、^{253}Es、^{254m}Es、^{255}Es、^{256m}Es、^{250}Fm、^{251}Fm、^{252}Fm、^{254}Fm、^{255}Fm、^{255}Md、^{256}Md、^{257}Md、^{259}No。それらの特性は、例えばNuclear Data Sheets(Elsevier、Amsterdam、NL)により詳細に記載される。

【０４１８】

本発明の一実施形態では、放射性核種は診断に使用される。好ましくは、放射性同位体は、^{43}Sc、^{44}Sc、^{51}Mn、^{52}Mn、^{64}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{86}Y、^{89}Zr、^{94m}Tc、^{99m}Tc、^{111}In、^{152}Tb、^{155}Tb、^{177}Lu、^{201}Tl、^{203}Pb、^{18}F、^{76}Br、^{77}Br、149Tb、^{123}I、^{124}I、及び^{125}Iを含む群から選択されるが、それらに限定されるわけではない。より好ましくは、放射性核種は、^{43}Sc、^{44}Sc、^{64}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{86}Y、^{89}Zr、^{111}In、^{152}Tb、^{155}Tb、及び^{203}Pbを含む群から選択される。更により好ましくは、放射性核種は、^{64}Cu、^{68}Ga、^{111}In、及び^{203}Pbである。しかしながら、前記放射性核種の使用は、診断目的に限定されないが、本発明の化合物にコンジュゲートされた場合、療法及び治療診断法におけるそれらの使用を包含することも当業者によって認められるであろう。

【０４１９】

本発明の一実施形態では、放射性核種は療法に使用される。好ましくは、放射性同位体は、^{47}Sc、^{67}Cu、^{89}Sr、^{90}Y、^{111}In、^{153}Sm、^{149}Tb、^{161}Tb、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac、^{226}Th、^{227}Th、^{131}I、及び^{211}Atを含む群から選択される。より好ましくは、放射性同位体は、^{47}Sc、^{67}Cu、^{90}Y、^{177}Lu、^{212}Pb、^{213}Bi、^{225}Ac、及び^{227}Thを含む群から選択される。更により好ましくは、放射性核種は、^{90}Y、^{177}Lu、^{212}Pb、^{225}Ac、及び^{227}Thを含む群から選択される。しかしながら、前記放射性核種の使用は、治療目的に限定されないが、本発明の化合物にコンジュゲートされた場合、診断及び治療診断法におけるそれらの使用を包含することも当業者によって認められるであろう。

【０４２０】

疾患の診断及び/又は療法を含めた、本発明の実践において原理上有用で且つ/又は適切なキレート剤は、当業者に公知である。多種多様なそれぞれのキレート剤が利用可能であり、例えば、Banerjeeら(Banerjeeら、Dalton Trans、2005、24: 3886頁)、及びその中の参考文献(Priceら、Chem Soc Rev、2014、43: 260頁;Wadasら、Chem Rev、2010、110: 2858頁)によって総説されている。そのようなキレート剤は、米国特許第5,367,080 A号、米国特許第5,364,613 A号、米国特許第5,021,556 A号、米国特許第5,075,099 A号、及び米国特許第5,886,142 A号に開示される直鎖状、環状、大環状、テトラピリジン、N3S、N2S2、及びN4キレート剤を含むが、それらに限定されるわけではない。

【０４２１】

代表的なキレート剤及びそれらの誘導体は、AAZTA、BAT、CDTA、DTA、DTPA、CY-DTA、DTCBP、CTA、サイクラム、サイクレン、TETA、サルコファジン、CPTA、TEAMA、DO3A、DO2A、TRITA、DATA、DFO、DATA(M)、DATA(P)、DATA(Ph)、DATA(PPh)、DEDPA、H4octapa、H2dedpa、H5decapa、H2azapa、H2CHX-DEDPA、DFO-Chx-MAL、DFO-p-SCN、DFO-1AC、DFO-BAC、p-SCN-Bn-DFO、DFO-pPhe-NCS、DFO-HOPO、DFC、ジホスフィン、DOTA、DOTAGA、DOTA-MFCO、DOTAM-モノ-酸(DOTAM-mono-acid)、ニトロ-DOTA、ニトロ-PA-DOTA、p-NCS-Bz-DOTA、PA-DOTA、DOTA-NCS、DOTA-NHS、CB-DO2A、PCTA、p-NH_2-Bn-PCTA、p-SCN-Bn-PCTA、p-SCN-Bn-DOTA、DOTMA、NB-DOTA、H4NB-DOTA、H4TCE-DOTA、HOPO、2,3-HOPO、3,4,3-(Li-1,2-HOPO)、TREN(Me-3,2-HOPO)、TCE-DOTA、DOTP、DOXP、p-NCS-DOTA、p-NCS-TRITA、TRITA、TETA、3p-C-DEPA、3p-C-DEPA-NCS、p-NH2-BN-OXO-DO3A、p-SCN-BN-TCMC、TCMC、4-アミノブチル-DOTA、アジド-モノ-アミド-DOTA、BCN-DOTA、ブチン-DOTA、BCN-DOTA-GA、DOA3P、DO2a2p、DO2A(trans-H2do2a)、H2DO2A、H2ODO2A、DO3A、DO3A-チオール、DO3AM-酢酸、DO2AP、CB-DO2A、C3B-DO2A、HP-DO3A、DOTA-NHS-エステル、マレイミド-DOTA-GA、マレイミド-モノ-アミド(aminde)-DOTA、マレイミド-DOTA、NH_2-DOTA-GA、NH_2-PEG4-DOTA-GA、GA、p-NH_2-Bn-DOTA、p-NO_2-Bn-DOTA、p-SCN-Bn-DOTA、p-SCN-Bz-DOTA、TA-DOTA、TA-DOTA-GA、OTTA、DOXP、TSC、DTC、DTCBP、PTSM、ATSM、H2ATSM、H2PTSM、Dp44mT、DpC、Bp44mT、QT、ハイブリッドチオセミカルバゾン-ベンゾチアゾール、チオセミカルバゾン-スチリルピリジン四座配位子H_2L^{2-4}、HBED、HBED-CC、dmHBED、dmEHPG、HBED-nn、SHBED、Br-Me2HBED、BPCA、HEHA、BF-HEHA、デフェリプロン、THP、HYNIC(2-ヒドラジノニコチンアミド)、NHS-HYNIC、HYNIC-Kp-DPPB、HYNIC-Ko-DPPB、(HYNIC)(トリシン)2、(HYNIC)(EDDA)Cl、p-EDDHA、AIM、AIM A、IAM B、MAMA、MAMA-DGal、MAMA-MGal、MAMA-DA、MAMA-HAD、マクロパ(macropa)、マクロパキン(macropaquin)、マクロキン(macroquin)-SO_3、NxS4-x、N2S2、N3S、N4、MAG3B、NOTA、NODAGA、SCN-Bz-NOTA-R、NOT-P(NOTMP)、MA-NOTMP、NOTAM、p-NCS-NOTA、TACN、TACN-TM、NETA、NETA-モノアミン、p-SCN-PhPr-NE3TA、C-NE3TA-NCS、C-NETA-NCS、3p-C-NETA、NODASA、NOPO、NODA、NO2A、N-ベンジル-NODA、C-NOTA、BCNOT-モノアミン、マレイミド-モノ-アミド-NOTA、NO2A-アジド、NO2A-ブチン、NO2AP、NO3AP、N-NOTA、オキソ-DO3A、p-NH_2-Bn-NOTA、p-NH_2-Bn-オキソ-DO3A、p-NO_2-Bn-サイクレン、p-SCN-Bn-NOTA、p-SCN-Bn-オキソ-DO3A、TRAP、PEPA、BF-PEPA、pycup、pycup2A、pycup1A1Bn、pycup2Bn、SarAr-R、DiAmSar、AmBaSar-R、siamSar、Sar、Tachpyr、tachpyr-(6-Me)、TAM A、TAM B、TAME、TAME-Hex、THP-Ph-NCS、THP-NCS、THP-TATE、NTP、H3THP、THPN、CB-TE2A、PCB-TE1A1P、TETA-NHS、CPTA、CPTA-NHS、CB-TE1K1P、CB-TE2A、TE2A、H2CB-TE2A、TE2P、CB-TE2P、MM-TE2A、DM-TE2A、2C-TETA、6C-TETA、BAT、BAT-6、NHS-BATエステル、SSBAT、SCN-CHX-A-DTPA-P、SCN-TETA、TMT-アミン、p-BZ-HTCPP、DCMC、DEPA、H2ATSM、PCBA、PIHを含むがそれらに限定されるわけではなく、

2,3-HOPOは、3-ヒドロキシピリジン-2-オンを表し、

2C-TETAは、[4,8,11-トリス-カルボキシメチル-12-(4-イソチオシアナト-ベンジル)-1,4,8,11テトラアザ-シクロテトラデカ-1-イル]-酢酸を表し、

3p-C-DEPAは、2-[(カルボキシメチル)][5-(4-ニトロフェニル-1-[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]ペンタン-2-イル)アミノ]酢酸を表し、

3p-C-DEPA-NCSは、2-[(カルボキシメチル)][5-(4-チオシアナトフェニル-1-[4,7,1

0-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]ペンタン-2-イル)アミノ]酢酸を表し、
3p-C-NE3TA-NCSは、{4-[2-(ビス-カルボキシメチルアミノ)-5-(4-イソチオシアナトフェニル)ペンチル]-7-カルボキシメチル[1,4,7]トリアゾナン-1-イル}酢酸を表し、
3p-C-NETAは、{4-[2-(ビス-カルボキシメチルアミノ)-5-(4-ニトロフェニル)ペンチル]-7-カルボキシメチル[1,4,7]トリアゾナン-1-イル}酢酸を表し、
4-アミノブチル-DOTAは、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリス(酢酸)-10-(4-アミノブチル)アセトアミドを表し、
$^{99m}Tc(CO)_3$-キレート剤は、テクネチウムトリカルボニル断片と安定な錯体を形成し得る二座又は三座キレート剤を表し、
AAZTAは、6-アミノ-6-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-N,N',N'',N'''-四酢酸を表し、
AmBaSarは、4-((8-アミノ-3,6,10,13,16,19-ヘキサアザビシクロ[6.6.6]イコサン-1-イルアミノ)メチル)安息香酸を表し、
ATSMは、ジアセチル-ビス(N4-メチルチオセミカルバゾン)を表し、
アジド-モノ-アミド-DOTAは、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリス(酢酸)-10-(アジドプロピルエチルアセトアミド)を表し、
BATは、3,15,27-トリアミノ-7,19,31-トリヒドロキシ-10,22,34-トリメチル-1,13,25-トリオキサ-7,19,31-トリアザ-シクロヘキサトリアコンタ-9,21,33-トリエン-2,8,14,20,26,32-ヘキサオンを表し、
BCN-DOTA-GAは、2,2',2''-(10-(4-((2-((((1R,8S,9s)-ビシクロ[6.1.0]ノン-4-イン-9-イルメトキシ)カルボニル)アミノ)エチル)アミノ)-1-カルボキシ-4-オキソブチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリイル)三酢酸を表し、
BF-HEHAは、3-(4-イソチオシアナトベンジル(isothicyanatobenzyl))-1,2,7,10,13-ヘキサアザシクロオクタデカン-1,4,7,10,13,16-六酢酸を表し、
BF-PEPAは、2-(4-チオシアナトベンゾイル)-1,4,7,10,13-ペンタアザシクロペンタデカン-N,N',N'',N''',N''''-五酢酸を表し、
Bp44mTは、2-ベンゾイルピリジン-4,4-ジメチル-3-チオセミカルバゾンを表し、
BPCAは、ビピリジン-キレート剤を表し、
Br-Me2HBEDは、N-(2-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンジル)-Ar'-(2-ヒドロキシ-5-(ブロモアセトアミド)ベンジル)エチレンジアミン-N,-N'-二酢酸を表し、
ブチン-DOTAは、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリス(酢酸)-10-(3-ブチニルアセトアミド)を表し、
CB-DO2Aは、4,10-ビス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザビシクロ[5.5.2]テトラデカンを表し、
CB-TE1A1Pは、(1,8-ジアミノ-3,6,10,13,16,19-ヘキサアザビシクロ[6.6.6]イコサン)を表し、
CB-TE1K1Pは、6-アミノ-2-(11-ホスホノメチル-1,4,8,11-テトラアザ-ビシクロ[6.6.2]ヘキサデカ-4-イル)-ヘキサン酸を表し、
CB-TE2Aは、4,11-ビス-(カルボキシメチル)-1,4,8,11-テトラアザビシクロ[6.6.2]-ヘキサデカンを表し、
CB-TE2Pは、1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1,8-ジ(メタンホスホン酸)を表し、
CDTAは、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン-N,N,N',N'-四酢酸を表し、
CHX-A''-DTPAは、[(2-{[2-(ビス-カルボキシメチル-アミノ)-シクロヘキシル]-カルボキシメチル-アミノ}-エチル)-カルボキシメチル-アミノ]-酢酸を表し、
C-NOTAは、[4,7-ビス-カルボキシメチル-2-(4-ニトロ-ベンジル)-[1,4,7]トリアゾナン-1-イル]-酢酸を表し、
CPTAは、4-((1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イル)メチル)安息香酸を表し、

サイクラムは、1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンを表し、
サイクレンは、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンを表し、
CY-DTAは、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン-N,N,N',N'-四酢酸、一水和物を表し、
DATAは、[4-カルボキシメチル-6-(カルボキシメチル-メチル-アミノ)-6-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル]-酢酸を表し、
DCMCは、1,7-ビス(カルバモイルメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン(tetraazacyclodocane)を表し、
デフェリプロン(DMHP、CP20、L1とも呼ばれる)は、3-ヒドロキシ-1,2-ジメチル-4(1H)-ピリドンを表し、
DEPAは、7-[2-(ビス-カルボキシメチルアミノ)-エチル]-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-1-イル-酢酸を表し、
DEPAは、ジエチレントリアミン五酢酸を表し、
DFOは、デスフェラール又はデスフェリオキサミン型のキレート剤の群を表し、非限定的な例の化学名は、N-[5-({3-[5-(アセチル-ヒドロキシ-アミノ)-ペンチルカルバモイル]-プロピオニル}-ヒドロキシ-アミノ)-ペンチル]-N'-(5-アミノ-ペンチル)-N'-ヒドロキシ-スクシンアミドであり、
DFO-BACは、ブロモアセチル-デスフェリオキサミンを表し、
DFO-HOPOは、N1-ヒドロキシ-N1-(5-(4-(ヒドロキシ(5-(1-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド)ペンチル)アミノ)-4-オキソブタンアミド)ペンチル)-N4-(5-(Nヒドロキシアセトアミド)ペンチル)スクシンアミドを表し、
DFO-pPhe-NCS(=p-SCN-Bn-DFO)は、1-(4-イソチオシアナトフェニル)-3-[6,17-ジヒドロキシ-7,10,18,21-テトラオキソ-27-(N-アセチルヒドロキシルアミノ)-6,11,17,22-テトラアザヘプタエイコシン]チオ尿素を表し、
DiAmSarは、1,8-ジアミノ-3,6,10,13,16,19-ヘキサアザビシクロ[6.6.6]イコサンを表し、
dmEHPGは、N,N-8-エチレン-ビス(o-ヒドロキシフェニルグリシン)ジメチルエステルを表し、
dmHBEDは、N,N*-ビス(o-ヒドロキシベンジル)エチレンジアミン二酢酸を表し、
DM-TE2Aは、1,8-N,N'-ビス-(カルボキシメチル)-4,11-N'',N'''-ビス-(メチル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンを表し、
DO2Aは、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,7-二酢酸を表し、
DO2APは、4-[ホスホリルメチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン(tetrazacyclododecane)-1,7-二酢酸を表し、
DO2a2pは、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,7-ビス(酢酸)-4,10-ビス(メチレンホスホン酸)を表し、
DO3Aは、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸を表し、
DO3AM-酢酸は、2-(4,7,10-トリス(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-イル)酢酸を表し、
DO3APは、7-[ホスホリルメチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,10-三酢酸を表し、
DO3A-チオールは、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリス(酢酸)-10-(2-チオエチル)アセトアミドを表し、
DOTA(テトラキセタンとも呼ばれる)は、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸を表し、
DOTAGAは、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン(tetraazacyclododececane),1-(グルタル酸)-4,7,10-三酢酸を表し、
DOTAM(TCMCとも呼ばれる)は、1,4,7,10-テトラキス[カルバモイルメチル]-1,4,7,10-テトラシクロデカンを表し、
DOTAM-モノ-酸は、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリ(カルバモイルメチル)-10-酢酸を表し、

DOTA-NCSは、[4,7,10-トリス-カルボキシメチル-6-(4-イソチオシアナト-ベンジル)-1,4,7,10テトラアザ-シクロドデカ-1-イル]-酢酸を表し、
DOTA-NHSは、[4,10-ビス-カルボキシメチル-7-(2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルオキシカルボニルメチル)-1,4,7,10テトラアザ-シクロドデカ-1-イル]-酢酸を表し、
DOTA-NHS-エステルは、2,2',2''-(10-(2-((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)-2-オキソエチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリイル)三酢酸を表し、
DOTMAは、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ(メチレンホスホン酸)を表し、
DOTPは、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ(メチレンホスホン酸)を表し、
DOXPは、(ジ-2-ピリジルケトン-4,4-ジメチル-3-チオセミカルバゾンを表し、
Dp44mTは、2-(ジ-2-ピリジニルメチレン)-N,N-ジメチル-ヒドラジンカルボチオアミド、ジ-2-ピリジルケトン-4,4,-ジメチル-3-チオセミカルバゾンを表し、
DpCは、ジ-2-ピリジルケトン-4-シクロヘキシル-4-メチル-3-チオセミカルバゾンを表し、
DTCは、ジエチルジチオカルバメートを表し、
DTPAは、ジエチレントリアミン五酢酸を表し、
EDDAは、エチレンジアミン二酢酸を表し、
FSC(フサリンCとも呼ばれる)は、3,15,27-トリアミノ-7,19,31-トリヒドロキシ-10,22,34-トリメチル-1,13,25-トリオキサ-7,19,31-トリアザ-シクロヘキサトリアコンタ-9,21,33-トリエン-2,8,14,20,26,32-ヘキサオンを表し、
H2ATSMは、1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-(メタンホスホン酸)-8-(メタンカルボン酸)を表し、
H2CB-TE2Aは、4,11-ビス(カルボキシメチル)-1,4,8,11-テトラアザビシクロ[6.6.2]ヘキサデカンを表し、
H2CHX-DEDPAは、N,N'-(6-カルボキシ-2-ピリジルメチル)-N,N'-二酢酸-1,2-ジアミノエタンを表し、
H2dedpaは、1,2-[{6-(カルボキシラト)ピリジン-2-イル}メチルアミノ]エタンを表し、
H2DO2Aは、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,7-二酢酸を表し、
H2ODO2Aは、1-オキサ-4,7,10-トリアザシクロドデカン-4,10-二酢酸を表し、
H2PTSMは、ピルブアルデヒドビス(メチル-チオセミカルバゾン(methy-lthiosemicarbazone))を表し、
H4octapaは、N,N'-(6-カルボキシ-2-ピリジルメチル)-N,N'-二酢酸-1,2-ジアミノエタンを表し、
HBEDは、ビス(2-ヒドロキシベンジル)エチレンジアミン二酢酸を表し、
HBED-CCは、N,N'-ビス[2-ヒドロキシ-5-(カルボキシエチル)ベンジル]エチレンジアミン-N,N'-二酢酸を表し、
HEHAは、1,4,7,10,13,16-ヘキサアザシクロオクタデカン-N,N',N'',N''',N'''',N''''''-六酢酸を表し、
HOPOは、八座ヒドロキシピリジノン型のキレート剤の群を表し、
HP-DO3Aは、2,2',2''-[10-(2-ヒドロキシプロピル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリイル]三酢酸を表し、
HYNICは、6-ヒドラジノ-ニコチン酸を表し、
HYNIC-Ko-DPPBは、N-ε-(2-(ジフェニルホスフィノ)ベンゾイル)-N-α-(6-(2-(2-スルホナトベンズアルデヒド)ヒドラゾノ)ニコチニル)リジンメチルエステルを表し、
HYNIC-Kp-DPPBは、N-ε-(4-(ジフェニルホスフィノ)ベンゾイル)-N-α-(6-(2-(2-スルホナトベンズアルデヒド)ヒドラゾノ)ニコチニル)リジンメチルエステルを表し、
マクロパは、N,N'-ビス[(6-カルボキシ-2-ピリジル)メチル]-4,13-ジアザ-18-クラウンを表し、

MAG3は、(N-ヒドロキシスクシンイミジルS-アセチルメルカプトアセチルトリグリシネート(acetylmercaptoacetyltriglycinate)を表し、
マレイミド-DOTAは、2,2',2''-(10-(1-カルボキシ-4-((2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エチル)アミノ)-4-オキソブチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリイル)三酢酸を表し、
マレイミド-DOTA-GAは、2,2',2''-(10-(1-カルボキシ-4-((2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エチル)アミノ)-4-オキソブチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリイル)三酢酸を表し、
マレイミド-モノ-アミド-NOTAは、1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4-ビス-酢酸-7-マレイミドエチルアセトアミドを表し、
マレイミド-モノ-アミン-DOTAは、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリス-酢酸-10-マレイミドエチルアセトアミドを表し、
MAMAは、モノアミン-モノアミドジチオールを表し、
MAMA-DAは、N-[[[(2-メルカプトエチル)アミノ]カルボニル]メチル]-N-(2-メルカプトエチル)-6-アミノドデカン酸を表し、
MAMA-HAは、N-[[[(2-メルカプトエチル)アミノ]カルボニル]メチル]-N-(2-メルカプトエチル)-6-アミノヘキサン酸を表し、
MAMA-HADは、N-[[[(2-メルカプトエチル)アミノ]カルボニル]メチル]-N-(2-メルカプトエチル)-6-アミノヘキサデカン酸を表し、
MA-NOTMPは、メチルアミノトリアザシクロノナントリメチルホスフィネートを表し、
MM-TE2Aは、1,8-N,N'-ビス-(カルボキシメチル)-4-N''-(メチル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンを表し、
N2S2は、N,N'-ビス-(2-アミノ-エチル)-プロパン-1,3-ジアミンを表し、
N3OAは、4,7,10-トリス(カルバモイルメチル)-,4,7,10-トリアザ-12-クラウン-エーテルを表し、
N3Sは、(スルファニリデンヒドラジニリデン)アザニドを表し、
N4は、N,N'-ビス-(2-アミノ-エチル)-プロパン-1,3-ジアミンを表し、
NB-DOTAは、{4-[2-(ビス-カルボキシメチル-アミノ)-エチル]-7-カルボキシメチル-[1,4,7]トリアゾナン-1-イル}-酢酸を表し、
N-ベンジル-NODAは、1-ベンジル-1,4,7-トリアゾナン-1,4-ジイル)二酢酸を表し、
NE3TAは、{4-カルボキシメチル-7-[2-(カルボキシメチル-アミノ)-エチル]-[1,4,7]トリアゾナン-1-イル}-酢酸を表し、
NETAは、{4-[2-(ビス-カルボキシメチル-アミノ)-エチル]-7-カルボキシメチル-[1,4,7]トリアゾナン-1-イル}-酢酸を表し、
NH2-DOTA-GAは、2,2',2''-(10-(4-((2-アミノエチル)アミノ)-1-カルボキシ-4-オキソブチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリイル)三酢酸を表し、
NH2-PEG4-DOTA-GAは、2,2',2''-(10-(1-アミノ-19-カルボキシ-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザノナデカン-19-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)三酢酸を表し、
NHS-BATエステルは、6-(4'-(4''-カルボキシフェノキシ)ブチル)-2,10-ジメルカプト-2,10-ジメチル-4,8-ジアザウンデカンのN-ヒドロキシスクシンイミドエステルを表し、
NHS-HYNICは、N-ヒドロキシスクシンイミジルヒドラジノニコチン酸塩酸塩を表し、
ニトロ-DOTAは、2-(g-ニトロベンジル)-l,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-N,N',N'',N'''-四酢酸を表し、
ニトロ-PA-DOTAは、a-(2-(g-ニトロフェニル)エチル)-l,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-l-酢酸-4,7,10-トリス(メチル酢)酸を表し、
NO2Aは、1,4,7-トリアザシクロノナン-N,N',N''-三酢酸を表し、
NO2A-アジドは、1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4-ビス(酢酸)-7-(3-アジドプロピルアセトアミド)を表し、
NO2A-ブチンは、1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4-ビス(酢酸)-7-(3-ブチニルアセト

アミド)を表し、
NO2APは、トリアザシクロノナンを表し、
NO3APは、1,4,7-トリアザシクロノナン-N-グルタル酸-N',N''-二酢酸を表し、
NODAは、4,10-ビス(カルバモイルメチル)-4,10-ジアザ-12-クラウン-エーテルを表し、
NODAGAは、1,4,7-トリアザシクロノナン-N-グルタル酸-N',N''-二酢酸を表し、
NODA-MPAAは、1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4-ジアセテート-メチルフェニル酢酸を表し、
NOPOは、3-{[4,7-ビス-(ヒドロキシ-ヒドロキシメチル-ホスフィノイルメチル)-[1,4,7]トリアゾナン-1-イルメチル]-ヒドロキシ-ホスフィノイル}-プロピオン酸を表し、
NOTAは、1,4,7-トリアザシクロノナン三酢酸を表し、
NOTAMは、2,2',2''-(1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4,7-トリイル)トリアセトアミドを表し、
NOTA-NHSは、3-ヒドロキシ-2-オキソピリジンを表し、
NOTA-NHSエステルは、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)酢酸を表し、
NOTPは、1,4,7-トリアザシクロノナン-N,N'N''-トリス(メチレンホスホン)酸)を表し、
NTPは、{4-カルボキシメチル-7-[2-(カルボキシメチル-アミノ)-エチル]-[1,4,7]トリアゾナン-1-イル}-酢酸を表し、
NxS4-x(N4、N2S2、N3S)は、Tc-錯体、とりわけTc(V)-オキソ錯体を安定化する供与体としてN原子(塩基性アミン又は非塩基性アミド)及びチオールを有する四座キレート剤の群を表し、
o,p-EDDHAは、エチレンジアミン-N(o-ヒドロキシフェニル酢酸)-N'(p-ヒドロキシフェニル酢)酸を表し、
OPTTは、9-オキサ-3,6,12,15,21-ペンタアザトリシクロ[15,3,2,1]トリエイコサ-1(21),17,19-トリエン-2,7,11,16-テトラジオンを表し、
OTTAは、1-オキサ-4,7,10-トリアザシクロドデカン-N,N',N''-三酢酸を表し、
オキソ-DO3Aは、1-オキサ-4,7,10-トリアザシクロドデカン-4,7,10-三酢酸を表し、
PA-DOTAは、1,4,7,10-テトラアザ-N-(1-カルボキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロピル)-N',N'',N'''-トリス(酢酸)シクロドデカンを表し、
p-BZ-HTCPPは、3,6,9,15-テトラアザビシクロ[9.3.1]-ペンタデカ-1(15),11,13-トリエン-3,6,9,-三酢酸を表し、
PCBAは、1-[(1,4,7,10,13-ペンタアザシクロペンタデカ-1-イル)メチル]安息香酸を表し、
PCB-TE1A1Pは、2-(11-(ホスホノメチル)-1,4,8,11-テトラアザビシクロ[6.6.3]ヘプタデカン-4-イル)酢酸を表し、
PCTAは、3,6,9,15-テトラアザビシクロ[9.3.1]-ペンタデカ-1(15),11,13-トリエン-3,6,9,-三酢酸を表し、
PEPAは、1,4,7,10,13-ペンタアザシクロペンタデカン-N,N',N'',N''',N''''-五酢酸を表し、
PIHは、ピリドキサールイソニコチノイルヒドラゾンを表し、
p-NCS-Bz-DFOは、N1-ヒドロキシ-N1-(5-(4-(ヒドロキシ(5-(3-(4-チオシアナトベンゾイル)チオウレイド)ペンチル)アミノ)-4-オキソブタンアミド)ペンチル)-N4-(5-(N-ヒドロキシアセトアミド)ペンチル)スクシンアミドを表し、
p-NCS-Bz-DOTAは、S-2-(4-チオシアナトベンゾイル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン四酢酸を表し、
p-NH_2-Bn-DOTAは、S-2-(4-アミノベンジル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン四酢酸を表し、
p-NH2-Bn-NOTAは、2-S-(4-アミノベンジル)-1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4,7-三酢酸を表し、

p-NH_2-Bn-オキソ-DO3Aは、1-オキサ-4,7,10-テトラアザシクロドデカン-5-S-(4-アミノベンジル)-4,7,10-三酢酸を表し、
p-NH2-Bn-PCTAは、3,6,9,15-テトラアザビシクロ[9.3.1]ペンタデカ-1(15),11,13-トリエン-4-S-(4-アミノベンジル)-3,6,9-三酢酸を表し、
p-NO2-Bn-サイクレンは、S-2-(4-ニトロベンジル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンを表し、
p-NO2-Bn-DOTAは、S-2-(4-ニトロベンジル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン四酢酸を表し、
p-SCN-Bn-DFOは、N1-ヒドロキシ-N1-(5-(4-(ヒドロキシ(5-(3-(4-イソチオシアナトフェニル)チオウレイド)ペンチル)アミノ)-4-オキソブタンアミド)ペンチル)-N4-(5-(N-ヒドロキシアセトアミド)ペンチル)スクシンアミドを表し、
p-SCN-Bn-DOTAは、S-2-(4-イソチオシアナトベンジル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン四酢酸を表し、
p-SCN-Bn-NOTAは、2-S-(4-イソチオシアナトベンジル)-1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4,7-三酢酸を表し、
p-SCN-Bn-オキソ-DO3Aは、1-オキサ-4,7,10-テトラアザシクロドデカン-5-S-(4-イソチオシアナトベンジル(isothiocyanatoobenzyl))-4,7,10-三酢酸を表し、
p-SCN-Bn-PCTAは、3,6,9,15-テトラアザビシクロ[9.3.1]ペンタデカ-1(15),11,13-トリエン-4-S-(4-イソチオシアナトベンジル)-3,6,9-三酢酸を表し、
p-SCN-BN-TCMCは、S-2-(4-イソチオシアナトベンジル)-1,4,7,10-テトラアザ-1,4,7,10-テトラ(2-カルバモイルメチル)シクロドデカンを表し、
p-SCN-Bz-DOTAは、S-2-(4-イソチオシアナトベンゾイル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン四酢酸を表し、
p-SCN-Bz-NOTAは、2-S-(4-イソチオシアナトベンゾイル)-1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4,7-三酢酸を表し、
p-SCN-PhPr-NE3TAは、2,2'-(7-(2-((カルボキシメチル)(3-(4-イソチオシアナトフェニル)プロピル)アミノ)エチル)-1,4,7-トリアゾナン-1,4-ジイル)二酢酸を表し、
PTSMは、ピルブアルデヒドビス(N(4)-メチルチオセミカルバゾン)を表し、
pycupは、1,8-(2,6-ピリジンジメチレン)-1,4,8,11-テトラアザシクロ-テトラデカンを表し、
pycup2Bnは、N1-ヒドロキシ-N1-(5-(4-(ヒドロキシ(5-(3-(4-イソチオシアナトフェニル)チオウレイド)ペンチル)アミノ)-4-オキソブタンアミド)ペンチル)-N4-(5-(N-ヒドロキシアセトアミド)ペンチル)スクシンアミドを表し、
Sar(サルコファジンとも呼ばれる)は、3,6,10,13,16,19-ヘキサアザビシクロ[6.6.6]イコサンを表し、
SarArは、(1-N-(4-アミノベンジル)-3,6,10,13,16,19-ヘキサアザビシクロ[6.6.6]エイコサン-1,8-ジアミン)を表し、
SCN-CHX-A-DTPA-Pは、[(R)-2-アミノ-3-(4-イソチオシアナトフェニル)プロピル]-trans-(S,S)-シクロヘキサン-1,2-ジアミン-五酢酸を表し、
SCN-TETAは、6-[p-(イソチオシアナト)ベンジル]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1,4,8,11-四酢酸を表し、
SHBEDは、3,6,10,13,16,19-ヘキサアザビシクロ(6,6,6)イコサンを表し、
Tachpyrは、(N,N'N''-トリス(2-ピリジルメチル)-cis,cis-1,3,5-トリアミノシクロヘキサン)を表し、
tachpyr-(5-Me)は、1,3,5-cis,cis,-トリアミノシクロヘキサン-N,N',N''-トリ-(5-メチル-2-メチルピリジンイミン)を表し、
TACNは、1,4,7-トリアザシクロノナンを表し、
TACN-TMは、1,4,7-トリス(2-メルカプトエチル)-1,4,7-トリアザシクロノナンを表し、
TA-DOTAは、2,2',2''-(10-(2-((2-(5-(1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタンアミド)エチ

ル)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)三酢酸を表し、
TA-DOTA-GAは、1,1,1-トリス(アミノメチル)エタンを表し、
TAM Aは、メチル-(2-メチル-3-メチルアミノ-2-メチルアミノメチル-プロピル)-アミンを表し、
TAMEは、1,1,1-トリス-(アミノメチル)エタンを表し、
TAME-Hexは、(1,8-N,N'-ビス(カルボキシメチル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンを表し、
TBPDは、3,6,9,15-テトラアザビシクロ[9.3.1]ペンタデカ-1(15),11,13-トリエン-2,10-ジオンを表し、
TCMCは、1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1,4,8,11-四酢酸を表し、
TE2Aは、[4,8-ビス-カルボキシメチル-11-(2,5-ジオキソ-3-スルホ-ピロリジン-1-イルオキシカルボニルメチル)-1,4,8,11テトラアザ-シクロテトラデカ-1-イル]-酢酸を表し、
TEAMAは、6-(p-ブロモアセトアミドベンジル)-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1,4,8,11-四酢酸を表し、
TETAは、1,4,8,11-テトラアザシクロドデカン-1,4,8,11-四酢酸を表し、
TETAMは、2,2',2'',2'''-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1,4,8,11-テトライル)テトラアセトアミドを表し、
THPは、六座トリス(3,4-ヒドロキシピリジノン)を表し、
THPNは、1,3-プロパンジアミン-N,N,N',N'-テトラキス[(2-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1,6-ジメチル-4(1H)-ピリジノン)アセトアミド]を表し、
THP-TATEは、3,3',3''-(((1,4,7トリアゾナン-1,4,7-トリイル)トリス(メチレン))トリス(ヒドロキシホスホリル))トリプロパン酸を表し、
TRAPは、3-({4,7-ビス-[(2-カルボキシ-エチル)-ヒドロキシ-ホスフィノイルメチル]-[1,4,7]トリアゾナン-1-イルメチル}-ヒドロキシ-ホスフィノイル)-プロピオン酸を表し、
トリアピンは、ジピリジルチオセミカルバゾンを表し、
トリシンは、ピコリルアミン二酢酸を表し、
TRITAは、2,2',2'',2'''-(1,4,7,10-テトラアザシクロトリデカン-1,4,7,10-テトライル)四酢酸を表し、
TRITRAMは、2,2',2''-(1,4,7,10-テトラアザシクロトリデカン-1,4,7-トリイル)トリアセトアミドを表す。

【0422】

HYNIC、DTPA、EDTA、DOTA、TETA、ビスアミノビスチオール(BAT)ベースのキレート剤は、米国特許第5,720,934号に開示され;デスフェリオキサミン(DFO)は、Douliasら(Douliasら、Free Radic Biol Med、2003、35: 719頁)に開示され、テトラピリジン、並びにN3S、N2S2、及びN4キレート剤は、米国特許第5,367,080 A号、米国特許第5,364,613 A号、米国特許第5,021,556 A号、米国特許第5,075,099 A号、米国特許第5,886,142 A号に開示され、参考文献のすべては、参照によりそれらの全体として本明細書に含まれる。6-アミノ-6-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-N,N',N'',N'''-四酢酸(AAZTA)は、Pfisterら(Pfisterら、EJNMMI Res、2015、5: 74)に開示され、デフェリプロン、1,2-ジメチル-3,4-ヒドロキシピリジノン、及び六座トリス(3,4-ヒドロキシピリジノン)(THP)は、Cusnirら(Cusnirら、Int J Mol Sci、2017、18)に開示され、モノアミン-モノアミドジチオール(MAMA)-ベースのキレート剤は、Demoinら(Demoinら、Nucl Med Biol、2016、43: 802頁)に開示され、マクロパ及び類似体は、Thieleら(Thieleら、Angew Chem Int Ed Engl、2017、56: 14712頁)に開示され、1,4,7,10,13,16-ヘキサアザシクロヘキサデカン-N,N',N'',N''',N'''',N'''''-六酢酸(HEHA)及びPEPA類似体は、Price及びOrvig(Priceら、Chem Soc Rev、2014、43: 260頁)に開示され、pycup及び類似体は、Borosら(Borosら、Mol Pharm、2014、11: 617頁)に開示され、N,N-ビス(2-ヒドロキシベンジル)エチ

レンジアミン-N,N-二酢酸(HBED)、1,4,7,10-テトラキス(カルバモイルメチル)-l,4,7,10-テトラアザシクロドデカン(TCM)、2-[(カルボキシメチル)]-[5-(4-ニトロフェニル-1-[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]ペンタン-2-イル)-アミノ]酢酸(3p-C-DEPA)、CB-TE2A、TE2A、TE1A1P、DiAmSar、1-N-(4-アミノベンジル)-3,6,10,13,16,19-ヘキサアザビシクロ[6.6.6]-エイコサン-1,8-ジアミン(SarAr)、NETA、トリス(2-メルカプトエチル)-1,4,7-トリアザシクロノナン(TACN-TM)、{4-[2-(ビス-カルボキシメチル-アミノ)-エチル]-7-カルボキシメチル-[1,4,7]トリアゾナン-1-イル}-酢酸(NETA)、ジエチレントリアミン五酢酸(DTP)、3-({4,7-ビス-[(2-カルボキシ-エチル)-ヒドロキシ-ホスフィノイルメチル]-[1,4,7]トリアゾナン-1-イルメチル}-ヒドロキシ-ホスフィノイル)-プロピオン酸(TRAP)、NOPO、H4octapa、SHBED、BPCA、3,6,9,15-テトラアザビシクロ[9.3.1]-ペンタデカ-1(15),11,13-トリエン-3,6,9,-三酢酸(PCTA)、及び1,4,7,10,13-ペンタアザシクロペンタデカン-N,N',N'',N''',N''''-五酢酸(PEPA)は、Price及びOrvig(Priceら、Chem Soc Rev、2014、43: 260頁)に開示され、1-ヒドロキシ-2-ピリドンリガンド(HOPO)は、Allottら(Allottら、Chem Commun (Camb)、2017、53: 8529頁)に開示され、[4-カルボキシメチル-6-(カルボキシメチル-メチル-アミノ)-6-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル]-酢酸(DATA)は、Tornelloら(Tornelloら、Molecules、2017、22: 1282)に開示され、テトラキス(アミノメチル)メタン(TAM)及び類似体は、McAuley 1988(McAuleyら、Canadian Journal of Chemistry、1989、67: 1657頁)に開示され、六座トリス(3,4-ヒドロキシピリジノン)(THP)及び類似体は、Maら(Maら、Dalton Trans、2015、44: 4884頁)に開示される。

【0423】

上記のキレート剤の一部の診断的及び/又は治療的使用は、先行技術において記載される。例えば、2-ヒドラジノニコチンアミド(HYNIC)は、^{99m}Tc及び^{186}、^{188}Reの組入れのためにコリガンドの存在下で広く使用されている(Schwartzら、Bioconjug Chem、1991、2: 333頁;Babichら、J Nucl Med、1993、34: 1964;Babichら、Nucl Med Biol、1995、22: 25頁);DTPAは、^{111}Inと錯体化するためにOctreoscan(登録商標)において使用され、いくつかの修飾が文献に記載され(Liら、Nucl Med Biol、2001、28: 145頁;Brechbielら、Bioconjug Chem、1991、2: 187頁);放射線療法適用のためのDOTA型キレート剤は、Tweedleら(米国特許第4,885,363号)によって記載され;3価同位体金属をキレートするための他のポリアザ大員環は、Eisenwienerら(Eisenwienerら、Bioconjug Chem、2002、13: 530頁)によって記載され;^{99m}Tc-N4-キレート剤等のN4-キレート剤は、CCK-2受容体を標的にするためのミニガストリンの場合にペプチド標識化に使用されている(Nockら、J Nucl Med、2005、46: 1727頁)。

【0424】

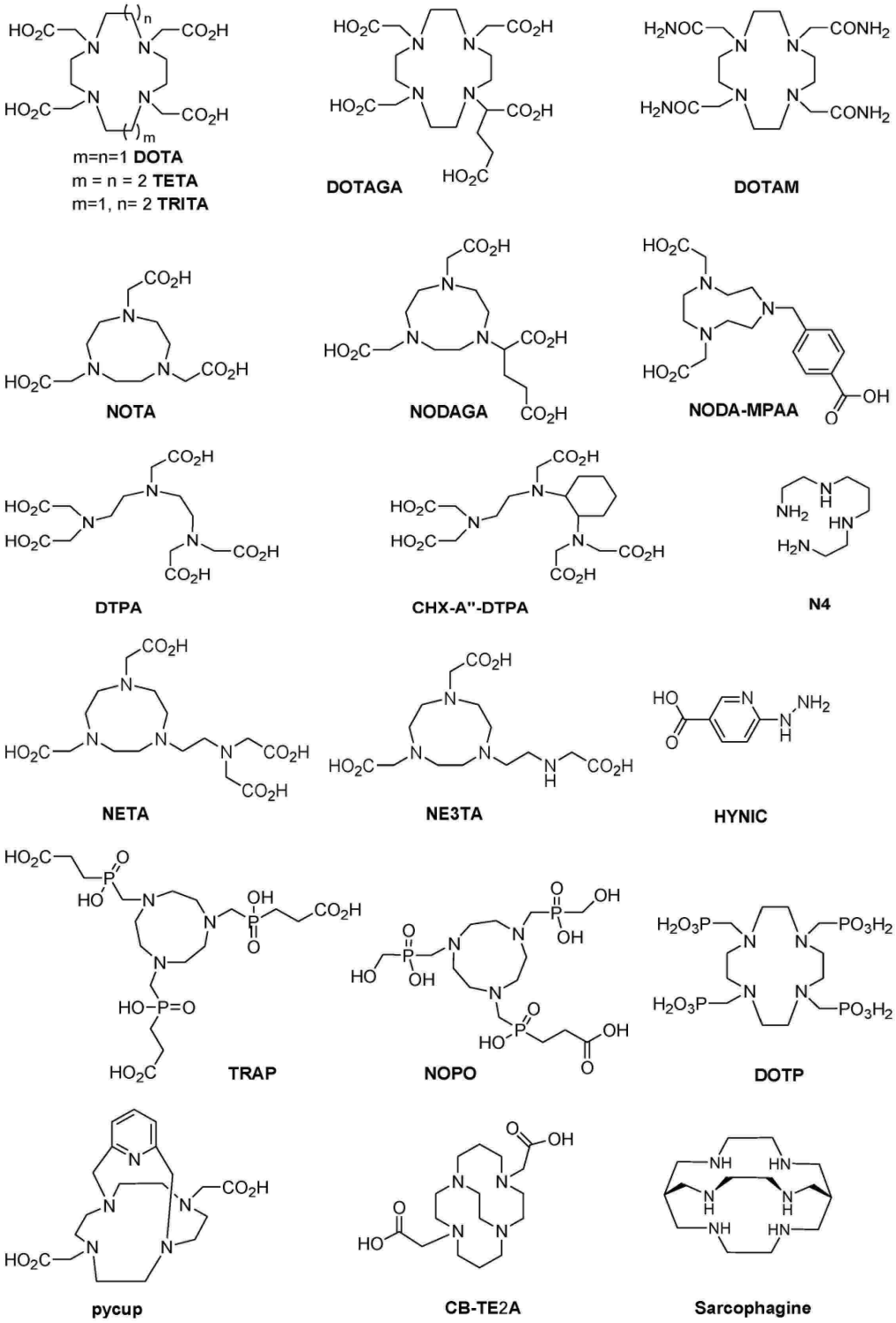
一実施形態では、キレート剤は、DOTA、DOTAGA、DOTAM、DOTP、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、CHX-A''-DTPA、DFO、マクロパ、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOPO、NOTP、PCTA、サルコファジン、FSC、NETA、NE3TA、H4octapa、pycup、HYNIC、NxS4-x(N4、N2S2、N3S)、^{99m}Tc(CO)$_3$-キレート剤、及びそれらの類似体を含む群から選択されるがそれらに限定されない金属キレート剤である。

【0425】

前記キレート剤の化学構造は、以下の通りである:

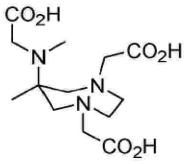
【0426】

【化５９Ａ】

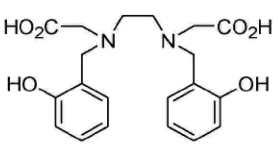

m=n=1 DOTA
m = n = 2 TETA
m=1, n= 2 TRITA
DOTAGA
DOTAM
NOTA
NODAGA
NODA-MPAA
DTPA
CHX-A''-DTPA
N4
NETA
NE3TA
HYNIC
TRAP
NOPO
DOTP
pycup
CB-TE2A
Sarcophagine

【０４２７】

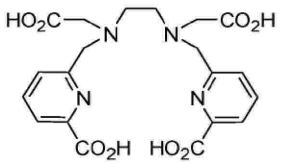
【化５９Ｂ】



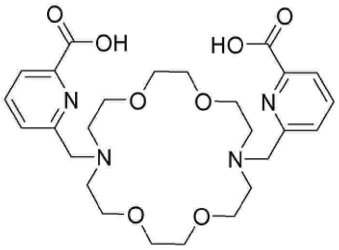
DATA



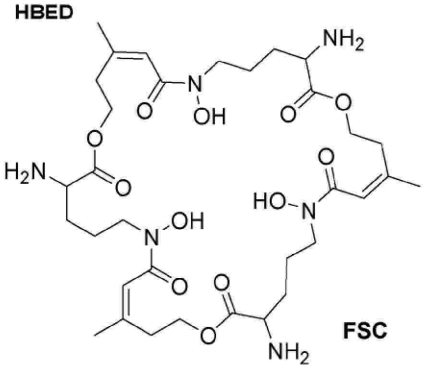
HBED



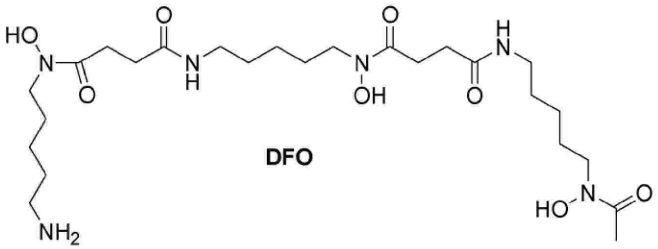
H4octapa



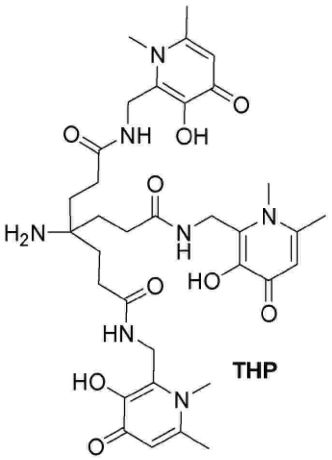
Macropa



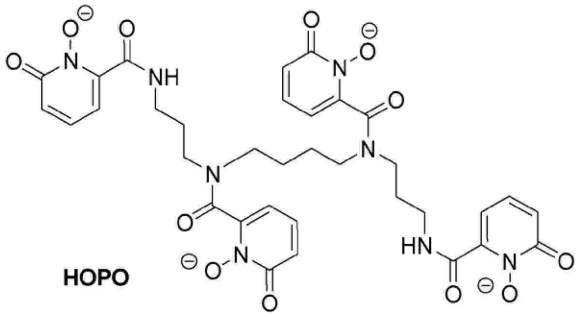
FSC



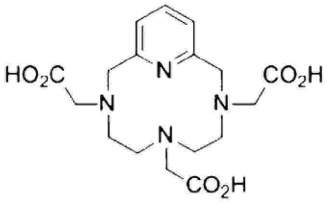
DFO



THP



HOPO



PCTA

【０４２８】

好ましい実施形態では、金属キレート剤は、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡＧＡ、ＤＯＴＡＭ、ＮＯＴＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＮＯＤＡ-ＭＰＡＡ、ＮＯＰＯ、ＨＢＥＤ、ＤＴＰＡ、ＣＨＸ-Ａ''-ＤＴＰＡ、ＣＢ-ＴＥ２Ａ、マクロパ、ＰＣＴＡ、Ｎ４、及びその類似体からなる群から選択される。

【０４２９】

より好ましい実施形態では、金属キレート剤は、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡＧＡ、ＮＯＤＡＧＡ、及びマクロパ、並びにそのそれらの類似体からなる群から選択される。

【０４３０】

一実施形態では、キレート剤は、本発明の化合物へのその付着を可能にする１種又は複数の官能基又は官能性を更に含むことは当業者によって認められるであろう。

【０４３１】
キレート剤は、原理上、本発明の化合物が診断又は療法において使用される又は適切であるかどうかに関わらず使用され得ることは、当業者によって認められるであろう。そのような原理は、数ある中でも、国際特許出願ＷＯ ２００９/１０９３３２ Ａ１に概説される。
【０４３２】
本発明の化合物におけるキレート剤の存在は、別様に記述されない場合、キレート剤が、任意の金属錯体パートナーに、すなわち、原理上キレート剤によって錯体化され得る任意の金属に錯体化される可能性を含むことは、当業者によって更に認められるであろう。本発明の化合物の明示的に挙げられたキレート剤又は本発明の化合物と関連したキレート剤という一般的用語は、錯体化していないキレート剤それ自体、又は任意の金属錯体パートナーが結合しているキレート剤であって、金属錯体パートナーは任意の放射性若しくは非放射性金属錯体パートナーであるキレート剤のいずれかを指す。好ましくは、キレート剤-金属錯体、すなわち金属錯体パートナーが結合しているキレート剤は、安定なキレート剤-金属錯体である。
【０４３３】
非放射性キレート剤-金属錯体は、例えば、そうでなければ判定することが困難である安定性又は活性のような特性を査定するための、いくつかの適用を有する。1つの態様は、金属錯体パートナーの放射性バージョンのコールドバリアント(例えば、非放射性インジウム錯体が実施例に記載される)が、放射性化合物の代理として作用し得ることである。更に、それらは、in vitro又はin vivoにおける代謝産物を特定するための、並びに本発明の化合物の毒性特性を査定するための貴重なツールである。加えて、キレート剤-金属錯体は、個別のリガンド(例えば、ユウロピウム塩)との一部の金属錯体の蛍光特性を利用した結合アッセイにおいて使用され得る。
【０４３４】
キレート剤は、ペプチド又はアミノ酸へのコンジュゲーションのための多種多様な(おそらく既に活性化された)基を伴って、合成され得る又は市販されている。
【０４３５】
本発明のそれぞれの化合物のアミノ-窒素へのキレート剤の直接的コンジュゲーションは、ＤＴＰＡ、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡＧＡ、ＮＯＴＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＮＯＤＡ-ＭＰＡＡ、ＨＢＥＤ、ＴＥＴＡ、ＣＢ-ＴＥ２Ａ、ＤＦＯ、ＤＡＴＡ、サルコファジン、及びＮ４、好ましくはＤＴＰＡ、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡＧＡ、ＮＯＴＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＮＯＤＡ-ＭＰＡＡ、ＣＢ-ＴＥ２Ａ、及びＮ４からなる群から選択されるキレート剤にとって十分に可能である。この点において好ましい連結は、アミド連結である。
【０４３６】
本発明のそれぞれの化合物のアミノ-窒素へのイソチオシアネート官能化キレート剤の直接的コンジュゲーションは、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡＧＡ、ＮＯＴＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＤＴＰＡ、ＣＨＸ-Ａ''-ＤＴＰＡ、ＤＦＯ、及びＴＨＰ、好ましくはＤＯＴＡ、ＤＯＴＡＧＡ、ＮＯＴＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＤＴＰＡ、及びＣＨＸ-Ａ''-ＤＴＰＡからなる群から選択されるキレート剤にとって十分に可能である。この点において好ましい連結は、チオ尿素連結である。
【０４３７】
アミノ-窒素へのキレート剤の直接的コンジュゲーションのための好ましい前駆体である、キレート剤における官能基は、当業者に公知であり、カルボン酸、活性化カルボン酸、例えばＮＨＳ-エステル、ペンタフルオロフェノール-エステル、ＨＯＢｔ-エステル、ＨＯＡｔ-エステル、及びイソチオシアネートのような例えば活性エステルを含むが、それらに限定されるわけではない。
【０４３８】
カルボン酸基へのキレート剤の直接的コンジュゲーションのための好ましい前駆体である、キレート剤における官能基は、当業者に公知であり、アルキルアミノ及びアリールアミノ窒素を含むが、それらに限定されるわけではない。それぞれのキレート剤試薬は、一部のキレート剤に関して、例えばアルキルアミノ又はアリールアミノ窒素のいずれかを有

するDOTAに関して市販されている。

【０４３９】

チオール基へのキレート剤の直接的コンジュゲーションのための好ましい前駆体である、キレート剤における官能基は、当業者に公知であり、マレイミド窒素を含むが、それに限定されるわけではない。それぞれのキレート剤試薬は、一部のキレート剤に関して、例えばマレイミド窒素を有するDOTAに関して市販されている。

【０４４０】

アジド基へのキレート剤の直接的コンジュゲーションのための好ましい前駆体である、キレート剤における官能基は、当業者に公知であり、非環状及び環状アルキンを含むが、それらに限定されるわけではない。それぞれのキレート剤試薬は、一部のキレート剤に関して、例えばプロパルギル又はブチニルを有するDOTAに関して市販されている。

【０４４１】

アルキン基へのキレート剤の直接的コンジュゲーションのための好ましい前駆体である、キレート剤における官能基は、当業者に公知であり、アルキル及びアリールアジンを含むが、それらに限定されるわけではない。それぞれのキレート剤試薬は、一部のキレート剤に関して、例えばアジドプロピルを有するDOTAに関して市販されている。

【０４４２】

一実施形態では、本発明の化合物は、薬学的に許容される塩として存在する。

【０４４３】

1つの実施形態によれば、エフェクターは、薬物、好ましくは細胞毒性薬である。細胞毒性薬は、任意選択で、切断可能でも不能でもよいリンカー部分によって、環状ペプチド構造に共有結合され得る。この実施形態によれば、本発明の化合物は、好ましくはキレート剤を含まない。これらの実施形態では、薬物、好ましくは細胞毒性薬は、L1、L3、L4、又はL6(上で記載される)等のリンカー部分によって、環状ペプチド構造に共有結合され得る。

【０４４４】

以降は、本発明の化合物におけるエフェクターとして使用され得る例示的な薬物である:

(A)抗新生物剤、例えば、

(A1)DNAアルキル化剤、例えばデュオカルマイシン(その合成類似体:アドゼレシン、カルゼレシン、ビゼレシン、KW-2189、及びCBI-TMIを含む)、ナイトロジェンマスタード類似体(例えば、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファラン、クロルメチン、イホスファミド、トロホスファミド、プレドニムスチン、ベンダムスチン、クロルナファジン、エストラムスチン、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩(mechlorethamine oxide hydrochloride)、マンノムスチン、ミトラクトール、ノベンビチン(novembichin)、フェネステリン、ウラシルマスタード)、スルホン酸アルキル類(例えば、ブスルファン、トレオスルファン、マンノスルファン、インプロスルファン、及びピポスルファン)、エチレンイミン類(例えば、チオテパ、トリアジコン、カルボコン)、ニトロソウレア類(例えば、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン)、エポキシド類(例えば、エトグルシド)、他のアルキル化剤(例えば、ミトブロニトール、ピポブロマン、テモゾロミド、ダカルバジン);

(A2)トポイソメラーゼ阻害剤、例えばドキソルビシン、モルホリノ-ドキソルビシン、シアノモルホリノ-ドキソルビシン、2-ピロリノ-ドキソルビシン、デオキシドキソルビシン、エトポシド、リン酸エトポシド、イリノテカン及びSN-38等のその代謝産物、テニポシド、トポテカン、レスベラトロール、エピポドフィリン類(epipodophyllin)(例えば、9-アミノカンプトテシン、カンプトテシン、クリスナトール、ダウノマイシン、ミトキサントロン、ノバントロン、レチノイン酸(レチノール)、9-ニトロカンプトテシン(RFS 2000));

(A3)RNAポリメラーゼII阻害剤、例えばアルファ-アマニチン、他のアマトキシン;

(A4)DNA切断剤、例えばカリケアマイシン;

(A5)抗有糸分裂剤又は微小管妨害剤、例えばビンカアルカロイド類(例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ナベルビン、ビンフルニン(vinflunide)、ビンタフォリド)、タキサン類(例えば、パクリタキセル、ドセタキセル、パクリタキセルポリグルメックス(paclitaxel polyglumex)、カバジタキセル)及びそれらの類似体、メイタンシノイド類(例えば、DM1、DM2、DM3、DM4、メイタンシン、及びアンサマイトシン)及びそれらの類似体、クリプトフィシン類(例えば、クリプトフィシン1及びクリプトフィシン8)、エポチロン、エロイテロビン(eleutherobin)、ディスコデルモライド、ブリオスタチン、ドラスタチン(dolostatin)、アウリスタチン類(例えば、モノメチルアウリスタチンE(MMAE)、モノメチルアウリスタチンF)、チューブリシン、セファロスタチン;パンクラチスタチン、サルコジクチイン、スポンジスタチン、デメコルシン、マイトマイシン;

(A6)代謝拮抗薬、例えばDHFR阻害剤(例えば、メトトレキサート、トリメトレキサート、デノプテリン、プテロプテリン(pteropterin)、アミノプテリン(4-アミノプテロイン酸)又は他の葉酸類似体、例えばラルチトレキセド、ペメトレキセド、プララトレキサート)、IMPデヒドロゲナーゼ阻害剤(例えば、ミコフェノール酸、チアゾフリン、リバビリン、EICAR)、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤(例えば、ヒドロキシウレア、デフェロキサミン)、ピリミジン類似体(例えば、シタラビン、フルオロウラシル、5-フルオロウラシル、及びその代謝産物、テガフール、カルモフール、ゲムシタビン、カペシタビン、アザシチジン、デシタビン、フルオロウラシル組合せ、テガフール組合せ、トリフルリジン組合せ、シトシンアラビノシド、アンシタビン、フロクスウリジン、ドキシフルリジン)、ウラシル類似体(例えば、6-アザウリジン、デオキシウリジン)、シトシン類似体(例えば、エノシタビン)、プリン類似体(例えば、アザチオプリン、フルダラビン、メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン、クラドリビン、クロファラビン、ネララビン)、フォリン酸等の葉酸補給剤;

(A7)キネシンスピンドルタンパク質阻害剤、例えばフィラネシブ;

(A8)キナーゼ阻害剤、例えばイパタセルチブ、BIBW 2992(抗EGFR/Erb2)、イマチニブ、ゲフィチニブ、ペガプタニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、スニチニブ、エルロチニブ、ニロチニブ、ラパチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、バンデタニブ、アファチニブ、ベムラフェニブ、クリゾチニブ、レゴラフェニブ、マシチニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、イブルチニブ、セリチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、セジラニブ、パルボシクリブ(palbocidib)、オシメルチニブ、アレクチニブ、アレクチニブ、ロシレチニブ、コビメチニブ、ミドスタウリン、オルムチニブ、E7080(抗VEGFR2)、ムブリチニブ、ポナチニブ(AP24534)、バフェチニブ(INNO-406)、ボスチニブ(SKI-606)、カボザンチニブ、ビスモデギブ、イニパリブ、ルキソリチニブ、CYT387、ティボザニブ、イスピネシブ、テムシロリムス、エベロリムス、リダホロリムス;

(A9)ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばCAS番号22410 14-82-2;

(A10)マトリックスメタロペプチダーゼ9阻害剤、例えばCGS27023Aの誘導体;

(A11)ホスファターゼ阻害剤、例えばミクロシスチン-LR;

(B)免疫刺激剤、免疫抑制剤、シクロスポリン、シクロスポリンA、アミノカプロン酸、アザチオプリン、ブロモクリプチン、クロラムブシル、クロロキン、シクロホスファミド、コルチコステロイド類(例えば、アムシノニド、ベタメタゾン、ブデソニド、ヒドロコルチゾン、フルニソリド、フルチカゾンプロピオン酸エステル、フルオコルトロン、ダナゾール、デキサメタゾン、プレドニゾン、トリアムシノロンアセトニド、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル)、DHEA、ヒドロキシクロロキン、メロキシカム、メトトレキサート、モフェチル、ミコフェノレート(mycophenylate)、シロリムス、タクロリムス、エベロリムス、フィンゴリモド、イブルチニブ、イミキモド、レシキモド、サイトカイン、ペプチド性免疫調節薬、例えばTLRアゴニスト(例えば、CpGオリゴヌクレオチド)を含めた免疫調節剤;

(C)抗細菌薬、抗マイコバクテリア薬、及び抗ウイルス薬を含めた抗感染性疾患剤。抗生

物質-抗体薬コンジュゲートにおいて使用される抗生物質の非限定的な例は、リファログ(rifalogue)、すなわちリファマイシン(rafamycin)誘導体である;
(D)前述の作用物質(A)～(C)のいずれかの放射性同位体、代謝産物、薬学的に許容される塩、及び/又はプロドラッグ。
【０４４５】
1つの実施形態によれば、エフェクターは、エキサテカン、PNU-159682、DM4、アマニチン、デュオカルマイシン、アウリスタチン、メイタンシン、チューブリシン、カリケアマイシン、SN-38、タキソール、ダウノマイシン、ビンブラスチン、ドキソルビシン、メトトレキサート、ピロロベンゾジアゼピン、ピロールベースのキネシンスピンドルタンパク質(KSP)阻害剤、インドリノ-ベンゾジアゼピン二量体、又はその放射性同位体及び/若しくは薬学的に許容される塩に由来する部分である。
【０４４６】
4.診断及び/又は治療目的のための化合物又はペプチドの使用
一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、診断的に活性な化合物は、疾患の診断に適切である又は有用である化合物である。
【０４４７】
一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、診断剤又は診断的活性剤は、疾患の診断に適切である又は有用である化合物である。
【０４４８】
一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、治療的に活性な化合物は、疾患の治療に適切である又は有用である化合物である。
【０４４９】
一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、治療剤又は治療的活性剤は、疾患の治療に適切である又は有用である化合物である。
【０４５０】
一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、治療診断的に活性な化合物は、疾患の診断及び療法の両方に適切である又は有用である化合物である。
【０４５１】
一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、治療診断剤又は治療診断的活性剤は、疾患の診断及び療法の両方に適切である又は有用である化合物である。
【０４５２】
一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、治療診断法は、疾患の診断及び療法の組合せのための方法であり;好ましくは、治療診断法において使用される組合せの診断的に及び治療的に活性な化合物は、放射性標識される。
【０４５３】
一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、疾患の治療は、疾患の治療及び/又は予防である。
【０４５４】
一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、pEC50は、FACS結合アッセイにおいて判定され、FACS結合アッセイは、実施例パートに記載される通りである。
【０４５５】
一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、pIC50は、FACS結合アッセイにおいて判定され、FACS結合アッセイは、実施例パートに記載される通りである。
【０４５６】
一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、CAIXに関わる疾患は、好ましくは上方調節された様式でCAIXを発現する腫瘍細胞を含むがそれらに限定されない細胞、及びいずれかが好ましくはそれぞれ上方調節された様式でCAIXを発現する組織が、疾患及び/若しくは疾患の症状の原因である、又は疾患の根底にある病理学の一

部である疾患である。好ましいCAIX発現細胞は腫瘍細胞である。疾患の一実施形態では、好ましくは治療との関連で使用される場合、疾患を治療すること及び/又は療法、細胞、組織、及び病理学に影響を及ぼすことは、それぞれ、疾患及び/又は疾患の症状の治癒、治療、又は改善をもたらす。疾患の一実施形態では、好ましくは疾患の診断及び/又は診断することとの関連で使用される場合、CAIX発現細胞及び/又はCAIX発現組織の標識化は、前記細胞及び/又は前記組織と、健常な若しくはCAIX非発現細胞及び/又は健常な若しくはCAIX非発現組織とを識別する又は区別することを可能にする。より好ましくは、そのような識別又は区別は、それぞれ前記診断及び診断することの基礎を形成する。その一実施形態では、標識化は、CAIX発現細胞との及び/又はCAIX発現組織若しくはそのようなCAIX発現細胞を含有する組織との、直接的又は間接的に検出可能な標識の相互作用を意味し;より好ましくは、そのような相互作用は、標識又はそのような標識を持つ化合物とCAIXとの相互作用を伴う又はそれに基づく。

【０４５７】

一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、標的細胞は、CAIXを発現しており、疾患及び/若しくは疾患の症状の原因である、又は疾患の根底にある病理学の一部である細胞である。

【０４５８】

一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、非標的細胞は、CAIXを発現しておらず、且つ/或いは疾患及び/若しくは疾患の症状の原因ではない、又は疾患の根底にある病理学の一部である細胞である。

【０４５９】

一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、新生物は、細胞の異常な新たな成長である。新生物における細胞は、正常細胞よりも急速に成長し、治療されない場合には成長し続けるであろう。新生物は、良性又は悪性であり得る。

【０４６０】

一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、腫瘍は、良性又は悪性であり得る腫瘤病変である。

【０４６１】

一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、がんは悪性新生物である。

【０４６２】

固形腫瘍におけるCAIX発現パターンにより、それは説得力のある治療及び診断標的となる。CAIXは、乳がん(Storciら、J Pathol、2008、214、25～37頁)、腎臓がん(Luong-Playerら、Am J Clin Pathol、2014、141、219～225頁)、結腸がん(Korkeilaら、Br J Cancer、2009、100、874～880頁)、卵巣がん(Choschzickら、Virchows Arch、2011、459、193～200頁)、頭頸部がん(Kapplerら、Strahlenther Onkol、2008、184、393～399頁)、膵臓がん(Juhaszら、Aliment Pharmacol Ther、2003、18、837～846頁)、及び肺がん(Ilieら、Br J Cancer、2010、102、1627～1635頁)を含むがそれらに限定されない、ほとんどのタイプの固形腫瘍において上方調節されることが報告されている。

【０４６３】

腎臓悪性腫瘍の分野におけるCAIXに関して最も調査されている適応症の1つは、腎細胞癌(RCC)である。明細胞性RCCにおけるCAIX発現は、低酸素誘導性シグナル伝達カスケードから外れており、他の新生物とは対照的である(Shuinら、Cancer Res、1994、54、2852～2855頁)。調査では、317件の原発性腎腫瘍が、免疫組織化学(IHC)によりそれらのCAIX発現レベルについて検討された。CAIXの高発現(腫瘍細胞の〉85%)が、RCC試料の71%に見出された(Genegaら、Am J Clin Pathol、2010、134、873～879頁)。この知見、及び明細胞性腎細胞癌が、腎臓の上皮性新生物の大多数を占めるという事実により、明細胞性RCCは標的CAIX化合物にとっての興味深い適応症となる。

【０４６４】
更に、調査は、オペ前の放射線-若しくは化学-放射線療法、又は手術のみによって治療された166人の直腸がん患者におけるCAIX発現を検討した(Korkeilaら、British Journal of Cancer、2009、100、874～880頁)。手術患者の腫瘍試料の44%(80件のうち39件)がCAIX陽性であることが見出された。
【０４６５】
様々な臓器からの腫瘍及び正常試料の1551件の症例についての広範な免疫組織化学調査では、炭酸脱水酵素9の発現が評価された(Luong-Playerら、Am J Clin Pathol、2014、141、219～225頁)。最も高い量のCAIX陽性染色を有する適応症は、肝内胆管癌(90%)、及び上で論じられた明細胞性腎細胞癌(90%の低悪性度及び86%の高悪性度腫瘍)であった。30～70%の範囲で、適応症に従う陽性CAIX腫瘍試料が見出された:子宮頸管腺癌(68%)、膵臓腺癌(58%)、扁平上皮癌(57%)、胃腺癌(57%)、子宮内膜癌FIGO II(54%)、結腸腺癌(51%)、卵巣乳頭状漿液性癌(49%)、子宮内膜癌FIGO I(47%)、肺腺癌混合型(46%)、食道腺癌(43%)、浸潤性尿路上皮癌(35%)、及び乳頭状腎細胞癌(30%)。
【０４６６】
がん細胞上での発現の次に、がん関連線維芽細胞(CAF)上でのCAIX上方調節が報告された。CAF細胞は、腫瘍微小環境(TME)の最も顕著な成分の1つである。このTMEは、継続的に成長する腫瘍の能力にとっての中枢的因子である。CAFの標的化は、腫瘍成長を阻害する広く受け入れられたストラテジーである。腫瘍微小環境におけるCAIX発現は、悪性組織を標的にする更に別の選択肢を広げる。膵臓腫瘍細胞及びそれらの周辺がん関連線維芽細胞の両方におけるCAIXの上方調節が報告されている(Fiaschiら、Cell Cycle、2013、12、1791～1801頁)。更に、肺腺癌の調査では、158件のうち39件の組織試料に対して、免疫組織化学を用いたCAIX陽性CAF染色が示された(Nakaoら、Cancer、2009、115、2732～2743頁)。加えて、CAIXの発現は、患者の有意により不良な転帰と相関した。
【０４６７】
本発明の化合物は、CAIXへの高い結合アフィニティーを有する。この高い結合アフィニティーが理由で、本発明の化合物は、標的化剤として、及び別の部分にコンジュゲートされた場合には標的化部分として、有効で、有用で、且つ/又は適切である。本明細書において好ましく使用されるように、標的化剤は、この場合には前記CAIXである標的分子と相互作用する作用物質である。ゆえに本発明の化合物によって標的にされ且つ標的可能なそれぞれ細胞及び組織の観点において、それぞれ特に前記CAIXを発現する任意の細胞及び組織がそれぞれ標的にされ且つ標的可能である。先行技術から公知であるように、消化管及びより低い程度にCNSの特異的組織とは別に(Zamanovaら、Expert Opin Ther Pat、2019、29、509～533頁)、CAIXは、いくつかの腫瘍適応症における特にいくつかの新生物細胞上で、哺乳動物身体及びヒト身体において高発現され、一方で、哺乳動物及びヒト身体の他の組織におけるCAIXの発現は低い。これらのCAIX発現腫瘍適応症は、乳がん(Storciら、J Pathol、2008、214、25～37頁)、腎臓がん(Luong-Playerら、Am J Clin Pathol、2014、141、219～225頁)、結腸がん(Korkeilaら、Br J Cancer、2009、100、874～880頁)、卵巣がん(Choschzickら、Virchows Arch、2011、459、193～200頁)、頭頸部がん(Kapplerら、Strahlenther Onkol、2008、184、393～399頁)、膵臓がん(Juhaszら、Aliment Pharmacol Ther、2003、18、837～846頁)、及び肺がん(Ilieら、Br J Cancer、2010、102、1627～1635頁)を含むが、それらに限定されるわけではない。明細胞性腎細胞癌において、CAIX発現は、それが低酸素誘導性シグナル伝達カスケードから一般に外れていることから、他のがんと比較してユニークである(Shuinら、Cancer Res、1994、54、2852～2855頁)。
【０４６８】
したがって、本発明の化合物は、ゆえに、これらの疾患のそれぞれ診断及び治療におい

て特に適切であり且つ有用である。その限りにおいて、上記の適応症は、本発明の化合物によって治療され得る適応症である。転移及び特に上記の適応症の転移も、本発明の化合物、並びに本発明の化合物を活用する診断の方法及び治療の方法によって治療され得且つ診断され得ることが、当業者によって理解されるであろう。

【０４６９】

本発明の化合物は、本明細書に開示される疾患の治療のための方法において使用される又は方法における使用のためのものであることも、本発明の範囲内にある。そのような方法は、好ましくは、本発明の化合物の治療有効量をそれを必要とする対象に投与する工程を含む。そのような方法は、治癒的又はアジュバント的ながん治療を含むが、それらに限定されるわけではない。それは、治癒が不可能であり、目標が局所的な疾患制御若しくは症状軽減である緩和治療として、又は療法が生存利益を有し、それが治癒的であり得る療法的治療として使用される。

【０４７０】

本明細書に開示される疾患の治療のための方法は、腫瘍及びがんを含めた本明細書に開示される疾患の治療を含み、一次療法として、又は二次、三次、四次、若しくは最終療法のいずれかとして使用され得る。本発明の化合物と更なる治療的手法とを組み合わせることも、本発明の範囲内にある。治癒的、アジュバント的、ネオアジュバント的、治療的、又は緩和的な治療意図を含めた正確な治療意図が、腫瘍タイプ、位置、及びステージ、並びに患者の全般的健康状態に依存するであろうことは当業者に周知である。

【０４７１】

いかなる理論によっても拘束されることを望むことなく、本発明の化合物の治療効果は、放射性核種によって放出された放射線によって破壊される罹患CAIX発現細胞又は構造への放射性核種の送達に基づく。

【０４７２】

いかなる理論によっても拘束されることを望むことなく、本発明の化合物の治療的使用は、CAIX発現細胞、特にがん細胞への前記化合物の結合により生じ、前記細胞は、放射性核種によって放出された放射線によって破壊される。CAIXは、低酸素条件下で発現される汎腫瘍標的であり、そのような低酸素はがんの証であることも当業者によって解されるであろう。これが理由で、任意のがん及び腫瘍、好ましくは任意の低酸素がん及び腫瘍が、それぞれ治療され得且つ診断され得る。更なる実施形態では、疾患は、固形がん、好ましくは低酸素固形がんである。

【０４７３】

更に、本発明の化合物の治療的使用は、CAIX発現がん関連線維芽細胞(CAF)への前記化合物の結合により生じる。CAFは、細胞外マトリックスのリモデリングを開始することによって又はサイトカインを分泌することによって腫瘍原性特質を促進する、腫瘍微小環境内に存在する細胞タイプであることも、当業者によって解されるであろう。これが理由で、任意の腫瘍、好ましくはそれぞれCAIX発現CAFを含む任意のがん及び腫瘍が、それぞれ治療され得且つ診断され得る。それを踏まえて、更なる実施形態では、本発明の化合物によってそれぞれ診断され得且つ治療され得る疾患は、CAIX発現CAFを含むがんである。再度、いかなる理論によっても拘束されることを望むことなく、本発明の化合物の治療的使用は、CAIX発現CAFへの前記化合物の結合により生じ、CAFは、本発明の化合物のキレート剤によって生まれた放射性核種によって放出された放射線によって殺滅される。

【０４７４】

本発明の一実施形態では、疾患は、新生物nos(他に特定されない)、新生物、良性、新生物、良性か悪性か不確定、新生物、悪性、新生物、転移性、新生物、悪性、原発性か転移性か不確定、腫瘍細胞、良性、腫瘍細胞、良性か悪性か不確定、腫瘍細胞、悪性、悪性腫瘍、小細胞タイプ、悪性腫瘍、巨細胞タイプ、悪性腫瘍、紡錘状細胞タイプ、上皮性新生物nos、上皮性腫瘍、良性、上皮内癌nos、癌腫nos、癌腫、転移性nos、癌腫症、上皮腫、良性、上皮腫、悪性、大細胞癌nos、癌腫、未分化タイプnos、癌腫、退形成タイ

プnos、多形癌、巨細胞及び紡錘細胞癌、巨細胞癌、紡錘細胞癌、偽肉腫性癌、多形性細胞癌、球状細胞癌、小腫瘍(tumorlet)、小細胞癌nos、燕麦細胞癌、小細胞癌、紡錘状細胞タイプ、乳頭状及び扁平上皮新生物、乳頭腫nos、乳頭状上皮内癌、乳頭状癌nos、いぼ状乳頭腫、いぼ状癌nos、扁平上皮乳頭腫、乳頭状扁平上皮癌、内反乳頭腫、乳頭腫症nos、扁平上皮内癌nos、扁平上皮癌nos、扁平上皮癌、転移性nos、扁平上皮癌、角化タイプnos、扁平上皮癌、大細胞、非角化タイプ、扁平上皮癌、小細胞、非角化タイプ、扁平上皮癌、紡錘細胞タイプ、腺様扁平上皮癌、疑わしい間質浸潤を有する扁平上皮内癌、扁平上皮癌、微小浸潤性、ケイラー赤色肥厚症、ボーエン病、リンパ上皮癌、基底細胞新生物、基底細胞腫瘍、基底細胞癌nos、多中心性基底細胞癌、基底細胞癌、限局性強皮症タイプ、基底細胞癌、線維上皮性タイプ、基底有棘細胞癌、変型性癌、ヤーダスゾーン(jadassohn)の表皮内上皮腫、毛包上皮腫、毛包腫、毛根鞘腫、石灰化上皮腫、移行上皮乳頭腫及び癌腫、移行上皮乳頭腫nos、尿路上皮乳頭腫、移行上皮内癌、移行上皮癌nos、シュナイダー乳頭腫、移行上皮乳頭腫、内反タイプ、シュナイダー癌、移行上皮癌、紡錘細胞タイプ、類基底細胞癌、総排泄腔癌、乳頭状移行上皮癌、腺腫及び腺癌、腺腫nos、気管支腺腫nos、上皮内腺癌、腺癌nos、腺癌、転移性nos、硬性腺癌、形成性胃線維炎(linitis plastica)、表在拡大型腺癌、腺癌、腸タイプ、癌腫、びまん性タイプ、単形性腺腫、基底細胞腺腫、膵島細胞腺腫、膵島細胞癌、インスリノーマnos、インスリノーマ、悪性、グルカゴノーマnos、グルカゴノーマ、悪性、ガストリノーマnos、ガストリノーマ、悪性、混合型膵島細胞及び外分泌腺癌、胆管腺腫、胆管癌、胆管嚢胞腺腫、胆管嚢胞腺癌、肝臓細胞腺腫、肝細胞癌nos、肝胆管腫(hepatocholangioma)、良性、組合せ型肝細胞癌及び胆管癌、索状腺腫、索状腺癌、胎児性腺腫、エクリン腺皮膚円柱腫、腺様嚢胞癌、篩状癌、腺腫性ポリープnos、腺腫性ポリープにおける腺癌、管状腺腫nos、管状腺癌、大腸腺腫性ポリポーシス、大腸腺腫性ポリポーシスにおける腺癌、複数の腺腫性ポリープ、固形癌nos、単純癌、カルチノイド腫瘍nos、カルチノイド腫瘍、悪性、カルチノイド腫瘍、銀親和性nos、カルチノイド腫瘍、銀親和性、悪性、カルチノイド腫瘍、非銀親和性nos、カルチノイド腫瘍、非銀親和性、悪性、粘膜カルチノイド腫瘍(mucocarcinoid tumor)、悪性、複合カルチノイド、肺腺腫症、細気管支-肺胞腺癌、肺胞腺腫、肺胞腺癌、乳頭状腺腫nos、乳頭状腺癌nos、絨毛状腺腫nos、絨毛状腺腫における腺癌、絨毛状腺癌、管状絨毛腺腫、色素嫌性腺腫、色素嫌性癌、好酸性腺腫、好酸性癌、混合型好酸性-好塩基性腺腫、混合型好酸性-好塩基性癌、好酸球性腺腫、好酸球性腺癌、好塩基性腺腫、好塩基性癌、明細胞腺腫、明細胞腺癌nos、過形成性腎細胞腫瘍(hypernephroid tumor)、腎細胞癌、明細胞腺線維腫、顆粒細胞癌、主細胞腺腫、水様明細胞腺腫、水様明細胞腺癌、混合型細胞腺腫、混合型細胞腺癌、腺脂肪腫(lipoadenoma)、濾胞性腺腫、濾胞性腺癌nos、濾胞性腺癌、高分化タイプ、濾胞性腺癌、索状タイプ、小濾胞性腺腫、大濾胞性腺腫、乳頭状及び濾胞性腺癌、非被包性硬化性癌、多発性内分泌腺腫、傍糸球体腫瘍、副腎皮質腺腫nos、副腎皮質癌、副腎皮質腺腫、密集細胞タイプ、副腎皮質腺腫、高度色素沈着バリアント、副腎皮質腺腫、明細胞タイプ、副腎皮質腺腫、球状帯細胞タイプ、副腎皮質腺腫、混合細胞タイプ、類内膜腺腫nos、類内膜腺腫、境界悪性、類内膜癌、類内膜腺線維腫nos、類内膜腺線維腫、境界悪性、類内膜腺線維腫、悪性、付属器及び皮膚付属器官新生物、皮膚付属器腺腫、皮膚付属器癌、汗腺腺腫、汗腺腫瘍nos、汗腺腺癌、アポクリン腺腫、アポクリン腺癌、エクリン先端汗腺腫、エクリンらせん腺腫、汗腺嚢腫、乳頭状汗腺腫、乳頭状汗管腺腫、汗管腫nos、脂腺腺腫、脂腺腺癌、耳垢腺腫、耳垢腺癌、粘膜表皮新生物、粘膜表皮腫瘍、粘膜表皮癌、嚢胞性、粘液性、及び漿液性新生物、嚢胞腺腫nos、嚢胞腺癌nos、漿液性嚢胞腺腫nos、漿液性嚢胞腺腫、境界悪性、漿液性嚢胞腺癌nos、乳頭状嚢胞腺腫nos、乳頭状嚢胞腺腫、境界悪性、乳頭状嚢胞腺癌nos、乳頭状漿液性嚢胞腺腫nos、乳頭状漿液性嚢胞腺腫、境界悪性、乳頭状漿液性嚢胞腺癌、漿液性表在性乳頭腫nos、漿液性表在性乳頭腫、境界悪性、漿液性表在性乳頭癌、粘液性嚢胞腺腫nos、粘液性嚢胞腺腫、境界悪性、粘液性嚢胞腺癌nos、乳頭状粘液性嚢胞腺腫nos、乳頭状粘液性嚢胞腺腫、境界悪性、乳頭状粘液性嚢胞腺癌、粘液性腺腫、粘液性腺癌、腹膜偽粘液腫、ムチン産生腺癌、印環細胞癌、転移性印

環細胞癌、管状、小葉状、及び髄様新生物、管内癌、非浸潤性nos、浸潤性管癌、コメド癌、非浸潤性、コメド癌nos、乳房の若年性癌、乳管内乳頭腫、非浸潤性乳管内乳頭腺癌、嚢胞内乳頭腺腫、非浸潤性嚢胞内癌、乳管内乳頭腫症nos、乳輪下乳管乳頭腫症、髄様癌nos、アミロイド性間質を有する髄様癌、リンパ球浸潤(lymphoid stroma)を有する髄様癌、上皮内小葉癌、小葉癌nos、浸潤性細管癌、炎症性癌、パジェット病、乳房、パジェット病及び乳房の浸潤性管癌、パジェット病、乳房外、腺房細胞新生物、腺房細胞腺腫、腺房細胞腫瘍、腺房細胞癌、複合上皮性新生物、腺扁平上皮癌、腺リンパ腫、扁平上皮化生を有する腺癌、軟骨化生及び骨化生を有する腺癌、紡錘細胞化生を有する腺癌、アポクリン化生を有する腺癌、胸腺腫、良性、胸腺腫、悪性、特殊化した性腺新生物、性索-間質腫瘍、卵胞膜細胞腫nos、莢膜細胞癌、黄体腫nos、顆粒膜細胞腫瘍nos、顆粒膜細胞腫瘍、悪性、顆粒膜細胞-莢膜細胞腫瘍、アンドロブラストーマ、良性、アンドロブラストーマnos、アンドロブラストーマ、悪性、セルトリ-ライディッヒ細胞腫瘍、ギナンドロブラストーマ、管状アンドロブラストーマnos、セルトリ細胞癌、脂質貯蔵を有する管状アンドロブラストーマ、ライディッヒ細胞腫瘍、良性、ライディッヒ細胞腫瘍nos、ライディッヒ細胞腫瘍、悪性、門細胞腫瘍、卵巣の脂質細胞腫瘍、副腎遺残腫瘍、傍神経節腫及びグロムス腫瘍、傍神経節腫nos、傍神経節腫、悪性、交感神経傍神経節腫、副交感神経傍神経節腫、頸静脈球腫瘍、大動脈体腫瘍、頸動脈球腫瘍、副腎外傍神経節腫nos、副腎外傍神経節腫、悪性、褐色細胞腫nos、褐色細胞腫、悪性、グロマンギオ肉腫(glomangiosarcoma)、グロムス腫瘍、グロムス血管腫、母斑及び黒色腫、色素性母斑nos、悪性黒色腫nos、結節型黒色腫、気球細胞母斑、気球細胞黒色腫、暈状母斑、鼻の線維性丘疹、神経母斑、大型細胞母斑、非色素性母斑、メラニン欠乏性黒色腫、接合部母斑、接合部母斑における悪性黒色腫、前がん性黒色症nos、前がん性黒色症における悪性黒色腫、ハッチンソン黒色斑、ハッチンソン黒色斑における悪性黒色腫、表在拡大型黒色腫、真皮内母斑、複合母斑、巨大色素性母斑、巨大色素性母斑における悪性黒色腫、類上皮及び紡錘細胞母斑、類上皮細胞黒色腫、紡錘細胞黒色腫nos、紡錘細胞黒色腫、タイプa、紡錘細胞黒色腫、タイプb、混合型類上皮及び紡錘細胞黒色腫、青色母斑nos、青色母斑、悪性、細胞性青色母斑、軟組織腫瘍及び肉腫nos、軟組織腫瘍、良性、肉腫nos、肉腫症nos、紡錘細胞肉腫、巨細胞肉腫、小細胞肉腫、類上皮細胞肉腫、線維腫性新生物、線維腫nos、線維肉腫nos、線維粘液腫、線維粘液肉腫、骨膜線維腫、骨膜線維肉腫、筋膜線維腫、筋膜線維肉腫、乳児線維肉腫、弾性線維腫、侵襲性線維腫症、腹部線維腫症、類腱線維腫(desmoplastic fibroma)、線維性組織球腫nos、非定型線維性組織球腫、線維性組織球腫、悪性、線維黄色腫nos、非定型線維黄色腫、線維黄色腫、悪性、皮膚線維腫nos、隆起性皮膚線維腫、皮膚線維肉腫nos、粘液腫性新生物、粘液腫nos、粘液肉腫、脂肪腫性新生物、脂肪腫nos、脂肪肉腫nos、線維脂肪腫、脂肪肉腫、高分化タイプ、線維粘液脂肪腫、粘液性脂肪肉腫、円形細胞脂肪肉腫、多形型脂肪肉腫、混合型脂肪肉腫、筋肉内脂肪腫、紡錘細胞脂肪腫、血管筋脂肪腫、血管筋脂肪肉腫、血管脂肪腫nos、血管脂肪腫、浸潤性、骨髄脂肪腫、褐色脂肪腫、脂肪芽細胞腫症、筋腫性新生物、平滑筋腫nos、血管内平滑筋腫症、平滑筋肉腫nos、類上皮平滑筋腫、類上皮平滑筋肉腫、細胞性平滑筋腫、変形平滑筋腫、血管筋腫、血管筋肉腫、筋腫、筋肉腫、横紋筋腫nos、横紋筋肉腫nos、多形性横紋筋肉腫、混合型横紋筋肉腫、胎児型横紋筋腫、成人型横紋筋腫、胎児性横紋筋肉腫、胞巣状横紋筋肉腫、複合混合型及び間質性新生物、子宮内膜間質肉腫、内リンパ間質性筋症(endolymphatic stromal myosis)、腺筋腫、多形腺腫、混合腫瘍、悪性nos、ミュラー管混合腫瘍、中胚葉性混合腫瘍、中胚葉性腎腫、腎芽細胞腫nos、上皮性腎芽細胞腫、間葉性腎芽細胞腫、肝芽腫、癌肉腫nos、癌肉腫、胎児性タイプ、筋上皮腫、間葉腫、良性、間葉腫nos、間葉腫、悪性、胎児性肉腫、線維上皮性新生物、ブレンナー腫瘍nos、ブレンナー腫瘍、境界悪性、ブレンナー腫瘍、悪性、線維腺腫nos、管内性線維腺腫nos、管周囲性線維腺腫、腺線維腫nos、漿液性腺線維腫、粘液性腺線維腫、細胞性管内性線維腺腫、葉状嚢肉腫nos、葉状嚢肉腫、悪性、若年性線維腺腫、滑膜性新生物、滑膜腫、良性、滑膜肉腫nos、滑膜肉腫、紡錘細胞タイプ、滑膜肉腫、類上皮細胞タイプ、滑膜肉腫、二相性タイプ、腱及び腱膜の明細胞肉腫、中皮性新生物、

中皮腫、良性、中皮腫、悪性、線維性中皮腫、良性、線維性中皮腫、悪性、上皮型中皮腫(epithelioid mesothelioma)、良性、上皮型中皮腫、悪性、中皮腫、二相性タイプ、良性、中皮腫、二相性タイプ、悪性、類腺腫瘍nos、胚細胞新生物、未分化胚細胞腫、精上皮腫nos、精上皮腫、退形成タイプ、精母細胞性精上皮腫、胚細胞腫、胚性癌nos、内胚葉洞腫瘍、多胎芽腫、性腺芽腫、奇形腫、良性、奇形腫nos、奇形腫、悪性nos、奇形癌、悪性奇形腫、未分化タイプ、悪性奇形腫、中間タイプ、類皮嚢胞、悪性形質転換を有する類皮嚢胞、卵巣甲状腺腫nos、卵巣甲状腺腫、悪性、甲状腺腫性(strumal)カルチノイド、トロホブラスト新生物、胞状奇胎nos、侵入胞状奇胎、絨毛癌、奇形腫と組み合わされた絨毛癌、悪性奇形腫、トロホブラスト性、中腎腫、中腎腫、良性、中腎腫瘍、中腎腫、悪性、内膜卵管腫(endosalpingioma)、血管腫瘍、血管腫nos、血管肉腫、海綿状血管腫、静脈性血管腫、ブドウ状血管腫、クッパー細胞肉腫、血管内皮腫、良性、血管内皮腫nos、血管内皮腫、悪性、毛細血管腫、筋肉内血管腫、カポジ肉腫、被角血管腫、いぼ状角化性血管腫、血管周囲細胞腫、良性、血管周囲細胞腫nos、血管周囲細胞腫、悪性、血管線維腫nos、血管芽細胞腫、リンパ管腫瘍、リンパ管腫nos、リンパ管肉腫、毛細管リンパ管腫、海綿状リンパ管腫、嚢胞性リンパ管腫、リンパ管筋腫、リンパ管筋腫症、血管リンパ管腫、骨腫及び骨肉腫、骨腫nos、骨肉腫nos、軟骨芽細胞性骨肉腫、線維芽細胞性骨肉腫、血管拡張性骨肉腫、骨のパジェット病における骨肉腫、傍骨性骨肉腫、類骨骨腫nos、骨芽細胞腫、軟骨性新生物、骨軟骨腫、骨軟骨腫症nos、軟骨腫nos、軟骨腫症nos、軟骨肉腫nos、傍骨性軟骨腫、傍骨性軟骨肉腫、軟骨芽細胞腫nos、軟骨芽細胞腫、悪性、間葉性軟骨肉腫、軟骨粘液線維腫、巨細胞腫、骨の巨細胞腫nos、骨の巨細胞腫、悪性、軟部の巨細胞腫nos、軟部の悪性巨細胞腫、混合型骨腫瘍、ユーイング肉腫、長骨のアダマンチノーマ、骨化性線維腫、歯原性腫瘍、歯原性腫瘍、良性、歯原性腫瘍nos、歯原性腫瘍、悪性、象牙質腫、セメント腫nos、セメント芽細胞腫、良性、セメント質形成線維腫、巨大型セメント質腫、歯牙腫nos、集合性歯牙腫、複雑性歯牙腫、エナメル上皮線維-歯牙腫、エナ
メル上皮歯牙肉腫、腺様歯原性腫瘍、石灰化歯原性嚢胞、エナメル上皮腫nos、エナメル上皮腫、悪性、歯牙エナメル上皮腫、扁平歯原性腫瘍、歯原性粘液腫、歯原性線維腫nos、エナメル上皮線維腫、エナメル上皮線維肉腫、歯原性石灰化上皮腫、混合型腫瘍、頭蓋咽頭腫、松果体腫、松果体細胞腫、松果体芽細胞腫、黒色性神経外胚葉性腫瘍、脊索腫、神経膠腫、神経膠腫、悪性、大脳神経膠腫症、混合性神経膠腫、上衣下膠腫、上衣下巨細胞性星細胞腫、脈絡叢乳頭腫nos、脈絡叢乳頭腫、悪性、上衣腫nos、上衣腫、退形成タイプ、乳頭状上衣腫、粘液乳頭状上衣腫、星状細胞腫nos、星状細胞腫、退形成タイプ、原形質性星状細胞腫、肥胖細胞性星状細胞腫(gemistocytic astrocytoma)、線維性星状細胞腫、毛様細胞性星状細胞腫、海綿芽細胞腫nos、極性海綿芽細胞腫(spongioblastoma polare)、星状芽細胞腫、膠芽腫nos、巨細胞膠芽腫、肉腫性成分を有する膠芽腫、原始極性海綿芽細胞腫、乏突起膠腫nos、乏突起膠腫、退形成タイプ、乏突起膠芽細胞腫、髄芽腫nos、線維形成性髄芽腫、髄芽筋芽腫、小脳肉腫nos、巨大細胞肉腫(monstrocellular sarcoma)、神経上皮腫性(neuroepitheliomatous)新生物、神経節細胞腫、神経節芽細胞腫、神経節神経腫症、神経芽細胞腫nos、髄様上皮腫nos、奇形腫様髄上皮腫、神経上皮腫nos、海面神経芽細胞腫(spongioneuroblastoma)、神経節膠腫、神経細胞腫、パチニ腫瘍、網膜芽細胞腫nos、網膜芽細胞腫、分化タイプ、網膜芽細胞腫、未分化タイプ、嗅神経原性腫瘍、感覚神経細胞腫(esthesioneurocytoma)、感覚神経芽細胞腫、感覚神経上皮腫、髄膜腫、髄膜腫nos、髄膜腫症nos、髄膜腫、悪性、髄膜性髄膜腫(meningotheliomatous meningioma)、線維性髄膜腫、砂粒腫性髄膜腫、血管腫性髄膜腫、血管芽細胞性髄膜腫、血管周皮細胞性髄膜腫(hemangiopericytic meningioma)、移行型髄膜腫、乳頭状髄膜腫、髄膜肉腫症、神経鞘腫瘍、神経線維腫nos、神経線維腫症nos、神経線維肉腫、メラニン性神経線維腫、叢状神経線維腫、神経鞘腫nos、神経鞘腫症、神経鞘腫、悪性、神経腫nos、顆粒細胞腫及び胞巣状軟部肉腫、顆粒細胞腫nos、顆粒細胞腫、悪性、胞巣状軟部肉腫、リンパ腫、nos又はびまん性、リンパ腫様腫瘍、良性、悪性リンパ腫nos、悪性リンパ腫、非ホジキンタイプ、悪性リンパ

腫、未分化細胞タイプnos、悪性リンパ腫、幹細胞タイプ、悪性リンパ腫、回旋細胞タイプnos、リンパ肉腫nos、悪性リンパ腫、リンパ形質細胞性タイプ、悪性リンパ腫、免疫芽球性タイプ、悪性リンパ腫、混合型リンパ球性-組織球性nos、悪性リンパ腫、胚中心細胞性-中心細胞性、びまん性、悪性リンパ腫、濾胞中心細胞nos、悪性リンパ腫、リンパ球性、高分化型nos、悪性リンパ腫、リンパ球性、中分化型nos、悪性リンパ腫、中心細胞性、悪性リンパ腫、濾胞中心細胞、切断性nos、悪性リンパ腫、リンパ球性、低分化型nos、前リンパ球性リンパ肉腫、悪性リンパ腫、中心芽細胞性タイプnos、悪性リンパ腫、濾胞中心細胞、非切断性nos、細網肉腫、細網肉腫nos、細網肉腫、多形性細胞タイプ、細網肉腫、結節性、ホジキン病、ホジキン病nos、ホジキン病、リンパ球優位、ホジキン病、混合細胞型、ホジキン病、リンパ球枯渇型nos、ホジキン病、リンパ球枯渇型、びまん性線維症、ホジキン病、リンパ球枯渇型、網状タイプ、ホジキン病、結節性硬化症nos、ホジキン病、結節性硬化症、細胞相、ホジキン側肉芽腫、ホジキン肉芽腫、ホジキン肉腫、リンパ腫、結節性又は濾胞性、悪性リンパ腫、結節性nos、悪性リンパ腫、混合型リンパ球性-組織球性、結節性、悪性リンパ腫、胚中心細胞性-中心細胞性、濾胞性、悪性リンパ腫、リンパ球性、高分化型、結節性、悪性リンパ腫、リンパ球性、中分化型、結節性、悪性リンパ腫、濾胞中心細胞、切断性、濾胞性、悪性リンパ腫、リンパ球性、低分化型、結節性、悪性リンパ腫、胚中心細胞性タイプ、濾胞性、悪性リンパ腫、濾胞中心細胞、非切断性、濾胞性、菌状息肉腫、菌状息肉腫、セザリー病、混合型細網内皮系新生物、小膠細胞腫、悪性組織球増殖症、組織球性髄様細網症、レッテラー・シーベ病、形質細胞腫瘍、形質細胞性骨髄腫、形質細胞腫瘍、良性、形質細胞腫nos、形質細胞腫瘍、悪性、肥満細胞腫瘍、肥満細胞腫nos、肥満細胞肉腫、悪性肥満細胞症、バーキット腫瘍、バーキット腫瘍、白血病、白血病nos、急性白血病nos、亜急性白血病nos、慢性白血病nos、非白血性白血病nos、複合性白血病、複合性白血病、リンパ性白血病、リンパ性白血病nos、急性リンパ性白血病、亜急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、非白血性リンパ性白血病、前リンパ球性白血病、形質細胞性白血病、赤白血病、急性赤血病、慢性赤血病、リンパ肉腫細胞性白血病、骨髄性白血病、骨髄性白血病nos、急性骨髄性白血病、亜急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、非白血性骨髄性白血病、好中球性白血病、急性前骨髄球性白血病、好塩基球性白血病、好酸球性白血病、単球性白血病、単球性白血病nos、急性単球性白血病、亜急性単球性白血病、慢性単球性白血病、非白血性単球性白血病、混合型白血病、肥満細胞性白血病、巨核球性白血病、巨核球性骨髄症、骨髄性肉腫、有毛細胞白血病、混合型骨髄増殖性及びリンパ増殖性障害、真性多血症、急性汎骨髄症、慢性骨髄増殖性疾患、骨髄化生を有する骨髄硬化、特発性血小板血症、慢性リンパ増殖性疾患を含む群から選択される。

【０４７５】

本発明の一実施形態では、疾患は、膵臓の腫瘍、膵臓腺癌、膵管腺癌、膵臓の頭部の、膵臓の体部の、膵臓の尾部の、膵管の、ランゲルハンス島の、膵臓の頸部の腫瘍、前立腺の腫瘍、前立腺腺癌、前立腺、神経内分泌腫瘍、脳腫瘍、乳がん、乳房の中心部、乳房の上内側四半部、乳房の下内側四半部、乳房の上外側四半部、乳房の下外側四半部、乳房の腋窩突起の腫瘍、乳房の境界部病巣、乳房の若年性癌、副甲状腺の腫瘍、骨髄腫、肺がん、小細胞肺がん、扁平上皮非小細胞肺がん(Sq．NSCLC)を含むがそれに限定されない非小細胞肺がん、主気管支の、上葉肺の、中葉肺の、下葉肺の腫瘍、結腸直腸癌、上行結腸の、結腸の肝湾曲部の、横行結腸の、結腸の脾湾曲部の、下行結腸の、S字結腸の、結腸の境界部病巣の、小腸の腫瘍、肝臓の腫瘍、肝臓細胞腺腫、肝細胞癌、肝胆管腫、胆管癌、組合せ型肝細胞癌及び胆管癌、肝芽腫、卵巣癌、肉腫、骨肉腫、線維肉腫、消化管間質腫瘍、消化管、胃癌、甲状腺癌、甲状腺髄様癌、甲状腺、腎細胞癌、明細胞性腎細胞癌、腎盂、膀胱の腫瘍、膀胱癌、膀胱三角部の、膀胱頂部の、膀胱側壁の、膀胱後壁の、尿管口の、尿膜管の腫瘍、膀胱の境界部病巣、基底細胞癌、基底細胞新生物、基底細胞腫瘍、基底細胞癌、多中心性基底細胞癌、類基底細胞癌、基底細胞腺腫、扁平上皮癌、口腔扁平上皮癌、喉頭の扁平上皮癌、子宮頸癌、子宮外頸部の、子宮頸の境界部病巣の、子宮頸の、子宮峡部の腫瘍、子宮の腫瘍、卵巣の腫瘍、頸部食道の、胸部食道の、腹部食道の、食

道の上部3分の1の、食道中部3分の1の、食道下部3分の1の、食道の境界部病巣の腫瘍、子宮内膜癌、頭頸部の扁平上皮癌(SCCHN)を含むがそれに限定されない頭頸部がん、リンパ腫、悪性中皮腫、中皮性新生物、中皮腫、線維性中皮腫、線維性中皮腫、類上皮性中皮腫、類上皮性中皮腫、十二指腸癌、神経内分泌腫瘍、肺の神経内分泌腫瘍、膵臓の神経内分泌腫瘍、前腸の神経内分泌腫瘍、中腸の神経内分泌腫瘍、後腸の神経内分泌腫瘍、胃腸膵神経内分泌腫瘍、神経内分泌癌、トリプルネガティブ乳がん(TNBC)を含むがそれに限定されない乳房の神経内分泌腫瘍、卵巣の神経内分泌腫瘍、精巣がん、胸腺癌、胃、胃底、胃体、胃前庭部、幽門、胃の小彎、胃の大彎、胃の境界部病巣の腫瘍、傍神経節腫、神経節腫、黒色腫、悪性黒色腫、結節型黒色腫、メラニン欠乏性黒色腫、表在拡大型黒色腫、類上皮細胞黒色腫、紡錘細胞黒色腫、混合型類上皮及び紡錘細胞黒色腫、膠芽細胞腫nos、巨細胞膠芽細胞腫、肉腫性成分を有する膠芽細胞腫を含む群から選択される。

【0476】

本発明の一実施形態では、疾患は、Sq. NSCLCを含めた非小細胞肺がん、SCCHNを含めた頭頸部がん、及びTNBCを含めた乳房の神経内分泌腫瘍を含む又はそれからなる群から選択される。好ましくは、疾患は、Sq. NSCLC、SCCHN、及びTNBCを含む又はそれからなる群から選択される。

【0477】

なお更なる実施形態では、前述の適応症は、外上唇、外下唇、外唇nos、上唇粘膜、下唇粘膜、口唇粘膜nos、唇交連、口唇の境界部病巣、舌根nos、舌背面nos、舌縁、舌の腹面nos、舌の前方2/3nos、舌扁桃、舌の境界部病巣、舌nos、上歯茎、下歯茎、歯茎nos、前部口腔底、後部口腔底、口腔底の境界部病巣、口腔底nos、硬口蓋、軟口蓋nos、口蓋垂、口蓋の境界部病巣、口蓋nos、頬粘膜、口腔の前庭、臼後部、口腔の他の及び特定不能パーツの境界部病巣、口腔nos、耳下腺、顎下腺、舌下腺、大唾液腺の境界部病巣、大唾液腺nos、扁桃窩、扁桃柱(tonsillar pillar)、扁桃腺の境界部病巣、扁桃腺nos、谷、喉頭蓋の前面、中咽頭側壁、中咽頭後壁、鰓裂、中咽頭の境界部病巣、中咽頭nos、鼻咽頭の上壁、鼻咽頭後壁、鼻咽頭側壁、鼻咽頭前壁、鼻咽頭の境界部病巣、鼻咽頭nos、梨状陥凹、輪状後部領域、披裂喉頭蓋ヒダの下咽頭面、下咽頭後壁、下咽頭の境界部病巣、下咽頭nos、咽頭nos、咽喉頭、ワルダイエル輪、口唇口腔及び咽頭の境界部病巣、頸部食道、胸部食道、腹部食道、食道の上部3分の1、食道の中部3分の1、食道下部3分の1、食道の境界部病巣、食道nos、噴門nos、胃底、胃体、胃前庭部、幽門、胃の小彎nos、胃の大彎nos、胃の境界部病巣、胃nos、十二指腸、空腸、回腸、メッケル憩室、小腸の境界部病巣、小腸nos、盲腸、虫垂、上行結腸、結腸の肝湾曲部、横行結腸、結腸の脾湾曲部、下行結腸、S字結腸、結腸の境界部病巣、結腸nos、直腸S状結腸移行部、直腸nos、肛門nos、肛門管、総排泄腔層、直腸肛門及び肛門管の境界部病巣、肝臓、肝内胆管、胆嚢、肝外胆管、ファーター膨大部、胆管の境界部病巣、胆管nos、膵臓の頭部、膵臓体部、膵臓尾部、膵管、ランゲルハンス島、膵臓の頸部、膵臓の境界部病巣、膵臓nos、腸管nos、消化器系の境界部病巣、消化管nos、鼻腔、中耳、上顎洞、篩骨洞、前頭洞、蝶形骨洞、副鼻腔の境界部病巣、副鼻腔nos、声門、声門上、声門下、喉頭軟骨、喉頭の境界部病巣、喉頭nos、気管、主気管支、上葉肺、中葉肺、下葉肺、肺の境界部病巣、肺nos、胸腺、心臓、縦隔前部、縦隔後部、縦隔nos、胸膜nos、心臓縦隔及び胸膜の境界部病巣、上気道nos、呼吸器系及び胸腔内臓器の境界部病巣、気道nos、上肢長骨関節、上肢短骨関節、下肢長骨関節、下肢短骨関節、肢の骨関節及び関節軟骨の境界部病巣、肢骨nos、頭蓋骨及び顔面骨、下顎骨、脊柱、肋骨胸骨鎖骨、骨盤骨、骨関節及び関節軟骨の境界部病巣、骨nos、血液、骨髄、脾臓、細網内皮系nos、造血系nos、口唇皮膚nos、眼瞼nos、外耳、顔面皮膚、頭皮後頭部皮膚(skin scalp neck)、胴体皮膚、上肢皮膚、下肢皮膚、頭頸部末梢神経、肩腕末梢神経、脚末梢神経、胸部末梢神経、腹部末梢神経、骨盤末梢神経、胴体末梢神経、末梢神経及び自律神経系の境界部病巣、自律神経系nos、後腹膜、腹膜、腹膜nos、後腹膜及び腹膜の境界部病巣、頭部結合組織、腕結合組織、脚結合組織、胸部結合組織、腹部結合組織、骨盤結合組織、胴体結合組織nos、皮下結合組織及び他の軟組織の境界部病巣、結合組織nos、乳首、乳房の中心部、

乳房の上内側四半部、乳房の下内側四半部、乳房の上外側四半部、乳房の下外側四半部、乳房腋窩突起、乳房の境界部病巣、乳房nos、大陰唇、小陰唇、陰核、外陰部の境界部病巣、外陰部nos、膣nos、子宮頸部、子宮頸外部、子宮頸の境界部病巣、子宮頸、子宮峡部、子宮内膜、子宮筋層、子宮底、子宮体の境界部病巣、子宮体、子宮nos、卵巣、卵管、子宮広靭帯、円靭帯、子宮傍結合組織、子宮付属器、ウォルフ体、女性生殖器の境界部病巣、女性生殖管nos、陰茎包皮、陰茎亀頭、陰茎体、陰茎の境界部病巣、陰茎nos、前立腺、停留精巣、降下精巣(descended testis)、精巣nos、精巣上体、精索、陰嚢nos、精巣鞘膜、男性生殖器の境界部病巣、男性生殖器nos、腎臓nos、腎盂、尿管、膀胱三角部、膀胱頂部、膀胱側壁、膀胱後壁、尿管口、尿膜管、膀胱の境界部病巣、膀胱nos、尿道、傍尿道腺、泌尿器の境界部病巣、泌尿器系nos、結膜、角膜nos、網膜、脈絡膜、毛様体、涙腺、眼窩nos、目及び付属器の境界部病巣、目nos、脳髄膜、脊髄膜、髄膜nos、大脳、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、脳室nos、小脳nos、脳幹、脳の境界部病巣、脳nos、脊髄、馬尾、嗅神経、視神経、聴神経、脳神経nos、脳及び中枢神経系の境界部病巣、神経系nos、甲状腺、副腎皮質、副腎髄質、副腎nos、副甲状腺、下垂体、頭蓋咽頭管、松果腺、頸動脈小体、大動脈体、内分泌腺及び関連構造の境界部病巣、内分泌腺nos、頭部顔面又は頸部nos、胸部nos、腹部nos、骨盤nos、上肢nos、下肢nos、他の不明確な部位、不明確な部位の境界部病巣、顔面頭頸部リンパ節、胸腔内リンパ節、腹腔内リンパ節、腕腋窩リンパ節、脚鼠径部リンパ節、骨盤リンパ節、多重領域のリンパ節、リンパ節nos、原発不明部位を含む群から選択される臓器及び組織において生じ得る。

【０４７８】

本発明の一実施形態では、本明細書に列挙されるがんは、局所進行性、切除不能、転移性、又はその任意の組合せである。

【０４７９】

一実施形態では、本発明の化合物は、フォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)遺伝子の変更と関連したがんの治療のための方法において使用される又は方法における使用のためのものである。VHL遺伝子は腫瘍サプレッサー遺伝子であり、それは、例えばVHL変異、プロモーター過剰メチル化、及びアレル欠失によるヘテロ接合性の喪失を含めた遺伝学的変更によって不活性化され得る。VHLの不活性化は、腫瘍発生の増加及び進行と、とりわけ腎腫瘍発生の増加及び進行と関連付けられている(Wiesenerら、Cancer Res. 2001、61、215～222頁)。更に、VHL変異は、報告によると、高レベルのCAIX発現と関連付けられており、一方でVHL変異の不在は、低いCAIX発現及び侵襲性腫瘍特徴と関連付けられている(Pantuckら、Journal of Clinical Oncology 2007、25(18)、5042頁;Patardら、Int J Cancer 2008、123(2)、395～400頁)。一実施形態では、がんは、VHL遺伝子の変異と関連している。

【０４８０】

上で使用される「変更」及び「変異」という用語は、それぞれ単一の並びに複数の変更及び変異を包含する、すなわちそれぞれ「1つ又は複数の変更」及び「1つ又は複数の変異」と理解されるべきである。

【０４８１】

腫瘍プロファイリングは、がん患者由来のホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織からDNAを抽出し、公知の遺伝子シーケンシング技法によってフォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)遺伝子の変更を判定することによって実施され得る。一部の態様では、VHL変異は、すべてのエクソン及び短い近接イントロン配列の双方向性シーケンシング分析によって特定され得る。大きなゲノムの及び遺伝子内の欠失は、定量的サザンブロッティングを含めたサザンブロッティング、パルスフィールドゲル電気泳動及び/若しくは蛍光in situハイブリダイゼーション、定量的リアルタイムPCR(Q-RT-PCR)、多重ライゲーション依存性プローブ増幅(MLPA)、又は比較ゲノムハイブリダイゼーション(CGH)によって特定され得る(Deckerら、European Journal of Human Genetics 2014、22)。好ましくは、VHL変異は、シーケンシング、それに続くMLPAによって特定され得る

。一部の態様では、上で記載される腫瘍プロファイリングを使用して、本発明の化合物を用いた治療及び/又はイメージングに対する、がんを有すると診断された患者の応答を予測し得る。

【０４８２】

更なる実施形態では、本発明の化合物は、フォン・ヒッペル・リンドウ(ＶＨＬ)遺伝子の変更と関連したがんの治療のための方法において使用され又は方法における使用のためのものであり、がんは、明細胞性腎細胞癌(ccRCC)、腎細胞癌(ＲＣＣ)、肺がん、結腸直腸癌(ＣＲＣ)、及び膀胱がんからなる群から選択される。

【０４８３】

更に更なる実施形態では、本発明の化合物は、フォン・ヒッペル・リンドウ(ＶＨＬ)遺伝子の変更と関連したがんの治療のための方法において使用され又は方法における使用のためのものであり、がんは明細胞性腎細胞癌(ccRCC)である。

【０４８４】

本発明の化合物で治療される対象は、他の非外科的抗増殖性(例えば、抗がん)薬物療法との組合せで治療され得る。1つの実施形態では、化合物は、細胞増殖抑制性化合物等の抗がん化合物との組合せで投与され得る。細胞増殖抑制性化合物は、細胞成長及び/又は増殖を抑制する化合物(例えば、小分子、核酸、又はタンパク質)である。一部の実施形態では、細胞増殖抑制性化合物は、腫瘍の悪性細胞に向けられる。

【０４８５】

本発明の化合物との組合せで使用され得る適切な抗増殖性薬物又は細胞増殖抑制性化合物は、抗がん薬を含む。使用され得る数多くの抗がん薬が周知であり、アシビシン;アクラルビシン;アコダゾール塩酸塩;アクロニン;アドゼレシン;アルデスロイキン;アルトレタミン;アンボマイシン;酢酸アメタントロン;アミノグルテチミド;アムサクリン;アナストロゾール;アントラマイシン;アスパラギナーゼ;アスペルリン;アザシチジン;アゼテパ;アゾトマイシン;バチマスタット;ベンゾデパ;ビカルタミド;ビサントレン塩酸塩;メシル酸ビスナフィド;ビゼレシン;ブレオマイシン硫酸塩;ブレキナルナトリウム;ブロピリミン;ブスルファン;カクチノマイシン;カルステロン;カラセミド;カルベチマー;カルボプラチン;カルムスチン;カルビシン塩酸塩;カルゼレシン;セデフィンゴール;クロラムブシル;シロレマイシン;シスプラチン;クラドリビン;メシル酸クリスナトール;シクロホスファミド;シタラビン;ダカルバジン;ダクチノマイシン;ダウノルビシン塩酸塩;デシタビン;デキソルマプラチン;デザグアニン;メシル酸デザグアニン;ジアジコン;ドセタキセル;ドキソルビシン;ドキソルビシン塩酸塩;ドロロキシフェン;ドロロキシフェンクエン酸塩;プロピオン酸ドロスタノロン;デュアゾマイシン;エダトレキサート;塩酸エフロルニチン;エルサミトルシン;エンロプラチン;エンプロマート;エピプロピジン;エピルビシン塩酸塩;エルブロゾール;エソルビシン塩酸塩;エストラムスチン;リン酸エストラムスチンナトリウム;エタニダゾール;エトポシド;リン酸エトポシド;エトプリン;塩酸ファドロゾール;ファザラビン;フェンレチニド;フロクスウリジン;リン酸フルダラビン;フルオロウラシル;フルオロシタビン(Ｆｌｕｏｒｏｃｉｔａｂｉｎｅ);ホスキドン;ホストリエシンナトリウム;ゲムシタビン;ゲムシタビン塩酸塩;ヒドロキシウレア;イダルビシン塩酸塩;イホスファミド;イルモホシン;インターフェロンアルファ-2a;インターフェロンアルファ-2b;インターフェロンアルファ-n1;インターフェロンアルファ-n3;インターフェロンベータ-Ｉａ;インターフェロンガンマ-Ｉｂ;イプロプラチン;イリノテカン塩酸塩;ランレオチド酢酸塩;レトロゾール;ロイプロリド酢酸塩;リアロゾール塩酸塩;ロメトレキソールナトリウム;ロムスチン;ロソキサントロン塩酸塩;マソプロコール;メイタンシン;塩酸メクロレタミン;酢酸メゲストロール;酢酸メレンゲストロール;メルファラン;メノガリル;メルカプトプリン;メトトレキサート;メトトレキサートナトリウム;メトプリン;メツレデパ;ミチンドミド;ミトカルシン;ミトクロミン;ミトギリン;ミトマルシン;マイトマイシン;ミトスペル;ミトタン;ミトキサントロン塩酸塩;ミコフェノール酸;ニラパリブ;ノコダゾール;ノガラマイシン;オラパリブ;オルマプラチン;オキシスラン;パクリタキセル;ペグアスパルガーゼ;ペリオマイシン;ペンタムスチン;ペプロマイシン硫酸塩;ペルホスファミド;ピポブロマン;ピポスルファン;ピロキサントロン塩酸塩;プリ

カマイシン;プロメスタン;ポルフィマーナトリウム;ポルフィロマイシン;プレドニムスチン;プロカルバジン塩酸塩;ピューロマイシン;ピューロマイシン塩酸塩;ピラゾフリン;リボプリン;ログレチミド;ルカパリブ;サフィンゴール;サフィンゴール塩酸塩;セムスチン;シムトラゼン;スパルフォセートナトリウム;スパルソマイシン;スピロゲルマニウム塩酸塩;スピロムスチン;スピロプラチン;ストレプトニグリン;ストレプトゾシン;スロフェヌル;タラゾパリブ;タリソマイシン;タキソール;タキソテール;テコガランナトリウム;テガフール;テロキサントロン塩酸塩;テモポルフィン;テニポシド;テロキシロン;テストラクトン;チアミプリン;チオグアニン;チオテパ;チアゾフリン;チラパザミン;トポテカン塩酸塩;トレミフェンクエン酸塩;トレストロンアセタート;リン酸トリシリビン;トリメトレキサート;グルクロン酸トリメトレキサート;ツブロゾール塩酸塩;ウラシルマスタード;ウレデパ;バプレオチド;ベリパリブ(Velaparib);ベルテポルフィン;ビンブラスチン硫酸塩;ビンクリスチン硫酸塩;ビンデシン;ビンデシン硫酸塩;ビネピジンスルファート;ビングリシナートスルファート;硫酸ビンロイロシン;ビノレルビン酒石酸塩;ビンロシジンスルファート;ビンゾリジンスルファート;ボロゾール;ゼニプラチン;ジノスタチン;及びゾルビシン塩酸塩を含むが、それらに限定されるわけではない。

【０４８６】

他の抗がん薬は、２０-epi-1,25ジヒドロキシビタミンD3;5-エチニルウラシル;アビラテロン;アシルフルベン;アデシペノール;アドゼレシン;ALL-TKアンタゴニスト;アンバムスチン;アミドックス;アミフォスチン;アミノレブリン酸;アムルビシン;アナグレリド;アンドログラホリド;血管新生阻害剤;アンタゴニストD;アンタゴニストG;アンタレリクス;抗背側化形態形成タンパク質-1;抗エストロゲン薬;抗新生物薬;アンチセンスオリゴヌクレオチド;グリシン酸アフィジコリン;アポトーシス遺伝子モジュレーター;アポトーシス調節因子;アプリン酸;ara-CDP-DL-PTBA;アルギニンデアミナーゼ;アスラクリン;アタメスタン;アトリムスチン;アキシナスタチン1;アキシナスタチン2;アキシナスタチン3;アゼセトロン;アザトキシン;アザチロシン;バッカチンIII誘導体;バラノール;バチマスタット;BCR/ABLアンタゴニスト;ベンゾクロリン;ベンゾイルスタウロスポリン;ベータラクタム誘導体;ベータ-アレチン;ベタクラマイシンB;ベツリン酸;bFGF阻害剤;ビスアジリジニルスペルミン;ビスナフィド;ビストラテンA;ブレフレート;ブドチタン;ブチオニンスルホキシミン;カルシポトリオール;カルホスチンC;カンプトテシン誘導体;カナリア痘IL-2;カペシタビン;カルボキサミド-アミノ-トリアゾール;カルボキシアミドトリアゾール;CaRest M3;CARN 700;軟骨由来阻害剤;カゼインキナーゼ阻害剤(ICOS);カスタノスペルミン;セクロピンB;セトロレリクス;クロリン;クロロキノキサリンスルホンアミド;シカプロスト;cis-ポルフィリン;クロミフェン類似体;クロトリマゾール;コリスマイシンA;コリスマイシンB;コンブレタスタチンA4;コンブレタスタチン類似体;コナゲニン;クランベシジン816;クリスナトール;クリプトフィシン8;クリプトフィシンA誘導体;クラシンA;シクロペンタアントラキノン(cyclopentanthraquinones);シクロプラタム(cycloplatam);シペマイシン;シタラビンオクホスファート;細胞溶解因子;サイトスタチン;ダクリキシマブ(daclixima b);デヒドロジデムニンB;デスロレリン;デキシホスファミド;デクスラゾキサン;デクスベラパミル;ジデムニンB;ジドックス;ジエチルノルスペルミン;ジヒドロ-5-アザシチジン;ジヒドロタキソール，9-;ジオキサマイシン;ジフェニルスピロムスチン;ドコサノール;ドラセトロン;ドキシフルリジン;ドロナビノール;デュオカルマイシンSA;エブセレン;エコムスチン;エデルホシン;エドレコロマブ;エフロルニチン(eflomithine);エレメン;エミテフル;エピルビシン;エプリステリド;エストラムスチン類似体;エストロゲンアゴニスト;エストロゲンアンタゴニスト;エタニダゾール;リン酸エトポシド;エキセメスタン;フィルグラスチム;フィナステリド;フラボピリドール;フレゼラスチン;フルアステロン;フルダラビン;フルオロダウノルニシン塩酸塩(fluorodaunorunicin hydrochloride);ホルフェニメクス;ホルメスタン;ホテムスチン;ガドリニウムテキサフィリン;硝酸ガリウム;ガロシタビン;ガニレリクス;ゼラチナーゼ阻害剤;グルタチオン阻害剤;ヘプスルファム;ヘレグリン;ヘキサメチレンビスアセトアミド;ヒペリシン;イバンドロン酸;イドキシフェン;イドラマントン;イルモホシン;イロマスタット;イミダゾアクリドン;イミキ

モド;免疫刺激ペプチド;インスリン様増殖因子-I受容体阻害剤;インターフェロンアゴニスト;インターフェロン;インターロイキン;ヨーベングアン;ヨードドキソルビシン;イポメアノール, 4-;イリノテカン;イロプラクト(iroplact);イルソグラジン;イソベンガゾール(isobengazole);イソホモハリコンドリンB;イタセトロン;ジャスプラキノリド;カハラリドF;ラメラリン-Nトリアセタート;ランレオチド;レイナマイシン;レノグラスチム;レンチナンスルファート(lentinan sulfate);レプトルスタチン;白血病阻害因子;白血球アルファインターフェロン;ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン;リュープロレリン;レバミソール;リアロゾール;直鎖状ポリアミン類似体;親油性二糖ペプチド;親油性白金化合物;リッソクリナミド7;ロバプラチン;ロンブリシン;ロメトレキソール;ロニダミン;ロソキサントロン;ロバスタチン;ロキソリビン;ルルトテカン;ルテチウムテキサフィリン;リソフィリン;溶解性ペプチド;メイタンシン(maitansine);マンノスタチンA;マリマスタット;マソプロコール;マスピン(maspin);マトリリシン阻害剤;マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤;メルバロン;メテレリン;メチオニナーゼ;メトクロプラミド;MIF阻害剤;ミフェプリストン;ミルテホシン;ミリモスチム;ミスマッチ二本鎖RNA;ミトグアゾン;ミトラクトール;マイトマイシン類似体;ミトナフィド;マイトトキシン線維芽細胞増殖因子-サポリン;モファロテン;モルグラモスチム;モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン;モノホスホリル脂質A+マイコバクテリウム(myobacterium)細胞壁sk;モピダモール;多剤耐性遺伝子阻害剤;多重腫瘍サプレッサー(multiple tumor suppressor)1ベースの療法;マスタード抗がん化合物;ミカペルオキシドB;マイコバクテリウム細胞壁抽出物;ミリアポロン;N-アセチルジナリン;N-置換ベンズアミド;ナファレリン;ナグレスチップ(nagrestip);ナロキソン+ペンタゾシン;ナパビン(napavin);ナフテルピン;ナルトグラスチム;ネダプラチン;ネモルビシン;ネリドロン酸;中性エンドペプチダーゼ;ニルタミド;ニサマイシン;一酸化窒素モジュレーター;窒素酸化物抗酸化物質;ニトルリン(nitrullyn);O6-ベンジルグアニン;オクトレオチド;オキセノン;オリゴヌクレオチド;オナプリストン;オンダンセトロン;オンダンセトロン;オラシン;経口サイトカイン誘導剤;オサテロン;オキサリプラチン;オキサウノマイシン;パクリタキセル類似体;パクリタキセル誘導体;パラウアミン;パルミトイルリゾキシン;パミドロン酸;パナキシトリオール;パノミフェン;パラバクチン;パゼリプチン;ペグアスパラガーゼ;ペルデシン;ペントサン多硫酸ナトリウム;ペントスタチン;ペントロゾール(pentrozole);ペルフルブロン;ペルホスファミド;ペリリルアルコール;フェナジノマイシン;フェニルアセタート;ホスファターゼ阻害剤;ピシバニール;ピロカルピン塩酸塩;ピラルビシン;ピリトレキシム;プラセチンA;プラセチンB;プラスミノーゲン活性化因子阻害剤;白金錯体;白金化合物;白金-トリアミン錯体;ポルフィマーナトリウム;ポルフィロマイシン;プロリルビス-アクリドン;プロスタグランジンJ2;プロテアソーム阻害剤;プロテインAベースの免疫モジュレーター;プロテインキナーゼC阻害剤、微細藻類;タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤;プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤;プルプリン;ピラゾロアクリジン;ピリドキシル化(pyridoxylated)ヘモグロビンポリオキシエチレンコンジュゲート;rafアンタゴニスト;ラルチトレキセド;ラモセトロン;rasファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤;ras阻害剤;ras-GAP阻害剤;脱メチル化レテリプチン;エチドロン酸レニウムRe 186;リゾキシン;リボザイム;RIIレチンアミド;ロヒツキン(rohitukine);ロムルチド;ロキニメクス;ルビギノンB1;ルボキシル;サイントピン;SarCNU;サルコフィトールA;サルグラモスチム;Sdi 1模倣体;老化由来阻害剤(senescence derived inhibitor)1;センスオリゴヌクレオチド;シグナル変換阻害剤;シグナル変換モジュレーター;単鎖抗原結合性タンパク質;シゾフラン(sizofuran);ソブゾキサン;ボロカプテイトナトリウム;フェニル酢酸ナトリウム;ソルベロール(solverol);ソマトメジン結合性タンパク質;ソネルミン;スパルホ酸(sparfosic acid);スピカマイシンD;スピロムスチン;スプレノペンチン;スポンギスタチン1;スクアラミン;幹細胞阻害剤;幹細胞分裂阻害剤;スチピアミド;ストロメライシン阻害剤;スルフィノシン;超活性血管作動性腸ペプチドアンタゴニスト;スラジスタ(suradista);スラミン;スワインソニン;合成グリコサミノグリカン;タリムスチン;タモキシフェンメチオジド;タウロムスチン;タザロテン;テコガランナトリウム;テガフール;テルラピリリウム(tellurapyrylium);テ

ロメラーゼ阻害剤;テモゾロミド;テトラクロロデカオキシド;テトラゾミン;タリブラスチン;サリドマイド;チオコラリン;トロンボポエチン;トロンボポエチン模倣体;チマルファシン;チモポイエチン受容体アゴニスト;チモトリナン;甲状腺刺激ホルモン;エチルエチオプルプリンすず;チタノセンジクロリド;トプセンチン;トレミフェン;全能性幹細胞因子;翻訳阻害剤;トレチノイン;トリアセチルウリジン;トリシリビン;トロピセトロン;ツロステリド;チロシンキナーゼ阻害剤;チルホスチン;UBC阻害剤;ウベニメックス;尿生殖洞由来増殖阻害因子;ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト;バリオリンB;ベクターシステム、赤血球遺伝子療法;ベラレソール;ベラミン(veramine);ベルジン;ビノレルビン;ビンキサルチン(vinxaltine);ビタキシン(vitaxin);ザノテロン;ジラスコルブ;及びジノスタチンスチマラマーを含むが、それらに限定されるわけではない。

【０４８７】

本発明の化合物は、以下の治療のいずれかとの組合せでも使用され得る:

【０４８８】

欠陥性DNA損傷修復を用いて、がんを標的にすることに向けられた化学療法剤の一クラスである、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害剤との組合せでの療法(Yuanら、Expert Opin Ther Pat、2017、27: 363頁)。そのようなPARP阻害剤は、オラパリブ、ルカパリブ(rupacarib)、ベリパリブ(velaparib)、ニラパリブ、タラゾパリブ、パミパリブ、イニパリブ、E7449、及びA-966492を含むが、それらに限定されるわけではない。

【０４８９】

例えば核因子-カッパBシグナル伝達のような、DNA一本鎖及び二本鎖断裂の修復につながるシグナル伝達経路及びメカニズムの阻害剤との組合せでの療法(Pilieら、Nat Rev Clin Oncol、2019、16: 81頁;Zhangら、Chin J Cancer、2012、31: 359頁)。そのような阻害剤は、ATM及びATRキナーゼ、チェックポイントキナーゼ1及び2、DNA依存性プロテインキナーゼ、並びにWEE1キナーゼの阻害剤を含むが、それらに限定されるわけではない(Pilieら、Nat Rev Clin Oncol、2019、16: 81頁)。

【０４９０】

免疫モジュレーター(Khalilら、Nat Rev Clin Oncol、2016、13: 394)、がんワクチン(Hollingsworthら、NPJ Vaccines、2019、4: 7)、免疫チェックポイント阻害剤(例えば、PD-1、PD-L1、CTLA-4-阻害剤)(Weiら、Cancer Discov、2018、8: 1069頁)、サイクリン-D-キナーゼ4/6阻害剤(Goelら、Trends Cell Biol、2018、28: 911頁)、腫瘍細胞及び/又は転移に結合し得、抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導し得る抗体(Kellnerら、Transfus Med Hemother、2017、44: 327頁)、T細胞-又はNK細胞エンゲージャー(例えば、二重特異性抗体)(Yuら、J Cancer Res Clin Oncol、2019、145: 941頁)、拡張された自家又は同種免疫細胞(例えば、キメラ抗原受容体T(CAR-T)細胞)を使用した細胞療法(Khalilら、Nat Rev Clin Oncol、2016、13: 394)との組合せでの療法。免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、及びセミプリマブを含むが、それらに限定されるわけではない。

【０４９１】

本発明によれば、化合物は、他の抗がん化合物の前に、それと同時に、又はその後に投与され得る。投与スケジュールは、交互形式で異なる作用物質を投与する工程を伴い得る。他の実施形態では、化合物は、他の療法を用いた治療の前及び間に、又は間及び後に、又は前及び後に送達され得る。ある場合には、化合物は、他の抗増殖性治療の投与の24時間よりも前に投与される。他の実施形態では、1種を上回る抗増殖性療法が対象に投与され得る。例えば、対象は、手術及び少なくとも1種の他の抗増殖性化合物の両方との組合せで、本化合物を受け得る。代替的に、化合物は、1種を上回る抗がん薬との組合せで投与され得る。

【０４９２】

一実施形態では、本発明の化合物を使用して、CAIXを過剰発現している細胞及び組織

を検出し、そのような検出は、本発明の化合物に検出可能な標識、好ましくは検出可能な放射性核種をコンジュゲートすることによって達成される。好ましい実施形態では、検出される細胞及び組織は、罹患細胞及び組織であり、且つ/或いは疾患及び/若しくは疾患の症状の原因である、又は疾患の根底にある病理学の一部である。更に好ましい実施形態では、罹患細胞及び組織は、腫瘍学適応症(例えば、新生物、腫瘍、及びがん)を引き起こしており且つ/又はその一部である。

【０４９３】

別の実施形態では、本発明の化合物を使用して、CAIXを過剰発現している細胞及び組織を処理する。好ましい実施形態では、処理される細胞及び組織は、罹患細胞及び組織であり、且つ/或いは疾患及び/若しくは疾患の症状の原因である、又は疾患の根底にある病理学の一部である。更に好ましい実施形態では、罹患細胞及び組織は腫瘍学適応症(例えば、新生物、腫瘍、及びがん)を引き起こしており且つ/又はその一部であり、治療活性は、本発明の化合物に治療的に活性なエフェクター、好ましくは治療的に活性な放射性核種をコンジュゲートすることによって達成される。

【０４９４】

有効量とは、化合物が投与される対象において治療的又は医学的に望ましい結果又は効果を提供するのに十分な化合物の投薬量である。有効量は、治療されている特定の状態、治療されている対象の年齢及び身体的条件、状態の重症度、治療の継続期間、同時又は併用療法の性質(ある場合には)、投与の特異的経路、並びに保健従事者の知識及び経験の範囲内の同様の因子によって変動するであろう。例えば、異常な細胞増殖によって特徴付けられる状態を有する対象を治療することに向けられた方法との関連で、増殖を阻害する有効量は、異常な細胞増殖を低下させて又は完全に停止させて、例えば腫瘍等の細胞塊の発症又は進行を減速させる又は停止させるのに十分な量であろう。実施形態において使用されるように、「阻害する」は、前述のもののすべてを内包する。

【０４９５】

他の実施形態では、治療有効量とは、微小転移の休眠を引き延ばすのに、又は手術若しくは薬物療法の後に任意の残余の原発性腫瘍細胞を安定化するのに必要な量であろう。

【０４９６】

好ましい実施形態では、本発明の化合物は、疾患の治療及び/又は予防における使用のためのものであり、そのような治療は標的放射性核種療法である。標的放射性核種療法は、疾患の部位に有毒レベルの放射線を送達するための、放射性核種で標識された分子を使用した放射線療法(radiation therapy)(放射線療法(radiotherapy)とも呼ばれる)の一形態である。標的放射性核種療法は、全身に又は局所的に適用され得る。対照的に、外照射療法では、身体の外側にある供給源が、高エネルギー光線を産生しており、それが、次いで、皮膚を通過して身体に入り、疾患の部位に集中する。それは、放射性埋め込み物が疾患の部位に又はその近くに置かれる内照射療法(小線源療法)とも区別される。

【０４９７】

好ましくは、放射性核種療法は、放射性核種によって放出される種々の形態の放射線を活用する又はそれに基づく。そのような放射線は、例えば、光子の放出、β^--粒子及びオージェ-電子を含むがそれらに限定されない電子の放出、陽子の放出、中性子の放出、陽電子の放出、又はα-粒子の放出によって引き起こされるアルファ(α)、ベータ(β)、又はガンマ(γ)放射線のうちのいずれか1種であり得る。前記放射性核種によって放出される粒子又は放射線の種類に応じて、放射性核種療法は、例えばβ-粒子放射性核種療法、α-粒子放射性核種療法、又はオージェ電子放射性核種療法として区別され得る。これらの形態の放射性核種療法のすべては、本発明によって包含され、好ましくは、本発明の化合物に付着した放射性核種が、より好ましくはエフェクターとして、この種類の放射線を提供していることを条件として、これらの形態の放射性核種療法のすべては、本発明の化合物によって実現され得る。

【０４９８】

放射性核種療法は、好ましくは、細胞のDNAに損傷を与えることによって働く。損傷

は、ＤＮＡ鎖を作り上げる原子を直接的又は間接的に電離するβ-粒子、α-粒子、又はオージェ電子によって引き起こされる。間接的電離は、水の電離の結果として起こり、フリーラジカル、顕著にはヒドロキシル基を形成し、次いでＤＮＡに損傷を与える。

【０４９９】

最もよく見られる形態の放射性核種療法では、放射線効果のほとんどは、フリーラジカルを通じたものである。細胞は、ＤＮＡ損傷を修復するためのメカニズムを有するため、両鎖上のＤＮＡを断裂することは、細胞特徴を修飾することにおける最も意味のある技法であることがわかる。がん細胞は、一般的に、未分化であり且つ幹細胞様であるため、最も健常な分化細胞と比較して、それらはより多く再生し、亜致死損傷を修復する減退した能力を有する。ＤＮＡ損傷は、細胞分裂を通じて受け継がれ、がん細胞に対する損傷を蓄積し、それらを死滅させる又はよりゆっくりと再生させる。

【０５００】

酸素は、強力な放射線増感剤であり、ＤＮＡに損傷を与えるフリーラジカルを形成することによって、所与の線量の放射線の有効性を増加させる。それゆえ、高圧酸素ボンベ、増加した酸素を運ぶ代用血液、ミソニダゾール及びメトロニダゾール等の低酸素細胞増感剤、並びにチラパザミン等の低酸素細胞毒素の使用が適用され得る。

【０５０１】

総放射線量は、いくつかの重要な理由で、分割され得る、すなわち、１回又は複数の治療において経時的に広げられる。分割は、正常細胞に回復する時間を与え、一方で腫瘍細胞は、一般的に、分割照射の間の修復があまり効率的ではない。分割は、また、１回の治療の間に細胞周期の比較的放射線耐性の相にあった腫瘍細胞を、次の分割照射が与えられる前に周期の感受性相へ循環させる。

【０５０２】

異なるがんは、放射線療法に異なって応答することが一般的に知られている。放射線に対するがんの応答は、その放射線感受性によって記載される。高度に放射線感受性のがん細胞は、少ない線量の放射線によって急速に殺滅される。これらは、白血病、ほとんどのリンパ腫、及び胚細胞腫瘍を含む。

【０５０３】

放射性核種療法は、それ自体は無痛である。多くの低線量緩和治療は、最小限の副作用を引き起こす又は副作用を引き起こさない。より高い線量までの治療は、治療中に(急性副作用)、治療後数ヶ月若しくは数年に(長期の副作用)、又は再治療後に(累積的副作用)、様々な副作用を引き起こし得る。副作用の性質、重症度、及び寿命は、放射線を受ける臓器、治療自体(放射性核種のタイプ、線量、分割、同時の化学療法)、及び患者に依存する。

【０５０４】

本発明の疾患の治療のための方法が、当技術分野においてそれ自体として公知であり且つその限りにおいて本発明の更なる実施形態をなす、上記のストラテジーのそれぞれ且ついずれかを実現し得ることは、本発明の範囲内にある。

【０５０５】

本発明の化合物が、本明細書に開示される疾患の診断のための方法において使用されることも、本発明の範囲内にある。そのような方法は、好ましくは、本発明の化合物の診断有効量をそれを必要とする対象に投与する工程を含む。

【０５０６】

本発明によれば、イメージング法は、シンチグラフィー、単光子放出コンピューター断層撮影法(ＳＰＥＣＴ)、及び陽電子放出断層撮影法(ＰＥＴ)からなる群から選択される。

【０５０７】

シンチグラフィーは、核医学において使用される診断試験又は方法の一形態であり、放射性医薬品が、細胞、組織、及び/又は臓器によって内在化され、好ましくはin vivoで内在化され、前記内在化された放射性医薬品によって放出された放射線が、外部検出器(ガンマカメラ)によって捕捉されて、２次元画像を形成し且つ呈する。それとは対照的に

、ＳＰＥＣＴ及びＰＥＴは、３次元画像を形成し且つ呈する。これが理由で、ＳＰＥＣＴ及びＰＥＴは、シンチグラフィーとは別個の技法として分類されるが、とはいえ、それらもガンマカメラを使用して内部放射線を検出する。シンチグラフィーは、外部放射線が身体を通過して画像を形成する診断用Ｘ線とは異なる。

【０５０８】

単光子放出断層撮影法(ＳＰＥＣＴ)スキャンは、ガンマ線を使用する核イメージング技法の一タイプである。それらは、ガンマカメラを使用した従来の核医学プラナーイメージングに非常に似ている。ＳＰＥＣＴスキャンの前に、患者は、スキャナーによって検出され得るガンマ線を放出する放射性標識された化合物を注射される。コンピューターは、ガンマカメラから情報を収集し、これを２次元横断面に変換する。これらの横断面を加え戻して、臓器又は組織の３次元画像を形成し得る。ＳＰＥＣＴは、放射性標識された化合物によって提供される放射性核種によって単独で及び逐次的に放出されたガンマ線の検出を伴う。ＳＰＥＣＴ画像を取得するために、ガンマカメラを患者の周りを回転させる。回転中、規定の地点で、典型的には３～６度ごとに、投影を取得する。ほとんどの場合、全３６０度回転を使用して、最適な再構成を獲得する。各投影を獲得するためにかかる時間は可変的でもあるが、１５～２０秒間が典型的である。これは、１５～２０分間の総スキャン時間を与える。マルチヘッドのガンマカメラがより迅速である。ＳＰＥＣＴ取得は、プラナーガンマカメライメージングに非常に似ていることから、同じ放射性医薬品が使用され得る。

【０５０９】

陽電子放出断層撮影法(ＰＥＴ)は、ヒト体内の生化学的、生理学的、及び病態生理学的過程を測定するための非侵襲的な診断用イメージング技法である。ＰＥＴは、それが身体の基本的な生化学又は機能の画像を生成し得ることからユニークである。Ｘ線、ＣＴスキャン、又はＭＲＩ等の伝統的な診断技法は、身体の解剖学又は構造の画像を生成する。これらの技法を用いる根拠は、疾患と関連した構造又は解剖学の任意の変化が見られ得ることである。生化学的及び生理学的過程は疾患によっても変更され、解剖学の任意の肉眼的変化の前に生じ得る。ＰＥＴは、これらの早期の生化学的及び生理学的変化の一部を可視化し得るイメージング技法である。ＰＥＴスキャナーは、患者から放出される放射線に依存して、画像を創出する。各患者は、身体によって使用される天然物質に酷似している、又は受容体若しくは分子構造に特異的に結合する微量の放射性化合物を与えられる。放射性同位体が陽電子放出崩壊(プラスのベータ崩壊としても公知)を受けるにつれて、それは、電子の反粒子対応物である陽電子を放出する。最高数ミリメートル移動した後、陽電子は、電子と遭遇し且つ対消滅し、反対方向に動く対消滅(ガンマ)光子のペアを産生する。これらは、それらがスキャン装置においてシンチレーション材料に達した時点で検出され、光の爆発を創出し、それは、光電子増倍管又はシリコンアバランシェフォトダイオードによって検出される。該技法は、光子のペアの同時の又は一致して起きる検出に依存する。ペアで、すなわち数ナノ秒以内に到達しない光子は無視される。すべての一致は画像処理ユニットに送られ、そこで、画像再構成手順を使用して最終画像データが生成される。

【０５１０】

ＳＰＥＣＴ/ＣＴ及びＰＥＴ/ＣＴは、ＳＰＥＣＴ及びＰＥＴとコンピューター断層撮影法(ＣＴ)との組合せである。これらのモダリティを組み合わせる主要な利点は、読み取り機の信頼性及び精度を向上させることである。伝統的なＰＥＴ及びＳＰＥＣＴに関して、異常なエリアから放出される光子の限定された数は、エリアを解剖学的に突き止めることを困難にする非常に低レベルのバックグラウンドをもたらす。ＣＴを加えることは、解剖学的視点から異常なエリアの位置を判定し且つこれが疾患を表すという可能性を類別するのを助ける。

【０５１１】

本発明の疾患の診断のための方法が、当技術分野においてそれ自体として公知であり且つその限りにおいて本発明の更なる実施形態をなす、上記のストラテジーのそれぞれ且ついずれかを実現し得ることは、本発明の範囲内にある。

【０５１２】

本発明の化合物は、ＣＡＩＸへの高い結合アフィニティーを有する。この高い結合アフィ

ニティーが理由で、本発明の化合物は、標的化剤として、及び別の部分にコンジュゲートされた場合には標的化部分として、有効で、有用で、且つ/又は適切である。本明細書において好ましく使用されるように、標的化剤は、この場合には前記CAIXである標的分子と相互作用する作用物質である。ゆえに本発明の化合物によって標的にされる細胞及び組織の観点において、それぞれ前記CAIXを発現する任意の細胞及び組織が標的にされる又は標的にされ得る。

【０５１３】

一実施形態では、化合物は、炭酸脱水酵素IX(CAIX)と、好ましくは、配列番号4のアミノ酸配列を有するヒトCAIX又はそのホモログと相互作用し、ホモログのアミノ酸配列は、配列番号4のアミノ酸配列と少なくとも85％である、CAIXの同一性を有する。好ましい実施形態では、同一性は90％、好ましくは95％、96％、97％、98％、又は99％である。

【０５１４】

2つの核酸分子間の同一性は、当業者に公知であるように判定され得る。より具体的には、指定のプログラムパラメーターに基づき、参照配列と比べた試験配列に対する配列相同性パーセントを算出するために、配列比較アルゴリズムが使用され得る。試験配列は、好ましくは、同一であると言われる、又はそれが同一であるかどうか、そうであれば、異なるタンパク質又はポリペプチドとどの程度までかを試験されるべきであると言われるタンパク質又はポリペプチドの配列であり、そのような異なるタンパク質又はポリペプチドは参照配列とも称され、好ましくは、野生型、より好ましくは配列番号4のヒトCAIXのタンパク質又はポリペプチドである。

【０５１５】

比較のための配列の最適なアライメントは、例えば、Smith & Watermanの局所相同性アルゴリズムによって(Smithら、Advances in Applied Mathematics、1981、2: 482頁)、Needleman & Wunschの相同性アライメントアルゴリズムによって(Needlemanら、J Mol Biol、1970、48: 443頁)、Pearson & Lipmanの類似性の検索法によって(Pearsonら、Proc Natl Acad Sci U S A、1988、85: 2444頁)、これらのアルゴリズムのコンピューターによる実行によって(Wisconsin Geneticsソフトウェアパッケージ、Genetics Computer Group社、575 Science Dr., Madison, Wis.におけるGAP、BESTFIT、FASTA、及びTFASTA)、又は目視点検によって行われ得る。

【０５１６】

配列同一性パーセントを判定するのに適切であるアルゴリズムの1つの例は、基本的局所アライメント検索ツール(以降「BLAST」)において使用されるアルゴリズムであり、例えばAltschulら、1990(Altschulら、J Mol Biol、1990、215: 403頁)及びAltschulら、1997(Altschulら、Nucleic Acids Res、1997、25: 3389頁)を参照されたい。BLAST分析を実施するためのソフトウェアは、米国国立生物工学情報センター(以降「NCBI」)を通じて公的に利用可能である。NCBIからの利用可能なソフトウェア、例えばBLASTN(ヌクレオチド配列に対する)及びBLASTP(アミノ酸配列に対する)を使用して配列同一性を判定することにおいて使用される初期設定パラメーターは、McGinnisら(McGinnisら、Nucleic Acids Res、2004、32: W20頁)に記載される。

【０５１７】

本発明の化合物は、患者を階層化するのに、すなわち患者が所与の薬物にどのように応答するであろうかについてのより詳細な情報を提供する、患者集団内のサブセットを創出するのに有用である。階層化は、新規の療法に応答する可能性が最も高い集団のサブセットを特定することによって、臨床試験を負又は中立の転帰から正の転帰を有するものに変える重大な要素であり得る。

【０５１８】

階層化は、患者に対する最適な管理を選択し、リスク査定、リスク予防、及び最適な治療転帰の達成の観点において最良の考え得る転帰を達成するための、共有の「生物学的」

特徴を有する患者の群の特定を含む。

【０５１９】

本発明の化合物を使用して、できるだけ早く特異的疾患(診断的使用である)、疾患を発症するリスク(感受性/リスク使用である)、緩慢性対侵攻性を含めた疾患の進化(予後的使用である)を査定し得又は検出し得、それを使用して、所与の治療に対する応答及び毒性を予測し得る(予測的使用である)。

【０５２０】

本発明の化合物が、治療診断方法において使用されることも、本発明の範囲内にある。治療診断法の概念は、治療剤と、治療薬の臨床的使用を増加させ得る相当する診断試験とを組み合わせることである。治療診断法の概念は、ますます魅力的になりつつあり、医師が、所与の療法から利益を受け得、これゆえ不要な治療を回避し得る患者を特定するのを助けることによって、薬物治療の効率を向上させることの鍵と広く考えられる。

【０５２１】

治療診断法の概念は、治療剤と、医師が、所与の療法から最も恩恵を受けるであろうそうした患者を特定するのを可能にする診断試験とを組み合わせることである。一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、本発明の化合物は、患者の診断、すなわち原発性腫瘍塊、並びに潜在的な局所及び遠隔転移の特定及び局在確認に使用される。更に、腫瘍容積は、とりわけ、ＳＰＥＣＴ又はＰＥＴ等の３次元診断モダリティを利用して判定され得る。ＣＡＩＸ陽性腫瘍塊を有し、それゆえ所与の療法から利益を受け得るそうした患者のみが、特定の療法に選択され、これゆえ不要な治療が回避される。好ましくは、そのような療法は、本発明の化合物を使用したＣＡＩＸ標的療法である。１つの特定の実施形態では、化学的に同一の腫瘍標的診断法、好ましくはシンチグラフィー、ＰＥＴ又はＳＰＥＣＴ、及び放射線療法に対するイメージング診断法が適用される。そのような化合物は、放射性核種の点でのみ異なり、それゆえ、通常、同一でなければ非常に似ている薬物動態プロファイルを有する。これは、キレート剤及び診断的又は治療的な放射性金属を使用して実現され得る。代替的に、これは、放射性標識化、及び診断用又は治療用放射性核種のいずれかを用いた放射性標識化の前駆体を使用して実現され得る。１つの実施形態では、診断用イメージングは、好ましくは、診断用放射性核種の放射線の定量、及び当業者に公知である後続の線量測定、及び脆弱な副作用臓器と比較した腫瘍における薬物濃度の予測によって使用される。ゆえに、患者に対する真に個別化された薬物投薬療法が達成される。

【０５２２】

一実施形態では及び本明細書において好ましく使用されるように、治療診断方法は、診断的に検出可能な放射線(例えば、陽電子又はガンマ線)並びに治療的に有効な放射線(例えば、電子又はアルファ粒子)を放出する放射性核種で標識された本発明の化合物等、１種のみの治療診断的に活性な化合物を用いて実現される。

【０５２３】

本発明は、対象においてＣＡＩＸを発現している罹患組織をオペ中に特定する/開示する方法も企図する。そのような方法は本発明の化合物を使用し、本発明のそのような化合物は、好ましくは、診断的活性剤をエフェクターとして含む。

【０５２４】

本発明の更なる実施形態によれば、特に放射性核種と錯体化した場合の本発明の化合物は、ほとんどの単離された固形がんの治療の一次的方法としての手術、小線源療法の形態の密閉内部供給源又は外部供給源のいずれかを使用した、がんの症状を治癒させよう又は向上させようとする試みにおける電離放射線の使用を伴う放射線療法、アルキル化剤、代謝拮抗薬、アントラサイクリン、植物性アルカノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、及び他の抗腫瘍剤等の化学療法、腫瘍細胞挙動を、それらの細胞を直接攻撃することなくモジュレートするホルモン治療、モノクローナル抗体及びチロシンキナーゼ阻害剤、血管新生阻害剤を含めた、ある特定のタイプのがんにおける分子異常を直接標的にする標的剤、免疫療法、がんワクチン、患者のクオリティ・オブ・ライフを向上させるための身体的、感情

的、精神的、及び心理社会的な苦悩を低下させる行為を含めた緩和ケア、並びに従来の医学の一部ではない多様な群の医療システム、実践、及び製品を含めた代替治療を含めた、任意の他の腫瘍治療に対する補助又はアジュバントとして採用され得る。

【０５２５】

本発明の方法の一実施形態では、対象は患者である。一実施形態では、患者は、疾患に罹患していると診断されている、又は疾患に罹患していると疑われる、又は疾患に罹患する若しくは発症するリスクがある対象であり、疾患は、本明細書に記載される疾患、好ましくはCAIXに関わる疾患である。

【０５２６】

放射性核種が、使用される、より具体的には本発明の化合物に付着されている又は一部である、治療及び診断のための方法をそれぞれ実践することにおいて採用される投薬量は、例えば治療される対象となる特定の状態、例えば腫瘍タイプの既知の放射線感受性、腫瘍の容積、及び望まれる療法に応じて変動するであろう。一般的に、用量は、各臓器への放射能分布及び観察される標的取り込みに基づいて算出される。γ放出錯体は、診断用イメージングのために1回に又は数回で投与され得る。動物において、示される用量範囲は、^{111}In又は^{89}Zrを含むがそれらに限定されない、例えば1kBq～200MBqのγ放出放射性核種と錯体化した本発明の化合物の0.1ng/kg～5mg/kgであり得る。例えば、γ放出放射性核種と錯体化した場合の本発明の化合物の示される用量範囲は、約0.6mg/kg又は0.8mg/kg等、0.2mg/kg～2mg/kg、例えば0.4mg/kg～1mg/kgであり得る。一実施形態では、γ放出放射性核種と錯体化した場合の本発明の化合物の示される用量範囲は、約0.5μg/kg、又は0.8μg/kg、又は1.0μg/kg等、0.1μg/kg～10.0μg/kg、例えば0.1μg/kg～5.0μg/kg、例えば0.1μg/kg～2.0μg/kgである。本発明の化合物のα-又はβ-放出錯体は、例えば1～3週間又はそれよりも長い期間にわたって、例えば16～32週間の期間にわたって、いくつかの時点で、例えば約28日ごとに1回の投薬で投与され得る。動物において、示される投薬量範囲は、^{225}Ac又は^{177}Luを含むがそれらに限定されない、例えば1kBq～200MBqのα-又はβ-放出放射性核種と錯体化した本発明の化合物の0.1ng/kg～5mg/kgであり得る。例えば、α-又はβ-放出放射性核種と錯体化した場合の本発明の化合物の示される用量範囲は、約0.6mg/kg又は0.8mg/kg等、0.2mg/kg～2mg/kg、例えば0.4mg/kg～1mg/kgであり得る。より大きな哺乳動物、例えばヒトにおいて、示される投薬量範囲は、例えば10～400MBqの^{111}In又は^{89}Zrと錯体化した本発明の化合物の0.1～100μg/kg、例えば0.1μg/kg～10.0μg/kg、例えば0.1μg/kg～5.0μg/kg、例えば約1.0μg/kg、又は2.0μg/kg、又は4.0μg/kg等である。より大きな哺乳動物、例えばヒトにおいて、示される投薬量範囲は、^{225}Ac又は^{177}Luを含むがそれらに限定されない、例えば1～100000MBqのα-又はβ-放出放射性核種と錯体化した本発明の化合物の0.1ng/kg～100μg/kgである。好ましくは、より大きな哺乳動物、例えばヒトにおいて、1500～10000MBqのβ放出放射性核種等、例えば200～50000MBq、好ましくは500～20000MBq、より好ましくは1000～15000MBqを有する、^{177}Lu等のβ放出放射性核種と錯体化した場合の本発明の化合物の示される投薬量範囲は、約1.0μg/kg～35μg/kg、又は2.0μg/kg～20μg/kg等、0.01μg/kg～80μg/kg、より好ましくは0.1μg/kg～50μg/kgである。1つの態様では、より大きな哺乳動物、例えばヒトにおいて、^{225}Ac又は^{177}Luを含むがそれらに限定されない、例えば1～100000MBqのα-又はβ-放出放射性核種と錯体化した本発明の化合物の例えば静脈内投与により生じる有効線量は、約0.1mSv/MBq～0.5mSv/MBq、又は0.2mSv/MBq～0.3mSv/MBq等、0.01mSv/MBq～10.0mSv/MBq、例えば0.1mSv/MBq～1mSv/MBqである。1つの更なる態様では、より大きな哺乳動物、例えばヒトにおいて、^{177}Lu等のβ放出放射性核種と錯体化した本発明の化合物の例えば静脈内投与により生じる有効線量は、典型的には5.0mSv/MBq未満、より典型的には2.0mSv/MBq未満、更により典型的には1.0mSv/MBq未満、最も典型的には0.5mSv/MBq未満である。更に、この態様では、有効線量は、0.05mSv/MBq又はそれを上回る量、例えば0.08mSv/MBq又はそれを上回る量、例えば0.1mSv/MB

q又はそれを上回る量であり得る。一実施形態では、^{177}Lu等のβ放出放射性核種と錯体化した本発明の化合物の例えば静脈内投与により生じる有効線量は、約0.25mSv/MBq等、1.0mSv/MBq未満、例えば0.5mSv/MBq未満、例えば0.35mSv/MBqである。更に、この実施形態では、有効線量は、0.1mSv/MBq又はそれを上回る量、例えば0.1mSv/MBq又はそれを上回る量、例えば0.15mSv/MBq又はそれを上回る量であり得る。別の態様では、より大きな哺乳動物、例えばヒトにおいて、^{177}Lu結果等のβ放出放射性核種と錯体化した本発明の化合物の例えば静脈内投与後に腫瘍に送達される放射線量は、約4.4～約660Gyに及ぶ。

【０５２７】

5.組成物、医薬組成物、及びキット

更なる態様では、本発明は、本発明の化合物を含む組成物、及び特に医薬組成物に関する。

【０５２８】

本発明の医薬組成物は、本発明の少なくとも1種の化合物、並びに任意選択で、1種又は複数の担体物質、賦形剤、及び/又はアジュバントを含む。医薬組成物は、例えば、水、例えば中性緩衝食塩水若しくはリン酸緩衝食塩水等の緩衝液、エタノール、鉱油、植物油、ジメチルスルホキシド、例えばグルコース、マンノース、スクロース、若しくはデキストラン等の炭水化物、マンニトール、タンパク質、アジュバント、ポリペプチド、又はグリシン等のアミノ酸、抗酸化物質、EDTA若しくはグルタチオン等のキレート剤、及び/又は防腐剤のうちの1種又は複数を更に含み得る。更に、1種又は複数の他の活性成分が、本発明の医薬組成物に含まれ得るが、必ずしも含まれる必要はない。

【０５２９】

本発明の医薬組成物は、例えば経皮若しくは眼球等の局部、経口、頬、鼻腔、膣、直腸、又は非経口投与を例えば含めた、任意の適当な投与の経路のために製剤化され得る。本明細書において使用される非経口という用語は、皮下、皮内、例えば静脈内等の血管内、筋肉内、髄腔内、及び腹腔内注射、並びに任意の同様の注射又は注入技法を含む。好ましい投与の経路は、静脈内投与である。

【０５３０】

本発明の一実施形態では、放射性核種を含む本発明の化合物は、例えば注射可能な溶液又は懸濁液の形態で、任意の従来の経路によって、特に静脈内に投与される。本発明の化合物は、注入によって、例えば30～60分間の注入によっても有利に投与され得る。

【０５３１】

腫瘍の部位に応じて、本発明の化合物は、例えばカテーテルによって、腫瘍部位のできる限り近くに投与され得る。そのような投与は、腫瘍組織に直接的に、又は周辺組織に、又は輸入血管に行われ得る。本発明の化合物は、また、複数の投薬で、好ましくは分割した投薬で反復して投与され得る。

【０５３２】

本発明の好ましい実施形態によれば、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物の自己放射線分解を阻害する安定剤、例えばフリーラジカルスカベンジャーを含む。適切な安定剤は、例えば血清アルブミン、アスコルビン酸、レチノール、ゲンチシン酸若しくはその誘導体、又は、好ましくは電解質及びグルコースを含まない、例えば非経口タンパク質供給に使用されるようなアミノ酸注入溶液、例えばProteinsteril(登録商標)KE Nephro等の市販のアミノ酸注入液を含む。アスコルビン酸及びゲンチシン酸が好ましい。

【０５３３】

本発明の医薬組成物は、更なる添加物、例えばpHを7.2～7.4に調整する作用物質、例えば酢酸ナトリウム若しくはアンモニウム又はNa_2HPO_4を含み得る。好ましくは、安定剤は、本発明の非放射性化合物に添加され、放射性核種の導入、例えば放射性核種との錯体化は、室温で又は好ましくは40～120℃の温度で、安定剤の存在下にて実施される。錯体化は、空気を含まない条件下で、例えばN_2又はAr下で好都合に実施され得る。更なる安定剤が、錯体化の後に組成物に添加され得る。

【０５３４】
本発明の化合物の排出は、特にエフェクターが放射性核種を含む場合には、本質的には腎臓を通じて起こる。放射能蓄積からの腎臓の更なる保護は、特にエフェクターが放射性核種を含む場合には本発明の化合物の注射の前の又はそれと一緒の、リジン若しくはアルギニン、又は高含有量のリジン及び/若しくはアルギニンを有するアミノ酸溶液、例えばSynthamin(登録商標)-14若しくは-10等の市販のアミノ酸溶液の投与によって達成され得る。腎臓の保護は、アミノ酸注入の代わりに又はそれに加えて、例えばゲロフシン(gelofusine)等の血漿増量剤の投与によっても達成され得る。腎臓の保護は、排尿の速度を上昇させる強制利尿の手段を提供する利尿薬の投与によっても達成され得る。そのような利尿薬は、高天井ループ利尿薬、チアジド、炭酸脱水酵素阻害剤、カリウム保持性利尿薬、カルシウム保持性利尿薬、浸透圧性利尿薬、及び低天井利尿薬を含む。本発明の医薬組成物は、本発明の化合物とは別に、腎臓保護、好ましくは本発明の化合物が投与される対象の腎臓保護を意図される又はそれに適切なこれらの更なる化合物のうちの少なくとも1種を含有し得る。
【０５３５】
本発明の化合物は、様々な方法における使用に関して本明細書に開示されることが、当業者によって理解されるであろう。本発明の組成物及び本発明の医薬組成物は、前記の様々な方法において等しく使用され得ることが、当業者によって更に理解されるであろう。本発明の組成物及び医薬組成物は、様々な方法における使用に関して本明細書に開示されることも、当業者によって理解されるであろう。本発明の化合物は、前記の様々な方法において等しく使用され得ることが、当業者によって等しく理解されるであろう。
【０５３６】
本発明の組成物及び本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に加えて、1種又は複数の更なる化合物を含有することは、当業者によって認められるであろう。そのような1種又は複数の更なる化合物が、本発明の組成物の及び/又は本発明の医薬組成物の一部であると本明細書に開示される程度まで、そのような1種又は複数の更なる化合物は、曝露される対象又は本発明の方法の対象に、本発明の化合物とは別個に投与され得ることが理解されるであろう。1種又は複数の更なる化合物のそのような投与は、本発明の化合物の投与の前に、それと同時に、又はその後に実施され得る。本発明の方法において、本発明の化合物とは別に、1種又は複数の更なる化合物が対象に投与され得ることも、当業者によって認められるであろう。1種又は複数の更なる化合物のそのような投与は、本発明の化合物の投与の前に、それと同時に、又はその後に実施され得る。そのような1種又は複数の更なる化合物が、本発明の方法の一部として投与されると本明細書に開示される程度まで、そのような1種又は複数の更なる化合物は、本発明の組成物の及び/又は本発明の医薬組成物の一部であることが理解されるであろう。本発明の化合物及び1種又は複数の更なる化合物は、同じ又は異なる製剤に含有され得ることは、本発明の範囲内にある。本発明の化合物及び1種又は複数の更なる化合物は、同じ製剤に含有されないが、本発明の化合物を含む第1の製剤と、1種又は複数の更なる化合物を含む第2の製剤とを含有する同じパッケージに含有され、製剤のタイプは同じであってよく異なってもよいことも、本発明の範囲内にある。
【０５３７】
1種を上回るタイプの本発明の化合物が、本発明の組成物及び/又は本発明の医薬組成物に含有されることは、本発明の範囲内にある。1種を上回るタイプの本発明の化合物が、本発明の方法において使用され、好ましくは投与されることも、本発明の範囲内にある。
【０５３８】
本発明の組成物及び本発明の医薬組成物は、従来の様式で製造され得ることが認められるであろう。
【０５３９】
放射性医薬品は、放射性崩壊の結果として、時間と共に減少する含有量の放射能を有す

る。放射性核種の物理的半減期は、放射性医薬品診断法にとってしばしば短い。これらの場合、最終調製は、患者への投与の直前に行われなければならない。このことは、断層撮影法のための陽電子放出放射性医薬品(PET放射性医薬品)に特に当てはまる。それは、放射性核種ジェネレーター、放射性前駆体、及びキット等の半完成製品の使用にしばしばつながる。

【０５４０】

好ましくは、本発明のキットは、本発明の1種又は1種を上回る化合物とは別に、典型的に、以下のもの:使用、最終調製、及び/又は品質管理のための使用説明書、1種又は複数の任意選択の賦形剤、標識化手順のための1種又は複数の任意選択の試薬、任意選択で、遮蔽容器を有する又は有しない1種又は複数の放射性核種、並びに任意選択で1つ又は複数の装置、のうちの少なくとも1種を含み、装置は、標識化装置、精製装置、分析装置、操作装置、放射線防護装置、又は投与装置を含む群から選択される。

【０５４１】

一般的操作及び放射性医薬品容器の輸送のための、「ピグ」として公知の遮蔽容器は、ボトル、バイアル、注射器等、放射性医薬品容器を保持するための様々な形状がある。1つの形態は、保持された放射性医薬品容器へのアクセスを可能にする取り外し可能なカバーをしばしば含む。ピグカバーが定位置にある場合、放射線曝露は許容される。

【０５４２】

標識化装置は、開放リアクター、閉鎖リアクター、マイクロ流体システム、ナノリアクター、カートリッジ、加圧容器、バイアル、温度制御可能なリアクター、混合又は振盪リアクター、及びその組合せの群から選択される。

【０５４３】

精製装置は、好ましくは、イオン交換クロマトグラフィーカラム又は装置、サイズ排除クロマトグラフィーカラム又は装置、アフィニティークロマトグラフィーカラム又は装置、ガス又は液体クロマトグラフィーカラム又は装置、固相抽出カラム又は装置、濾過装置、遠心分離バイアル、カラム、又は装置の群から選択される。

【０５４４】

分析装置は、好ましくは、同一性、放射化学的純度、放射性核種純度、放射能の含有量、及び放射性標識された化合物の特異的放射能を判定するための複数の試験又は試験装置の群から選択される。

【０５４５】

操作装置は、好ましくは、放射性医薬品を混合する、希釈する、分配する、標識化する、対象に注射する及び投与するための装置からなる群から選択される。

【０５４６】

放射線防護装置は、治療用又は診断用放射性核種を使用した場合に、放射線から医師及び他の職員を保護するために使用される。放射線防護装置は、アルミニウム、プラスチック、木材、鉛、鉄、鉛ガラス、水、ゴム、プラスチック、布からなる群から選択される放射線吸収材料の保護バリアを有する装置、放射線源からの適度な距離を確保する装置、放射性核種への曝露時間を低下させる装置、体内への放射性材料の吸入、摂取、又は他の進入の様態を制限する装置、及びこれらの手段の組合せを提供する装置からなる群から好ましくは選択される。

【０５４７】

投与装置は、好ましくは、注射器、シールド注射器、針、ポンプ、及び注入装置の群から選択される。注射器シールドは、注射器の円筒体を収容する一般的に空洞の円筒構造であり、操作者が注射器プランジャー及び注射器内の液体容積を見るのを可能にする鉛ガラスウィンドウを伴って、鉛又はタングステンから構築される。

【０５４８】

「一実施形態では」又は「本発明の一実施形態では」という用語は、その任意の実施形態を含めた、本発明のそれぞれの且つ任意の態様を指すことは、本発明の範囲内にある。

【０５４９】

6．図面

本発明は、ここで、以下の図面及び実施例を参照することによって更に例示され、それらの図面及び実施例から、更なる特性、実施形態及び利点が理解され得る。

【図面の簡単な説明】

【０５５０】

【図１Ａ】ヒト炭酸脱水酵素9(CAIX)(配列番号4)、ヒト炭酸脱水酵素4(CAIV)(配列番号5)、ヒト炭酸脱水酵素12(CAXII)(配列番号6)、ヒト炭酸脱水酵素14(CAXIV)(配列番号7)、イヌ(canine)炭酸脱水酵素9(CAIX)(配列番号8)、及びマウス炭酸脱水酵素9(CAIX)(配列番号9)のアミノ酸配列を示す図である。

【図１Ｂ】ヒト炭酸脱水酵素9(CAIX)(配列番号4)、ヒト炭酸脱水酵素4(CAIV)(配列番号5)、ヒト炭酸脱水酵素12(CAXII)(配列番号6)、ヒト炭酸脱水酵素14(CAXIV)(配列番号7)、イヌ(canine)炭酸脱水酵素9(CAIX)(配列番号8)、及びマウス炭酸脱水酵素9(CAIX)(配列番号9)のアミノ酸配列を示す図である。

【図１Ｃ】ヒト炭酸脱水酵素9(CAIX)(配列番号4)、ヒト炭酸脱水酵素4(CAIV)(配列番号5)、ヒト炭酸脱水酵素12(CAXII)(配列番号6)、ヒト炭酸脱水酵素14(CAXIV)(配列番号7)、イヌ(canine)炭酸脱水酵素9(CAIX)(配列番号8)、及びマウス炭酸脱水酵素9(CAIX)(配列番号9)のアミノ酸配列を示す図である。

【図２】^{111}In-3BP-3478(A)及び^{111}In-3BP-3583(B)のラジオクロマトグラムを示すグラフであり、0.5％以上のHPLC領域を有するすべてのピークにそれらの保持時間を標識する。

【図３】^{111}In-3BP-3840(A)及び^{111}In-3BP-4175(B)のラジオクロマトグラムを示すグラフであり、0.5％以上のHPLC領域を有するすべてのピークにそれらの保持時間を標識する。

【図４】^{111}In-3BP-4237(A)及び^{111}In-3BP-4452(B)のラジオクロマトグラムを示すグラフであり、0.5％以上のHPLC領域を有するすべてのピークにそれらの保持時間を標識する。

【図５】^{111}In-3BP-4501(A)及び^{111}In-3BP-4503(B)のラジオクロマトグラムを示すグラフであり、0.5％以上のHPLC領域を有するすべてのピークにそれらの保持時間を標識する。

【図６】マウスモデルへの注入の1時間、3時間、6時間及び24時間後の^{111}In-3BP-3478(A)及び^{111}In-3BP-3583(B)のSPECTイメージングによって決定される、腎臓、肝臓、血液プール及びSK-RC-52腫瘍における組織グラム当たりの注入用量の取り込みの百分率(%ID/g)を示すグラフである。

【図７】マウスモデルへの注入の1時間、3時間、6時間及び24時間後の^{111}In-3BP-3840(A)及び^{111}In-3BP-4175(B)のSPECTイメージングによって決定される、腎臓、肝臓、血液プール及び示される腫瘍における組織グラム当たりの注入用量の取り込みの百分率(%ID/g)を示すグラフである。

【図８】マウスモデルへの注入の1時間、4時間、6時間及び24時間後の^{111}In-3BP-4237のSPECTイメージングによって決定される、腎臓、肝臓、血液プール及びSK-RC-52腫瘍における組織グラム当たりの注入用量の取り込みの百分率(%ID/g)を示すグラフである。

【図９】マウスモデルへの注入の1時間、3時間、6時間及び24時間後の^{11}In-3BP-4369(A)及び^{111}In-3BP-4400(B)のSPECTイメージングによって決定される、腎臓、肝臓、血液プール、SK-RC-52腫瘍及びHT-29腫瘍における組織グラム当たりの注入用量の取り込みの百分率(%ID/g)を示すグラフである。

【図１０】マウスモデルへの注入の1時間、4時間及び24時間後の^{111}In-3BP-4448(A)、並びに1時間、4時間、24及び48時間後の^{111}In-3BP-4452(B)のSPECTイメージングによって決定される、腎臓、肝臓、血液プール、SK-RC-52腫瘍及びHT-29腫瘍における組織グラム当たりの注入用量の取り込みの百分率(%ID/g)を示すグラフである。

【図１１】マウスモデルへの注入の1時間、4時間及び24時間後の^{111}In-3BP-4453(A

)及び^{111}In-3BP-4455(B)のSPECTイメージングによって決定される、腎臓、肝臓、血液プール、SK-RC-52腫瘍及びHT-29腫瘍における組織グラム当たりの注入用量の取り込みの百分率(%ID/g)を示すグラフである。
【図１２】マウスモデルへの注入の1時間、4時間、24及び48時間後の^{111}In-3BP-4501(A)及び^{111}In-3BP-4503(B)のSPECTイメージングによって決定される、腎臓、肝臓、血液プール、SK-RC-52腫瘍及びHT-29腫瘍における組織グラム当たりの注入用量の取り込みの百分率(%ID/g)を示すグラフである。
【図１３】マウスモデルへの注入の1時間、4時間及び24時間後の^{111}In-3BP-4504(A)及び^{111}In-3BP-4505(B)のSPECTイメージングによって決定される、腎臓、肝臓、血液プール、SK-RC-52腫瘍及びHT-29腫瘍における組織グラム当たりの注入用量の取り込みの百分率(%ID/g)を示すグラフである。
【図１４】SK-RC-52腫瘍を有するマウスへの注入の3時間後の^{111}In-3BP-3478又は^{111}In-3BP-3583(A)、SK-RC-52及びHT-29腫瘍を有するマウスへの注入の3時間後の^{111}In-3BP-4175(B)、SK-RC-52及びHT-29腫瘍を有するマウスへの注入の4時間後の^{111}In-3BP-4452又は^{111}In-3BP-4501又は^{111}In-3BP-4503(C)のSPECT画像を示す。SK-RC-52腫瘍は右肩上に、HT-29腫瘍は左肩上に位置する。
【図１５】HT-29異種移植片マウスモデルにおける^{177}Lu-DPI-4452の、腫瘍容積(A)、相対的体重に対する影響(B)及び腫瘍取り込み(C)についてのin vivo有効性を示すグラフである。
【図１６】HT-29異種移植片マウスモデルにおける、腎臓(A)及び肝臓(B)における^{177}Lu-DPI-4452のin vivo取り込み、並びに腎臓、肝臓及び腫瘍における^{177}Lu-DPI-4452及び^{68}Ga-DPI-4452の取り込みの比較(C)を示すグラフである。
【図１７】HT29異種移植片マウスモデルにおける、注入後1時間における静脈内注入された^{68}Ga-DPI-4452、及び注入後4時間における静脈内注入された^{177}Lu-DPI-4452のin vivo画像を示す。2匹のマウスの代表的な軸方向、冠状断、最大強度(下部)投影(MIP)画像を示す(図17A:第1のマウス、図17B:第2のマウス)。取り込みは、組織グラム当たりの注入用量のパーセント(%ID/g)として表される。
【図１８】SK-RC-52異種移植片マウスモデルにおける^{177}Lu-DPI-4452の、腫瘍容積(A)、相対的体重に対する影響(B)及び腫瘍取り込み(C)についてのin vivo有効性を示すグラフである。
【図１９】SK-RC-52異種移植片マウスモデルにおける、腎臓(A)及び肝臓(B)における^{177}Lu-DPI-4452のin vivo取り込み、並びに腎臓、肝臓及び腫瘍における^{177}Lu-DPI-4452及び^{68}Ga-DPI-4452の取り込みの比較(C)を示すグラフである。
【図２０】SK-RC-52異種移植片マウスモデルにおける、^{177}Lu-DPI-4452のin vivoイメージングを示す画像である。2匹のマウスの代表的な軸方向、冠状断及び最大強度(下部)投影(MIP)画像を示す。取り込みは、組織グラム当たりの注入用量のパーセント(%ID/g)として表される。
【図２１】投薬の日のSK-RC-52腫瘍容積及び体重に基づく包含を示すグラフである。群間において、腫瘍容積(p=0.80、一元配置分散分析)又は体重(p=0.96、一元配置分散分析)における有意差は観察されなかった。N=3/群、平均±SEM。
【図２２】-1日目(投薬前日)のHT-29腫瘍容積及び体重に基づく包含を示すグラフである。群間において、腫瘍容積(p=0.80、対応のないt検定)又は体重(p=0.32、対応のないt検定)における有意差は観察されなかった。N=3/群、平均±SEM。
【図２３】[^{111}In]In-DPI-4452の注入後1、4、24及び48時間における群A1の1匹のマウスの代表的なSPECT/CT画像(軸方向、冠状断及び最大強度投影画像)を示す。
【図２４】[^{111}In]In-DPI-4501の注入後1、4、24及び48時間における群A2の1匹のマウスの代表的なSPECT/CT画像(軸方向、冠状断及び最大強度投影画像)を示す。
【図２５】[^{111}In]In-DPI-4452+ゲロフシン(gelofusine)の注入後1、4、24及び48時間における群A3の1匹のマウスの代表的なSPECT/CT画像(軸方向、冠状断及び最大強度投影画像)を示す。

【図２６】[^{111}In]In-DPI-4501+ゲロフシンの注入後1、4、24及び48時間における群A4の1匹のマウスの代表的なSPECT/CT画像(軸方向、冠状断及び最大強度投影画像)を示す。
【図２７】[^{111}In]In-DPI-4452の注入後2、4、24及び48時間における群B1の1匹のマウスの代表的なSPECT/CT画像(軸方向、冠状断及び最大強度投影画像)を示す。
【図２８】[^{111}In]In-DPI-4501の注入後2、4、24及び48時間における群B2の1匹のマウスの代表的なSPECT/CT画像(軸方向、冠状断及び最大強度投影画像)を示す。
【図２９】SK-RC-52及びHT-29腫瘍、腎臓、肝臓及び血液における[^{111}In]In-DPI-4452及び[^{111}In]In-DPI-4501の組織グラム当たりの注入用量の取り込みの百分率(%ID/g)を示すグラフである。SK-RC-52腫瘍マウスモデルにおける取り込みを、化合物の注入直前のゲロフシンの注入と比較した。N=3/群、平均±SEM。
【図３０】SK-RC-52及びHT-29腫瘍、腎臓、肝臓及び血液における[^{111}In]In-DPI-4452及び[^{111}In]In-DPI-4501の組織グラム当たりの注入用量の取り込みの百分率(%ID/g)(対数スケール)を示すグラフである。SK-RC-52腫瘍モデルにおける取り込みを、化合物の注入直前のゲロフシンの注入と比較した。N=3/群、平均値±SEM。
【図３１】イヌの血液における、[^{111}In]In-DPI-4452の、[^{111}In]In-DPI-4501に対する薬物動態(%ID/g)を示すグラフである。In-111-標識されたDPI-4452及びIn-111-標識されたDPI-4501の注入後の、雄(左)及び雌(右)のex vivo血液試料における活性測定。Y軸は、log10で表される。N=2/群。プロットは、平均±SEMを表す。
【図３２】雄の、雌イヌに対する血液中の薬物動態(%ID/g)を示すグラフである。それぞれ、In-111-標識されたDPI-4452(左)及びIn-111-標識されたDPI-4501(右)の注入後の、雄及び雌のex vivo血液試料における活性測定。Y軸は、log10で表される。N=2/群。プロットは、平均±SEMを表す。
【図３３】イヌの尿における、[^{111}In]In-DPI-4452の、[^{111}In]In-DPI-4501に対する薬物動態(%ID/g)を示すグラグである。In-111-標識されたDPI-4452及びIn-111-標識されたDPI-4501の注入後の、雄(左)及び雌(右)のex vivo尿試料における活性測定。Y軸は、log10で表される。N=2/群。プロットは、平均±SEMを表す。
【図３４】雄の、雌イヌに対する尿中の薬物動態(%ID/g)を示すグラフである。それぞれ、In-111-標識されたDPI-4452(左)及びIn-111-標識されたDPI-4501(右)の注入後の、雄及び雌のex vivo尿試料における活性測定。Y軸は、log10で表される。N=2/群。プロットは、平均±SEMを表す。
【図３５】雄及び雌イヌにおける、[^{111}In]In-DPI-4452のSPECT/CT由来の生体分布データ(%ID/g及びSUV)を示すグラフである。グラフは、それぞれ、注入の1時間(左)、4時間(中央)及び48時間(右)後のイメージング時点を表す。X軸は、調査された臓器を表す。N=2/群(雌の4時間スキャン群においてN=1)。プロットは、平均±SEMを表す。
【図３６】雄及び雌イヌにおける、[^{111}In]In-DPI-4501のSPECT/CT由来の生体分布データ(%ID/g及びSUV)を示すグラフである。グラフは、それぞれ、注入の1時間(左)、4時間(中央)及び48時間(右)後のイメージング時点を表す。X軸は、調査された臓器を表す。N=2/群。プロットは、平均±SEMを表す。
【図３７】雌イヌにおける[^{111}In]In-DPI-4452生体分布の代表的なSPECT/CT画像を示す。注入後1時間、4時間及び48時間、それぞれにおける1頭の雌ビーグル犬のスキャン画像。スケールバーは、SUV値を表す。
【図３８】雄イヌにおける[^{111}In]In-DPI-4452生体分布の代表的なSPECT/CT画像を示す。注入後1時間、4時間及び48時間、それぞれにおける1頭の雄ビーグル犬のスキャン画像。スケールバーは、SUV値を表す。
【図３９】雌イヌにおける[^{111}In]In-DPI-4501生体分布の代表的なSPECT/CT画像を示す。注入後1時間、4時間及び48時間、それぞれにおける1頭の雌ビーグル犬のスキャン画像。スケールバーは、SUV値を表す。
【図４０】雄イヌにおける[^{111}In]In-DPI-4501生体分布の代表的なSPECT/CT画像を示す。注入後1時間、4時間及び48時間、それぞれにおける1頭の雄ビーグル犬のスキャ

ン画像。スケールバーは、SUV値を表す。
【図４１】雄ビーグル犬における25、80、400及び800μg/kgのDPI-4452の単回i.v.ボーラス注入後の、DPI-4452の平均全血漿濃度を、時間プロファイルに対して示すグラフである。N=6/群、平均±SD。
【図４２】ビーグル犬におけるDPI-4452の単回i.v.ボーラス注入後の、16、80及び400μg/kgのDPI-4452の平均全血漿濃度を、時間プロファイルに対して示すグラフである。N=2、平均±SD。
【図４３】HT-29異種移植片移植マウスへの^{177}Lu-DPI-4452の投与後のin vivo血液学解析の結果を示すグラフである。X軸は、注入後の研究日を表す。QWは、毎週の投薬レジメンを示す。
【図４４】SK-RC-52異種移植片移植マウスへの^{177}Lu-DPI-4452の投与後のin vivo血液学解析の結果を示すグラフである。X軸は、注入後の研究日を表す。QWは、毎週の投薬レジメンを示す。
【図４５】SK-RC-52異種移植片移植マウスへの^{177}Lu-DPI-4452の投与後のin vivoクレアチニン(μmol/L)及び尿素(mmol(L)レベルを示すグラフである。X軸は、注入後の研究日を表す。QWは、毎週の投薬レジメンを示す。
【図４６】HT-29異種移植片マウスモデルにおける異なる用量の^{225}Ac-DPI-4452の単回ボーラス注入の、腫瘍容積(A)及び相対的体重に対する影響(B)についてのin vivo有効性を示すグラフである。
【図４７】HT-29異種移植片移植マウスへの^{225}Ac-DPI-4452(%ID/g)の投与後のex vivo生体分布データ(永続平衡に達した後、自動化ガンマカウンターにおいて評価される)を示すグラフである。グラフは、注入4時間後の時点を表す。X軸は、調査された臓器を表す。
【図４８】HT-29異種移植片移植マウスへの^{225}Ac-DPI-4452の投与後のin vivo血液学解析の結果を示すグラフである。X軸は、注入後の研究日を表す。
【図４９】HT-29異種移植片モデルマウスへの^{225}Ac-DPI-4452の投与後のin vivoクレアチニン(μmol/L)及び尿素(mmol(L)レベルを示すグラフである。X軸は、注入後の研究日を表す。
【図５０】SK-RC-52異種移植片マウスモデルにおける異なる用量の^{225}Ac-DPI-4452の単回ボーラス注入の、in vivo有効性(A)及び体重に対する影響(B)を示すグラフである。
【図５１】SK-RC-52異種移植片移植マウスへの^{225}Ac-DPI-4452(%ID/g)の投与後のex vivo由来生体分布データ(永続平衡に達した後、自動化ガンマカウンターにおいて評価される)を示すグラフである。グラフは、注入4時間後の時点を表す。X軸は、調査された臓器を表す。
【図５２】SK-RC-52異種移植片移植マウスへの^{225}Ac-DPI-4452の投与後のin vivo血液学解析の結果を示すグラフである。X軸は、注入後の研究日を表す。
【図５３】SK-RC-52異種移植片移植マウスへの^{225}Ac-DPI-4452の投与後のin vivoクレアチニン(μmol/L)及び尿素(mmol(L)レベルを示すグラフである。X軸は、注入後の研究日を表す。
【０５５１】
以下の実施例は、当業者に、本開示の主題の代表的な実施形態を実施するためのガイダンスを提供するために含まれている。本開示及び当業者の一般的な技術レベルに照らして、当業者は、以下の実施例が単に例示であると意図され、本開示の主題の範囲から逸脱することなく、多くの変化、改変及び変更を用いることができることを理解し得る。合成の説明及び以下の特定の実施例は、単に例示の目的のために意図され、他の方法によって本開示の化合物を製造することに関し、いかなる形であれ、限定的なものとして解釈すべきではない。
【実施例】
【０５５２】

7．実施例

本出願及び特に以下の実施例において使用される略語は、以下の通りである。

【０５５３】

【表８Ａ】

3MeBn	意味	m-メチルベンジル
ACN	意味	アセトニトリル
ADCC	意味	抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性
ADP	意味	アデノシンジホスフェート
Af3	意味	L-3-アミノフェニルアラニン
Ahx	意味	6-アミノヘキサン酸
Alloc	意味	アリルオキシカルボニル
AMC	意味	7-アミノ-4-メチルクマリン
amu	意味	原子質量単位
ANOVA	意味	分散分析
APAc	意味	2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸
APC	意味	アロフィコシアニン
Ape	意味	5-アミノペンタノール
Aph	意味	4-アミノフェニルアラニン
Apr	意味	3-アミノプロパノール
aq.	意味	水性
AUC	意味	曲線下面積
AUC_{tLast}	意味	最終測定時点までの曲線下面積
BLAST	意味	基本的局所整列検索ツール(basic local alignment search tool)
BLQ	意味	定量限界未満
BSA	意味	ウシ血清アルブミン
CA	意味	炭酸脱水酵素
CAF	意味	がん関連線維芽細胞
CAI	意味	炭酸脱水酵素 I

【０５５４】

【表８Ｂ】

CAII	意味	炭酸脱水酵素 II
CAIII	意味	炭酸脱水酵素 III
CAIV	意味	炭酸脱水酵素 IV
CAIX	意味	炭酸脱水酵素 IX
calc	意味	計算値
CARP	意味	炭酸脱水酵素関連タンパク質
CAR-T	意味	キメラ抗原受容体 T
CAVA	意味	炭酸脱水酵素 V a
CAVB	意味	炭酸脱水酵素 V b
CAVI	意味	炭酸脱水酵素 VI
CAVII	意味	炭酸脱水酵素 VII
CAVIII	意味	炭酸脱水酵素 VIII
CAX	意味	炭酸脱水酵素 X
CAXII	意味	炭酸脱水酵素 XII
CAXIII	意味	炭酸脱水酵素 XIII
CAXIV	意味	炭酸脱水酵素 XIV
ccRCC	意味	明細胞性腎細胞癌
CGH	意味	比較ゲノムハイブリダイゼーション
CHO	意味	チャイニーズハムスター卵巣細胞株
CL	意味	クリアランス
CM	意味	ChemMatrixTM
CNP	意味	C 型ナトリウム利尿ペプチド
CNS	意味	中枢神経系
Cpsu	意味	3-カルボキシプロパンスルホンアミド
CRC	意味	結腸直腸がん
CT	意味	コンピュータ断層撮影法

【０５５５】

【表８Ｃ】

Cy5	意味	シアニン-5
DAD	意味	ダイオードアレイ検出器
Dap	意味	ジアミノプロピオン酸
DCM	意味	ジクロロメタン
Dde	意味	N-(1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキシリデン)エチル)
DEG	意味	ジエチレングリコールジメタクリレート
DEPBT	意味	(3-(ジエトキシホスホリルオキシ)-1,2,3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン)
DIC	意味	N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド
DICOM	意味	医療データ通信の国際標準規格(digital imaging and communications in medicine)
DIPEA	意味	ジイソプロピルエチルアミン
DMF	意味	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	意味	ジメチルスルホキシド
DNA	意味	デオキシリボ核酸
DOTA	意味	1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸
DOTA(tBu)3-OH	意味	トリ-tert-ブチル-1,4,7,10-テトラアザシクロ-ドデカン-1,4,7,10-テトラアセテート
dPBS	意味	ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水
DTPA	意味	ジエチレントリアミンペンタアセテート
e.g.	意味	例えば(exempli gratia)
EC	意味	電子捕獲
EC_{50}	意味	興奮性濃度の最大半量
ECACC	意味	欧州認証細胞培養物コレクション(European Collection of Authenticated Cell Cultures)
ECG	意味	心電図

【０５５６】

【表８Ｄ】

EDC	意味	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
EDT	意味	1,2-エタンジチオール
EDTA	意味	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	意味	酵素結合免疫吸着アッセイ
EMEM	意味	イーグル最小必須培地
eq.	意味	当量
ESI	意味	エレクトロスプレーイオン化
Et_2O	意味	ジエチルエーテル
EtOAc	意味	エチルアセテート
EtOH	意味	エタノール
FACS	意味	蛍光活性化セルソーティング
Fc	意味	フラグメント結晶化可能領域(抗体の)
FCS	意味	ウシ胎児血清
FFPE	意味	ホルマリン固定パラフィン包埋
FITC	意味	5(6)-フルオレセインイソチオシアネート
Fmoc	意味	9-フルオレニルメトキシカルボニル
FOB	意味	機能観察バッテリー
FRET	意味	蛍光共鳴エネルギー移動
Gab	意味	ガンマ-アミノ酪酸
GABA	意味	ガンマ-アミノ酪酸
GBq	意味	ギガベクレル
GLP	意味	優良試験所基準
GMP	意味	優良医薬品製造基準
h	意味	時間
HATU	意味	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N′,N′-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

【０５５７】

【表８Ｅ】

hCAIX	意味	ヒト炭酸脱水酵素 IX
HEPES	意味	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸
HFIP	意味	ヘキサフルオロ-2-イソプロパノール
HIF-1α	意味	低酸素誘導因子 1α
HOAc	意味	酢酸
HOAt	意味	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール
HPLC	意味	高速液体クロマトグラフィー
i.e.	意味	すなわち(id est)
IC50	意味	阻害性濃度の最大半量
ICRP	意味	International Commission on Radiation Protection 国際放射線防護委員会(International Commission on Radiation Protection)
ID	意味	注入用量
ID/g	意味	グラム当たりの注入用量
IDBS	意味	ID Business Solutions 社
IHC	意味	免疫組織化学
i.m.	意味	筋内に
IS	意味	異性体転移
IT	意味	異性体転移
i.v.	意味	静脈内
IUPAC	意味	国際純正及び応用化学連合
K_D	意味	解離定数
kDa	意味	キロダルトン
K_i	意味	阻害定数
k_{off}	意味	解離速度
k_{on}	意味	会合速度

【０５５８】

【表８Ｆ】

kVp	意味	キロボルトピーク
LC-HRMS	意味	液体クロマトグラフィー-高解像度質量分析
LC-MS	意味	高速液体クロマトグラフィー-質量分析
LC/TOF-MS	意味	液体クロマトグラフィー/飛行時間型質量分析
LDH	意味	ラクテートデヒドロゲナーゼ
LiOH	意味	水酸化リチウム
M	意味	モル濃度又はリットル当たりのモル
m/z	意味	質量電荷比
mAb	意味	モノクローナル抗体
max.	意味	最大
MBq	意味	メガベクレル
MeOH	意味	メタノール
MeV	意味	メガエレクトロンボルト
min	意味	分
MIP	意味	最大強度投影
MIRD	意味	医療用体内放射線量
MLPA	意味	マルチプレックスライゲーション依存性プローブ増幅(multiplex ligation-dependent probe amplification)
MMAE	意味	モノメチルオーリスタチン E
MMP	意味	マトリックスメタロプロテイナーゼ
mRNA	意味	メッセンジャーリボ核酸
MS	意味	質量分析
MTBE	意味	メチル-tert-ブチルエーテル
Mtt	意味	メチルトリチル
MW	意味	分子量
n.a.	意味	適用なし

【０５５９】

【表８Ｇ】

n.d.	意味	未検
Na2SO4	意味	硫酸ナトリウム
NaCl	意味	塩化ナトリウム
NaHCO3	意味	炭酸水素ナトリウム
NCA	意味	ノンコンパートメント
NCBI	意味	米国国立バイオテクノロジー情報センター
NEP	意味	中性エンドペプチダーゼ
NHS	意味	N-ヒドロキシスクシンイミド
Nlys	意味	4-アミノブチル-グリシン
NMM	意味	4-メチルモルホリン
NMP	意味	1-メチル-2-ピロリドン
NOAEL	意味	最大無毒性量
NOS	意味	別に特定されず
O2Oc	意味	3,6-ジオキサオクタン酸
O2PhiPr	意味	2-フェニルイソプロピル
Oic	意味	L-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸
OLINDA	意味	臓器レベル内部線量評価/指数関数モデリング(Organ Level INternal Dose Assessment/EXponential Modeling)
p.a.	意味	分析目的用(品質等級)
PARP	意味	ポリ ADP リボースポリメラーゼ
Pbf	意味	2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホニル
PBS	意味	リン酸緩衝生理食塩水
PBST	意味	Tween を含有するリン酸緩衝生理食塩水
PCR	意味	ポリメラーゼ連鎖反応
PDAC	意味	膵管腺癌

【０５６０】

【表８Ｈ】

PE	意味	ポリエテン
pEC_{50}	意味	モル濃度に変換した場合の EC50 値の負の常用対数
PET	意味	ポジトロン断層撮影法
pIC_{50}	意味	モル濃度に変換した場合の IC50 値の負の常用対数
PK	意味	薬物動態
pK_D	意味	モル濃度に変換した場合の解離定数の負の常用対数
POP	意味	プロリルオリゴペプチダーゼ
PREP	意味	プロリルエンドペプチダーゼ
prep.	意味	分取
PS	意味	ポリスチレン
QC	意味	品質管理
Q-RT-PCR	意味	定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応
Q-TOF	意味	四重極飛行時間型
QW	意味	毎週 1 回
RCC	意味	腎細胞癌
RCP	意味	放射化学純度
RFU	意味	相対的蛍光単位
RLB	意味	放射性リガンド結合アッセイ
RNA	意味	リボ核酸
RP	意味	逆相
RRID	意味	研究資源識別子(Research Resource Identifier)
RT	意味	室温
Rt	意味	保持時間
RU	意味	共鳴単位
SaPr	意味	3-スファモイルプロパン酸(3-sufamoylpropanoic acid)

【０５６１】

【表８Ｉ】

sat.	意味	飽和
SCCNC	意味	頭頸部の扁平上皮癌
scFv	意味	単鎖可変領域断片
SCK	意味	単一サイクル速度論
SD	意味	標準偏差
sec	意味	秒
SEM	意味	平均値の標準誤差
SF	意味	自発核分裂
SPECT	意味	単一光子放射型断層撮影法
SPPS	意味	固相ペプチド合成
SPR	意味	表面プラズモン共鳴
Sq. NSCLC	意味	扁平上皮非小細胞肺癌
tBu	意味	tert-ブチル
TFA	意味	トリフルオロアセテート又はトリフルオロ酢酸
TG	意味	TentaGel
TIPS	意味	トリイソプロピルシラン
TK	意味	毒物動態
TLC	意味	薄層クロマトグラフィー
TMA	意味	組織マイクロアレイ
TME	意味	腫瘍微小環境
TNBC	意味	トリプルネガティブ乳がん
UHPLC	意味	超高速液体クロマトグラフィー
UV	意味	紫外線
VGT	意味	遺伝子の水平伝播(vertical gene transfer)
VHL	意味	フォン・ヒッペル・リンドウ症候群

【０５６２】

【表８Ｊ】

Vss	意味	定常状態における分布容積(volume of distribution at steady state)
WBC	意味	白血球

【０５６３】

(実施例１)

材料及び方法

材料及び方法並びに一般法は、以下の実施例によって更に例示される。

【０５６４】

溶媒:

溶媒を、更に精製することなく、特定の品質において使用した。アセトニトリル(Super Gradient、HPLC、VWR社、分析目的用;PrepSolv、Merck社、分取目的用);ジクロロメタン(合成、Roth社);酢酸エチル(合成グレード、Roth社);N,N-ジメチルホルムアミド(ペプチド合成グレード、Biosolve社);1-メチル-2-ピロリドン(ペプチドグレード、IRIS BioTech社)、1,4-ジオキサン(純粋、Roth社);メタノール(p.a.、Merck社)。

【０５６５】

水:Milli-Q Plus、Millipore社、鉱質除去済み。

【０５６６】

化学物質:
化学物質を、文献の手順に従って若しくはこれと類似して合成するか、又はSigma-Aldrich-Merck社(Deisenhofen、ドイツ)、Bachem社(Bubendorf、スイス)、VWR社(Darmstadt、ドイツ)、Novabiochem社(Merck Group、Darmstadt、ドイツ)、Acros Organics社(販売業者Fisher Scientific GmbH社、Schwerte、ドイツ)、Iris Biotech社(Marktredwitz、ドイツ)、Amatek Chemical社(Jiangsu、中国)、Roth社(Karlsruhe、ドイツ)、Molecular Devices社(Chicago、米国)、Biochrom社(Berlin、ドイツ)、Peptech社(Cambridge、MA、米国)、Synthetech社(Albany、OR、米国)、Pharmacore社(High Point、NC、米国)、PCAS Biomatrix Inc社(Saint-Jean-sur-Richelieu、Quebec、カナダ)、Alfa Aesar社(Karlsruhe、ドイツ)、Tianjin Nankai Hecheng S&T Co., Ltd社(Tianjin、中国)、CheMatech社(Dijon、フランス)及びAnaspec社(San Jose、CA、米国)若しくは他の会社から購入し、更に精製することなく定められた品質において使用した。

【０５６７】

HPLC/MS分析:
HPLC/MS分析を、すべてのクロマトグラムについて2ステップ勾配(B 5～65% 12分間、続いて65～90% 0.5分間、A:水中の0.1%TFA、及びB:ACN中の0.1%TFA)を使用して、試料の溶液5μlを注入することによって行った。RPカラムは、Agilent社(Type Poroshell 120、2.7μm、EC-C18、50×3.00mm、流動0.8ml、室温におけるHPLC)のカラムであった;質量分析器:Agilent 6230 LC/TOF-MS、ESIイオン化。Mass Hunter Qualitative Analysis B.07.00 SP2をソフトウェアとして使用した。UV検出を、λ=230nmにおいて行った。保持時間(R_t)は、10進法において示し(例えば、1.9分=1分54秒)、UV分光計における検出を参照する。観察された化合物質量の評価のために、「Find Compounds by Formula」の特性を使用した。特に、個々の「化合物の中性質量(ダルトンの単位)」の値、及び対応するアイソトープ分布パターンを、化合物同一性を確認するために使用した。質量分析器の精度は、およそ±5ppmであった。

【０５６８】

分取HPLC:
分取HPLC分離を、固定相としての逆相カラム(Phenomenex社のKinetex 5μ XB-C18 100Å、150×30mm、又はRLRP-S 8μ、100Å、150×25mm)により行った。移動相として、水中の0.1%TFA(A)、及びACN中の0.1%TFA(B)を使用し、これらを、直線2成分勾配において混合した。勾配は、「30分間でB 10～40%」と説明され、これは、B 10%(及び対応してA 90%)～B 40%(及び対応してA 60%)の直線勾配が30分間以内で行われたことを意味する。流速は、30～50ml/分の範囲内であった。本発明の化合物の精製のための典型的な勾配は、B 5～25%で開始し、30分後にB 35～50%で終わり、終了時のBの百分率と開始時のBの百分率との間の差は、少なくとも10%であった。通常使用される勾配は、「30分間でB 15～40%」であった。

【０５６９】

自動化/半自動化固相合成のための一般手順:
Tetras Peptide Synthesizer(Advanced ChemTech社)において、ペプチド及びポリアミドの自動化固相を50μmol及び100μmolのスケールにて行った。フリットを装備したプラスチックシリンジ(材料PE、Roland Vetter Laborbedarf OHG社、Ammerbuch、ドイツ)において手動の工程を行った。説明されるプロトコールにおける試薬の量は、別に示されない限り、100μmolスケールに対応する。

【０５７０】

ポリスチレン(1,4-ジビニルベンゼン(PS)若しくはジ(エチレングリコール)ジメタクリレート(DEG)と架橋した)、ChemMatrix(CM)又はTentaGel(TG)樹脂上において、固相合成を行った。樹脂リンカーは、トリチル、wang及びrinkアミドであった。

【０５７１】

樹脂ローディング:

トリチルリンカーの場合、第1の構成単位の結合(樹脂ローディング)を以下の通りに行った。樹脂(ポリスチレン(PS)トリチルクロライド、初期ローディング:1.8mmol/g)をDCM(5ml)中において30分間膨張させ、続いてDCMにより洗浄した(3ml、1分)。その後、樹脂を、DCM(4ml)中の対応する構成単位(0.5mmol、5当量)及びDIPEA(350μl、3.5mmol、35当量)の混合物により1時間処理した。その後、樹脂をメタノール(5ml、5分)及びDMF(3ml、2×1分)により洗浄した。

【0572】

Wangリンカーの場合、事前にロードした樹脂(ポリスチレン(PS)及びTentaGel(TG))を用いた。

【0573】

rinkアミドリンカーの場合、樹脂(CM、DEG)の第1の残基の結合を、以下に説明される鎖アセンブリーについての手順と同じ手順により行った。

【0574】

Alloc/アリル脱保護:

DMF中において膨張させた後、樹脂をDMF及びDCMにより洗浄した。DCMを、撹拌した溶媒に窒素流を通すことによって脱酸素した。酸素非含有溶媒を使用して、樹脂を2回洗浄した。その後、酸素非含有DCM中のバルビツール酸の2M溶液2ml、及び酸素非含有DCM中のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の25μM溶液1mlを樹脂に添加した。樹脂を1時間撹拌し、その後、DCM、MeOH、DMF、DMF中の5% DIPEA、DMF中の5%ジチオカルバメート、DMF及びDCMにより洗浄した(各洗浄工程は、3ml、1分で3回反復した)。

【0575】

Fmoc脱保護:

DMF中において膨張させた後、樹脂をDMFにより洗浄し、その後、ピペリジン/DMFにより処理し(1:4、3ml、2及び20分)、続いてDMFにより洗浄した(3ml、5×1分)。

【0576】

Dde脱保護:

DMF中において膨張させた後、樹脂をDMFにより洗浄し、その後、ヒドラジン水和物/DMFにより処理し(2/98、3ml 2×10分)、続いてDMFにより洗浄した(3ml、5×1分)。

【0577】

Mtt脱保護:

DCM中において膨張させた後、樹脂をDCMにより洗浄し、その後、HFIP/DCMにより処理し(7/3、4～6ml、4時間)、続いてDCM(3ml、3×1分)、DMF(3ml、3×1ml)及びDIPEA(DMF中の0.9M、3ml、1分)により洗浄した。

【0578】

Mtt/O2PhiPr脱保護:

DCM中において膨張させた後、樹脂をDCMにより洗浄し、その後、5%TFA、DCM中の5%TIPSにより処理し(4～6mL、5×5分)、続いてDCM(3ml、3×1分)、DMF(3ml、3×1ml)及びDIPEA(DMF中の0.9M、3ml、1分)により洗浄した。

【0579】

固相上のニトロ基の還元:

DMF中において膨張させた後、樹脂をDMFにより洗浄し、その後、DMF中の$SnCl_2 \times 2H_2O$の1M溶液(樹脂100μmol当たり3mL、DMF 3mL中に$SnCl_2 \times 2H_2O$ 0.68g)により一晩処理した。その後、樹脂をDMFにより完全に洗浄した。

【0580】

試薬の溶液:

構成単位(DMF又はNMP中の0.3M)、DIPEA(DMF中の0.9M)、HATU(DMF中の0.4M)、無水酢酸(DMF中の0.75M)

【0581】

カップリング:構成単位/アミノ酸のカップリング(鎖アセンブリー):
別に示さない限り、構成単位のカップリングは、以下の通りに行った:対応する構成単位(1.7ml、5当量)、DIPEA溶液(1.15ml、10当量)及びHATU溶液(1.25ml、5当量)の溶液の次なる添加後、樹脂を45分間振盪した。必要に応じて、樹脂をDMFにより洗浄し(3ml、1分)、カップリング工程を反復した。
【0582】
カップリング:DOTA(tBu)$_3$-OHのカップリング:
DOTA(tBu)$_3$-OH(最初の樹脂ローディングと比較して5当量、例えば50μmolの樹脂143.3mgについて250μmol)を、DMF中のHATUの0.4M溶液(例えば、50μmolの樹脂について0.6mL)中に、及びDMF中のDIPEAの0.9M溶液(例えば、50μmolの樹脂について0.65mL)中に溶解した。事前活性化のために混合物を1分間放置した後、それを樹脂に添加した。1時間後、DMF中のDICの3.2M溶液(例えば、50μmolの樹脂について0.2mL)を添加し、樹脂の穏やかな撹拌を更に1時間続けた。その後、樹脂をDMFにより洗浄した。
【0583】
末端アセチル化:
DIPEA溶液(1.75ml、16当量)及び無水酢酸溶液(1.75ml、13当量)の添加後、樹脂を10分間振盪した。その後、樹脂をDMFにより洗浄した(3ml、6×1分)。
【0584】
切断法A:トリチル樹脂からの保護された断片の切断:
配列のアセンブリーの完了後、樹脂を最後に、DCMにより洗浄し(3ml、4×1分)、その後、真空中で乾燥させた。その後、樹脂をHFIP/DCM(7/1、4ml、4時間)により処理し、収集した溶液を蒸発乾固させた。残留物を、分取HPLCにより精製するか、又は更に精製することなく使用した。
【0585】
切断法B:保護されていない断片の切断(完全樹脂切断):
配列のアセンブリーの完了後、樹脂を最後に、DCMにより洗浄し(3ml、4×1分)、真空中において一晩乾燥させ、TFA、EDT、水及びTIPS(94/2.5/2.5/1)により2時間(別に示されない限り)処理した。その後、切断溶液を、MTBE及びシクロヘキサンの冷却した混合物(1/1、切断溶液の容積と比較して10倍過剰)に注ぎ、4℃において5分間遠心分離し、沈殿物を収集し、真空中において乾燥させた。残留物を水/アセトニトリルから凍結乾燥させ、その後精製するか、又は更に改変した。
【0586】
切断法C:溶液中のペプチドの保護基の切断
保護された/部分的に保護された化合物を、TFA、水及びTIPS(95/2.5/2.5)に2時間(別に示されない限り)溶解した。その後、切断溶液を、MTBE及びシクロヘキサンの冷却した混合物(1/1、切断溶液の容積と比較して10倍過剰)に注ぎ、4℃において5分間遠心分離し、沈殿物を収集し、真空中において乾燥させた。残留物を、水/アセトニトリルから凍結乾燥し、その後精製するか、又は更に改変した。
【0587】
環化法:ジブロモキシレン環化
粗製ペプチド材料を、重炭酸アンモニウム溶液(50mM、pH=8.5)とアセトニトリルとの1:1混合物中に溶解した。得られた混合物に、アセトニトリル中のα,α'-ジブロモ-m-キシレンの溶液を添加した。分析LC-MSによって判断される環化反応の完了に際して、TFAを添加し、反応溶液を凍結乾燥させた。反応において使用される溶媒の容積である、α,α'-ジブロモ-m-キシレンの量及びTFAの容積は、直鎖状ペプチド前駆体の合成に使用される樹脂の量に依存し、最初に使用される50μmolの溶媒混合物60mL当たり、α,α'-ジブロモ-m-キシレン14.5mg(55μmol)及びTFA 50μLを使用した。
【0588】
より関連するFmoc-固相-ペプチド合成法は、「Fmoc Solid Phase Peptide Synt

hesis」W. Chan、P. White(編)、Oxford University Press、米国、2000において詳細に説明されている。化合物は、適宜、MestreNovaバージョン12 Mnova IUPAC Nameプラグイン(Mestrelab Research, S.L.社)又はAutoNomバージョン2.2(Beilstein Informationssysteme(登録商標)1988～1998、Beilstein Institut fur Literatur der Organischen Chemie licensed to Beilstein Chemiedaten and Software GmbH社)を使用して命名した。

【０５８９】

錯体化していないキレート剤を含む対応するペプチドからの、キレート剤-遷移金属錯体を含むペプチドの調製のための一般手順:

・0.4M酢酸ナトリウム、pH=5(緩衝液A)(In(III)、Lu(III)若しくはGa(III)錯体の場合)又は

・0.1M酢酸アンモニウム、pH=8(緩衝液B)(Eu(III)錯体の場合)

中の錯体化していないキレート剤を含むペプチドの0.1mM溶液を、水中の対応する金属塩の0.1mM溶液の溶液により希釈し、これによって、ペプチドの、金属に対するモル比を、1:3に調節した。溶液を、

・50℃において20分間(本明細書において条件Aとも称される)(In(III)、Lu(III)又はGa(III)錯体の場合)又は

・室温において一晩(本明細書において条件Bとも称される)(Eu(III)錯体の場合)

撹拌した。その後、溶液に、

・HPLC精製(本明細書において精製Aとも称される)又は

・固相抽出(本明細書において精製Bとも称される)

を適用した。いずれの場合も(HPLC精製又は固相抽出)、純粋な生成物を含有する分画をプールし、凍結乾燥させた。

【０５９０】

化合物の調製:

本発明の例示的な化合物の調製は、以下の実施例において提供される。別に特定されない限り、すべての出発物質及び試薬は、標準の市販グレードのものであり、更に精製することなく使用されるか、又はルーチン法によりそのような材料から容易に調製される。有機合成の分野の当業者は、本開示に照らして、出発物質及び反応条件は、本発明に包含される化合物を生産するために用いられる明らか且つ周知の追加の工程を組み込むことを含む、ルーチンの事柄として変動し得ることを認識する。

【０５９１】

(実施例2)

Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-Ape-NH-DOTA(3BP-3434)の合成

50μmolのトリチルPS樹脂に、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」において説明される通りに1,5-ジアミノペンタンをロードした。その後、ペプチドの直鎖状配列(Ac-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys-Ape-NH_2)をアセンブルした。樹脂を徹底的に洗浄し、「切断法B」プロトコールを適用した。凍結乾燥させた残留物に、「環化法:ジブロモキシレン環化」を適用した。その後、HPLC精製を行って(30分間でB 25～50%-Kinetex)、純粋な環状中間体ペプチドAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-Ape-NH_2 12.45mg(7.1μmol、13.3%)を得た。これを、DMSO(0.6mL)に溶解し、溶液をDIPEA(5μL)の添加によって中和した。その後、DOTA-NHS 8.2mg(10.1μmol)(ヘキサフルオロホスフェート、TFA塩)を添加し、pH値を、DIPEA(12μL)の添加によって大まかに8に調節した。反応の完了後、生成物を分取HPLC(30分間でB 20～45%-Kinetex)によって溶液から単離して、純粋な表題化合物12.65mg(6.7%)を得た。HPLC:R_t=7.1min。LC/TOF-MS:精密質量2098.957(計算値2098.953)。$C_{100}H_{138}N_{20}O_{26}S_2$(MW=2100.420)。

【０５９２】

(実施例3)
Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-O2Oc-Lys(DOTA)-NH_2(3BP-3474)の合成
ペプチドの配列(Ac-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys-O2Oc-Lys(Mtt)-NH_2)を、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」に従って、50μmolスケールにおいてRinkアミド樹脂上にてアセンブルした。その後、続いて「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」において説明される「Mtt脱保護」及び「カップリング:DOTA($tBu)_3$-OHのカップリング」を行って、C末端リシン残基のε-アミノ官能基を遊離させ、ペプチド樹脂の後半の位置にDOTAキレート剤を取り付けた。樹脂を徹底的に洗浄し、「切断法B」プロトコールを適用した。凍結乾燥させた残留物(直鎖状、分岐状ペプチドAc-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys-O2Oc-Lys(DOTA)-NH_2)に、「環化法:ジブロモキシレン環化」を適用した。凍結乾燥後に得られた残留物を、分取HPLC(30分間でB 20～45%-Kinetex)によって精製して、純粋な表題化合物24.15mg(11.1%)を得た。HPLC:R_t=6.8min。LC/TOF-MS:精密質量2287.037(計算値2287.033)。$C_{107}H_{150}N_{22}O_{30}S_2$(MW=2288.602)。
【0593】
(実施例4)
Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA)-Cys]-NH_2(3BP-3478)の合成
ペプチドの配列(Ac-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(OAll)-Cys-NH_2)を、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」に従って、50μmolスケールにおいてRinkアミド樹脂上にてアセンブルした。グルタミン酸側鎖上のアリル保護基を、「Alloc/アリル脱保護」を実行することによって除去した。遊離されたカルボン酸部分を、Oxyma(35.7mg、250μmol)、DIC(38.7μL、250μmol)及びDIPEA(51.4μL、300μmol)の添加によって、Oxyma活性エステルに変換した後、N-1-Fmoc-1,3-ジアミノプロパン(HCl塩)(83.25mg、250μmol)を添加し、樹脂を50℃において1時間撹拌した。DICの更なる部分を添加し、樹脂を50℃において更に30分間撹拌した。Fmoc基を除去し、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」において説明される「カップリング:DOTA($tBu)_3$-OHのカップリング」を実行することによってDOTAキレート剤を取り付けた。樹脂を徹底的に洗浄し、「切断法B」プロトコールを適用した。凍結乾燥させた残留物に、「環化法:ジブロモキシレン環化」を適用した。凍結乾燥後に得られた残留物を、分取HPLC(30分間でB 20～45%-Kinetex)によって精製して、純粋な表題化合物11.84mg(5.8%)を得た。HPLC:R_t=7.0min。LC/TOF-MS:精密質量2127.951(計算値2127.943)。$C_{100}H_{137}N_{21}O_{27}S_2$(MW=2129.418)。
【0594】
(実施例5)
Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nlys(DOTA)-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH_2(3BP-3562)の合成
ペプチドの配列(Ac-Val-Tyr-Cys-Glu-Nlys-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys-NH_2)を、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」に従って、50μmolスケールにおいてRinkアミド樹脂上にてアセンブルした。樹脂を徹底的に洗浄し、「切断法B」プロトコールを適用した。凍結乾燥させた残留物に、「環化法:ジブロモキシレン環化」を適用した。その後、HPLC精製を行って(30分間でB 20～45%-Kinetex)、純粋な環状中間体ペプチドAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nlys-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH_2 43.13mg(26μmol、52.0%)を得た。これを、DMSO(0.9mL)に溶解し、溶液をDIPEA(9μL)の添加によって中和した。次いで、DOTA-NHS 23.7mg(31.2μmol)(ヘキサフルオロホスフェート、TFA塩)を添加し、pH値を、DIPEA(18μL)の添加によって大まかに8に調節した。反応の完了後、生成物を、分取HPLC(30分間でB 20～45%-Kinetex)によって溶液から単離して、純粋な表題化合物32.31mg(17.5%)を得た。HPLC:R_t=7.0min。LC/TOF-MS:精密質量2044.910(計算値2044.906)。$C_{96}H_1$

$_{32}N_{20}O_{26}S_2$(MW=2288.602)。

【0595】

(実施例6)

DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-3583)の合成

ペプチドの配列(DOTA-APAc-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH_2)を、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」に従って、50μmolスケールにおいてRinkアミド樹脂上にてアセンブルした。N末端DOTAを、一般手順の節(「カップリング:DOTA($tBu)_3$-OHのカップリング」)において説明されるようにカップリングした。「切断法B」の工程を行った後、凍結乾燥した粗製ペプチド残留物に、「環化法:ジブロモキシレン環化」を適用した。凍結乾燥後に得られた残留物を、分取HPLC(30分間でB 20～45%-Kinetex)によって精製して、純粋な表題化合物23.0mg(11.4%)を得た。HPLC:Rt=6.8min。LC/TOF-MS:精密質量2127.951(計算値2127.943)。$C_{100}H_{137}N_{21}O_{27}S_2$(MW=2129.418)。

【0596】

(実施例7)

DOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-3934)の合成

ペプチドの配列(DOTA-Tyr-Cys-Glu-pro-Lys(Alloc)-Trp-Leu-Glu(OAll)-Trp-Ser-Cys-NH_2)を、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」に従って、100μmolスケールにおいてRinkアミド樹脂上にてアセンブルした。N末端DOTAを、一般手順の節(「カップリング:DOTA($tBu)_3$-OHのカップリング」)において説明されるようにカップリングした。リシン側鎖上のアリルオキシカルボニル保護基(Alloc)及びグルタミン酸側鎖上のアリル保護基を、「一般手順」の節において説明される「Alloc/アリル脱保護」を実行することによって同時に除去した。遊離されたアミノ及びカルボン酸官能基は、以下の通りアミド官能基を形成することによって樹脂上に分子内接続された:Oxyma(28.4mg、200μmol)及びDIC(31μL、200μmol)の添加後、樹脂を、一晩穏やかに撹拌した。樹脂を徹底的に洗浄し、「切断法B」プロトコールを適用した。凍結乾燥後に得られた粗製中間体マクロラクテーム(macro lactame)(DOTA-Tyr-Cys-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys-NH_2)に、「環化法:ジブロモキシレン環化」を適用した。凍結乾燥後、生成物を、分取HPLC(30分間でB 20～45%-Kinetex)によって精製して、純粋な表題化合物12.20mg(12.2%)を得た。HPLC:R_t=6.6min。LC/TOF-MS:精密質量1911.835(計算値1911.832)。$C_{91}H_{121}N_{19}O_{23}S_2$(MW=1913.184)。

【0597】

(実施例8)

DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(AGLU)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4120)の合成

ペプチドの配列(DOTA-APAc-Val-Tyr-Cys(Mmt)-Glu-pro-Glu(OAll)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys(Mmt)-NH_2)を、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」に従って、100μmolスケールにおいてRinkアミド樹脂上にてアセンブルした。N末端DOTAを、一般手順の節(「カップリング:DOTA($tBu)_3$-OHのカップリング」)において説明されるようにカップリングした。グルタミン酸上のアリル保護基を、「Alloc/アリル脱保護」を実行することによって除去した。Agluを以下の通り、酸とカップリングした:DMF 1.7mL中のAGLU構成単位(98mg、375μmol、3.75当量)、Oxyma(53mg、375μmol、3.75当量)及びDIC(58μl、375μmol、3.75当量)の混合物を樹脂に添加し、混合物を50℃において90分間穏やかに撹拌し、その後、同じ量のDICを再び添加した。撹拌を、50℃において90分間続けた。樹脂を徹底的に洗浄し、「切断法B」プロトコールを適用した。凍結乾燥させた残留物に、「環化法:ジブロモキシレン環化」を適用した。凍結乾燥後に得られた残留物を、分取HPLC(30分間でB 25～45%-Kinetex)によって精製して、純粋な表題化合物6.64mg(2.88%)を得た。HPLC:Rt=6.612min。L

C/TOF-MS:精密質量2305.0497(計算値2305.0435)。C107H152N22O31S2(MW=2306.617)。

【0598】

(実施例9)

DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH_2(3BP-4174)の合成

ペプチドの配列(DOTA-APAc-Val-Asp(O2PhiPr)-Cys(StBu)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap(Mtt)-Cys(StBu)-NH_2)を、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」に従って、100μmolスケールにおいてRinkアミド樹脂上にてアセンブルした。N末端DOTAを、一般手順の節(「カップリング:DOTA($tBu)_3$-OHのカップリング」)において説明されるようにカップリングした。アスパラギン酸側鎖上の2-フェニル-イソ-プロピル基(O2PhiPr)及びジアミノプロピオン酸(Dap)側鎖上のメチルトリチル(Mtt)を、「一般手順」の節において説明される「Mtt/O2PhiPr脱保護」を実行することによって同時に除去した。遊離されたアミノ及びカルボン酸官能基は、樹脂上にカップリングされて、以下の通りアミドを形成した:Oxyma(28.4mg、200μmol)及びDIC(31μL、200μmol)の添加後、樹脂を、一晩穏やかに撹拌した。樹脂を、DMF、水、DIPEA及び1,4-ジチオ-DL-トレイトール(DTT)(3mL、9:1:0.2:1)の溶液で一晩処理することによって、システイン側鎖を、StBu保護基から解放した。樹脂を徹底的に洗浄し、「切断法B」プロトコールを適用した。凍結乾燥後に得られた粗製中間体ラクタム(DOTA-APAc-Val-{Asp-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys-NH_2)に、「環化法:ジブロモキシレン環化」を適用した。凍結乾燥後、生成物を分取HPLC(30分間でB 20～45%-Kinetex)によって精製して、純粋な表題化合物3.82mg(2.3%)を得た。HPLC:R_t=7.6min。LC/TOF-MS:精密質量2060.9182(計算値2060.912)。$C_{95}H_{132}N_{22}O_{26}S_2$(MW=2062.332)。

【0599】

(実施例10)

DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(NHMe2Nph)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4215)の合成

ペプチドの配列(DOTA-APAc-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Glu(OAll)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH_2)を、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」に従って、50μmolスケールにおいてRinkアミド樹脂上にてアセンブルした。N末端DOTAを、一般手順の節(「カップリング:DOTA($tBu)_3$-OHのカップリング」)において説明されるようにカップリングした。グルタミン酸側鎖上のアリル保護基を、「Alloc/アリル脱保護」を実行することによって除去した。遊離されたカルボン酸部分を、Oxyma(35.7mg、250μmol)、DIC(38.7μL、250μmol)及びDIPEA(51.4μL、300μmol)の添加によって、Oxyma活性エステルに変換した後、1-(ナフタレン-2-イル)メタンアミン(39.25mg、250μmol)を添加し、樹脂を50℃において1時間撹拌した。DICの更なる部分を添加し、樹脂を50℃において更に30分間撹拌した。樹脂を徹底的に洗浄し、「切断法B」プロトコールを適用した。凍結乾燥させた残留物に、「環化法:ジブロモキシレン環化」を適用した。凍結乾燥後に得られた残留物を、分取HPLC(30分間でB 25～50%-Kinetex)によって精製して、純粋な表題化合物21.88mg(10.1%)を得た。HPLC:R_t=7.9min。LC/TOF-MS:精密質量2281.053(計算値2281.038)。$C_{112}H_{148}N_{22}O_{26}S_2$(MW=2282.642)。

【0600】

(実施例11)

DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-スクシニル)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4237)の合成

ペプチドの配列(DOTA-APAc-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Nf3-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH_2)を、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」に従って、50μmolスケールにおいてRinkアミド樹脂上にてアセンブルした。N末端DOTAを、一般手順の節(

「カップリング:DOTA(tBu)$_3$-OHのカップリング」)において説明されるようにカップリングした。Nf3構成単位のニトロ部分を、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」の節において説明される「固相上のニトロ基の還元」手順を実行することによってアミノ官能基(Af3)に変換した。生じたアミノ官能基を、モノ-tert-ブチルスクシネートをカップリングすることによってアシル化した。樹脂を徹底的に洗浄し、「切断法B」プロトコールを適用した。凍結乾燥させた残留物に、「環化法:ジブロモキシレン環化」を適用した。凍結乾燥後に得られた残留物を、分取HPLC(30分間でB 25～45%-Kinetex)によって精製して、純粋な表題化合物14.04mg(6.7%)を得た。HPLC:R_t=6.2min。LC/TOF-MS:精密質量2203.967(計算値2203.959)。$C_{102}H_{141}N_{21}O_{30}S_2$(MW=2205.47)。

【0601】

(実施例12)

DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4452)の合成

ペプチドの配列(DOTA-PPAc-Gln-Cys-Glu-pro-Asp-Nf3-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH_2)を、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」に従って、50μmolスケールにおいてRinkアミド樹脂上にてアセンブルした。N末端DOTAを、一般手順の節(「カップリング:DOTA(tBu)$_3$-OHのカップリング」)において説明されるようにカップリングした。Nf3構成単位のニトロ部分を、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」の節において説明される「固相上のニトロ基の還元」手順を実行することによってアミノ官能基(Af3)に変換した。生じたアミノ官能基を、DMF 1.5mL中の3-カルボキシプロパンスルホンアミド(41.8mg、0.25mmol、5当量)、HATU(95.1mg、0.25mmol、5当量)及びDIPEA(85.6μl、0.5mmol、10当量)の添加によってアシル化した。反応を、穏やかな撹拌下において室温にて一晩進めた。樹脂を徹底的に洗浄し、「切断法B」プロトコールを適用した。凍結乾燥させた残留物に、「環化法:ジブロモキシレン環化」を適用した。凍結乾燥後に得られた残留物を、分取HPLC(20分間でB 15～35%-Kinetex)によって精製して、純粋な表題化合物14.00mg(13.3%)を得た。HPLC:Rt=5.69min。LC/TOF-MS:精密質量2104.9006(計算値2104.8693)。C92H132N22O29S3(MW=2106.364)。

【0602】

(実施例13)

DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2(3BP-4501)の合成

ペプチドの配列(DOTA-Gln-Cys-Glu-pro-Asp-Nif-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH_2)を、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」に従って、50μmolスケールにおいてRinkアミド樹脂上にてアセンブルした。N末端DOTAを、一般手順の節(「カップリング:DOTA(tBu)$_3$-OHのカップリング」)において説明されるようにカップリングした。Nif構成単位のニトロ部分を、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」の節において説明される「固相上のニトロ基の還元」手順を実行することによってアミノ官能基(Aph)に変換した。生じたアミノ官能基を、DMF 1.5mL中の3-スファモイルプロパン酸(38.3mg、0.25mmol、5当量)、HATU(95.1mg、0.25mmol、5当量)及びDIPEA(85.6μl、0.5mmol、10当量)の添加によってアシル化した。反応を、穏やかな撹拌下において室温にて5時間進めた。樹脂を徹底的に洗浄し、「切断法B」プロトコールを適用した。凍結乾燥させた残留物に、「環化法:ジブロモキシレン環化」を適用した。凍結乾燥後に得られた残留物を、分取HPLC(20分間でB 15～40%-Kinetex)によって精製して、純粋な表題化合物9.95mg(10.12%)を得た。HPLC:Rt=5.633min。LC/TOF-MS:精密質量1964.7734(計算値1964.7743)。C85H120N20O28S3(MW=1966.181)。

【0603】

(実施例14)

DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH_2(3BP-4503)の合成

ペプチドの配列(H-Glu(O2PhiPr)-Cys(SDmp)-Glu-pro-Asp-Nf3-Leu-Thr-Trp-Dap(Mtt)-Cys(SDmp)-NH_2)を、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」に従って、50μmolスケールにおいて低ロードRinkアミド樹脂上にてアセンブルした。DCM(4mL)中のクロロギ酸アリル(48μL、450μmol、9当量)及びDIPEA(77μL、450μmol、9当量)を、樹脂に結合したペプチドに添加し、続いて室温において4時間穏やかに撹拌することによって、Alloc保護を達成した。溶液を除去し、樹脂をDCMにより徹底的に洗浄した。SDmp脱保護のために、樹脂に結合したペプチドを、DMF(2.5mL)中の0.1M NMM中の20%β-メルカプトエタノールの溶液により2.5時間処理した。樹脂をDMFにより徹底的に洗浄した。ペプチドに、DMF(1.2mL)中のα,α'-ジブロモ-m-キシレン(60μmol、15.8mg、1.2当量)及びDIPEA(250μmol、42.8μL、5当量)の添加による、樹脂上での環化を適用した。反応を、穏やかな撹拌下において50℃にて90分間進めた。溶媒を除去し、手順を30分間反復して、完全な変換を達成した。樹脂をDMFにより徹底的に洗浄した。グルタミン酸側鎖上の2-フェニル-イソ-プロピル基(O2PhiPr)及びジアミノプロピオン酸(Dap)側鎖上のメチルトリチル(Mtt)を、「一般手順」の節において説明される「Mtt/O2PhiPr脱保護」を実行することによって同時に除去した。遊離されたアミノ及びカルボン酸官能基は、樹脂上にカップリングされて、以下の通りアミドを形成した:DEPBT(29.9mg、0.1mmol、2当量)及びDIPEA(17.4μL、0.1mmol、2当量)の溶液を樹脂に添加し、反応を穏やかな撹拌下において室温にて一晩進めた。樹脂をDMFにより数回洗浄した。Nf3構成単位のニトロ部分を、「自動化/半自動化固相合成のための一般手順」の節において説明される「固相上のニトロ基の還元」手順を実行することによってアミノ官能基(Af3)に変換した。生じたアミノ官能基を、DMF 1.5mL中の3-カルボキシプロパンスルホンアミド(41.8mg、0.25mmol、5当量)、HATU(95.1mg、0.25mmol、5当量)及びDIPEA(85.6μl、0.5mmol、10当量)の添加によってアシル化した。反応を、撹拌下において室温にて5時間進め、続いてDMFにより洗浄した。グルタミン酸上のalloc保護基を、「Alloc/アリル脱保護」を実行することによって除去した。N末端DOTAを、一般手順の節(「カップリング:DOTA(tBu)$_3$-OHのカップリング」)において説明されるようにカップリングした。樹脂を徹底的に洗浄し、「切断法B」プロトコールを適用した。凍結乾燥後に粗製ペプチドを得、分取HPLC(20分間でB 15～40%-Kinetex)によって精製して、純粋な表題化合物5.18mg(5.3%)を得た。HPLC:Rt=6.21min。LC/TOF-MS:精密質量1960.7865(計算値1960.7794)。$C_{86}H_{120}N_{20}O_{27}S_3$(MW=1962.192)。

【0604】

(実施例15)

FACS結合アッセイ

CAIX発現細胞への本発明による化合物の結合を決定するために、FACS結合アッセイを確立した。

【0605】

CAIX発現ヒトHT-29結腸直腸がん細胞(DSMZ、RRID:CVCL_0320)を、10%ウシ胎児血清(FCS)、2mM L-グルタミン、100U/mlペニシリン及び100μg/mLストレプトマイシンを含むマッコイ(McCoy)5A改変培地(Biochrom社、F1015番)中において培養した。Accutase(Biolegend社、423201番)により細胞を剥がし、FACS緩衝液(1%FCSを含むPBS)中において洗浄した。細胞を、FACS緩衝液中に1ml当たり細胞500,000個の最終濃度まで希釈した。細胞懸濁液200μLを、u型非結合96ウェルプレート(Greiner社)に移し、細胞を、氷冷したFACS緩衝液中において洗浄した。

【0606】

EC_{50}決定のために、細胞を、様々な濃度のビオチニル化又はフルオロフォア標識された化合物と共に4℃において1時間インキュベートした。IC_{50}決定のために、細胞を、10nMのビオチン標識された3BP-2776(H-Met-Val-Tyr-Cys([3MeBn)-Glu-Gly-Asp

-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-Ttds--Lys(Bio)--NH_2)又は3nMのCy5標識された3BP-4149(Cy5SO3-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH_2)と共に、増加する濃度の非標識試験化合物の存在下において、4℃にて1時間インキュベートした。ビオチニル化された化合物を使用した場合、FACS緩衝液50μL中の1μg/mLのAPC-ストレプトアビジン(Miltenyi社;130-106-791番)との氷上での30分間の追加のインキュベーション工程を行った。

【0607】

細胞を、氷冷したFACS緩衝液により2回洗浄し、Attune NxTフローサイトメーター(Thermo Fisher社)において分析した。APC/Cy5-チャネルの蛍光強度中央値(MFI)を、Attune NxTソフトウェアによって計算した。MFI値を、ペプチド濃度に対してプロットし、ActivityBaseソフトウェアを使用して、4つのパラメーターロジスティック(4PL)曲線フィット及びEC_{50}/pEC_{50}又はIC_{50}/pIC_{50}計算を行った。

【0608】

pEC_{50}アッセイの結果をTable 9(表9)に、pIC_{50}アッセイの結果をTable 10(表10)に示す。pEC_{50}カテゴリーAは8.0超のpEC_{50}値を、カテゴリーBは7.1～8.0の間のpEC_{50}値を、カテゴリーCは6.1～7.0の間のpEC_{50}値を表す。pIC_{50}カテゴリーAは8.0超のpIC_{50}値を、カテゴリーBは7.1～8.0の間のpIC_{50}値を、カテゴリーCは6.1～7.0の間のpIC_{50}値を表す。

【0609】

【表9】

Table 9:化合物ID、配列、精密質量計算値、精密質量実測値、HPLCによって決定される保持時間(分)、及びFACS結合アッセイのpEC_{50}カテゴリー。

ID	配列	精密質量(計算値)	精密質量(実測値)	Rt (HPLC)	pEC_{50} カテゴリー (活性)
3BP-2775	H-Met-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-Ile-Trp-Val-Asp-Gly-Trp-Val-Thr-Cys]-Ttds-Lys(Bio)-NH2	2326.066	2326.073	7.0	B
3BP-2776	H-Met-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-Ttds-Lys(Bio)-NH2	2390.061	2390.068	6.6	A
3BP-2777	H-Met-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Ser-Trp-Leu-Gly-Trp-Ser-Cys]-Ttds-Lys(Bio)-NH2	2277.013	2277.018	6.8	A
3BP-2778	H-Met-Arg-[Cys(3MeBn)-Glu-Ile-Trp-Val-Asp-Gly-Trp-Val-Asp-Cys]-Ttds-Lys(Bio)-NH2	2368.088	2368.091	6.8	A
3BP-4149	Cy5SO3-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2329.058	2329.075	9.7	A

【0610】

【表１０Ａ】

Table 10:化合物 ID、配列、精密質量計算値、精密質量実測値、HPLC によって決定される保持時間(分)、トレーサーID、及び FACS 結合アッセイの pIC_{50} カテゴリー。

ID	配列	精密質量(計算値)	精密質量(実測値)	R_t (HPLC)	トレーサーID	pIC_{50} カテゴリー (活性)
3BP-2836	Ac-Met-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1775.715	1775.718	6.4	3BP-2776	C
3BP-2837	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1644.674	1644.678	7.3	3BP-2776	A
3BP-2949	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-Ttds-lys(DOTA)-NH2	2461.133	2461.138	6.7	3BP-2776	B
3BP-2959	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	2291.028	2291.040	6.7	3BP-2776	A
3BP-3043	Ac-val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1644.674	1644.677	7.4	3BP-2776	B
3BP-3044	Ac-Val-tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1644.674	1644.677	7.4	3BP-2776	C
3BP-3045	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1644.674	1644.677	7.1	3BP-2776	C
3BP-3046	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-ala-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1658.690	1658.692	7.4	3BP-2776	A
3BP-3047	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1644.674	1644.675	7.1	3BP-2776	C
3BP-3048	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1644.674	1644.672	7.4	3BP-2776	C
3BP-3049	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1644.674	1644.679	7.3	3BP-2776	C
3BP-3052	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Ala-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1586.669	1586.672	7.8	3BP-2776	A
3BP-3053	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Ala-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1600.684	1600.684	7.4	3BP-2776	B
3BP-3055	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Ala-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1602.627	1602.626	6.5	3BP-2776	C
3BP-3056	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Ala-Trp-Gln-Cys]-NH2	1614.664	1614.665	7.2	3BP-2776	B
3BP-3058	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	1587.653	1587.656	7.7	3BP-2776	A

【０６１１】

【表１０Ｂ】

3BP-3059	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Aib-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1672.705	1672.709	8.0	3BP-2776	A
3BP-3060	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1658.690	1658.695	7.3	3BP-2776	A
3BP-3061	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Aib-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1614.700	1614.705	7.5	3BP-2776	C
3BP-3063	Ac-Val-Tyr-[Pen(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1672.705	1672.711	7.5	3BP-2776	B
3BP-3064	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Pen]-NH2	1672.705	1672.711	8.0	3BP-2776	A
3BP-3065	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1658.690	1658.695	7.6	3BP-2776	A
3BP-3066	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Tle-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1644.674	1644.679	6.8	3BP-2776	B
3BP-3107	Hex-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1700.737	1700.737	8.7	3BP-2776	A
3BP-3108	Bz-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1706.690	1706.693	8.3	3BP-2776	A
3BP-3109	Pha-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1720.705	1720.705	8.4	3BP-2776	A
3BP-3110	Php-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1734.721	1734.723	8.7	3BP-2776	A
3BP-3111	Iva-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1686.721	1686.700	8.2	3BP-2776	A
3BP-3270	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-ala-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	2305.044	2305.060	6.8	3BP-2776	A
3BP-3271	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	2305.044	2305.044	7.6	3BP-2776	A
3BP-3272	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	2234.006	2234.020	7.0	3BP-2776	A
3BP-3278	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	2248.022	2248.031	7.1	3BP-2776	B
3BP-3279	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-ala-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	2248.022	2248.030	7.0	3BP-2776	A
3BP-3280	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-ala-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	1601.668	1601.677	7.8	3BP-2776	A
3BP-3281	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-nma-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	1615.684	1615.689	7.8	3BP-2776	A
3BP-3282	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	1627.684	1627.689	7.8	3BP-2776	A
3BP-3283	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pip-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	1641.700	1641.703	8.2	3BP-2776	A
3BP-3284	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-ala-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gly-Cys]-NH2	1587.653	1587.656	7.4	3BP-2776	A

【０６１２】

【表１０Ｃ】

3BP-3289	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-5Clw-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1692.651	1692.657	7.9	3BP-2776	A
3BP-3290	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Egc-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1672.705	1672.710	8.1	3BP-2776	A
3BP-3304	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gly-Cys]-NH2	1587.653	1587.658	7.4	3BP-2776	A
3BP-3307	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Gly-Trp-Gln-Cys]-NH2	1614.664	1614.671	7.9	3BP-2776	A
3BP-3309	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-ala-Trp-Gln-Cys]-NH2	1628.679	1628.686	8.0	3BP-2776	C
3BP-3310	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Hyw-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1674.685	1674.688	7.0	3BP-2776	C
3BP-3311	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Bta-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1675.651	1675.655	8.4	3BP-2776	A
3BP-3312	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-5Clw-Gln-Cys]-NH2	1692.651	1692.657	8.4	3BP-2776	C
3BP-3313	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	1601.668	1601.671	8.2	3BP-2776	A
3BP-3314	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-1Ni-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1669.695	1669.696	8.3	3BP-2776	A
3BP-3315	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-Bta-Gln-Cys]-NH2	1675.651	1675.651	8.4	3BP-2776	C
3BP-3325	Ac-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	1396.558	1396.559	7.3	3BP-2776	C
3BP-3328	InDOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	2402.908	2400.913	6.6	3BP-2776	B
3BP-3427	Ac-Lys(DOTA)-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	2141.959	2141.978	6.9	3BP-2776	A
3BP-3428	Ac-Lys(DOTA-O2Oc)-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	2287.033	2287.037	6.9	3BP-2776	A
3BP-3429	DOTA-Mamb-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	2104.906	2104.912	7.2	3BP-2776	A
3BP-3430	DOTA-4Amc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	2110.953	2110.955	7.1	3BP-2776	A
3BP-3431	DOTA-4Amc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	2124.969	2124.973	7.5	3BP-2776	A
3BP-3432	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	2111.949	2111.951	6.7	3BP-2776	A
3BP-3433	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-Mamb-Ape-NH	2232.006	2232.009	7.4	3BP-2776	A
3BP-3434	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-Ape-NH-DOTA´	2098.953	2098.957	7.1	3BP-2776	A
3BP-3474	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-O2Oc-Lys(DOTA)-NH2	2287.033	2287.037	6.8	3BP-2776	A

【０６１３】

【表１０Ｄ】

3BP-3477	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-Pamb-Lys(DOTA)-NH2	2275.012	2275.020	7.1	3BP-2776	A
3BP-3478	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA′)-Cys]-NH2	2127.943	2127.952	7.0	3BP-2776	A
3BP-3479	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-DOTA′)-Cys]-NH2	2273.017	2273.026	7.0	3BP-2776	A
3BP-3490	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	1641.700	1641.702	8.2	3BP-2776	A
3BP-3491	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1657.695	1657.696	8.0	3BP-2776	A
3BP-3492	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Pen]-NH2	1655.715	1655.718	8.8	3BP-2776	A
3BP-3493	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Ala-Pen]-NH2	1669.731	1669.734	9.1	3BP-2776	A
3BP-3501	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Ala-Pen]-NH2	1643.715	1643.719	8.9	3BP-2776	A
3BP-3502	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Aib-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	1599.653	1599.656	7.4	3BP-2776	B
3BP-3503	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Egz-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	1639.684	1639.688	8.0	3BP-2776	A
3BP-3562	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nlys(DOTA)-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	2044.906	2044.910	7.0	3BP-2776	A
3BP-3565	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1643.679	1643.684	7.7	3BP-2776	A
3BP-3566	Ac-Ser-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1631.643	1631.647	7.1	3BP-2776	A
3BP-3567	Ac-Thr-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1645.658	1645.663	7.1	3BP-2776	A
3BP-3568	Ac-Ile-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1657.695	1657.699	7.9	3BP-2776	A
3BP-3569	Iva-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1586.657	1586.661	8.0	3BP-2776	A
3BP-3570	Ac-Val-Phe-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1627.684	1627.689	8.2	3BP-2776	A
3BP-3571	Ac-Val-Ser-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1567.648	1567.652	7.5	3BP-2776	A
3BP-3572	Ac-Val-Tic-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1639.684	1639.688	8.2	3BP-2776	B
3BP-3583	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2127.943	2127.951	6.8	3BP-2776	A
3BP-3584	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Egz-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2139.943	2139.952	6.9	3BP-2776	A
3BP-3585	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Thp-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2141.923	2141.933	6.4	3BP-2776	A

【０６１４】

【表１０Ｅ】

3BP-3586	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Aic-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2173.928	2173.937	7.2	3BP-2776	A
3BP-3587	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Eca-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2125.928	2125.934	6.8	3BP-2776	A
3BP-3588	Ac-Val-Arg-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1636.717	1636.722	7.3	3BP-2776	A
3BP-3589	Ac-Val-Nmy-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1657.695	1657.699	7.6	3BP-2776	A
3BP-3595	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Ser-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2099.949	2099.953	6.9	3BP-2776	A
3BP-3596	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Phe-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2088.933	2088.937	6.9	3BP-2776	A
3BP-3597	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-His-Trp-Ser-Cys]-NH2	2163.955	2163.958	6.3	3BP-2776	A
3BP-3599	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Arg-Cys]-NH2	2197.013	2197.020	6.6	3BP-2776	A
3BP-3604	Ac-Val-Tyr-[cys(3mebn)-Bal-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1373.594	1373.599	7.9	3BP-2776	C
3BP-3727	Iva-Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1538.621	1538.625	7.8	3BP-2776	A
3BP-3728	Iva-Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1552.637	1552.641	7.7	3BP-2776	A
3BP-3729	Ac-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1544.611	1544.615	7.3	3BP-2776	A
3BP-3730	3OHPr-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1574.621	1574.625	7.1	3BP-2776	A
3BP-3731	4OHPhp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1487.589	1487.592	7.5	3BP-2776	B
3BP-3732	Ac-Ser-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-DOTA′)-Cys]-NH2	2260.981	2260.980	6.4	3BP-2776	A
3BP-3733	Ac-Val-Phe-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-DOTA′)-Cys]-NH2	2257.022	2257.019	7.2	3BP-2776	A
3BP-3734	Ac-Val-Arg-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-DOTA′)-Cys]-NH2	2266.055	2266.054	6.5	3BP-2776	A
3BP-3735	Ac-Ser-Arg-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-DOTA′)-Cys]-NH2	2254.019	2254.018	6.0	3BP-2776	A
3BP-3740	Iva-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-DOTA′)-Cys]-NH2	2215.996	2216.004	7.1	3BP-2776	A
3BP-3741	Iva-Arg-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-DOTA′)-Cys]-NH2	2209.034	2209.047	6.6	3BP-2776	B
3BP-3742	Iva-Phe-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-DOTA′)-Cys]-NH2	2200.001	2200.011	7.7	3BP-2776	A
3BP-3743	Iva-Ser-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-DOTA′)-Cys]-NH2	2139.965	2139.973	6.9	3BP-2776	A

【０６１５】

【表１０Ｆ】

3BP-3784	EuDOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2277.841	2275.843	6.8	3BP-2776	A
3BP-3840	Ac-Lys(DOTA)-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2157.954	2157.980	6.9	3BP-2776	A
3BP-3841	Ac-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA′)-Cys]-NH2	2028.875	2028.896	6.6	3BP-2776	A
3BP-3842	3OHPr-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA′)-Cys]-NH2	2058.886	2058.912	6.5	3BP-2776	A
3BP-3843	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-InDOTA′)-Cys]-NH2	2384.898	2382.908	6.9	3BP-2776	A
3BP-3844	Ac-Val-Phe-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-InDOTA′)-Cys]-NH2	2368.903	2366.914	7.2	3BP-2776	A
3BP-3845	Ac-Val-Arg-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-InDOTA′)-Cys]-NH2	2377.936	2375.946	6.6	3BP-2776	A
3BP-3858	DOTA-APAc-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1865.812	1865.840	6.6	3BP-2776	A
3BP-3859	DOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1888.780	1888.807	6.5	3BP-2776	A
3BP-3867	DOTA-APAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2028.875	2028.885	6.4	3BP-2776	A
3BP-3868	DOTA-4Amc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2027.880	2027.890	6.7	3BP-2776	A
3BP-3869	DOTA-O2Oc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2033.854	2033.862	6.5	3BP-2776	A
3BP-3870	DOTA-Ttds-Nle-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2304.048	2304.059	7.2	3BP-2776	A
3BP-3871	Iva-Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-DOTA′)-Cys]-NH2	2167.960	2167.972	6.9	3BP-2776	B
3BP-3872	Iva-Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-DOTA′)-Cys]-NH2	2181.975	2181.987	6.8	3BP-2776	B
3BP-3873	Ac-Ser-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA′)-Cys]-NH2	2115.907	2115.920	6.5	3BP-2776	A
3BP-3874	Ac-Val-Phe-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA′)-Cys]-NH2	2111.949	2111.959	7.3	3BP-2776	A
3BP-3888	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-{Lys-pro-Asp-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	1652.716	1652.725	7.8	3BP-2776	B
3BP-3890	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	1666.731	1666.743	7.5	3BP-2776	A
3BP-3899	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-{Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Lys}-Trp-Ser-Cys]-NH2	1652.716	1652.728	7.9	3BP-2776	C
3BP-3901	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Glu-Trp-Leu-Lys}-Trp-Ser-Cys]-NH2	1666.731	1666.744	7.5	3BP-2776	B
3BP-3905	InDOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2239.824	2237.833	6.8	3BP-2776	A

【０６１６】

【表１０Ｇ】

3BP-3906	InDOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2000.660	1998.666	6.6	3BP-2776	A
3BP-3933	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	2150.996	2150.999	6.5	3BP-2776	B
3BP-3934	DOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	1911.832	1911.835	6.6	3BP-2776	A
3BP-3957	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	1666.731	1666.739	8.0	3BP-2776	A
3BP-3958	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Orn-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	1652.716	1652.723	7.9	3BP-2776	B
3BP-3960	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Dab-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	1638.700	1638.717	8.1	3BP-2776	B
3BP-3961	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Egz-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	1678.731	1678.748	8.0	3BP-2776	B
3BP-3962	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Thp-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	1680.711	1680.718	7.2	3BP-2776	C
3BP-3963	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Pen]-NH2	1694.763	1694.781	8.4	3BP-2776	A
3BP-4005	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Orn-Trp-Leu-Asp}-Trp-Ser-Cys]-NH2	1638.700	1638.705	8.2	3BP-2776	A
3BP-4043	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-asp}-Trp-Ser-Cys]-NH2	1652.716	1652.732	8.4	3BP-2776	C
3BP-4046	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Asp}-Trp-Ser-Cys]-NH2	1652.716	1652.722	8.1	3BP-2776	B
3BP-4050	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Dab-Trp-Leu-Asp}-Trp-Ser-Cys]-NH2	1624.684	1624.689	8.2	3BP-2776	C
3BP-4052	InDOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	2262.876	2260.886	7.0	3BP-2776	B
3BP-4053	InDOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	2023.713	2021.721	6.9	3BP-2776	B
3BP-4095	DOTA-APAc-Val-Dmo-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2106.991	2107.001	6.8	3BP-2776	A
3BP-4096	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Dmo-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2141.011	2141.023	6.7	3BP-2776	A
3BP-4097	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-dmo-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2173.001	2173.013	6.6	3BP-2776	A
3BP-4098	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Dmo-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2155.027	2155.038	5.9	3BP-2776	B
3BP-4099	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Dmo-Trp-Ser-Cys]-NH2	2169.006	2169.018	6.6	3BP-2776	A
3BP-4100	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dmo-Cys]-NH2	2183.022	2183.035	6.8	3BP-2776	A
3BP-4101	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Hse-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2099.949	2099.968	7.0	3BP-2776	A

【０６１７】

【表１０Ｈ】

3BP-4102	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Hse-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2113.964	2113.986	7.0	3BP-2776	A
3BP-4103	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asn-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2126.959	2126.965	7.0	3BP-2776	A
3BP-4104	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Gln-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2126.959	2126.981	7.0	3BP-2776	A
3BP-4105	DOTA-APAc-Val-Ser-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2051.912	2051.921	7.2	3BP-2776	A
3BP-4106	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Aml-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2141.959	2141.965	7.3	3BP-2776	B
3BP-4107	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Nmd-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2141.959	2141.980	7.1	3BP-2776	A
3BP-4108	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Nms-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2099.949	2099.957	6.7	3BP-2776	A
3BP-4112	DOTA-APAc-Val-Glu(AGLU´)-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2257.007	2257.023	6.9	3BP-2776	A
3BP-4113	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu(AGLU´)-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2291.028	2291.043	6.8	3BP-2776	A
3BP-4114	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-{lys-Asp-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	2168.970	2168.980	7.2	3BP-2776	B
3BP-4115	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-{lys-Ser-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	2140.975	2140.987	7.2	3BP-2776	B
3BP-4119	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-glu(AGLU´)-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2323.018	2323.034	6.5	3BP-2776	A
3BP-4120	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(AGLU´)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2305.044	2305.060	6.2	3BP-2776	B
3BP-4121	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Glu(AGLU´)-Trp-Ser-Cys]-NH2	2319.023	2319.042	6.9	3BP-2776	A
3BP-4122	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(AGLU´)-Cys]-NH2	2333.038	2333.059	6.9	3BP-2776	A
3BP-4123	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Eem-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2237.962	2237.980	8.1	3BP-2776	A
3BP-4127	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Tyr(Bzl)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2266.027	2266.035	8.5	3BP-2776	A
3BP-4128	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Cys(Bzl)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2205.973	2205.988	8.8	3BP-2776	A
3BP-4129	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Cys(2Quyl)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2256.984	2257.001	7.4	3BP-2776	A
3BP-4130	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Cys(Bzl)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2134.920	2134.938	7.6	3BP-2776	A
3BP-4131	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Bip-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2164.964	2164.980	8.3	3BP-2776	A
3BP-4132	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Dip-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2164.964	2164.976	8.1	3BP-2776	A

【０６１８】

【表１０Ｉ】

3BP-4133	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Eaa-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2156.855	2156.863	8.0	3BP-2776	A
3BP-4134	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Pif-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2214.829	2214.839	8.0	3BP-2776	A
3BP-4135	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Mtf-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2156.920	2156.929	7.9	3BP-2776	A
3BP-4136	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Tyr-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2104.927	2104.946	6.3	3BP-2776	A
3BP-4137	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Tyr(Bzl)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2194.974	2194.995	8.4	3BP-2776	B
3BP-4139	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Ptf-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2156.920	2156.930	8.0	3BP-2776	A
3BP-4140	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(2Lut)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2128.939	2128.944	6.0	3BP-2776	B
3BP-4141	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3Lut)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2128.939	2128.945	5.9	3BP-2776	C
3BP-4142	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2141.959	2141.979	7.4	3BP-2776	A
3BP-4143	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Cha-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2167.975	2167.994	7.7	3BP-2776	A
3BP-4144	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-1MW-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2141.959	2141.979	7.3	3BP-2776	A
3BP-4158	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-7MW-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2141.959	2141.971	7.1	3BP-2776	A
3BP-4159	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-7Nw-Ser-Cys]-NH2	2128.939	2128.953	5.8	3BP-2776	A
3BP-4160	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Eap-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2144.995	2145.010	8.4	3BP-2776	B
3BP-4171	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Bz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2207.970	2207.984	7.5	3BP-2776	C
3BP-4173	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cp)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2200.001	2200.016	7.6	3BP-2776	B
3BP-4174	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	2060.913	2060.918	7.6	3BP-2776	A
3BP-4175	DOTA-APAc-Val-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	2074.928	2074.932	7.0	3BP-2776	A
3BP-4176	DOTA-APAc-Val-{Dap-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Asp}-Cys]-NH2	2060.913	2060.917	8.0	3BP-2776	A
3BP-4177	DOTA-APAc-Val-{Dap-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu}-Cys]-NH2	2074.928	2074.933	7.3	3BP-2776	A
3BP-4178	[pro-Pro-Val-Tyr-{Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys}]	1778.747	1778.751	9.2	3BP-2776	A
3BP-4179	DOTA-APAc-Val-{Cys-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Cys}-Cys]-NH2	2081.851	2081.859	7.4	3BP-2776	A

【０６１９】

【表１０Ｊ】

3BP-4180	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(2Thz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2214.921	2214.932	7.3	3BP-2776	C
3BP-4183	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(iNic)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2208.965	2208.975	6.1	3BP-2776	C
3BP-4215	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(NHMe2Nph)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2281.038	2281.053	7.9	3BP-2776	A
3BP-4234	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(MCprAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2185.985	2185.992	7.0	3BP-2776	A
3BP-4235	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Prp)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2159.970	2159.979	6.6	3BP-2776	A
3BP-4236	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Iva)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2188.001	2188.008	7.2	3BP-2776	A
3BP-4237	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-スクシニル)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2203.960	2203.967	6.2	3BP-2776	A
3BP-4238	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(H2N-スクシニル)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2202.975	2202.975	6.0	3BP-2776	B
3BP-4239	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Oa5)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2198.944	2198.944	6.4	3BP-2776	B
3BP-4240	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Im5)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2197.960	2197.959	5.8	3BP-2776	B
3BP-4241	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(H-pGlu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2214.975	2214.975	6.0	3BP-2776	B
3BP-4242	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(MSAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2223.932	2223.931	6.2	3BP-2776	A
3BP-4252	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-{Apg-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	2096.949	2096.950	6.9	3BP-2776	B
3BP-4253	DOTA-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	1821.749	1821.751	7.0	3BP-2776	A
3BP-4254	DOTA-APAc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	1961.844	1961.846	6.7	3BP-2776	A
3BP-4255	DOTA-PPAc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	1947.828	1947.831	6.6	3BP-2776	A
3BP-4256	DOTA-Inp-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	1932.818	1932.821	6.9	3BP-2776	A
3BP-4257	DOTA-Ser-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	1908.781	1908.783	6.8	3BP-2776	A
3BP-4258	DOTA-4Amc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	1960.849	1960.851	6.9	3BP-2776	A
3BP-4259	DOTA-Cmp-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	1946.833	1946.834	6.8	3BP-2776	A
3BP-4260	DOTA-Mamb-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	1954.802	1954.805	7.2	3BP-2776	A
3BP-4261	DOTA-Pamb-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	1954.802	1954.804	7.0	3BP-2776	A

【０６２０】

【表１０Ｋ】

3BP-4262	DOTA-O2Oc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	1966.823	1966.824	7.4	3BP-4149	B
3BP-4263	DOTA-Gab-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	1906.802	1906.804	7.6	3BP-4149	A
3BP-4264	DOTA-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	1920.817	1920.818	8.0	3BP-4149	A
3BP-4288	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(DkpAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2257.981	2257.978	6.2	3BP-4149	C
3BP-4305	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(CMPy)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2236.971	2236.998	7.6	3BP-4149	B
3BP-4322	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HySuc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2255.966	2255.979	6.6	3BP-4149	B
3BP-4324	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(TzPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2226.987	2226.996	6.5	3BP-4149	B
3BP-4328	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N6iQui)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2282.033	2282.040	6.8	3BP-4149	C
3BP-4333	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4BzlSO2Me)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2309.000	2309.015	7.5	3BP-4149	B
3BP-4334	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4BzlCl)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2264.983	2265.002	8.5	3BP-4149	B
3BP-4337	InDOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	2170.793	2170.801	7.8	3BP-4149	A
3BP-4338	InDOTA-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	1931.630	1931.640	7.8	3BP-4149	A
3BP-4339	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(NOAzOMe)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2266.023	2266.044	7.6	3BP-4149	B
3BP-4340	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4BzlCN)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2256.017	2256.032	7.9	3BP-4149	B
3BP-4341	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(DImAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2285.987	2286.008	6.4	3BP-4149	B
3BP-4345	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4BzlCONH2)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2274.028	2274.042	7.3	3BP-4149	B
3BP-4347	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Prp)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2159.970	2159.981	7.2	3BP-4149	C
3BP-4348	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Iva)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2188.001	2188.013	8.1	3BP-4149	C
3BP-4356	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(HO-スクシニル)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2203.959	2203.967	6.9	3BP-4149	B
3BP-4357	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(CCprAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2196.965	2196.973	6.8	3BP-4149	C
3BP-4358	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(FAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2163.945	2163.953	6.7	3BP-4149	C
3BP-4360	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(MSAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2223.932	2223.940	6.5	3BP-4149	C

【０６２１】

【表１０Ｌ】

3BP-4361	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Ac-Glu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2274.997	2275.005	6.6	3BP-4149	B
3BP-4362	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-af3(ac-glu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2274.997	2275.007	6.8	3BP-4149	B
3BP-4363	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Ac-Asp)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2260.981	2260.989	6.5	3BP-4149	B
3BP-4364	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-af3(ac-asp)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2260.981	2260.989	6.7	3BP-4149	B
3BP-4367	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-グルタル)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2217.975	2217.999	6.8	3BP-4149	A
3BP-4368	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-Dga)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2219.954	2219.974	6.7	3BP-4149	B
3BP-4369	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2252.958	2252.962	7.1	3BP-4149	A
3BP-4370	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(OPyAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2238.975	2238.999	6.8	3BP-4149	B
3BP-4371	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HYDAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2243.966	2243.976	6.4	3BP-4149	B
3BP-4377	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-スクシニル)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	2136.928	2136.944	7.0	3BP-4149	A
3BP-4387	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4Inda)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2271.028	2271.053	7.5	3BP-4149	B
3BP-4388	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4AzPhCONH2)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2315.054	2315.070	7.6	3BP-4149	B
3BP-4389	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4DazPhCN)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2343.066	2343.088	8.2	3BP-4149	B
3BP-4390	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N6MeQuion)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2312.043	2312.058	7.2	3BP-4149	B
3BP-4398	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(4SaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2286.942	2286.971	6.8	3BP-4149	B
3BP-4399	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(3MSaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2300.958	2300.980	7.1	3BP-4149	B
3BP-4400	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2238.942	2238.972	6.6	3BP-4149	A
3BP-4401	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(3Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2292.899	2292.927	6.9	3BP-4149	A
3BP-4402	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(2Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2292.899	2292.922	7.3	3BP-4149	A
3BP-4405	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(4SaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2286.942	2286.972	6.9	3BP-4149	A
3BP-4406	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(3MSaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2300.958	2300.985	7.2	3BP-4149	A
3BP-4407	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2238.942	2238.967	6.7	3BP-4149	A

【０６２２】

【表１０Ｍ】

3BP-4408	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(3SaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2286.942	2286.965	6.9	3BP-4149	A
3BP-4409	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(3SaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2286.942	2286.970	6.9	3BP-4149	A
3BP-4412	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(3Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2292.899	2292.943	7.1	3BP-4149	A
3BP-4413	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(2Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2292.899	2292.931	7.2	3BP-4149	A
3BP-4415	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Btda)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2327.933	2327.958	6.6	3BP-4149	C
3BP-4439	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Eaa-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	2089.824	2089.839	7.3	3BP-4149	A
3BP-4440	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Mtf-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	2089.889	2089.905	7.3	3BP-4149	A
3BP-4441	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(NH3PhSa)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2295.979	2296.032	7.5	3BP-4149	B
3BP-4442	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(NH4PhSa)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2295.979	2296.041	7.5	3BP-4149	B
3BP-4445	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	2185.927	2185.975	7.2	3BP-4149	A
3BP-4446	DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2014.859	2014.914	7.3	3BP-4149	B
3BP-4448	DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2139.874	2139.907	5.9	3BP-2776	A
3BP-4449	DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Npg-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2153.890	2153.924	6.9	3BP-2776	A
3BP-4450	DOTA-PPAc-Ser-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2063.843	2063.876	6.5	3BP-2776	A
3BP-4451	DOTA-PPAc-Arg-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2132.912	2132.950	6.1	3BP-2776	A
3BP-4452	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2104.869	2104.900	6.5	3BP-2776	A
3BP-4453	DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1978.790	1978.820	6.4	3BP-2776	A
3BP-4454	DOTA-Sni-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2124.863	2124.895	6.5	3BP-4149	B
3BP-4455	DOTA-Rni-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2124.863	2124.896	6.2	3BP-2776	A
3BP-4456	DOTA-Pip-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2124.863	2124.900	6.3	3BP-4149	B
3BP-4457	DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(2Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2179.815	2179.823	6.4	3BP-4149	A
3BP-4458	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(HYDAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2243.966	2244.029	6.3	3BP-4149	B

【０６２３】

【表１０Ｎ】

3BP-4480	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(5SaPyr2)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2139.849	2139.874	6.7	3BP-4149	B
3BP-4481	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(6SaPyr3)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2139.849	2139.871	6.3	3BP-4149	C
3BP-4482	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(4SaPy2Ac)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2142.860	2142.871	6.1	3BP-4149	C
3BP-4488	DOTA-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	1946.764	1946.770	7.0	3BP-4149	A
3BP-4489	DOTA-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	1932.748	1932.759	6.5	3BP-4149	A
3BP-4497	DOTA-PPAc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	2072.843	2072.857	6.5	3BP-2776	B
3BP-4498	DOTA-PPAc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	2058.827	2058.830	6.7	3BP-4149	B
3BP-4500	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2090.854	2090.868	6.1	3BP-2776	A
3BP-4501	DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	1964.774	1964.778	5.9	3BP-2776	A
3BP-4502	DOTA-PPAc-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	2086.859	2086.873	6.6	3BP-2776	A
3BP-4503	DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	1960.779	1960.787	6.7	3BP-2776	A
3BP-4504	DOTA-PPAc-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	2072.843	2072.846	6.6	3BP-2776	A
3BP-4505	DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	1946.764	1946.775	6.5	3BP-2776	A
3BP-4514	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(2Py6SaNH)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2154.860	2154.905	6.8	3BP-2776	A
3BP-4515	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(PrHydr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2084.897	2084.938	6.2	3BP-2776	B
3BP-4529	GaDOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2170.771	2170.777	6.1	3BP-2776	A
3BP-4530	FAM-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2076.737	2076.718	7.3	3BP-2776	A
3BP-4531	FAM-Ttds-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2378.921	2378.884	7.5	3BP-2776	A
3BP-4532	FAM-Ttds-Ttds-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2681.105	2681.060	7.5	3BP-2776	A
3BP-4548	FAM-Ttds-Ttds-Ttds-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]	2983.289	2983.369	7.6	3BP-2776	A
3BP-4554	InDOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2214.750	2214.769	6.2	3BP-2776	A
3BP-4555	LuDOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2276.787	2276.806	6.4	3BP-2776	A

【０６２４】

【表１００】

3BP-4578	FITC-Ttds-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2409.909	2409.898	7.8	3BP-2776	A
3BP-4579	AF488-Ttds-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2536.867	2536.863	6.4	3BP-2776	A
3BP-4580	InDOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2074.655	2074.656	6.5	3BP-2776	A
3BP-4581	LuDOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2136.692	2136.739	6.2	3BP-2776	A
3BP-4602	GaDOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2030.676	2030.704	5.9	3BP-2776	A
3BP-4787	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cshx)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2144.901	2145.031	5.9	3BP-2776	C
3BP-4788	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Hsfu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2128.833	2128.957	5.9	3BP-2776	A
3BP-4789	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Hspy)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2127.849	2127.930	6.4	3BP-2776	B
3BP-4790	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(4SaPy2Ac)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2142.860	2142.980	5.6	3BP-2776	A
3BP-4813	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Hsfu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2128.833	2128.931	6.2	3BP-2776	B
3BP-4814	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Hspy)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2127.849	2127.972	6.1	3BP-2776	C
3BP-4847	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Aytr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2123.883	2123.978	6.1	3BP-2776	C
3BP-4882	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Hytr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2123.883	2123.965	6.1	3BP-2776	C
3BP-4884	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Aybu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2084.897	2084.923	6.0	3BP-2776	C
3BP-4886	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Aype)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	2098.913	2099.041	5.9	3BP-2776	C

【０６２５】

(実施例１６)

表面プラズモン共鳴アッセイ

Biacore(商標)T200 SPRシステム(GE Healthcare Life Sciences社)を使用して、表面プラズモン共鳴(SPR)研究を行った。簡潔に説明すると、偏光を、金標識されたセンサー表面に向け、反射光最小強度を検出する。反射光の角度は、分子の結合及び解離に伴って変化する。

【０６２６】

ヒト炭酸脱水酵素IXのFc融合タンパク質(hCAIX-Fc、SinoBiological社、カタログ番号10107-H02H)を、Fcキャプチャーチップ(約300RUのFc結合ペプチドでコーティングしたBiacore(商標)CM5センサーチップ)上にキャプチャーした。組換え炭酸脱水酵素を、Running Buffer(PBST、0.1%DMSO)中に、最終濃度100又は200nMまで希釈し、その後、Fcキャプチャーチップ上に流し、約1000RUを固定した。

【０６２７】

試験化合物のストック溶液を、各化合物をDMSOに溶解することによって調製した。DMSOストック溶液を、DMSOを含まないRunning Buffer中に1:1000希釈した。0.1%DMSOを含有するRunning Bufferにより、更なる連続希釈を行った。Single Cycle

Kinetic(SCK)モードにおいて25℃にて、SPR結合分析を行った。Fc結合ペプチドのみでコーティングしたフローセルを、基準フローセルとして使用した。各SCK分析後、炭酸脱水酵素IXを、10mMグリシン緩衝液、pH1.5により除去した。

【０６２８】

各3つのSCK測定間において、試験化合物の代わりにRunning Bufferで行ったブランクを、基線変動を補正するために含めた(二重ブランク法)。

【０６２９】

Table 11(表11)は、Fc融合標的キャプチャー及び結合速度論評価のためのプロトコール工程を説明する。

【０６３０】

【表１１】

Table 11: hCAIX-FcによるSPRプロトコール工程。

工程	注入される溶液	接触時間	流速
運転開始サイクル(3x): 洗浄及び表面再生	PBST、0.1%DMSO 緩衝液 10mM グリシン、pH 1.5	60s 5s	30μL/min
標的タンパク質キャプチャー	200 nM hCAIX-Fc	300s	5μL/min
1. 試験化合物の結合速度論	希釈液 5 番 (例えば、0.2nM)	120s	30μL/min
2. 試験化合物の結合速度論	希釈液 4 番 (例えば、0.8nM)	120s	30μL/min
3. 試験化合物の結合速度論	希釈液 3 番 (例えば、3.1nM)	120s	30μL/min
4. 試験化合物の結合速度論	希釈液 2 番 (例えば、12.5nM)	120s	30μL/min
5. 試験化合物の結合速度論	希釈液 1 番 (例えば、50nM)	120s	30μL/min
解離サイクル	PBST、0.1%DMSO 緩衝液	1200s	30μL/min
再生(2x)	10mM グリシン、pH 1.5	20s	30μL/min

【０６３１】

各試験化合物について、共鳴単位(RU)の形態のSPR生データを、Biacore(商標)T200管理ソフトウェアを使用してセンサーグラムとしてプロットした。ブランクセンサーグラムからのシグナルを、試験化合物センサーグラムのシグナルから引いた(ブランク補正)。ブランク補正したセンサーグラムは、試験化合物なしのSCK測定(ランニング緩衝液のみ)のセンサーグラムを引くことによって基線変動について補正した。Biacore(商標)T200評価ソフトウェアの1:1ラングミュア結合モデルを使用して、ブランク正規化SPRデータから、会合速度(k_{on})、解離速度(k_{off})、解離定数(K_D)、及び$t_{1/2}$を計算した。生データ及びフィット結果を、IDBSのテキストファイルとしてインポートした。pK_D値(解離定数の負の常用対数)を、IDBSエクセルテンプレートにおいて計算した。

【０６３２】

本発明の化合物の例示についてのこのアッセイの結果を、Table 12(表12)に示す。pK_DカテゴリーAは8.0超のpK_D値を、カテゴリーBは7.1～8.0の間のpK_D値を、カテゴリーCは6.1～7.0の間のpK_D値を表す。半減期($t_{1/2}$)カテゴリーAは15.0分超の$t_{1/2}$を、カテゴリーBは5.1～15.0分の間の$t_{1/2}$を、カテゴリーCは2.1～5.0分の間の$t_{1/2}$を、カテゴリーDは2.0分以下の$t_{1/2}$を表す。

【０６３３】

【表１２Ａ】

Table 12: CAIX SPRアッセイの化合物ID、pK_D及び半減期カテゴリー。

ID	配列	pK_D カテゴリー (活性)	$t_{1/2}$ カテゴリー (活性)
3BP-2959	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	A	D
3BP-3058	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	A	C
3BP-3271	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	A	C
3BP-3272	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	A	C
3BP-3279	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-ala-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	A	B
3BP-3280	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-ala-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	A	B
3BP-3281	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-nma-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	A	B
3BP-3282	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	A	A
3BP-3283	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pip-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	A	B
3BP-3289	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-5Clw-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	A	B
3BP-3311	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Bta-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	A	C
3BP-3313	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nmg-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	A	C
3BP-3328	InDOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2	A	B
3BP-3432	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	A	A
3BP-3478	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA′)-Cys]-NH2	A	A
3BP-3562	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nlys(DOTA)-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2	A	A
3BP-3565	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-3583	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-3584	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Egz-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-3587	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Eca-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-3599	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Arg-Cys]-NH2	A	B
3BP-3732	Ac-Ser-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-DOTA′)-Cys]-NH2	A	B

【０６３４】

【表１２Ｂ】

3BP-3734	Ac-Val-Arg-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-DOTA´)-Cys]-NH2	A	B
3BP-3740	Iva-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-DOTA´)-Cys]-NH2	A	B
3BP-3840	Ac-Lys(DOTA)-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-3842	3OHPr-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA´)-Cys]-NH2	A	C
3BP-3858	DOTA-APAc-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	D
3BP-3859	DOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-3867	DOTA-APAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-3868	DOTA-4Amc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-3869	DOTA-O2Oc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	B	C
3BP-3870	DOTA-Ttds-Nle-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-3873	Ac-Ser-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA´)-Cys]-NH2	A	B
3BP-3874	Ac-Val-Phe-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA´)-Cys]-NH2	A	B
3BP-3905	InDOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-3906	InDOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-3934	DOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-4053	InDOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4095	DOTA-APAc-Val-Dmo-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4096	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Dmo-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4097	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-dmo-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4101	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Hse-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4102	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Hse-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4103	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asn-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4104	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Gln-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4105	DOTA-APAc-Val-Ser-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4107	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Nmd-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A

【０６３５】

【表１２Ｃ】

3BP-4112	DOTA-APAc-Val-Glu(AGLU′)-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4119	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-glu(AGLU′)-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4121	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Glu(AGLU′)-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4122	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(AGLU′)-Cys]-NH2	A	A
3BP-4123	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Eem-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4128	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Cys(Bzl)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4133	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Eaa-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4134	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Pif-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-4135	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Mtf-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4139	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Ptf-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-4142	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4143	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Cha-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-4144	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-1MW-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4158	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-7MW-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4174	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	A
3BP-4175	DOTA-APAc-Val-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	A
3BP-4176	DOTA-APAc-Val-{Dap-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Asp}-Cys]-NH2	A	C
3BP-4236	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Iva)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4237	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-スクシニル)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4242	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(MSAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4253	DOTA-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	B
3BP-4254	DOTA-APAc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	C
3BP-4255	DOTA-PPAc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	D

【０６３６】

【表１２Ｄ】

3BP-4256	DOTA-Inp-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	C
3BP-4257	DOTA-Ser-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	C
3BP-4258	DOTA-4Amc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	C
3BP-4259	DOTA-Cmp-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	D
3BP-4260	DOTA-Mamb-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	D
3BP-4261	DOTA-Pamb-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	C
3BP-4263	DOTA-Gab-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	C
3BP-4264	DOTA-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	A
3BP-4288	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(DkpAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	B	D
3BP-4305	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(CMPy)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	B	D
3BP-4322	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HySuc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4324	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(TzPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4334	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4BzlCl)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4337	InDOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	A
3BP-4338	InDOTA-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	D
3BP-4341	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(DImAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-4356	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(HO-スクシニル)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	B	D
3BP-4361	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Ac-Glu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4362	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-af3(ac-glu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4363	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Ac-Asp)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4364	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-af3(ac-asp)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4367	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-グルタル)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4368	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-Dga)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C

【０６３７】

【表１２Ｅ】

3BP-4369	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4371	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HYDAc)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-4377	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-スクシニル)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	A
3BP-4387	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(N4Inda)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4398	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(4SaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-4400	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4401	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(3Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4402	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(2Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4405	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(4SaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4406	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(3MSaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4407	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4408	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(3SaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4409	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(3SaBz)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4412	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(3Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4413	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(2Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4439	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Eaa-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	B
3BP-4440	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Mtf-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	B
3BP-4441	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(NH3PhSa)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4442	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(NH4PhSa)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4445	DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	A
3BP-4446	DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-4448	DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4452	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A

【０６３８】

【表１２Ｆ】

3BP-4453	DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4454	DOTA-Sni-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4455	DOTA-Rni-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4456	DOTA-Pip-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4457	DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(2Ta5Sa)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4480	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(5SaPyr2)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-4488	DOTA-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	A
3BP-4489	DOTA-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	A
3BP-4497	DOTA-PPAc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	A
3BP-4498	DOTA-PPAc-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	A
3BP-4500	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4501	DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4502	DOTA-PPAc-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	A
3BP-4503	DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	A
3BP-4504	DOTA-PPAc-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	A
3BP-4505	DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH2	A	A
3BP-4514	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(2Py6SaNH)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	B
3BP-4515	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(PrHydr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	C
3BP-4529	GaDOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4555	LuDOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4581	LuDOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4602	GaDOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4788	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Hsfu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A

【０６３９】

【表１２Ｇ】

3BP-4789	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Hspy)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	B	C
3BP-4790	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(4SaPy2Ac)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	A	A
3BP-4813	DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Hsfu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2	B	C

【０６４０】

ＣＡＩＶ(ＳｉｎｏＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ社、カタログ番号１０４７２-Ｈ０８Ｈ)、ＣＡＸＩＩ(ＳｉｎｏＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ社、カタログ番号１０６１７-Ｈ０８Ｈ又はＣＡＸＩＶ(ＳｉｎｏＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ社、カタログ番号１０４５８-Ｈ０８Ｈ)へのＣＡＩＸ結合ペプチドの選択性を試験するために、上記に説明されるアッセイと類似するが、異なる標的キャプチャー手順により、ＳＰＲアッセイを行った。固定のために、炭酸脱水酵素をビオチニル化し、Ｂｉｏｔｉｎ ＣＡＰｔｕｒｅ Ｋｉｔ(ｃｙｔｉｖａ社)を使用して製造業者の使用説明書に従って、Ｒｕｎｎｉｎｇ ＢｕｆｆｅｒとしてＨＢＳＴＥ ０.１％を使用してＳＰＲチップ上にキャプチャーした。

【０６４１】
Ｔａｂｌｅ １３(表１３)は、ビオチニル化標的キャプチャー及び結合速度論評価のためのプロトコール工程を説明する。
【０６４２】
【表１３】

Table 13:ビオチニル化CAIV、CAXII又はCAXIVによるSPRプロトコール工程。

工程	注入される溶液	接触時間	流速
運転開始サイクル(3x): 洗浄及び表面再生	HBSTE、0.1%DMSO 緩衝液 再生溶液	60s 5s	 30μL/min
BiotinCAP 試薬の固定	ビオチンキャプチャー試薬	300s	2μl/min
標的タンパク質キャプチャー	100nM hCAIV-bio 100nM hCAXII-bio 200nM hCAXIV-bio	300s 600s 600s	5μL/min 5μL/min 5μL/min
1. 試験化合物の結合速度論	希釈液 5 番 (例えば、0.2nM)	120s	30μL/min
2. 試験化合物の結合速度論	希釈液 4 番 (例えば、0.8nM)	120s	30μL/min
3. 試験化合物の結合速度論	希釈液 3 番 (例えば、3.1nM)	120s	30μL/min
4. 試験化合物の結合速度論	希釈液 2 番 (例えば、12.5nM)	120s	30μL/min
5. 試験化合物の結合速度論	希釈液 1 番 (例えば、50nM)	120s	30μL/min
解離サイクル	HBSTE、0.1%DMSO 緩衝液	1200s	30μL/min
再生(2x)	再生溶液	60s	5μL/min

【０６４３】
本発明の代表的な化合物についてのこのアッセイの結果を、Ｔａｂｌｅ １４(表１４)に示す。pK_DカテゴリーＡは８.０超のpK_D値を、カテゴリーＢは７.１～８.０の間のpK_D値を、カテゴリーＣは６.１～７.０の間のpK_D値を、カテゴリーＤは６.０以下のpK_D値を表す。Ｔａｂｌｅ １４(表１４)は、高親和性(pK_DカテゴリーＡ)でＣＡＩＸに結合するが、関連する炭酸脱水酵素ＩＶ、ＸＩＩ及びＸＩＶには結合しない(すべてpK_DカテゴリーＤ)化合物の特異性を例示する。更に、これらの例は、ＤＯＴＡケージと金属イオンとの錯体形成は、抗標的選択性に対する任意の影響を有しないことを確認する(３ＢＰ-４５５５=^{nat}Ｌｕ-３ＢＰ-４５５２及び３ＢＰ-４５８１=^{nat}Ｌｕ-３ＢＰ-４５０１)。
【０６４４】

【表１４】

Table 14: CAIV、CAXII及びCAXIV SPRアッセイの化合物ID及びpK_Dカテゴリー。

化合物 ID	異なる CA アイソフォームについての pK_D カテゴリー(親和性)			
	CAIV	CAIX	CAXII	CAXIV
3BP-3583	D	A	D	D
3BP-4174	D	A	D	D
3BP-4452	D	A	D	D
3BP-4501	D	A	D	D
3BP-4503	D	A	D	D
3BP-4555	D	A	D	D
3BP-4581	D	A	D	D

【０６４５】

(実施例１７)

血漿安定性アッセイ

ヒト及びマウス血漿における本発明の代表的な化合物の安定性を決定するために、血漿安定性アッセイを行った。そのような血漿安定性アッセイは、血漿中における本発明の化合物の分解を測定する。これは、プロドラッグを除いては、血漿中で迅速に分解する化合物は、一般的に不十分なin vivo有効性を示すので、化合物の重要な特徴である。血漿安定性アッセイの結果は、調査された化合物が、ヒト及びマウス血漿中において非常に安定であることを示す。この安定性は、本発明によるこれらの化合物の診断、治療及び治療診断使用のために十分である。

【０６４６】

血漿安定性試料を、血漿一定分量５０μl(すべてK2EDTA)に、ＤＭＳＯ中の0.5ｍＭ化合物ストック溶液１μlを加えることによって調製した。ボルテックス後、試料をThermomixer中において３７℃にて０、４(３ＢＰ-３５９９については６)及び２４時間インキュベートした。インキュベーション後、更なる処理まで試料を氷上で保存した。すべての試料は、２連で調製した。

【０６４７】

好適な内部標準を各試料に添加した(ＤＭＳＯ中の0.5ｍＭストック溶液１μl)。Table 15(表15)及びTable 16(表16)において示される化合物の状態に依存して、２つの異なる方法を使用してタンパク質沈殿を行った。

【０６４８】

A)1％トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル２５０μlを添加した。室温において３０分間インキュベートした後、沈殿物を遠心分離によって分離し、上清１５０μlを、１％水性ギ酸１５０μlにより希釈した。

【０６４９】

B)0.1Ｍ硫酸亜鉛７８％及びアセトニトリル２２％を含有する硫酸亜鉛沈殿剤１５０μlを添加した。室温において３０分間インキュベートした後、沈殿物を遠心分離によって分離した。化合物が遊離ＤＯＴＡ部分を含有する場合、上清１００μlに１％ギ酸１０μlを添加し、続いて６０℃において１０分間更にインキュベートして、亜鉛キレートの形成を完了した。

【０６５０】

Agilent 6530 Q-TOF質量分析器にカップリングしたAgilent 1290 UHPLCシス

テムにおいて、クリーンな試料溶液中の分析物の決定を行った。Phenomenex BioZen XB-C18 HPLCカラム(50×2mm、1.7μm粒径)において、溶離液Aとしての水中の0.1%ギ酸と、溶離液Bとしてのアセトニトリルとの混合物を使用する勾配溶離(7分間でB2%～41%、800μl/分、40℃)によって、クロマトグラフィー分離を行った。質量分析検出を、m/z 50～3000の質量範囲を2/秒のサンプリング速度でスキャンすることによって、陽イオンESIモードにおいて行った。

【０６５１】

質量分析生データから、化合物及び内部標準の両方について、二価又は三価モノアイソトピックシグナルのイオン流を抽出した。

【０６５２】

統合した分析物シグナルを使用して、内部標準による外部マトリックス較正によって定量を行った。

【０６５３】

加えて、処理後の内部標準のみを含有する純粋な血漿試料に、ある特定の量の化合物を加えることによって、回復を決定した。

【０６５４】

最も高い較正試料後のブランク試料(20%アセトニトリル)の分析によって繰り越し量を評価した。

【０６５５】

本発明の例示的な化合物について行ったこのアッセイの結果を、以下のTable 15(表15)及びTable 16(表16)に示す。読み出しは、「4時間、6時間又は24時間後に残留する無傷化合物%」と表され、LC-MS定量によって、実験の開始における材料の量から、実験の終わりにおいて変化していない材料として、示される百分率が検出されることを意味する。すべての化合物は、少なくとも4時間後に50%超無傷であるので、それらは診断及び治療適用に十分に安定であると考えられる。

【０６５６】

【表１５Ａ】

Table 15:マウス血漿安定性アッセイの結果。

化合物 ID	タンパク質沈殿法	残留する無傷化合物%(インキュベーション時間)
3BP-2833	A	92% (4h)
3BP-2837	A	> 95% (4h)
3BP-2949	A	95% (4h)
3BP-2959	A	> 95% (4h)
3BP-3058	A	95% (4h)
3BP-3427	A	> 95% (4h)
3BP-3432	A	98% (4h)
3BP-3434	A	> 95% (4h)
3BP-3478	A	> 95% (4h)
3BP-3491	A	> 95% (4h)
3BP-3503	A	> 95% (4h)
3BP-3562	A	89% (4h)
3BP-3583	B	79% (24h)
3BP-3584	A	> 95% (24h)
3BP-3599	A	52% (6h)
3BP-3732	A	> 95% (24h)
3BP-3734	A	79% (24h)
3BP-3740	A	> 95% (24h)
3BP-3840	A	> 95% (24h)
3BP-3842	A	> 95% (24h)
3BP-3845	B	76% (24h)
3BP-3859	A	> 95% (24h)
3BP-3870	A	92% (24h)
3BP-3874	A	> 95% (24h)
3BP-3905	A	83% (24h)
3BP-3906	A	> 95% (24h)
3BP-3934	A	> 95% (24h)
3BP-4053	B	91% (24h)
3BP-4096	B	93% (24h)
3BP-4101	B	93% (24h)
3BP-4103	A	81% (24h)
3BP-4112	A	> 95% (24h)
3BP-4128	A	87% (24h)
3BP-4133	A	> 95% (24h)
3BP-4142	A	91% (24h)
3BP-4174	A	> 95 % (24h)
3BP-4237	A	> 95% (24h)
3BP-4242	A	> 95% (24h)
3BP-4253	A	> 95% (24h)

【０６５７】

【表１５Ｂ】

3BP-4255	A	81% (24h)
3BP-4257	A	94% (24h)
3BP-4258	A	93% (24h)
3BP-4264	A	> 95% (24h)
3BP-4367	A	> 95% (24h)
3BP-4369	A	> 95% (24h)
3BP-4503	A	> 95% (24h)
3BP-4555	B	> 95% (24h)
3BP-4581	B	> 95% (24h)

【０６５８】
【表１６】

Table 16:ヒト血漿安定性アッセイの結果。

化合物 ID	タンパク質沈殿法	24h のインキュベーション後に残留する無傷化合物%
3BP-3583	B	71% (24h)
3BP-4503	A	> 95% (24h)
3BP-4555	B	> 95% (24h)
3BP-4581	B	> 95% (24h)

【０６５９】
(実施例18)
NEPに対するタンパク質分解安定性アッセイ
ペプチドは多くの場合、血液中のタンパク質分解切断に感受性である(Werleら、Amino Acids、2006、30、351～367頁)。ペプチドが迅速に分解する場合、代謝によってin vivo除去が優位を占め得る。代謝物は多くの場合、標的への不十分な結合を示すので、放射性医薬品使用(診断又は治療)中の化合物の性能は、顕著に減少し得る。それゆえ、化合物開発の初期段階においてプロテアーゼに対する化合物の安定性を評価することは、必須である。
【０６６０】
NEP(中性エンドペプチダーゼ、EC 3.4.24.11、CD10、CALLA、エンドペプチダーゼ24.11、エンケファリナーゼ、ネプリライシン、膜メタロペプチダーゼA)は、生理活性ペプチドの活性化及び非活性化の主な原因である膜結合ペプチダーゼの代表である膜結合メタロペプチダーゼである(Antczakら、Bioessays、2001、23、251～260頁)。それは、好中球上で発現し、血液中において高活性を有する(Antczakら、Bioessays、2001、23、251～260頁)。加えて、NEPの切断パターンは非常に広く、多くの異なるペプチドホルモンに及び、50を超える異なる天然基質が既に説明されている(Bayes-Genisら、Journal of the American College of Cardiology、2016、68、639～653頁)。NEPは、好ましくは、CNP等の小環状ペプチドにおいてさえも、親水性アミノ酸と疎水性アミノ酸(好ましくはロイシン又はフェニルアラニン)との間のアミド結合を切断する。Plamboeckら(2005)は、ペプチドの薬物動態挙動に対する、NEPがもたらす切断の有意な影響を示した(Plamboeckら、Diabetologia、2005、48、1882～1890頁)。
【０６６１】
NEPに対する化合物の安定性を評価するために、化合物について、Edelsonら(Edelsonら、Pulmonary pharmacology & therapeutics、2013、26、229～238頁)

によって説明されるプロトコールに基づくin vitroアッセイを行った。

【０６６２】

100ng/mLの濃度の組換え可溶性ヒトNEP(BioTechne社、Wiesbaden、ドイツ)を、化合物(10μM)及び安定な内部標準(10μM)と混合し、37℃においてインキュベートした。いくつかの時点の後、試料を採取し、LC-MSにより分析した。

【０６６３】

Agilent 6530 Q-TOF質量分析器にカップリングしたAgilent 1290 UHPLCシステムにおいて、クリーンな試料溶液中の分析物の決定を行った。Phenomenex BioZen XB-C18 HPLCカラム(50×2mm、1.7μm粒径)において、溶離液Aとしての水中の0.1%ギ酸と、溶離液Bとしてのアセトニトリルとの混合物を使用する勾配溶離(7分間でB 2%～41%、800μl/分、40℃)によって、クロマトグラフィー分離を行った。質量分析検出を、m/z 50～3000の質量範囲を2/秒のサンプリング速度でスキャンすることによって、陽イオンESIモードにおいて行った。

【０６６４】

質量分析生データから、化合物及び内部標準の両方について、二価又は三価モノアイソトピックシグナルのイオン流を抽出した。

【０６６５】

統合した分析物シグナルを使用して、内部標準による外部マトリックス較正によって定量を行った。

【０６６６】

NEPの活性を、市販の、NEPの発色性基質を使用して調べた。

【０６６７】

本発明の一部の例示的な化合物について行ったこのアッセイの結果を、以下のTable 17(表17)に示す。結果は、「24時間のインキュベーション後に残留する無傷化合物%」として表され、LC-MS定量によって、実験の開始における材料の量から、実験の終わりにおいて無傷材料として、示される百分率が検出されることを意味する。すべての化合物は、24時間後に50%超無傷であるので、それらは診断及び治療適用に十分に安定であると考えられる。

【０６６８】

【表１７】

Table 17: NEP 安定性アッセイの結果。

化合物 ID	24h のインキュベーション後に残留する無傷化合物%
3BP-2837	> 95%
3BP-2949	82%
3BP-2959	> 95%
3BP-3058	> 95%
3BP-3282	> 95%
3BP-3382	> 95%
3BP-3427	> 95%
3BP-3432	> 95%
3BP-3434	> 95%
3BP-3478	63%
3BP-3491	> 95%
3BP-3503	> 95%
3BP-3562	> 95%
3BP-3583	> 95%

【０６６９】
(実施例１９)
選択された化合物の^{111}In-及び^{177}Lu-標識化
診断、治療又は治療診断活性剤として使用するために、化合物を、放射性同位体で標識する必要がある。標識する手順は、本発明の放射性標識された化合物の高い放射化学収率及び純度を確実にするために適切であることが必要である。この実施例は、本発明の化合物が放射性標識化に適切であり、高い放射化学収率及び純度で標識され得ることを示す。
【０６７０】
$^{111}InCl_3$(0.02M HCl中;Curium社、ドイツ)３０～１５０MBqを、３０MBq当たり1nmolの化合物(0.1M HEPES中の２００μMストック溶液　pH7)及び緩衝液(A A:25mg/mlメチオニンを含有する1M酢酸ナトリウム/アスコルビン酸緩衝液　pH5、又はB:25mg/mlメチオニンを含有する1M酢酸ナトリウム緩衝液　pH5)と混合し、最終緩衝液濃度は、0.1～0.2Mであった。混合物を８０℃まで２０～３０分間加熱した。冷却後、DTPA(Heyl社、ドイツ)及びTWEEN-２０を、それぞれ、最終濃度0.2mM及び0.1%で添加した(製剤A)。一部の場合、反応混合物１００μL当たり２００mg/mLアスコルビン酸溶液(Woerwag Pharma社、ドイツ)２０μLを、合成の終わりに更に添加した(製剤B)。
【０６７１】
$^{177}LuCl_3$(0.04M HCl中;ITM社、ドイツ)0.2～2.0 GBqを、４５MBq当たり1nmolの化合物(0.1M HEPES中の２００μMストック溶液　pH7)及び緩衝液(２５mg/mlメチオニンを含有する1M酢酸ナトリウム/アスコルビン酸緩衝液　pH5)と混合し、最終緩衝液濃度は、約0.4Mであった。混合物を９０℃まで２０分間加熱した。冷却後、DTPA及びTWEEN-２０を、それぞれ、0.2mM及び0.1%の最終濃度で添加した。
【０６７２】
放射化学純度を、HPLCによって分析した。希釈した標識用溶液５μlを、Poroshell SB-C18 2.7μm(Agilent社)により分析した。溶離液A:MeCN、溶離液B:H_2O、0.1% TFA、１５分間で５% Bから７０% Bへの勾配、流速0.5ml/分;検出器:NaI(Raytest社)、DAD ２３０nm。デッドボリュームで溶離するピークは、遊離放射性核種を表し、非標識試料により決定されるペプチド特異的保持時間で溶離するピークは、放射性標識された化合物を表す。
【０６７３】
放射化学純度は、合成の終わりに８０%以上であった。選択された^{111}In-標識された化合物についての例示的な放射化学純度を、Table １８(表１８)に示す。本発明の例示的な化合物についてのラジオクロマトグラムを、図２～５に示し、0.５%以上のHPLC領域を有するすべてのピークに、それらの保持時間を標識し、ここで、図２Aは^{111}In-３BP-３４７８のラジオクロマトグラムを示し、図２Bは^{111}In-３BP-３５８３のラジオクロマトグラムを示し、図３Aは^{111}In-３BP-３８４０のラジオクロマトグラムを示し、図３Bは^{111}In-３BP-４１７５のラジオクロマトグラムを示し、図４Aは^{111}In-３BP-４２３７のラジオクロマトグラムを示し、図４Bは^{111}In-３BP-４４５２のラジオクロマトグラムを示し、図５Aは^{111}In-３BP-４５０１のラジオクロマトグラムを示し、図５Bは^{111}In-３BP-４５０３のラジオクロマトグラムを示す。
【０６７４】

【表１８Ａ】

Table 18: HPLC によって測定される ^{111}In 標識された化合物の放射化学純度。

化合物 ID	標識用緩衝液	製剤	HPLC 保持時間[min]	HPLC 領域%
^{111}In-3BP-3478	A	A	8.8	87.9
^{111}In-3BP-3562	A	A	8.9	90.8
^{111}In-3BP-3583	A	A	8.6	92.9
^{111}In-3BP-3583	B	B	8.6	96.4
^{111}In-3BP-3584	A	A	8.7	89.4
^{111}In-3BP-3599	A	A	8.6	96.5
^{111}In-3BP-3734	B	B	8.5	86.3
^{111}In-3BP-3740	B	B	9.0	93.4
^{111}In-3BP-3840	A	A	8.7	86.2
^{111}In-3BP-3842	A	A	8.2	81.5
^{111}In-3BP-3859	B	B	8.3	89.1
^{111}In-3BP-3870	B	B	9.0	91.3
^{111}In-3BP-3874	B	B	9.1	91.6
^{111}In-3BP-3934	B	B	8.4	85.0
^{111}In-3BP-4096	B	B	8.2	92.7
^{111}In-3BP-4101	B	B	8.5	93.2
^{111}In-3BP-4103	B	B	8.6	93.9
^{111}In-3BP-4112	B	B	8.3	95.0
^{111}In-3BP-4128	B	B	10.5	86.6
^{111}In-3BP-4133	B	B	9.5	90.4
^{111}In-3BP-4142	B	B	8.8	96.2
^{111}In-3BP-4144	B	B	9.1	94.1
^{111}In-3BP-4174	B	B	9.0	82.6

【０６７５】

【表１８Ｂ】

^{111}In-3BP-4175	B	B	8.4	88.2
^{111}In-3BP-4176	B	B	9.4	80.2
^{111}In-3BP-4237	B	B	7.7	84.6
^{111}In-3BP-4242	B	B	7.8	89.0
^{111}In-3BP-4253	B	B	8.5	93.2
^{111}In-3BP-4255	B	B	8.2	94.4
^{111}In-3BP-4257	B	B	8.2	89.3
^{111}In-3BP-4261	B	B	8.3	82.4
^{111}In-3BP-4264	B	B	8.7	84.0
^{111}In-3BP-4324	B	B	7.4	93.0
^{111}In-3BP-4367	B	B	7.8	94.6
^{111}In-3BP-4369	B	B	7.7	94.9
^{111}In-3BP-4400	B	B	7.5	91.8
^{111}In-3BP-4405	B	B	8.2	90.9
^{111}In-3BP-4413	B	B	8.3	95.8
^{111}In-3BP-4445	B	B	8.0	91.2
^{111}In-3BP-4448	B	B	7.4	96.1
^{111}In-3BP-4452	B	B	7.1	93.2
^{111}In-3BP-4453	B	B	7.1	89.3
^{111}In-3BP-4455	B	B	7.5	94.6
^{111}In-3BP-4489	B	B	7.3	88.1
^{111}In-3BP-4500	B	B	6.9	88.0
^{111}In-3BP-4501	B	B	7.0	94.0
^{111}In-3BP-4503	B	B	7.7	93.4
^{111}In-3BP-4504	B	B	7.4	91.3
^{111}In-3BP-4505	B	B	7.5	86.1

【０６７６】

(実施例２０)

放射性リガンド結合アッセイ

異なる種のCAIXへの^{111}In-標識された化合物の親和性を評価するために、放射性リガンド結合アッセイを確立した。

【０６７７】

CHO-VGT細胞に、ヒト、イヌ及びマウスCAIX(InSCREENex GmbH社)をトランスフェクトし、１０％ウシ胎児血清(FCS)、２ｍＭ L-グルタミン、１００U/mLペニシリン及び0.1mg/mLストレプトマイシンを補充したハムF-１２培地(Sigma-Aldrich社　N４８８

8番)中で培養した。細胞を、Accutase(Biolegend社　423201番)で剥がし、粒子カウンター(CASY Model TT;Scharfe Systems社、ドイツ)を使用してカウントした。細胞濃度を、$3\times10^{5}mL^{-1}$に調節し、1ウェル当たり懸濁液1,000μLを、透明平底24ウェルプレートに分配した。

【０６７８】

再播種のおよそ24時間後、培地を吸引し、細胞をアッセイ培地(添加物を含まないハム培地)1000μLにより1回洗浄した。全結合を決定するために、アッセイ培地700μL及び放射性リガンド希釈液100μLを、ウェルに3連で添加した。非特異的結合を決定するために、結合培地600μL、放射性リガンド希釈液100μL、及び8μM非標識化合物を含有するブロッキング溶液100μLをウェルに3連で添加した。インキュベーション時間(37℃で8時間)の終わりに、細胞を洗浄し、続いてProtease Inhibitor Cocktail Set I(Calbiochem社　539131番)を含有するRIPA緩衝液(Thermo Scientific社　89901番)300μL中に採取した。各ウェルの細胞溶解物の放射活性を、ガンマカウンター(1470 Wizard、PerkinElmer社、米国)を使用してカウントした。各放射性リガンド希釈液の一定分量を、ガンマカウンター測定に含めて、それらの既知の特異的活性によりそれらの実際の濃度の決定を可能にした。

【０６７９】

放射性リガンド結合アッセイの結果を、Table 19(表19)に示す。pK_DカテゴリーAは8.0超のpKD値を、カテゴリーBは7.1～8.0の間のpK_D値を、カテゴリーCは6.1～7.0の間のpK_D値を、カテゴリーDは6.0以下のpK_D値を表す。

【０６８０】

【表１９】

Table 19:放射性リガンド結合アッセイの結果。

化合物 ID	種	pK_D カテゴリー (活性)
3BP-3583	ヒト	A
3BP-3583	イヌ	A
3BP-3583	マウス	C
3BP-4452	ヒト	A
3BP-4452	イヌ	A
3BP-4452	マウス	B
3BP-4501	ヒト	A
3BP-4501	イヌ	A
3BP-4501	マウス	B
3BP-4503	ヒト	A
3BP-4503	イヌ	A
3BP-4503	マウス	A

【０６８１】

(実施例21)

イメージング研究

放射活性標識された化合物は、SPECT及びPET等のイメージング法によって検出され得る。更に、そのような技術によって取得されるデータは、本発明の放射活性標識された化合物を注入された動物から調製される個々の臓器に含有される放射活性の直接的測定によって確認することができる。したがって、放射活性標識された化合物の生体分布(個々の臓器における放射活性の測定)を決定及び分析することができる。この実施例は、本発明の化合物が、腫瘍の診断用イメージング及び治療に適切な生体分布を示すことを示す。

【０６８２】

すべての動物実験を、ドイツ動物保護法に従って行った。雌スイスヌードマウス(6～8週齢、Charles River Laboratories社、フランス)の片方の肩に、標的陽性HT-29(DSMZ、RRID:CVCL_0320)又はSK-RC-52細胞(MSKCC、RRID:CVCL_6198)5×10^6個を接種した。一部の場合、両方の細胞株を、同じマウスの反対の肩に接種した。腫瘍が150mm^{3}以上のサイズに達したとき、マウスは、尾部静脈を介して静脈内投与される本発明の^{111}In-標識された化合物約30MBq(PBSにより100μlに希釈した)を受容した。画像を、NanoSPECT/CTシステム(Mediso Medical Imaging Systems社、ハンガリー)において、以下の取得及び再構築パラメーターを例示的に使用して得た(Table 20(表20))。

【０６８３】

【表２０】

Table 20: NanoSPECT/CT イメージングの取得及び再構築パラメーター。

取得パラメーターSPECT	
システム	NanoSPECT/CT(商標)
スキャン範囲	全身、3 ベッドホルダー(マウスホテル)
投影当たりの時間	60 秒間
口径モデル、ピンホール直径	口径 2 番、1.5mm
再構築パラメーター	
方法	HiSPECT(Scivis 社)、反復再構築
平滑化	35%
反復	9
ボクセル(Voxel)サイズ	0.15 mm x 0.15 mm x 0.15 mm
取得パラメーターCT	
システム	NanoSPECT/CT(商標)
スキャン範囲	全身、3 ベッドホルダー(マウスホテル)
スキャン持続期間	7 分
管の電圧	45 kVp
曝露時間	500 ms
投影数	240

【０６８４】

イメージングデータを、DICOMファイルとして保存し、VivoQuant(商標)ソフトウェア(InviCRO社、米国)を使用して解析した。結果を、組織グラム当たりの注入用量の百分率(%ID/g)として表す。1時点当たり2匹の動物を使用した。

【０６８５】

本発明の例示的な化合物についてのイメージング研究の結果を、図6～図14に示し、これらは、それらの例示的な化合物についての4.0%ID/g以上、最大13.7%ID/gまでの平均腫瘍取り込みピークを実証する。

【０６８６】
(実施例２２)
ＣＲＣ、ＰＤＡＣ、Ｓｑ．ＮＳＣＬＣ、ＳＣＣＨＮ、ＴＮＢＣ及びｃｃＲＣＣがんにおけるＣＡＩＸ発現の出現率
ｃｃＲＣＣ ３０個、ＰＤＡＣ ７０個、Ｓｑ．ＮＳＣＬＣ ８０個、ＳＣＣＨＮ ６０個、ＴＮＢＣ ９５個及びＣＲＣ ８５個の腫瘍標本のパネル並びに健康な組織について、抗ＣＡＩＸ抗体(Ｍ７５)による、有効性が確認された免疫組織化学アッセイ(ＩＨＣ)を使用して、ＣＡＩＸタンパク質発現を評価した。各個々の試料についてＨ-スコアを計算した。
【０６８７】
ＩＨＣ法は、Ｒａｓｈｅｅｄ Ｓ.ら(Ｐａｔｈｏｌ Ｒｅｓ Ｐｒａｃｔ．２００９、２０５(１)、１～９頁)から適合させた。結腸癌標本(ＢＣ０００１１０番)、健康な正常結腸組織(ＣＯ７２７番)、正常肺組織(ＬＣＮ２４１番)、肺ＳＣＣ(ＬＣ８０８ｂ番)、混合膵臓組織(ＰＡ４８２番、ＰＡ８０５ｃ番)、乳がん(ＢＲ１９０１番)、頭頸部がん(ＨＮ６０１ｄ番)、正常多臓器(ＦＤＡ９９９ｗ番)、ｃｃＲＣＣ標本及び非腫瘍隣接腎臓組織(ＫＤ６０１ａ番)パネルを含有する組織マイクロアレイ(ＴＭＡ)を、ＵＳ Ｂｉｏｍａｘ社から購入し、有効性を確認するために使用した。
【０６８８】
半定量的スケールについてＣＡ９(マウスクローンＭ７５)アッセイを評価し、以下の４レベルの各々において染色される腫瘍細胞又は正常細胞の百分率を記録した:０(染色なし)、１+(弱い染色)、２+(中程度の染色)及び３+(強い染色)。細胞の少なくとも１％が陽性発現を示した場合、腫瘍又は正常試料は陽性と考えられた。陽性試料について染色の細胞内局在化(ＳＣＬ)を記録した。
【０６８９】
病理学者による腫瘍Ｈ-スコア
各染色強度で染色された細胞のパーセントの結果の合計に基づいて、以下の式:(３×３+で染色された細胞％)+(２×２+で染色された細胞％)+(１×１+で染色された細胞％)を使用して、病理学者によるＨ-スコアを計算した。
【０６９０】
各腫瘍タイプについて、測定されたＣＡＩＸ出現率を以下の表に示す。
【０６９１】
【表２１】

Table 21: CRC、Sq. NSCLC、PDAC、SCCHN、TNBC 及び ccRCC がんにおける CAIX 発現の出現率

組織	H-スコア (最大=300)	CRC	ccRCC	Sq. NSCLC	PDAC	SCCHN	TNBC
悪性	> 150	29% (25/85)	83% (25/30)	19% (15/79)	40% (26/65)	23% (14/60)	19% (10/54)
	> 100	35% (30/85)	83% (25/30)	20% (16/79)	51% (33/65)	33% (20/60)	24% (10/54)
	> 40	56% (48/85)	87% (26/30)	42% (33/79)	60% (39/65)	62% (37/60)	37% (10/54)
健康な対照	> 40	0% (0/21)	0% (0/30)	0% (0/22)	0% (0/30)	n.d.	n.d.

【０６９２】

(実施例23)

CAIXへのDPI-4452、^{nat}Lu-DPI-4452及び^{nat}Ga-DPI-4452のin vitro結合アッセイ

CAIXへのDPI-4452(本出願において「3BP-4452」とも称される)結合の親和性及び速度論を、表面プラズモン共鳴(SPR)手法を使用する細胞非含有アッセイにおいて評価した。ヒトFc組換えタンパク質をセンサーチップ上にキャプチャーし、異なる濃度のDPI-4452又は^{nat}Lu-DPI-4452若しくは^{nat}Ga-DPI-4452を系に注入し、標的への分子の会合及び解離を決定した(Table 22(表22))。

【0693】

【表22】

Table 22: SPR によって測定されるヒト CAIX についての DPI-4452 の親和性及び速度論結合特性

化合物	K_D (nM) *	$t_{1/2}$ (min)
DPI-4452	0.25	99
^{nat}Lu-DPI-4452	0.16	123
^{nat}Ga-DPI-4452	0.2	112

(*) K_D=平衡解離定数、min=分、$t_{1/2}$=半減期

【0694】

DPI-4452、^{nat}Lu-DPI-4452及び^{nat}Ga-DPI-4452化合物は、CAIXにナノモル濃度以下の親和性で結合し、遅い解離速度論を示す。試験化合物の平均解離半減期は、DPI-4452について99分、^{nat}Lu-DPI-4452について123分、^{nat}Ga-DPI-4452について112分であった。これらの結果は、ルテチウム又はガリウムによるDPI-4452の標識化は、CAIX結合についてのその親和性及び速度論特性に影響を及ぼさないことを実証した。

【0695】

材料及び方法:

表面プラズモン共鳴(SPR)研究を、Biacore(商標)T200についてリガンドキャプチャー手法を使用して行った。基本的に、抗ヒトFc抗体を、センサーチップの表面上に固定し、CAIXを、そのFcタグを介して官能化表面上にキャプチャーした。その後、各化合物を、キャプチャーされたCAIX上へ、増大する濃度で注入して、化合物の、その標的(すなわち、キャプチャーされたCAIX)に対するインリアルタイム相互作用を測定した。相互作用の会合及び解離のインリアルタイムモニタリングにより、相互作用速度論パラメーター(すなわち、会合及び解離速度定数並びに得られる親和性定数)を入手することができる。

【0696】

各相互作用アッセイについて、キャプチャーされたCAIXを伴わない参照フローセルについてバックグラウンドを測定し、アクティブフローセル表面上で測定されたシグナルから差し引いた。更に、アクティブフローセル表面について化合物の代わりにランニング緩衝液を注入して相互作用サイクル全体を行うことによって、基線変動を修正した(二重基準)。

【0697】

アミンカップリングを介するヒトFcキャプチャー抗体の固定:

- シリーズS CM5センサーチップを使用した(Cytiva社)。
- 固定手順に使用されるすべての試薬は、Amine Coupling Kit、タイプ2及び/又はHuman Antibody Capture Kit(Cytiva社)の部分であった。ランニング緩衝液(HBS-EP+)を、ストックHBS-EP+10X溶液(Cytiva社)の10倍希釈によって調製した。

- 抗ヒトFc抗体ストック溶液(0.15M NaCl中の0.5mg/mL)を、7mmのプラスチックバイアル中において直接的に、10mM酢酸ナトリウムpH5.0中に、最終濃度25μg/mLになるように希釈した。
- アミンカップリング試薬を、以下の通りプラスチックバイアル7mmへ移した:
  ○0.4M 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC) 95μL。
  ○0.1M N-ヒドロキシスクシンイミド(NHS) 95μL。
  ○混合のために、Biacore(商標)試料ラックに空のプラスチックバイアル7mmを加えた。
  ○1M エタノールアミン-HCl、pH8.5、150μL。
- プラスチックバイアルをゴムキャップで閉じ、試料ラックをBiacore(商標)T200試料区画へ挿入した。
- Biacore(商標)T200 Amine Wizardを使用して、シリーズS CM5センサーチップの4つのフローセル上に、360秒の規定の接触時間及び5μL/分の流速により同時に、抗ヒトFc抗体を固定した。
- Table 23(表23)に示される通り、Cytiva社の推奨に従って、固定手順を25℃で行った。

【0698】
【表23】

Table 23:シリーズ S CM5 センサーチップ表面上への抗ヒト Fc 抗体の固定手順

工程	注入される溶液	接触時間(s)	流速(μL/min)	注入される容積
表面活性化	EDC/NHS	420	10	70μL
リガンド固定	抗ヒト Fc 抗体 25μg/mL	360	5	30μL
表面非活性化	1M エタノールアミン	420	10	70μL

【0699】
この手順により、センサーチップ表面上の6000～9000RUの間の抗ヒトFc抗体の固定レベルを達成した。

【0700】
ヒトCAIX溶液の調製:
- CAIX(Sino Biological社、10107-H02H)ストック溶液を、販売業者の推奨に従って、凍結乾燥した材料から脱イオン水により復元して、0.25μg/mL(3.69μM)の濃度に調製した。
- Biacore(商標)プラスチックバイアル中において直接的に、CAIXストック溶液をPBS-P+ 1X、0.1%DMSOにより最終濃度200nMに希釈した後、CAIXワーキング溶液を得た。

【0701】
化合物希釈液の調製:
- 中間1mM化合物溶液の調製:
  ○各化合物を、各々の容積の0.1M酢酸ナトリウムpH5.0に溶解して1mg/mLの最終濃度を得ることにより、ストック溶液を調製した(DPI-4452について474.74μM、^{nat}Lu-DPI-4452について438.92μM及び^{nat}Ga-DPI-4452について460.18μM)。
  ○中間1mM化合物溶液1mLを、以下の通り調製した:
    ・DPI-4452:ストック溶液2.1μLを、PBS-P+ 1X、0.1%DMSO 997.9μL中に

希釈した。

・^{nat}Lu-DPI-4452:ストック溶液2.3μLを、PBS-P+ 1X、0.1%DMSO 997.7μL中に希釈した。

・^{nat}Ga-DPI-4452:ストック溶液2.2μLを、PBS-P+ 1X、0.1%DMSO 997.8μL中に希釈した。

- 化合物ワーキング溶液の調製:

○各化合物について、ワーキング溶液を、以下の通り、96ウェルマイクロプレートにおいて直接的に、連続希釈することによって調製した:

・1mM中間希釈液10μLをPBS-P+ 1X、0.1%DMSO 190μL中に希釈することによって、50nMワーキング溶液を調製した。

・50nM中間希釈液50μLをPBS-P+ 1X、0.1%DMSO 150μL中に希釈することによって、12.5nMワーキング溶液を調製した。

・12.5nM中間希釈液50μLをPBS-P+ 1X、0.1%DMSO 150μL中に希釈することによって、3.125nMワーキング溶液を調製した。

・3.125nM中間希釈液50μLをPBS-P+ 1X、0.1%DMSO 150μL中に希釈することによって、0.78nMワーキング溶液を調製した。

・0.78nM中間希釈液50μLをPBS-P+ 1X、0.1%DMSO 150μL中に希釈することによって、0.19nMワーキング溶液を調製した。

【0702】

速度論及び親和性定数決定:

- すべての閉鎖したプラスチックバイアル及び密閉した96ウェルマイクロプレートを、試料ラックに入れ、Biacore(商標)T200試料区画に挿入した。
- Biacore(商標)流動系を、PBS-P+ 1X、0.1%DMSOにより開始し、3回の始動サイクルを行って、測定前に系の正確な調整を確実にした。
- フローセル2(約1640 RU)、フローセル3(約1150 RU)及びフローセル4(約670 RU)の3つの異なるCAIXキャプチャーレベルを並行して評価した。
- 抗ヒトFc抗体が、アクティブフローセル(フローセル2、3及び4)と同じ密度で、ただしCAIXキャプチャーステップを伴わずに固定された、基準フローセル(フローセル1)を使用した。
- Single Cycle Kinetics(SCK)モードにおいて25℃にて3連で、速度論測定を行った。
- 各測定サイクル前に、アクティブフローセルを通す化合物溶液の代わりに、ランニング緩衝液(PBS-P+ 1X、0.1%DMSO)を注入することによって、ブランクサイクルを行った。
- 3M塩化マグネシウム(Cytiva社、ヒト抗体キャプチャーキットの一部)を、各サイクルの終わりに注入して、表面を再生した。
- 結合速度論測定手順は、Table 24(表24)中に詳述される。

【0703】

【表２４】

Table 24:結合速度論測定手順。

工程	注入される溶液	接触時間(s)	流速 (μL/min)	フローセル
キャプチャー1	200 nM CAIX	200	5	2
キャプチャー2	200 nM CAIX	100	5	3
キャプチャー3	200 nM CAIX	50	5	4
化合物濃度 1	化合物の希釈 0.19nM	120	30	1、2、3 及び 4
化合物濃度 2	化合物の希釈 0.78nM	120	30	1、2、3 及び 4
化合物濃度 3	化合物の希釈 3.125nM	120	30	1、2、3 及び 4
化合物濃度 4	化合物の希釈 12.5nM	120	30	1、2、3 及び 4
化合物濃度 5	化合物の希釈 50nM	120	30	1、2、3 及び 4
解離相	PBS-P+ 1X, 0.1% DMSO	1200	30	1、2、3 及び 4
再生	3M 塩化マグネシウム	120	20	1、2、3 及び 4
安定化相	PBS-P+ 1X, 0.1% DMSO	120	20	1、2、3 及び 4

【０７０４】

データ加工及び統計解析:

- 各測定について、Biacore(商標)T200 Control Softwareを使用してセンサーグラムとして、生の表面プラズモン共鳴応答(RU)を時間(秒)に対してプロットした。
- 基準フローセル及びブランクサイクルの両方のシグナルを差し引くことによる二重基準によって、生データを修正した。
- Biacore(商標)T200評価ソフトウェアにより、データを1:1ラングミュア結合モデルにフィットさせることによって修正したセンサーグラムから、会合及び解離速度定数(それぞれ、k_a及びk_d)並びに解離定数K_D及び解離半減期$t_{1/2}$を決定した。

【０７０５】

(実施例24)

HT-29(CRC)及びSK-RC-52(ccRCC)ヒトがん細胞株異種移植片マウスモデルにおける^{177}Lu-DPI-4452のin vivo有効性

ヒト結腸直腸がん細胞株HT-29を、10%FBS+1%ペニシリン/ストレプトマイシンを補充したマッコイ5a改変培地中において培養し、ヒト明細胞性腎がん細胞株SK-RC-52を、10%FBS+1%ペニシリン/ストレプトマイシンを補充したRPMI-1640 GlutaMax-I中において培養した。

【０７０６】
細胞2×10^6個を、ＰＢＳ １００μＬ及びMatrigel(1:1)中に懸濁し、麻酔した雌免疫不全ＮＭＲＩヌードマウスの首の皮下に埋入した。処置開始後４２日まで、腫瘍容積(0.52×(長さ×幅^2))及び動物体重を毎週２回モニターした。予め規定された研究エンドポイント又は人道的なエンドポイントにおいて頸椎脱臼により動物を人道的に安楽死させた。
【０７０７】
動物を、腫瘍容積及び体重に基づいて等しい群にランダム化した。１４０～１８０mm^3の平均群腫瘍容積において処置を開始し、尾部静脈に１００μＬの投薬容積において静脈内投与した。
【０７０８】
両方のモデルについて、処置群は、１群当たり１０匹のマウスからなり、Ａ)ビヒクルの単回投与(１日目)、Ｂ)^{177}Lu-ＤＰＩ-４４５２ １００ＭＢｑの単回投与(１日目)、Ｃ)^{177}Lu-ＤＰＩ-４４５２ ３３ＭＢｑの単回投与(１日目)又はＤ)^{177}Lu-ＤＰＩ-４４５２ ３３ＭＢｑの３回の投与(１、８、１５日目)のいずれかを受容した。^{68}Ga-ＤＰＩ-４４５２シグナルを、腫瘍における^{177}Lu-ＤＰＩ-４４５２取り込みと相関させるために、６匹のマウスの追加の衛星群Ｅは、^{68}Ga-ＤＰＩ-４４５２ １０ＭＢｑの単回投与(１日目)、続いて^{177}Lu-ＤＰＩ-４４５２ ３３ＭＢｑの単回投与(８日目)を受容した。
【０７０９】
群Ａ～Ｄにおいて、各^{177}Lu-ＤＰＩ-４４５２投与後４時間における全身ＳＰＥＣＴ/ＣＴイメージング(nanoScan SPECT/CT、Mediso社)によって、処置群当たり３匹の動物の腫瘍、腎臓及び肝臓における放射活性取り込み(注入用量/組織グラムの％として)を、以下のパラメーターを使用して評価した:
・イメージングベッド:２/３マウスベッド
・ＣＴ取得
　○らせん状スキャン、４８０投影
　○ピッチ=１.０
　○電圧=５０ｋＶｐ
　○曝露=１７０ｍ秒
・ＳＰＥＣＴ取得:
　○ピンホールＳＰＥＣＴ
　○エネルギーウィンドウ:一次ピーク２０８全幅:２０％、二次１１２.９、三次:５６.１ｋｅＶ
　○取得時間:最大３０分
　○フレーム時間:３０秒
【０７１０】
衛星群マウス(群Ｅ)において、^{177}Lu-ＤＰＩ-４４５２ ３３ＭＢｑの投与後４時間における全身ＳＰＥＣＴイメージング、及び^{68}Ga-ＤＰＩ-４４５２ １０ＭＢｑ投与後１時間における全身ＰＥＴ/ＣＴイメージング(nanoScan PET/CT、Mediso社)の両方によって、すべての６匹の動物の腫瘍、腎臓及び肝臓における放射活性取り込み(注入用量/組織グラムの％として)を、以下のパラメーターを使用して評価した:
・ベッド当たりの動物:３匹
・ＰＥＴ取得時間:最大１０分
・ＰＥＴ取得開始:注入後１時間
【０７１１】
１週間後、６匹の衛星群マウスを、その後、単回の^{177}Lu-ＤＰＩ-４４５２投与後４時間における全身ＳＰＥＣＴ/ＣＴイメージングによって、放射活性取り込みについて、上記に説明されるパラメーターを使用して、再び評価した。結果を図１５～図２０に示す。
【０７１２】
両方のモデルについて、研究 -１、７、１４日目及び研究の終わりに、群Ａ～Ｄのすべての動物について、血液学のための血液試料採取を行った。各マウスを固定し、ＥＤＴＡ管に舌下又は頸静脈から血液２００μｌを得、試料採取日にProCyte Dx Hematology Analy

zerにおいてマウス設定にて分析した。加えて、研究14日目及び研究の終わり(43日目)に、SK-RC-52モデルについて、血液学分析からの過剰の血液を遠心分離し、血漿を得た(EDTA管中において4℃にて2000gで10分間の遠心分離)。KONELAB PRIME 30i器具(Thermo Fisher Scientific社)を使用して、血漿をクレアチニン及び尿素濃度について分析した。

【０７１３】

^{177}Lu-DPI-4452又は^{68}Ga-DPI-4452によるすべての処置は、両方のモデルにおいて十分に忍容性があった。白血球、リンパ球及び好中球は、両方の腫瘍モデルについてのすべての群において、基線と比較した場合、処置開始後にレベルの増加を示した。^{177}Lu-DPI-4452(33/100MBq)を投薬した動物は、両方の腫瘍モデルについてビヒクルを投与した動物と比較した場合、相対的抑制を示した。処置群間のクレアチニン及び尿素レベルにおける差は、任意の時点において観察されなかった。処置群について研究の終わりにクレアチニン値はわずかに上昇したが、この点において比較のための対照動物は生存していなかった。結果を、図43～図45に示す。

【０７１４】

^{177}Lu-DPI-4452の注入後4時間におけるHT-29及びSK-RC-52異種移植片移植動物のSPECT/CTイメージングは、両方のモデルにおいて迅速且つ高い腫瘍取り込みを実証した。腫瘍取り込みは、3回の毎週の33MBqの用量を受容した群(群D;QW×3)において多数の^{177}Lu-DPI-4452の毎週の注入にわたり安定なままであった。腎臓及び肝臓と比較した腫瘍における優先的取り込みは、両方のモデルにおいてすべの群について観察された。強く且つ用量依存的な腫瘍増殖阻害(最大T/C〈20%)は、HT-29モデルについて100MBq及び3×33MBq処置群において、SK-RC-52モデルについて100MBq、3×33MBq及び33MBq処置群において観察された。両方のモデルにおいて、用量分割(3×33MBq)は、長期間有益であるよう見え、SK-RC-52モデルにおいて、腫瘍静止を研究の終わり(42日目)まで維持させた。PETイメージングによって評価された^{68}Ga-DPI-4452腫瘍、腎臓及び肝臓取り込みは、同じ動物について1週間後に得られたSPECTイメージングによって評価された^{177}Lu-DPI-4452腫瘍取り込みに密接にマッチした。優先的な腫瘍取り込みは、両方のモデルにおいて観察された。

【０７１５】

(実施例25)

腎臓保護を伴うか又は伴わない腫瘍保有マウスにおける生体分布研究

[^{111}In]In-DPI-4452及び[^{111}In]In-DPI-4501の生体分布を、NMRIヌードマウスの皮下に確立したSK-RC-52及びHT-29腫瘍モデルにおいて、並びに腎臓、肝臓及び心臓(血液の見積もり)において評価した。SK-RC-52腫瘍を保有するマウスにおいて腎臓保護のためのゲロフシンの事前注入の腫瘍取り込みに対する効果を調査した。in vivo SPECT/CTイメージングを使用して生体分布を評価した。in vivo研究の前に、化合物(リガンド)を最初に、In-111により放射性標識し、放射性標識された化合物の安定性を、3つの異なる時点において緩衝液中にて評価した。

【０７１６】

Janvier Labs社(フランス)からの雌NMRIヌードマウス(およそ6週齢)を、1ケージ当たり最高で5匹のマウスを飼育して、研究を行った。

【０７１７】

インジウムIn-111クロリド(活性基準時間において370MBq/mL)を、Curium社から得、使用前に室温において保存した。DPI-4452及びDPI-4501(本出願において、それぞれ、「3BP-4452」及び「3BP-4501」とも称される)を、使用前に-20℃において保存した。

【０７１８】

DPI-4452(0.1M HEPES中の0.42mg/mL(199nmol/mL)溶液、pH7)及びDPI-4501(0.1M HEPES中の0.40mg/mL(203nmol/mL)溶液、pH7)を、以下の手順に従って、30MBq/ペプチドnmolのモル活性において標識した:

・In-111(0.02M HCl中)及びリガンド(すなわち、DPI-4452又はDPI-4501のいずれか)を混合し、1M酢酸ナトリウム、pH5.5を添加した(最終容積の10%)。
・反応混合物を、80℃において600RPMにて25分間撹拌し、その後、室温まで冷却し、50μM DTP 5μLによりクエンチした。
・その後、混合物を水により、最終容積10mLに希釈し、精製カラム(99.9%EtOH 5mL、続いて水5mLにより事前に調整した)上に移した。カラムを水2mLにより洗浄し、その後、最終産物を、EtOH溶液(50%)中でカラムから溶離した。
・試料を、PBS中において最終濃度150MBq/mL及び5nmol/mLになるように製剤化した。

【0719】

1つのHPLC法及び1つのTLC法を使用して、品質管理を行った。HPLC QC法は、220nmに設定されたUV検出器を含むThermo Scientific Vanquish HPLCシステム、GABI Novaラジオディテクタ及びXBridge C18 3.5μm 4.6×50mmカラムを用いた。クロマトグラフィーを、室温において、1.5mL/分の流速にて、A:水中の0.1%トリフルオロ酢酸;及びB:アセトニトリル中の0.1%トリフルオロ酢酸からなる移動相を使用して、以下の直線勾配:0～7分 5%B～95%B;7～8.5分 95%B～5%B、8.5～11分:5%Bに従って行った。TLC QC法は、iTLC-SG固定相を有する11cmの長いプレートを用い;移動相は、0.1Mクエン酸、pH5.4であり;試料容積は2μLであり;検出器は、miniGita OFA Probeであった。EOS(合成の終わり)における標識された化合物についての放出基準は、HPLC及びTLC法の両方からの90%以上の放射化学純度であった。

【0720】

SK-RC-52は、61歳の女性患者の縦隔における1つの転移部位に由来するヒト腎細胞癌細胞株である。HT-29は、44歳の女性患者の原発性腫瘍に由来するヒト結腸直腸腺癌細胞株である。

【0721】

SK-RC-52細胞を、10%ウシ胎児血清+1%ペニシリン/ストレプトマイシンを補充した、GlutaMax-I(Thermo Fisher Scientific社 61870044番)を含むRPMI 1640中で培養し、採取し、RPMI 1640中において2回洗浄し、RPMI 1640中において細胞2×10^7個/mLにて再懸濁した。HT-29細胞を、マッコイ5a改変培地(Sigma社 M9309番)中において培養した。HT-29細胞の接種のために、細胞を採取し、PBS中において2回洗浄し、PBS中において細胞5×10^7個/mLにて再懸濁した。細胞を接種まで氷上において維持した。

【0722】

腫瘍接種前に、動物に麻酔をかけた(イソフルラン、100% O_2を補充した周囲空気中の2～4%)。腫瘍細胞(SK-RC-52細胞(細胞2×10^6個/動物)又はHT-29細胞(細胞5×10^6個/動物)のいずれかの100μL懸濁液)を、27G針を装備した1mLシリンジを使用して、右脇腹に皮下接種した。腫瘍増殖及び動物体重を週に2回測定した。腫瘍サイズをキャリパーによって測定し、容積を以下の式:0.52×(長さ×幅^2)を使用して見積もった。腫瘍サイズが150～250mm^3に達したとき、動物を、類似する平均腫瘍容積及び体重の群(n=3)にランダム化した。

【0723】

動物に、In-111標識された化合物(単回ボーラス、22.3～31.2MBq、約1nmolリガンド、注入容積:100μL)を、尾部静脈側面において29Gシリンジを使用して静脈内注入した。SK-RC-52腫瘍埋め込みマウスの2つの追加の群を、[^{111}In]In-DPI-4452及び[^{111}In]In-DPI-4501の注入直前に、それぞれ、4%ゲロフシン100μLの静脈内注入により事前処置した。

【0724】

全身SPECT/CTスキャニング(nanoScan SPECT/CT、Mediso社)を麻酔下において(イソフルラン、100% O_2を補充した周囲空気中の2～4%)、SK-RC-52腫瘍実験について[^{111}In]In-DPI-4452又は[^{111}In]In-DPI-4501の注入後1時間、4時間、24時間及

び48時間にて行い;HT-29腫瘍による実験において、SPECT-CTスキャンのための時点は:[^{111}In]In-DPI-4452又は[^{111}In]In-DPI-4501の注入後1時間、4時間、24時間及び48時間であった。CTを、らせん状スキャン、300m秒曝露、再構築分解能250μmにて行った。SPECTを、マルチピンホールスキャン及び30秒フレーム時間により行った。放射活性取り込みの定量のために、目的の領域(ROI)を、画像上で特定された腫瘍、腎臓、肝臓及び心臓(血液の見積もり)にわたり画定した。取り込みは、組織グラム当たりの注入用量のパーセント(%ID/g)として表した。

【0725】

結果:

SK-RC-52腫瘍を有する動物(群A1～A4)を、投薬の日に1群当たり3匹の動物を含む4つの群にランダム化した。腫瘍容積(p=0.80、一元配置分散分析)又は動物体重(P=0.96、一元配置分散分析)における有意差は、群間において観察されなかった。ランダム化における腫瘍容積及び体重を、図21に示す。

【0726】

HT-29を有する動物(B1～B2)を、-1日目(投薬前日)に1群当たり3匹の動物を含む2つの群にランダム化した。腫瘍容積(p=0.80、対応のないt検定)又は動物体重(P=0.32、対応のないt検定)における有意差は、群間において観察されなかった。ランダム化における腫瘍容積及び体重を、図22に示す。

【0727】

両方の化合物を、すべての標識用調製物について、ラジオHPLC及びラジオTLCの両方について90%以上のIn-111組込みで標識した。放射化学純度(RCP)は、ラジオHPLCについて95%以上、及びラジオTLCについて100%であった。すべての動物の投薬後に、RCPは、[^{111}In]In-DPI-4452について95%以上、及び[^{111}In]In-DPI-4501について90%以上であることが見出された。

【0728】

上記に挙げられる時点において、SPECT/CTスキャンを収集した。各群からの1匹のマウスの代表的な軸方向及び冠状断画像、並びに最大強度投影(MIP)画像を、図23～図28に示す。

【0729】

%ID/gとして測定される腫瘍、腎臓、肝臓及び血液中の分布を、図29及び図30において、それぞれ、直線的スケール及び対数スケールにて示す。SK-RC-52及びHT-29腫瘍における[^{111}In]In-DPI-4452及び[^{111}In]In-DPI-5401の取り込み時間プロファイルを、Table 25(表25)に示す。

【0730】

【表２５】

Table 25: SK-RC-52 及び HT-29 腫瘍における In-111 標識された DPI-4452 及び DPI-4501 の取り込み時間プロファイル。SK-RC-52 腫瘍における取り込みを、化合物の注入直前の 4%ゲロフシンの注入と比較した。N=3/群、平均±SEM。

	SK-RC-52				HT-29	
	A1 DPI-4452	A3 DPI-4452 +ゲロフシン	A2 DPI-4501	A4 DPI-4501 + ゲロフシン	B1 DPI-4452	B2 DPI-4501
腫瘍取り込みピーク(%ID/g)	9.42±1.53	13.36±0.39	7.17±1.92	6.01±0.39	5.21±1.22	3.81±0.26
24h p.i.における残留する腫瘍取り込み%	73.3±0.8	69.6±6.6	54.3±1.6	62.5±1.9	65.8±3.8	80±4.4
24h p.i.における腫瘍/腎臓取り込み比	7.3±1.3	12.7±1.1	2.0±0.1	5.8±0.3	2.6±0.8	1.5±0.1
4h p.i.における腫瘍/肝臓取り込み比	43.4±16.2	111.2±9.3	70.2±17.0	81.4±14.0	32.2±6.1	29.8±2.5
4h p.i.における腫瘍/血液取り込み比	153.3±7.5	428.3±115.6	127.9±20.3	178.6±39.3	111.8±18.3	104.5±10.2
腎臓取り込みピーク(%ID/g)	3.43±0.24	1.84±0.14	4.33±1.04	1.26±0.12	5.37±1.45	5.61±0.57
24h p.i.における腎臓取り込み(%ID/g)	0.95±0.05	0.73±0.2	1.9±0.4	0.65±0.05	1.41±0.11	2.16±0.36
4h p.i.における肝臓取り込み(%ID/g)	0.18±0.04	0.12±0.01	0.08±0.01	0.07±0.01	0.12±0.005	0.12±0.01
4h p.i.における血液取り込み(%ID/g)	0.05±0.01	0.03±0.01	0.05±0.01	0.03±0.003	0.04±0.002	0.04±0.005
腫瘍における取り込みピークまでの時間(h)	1	4	1	1	2	2

【０７３１】

SK-RC-52腫瘍モデルについて、腫瘍取り込みピークを、[^{111}In]In-DPI-4452(9.42±1.53%ID/g)、[^{111}In]In-DPI-4501(7.17±1.92%ID/g)及び[^{111}In]In-DPI-4501+ゲロフシン(6.01±0.39%ID/g)について注入後1時間において観察した。[^{111}In]In-DPI-4452+ゲロフシンについて、腫瘍取り込みピークは、注入後4時間において観察された(13.36±0.39%ID/g)(Table 25(表25))。腫瘍取り込みピークは、[^{111}In]In-DPI-4501(7.17±1.92%ID/g)と比較して[^{111}In]In-DPI-4452(9.42±1.53%ID/g)についてより高かったが;しかしながら、差は統計的に有意ではなかった(対応のないt検定、p=0.41)。HT-29腫瘍モデルについて、取り込みピークは、[^{111}In]In-DPI-4452及び[^{111}In]In-DPI-4501の両方について注入後2時間において観察された。HT-29における腫瘍取り込みピークは、[^{111}In]In-DPI-4501(3.81±0.26%ID/g)よりも[^{111}In]In-DPI-4452(5.21±1.22%ID/g)についてより高かったが;しかしながら、差は統計的に有意ではなかった(対応のないt検定、p=0.33)。

【０７３２】

SK-RC-52腫瘍モデルにおける化合物の注入直前のゲロフシンの注入は、[^{111}In]In-DPI-4452について腫瘍取り込みピークの増加をもたらした(ゲロフシンを伴わない9.42±1.53%ID/gと比較して、ゲロフシンを伴う13.36±0.39%ID/g、p=0.07)。[^{111}In]In-DPI-4501の注入直前のゲロフシンの注入は、腫瘍取り込みピークに対して有意な影響を有しなかった(ゲロフシンを伴わない7.17±1.92%ID/gと比較して、ゲロフシ

ンを伴う6.01±0.39%ID/g、p=0.59)。

【０７３３】

[^{111}In]In-DPI-4452及び[^{111}In]In-DPI-4501の両方について、化合物の注入直前のゲロフシンの注入は、腎臓取り込みピーク(注入後1～2時間において)([^{111}In]In-DPI-4452:ゲロフシンを伴わない3.43±0.24%ID/g対ゲロフシンを伴う1.84±0.14%ID/g、p=0.004;[^{111}In]In-DPI-4501:ゲロフシンを伴わない4.33±1.04%ID/g対ゲロフシンを伴う1.26±0.12%ID/g、p=0.04)、及び注入後24時間における腎臓取り込み([^{111}In]In-DPI-4452:ゲロフシンを伴わない0.95±0.05%ID/g対ゲロフシンを伴う0.73±0.02%ID/g、p=0.01;[^{111}In]In-DPI-4501:ゲロフシンを伴わない1.90±0.40%ID/g対ゲロフシンを伴う0.65±0.05%ID/g、p=0.04)を有意に低減した。

【０７３４】

化合物の注入直前の4%ゲロフシンの注入は、DPI-4452及びDPI-4501の両方について、注入後24時間における腫瘍/腎臓取り込み比、注入後4時間における腫瘍/肝臓取り込み比、及び注入後4時間における腫瘍/血液取り込み比における増加をもたらした(Table 25(表25))。

【０７３５】

結論:

[^{111}In]In-DPI-4452及び[^{111}In]In-DPI-4501の両方について、腫瘍取り込みは、腎臓取り込みより高く;血液及び肝臓における取り込みは、4時間p.i.までにバックグラウンドレベルまで減少し;腫瘍取り込みピークは、典型的に7～9%ID/組織gであり、それでも[^{111}In]In-DPI-4501よりも[^{111}In]In-DPI-4452の注入後に一貫してわずかに高かった。2つの腫瘍モデルSK-RC-52及びHT-29は、同様の結果をもたらし、それでも取り込みは、SK-RC-52腫瘍においてより高い傾向があった。

【０７３６】

SK-RC-52腫瘍モデルにおける標識された化合物の注入直前のゲロフシンの注入は、ゲロフシンを伴わない腫瘍において既に優先的な取り込みがあるにも関わらず:[^{111}In]In-DPI-4452及び[^{111}In]In-DPI-4501の両方についての腎臓取り込みにおける有意な減少;同様の([^{111}In]In-DPI-4501)又は増加した([^{111}In]In-DPI-4452)腫瘍取り込み;両方の化合物についての腫瘍/腎臓取り込み比の有意な増加をもたらした。

【０７３７】

(実施例26)

健康なイヌにおける生体分布研究

雄(n=2)及び雌(n=2)のビーグル犬における[^{111}In]In-DPI-4452及び[^{111}In]In-DPI-4501の、i.v.(静脈内)投与後の生体分布を、in vivo SPECT-CTイメージングを使用して、注入後1、4及び48時間において評価した。血液薬物動態及び排尿データを、各々の試料のガンマ線計測によって決定される放射活性濃度データから決定した。

【０７３８】

試験化合物質量用量レベルは、およそ250μgのヒト用量に非比例的に対応した。In-111についてのスキャナー感度の経験に基づいて、放射活性線量を選択した。

【０７３９】

SPECT/CTスキャニングのための鎮静/麻酔、並びに投薬後1及び4時間における尿試料採取のために、投薬前に、イヌを、最低6時間、投薬前最長24時間絶食させた。更に48時間時点において、動物をイメージング及び尿試料採取前に絶食させた。動物は、家畜品質飲料水を自由に摂取した。

【０７４０】

インジウムIn-111クロリド(活性基準時間において370MBq/mL)を、Curium社から得、使用前に室温において保存した。DPI-4452及びDPI-4501(本出願において、それぞれ、「3BP-4452」及び「3BP-4501」とも称される)を、使用前に-20℃において保存した。

【０７４１】

DPI-4452(0.1M HEPES中の0.42mg/mL(199nmol/mL)溶液、pH7)及びDPI-4501(0.1M HEPES中の0.40mg/mL(203nmol/mL)溶液、pH7)を、以下の手順に従って、15MBq/リガンドnmolのモル活性において標識した(すなわち、115:1の化学量論比のリガンド:In-111):

・In-111(0.02M HCl中)及びリガンド(すなわち、DPI-4452又はDPI-4501のいずれか)を混合し、1M酢酸ナトリウム、pH5.5緩衝液を添加した(最終容積の10%)。

・反応混合物を、80℃において600rpmにて25分間撹拌し、その後、50μM DTPA 5μLによりクエンチし、室温まで冷却した。

・その後、混合物を水により、最終容積10mLに希釈し、精製カラム(99.9%EtOH 5mL、続いて水5mLにより事前に調整した)上に移した。カラムを水2mLにより洗浄し、その後、最終産物を、EtOH溶液(50%)中でカラムから溶離した。

・試料を、dPBS中において最終濃度125MBq/mLになるように製剤化した。

【0742】

製剤を、標識化から投薬まで室温において維持した。

【0743】

1つのHPLC法及び1つのTLC法を使用して、品質管理を行った。HPLC QC法は、220nmに設定されたUV検出器を含むThermo Scientific Vanquish HPLCシステム、GABI Novaラジオディテクタ及びXBridge C18 3.5μm 4.6×50mmカラムを用いた。クロマトグラフィーを、室温において、1.5mL/分の流速にて、A:水中の0.1%トリフルオロ酢酸;及びB:アセトニトリル中の0.1%トリフルオロ酢酸からなる移動相を使用して、以下の直線勾配:0～7分　5%B～95%B;7～8.5分　95%B～5%B、8.5～11分:5%Bに従って行った。TLC QC法は、iTLC-SG固定相を有する11cmの長いプレートを用い;移動相は、0.1Mクエン酸、pH5.4であり;試料容積は2μLであり;検出器は、miniGita OFA Probeであった。EOS(合成の終わり)における標識された化合物についての放出基準は、HPLC及びTLC法の両方からの90%以上の放射化学純度であった。

【0744】

血液試料採取のために、イヌは、撓側皮静脈(前足)又は伏在静脈(後ろ足)中に挿入されたベンフロン(venflon)(BD 22G)を有した。投薬のために、イヌは、血液試料採取の反対の足に挿入されたベンフロンを有し、これは投薬後除去された。イヌは、In-111標識された化合物(DPI-4452及びDPI-4501の、それぞれ、36及び38nmolのリガンド)250MBqの単回静脈用量を受容し;用量容積は2mLであった。用量較正器における投薬後、シリンジ中の活性を測定し、シリンジ及びベンフロン中の残留活性を測定した。生存動物から尿試料を採取するための手順は、雌については21Gカニューレ及び5mLシリンジによる膀胱穿刺であり、一方で、雄からの尿試料は、尿カテーテル(予定された尿試料採取時点の10～15分前に設置された)を通して採取された。収集された尿を混合して、濃度を均質化した。

【0745】

全身SPECT/CTスキャニング(Clinical D670 SPECT/CT、GE社)を、麻酔下において、In-111標識された化合物の注入の1、4及び48時間後に行った。この取得時間により、良好な画像解像度及び品質のための最小カウント数が可能になり、一方で、動物全体を含めるために必要とされる3つの視野について、動物が麻酔下にあるために許容される最長時間を超えない。SPECT/CTスキャニングのCT部分中に、ヨウ素含有対比媒体(イオヘキソール、300mg/mL)の点滴静注を、1mL/kg容積として、1mL/秒の流速において投与して、画像解析中の臓器の描出を改善した。

【0746】

動物を、鎮静状態において現場のスキャナー室に移した。鎮静は、コンフォータン(Comfortan)(メサドン10mg/mL)0.1～0.3mg/kg i.m.(筋内)/i.v.(静脈内)、及びDexdomitor(登録商標)(デクスメデトミジン0.5mg/mL)0.002～0.01mg/kg i.m./i.v.により達成した。その後、プロポフォール(10mg/mL)3～6mg/kg i.v.によって麻酔を誘導した。イヌに挿管し、麻酔剤気化装置に接続し、イソフルラン(およそ1.5～3%)と混

合した100%医療用酸素を与えた。動物を、60～120分間鎮静させ、麻酔下においた。

【0747】

放射活性取り込みの定量のために、目的の領域を、画像データにおいて特定される8つの臓器にわたり画定した。目的の臓器は、腎臓、胆嚢を含む肝臓、生殖腺、骨髄、胸膜を伴う肺、胃、小腸及び結腸であった。取り込みは、%ID/g(組織グラム当たりの注入用量のパーセント)及びSUV(標準化取り込み値)として表した。SUV(標準化取り込み値(SUV)は、臨床現場において広く使用され、所与の時間における組織放射活性濃度(例えばkBq/ml)と、体重当たりの投与される用量(例えばMBq/kg)との比として計算される。

【0748】

投薬後以下の時点:5分、10分、20分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、8時間、24時間、48時間及び72時間において、血液試料採取を行った。注入後4時間までは埋め込まれたベンフロンを通して、その後、カニューレ(BD 21G)及びシリンジ(2mL)により頸静脈を通して、又はイヌの気性若しくは解剖学的理由のために必要な場合カニューレ(21G)により撓側皮静脈を通して、血液試料採取を行った。血液試料中の活性を、較正したガンマカウンター(Hidex Automatics Gamma Counter)において、15～2047keVのエネルギーウィンドウを使用して60秒間測定した。

【0749】

尿試料採取を、注入後1、4及び48時間において行った。雌イヌにおける尿試料採取を、カニューレ(21G)及びシリンジによる膀胱穿刺を使用して、イヌを鎮静又は麻酔下に置きながら行った。雄イヌにおいて、尿は、鎮静中に設置された尿カテーテルを通して試料採取された。各尿試料から、尿のおよそ50μL～0.5mLを5mLのシンチレーションバイアルに移し、ガンマカウンターにおける活性測定を、15～2047keVのエネルギーウィンドウを使用して60秒間行った。

【0750】

双指数関数式を、測定された血液活性濃度にフィットさせることによって、血液半減期値を計算した。

【0751】

結果:

DPI-4452を、ラジオHPLC及びラジオTLCの両方から見積もられる91%以上の組込みにより標識した。合成の終わり(EOS)の放射化学純度(RCP)は、ラジオHPLCから97%以上であり、ラジオTLCから100%であった。DPI-4501を、雌及び雄イヌ両方の投薬のために、ラジオHPLC及びラジオTLCの両方から見積もられる92%以上の組込みにより標識し、一方で、EOSのRCPは、ラジオHPLCから95%以上であり、ラジオTLCから100%であった。すべての動物の投薬後、RCPは、[^{111}In]In-DPI-4452について93%以上であり、[^{111}In]In-DPI-4501について91%以上であることが見出された。

【0752】

実際の注入用量は、36nmolの全リガンドにより、250MBq([^{111}In]In-DPI-4452を投薬された雌イヌにおいて230MBq)であった。注入された^{111}In-標識された化合物製剤において、In複合体の、全リガンドに対する比は、0.38%([^{111}In]In-DPI-4452を投薬された雌において0.41%)であった。

【0753】

[^{111}In]In-DPI-4452又は[^{111}In]In-DPI-4501の単回IV用量後の、イヌ血液中の全放射活性濃度(放射性崩壊について補正された、%ID/g(注入用量/血液gの%)として表される)の時間経過を、それぞれ、図31及び図32に示す。

【0754】

[^{111}In]In-DPI-4452又は[^{111}In]In-DPI-4501のいずれかの注入後に、雄及び雌の血液薬物動態プロファイルにおける差はなかった。[^{111}In]In-DPI-4452の注入後の放射活性の平均血液速度論プロファイルは明白な二相性の過程に従い、1つの初期分布相(5分～1時間の時点)は5.43分の半減期($T_{1/2}$)によって特徴付けられ、1つの後期除去相(24時間～72時間の時点)は$T_{1/2}$=55.6分であった。同様に、[^{111}In]In-DPI-4501の

注入後の放射活性の速度論プロファイルは明白な二相性の過程に従い、1つの初期分布相(5分～1時間の時点)は$T_{1/2}$=5.88分であり、1つの後期除去相(24時間～72時間の時点)は$T_{1/2}$=68.9分であった。

【0755】

注入後1時間、4時間及び48時間において、尿中の放射活性濃度を決定した(図33及び図34)。2つの試験化合物について同様の速度論プロファイルを得た、すなわち、濃度が、約2%ID/gから約0.012%ID/gの低い値へ時間と共に減少した。この実験設計において制御することができなかった排尿における個体間の差のために、[^{111}In]In-DPI-4452の注入後に観察された性別に関連する明白な差からの結論を引き出すことはできない。

【0756】

注入後1時間、4時間及び48時間において、SPECT/CTスキャンを取得した。代表的な全身画像を、図37(雌イヌにおける[^{111}In]In-DPI-4452)、図38(雄イヌにおける[^{111}In]In-DPI-4452)、図39(雌イヌにおける[^{111}In]In-DPI-4501)及び図40(雄イヌにおける[^{111}In]In-DPI-4501)に示す。臓器取り込み値を、図35([^{111}In]In-DPI-4452)及び図36([^{111}In]In-DPI-4501)に示す。

【0757】

選択された目的の領域の中で、膀胱(1時間p.i.における0.2～0.5%ID/g又はSUV 25～45)、小腸(1時間p.i.における約0.1%ID/g又はSUV約10)及び胃(1時間p.i.における約0.1%ID/g又はSUV約10)において顕著な放射活性取り込みが観察されたが、一方で、他の臓器における取り込みは非常に低く、典型的に0.2%ID/g未満又はSUV 2未満であり、これはバックグラウンドレベルと考えてもよい(生殖腺、腎臓、胆嚢を伴う肝臓、結腸、骨髄、肺)。

【0758】

臓器における放射活性取り込みは、膀胱及び小腸において注入後1時間から4時間及び48時間への時間と共に減少する傾向があったが、一方で、バックグラウンド(非常に低い)取り込みレベルを有する臓器においては、傾向は見られず、胃においては取り込みの維持が観察された。

【0759】

膀胱における高レベルの放射活性は、尿中の放射活性の大規模な排出から生じるようである。雌において、平均膀胱取り込みは、1～4時間p.i.において雄のおよそ2倍高い傾向があったが、まだ排出されていない尿の存在における個体間変動性に従って、変動性が高かった。

【0760】

両方の試験化合物は、ヒトCAIXに対する効力と同様の効力でイヌCAIXに結合することが実証されており(実施例28を参照されたい)、イヌのそれらの臓器におけるCAIXの発現は記載されている[The Human Protein Atlas、https://www.proteinatlas.org/ENSG00000107159-CA9/tissue]ので、小腸及び胃における高レベルの放射活性は、イヌのそれらの臓器における天然に発現する標的CAIXの存在から生じるようである。結腸において観察されたレベルは低く、バックグラウンドと顕著に異ならなかった。

【0761】

図35及び図36において明白である通り、雌の右生殖腺は、左生殖腺よりも顕著に高い取り込みを有する傾向があり、これは、生殖腺における特異的な取り込みではなく、胃腸管及び胃からの流出のためであると解釈された。したがって、ここでの差は、特定の標的結合ではなく、右生殖腺の場所に起源を有すると予想すべきである。

【0762】

(実施例27)

イヌ生体分布データに基づく線量測定研究

上記イヌ生体分布研究からの臓器取り込みデータに基づく^{111}In放射線の線量測定を、以下の通り行った。組織において完全に減衰する最後の時点の残留活性を想定して、データ点間の線形補間を使用して、時間活性曲線下面積を計算した。投与されたMBq当たり

の組織グラム当たりの崩壊数を計算し、%kg/g法(Kirschnerら、J. Nucl. Med. 1975、16(3)、248～249頁)を使用して、ヒト臓器当たりの崩壊数を計算するために、個々の動物体重、ICRP89ヒトファントム体重及び臓器質量を使用して(ICRP 89、2002、Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values. ICRP Publication 89. Ann. ICRP 32 (3～4))、且つ以下の式:

【0763】

【数1】

$$\left[\left(\frac{\%}{g_{organ}}\right)_{animal} x(kgTBweight)animal\right] x\left(\frac{g_{organ}}{kgTBweight}\right)_{human} = \left(\frac{\%}{organ}\right)_{human}$$

【0764】

に従って、ヒトについて外挿した。

【0765】

これを、3.6E9 dis/MBq/時(1時間の期間中の1MBqの定常活性からの崩壊数)で割ることによって滞留時間に変換し、OLINDA/EXM 2.0に入力して、ヒト吸収線量を計算した。出力ICRP 103 EDは、個々の臓器/区画からの有効用量寄与である。最後に、有効用量を、男性及び女性への平均用量として計算する(MIRD Pamphlet 21;Bolchら J. Nucl. Med. 2009、50(3)、477～484頁)。

【0766】

In-111とLu-177との間の半減期の差に基づく、個々のデータ点の再計算によって、^{177}Lu-標識されたアナログの線量測定の見積もりを行った。その後、次の工程は、^{111}In線量測定と同一であった。外部ビーム放射線療法について確立された、臓器に関連する忍容される最大の線量値(Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation、Dr. Emami B、2013の表3から)を使用して、許容される最大の注入される放射活性線量を計算した(保守的手法)。

【0767】

最後に、異種移植片移植マウス研究(本文書中上記に説明される)に由来する腫瘍取り込みに基づいて、推定される、許容される最大の^{177}Lu注入放射活性線量において、ヒト腫瘍へデリバリーされる可能性のある放射線量の範囲を見積もった。異種移植片腫瘍とマウスの身体全体との相対的サイズは、腫瘍を有するヒト患者の状況とマッチしていないので、異種移植片腫瘍線量測定の外挿の2つの異なる手法を使用して、ある範囲の限界値を産出した。1つの手法は、一定%ID(典型的に報告されている方法、Biodistribution and radiation dosimetry of radioiodinated hypericin as a cancer therapeutic、Conaら 2013、及びEnhancing Treatment Efficacy of ^{177}Lu-PSMA-617 with the Conjugation of an Albumin-Binding Motif: Preclinical Dosimetry and Endoradiotherapy Studies、Kuoら、Molecular Pharmaceutics 2018、15(11)、5183～5191頁を参照されたい)を保つことにあるが、しかしながら、小腫瘍においては吸収される線量の過剰見積もりをもたらす。他の手法は、腫瘍組織において一定活性濃度(%ID/g)を仮定することにあるが、これは小腫瘍において吸収される線量の過小見積もりをもたらす。したがって、腫瘍において吸収される放射線量の実際の値は、腫瘍により吸収される放射線量のこれらの2つの異なる極端な見積もりの間にある可能性が最も高い。研究ディレクターと原子物理学者との間の個人的討議から、クリニックにおけるランダムに選択された5人の実際の患者の平均腫瘍質量として、11gの腫瘍サイズを考慮した。この前臨床腫瘍線量測定の目的は、[^{177}Lu]Lu-DPI-4452又は[^{177}Lu]Lu-DPI-4501放射活性の許容される最大の注入用量が、腫瘍への有意な損傷をもたらすのに十分に高い放射線量、すなわち、少なくとも50Gyをデリバリーすることが可能であるかどうかをチェックすることであった。

【０７６８】

結果:

ＯＬＩＮＤＡへの入力のために、異なる臓器における放射線滞留時間を計算した([^{111}In]In-ＤＰＩ-４４５２についてＴａｂｌｅ ２６(表２６)及びＴａｂｌｅ ２７(表２７);[^{111}In]In-ＤＰＩ-４５０１についてＴａｂｌｅ ２８(表２８)及びＴａｂｌｅ ２９(表２９))。ヒト臓器において吸収される放射線量を、ＯＬＩＮＤＡを使用して外挿した([^{111}In]In-ＤＰＩ-４４５２についてＴａｂｌｅ ３０(表３０)及びＴａｂｌｅ ３１(表３１);[^{111}In]In-ＤＰＩ-４５０１についてＴａｂｌｅ ３２(表３２)及びＴａｂｌｅ ３３(表３３))。得られた有効用量は、それぞれ、１.０３×１０$^{-1}$ｍＳｖ/ＭＢｑ及び８.４４×１０$^{-2}$ｍＳｖ/ＭＢｑであった(Ｔａｂｌｅ ３４(表３４)及びＴａｂｌｅ ３５(表３５))。

【０７６９】

【表２６】

Table 26:化合物[^{111}In]In-DPI-4452 についての男性の用量計算のための入力パラメーター。

臓器	質量(g)	滞留時間(h)
副腎	14	0.00E+00
脳	1450	0.00E+00
食道	40	0.00E+00
眼	15	0.00E+00
胆嚢内容物	58	3.85E-02
左結腸	75	9.73E-02
小腸	350	2.30E+00
胃内容物	250	1.36E+00
右結腸	150	1.95E-01
直腸	75	9.73E-02
心臓内容物	510	1.70E-02
心臓壁	330	0.00E+00
腎臓	310	5.05E-01
肝臓	1800	1.19E+00
肺	1200	2.55E-01
膵臓	140	0.00E+00
前立腺	17	0.00E+00
唾液腺	85	0.00E+00
赤色骨髄	1170	8.24E-02
皮質骨	4400	0.00E+00
海綿骨	1100	0.00E+00
脾臓	150	0.00E+00
精巣	35	2.77E-03
胸腺	25	0.00E+00
甲状腺	20	0.00E+00
膀胱内容物	211	1.09E+00
全身	73000	4.09E+01

【０７７０】

【表２７】

Table 27:化合物[^{111}In]In-DPI-4452についての女性の用量計算のための入力パラメーター。

臓器	質量(g)	滞留時間(h)
副腎	13	0.00E+00
脳	1300	0.00E+00
乳房	500	0.00E+00
食道	35	0.00E+00
眼	15	0.00E+00
胆嚢内容物	48	5.53E-02
左結腸	80	1.40E-01
小腸	280	2.65E+00
胃内容物	230	2.68E+00
右結腸	160	2.80E-01
直腸	80	1.40E-01
心臓内容物	370	1.79E-02
心臓壁	250	0.00E+00
腎臓	275.5	4.72E-01
肝臓	1400	1.61E+00
肺	950	3.65E-01
卵巣	11	3.26E-03
膵臓	120	0.00E+00
唾液腺	70	0.00E+00
赤色骨髄	900	1.07E-01
皮質骨	3200	0.00E+00
海綿骨	800	0.00E+00
脾臓	130	0.00E+00
胸腺	20	0.00E+00
甲状腺	17	0.00E+00
膀胱内容物	160	1.50E+00
子宮	80	0.00E+00
全身	60000	2.72E+01

【０７７１】

【表２８】

Table 28:化合物[^{111}In]In-DPI-4501 についての男性の用量計算のための入力パラメーター。

供給源臓器名称	質量(g)	速度論値 [MBq-h/MBq]
副腎	14	0.00E+00
脳	1450	0.00E+00
食道	40	0.00E+00
眼	15	0.00E+00
胆嚢内容物	58	1.51E-02
左結腸	75	7.61E-02
小腸	350	1.35E+00
胃内容物	250	3.02E+00
右結腸	150	1.52E-01
直腸	75	7.61E-02
心臓内容物	510	2.51E-02
心臓壁	330	0.00E+00
腎臓	310	3.29E-01
肝臓	1800	4.68E-01
肺	1200	4.77E-02
膵臓	140	0.00E+00
前立腺	17	0.00E+00
唾液腺	85	0.00E+00
赤色骨髄	1170	2.88E-02
皮質骨	4400	0.00E+00
海綿骨	1100	0.00E+00
脾臓	150	0.00E+00
精巣	35	1.45E-03
胸腺	25	0.00E+00
甲状腺	20	0.00E+00
膀胱内容物	211	1.62E+00
全身	73000	1.74E+01

【０７７２】

【表２９】

Table 29:化合物[^{111}In]In-DPI-4501 についての女性の用量計算のための入力パラメーター。

供給源臓器名称	質量(g)	速度論値 [MBq-h/MBq]
副腎	13	0.00E+00
脳	1300	0.00E+00
乳房	500	0.00E+00
食道	35	0.00E+00
眼	15	0.00E+00
胆嚢内容物	48	9.73E-03
左結腸	80	5.21E-02
小腸	280	8.76E-01
胃内容物	230	2.85E+00
右結腸	160	1.04E-01
直腸	80	5.21E-02
心臓内容物	370	1.86E-02
心臓壁	250	0.00E+00
腎臓	275.5	1.98E-01
肝臓	1400	2.84E-01
肺	950	4.22E-02
卵巣	11	8.86E-04
膵臓	120	0.00E+00
唾液腺	70	0.00E+00
赤色骨髄	900	3.30E-02
皮質骨	3200	0.00E+00
海綿骨	800	0.00E+00
脾臓	130	0.00E+00
胸腺	20	0.00E+00
甲状腺	17	0.00E+00
膀胱内容物	160	2.02E+00
子宮	80	0.00E+00
全身	60000	1.28E+01

【０７７３】

【表３０】

Table 30:投与された[^{111}In]In-DPI-4452 MBq 当たりのヒト男性 ICRP-89 ファントムについての Olinda 出力データ。値は、ベータ、ガンマ及び合計について mGy/MBq で示し、一方で、ICRP-103 ED 及び有効用量は、mSv/MBq で示す。

標的臓器	アルファ	ベータ	ガンマ	合計	ICRP-103 ED
副腎	0.00E+00	1.15E-02	9.23E-02	1.04E-01	9.58E-04
脳	0.00E+00	1.13E-02	4.68E-02	5.80E-02	5.80E-04
食道	0.00E+00	1.13E-02	6.52E-02	7.65E-02	3.06E-03
眼	0.00E+00	1.13E-02	4.68E-02	5.80E-02	0.00E+00
胆嚢壁	0.00E+00	1.80E-02	8.64E-02	1.04E-01	9.64E-04
左結腸	0.00E+00	2.43E-02	1.07E-01	1.31E-01	6.37E-03
小腸	0.00E+00	7.72E-02	1.42E-01	2.19E-01	2.02E-03
胃壁	0.00E+00	6.60E-02	1.49E-01	2.15E-01	2.58E-02
右結腸	0.00E+00	2.43E-02	9.18E-02	1.16E-01	5.63E-03
直腸	0.00E+00	2.43E-02	9.68E-02	1.21E-01	2.78E-03
心臓壁	0.00E+00	1.16E-02	6.11E-02	7.27E-02	6.71E-04
腎臓	0.00E+00	3.25E-02	9.61E-02	1.29E-01	1.19E-03
肝臓	0.00E+00	1.33E-02	7.23E-02	8.56E-02	3.43E-03
肺	0.00E+00	4.23E-03	5.41E-02	5.83E-02	7.00E-03
膵臓	0.00E+00	1.13E-02	1.24E-01	1.35E-01	1.25E-03
前立腺	0.00E+00	1.13E-02	8.99E-02	1.01E-01	4.67E-04
唾液腺	0.00E+00	1.13E-02	5.86E-02	6.99E-02	6.99E-04
赤色骨髄	0.00E+00	1.00E-02	5.70E-02	6.70E-02	8.04E-03
骨原性細胞	0.00E+00	1.55E-02	9.55E-02	1.11E-01	1.11E-03
脾臓	0.00E+00	1.13E-02	8.12E-02	9.25E-02	8.54E-04
精巣	0.00E+00	1.57E-03	4.83E-02	4.98E-02	1.99E-03
胸腺	0.00E+00	1.13E-02	5.38E-02	6.51E-02	6.01E-04
甲状腺	0.00E+00	1.13E-02	5.70E-02	6.83E-02	2.73E-03
膀胱壁	0.00E+00	6.32E-02	1.51E-01	2.14E-01	8.56E-03
全身	0.00E+00	1.33E-02	5.86E-02	7.18E-02	0.00E+00
有効用量	8.68E-02				

【０７７４】

【表３１】

Table 31:投与された[^{111}In]In-DPI-4452 MBq 当たりのヒト女性 ICRP-89 ファントムについての Olinda 出力データ。値は、ベータ、ガンマ及び合計について mGy/MBq で示し、一方で、ICRP-103 ED 及び有効用量は、mSv/MBq で示す。

標的臓器	アルファ	ベータ	ガンマ	合計	ICRP-103 ED
副腎	0.00E+00	9.28E-03	1.14E-01	1.23E-01	1.14E-03
脳	0.00E+00	9.09E-03	3.87E-02	4.78E-02	4.78E-04
乳房	0.00E+00	9.09E-03	3.56E-02	4.47E-02	5.36E-03
食道	0.00E+00	9.09E-03	5.55E-02	6.46E-02	2.59E-03
眼	0.00E+00	9.09E-03	3.88E-02	4.79E-02	0.00E+00
胆嚢壁	0.00E+00	2.07E-02	1.09E-01	1.30E-01	1.20E-03
左結腸	0.00E+00	2.67E-02	1.05E-01	1.32E-01	6.40E-03
小腸	0.00E+00	1.04E-01	1.56E-01	2.60E-01	2.40E-03
胃壁	0.00E+00	1.26E-01	2.62E-01	3.88E-01	4.66E-02
右結腸	0.00E+00	2.67E-02	9.74E-02	1.24E-01	6.02E-03
直腸	0.00E+00	2.67E-02	1.13E-01	1.40E-01	3.22E-03
心臓壁	0.00E+00	9.59E-03	6.13E-02	7.09E-02	6.54E-04
腎臓	0.00E+00	3.41E-02	1.04E-01	1.38E-01	1.28E-03
肝臓	0.00E+00	2.31E-02	9.60E-02	1.19E-01	4.76E-03
肺	0.00E+00	7.63E-03	5.94E-02	6.70E-02	8.05E-03
卵巣	0.00E+00	5.85E-03	8.98E-02	9.56E-02	3.83E-03
膵臓	0.00E+00	9.12E-03	1.36E-01	1.45E-01	1.34E-03
唾液腺	0.00E+00	9.09E-03	4.13E-02	5.04E-02	5.04E-04
赤色骨髄	0.00E+00	8.74E-03	5.36E-02	6.23E-02	7.48E-03
骨原性細胞	0.00E+00	9.57E-03	8.35E-02	9.30E-02	9.30E-04
脾臓	0.00E+00	9.13E-03	1.13E-01	1.22E-01	1.13E-03
胸腺	0.00E+00	9.13E-03	5.01E-02	5.92E-02	5.47E-04
甲状腺	0.00E+00	9.09E-03	4.20E-02	5.11E-02	2.05E-03
膀胱壁	0.00E+00	1.03E-01	1.55E-01	2.58E-01	1.03E-02
子宮	0.00E+00	9.09E-03	1.20E-01	1.29E-01	5.94E-04
全身	0.00E+00	1.24E-02	5.66E-02	6.90E-02	0.00E+00
有効用量	1.19E-01				

【０７７５】

【表３２】

Table 32:投与された[^{111}In]In-DPI-4501 MBq 当たりのヒト男性 ICRP-89 ファントムについての Olinda 出力データ。値は、ベータ、ガンマ及び合計について mGy/MBq で示し、一方で、ICRP-103 ED 及び有効用量は、mSv/MBq で示す。

標的臓器	アルファ	ベータ	ガンマ	合計	ICRP-103 ED
副腎	0.00E+00	4.94E-03	5.94E-02	6.44E-02	5.94E-04
脳	0.00E+00	4.80E-03	2.00E-02	2.48E-02	2.48E-04
食道	0.00E+00	4.80E-03	4.90E-02	5.38E-02	2.15E-03
眼	0.00E+00	4.80E-03	2.00E-02	2.48E-02	0.00E+00
胆嚢壁	0.00E+00	7.43E-03	4.44E-02	5.18E-02	4.78E-04
左結腸	0.00E+00	1.50E-02	6.95E-02	8.45E-02	4.10E-03
小腸	0.00E+00	4.34E-02	8.21E-02	1.26E-01	1.16E-03
胃壁	0.00E+00	1.26E-01	2.32E-01	3.58E-01	4.30E-02
右結腸	0.00E+00	1.50E-02	4.90E-02	6.40E-02	3.10E-03
直腸	0.00E+00	1.50E-02	5.90E-02	7.40E-02	1.70E-03
心臓壁	0.00E+00	5.29E-03	4.61E-02	5.14E-02	4.74E-04
腎臓	0.00E+00	2.12E-02	5.73E-02	7.85E-02	7.24E-04
肝臓	0.00E+00	5.21E-03	3.92E-02	4.44E-02	1.78E-03
肺	0.00E+00	7.94E-04	3.36E-02	3.44E-02	4.13E-03
膵臓	0.00E+00	4.80E-03	1.21E-01	1.25E-01	1.16E-03
前立腺	0.00E+00	4.80E-03	5.69E-02	6.17E-02	2.85E-04
唾液腺	0.00E+00	4.80E-03	2.53E-02	3.01E-02	3.01E-04
赤色骨髄	0.00E+00	4.21E-03	3.00E-02	3.42E-02	4.10E-03
骨原性細胞	0.00E+00	6.55E-03	4.68E-02	5.33E-02	5.33E-04
脾臓	0.00E+00	4.81E-03	6.11E-02	6.59E-02	6.08E-04
精巣	0.00E+00	8.19E-04	2.44E-02	2.52E-02	1.01E-03
胸腺	0.00E+00	4.80E-03	2.71E-02	3.19E-02	2.94E-04
甲状腺	0.00E+00	4.80E-03	2.58E-02	3.06E-02	1.22E-03
膀胱壁	0.00E+00	8.20E-02	1.58E-01	2.40E-01	9.59E-03
全身	0.00E+00	6.78E-03	2.86E-02	3.53E-02	0.00E+00
有効用量	8.27E-02				

【０７７６】

【表３３】

Table 33:投与された[^{111}In]In-DPI-4501 MBq 当たりのヒト女性 ICRP-89 ファントムについての Olinda 出力データ。値は、ベータ、ガンマ及び合計について mGy/MBq で示し、一方で、ICRP-103 ED 及び有効用量は、mSv/MBq で示す。

標的臓器	アルファ	ベータ	ガンマ	合計	ICRP-103 ED
副腎	0.00E+00	4.33E-03	6.62E-02	7.05E-02	6.51E-04
脳	0.00E+00	4.27E-03	1.82E-02	2.25E-02	2.25E-04
乳房	0.00E+00	4.27E-03	1.76E-02	2.19E-02	2.62E-03
食道	0.00E+00	4.27E-03	2.92E-02	3.35E-02	1.34E-03
眼	0.00E+00	4.27E-03	1.82E-02	2.25E-02	0.00E+00
胆嚢壁	0.00E+00	6.31E-03	4.37E-02	5.00E-02	4.61E-04
左結腸	0.00E+00	1.08E-02	5.81E-02	6.89E-02	3.34E-03
小腸	0.00E+00	3.57E-02	7.07E-02	1.06E-01	9.82E-04
胃壁	0.00E+00	1.29E-01	2.40E-01	3.69E-01	4.43E-02
右結腸	0.00E+00	1.08E-02	4.20E-02	5.28E-02	2.56E-03
直腸	0.00E+00	1.08E-02	8.35E-02	9.43E-02	2.17E-03
心臓壁	0.00E+00	4.78E-03	3.42E-02	3.90E-02	3.60E-04
腎臓	0.00E+00	1.43E-02	4.92E-02	6.35E-02	5.86E-04
肝臓	0.00E+00	4.06E-03	3.39E-02	3.80E-02	1.52E-03
肺	0.00E+00	8.84E-04	2.96E-02	3.05E-02	3.66E-03
卵巣	0.00E+00	1.59E-03	5.23E-02	5.39E-02	2.16E-03
膵臓	0.00E+00	4.28E-03	8.23E-02	8.66E-02	8.00E-04
唾液腺	0.00E+00	4.27E-03	1.94E-02	2.37E-02	2.37E-04
赤色骨髄	0.00E+00	3.87E-03	2.77E-02	3.16E-02	3.79E-03
骨原性細胞	0.00E+00	4.41E-03	4.15E-02	4.59E-02	4.59E-04
脾臓	0.00E+00	4.29E-03	8.02E-02	8.45E-02	7.80E-04
胸腺	0.00E+00	4.28E-03	2.31E-02	2.74E-02	2.53E-04
甲状腺	0.00E+00	4.27E-03	1.96E-02	2.38E-02	9.53E-04
膀胱壁	0.00E+00	1.31E-01	1.56E-01	2.87E-01	1.15E-02
子宮	0.00E+00	4.27E-03	8.52E-02	8.95E-02	4.13E-04
全身	0.00E+00	6.46E-03	2.92E-02	3.57E-02	0.00E+00
有効用量	8.61E-02				

【０７７７】

【表３４】

Table 34:[^{111}In]In-DPI-4452 の投与から計算された有効用量

	線量(mSv/MBq)
ICRP89 男性ファントムへの有効用量	8.68E-02
ICRP89 女性ファントムへの有効用量	1.19E-01
平均有効用量	1.03E-01

【０７７８】

【表３５】

Table 35: [^{111}In]In-DPI-4501 の投与から計算された有効用量

	線量(mSv/MBq)
ICRP89 男性ファントムへの有効用量	8.27E-02
ICRP89 女性ファントムへの有効用量	8.61E-02
平均有効用量	8.44E-02

【０７７９】

^{177}Lu-標識されたDPI-4452及びDPI-4501についての滞留時間の見積もりを、Table 36(表36)、Table 37(表37)、Table 38(表38)及びTable 39(表39)に示す。ヒト臓器に吸収されるLu-177放射線量の外挿を、[^{177}Lu]Lu-DPI-4452についてTable 40(表40)及びTable 41(表41)に、[^{177}Lu]Lu-DPI-4501についてTable 42(表43)及びTable 43(表44)に示す。外部放射線ビーム療法のために設定された忍容される限界に従う、各臓器における許容される最大の放射活性線量の見積もり(保守的手法としてデフォルトによりとられる)を、Table 44(表46)([^{177}Lu]Lu-DPI-4452について)及びTable 45(表47)([^{177}Lu]Lu-DPI-4501について)に示す。

【０７８０】

【表３６】

Table 36: [^{177}Lu]Lu-DPI-4452 についての男性の用量計算のための入力パラメーター。

臓器	質量(g)	滞留時間(h)
副腎	14	0.00E+00
脳	1450	0.00E+00
食道	40	0.00E+00
眼	15	0.00E+00
胆嚢内容物	58	9.76E-02
左結腸	75	1.95E-01
小腸	350	3.95E+00
胃内容物	250	3.06E+00
右結腸	150	3.90E-01
直腸	75	1.95E-01
心臓内容物	510	2.43E-02
心臓壁	330	0.00E+00
腎臓	310	1.15E+00
肝臓	1800	3.03E+00
肺	1200	5.38E-01
膵臓	140	0.00E+00
前立腺	17	0.00E+00
唾液腺	85	0.00E+00
赤色骨髄	1170	1.59E-01
皮質骨	4400	0.00E+00
海綿骨	1100	0.00E+00
脾臓	150	0.00E+00
精巣	35	5.84E-03
胸腺	25	0.00E+00
甲状腺	20	0.00E+00
膀胱内容物	211	1.13E+00
全身	73000	9.00E+01

【０７８１】

【表３７】

Table 37: [^{177}Lu]Lu-DPI-4452 についての女性の用量計算のための外挿された入力パラメーター

臓器	質量(g)	滞留時間(h)
副腎	13	0.00E+00
脳	1300	0.00E+00
乳房	500	0.00E+00
食道	35	0.00E+00
眼	15	0.00E+00
胆嚢内容物	48	1.37E-01
左結腸	80	3.35E-01
小腸	280	5.74E+00
胃内容物	230	6.63E+00
右結腸	160	6.69E-01
直腸	80	3.35E-01
心臓内容物	370	2.44E-02
心臓壁	250	0.00E+00
腎臓	275.5	1.15E+00
肝臓	1400	3.99E+00
肺	950	7.53E-01
卵巣	11	8.09E-03
膵臓	120	0.00E+00
唾液腺	70	0.00E+00
赤色骨髄	900	1.84E-01
皮質骨	3200	0.00E+00
海綿骨	800	0.00E+00
脾臓	130	0.00E+00
胸腺	20	0.00E+00
甲状腺	17	0.00E+00
膀胱内容物	160	1.52E+00
子宮	80	0.00E+00
全身	60000	5.94E+01

【０７８２】

【表３８】

Table 38: [^{177}Lu]Lu-DPI-4501 についての男性の用量計算のための入力パラメーター

供給源臓器名称	質量(g)	速度論値 [MBq-h/MBq]
副腎	14	0.00E+00
脳	1450	0.00E+00
食道	40	0.00E+00
眼	15	0.00E+00
胆嚢内容物	58	3.30E-02
左結腸	75	1.40E-01
小腸	350	2.10E+00
胃内容物	250	7.22E+00
右結腸	150	2.79E-01
直腸	75	1.40E-01
心臓内容物	510	3.23E-02
心臓壁	330	0.00E+00
腎臓	310	6.12E-01
肝臓	1800	1.03E+00
肺	1200	8.51E-02
膵臓	140	0.00E+00
前立腺	17	0.00E+00
唾液腺	85	0.00E+00
赤色骨髄	1170	5.02E-02
皮質骨	4400	0.00E+00
海綿骨	1100	0.00E+00
脾臓	150	0.00E+00
精巣	35	1.97E-03
胸腺	25	0.00E+00
甲状腺	20	0.00E+00
膀胱内容物	211	1.66E+00
全身	73000	3.45E+01

【０７８３】

【表３９】

Table 39: [^{177}Lu]Lu-DPI-4501 についての女性の用量計算のための入力パラメーター

供給源臓器名称	質量(g)	速度論値 [MBq-h/MBq]
副腎	13	0.00E+00
脳	1300	0.00E+00
乳房	500	0.00E+00
食道	35	0.00E+00
眼	15	0.00E+00
胆嚢内容物	48	2.17E-02
左結腸	80	1.07E-01
小腸	280	1.34E+00
胃内容物	230	7.19E+00
右結腸	160	2.14E-01
直腸	80	1.07E-01
心臓内容物	370	2.31E-02
心臓壁	250	0.00E+00
腎臓	275.5	3.95E-01
肝臓	1400	6.34E-01
肺	950	8.76E-02
卵巣	11	1.92E-03
膵臓	120	0.00E+00
唾液腺	70	0.00E+00
赤色骨髄	900	4.45E-02
皮質骨	3200	0.00E+00
海綿骨	800	0.00E+00
脾臓	130	0.00E+00
胸腺	20	0.00E+00
甲状腺	17	0.00E+00
膀胱内容物	160	2.06E+00
子宮	80	0.00E+00
全身	60000	2.86E+01

【０７８４】

【表４０】

Table 40:投与された[^{177}Lu]Lu-DPI-4452 MBq 当たりのヒト男性 ICRP-89 ファントムについての計算及び外挿された OLINDA 出力データ。値は、ベータ、ガンマ及び合計について mGy/MBq で示し、一方で、ICRP-103 ED 及び有効用量は、mSv/MBq で示す。

標的臓器	アルファ	ベータ	ガンマ	合計	ICRP-103 ED
副腎	0.00E+00	1.07E-01	1.75E-02	1.25E-01	1.15E-03
脳	0.00E+00	1.05E-01	8.60E-03	1.14E-01	1.14E-03
食道	0.00E+00	1.05E-01	1.23E-02	1.17E-01	4.70E-03
眼	0.00E+00	1.05E-01	8.60E-03	1.14E-01	0.00E+00
胆嚢壁	0.00E+00	1.77E-01	1.67E-02	1.94E-01	1.79E-03
左結腸	0.00E+00	2.16E-01	1.90E-02	2.35E-01	1.14E-02
小腸	0.00E+00	5.86E-01	2.29E-02	6.09E-01	5.62E-03
胃壁	0.00E+00	6.28E-01	2.60E-02	6.54E-01	7.85E-02
右結腸	0.00E+00	2.16E-01	1.65E-02	2.33E-01	1.13E-02
直腸	0.00E+00	2.16E-01	1.64E-02	2.33E-01	5.35E-03
心臓壁	0.00E+00	1.07E-01	1.19E-02	1.19E-01	1.10E-03
腎臓	0.00E+00	3.16E-01	1.73E-02	3.33E-01	3.07E-03
肝臓	0.00E+00	1.43E-01	1.42E-02	1.57E-01	6.30E-03
肺	0.00E+00	3.80E-02	1.03E-02	4.83E-02	5.80E-03
膵臓	0.00E+00	1.05E-01	2.29E-02	1.28E-01	1.18E-03
前立腺	0.00E+00	1.05E-01	1.52E-02	1.20E-01	5.56E-04
唾液腺	0.00E+00	1.05E-01	1.09E-02	1.16E-01	1.16E-03
赤色骨髄	0.00E+00	8.55E-02	1.06E-02	9.61E-02	1.15E-02
骨原性細胞	0.00E+00	1.15E-01	2.02E-02	1.35E-01	1.35E-03
脾臓	0.00E+00	1.05E-01	1.52E-02	1.20E-01	1.11E-03
精巣	0.00E+00	1.41E-02	8.69E-03	2.28E-02	9.11E-04
胸腺	0.00E+00	1.05E-01	9.92E-03	1.15E-01	1.06E-03
甲状腺	0.00E+00	1.05E-01	1.06E-02	1.16E-01	4.63E-03
膀胱壁	0.00E+00	3.34E-01	1.87E-02	3.53E-01	1.41E-02
全身	0.00E+00	1.21E-01	1.07E-02	1.32E-01	0.00E+00
有効用量	1.75E-01				

【０７８５】

【表４１】

Table 41:投与された[^{177}Lu]Lu-DPI-4452 MBq 当たりのヒト女性 ICRP-89 ファントムについての計算及び外挿された OLINDA 出力データ。値は、ベータ、ガンマ及び合計について mGy/MBq で示し、一方で、ICRP-103 ED 及び有効用量は、mSv/MBq で示す。

標的臓器	アルファ	ベータ	ガンマ	合計	ICRP-103 ED
副腎	0.00E+00	8.60E-02	2.31E-02	1.09E-01	1.01E-03
脳	0.00E+00	8.45E-02	7.05E-03	9.15E-02	9.15E-04
乳房	0.00E+00	8.45E-02	6.45E-03	9.09E-02	1.09E-02
食道	0.00E+00	8.45E-02	1.08E-02	9.53E-02	3.81E-03
眼	0.00E+00	8.45E-02	7.05E-03	9.15E-02	0.00E+00
胆嚢壁	0.00E+00	2.06E-01	2.16E-02	2.28E-01	2.10E-03
左結腸	0.00E+00	2.63E-01	2.02E-02	2.83E-01	1.37E-02
小腸	0.00E+00	9.59E-01	2.79E-02	9.87E-01	9.11E-03
胃壁	0.00E+00	1.31E+00	4.84E-02	1.36E+00	1.64E-01
右結腸	0.00E+00	2.63E-01	1.84E-02	2.81E-01	1.36E-02
直腸	0.00E+00	2.63E-01	1.73E-02	2.80E-01	6.44E-03
心臓壁	0.00E+00	8.74E-02	1.22E-02	9.96E-02	9.19E-04
腎臓	0.00E+00	3.54E-01	2.00E-02	3.74E-01	3.45E-03
肝臓	0.00E+00	2.43E-01	1.90E-02	2.62E-01	1.05E-02
肺	0.00E+00	6.72E-02	1.15E-02	7.87E-02	9.44E-03
卵巣	0.00E+00	6.19E-02	1.59E-02	7.78E-02	3.11E-03
膵臓	0.00E+00	8.48E-02	2.75E-02	1.12E-01	1.04E-03
唾液腺	0.00E+00	8.45E-02	7.40E-03	9.19E-02	9.19E-04
赤色骨髄	0.00E+00	7.24E-02	1.01E-02	8.25E-02	9.90E-03
骨原性細胞	0.00E+00	6.97E-02	1.79E-02	8.76E-02	8.76E-04
脾臓	0.00E+00	8.48E-02	2.27E-02	1.07E-01	9.92E-04
胸腺	0.00E+00	8.48E-02	9.33 E-03	9.41E-02	8.69E-04
甲状腺	0.00E+00	8.45E-02	7.58E-03	9.21E-02	3.68E-03
膀胱壁	0.00E+00	4.91E-01	1.90E-02	5.10E-01	2.04E-02
子宮	0.00E+00	8.45E-02	1.90E-02	1.04E-01	4.78E-04
全身	0.00E+00	1.15E-01	1.05E-02	1.26E-01	0.00E+00
有効用量	2.92E-01				

【０７８６】

【表４２】

Table 41b:[^{177}Lu]Lu-DPI-4452 の投与から計算及び外挿された有効用量

	線量(mSv/MBq)
ICRP89 男性ファントムへの有効用量	1.75E-01
ICRP89 女性ファントムへの有効用量	2.92E-01
平均有効用量	2.34E-01

【０７８７】

【表４３】

Table 42:投与された[^{177}Lu]Lu-DPI-4501 MBq 当たりのヒト男性 ICRP-89 ファントムについての計算及び外挿された OLINDA 出力データ。値は、ベータ、ガンマ及び合計について mGy/MBq で示し、一方で、ICRP-103 ED 及び有効用量は、mSv/MBq で示す。

標的臓器	アルファ	ベータ	ガンマ	合計	ICRP-103 ED
副腎	0.00E+00	4.13E-02	1.08E-02	5.20E-02	4.80E-04
脳	0.00E+00	4.03E-02	3.31E-03	4.36E-02	4.36E-04
食道	0.00E+00	4.03E-02	9.27E-03	4.96E-02	1.98E-03
眼	0.00E+00	4.03E-02	3.32E-03	4.36E-02	0.00E+00
胆嚢壁	0.00E+00	6.48E-02	7.83E-03	7.26E-02	6.70E-04
左結腸	0.00E+00	1.20E-01	1.19E-02	1.32E-01	6.38E-03
小腸	0.00E+00	2.96E-01	1.21E-02	3.08E-01	2.85E-03
胃壁	0.00E+00	1.27E+00	4.05E-02	1.31E+00	1.58E-01
右結腸	0.00E+00	1.20E-01	7.73E-03	1.27E-01	6.18E-03
直腸	0.00E+00	1.20E-01	8.29E-03	1.28E-01	2.94E-03
心臓壁	0.00E+00	4.30E-02	8.92E-03	5.19E-02	4.79E-04
腎臓	0.00E+00	1.68E-01	9.12E-03	1.77E-01	1.63E-03
肝臓	0.00E+00	4.85E-02	7.17E-03	5.56E-02	2.23E-03
肺	0.00E+00	6.04E-03	6.28E-03	1.23E-02	1.48E-03
膵臓	0.00E+00	4.03E-02	2.29E-02	6.32E-02	5.83E-04
前立腺	0.00E+00	4.03E-02	7.83E-03	4.81E-02	2.22E-04
唾液腺	0.00E+00	4.03E-02	4.23E-03	4.45E-02	4.45E-04
赤色骨髄	0.00E+00	3.23E-02	5.04E-03	3.74E-02	4.48E-03
骨原性細胞	0.00E+00	4.37E-02	9.04E-03	5.27E-02	5.27E-04
脾臓	0.00E+00	4.04E-02	1.16E-02	5.19E-02	4.79E-04
精巣	0.00E+00	4.75E-03	3.69E-03	8.44E-03	3.38E-04
胸腺	0.00E+00	4.03E-02	4.70E-03	4.50E-02	4.15E-04
甲状腺	0.00E+00	4.03E-02	4.38E-03	4.47E-02	1.79E-03
膀胱壁	0.00E+00	3.76E-01	1.47E-02	3.90E-01	1.56E-02
全身	0.00E+00	5.59E-02	4.69E-03	6.06E-02	0.00E+00
有効用量	2.10E-01				

【０７８８】

【表４４】

Table 43a:投与された[^{177}Lu]Lu-DPI-4501 MBq 当たりのヒト女性 ICRP-89 ファントムについての計算及び外挿された OLINDA 出力データ。値は、ベータ、ガンマ及び合計について mGy/MBq で示し、一方で、ICRP-103 ED 及び有効用量は、mSv/MBq で示す。

標的臓器	アルファ	ベータ	ガンマ	合計	ICRP-103 ED
副腎	0.00E+00	4.11E-02	1.35E-02	5.46E-02	5.04E-04
脳	0.00E+00	4.07E-02	3.39E-03	4.41E-02	4.41E-04
乳房	0.00E+00	4.07E-02	3.28E-03	4.40E-02	5.27E-03
食道	0.00E+00	4.07E-02	5.84E-03	4.65E-02	1.86E-03
眼	0.00E+00	4.07E-02	3.39E-03	4.41E-02	0.00E+00
胆嚢壁	0.00E+00	6.00E-02	8.13E-03	6.81E-02	6.29E-04
左結腸	0.00E+00	9.77E-02	1.08E-02	1.09E-01	5.26E-03
小腸	0.00E+00	2.44E-01	1.14E-02	2.55E-01	2.36E-03
胃壁	0.00E+00	1.37E+00	4.44E-02	1.42E+00	1.70E-01
右結腸	0.00E+00	9.77E-02	7.30E-03	1.05E-01	5.09E-03
直腸	0.00E+00	9.77E-02	1.03E-02	1.08E-01	2.48E-03
心臓壁	0.00E+00	4.33E-02	7.04E-03	5.04E-02	4.65E-04
腎臓	0.00E+00	1.22E-01	8.86E-03	1.30E-01	1.20E-03
肝臓	0.00E+00	3.85E-02	6.62E-03	4.51E-02	1.81E-03
肺	0.00E+00	7.83E-03	5.98E-03	1.38E-02	1.66E-03
卵巣	0.00E+00	1.47E-02	7.94E-03	2.26E-02	9.05E-04
膵臓	0.00E+00	4.07E-02	1.68E-02	5.75E-02	5.31E-04
唾液腺	0.00E+00	4.07E-02	3.57E-03	4.42E-02	4.42E-04
赤色骨髄	0.00E+00	3.25E-02	5.02E-03	3.75E-02	4.50E-03
骨原性細胞	0.00E+00	3.27E-02	8.82E-03	4.15E-02	4.15E-04
脾臓	0.00E+00	4.08E-02	1.65E-02	5.72E-02	5.28E-04
胸腺	0.00E+00	4.07E-02	4.40E-03	4.51E-02	4.16E-04
甲状腺	0.00E+00	4.07E-02	3.61E-03	4.43E-02	1.77E-03
膀胱壁	0.00E+00	5.89E-01	1.49E-02	6.04E-01	2.42E-02
子宮	0.00E+00	4.07E-02	1.09E-02	5.15E-02	2.38E-04
全身	0.00E+00	5.80E-02	5.27E-03	6.33E-02	0.00E+00
有効用量	2.33E-01				

【０７８９】

【表４５】

Table 43b: [^{177}Lu]Lu-DPI-4501 の投与から計算及び外挿された有効用量

	線量(mSv/MBq)
ICRP89 男性ファントムへの有効用量	2.10E-01
ICRP89 女性ファントムへの有効用量	2.33E-01
平均有効用量	2.22E-01

【０７９０】

【表４６】

Table 44:個々の臓器の線量限界、及び注入当たりの計算された吸収される放射線量/MBqに基づく、[^{177}Lu]Lu-DPI-4452 の許容される最大の注入される放射活性線量の見積もり。制限臓器を太字で示す。許容される注入される放射活性線量とは、臓器に吸収される放射線量が所与の線量限界未満のままであることを可能にする投与される最大の放射活性を指すことに留意されたい。

臓器	注入される活性当たりの吸収される放射線量 (mGy/MBq)	吸収される線量限界(Gy)	許容される最大の注入される放射活性線量(MBq)
左結腸	2.35E-01	25	1.06E+05
小腸	**6.09E-01**	**18**	**2.96E+04**
胃壁	6.54E-01	28	4.28E+04
右結腸	2.33E-01	25	1.07E+05
直腸	2.33E-01	25	1.07E+05
心臓壁	1.19E-01	32	2.69E+05
腎臓	3.33E-01	23	6.91E+04
肝臓	1.57E-01	21	1.34E+05
肺	4.83E-02	12	2.48E+05
膀胱壁	3.53E-01	18.3	5.18E+04

【０７９１】

【表４７】

Table 45:個々の臓器の線量限界、及び注入当たりの計算された吸収される放射線量/MBqに基づく、[^{177}Lu]Lu-DPI-4501 の許容される最大の注入される放射活性線量の見積もり。制限臓器を太字で示す。許容される注入される放射活性線量とは、臓器に吸収される放射線量が所与の線量限界未満のままであることを可能にする投与される最大の放射活性を指すことに留意されたい。

臓器	注入される活性当たりの吸収される放射線量 (mGy/MBq)	吸収される線量限界(Gy)	許容される最大の注入される放射活性線量(MBq)
左結腸	1.32E-01	25	1.89E+05
小腸	3.08E-01	18	5.84E+04
胃壁	**1.31E+00**	**28**	**2.14E+04**
右結腸	1.27E-01	25	1.97E+05
直腸	1.28E-01	25	1.95E+05
心臓壁	5.19E-02	32	6.17E+05
腎臓	1.77E-01	23	1.30E+05
肝臓	5.56E-02	21	3.78E+05
肺	1.23E-02	12	9.76E+05
膀胱壁	3.90E-01	18.3	4.69E+04

【０７９２】

上記外挿を、ヒトにおけるCAIX発現レベルがイヌと同様であるという仮定の下に行った。

【０７９３】

[^{177}Lu]Lu-DPI-4452について、用量制限臓器は、小腸であるように見え、許容される最大の放射活性線量は、29.6GBqであり得る。この投与される放射活性線量について、代表的な11.0gの腫瘍にデリバリーされる放射線量の見積もりは、12.2～660Gyの範囲内であり(Table 46(表48))、これは、ヒトにおける抗腫瘍効果に適合している。

【０７９４】

【表４８】

Table46: [^{177}Lu]Lu-DPI-4452 についての注入される最大の活性における腫瘍放射線量。

腫瘍質量(g)	忍容される最大の活性における線量 %ID 法(Gy)	忍容される最大の活性における線量 %ID/g 法(Gy)
3.00E+00	2.40E+03	1.22E+01
1.10E+01	6.60E+02	1.22E+01
3.00E+01	2.43E+02	1.23E+01
1.00E+02	7.34E+01	1.24E+01
5.94E+02	1.26E+01	1.26E+01

【０７９５】

[^{177}Lu]Lu-DPI-4501について、用量制限臓器は、胃壁であるように見え、許容される最大の放射活性線量は、21.4GBqである。この投与される放射活性線量について、代表的な11.0gの腫瘍にデリバリーされる放射線量の見積もりは、4.4～205Gyの範囲内である(Table 47(表49))。

【０７９６】

【表４９】

Table47: [^{177}Lu]Lu-DPI-4501 についての注入される最大の活性における腫瘍放射線量。

腫瘍質量(g)	忍容される最大の活性における線量 %ID 法(Gy)	忍容される最大の活性における線量 %ID/g 法(Gy)
3.00E+00	7.46E+02	4.32E+00
1.10E+01	2.05E+02	4.36E+00
3.00E+01	7.55E+01	4.36E+00
1.00E+02	2.29E+01	4.40E+00
5.94E+02	4.47E+00	4.47E+00

【０７９７】

(実施例28)

ヒト、イヌ及びマウスCAIXへの結合研究

放射性リガンド結合アッセイにおいて、DPI-4452及びDPI-4501の^{111}In-標識されたバージョンを8つの異なる濃度において用いて、ヒト、イヌ又はマウスCAIXをトランスフェクトしたCHO細胞における平衡解離定数Kdを測定することによって、CAIXについてのDPI-4452及びDPI-4501(本出願において、それぞれ、「3BP-4452」及び「3BP-4501」とも称される)の種交差反応性を調査した。平衡到達後、細胞を採取し、化合物の結合分画を測定した。得られた飽和結合データを、Graph Pad Prism 8.3を使用して解析した。

【０７９８】

ヒト、イヌ及びマウスCAIX(CHO-huCA9 T04J-1/20 K1、CHO-dogCA9 T05J-9/20 K4、CHO-murCA9 T05J-3/20 K4)をトランスフェクトしたCHO細胞を、InSCREENex社(ドイツ)から得た。

【０７９９】

放射性標識するために、DPI-4452及びDPI-4501の200μMストック溶液を、0.1M

HEPESに溶解することによって調製し、一定分量に分け、-20℃において保存した。モル過剰量の3BP-3565をブロッキングペプチドとして使用して、オートラジオグラフィー研究における非特異的結合を評価した。3BP-3565は、CAIXと同様の親和性で結合し、試験化合物の結合部位を遮断する。ブロッキング溶液のために、3BP-3565の10mMストック溶液を、DMSOに溶解することによって調製した。

【０８００】

【表５０】

Table 48:試験及び基準化合物、配列式及び使用される金属のリスト

化合物 Id	構造	金属
DPI-4452	DOTA-PPAc-Q-[C(3MeBn)-EPD-Af3(Cpsu)-LTWSC]-NH_2	(なし)
[^{111}In]In-DPI-4452	^{111}In-DOTA-PPAc-Q-[C(3MeBn)-EPD-Af3(Cpsu)-LTWSC]-NH_2	^{111}In
DPI-4501	DOTA-Q-[C(3MeBn)-EPD-Aph(SaPr)-LTWSC]-NH_2	(なし)
[^{111}In]In-DPI-4501	^{111}In-DOTA-Q-[C(3MeBn)-EPD-Aph(SaPr)-LTWSC]-NH_2	^{111}In
3BP-3565	AcVY-[C(3MeBn)-EPDWLTWSC]-NH_2	(なし)

【０８０１】

CHO細胞を、10%ウシ胎児血清、2mM L-グルタミン、100U/mLペニシリン及び0.1mg/mLストレプトマイシンを補充したハム培地において、標準の細胞培養条件下にて維持した。細胞を、コーティングしていない細胞培養フラスコ(150cm^2、Biochrom社)中においてサブコンフルエンスまで増殖させ、その後、1:2～1:3に分けた。アッセイのおよそ24時間前に、細胞を、Accutaseとインキュベートし、且つ慎重にフラスコを軽くたたくことによって剥がした。剥がした細胞を、培地中に再懸濁し、遠心分離(300g、5分、RT)によって収集した。細胞ペレットを細胞培養培地中に再懸濁し、粒子カウンター(CASY Model TT、Scharfe Systems社、ドイツ)を使用してカウントした。細胞濃度を、3×10^5 mL^{-1}に調節し、1ウェル当たり1,000μLの懸濁液を、ポリ-D-リシンでコーティングした透明平底24ウェルプレートに分配した。

【０８０２】

化合物放射性標識化を、以下の通り行った。合成の開始において、必要とされる量の活性を含有する容積の放射性核種溶液(20mM HCl中の$^{111}InCl_3$)を、適切な容積の200μM DPI-4452及びDPI-4501ストック溶液と混合して、45MBq/nmolの特定の活性を得た。その後、1M酢酸ナトリウム緩衝液pH5中の25mg/mLメチオニンを、0.1M酢酸ナトリウムの最終濃度において添加した。次に、混合物を、80℃に25分間加熱し、続いて5分間冷却した。最後に、反応混合物100μL当たり、200mg/mLアスコルビン酸溶液20μL、5mg/mL DTPA 2.5μL、及び5% TWEEN-20 2.5μLを添加し、濃縮された研究溶液を得た。品質管理のために、標識用溶液の一定分量を、0.1M酢酸ナトリウム緩衝液pH5中の0.1%TWEEN-20により1:40に希釈した。希釈した標識用溶液5マイクロリットルを、Poroshell SB-C18 2.1×50mm、2.7μmカラム上に注入した。HPLC分析を、以下の通り行った:勾配A:H_2O、0.1%TFA、勾配B:アセトニトリル(MeCN)、15分間で5%Bから70%Bへの勾配、流速0.5mL/分;検出器:NaI、DAD 215nm。デッドボリュームで溶離するピークは、遊離放射性核種を表し、非標識試料により決定されるリガンド特異的保持時間で溶離するピークは、放射性標識された化合物を表す。HPLCによる[^{111}In]In-DPI-4452及び[^{111}In]In-DPI-4501の放射化学純度(RCP)は、そ

れぞれ、88%以上及び86%以上であった。

【0803】

CHO-huCAIX及びCHO-dgCAIXについて平衡に到達するまでに必要とされる時間の評価は、以下の通り行った。10mM 3BP-3565ストック溶液を、アッセイ培地(添加物を含まないハム培地)により希釈して、8μMブロッキングワーキング溶液を調製した。放射性標識用混合物を、アッセイ培地により希釈して、160nM放射性リガンドワーキング溶液を調製した。次に、放射性リガンドワーキング溶液を、それぞれ、アッセイ培地により1:100及び1:50に希釈することによって、1.6及び3.2nM放射性リガンド希釈液を調製した。再播種(1ウェル当たり細胞3×10^5個mL^{-1})のおよそ24時間後、培地を吸引し、細胞をアッセイ培地(700μL)により1回洗浄した。全結合を決定するために、結合培地700μL及び放射性リガンド希釈液100μLを、ウェルに3連で添加した。

【0804】

非特異的結合を決定するために、結合培地600μL、8μM 3BP-3565ブロッキング溶液100μL、及び放射性リガンド希釈液100μLを、ウェルに3連で添加した。プレートを、37℃において標準の細胞培養条件(5% CO2)下にて、1時間、3時間、6時間及び8時間インキュベートした。インキュベーション時間の終わりに、プレートを、放射性リガンド溶液を吸引しながら、氷上に置いた。次に、細胞を、氷冷PBS(0.5mL、1mL、1mL)により洗浄した。PICを含有するRIPA緩衝液300μLを、各ウェルに添加し、プレートを、振盪器上に周囲温度において10分間置いた。各ウェルの細胞溶解物200μLを、ガンマカウント管(12×75mm;例えば、VWR 212-1809及びキャップ217-7004)に移した。それらの関連付けられる放射活性を、ガンマカウンターを使用してカウントした。各放射性リガンド希釈液の一定分量を、ガンマカウンター測定に含めて、それらの実際の濃度の決定を行った。

【0805】

CHO-huCAIX及びdgCAIXに対する放射性リガンド飽和結合を、以下の通り決定した。10mM 3BP-3565ストック溶液を、アッセイ培地(添加物を含まないハム培地)により希釈して、5μMブロッキングワーキング溶液を調製した。放射性標識用混合物を、アッセイ培地により希釈して、160nM放射性リガンドワーキング溶液を調製した。次に、放射性リガンドワーキング溶液をアッセイ培地により希釈することによって、以下の放射性リガンド希釈液を調製した:i)80nM放射性リガンド溶液、ii)40nM放射性リガンド溶液、iii)20nM放射性リガンド溶液、iv)10nM放射性リガンド溶液、v)5.0nM放射性リガンド溶液、vi)2.5nM放射性リガンド溶液、vii)1.3nM放射性リガンド溶液。再播種(1ウェル当たり細胞3×10^5個mL^{-1})のおよそ24時間後、培地を吸引し、細胞を、アッセイ培地(1mL)により1回洗浄した。全結合を決定するために、結合培地700μL、及び放射性リガンド希釈液100μLを、ウェルに3連で添加した。非特異的結合を決定するために、結合培地600μL、5μM 3BP-3565ブロッキング溶液100μL、及び放射性リガンド希釈液100μLを、ウェルに3連で添加して、細胞へのそれらの非特異的結合を決定した。プレートを、標準の細胞培養条件下(5% CO2)において37℃にて8時間インキュベートした。インキュベーション時間の終わりに、プレートを、放射性リガンド溶液を吸引しながら、氷上に置いた。20nM上清の一定分量を、HPLCバイアルに移し、インキュベーション時間にわたる放射性リガンド安定性を分析した。次に、細胞を、氷冷PBS(0.5mL、1mL、1mL)により洗浄した。PICを含有するRIPA緩衝液300μLを、各ウェルに添加し、プレートを、振盪器上に周囲温度において10分間置いた。各ウェルの細胞溶解物200μLを、ガンマカウント管に移した。それらの関連付けられる放射活性を、ガンマカウンターを使用してカウントし、各ウェルの測定されたタンパク質濃度(6.3.7章BCAタンパク質アッセイを参照されたい)について正規化した。各放射性リガンド希釈液の一定分量を、ガンマカウンター測定に含めて、連続希釈液における実際の放射性リガンド濃度の決定を行った。

【0806】

CHO-msCAIXに対する放射性リガンド飽和結合を、以下の通り決定した。10mM 3B

P-3565ストック溶液を、アッセイ培地(添加物を含まないハム培地)により希釈して、5μMブロッキングワーキング溶液を調製した。放射性標識用混合物を、アッセイ培地により希釈して、500nM放射性リガンドワーキング溶液を調製した。次に、放射性リガンドワーキング溶液をアッセイ培地により希釈することによって、以下の放射性リガンド希釈液を調製した:i)250nM放射性リガンド溶液、ii)125nM放射性リガンド溶液、iii)63nM放射性リガンド溶液、iv)31nM放射性リガンド溶液、v)16nM放射性リガンド溶液、vi)7.8nM放射性リガンド溶液、vii)3.9nM放射性リガンド溶液。再播種(1ウェル当たり細胞3×10^{5}個mL^{-1})のおよそ24時間後、培地を吸引し、細胞を、アッセイ培地(1mL)により1回洗浄した。全結合を決定するために、結合培地700μL、及び放射性リガンド希釈液100μLを、ウェルに3連で添加した。非特異的結合を決定するために、結合培地600μL及び5μM 3BP-3565ブロッキング溶液100μL、及び放射性リガンド希釈液100μLを、ウェルに3連で添加して、細胞へのそれらの非特異的結合を決定した。プレートを、標準の細胞培養条件下(5% CO2)において37℃にて8時間インキュベートした。インキュベーション時間の終わりに、プレートを、放射性リガンド溶液を吸引しながら、氷上に置いた。次に、細胞を、氷冷PBS(0.5mL、1mL、1mL)により洗浄した。PICを含有するRIPA緩衝液300μLを、各ウェルに添加し、プレートを、振盪器上に周囲温度において10分間置いた。各ウェルの細胞溶解物200μLを、ガンマカウント管に移した。それらの関連付けられる放射活性を、ガンマカウンターを使用してカウントし、各ウェルの測定されたタンパク質濃度について正規化した。各放射性リガンド希釈液の一定分量を、ガンマカウンター測定に含めて、連続希釈液における実際の放射性リガンド濃度の決定を行った。

【0807】

1ウェル当たりのタンパク質濃度を、BCAタンパク質アッセイにより決定した。この目標を達成するために、各細胞溶解物10μLを、96ウェルマイクロプレートに2連で移し、その後、1ウェル当たりBCAワーキング溶液200μLを添加し(製造業者使用説明書によるマイクロプレート手順)、プレートをプレート振盪器上に30秒間置いた。次に、プレートを37℃において30分間インキュベートした。周囲温度まで冷却した後、プレートリーダー上で562nmにおける吸光度を測定して、各試料の全タンパク質含有量を決定した。

【0808】

GraphPad Prism 8.3を使用してデータを解析した。放射性リガンド希釈液中の実際の放射性リガンド濃度を、以下の式に従って計算した:

c=放射活性濃度(cpm/μL)/特異的活性(cpm/fmol)

【0809】

平衡時間の決定のために、モデル:Association kinetics - two or more conc. of hot.(放射性リガンドの2つ以上の濃度における会合速度論)を使用し、これにより、対応する会合(k_{on})及び解離(k_{off})速度定数を得た。その後、平衡時間(t_{eq})を、以下の式を使用して計算した(Hulmeら Br. J. Pharmacol. 2010、161、1219～1237頁):

$t_{eq}=5\times\ln2/k_{off}$

【0810】

平衡解離定数(Kd)及び特異的結合部位の濃度(B_{max})の決定のために、リガンド枯渇を説明するモデル:One site - Totalを使用した。nMで示されるKdを、pKd(Kd[M]の負のログ)に変換した。B_{max}値(cpm)を、以下の式を使用してfmol/タンパク質μgに変換した:

B_{max}(fmol/タンパク質μg)=B_{max}(cpm)/{特異的活性(cpm/fmol)×タンパク質含有量(タンパク質μg)}

【0811】

結果:

放射性リガンド結合アッセイ中の両方の試験化合物の安定性を、HPLC分析によって確認した。この目標を達成するために、アッセイ手順後のインキュベーション時間の終わりに、上清の一定分量を、品質管理のために除去した。

【０８１２】

解離速度定数k_{off}及び平衡時間t_{eq}(Table 49(表51))の測定後、[^{111}In]In-DPI-4452及び[^{111}In]In-DPI-4501の、ヒト、イヌ及びマウスCAIXに対する平衡解離定数(Kd)の決定のためのインキュベーション時間を、8時間に設定した。

【０８１３】

【表５１】

Table 49:解離速度定数及び計算された平衡時間

	CHO-huCAIX		CHO-dgCAIX	
	k_{off} (min^{-1})	t_{eq} (h)	k_{off} (min^{-1})	t_{eq} (h)
[^{111}In]In-DPI-4452	5.9×10^{-3}	9.8	5.89×10^{-3}	9.9
[^{111}In]In-DPI-4501	7.2×10^{-3}	8.0	9.6×10^{-3}	6.0

【０８１４】

平衡解離定数(K_d)の決定のために、異なる種のCAIXを発現するCHO細胞への、目的の放射性リガンドの全体及び非特異的結合分画を、初期放射性リガンド濃度に対してプロットした。[^{111}In]In-DPI-4501データが、2つの最も高い濃度(10nM及び20nM)において、予測された飽和結合パターンを示さなかったので、より低い6つの濃度(0.16～5.0nM)のみを、両方の化合物のCHO-huCAIX及びCHO-dgCAIXデータ解析のために使用した。その後、CHO-huCAIX及びCHO-dgCAIXにおける放射性リガンド枯渇は顕著であった(最大64%)ので、GraphPad Prismの、リガンド枯渇を説明する「One site - Total」モデルを使用して、すべての飽和結合曲線の解析を行い、平衡解離定数(Kd)及び特異的結合部位の濃度(B_{max})を得た。CHO-msCAIXへの試験化合物の結合は低く、遮断可能ではないか、又は部分的にのみ遮断可能であった。

【０８１５】

Table 50(表52)及びTable 51(表53)は、化合物[^{111}In]In-DPI-4452及び[^{111}In]In-DPI-4501の、ヒト、イヌ及びマウスCAIXを発現するCHO細胞についての平衡解離定数(pK_d)及び特異的結合部位の濃度(B_{max})を要約する。CHO-huCAIX及びCHO-dgCAIXについて2つの独立実験を行い、CHO-msCAIXについて単一の実験を行った。

【０８１６】

【表５２】

Table 50: [^{111}In]In-DPI-4452 の pK_d 及び B_{max} 値

細胞株	**CHO-huCAIX**	**CHO-dgCAIX**	**CHO-msCAIX**
i) pKd	9.7	9.7	7.2
ii) pKd	9.3	9.5	n.d.
平均 pKd ± SD	**9.5 ± 0.2**	**9.6 ± 0.1**	**7.2**
i) B_{max} [fmol/タンパク質 µg]	12.3	9.0	5.6
ii) B_{max} [fmol/タンパク質 µg]	13.3	9.6	n.d.
平均 B_{max} [fmol/タンパク質 µg]	**12.8 ± 0.5**	**9.3 ± 0.3**	**5.6**

【０８１７】

【表５３】

Table 51: [^{111}In]In-DPI-4501 の pK_d 及び B_{max} 値

細胞株	CHO-huCAIX	CHO-dgCAIX	CHO-msCAIX
iii) pKd	9.8	9.6	7.9
iv) pKd	9.4	9.3	n.d.
平均 pKd ± SD	**9.6 ± 0.2**	**9.4 ± 0.1**	**7.9**
iii) B_{max} [fmol/タンパク質 µg]	6.4	3.3	2.1
iv) B_{max} [fmol/タンパク質 µg]	8.8	6.1	n.d.
平均 B_{max} [fmol/タンパク質 µg]	**7.6 ± 1.2**	**4.7 ± 1.4**	**2.1**

【０８１８】

結論:

化合物[^{111}In]In-DPI-4452及び[^{111}In]In-DPI-4501は、CHO細胞において発現されるヒト及びイヌCAIXについての強力な結合剤であることが見出され、ナノモル濃度以下の解離定数(pKd〉9)を呈した。両方の化合物について、ヒト及びイヌCAIXについての結合親和性は同等であり、開発候補物質の特異的及び非特異的結合によって媒介される副作用を評価すべき、非臨床毒物学研究に好適な種として、イヌを適格とした。対照的に、マウスCAIXでの解離定数は、ヒトCAIXと比較して、およそ2等級高く、非臨床毒物学研究に好適な種としてマウスを不適格とした。更に、過剰の非標識化合物の添加により達成可能なブロッキングの名目上の程度によって証明される通り、CHO-msCAIXへの試験化合物の結合は、大部分は非特異的であった。

【０８１９】

(実施例29)

静脈内経路による用量範囲調査研究

DPI-4452を、雄のビーグル犬に、静脈内(i.v.)ボーラス注入によって、2匹のイヌからなる1つの群へ25、80、400及び800µg/kg/日の上昇用量レベルにおいて、1つの単回用量として投与し、続いて3日間の洗い流し期間が伴った。

【０８２０】

以下のパラメーター及びエンドポイントを評価した:死亡率、臨床観察、体重、食物摂取、局所反応、臨床病理パラメーター(血液学、凝固及び臨床化学)、臓器質量並びに肉眼検査。両方の動物から、各投薬時(すなわち、1日目、5日目、9日目及び13日目)に、投薬前15分、30分、1時間、6時間及び24時間において毒物動態(TK)のために試料採取した。血液試料を、K_2EDTA管に収集した。収集後1時間以内に遠心分離(2500g、10分間、+4℃)によって、血漿を調製し、その後、遠心分離後1時間以内に凍結し、-80℃において保存した。イヌ血漿試料中のDPI-4452濃度の定量を、内部標準としてアナログ化合物であるDPI-4501を使用して、固相抽出及び続いて液体クロマトグラフィー-高解像度質量(LC-HRMS)分析(2.00ng/mL～1000ng/mLの定量範囲)を使用して行った。Waters Acquity UPLCシステム及びWaters Acquity HSS T3 C18 2.1×50mm、1.8µmカラムを使用して、クロマトグラフィー分離を達成した。クロマトグラフィーを、50℃において0.7mL/分の流速にて、A:アセトニトリル、及びB:水中の1%ギ酸からなる移動相を使用して、以下の直線勾配に従って行った:0～0.1分:90%B;0.1～4.1分:90%B～74%B;4.1～4.2分:74%B～5%B;4.2～4.6分:5%B;4.6～4.7分:5%B～90%B;4.7～5.1分;90%B。検出は、Sciex API6600 TOF質量分析計を使用して行った。Phoenix薬物動態ソフトウェア(バージョン6.4、Certara L.P.社)を使用して、濃度-時間

データから毒物動態パラメーターを見積もった。ボーラス静脈内注入と一致するノンコンパートメント手法を、パラメーター見積もりのために使用した。

【０８２１】

最大800μg/kgまでの投与は、全身的及び局所的に十分に忍容性があった。生存中のパラメーターも、臨床病理パラメーターも、影響を受けなかった。加えて、剖検において注目された関連する肉眼観察はなかった。TKパラメーターを、Table 52(表54)に示す。データは、曝露が、用量と比例した量よりも増加させたことを示唆する(図41)。結論として、最大800μg/kg/日までの用量は忍容性があった。

【０８２２】

【表５４】

Table 52- イヌ(n=2)における DPI-4452 の平均血漿毒物動態(toxicocokinetic)パラメーター

期間	用量レベル (mg/kg)	AUC_{last} (h×ng/mL)	用量正規化 AUC_{last}	C_{15min} (ng/mL)	t_{last} (h)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
1 日目	0.025	34.0	1.36	46.8	1; 1	11.7	0.22	0.25
5 日目	0.08	117	1.46	156	1; 1	n.a.	n.a.	n.a.
9 日目	0.4	926	2.31	880	1; 6	6.83	0.24	0.49
13 日目	0.8	3530	4.42	2000	3.2; 6	3.52	0.32	0.88

AUC_{last} = 最終試料までの血漿濃度-時間曲線下面積、用量正規化 AUC_{last} = 報告された AUC_{last} を用量レベル(μg/kg)で割ったもの、CL = クリアランス、C_{15min} = 注入後 15 分において測定された濃度、n.a. = 適用なし、$t_{1/2}$ = 半減期、t_{last} = 最終の測定可能な濃度までの時間、Vss = 定常状態における分布容積。

【０８２３】

(実施例30)

静脈内ボーラス投与による、安全性薬理学エンドポイントを含む単回用量毒性研究の拡張

Table 53(表55)において説明される通り、このGLP-準拠研究において、DPI-4452を、ビーグル犬において単回i.v.拡張用量において、16、80又は400μg/kgにおける安全性薬理学エンドポイントを2サブセット含んで投与した。

【０８２４】

【表５５】

Table 53- ビーグル犬における単回用量毒性研究の拡張の実験設計

群番号	試験材料	用量レベル(μg/kg)	動物の数及び性別	
			サブセットA: FOB及び毒物動態	サブセットB: 外部遠隔測定法
			初期最終屠殺、2日目	後期最終屠殺、16日目
1	対照品目	0	3M＋3F	2M＋2F
2	DPI-4452	16	3M＋3F	2M＋2F
3	DPI-4452	80	3M＋3F	2M＋2F
4	DPI-4452	400	3M＋3F	2M＋2F

M＝ 雄、F＝ 雌、FOB＝ 機能観察バッテリー

【０８２５】

以下のパラメーター及びエンドポイントを評価した:死亡率、臨床観察、体重、食物摂取、体温、局所反応、眼科、臨床病理パラメーター(血液学、凝固、臨床化学及び検尿)、FOB評価を伴う心血管及び呼吸器安全性薬理学エンドポイント、臓器質量、並びに肉眼及び顕微鏡検査、並びにTKパラメーター。サブセットA(1群当たり雄3頭及び雌3頭)の動物から、投薬前、5分、15分、30分、1時間、2時間、3時間及び6時間において毒物動態(TK)のために試料採取した。血液試料を、K_2EDTA管に収集した。収集後1時間以内に遠心分離(2500g、10分間、+4℃)によって、血漿を調製し、その後、遠心分離後1時間以内に凍結し、-80℃において保存した。イヌ血漿試料中のDPI-4452濃度の定量を、内部標準として($^{13}C_6$-^{15}N)-DPI-4452を使用して、固相抽出及び続いて液体クロマトグラフィー-高解像度質量(LC-HRMS)分析(定量下限:1ng/mL)を使用して行った。Waters Acquity UPLCシステム及びWaters Acquity HSS T3 C18 2.1×50mm、1.8μmカラムを使用して、クロマトグラフィー分離を達成した。クロマトグラフィーを、50℃において0.7mL/分の流速にて、A:アセトニトリル中の1%ギ酸、及びB:水中の1%ギ酸からなる移動相を使用して、以下の直線勾配に従って行った:0～0.1分:90%B;0.1～4.1分:90%B～74%B;4.1～4.2分:74%B～5%B;4.2～4.6分:5%B;4.6～4.7分:5%B～90%B;4.7～5.1分;90%B。検出は、Sciex API6600 TOF質量分析計を使用して行った。Phoenix薬物動態ソフトウェア(バージョン6.4、Certara L.P.社)を使用して、濃度-時間データから毒物動態パラメーターを見積もった。ボーラス静脈内注入と一致するノンコンパートメント手法を、パラメーター見積もりのために使用した。

【０８２６】

研究中に予定外の死亡は起こらず、DPI-4452処置関連臨床徴候又は局所反応は観察されなかった。試験品目処置は、体重、体重増加及び食物摂取に影響を及ぼさなかった。同様に、眼科検査、検尿、血液生化学、凝固及び血液学調査中に、処置関連異常は報告されなかった。初期及び後期剖検において、関連する臓器質量変化並びに肉眼及び顕微鏡観察はなかった。被覆外部遠隔測定法を使用して、サブセットBにおいて潜在的な心血管及び呼吸効果を評価した。試験前、1日目及び14日目の間、心肺遠隔測定記録を行った。投薬後、10分間の期間にわたる最長6時間、及び15分間の期間にわたる最長24時間、心電図(ECG)パラメーター(心拍、PQ間隔持続期間、QRS群持続期間、及びQT間隔持続期間)を連続的に収集した。MiyazakiのQT補正法(Miyazaki, H.及びTagawa, M. Japa

nese Association for Laboratory Animal Science 2002、51、465～75)を使用して、心拍の影響を補正した。投薬前、Tmax近辺(5、15及び30分)、及び試験品目投与後24時間において、ECG異常を1分間にわたりチェックした。投薬前及び投薬後最長6時間、連続30分間の期間の間、並びに投薬後最長24時間、連続60分間の期間にわたり、動脈血圧パラメーター(収縮期及び拡張期血圧並びに平均動脈圧)を連続的に測定した。試験前、1日目及び14日目の0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、20及び24時間に、呼吸速度をモニターした。任意の用量又は時点において心拍、動脈血圧、ECGパラメーター、質的異常又は呼吸速度を含む、心血管又は呼吸パラメーターに対する関連する効果はなかった。サブセットAにおいてFOBを使用して制限及び非制限条件下にて、中枢神経系パラメーターに対する潜在的な効果を評価した。試験前、1日目の投薬前及び投薬後1時間において、神経学、自律神経系、及び行動学調査を行った。神経学、自律神経系及び行動学ドメインを含む中枢神経系について効果は観察されなかった。

【０８２７】

DPI-4452のTKパラメーターを、Table 54(表56)に要約する。すべての用量レベルにおいて雄イヌと雌イヌとの間で、DPI-4452曝露における認識できる差は観察されなかった。低用量レベルと中用量レベルとの間で、血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)における、明らかな、用量に比例した増加以上の増加が観察され(少なくとも部分的に、低用量におけるより少ない定量点によって説明される)、一方で、中用量レベルと高用量レベルとの間で、AUCにおける用量に比例する増加が観察された(図42)。

【０８２８】

結論として、最大400μg/kgのDPI-4452の単回i.v.ボーラス注入は、イヌにおいて十分に忍容性があった。臨床病理、組織病理、FOB評価並びに心血管及び呼吸安全性薬理評価において報告された処置関連所見はなかった。これらの結果に基づいて、NOAELは、400μg/kgと考えられた。NOAELにおいて、平均AUCtlast値は、雄及び雌について、それぞれ、854及び771ng.h/mLであった。400μg/kgのイヌのNOAELは、60kgのヒトを考慮すると、13.3mgのヒト相当用量を有する。全リガンド質量用量は、500μg/患者であるので、NOAELは、予測されるヒト用量の25倍超を包含する。

【０８２９】

【表５６】

Table 54- 雄及び雌のビーグル犬における 16、80 又は 400μg/kg の DPI-4452 の単回 i.v.ボーラス注入後の、DPI-4452 の毒物動態パラメーターの要約(平均±SD; n=3)

性別	C_{5min} (ng/mL)	t_{last}* (h)	AUC_{last} (h.ng/mL)	AUC_{last}/用量 (h.ng/mL)/(μg/kg)	$t_{1/2}$* (h)	CL (mL/min/kg)	Vss (L/kg)
用量レベル: 16μg/kg							
雌	37.7 (6.83)	1 [1-1]	12.4 (2.13)	0.774 (0.133)	0.239	21.2 (4.0)	0.30 (0.06)
雄	43.5 (2.75)	1 [1-1]	14.0 (1.29)	0.873 (0.0806)	0.259	18.3 (1.9)	0.26 (0.04)
F/M	n.a.	n.a.	1.13	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
用量レベル: 80μg/kg							
雌	346 (34.8)	3 [2-3]	144 (15.3)	1.80 (0.192)	0.386	9.27 (1.0)	0.21 (0.02)
雄	332 (14.7)	2 [2-3]	132 (5.49)	1.65 (0.0687)	0.361	10.1 (0.4)	0.21 (0.01)
F/M	n.a.	n.a.	0.917	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
用量レベル: 400μg/kg							
雌	1760 (180)	3 [3-3]	771 (40.6)	1.93 (0.101)	0.363	8.63 (0.4)	0.19 (0.02)
雄	1840 (257)	3 [3-3]	854 (120)	2.13 (0.300)	0.395	7.88 (1.0)	0.19 (0.02)
F/M	n.a.	n.a.	1.11	NA	n.a.	n.a.	n.a.

AUC_{last} = 最後の測定可能な濃度までの濃度曲線下面積、n.a. =適用なし、SD =標準偏差、C_{5min} =注入後 5min において測定される濃度; F/M =雌の雄に対する AUC 比、t_{last} =最後の測定可能な濃度までの時間。

* t_{last} についての中央値[最小値-最大値]、$t_{1/2}$ についての調和平均。

【０８３０】

(実施例３１)

健康なマウスにおける薬物動態特徴付け

単回静脈内(i.v.)用量後のDPI-4452の薬物動態を、健康なマウスにおいて調査した。DPI-4452を、雄CD-1マウスに、i.v.経路によって0.7及び5.5mg/kgにおいて投与した。投薬後に収集された血漿及び尿試料を、LC-HRMS(高解像度質量分析とカップリングした液体クロマトグラフィー)アッセイ法を使用して分析した。濃度値を、薬物動態計算のために使用した。

【０８３１】

DPI-4452を、0.7及び5.5mg/kgでの投薬のために、それぞれ、0.35及び2.75mg/mLの最終濃度において0.1M HEPES pH7.1中に製剤化した。雄CD-1マウス(1時点当たり及び1用量レベル当たり3匹の動物;概して、体重28.2～37.6g)に、2mL/kg投薬容積において、尾部静脈にて静脈内投与した。5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、8時間において、血液試料をK_2EDTA管に収集し、尿を投薬後8時間にわたり収集した。血液試料を、湿らせた氷上で維持し、その後、試料採取後60分以内に行われた、室温;10分;2500Gにおける遠心分離によって血漿を分離した。血漿試料をプラスチック管に移し、凍結し、分析まで-80℃において保存した。

【0832】

血漿及び尿試料を、安定な同位体標識された内部標準($^{13}C_6$、^{15}N-DPI-4452)を使用して、固相抽出後にLC-HRMSによって分析した。クロマトグラフィー分離を、Waters Acquity HSS T3 C18 2.1×50mm、1.8μmカラムにおいて行った。検出を、Sciex API6600 TOF質量分析計において達成した。定量の下限は、血漿及び尿において1.00ng/mLであった。

【0833】

血漿濃度データのノンコンパートメント(NCA)薬物動態分析を、Phoenix 64 WinNonlin(Build 8.3.3.33)ソフトウェアを使用して行った。すべての動物について、名目上の用量を使用した。ログ濃度-時間曲線の終末直線部分の最小二乗回帰分析によって、終末相半減期($T_{1/2}$)を計算した。血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)を、増加する値について線形台形ルール、及び最後の測定可能な濃度までの減少する値についてログ台形ルールにより決定した。

【0834】

結果:

0.7mg/kgの用量におけるDPI-4452のi.v.投与後、明らかな二相様式において血漿濃度は下落し、終末消失半減期は0.280時間であった。AUC_{0-inf}によって測定された全身曝露は、424時間*ng/mLであった。クリアランス(CL)及び分布容積(V_d)は、それぞれ、27.5mL/分/kg及び0.408L/kgであった。平均で、注入されたDPI-4452用量の3.57%は、8時間にわたり変化なく尿から回収された。

【0835】

5.5mg/kgの用量におけるDPI-4452のi.v.投与後、明らかな二相様式において血漿濃度は下落し、終末消失半減期は0.465時間であった。AUC_{0-inf}によって測定された全身曝露は、2820時間*ng/mLであった。クリアランス(CL)及び分布容積(V_d)は、それぞれ、32.5mL/分/kg及び0.455L/kgであった。平均で、注入されたDPI-4452用量の8.89%は、8時間にわたり変化なく尿から回収された。

【0836】

(実施例32)

健康なイヌにおける薬物動態特徴付け

単回静脈内(i.v.)用量後のDPI-4452の薬物動態を、健康なイヌにおいて調査した。DPI-4452を、雄ビーグル犬に、i.v.経路によって0.1及び0.8mg/kgにおいて投与した。投薬後に収集された血漿及び尿試料を、LC-HRMS(高解像度質量分析とカップリングした液体クロマトグラフィー)アッセイ法を使用して分析した。濃度値を、薬物動態計算のために使用した。

【0837】

DPI-4452を、0.1及び0.8mg/kgでの投薬のために、それぞれ、0.05及び0.4mg/mLの最終濃度において0.1M HEPES pH7.0中に製剤化した。雄ビーグル犬(1用量レベル当たり3頭の動物;概して、体重8.9～12.4kg)に、2mL/kg投薬容積において、静脈内(ボーラス)投与した。5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、24時間において、血液試料をK_2EDTA管に収集し、尿を投薬後24時間にわたり収集した。血液試料を、湿らせた氷上で維持し、その後、試料採取後60分以内の遠心分離によって血漿を分離した。血漿試料をプラスチック管に移し、凍結し、分析まで-80℃において保存した

。

【０８３８】

血漿及び尿試料を、DPI-4501を内部標準として使用して、固相抽出後にLC-HRMSによって分析した。クロマトグラフィー分離を、Waters Acquity HSS T3 C18 2.1×50mm、1.8μmカラムにおいて行った。検出を、Sciex API6600 TOF質量分析計において達成した。定量の下限は、尿及び血漿において2.00ng/mLであった。

【０８３９】

血漿濃度データのNCA薬物動態分析を、Phoenix WinNonlin 6.3ソフトウェアを使用して行った。すべての動物について、名目上の用量を使用した。ログ濃度-時間曲線の終末直線部分の最小二乗回帰分析によって、終末相半減期($T_{1/2}$)を計算した。血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)を、増加する値について線形台形ルール、及び最後の測定可能な濃度までの減少する値についてログ台形ルールにより決定した。

【０８４０】

結果:

DPI-4452血漿濃度は、0.1及び0.8mg/kgでのi.v.投与後、それぞれ、2時間及び4時間まで定量可能であった。

【０８４１】

0.1mg/kgでの静脈内投与後にC_{max}及びAUC_{inf}によって測定された全身曝露は、377ng/mL及び133時間*ng/mLであった。

【０８４２】

0.8mg/kgでの静脈内投与後にC_{max}及びAUC_{inf}によって測定された全身曝露は、4430ng/mL及び1760時間*ng/mLであった。

【０８４３】

0.1mg/kgにおけるi.v.投与後、DPI-4452は、低い動物間変動性を示した。クリアランスは12.7mL/分/kgであり、分布容積は0.26L/kgであり、終末半減期($T_{1/2}$)は0.38時間であった。

【０８４４】

0.8mg/kgにおけるi.v.投与後、DPI-4452は、低い動物間変動性を示した。クリアランスは7.6mL/分/kgであり、分布容積は0.19L/kgであり、終末半減期($T_{1/2}$)は0.48時間であった。

【０８４５】

0.1mg/kgの用量レベルにおける静脈内投与後に尿中に排出された、変化していないDPI-4452の平均量は、26.8ng/mLであり、変化しないまま排出された用量の0.29%に対応した。これは、34.4μL/分/kgの腎クリアランスの見積もりをもたらす。

【０８４６】

0.8mg/kgの用量レベルにおける静脈内投与後に尿中に排出された、変化していないDPI-4452の平均量は、191ng/mLであり、変化しないまま排出された用量の0.14%に対応した。これは、11.4μL/分/kgの腎クリアランスの見積もりをもたらす。

【０８４７】

(実施例33)

ヒト曝露及びPKパラメーターのアロメトリー及び予測

入手可能なマウス及びイヌPKデータに基づいて、DPI-4452についてのヒトPKパラメーター(CL、V_d及び$T_{1/2}$)を、アロメトリーによって予測した(Zou Pら、AAPS Journal、14:262～281頁(2012))。動物研究において決定された多様なCL、V_d及び$T_{1/2}$から、各種についての最高及び最低値を保持し、すべての組合せについてアロメトリーを行って、各予測されるヒトPKパラメーターについての範囲を得た。以下の予測されるヒトPKパラメーターを得た:クリアランス(CL)3.57～13.0mL/分/kg;分布容積(V_d)189～455mL/kg;終末半減期($T_{1/2}$)0.17～1.47時間。

【０８４８】

250μgの単回静脈内用量後の、投薬後5分でのヒトにおけるDPI-4452の血漿濃度(i.

v.投薬後の実際的なC_{max}値)であるC_{5min}の値を見積もるために、オープンソースソフトウェアPK Toolによりヒト PKプロファイルのシミュレーションを行った。欠けている入力パラメーターは、以下の通り取り扱った。血液:血漿濃度比について、1.0及び0.8の頻繁なデフォルト値は、出力に差を生じないと考えられ、差を生じないことが見出されたので、それは1.0のまま残された。血漿タンパク質結合:最も高いC_{5min}値を見積もるために、1の遊離分画f_{up}を考慮した。

【０８４９】

以下の予測される最大ヒト濃度を得た:２５０μｇの静脈内用量後の7.91～19.0ng/mL;５００μｇの静脈内用量後の15.8～38.0ng/mLのC_{5min}(２５０～５００μｇの間の用量直線性を仮定して)。

【０８５０】

(実施例34)

HT-29(CRC)及びSK-RC-52(ccRCC)ヒトがん細胞株異種移植片マウスモデルにおける^{225}Ac-DPI-4452のin vivo有効性

ヒト結腸直腸がん細胞株HT-29を、10%FBS+1%ペニシリン/ストレプトマイシンを補充した改変マッコイ5a培地中において培養し、ヒト明細胞性腎がん細胞株SK-RC-52を、10%FBS+1%ペニシリン/ストレプトマイシンを補充したRPMI-1640 GlutaMax-I中において培養した。

【０８５１】

細胞2×10^6個を、PBS及びマトリゲル(1:1)１００μL中に懸濁し、麻酔した雌の免疫不全NMRIヌードマウスの頸部の皮下に埋め込んだ。腫瘍容積(0.52×(長さ×幅^2))及び動物体重を毎週2回、処置開始後42日までモニターした。予め規定された研究エンドポイント又は人道的なエンドポイントにおいて頸椎脱臼により動物を人道的に安楽死させた。

【０８５２】

動物を、腫瘍容積及び体重に基づいて等しい群にランダム化した。140～180mm^{3}の平均群腫瘍容積において処置を開始し、尾部静脈に１００μLの投薬容積において静脈内投与した。

【０８５３】

処置群は、HT-29について群当たり10匹のマウスからなり、SK-RC-52について群当たり7匹のマウスからなった。両方のモデルについて、処置群は、A)媒体、B)^{225}Ac-DPI-4452 15kBq、C)^{225}Ac-DPI-4452 45kBq、又はD)^{225}Ac-DPI-4452 135kBqのいずれかの1日目の単回投与を受容した。5匹のマウスの衛星群(群E)は、^{225}Ac-DPI-4452 15kBqの1日目の単回投与を受容し、投与後4時間の腫瘍、腎臓、胃、小腸及び結腸において、自動化ガンマカウンター(Hidex Automatic Gamma Counter)にて永続平衡到達後60秒間、放射活性取り込み(注入された用量/組織グラムの%として)を評価した。

【０８５４】

両方のモデルについて、研究 -1日目、14日目及び研究の終わりに群A～Dのすべての動物について血液学のための血液試料採取を行った。各マウスを制限し、舌下又は頸部静脈からEDTA管へ２００μLの血液を得、試料採取日に、マウス設定のProCyte Dx Hematology Analyzerにおいて分析した。

【０８５５】

加えて、研究14日目の両方のモデルについて、血液学分析からの過剰の血液を遠心分離し、血漿を得た(EDTA管中において4℃にて2000gで10分間の遠心分離)。KONELAB PRIME 30i器具(Thermo Fisher Scientific社)を使用して、血漿を、クレアチニン及び尿素濃度について分析した。

【０８５６】

^{225}Ac-DPI-4452でのすべての処置は、両方のモデルにおいて十分に忍容性があった。赤血球及び血小板レベルに対する治療の目立った効果は観察されなかった。白血球(WBC

)、リンパ球及び好中球は、研究14日目のSK-RC-52モデルについて処置開始後に一過性のレベルの増加を示したが、HT-29モデルについては示されなかった。両方の腫瘍モデルについて、クレアチニン値は、ビヒクルを投与した動物と比較した場合、^{225}Ac-DPI-4452(135kBq)を投薬した動物についてわずかに上昇した。処置群間で尿素レベルにおける差は、両方の腫瘍モデルについて観察されなかった。

【０８５７】

HT-29モデルについて、^{225}Ac-DPI-4452 45kBq又は^{225}Ac-DPI-4452 135kBqにより処置した動物は、研究14日目に、ビヒクル対照群と比較して有意により低い腫瘍容積を有した(p〈0.05、通常の一元配置分散分析、ダネットを使用して多重比較について補正した)。SK-RC-52モデルについて、すべての処置群は、研究14日目に、ビヒクルと比較して有意により低い腫瘍容積を有した(p〈0.001、通常の一元配置分散分析、ダネットを使用して多重比較について補正した)。

【０８５８】

研究14及び25日目の両方のモデルにおける処置群間の比較は、^{225}Ac-DPI-4452 45kBq又は^{225}Ac-DPI-4452 135kBqにより処置した動物が、^{225}Ac-DPI-4452 15kBqにより処置した動物と比較して、有意により低い腫瘍容積を有した(一元配置分散分析、チューキーを使用して多重比較について補正した)ことを示した。

【０８５９】

衛星群動物において、^{225}Ac-DPI-4452(15kBq)の投薬4時間後の腫瘍取り込みは、HT-29腫瘍モデル(11.3±1.3%ID/g)と比較して、SK-RC-52腫瘍モデルにおいてほぼ4倍高かった(39.1±1.6%ID/g)。腎臓取り込みは、HT-29及びSK-RC-52モデルの^{225}Ac-DPI-4452(15kBq)について、それぞれ、7.9±1.3及び4.9±0.2%ID/gであった。結腸、小腸及び胃は、両方のモデルにおいて1.1%ID/g未満の取り込みを示した。

【０８６０】

結果を図46～図53に示す。

【０８６１】

本明細書において列挙される各及び任意の参考文献の開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【図面】

【図１Ａ】

炭酸脱水酵素 9(CAIX)、ヒト(homo sapiens)、UniProtKB-Q16790(CAH9_HUMAN)

MAPLCPSPWLPLLIPAPAPGLTVQLLLSLLLLVPVHPQRLPRMQEDSPLGGGSSGEDDPL
GEEDLPSEEDSPREEDPPGEEDLPGEEDLPGEEDLPEVKPKSEEEGSLKLEDLPTVEAPG
DPQEPQNNAHRDKEGDDQSHWRYGGDPPWPRVSPACAGRFQSPVDIRPQLAAFCPALRPL
ELLGFQLPPLPELRLRNNGHSVQLTLPPGLEMALGPGREYRALQLHLHWGAAGRPGSEHT
VEGHRFPAEIHVVHLSTAFARVDEALGRPGGLAVLAAFLEEGPEENSAYEQLLSRLEEIA
EEGSETQVPGLDISALLPSDFSRYFQYEGSLTTPPCAQGVIWTVFNQTVMLSAKQLHTLS
DTLWGPGDSRLQLNFRATQPLNGRVIEASFPAGVDSSPRAAEPVQLNSCLAAGDILALVF
GLLFAVTSVAFLVQMRRQHRRGTKGGVSYRPAEVAETGA

(配列番号 4)

炭酸脱水酵素 4(CAIV)、ヒト、UniProtKB-P22748(CAH4_HUMAN):

MRMLLALLALSAARPSASASESHWCYEVQAESSNYPCLVPVKWGGNCQKDRQSPINIVTTK
AKVDKKLGRFFFSGYDKKQTWTVQNNGHSVMMLLENKASISGGGLPAPYQAKQLHLHWSD
LPYKGSEHSLDGEHFAMEMHIVHEKEKGTSRNVKEAQDPEDEIAVLAFLVEAGTQVNEGF
QPLVEALSNIPKPEMSTTMAESSLLDLLPKEEKLRHYFRYLGSLTTPTCDEKVVWTVFRE
PIQLHREQILAFSQKLYYDKEQTVSMKDNVRPLQQLGQRTVIKSGAPGRPLPWALPALLG
PMLACLLAGFLR

(配列番号 5)

Figure 1

【図１Ｂ】

炭酸脱水酵素 12(CAXII)、ヒト、UniProtKB-O43570(CAH12_HUMAN):

MPRRSLHAAAVLLLVILKEQPSSPAFVNGSKWTYFGPDGENSWSKKYPSCGGLLQSPIDL
HSDILQYDASLTPLEFQGYNLSANKQFLLTNNGHSVKLNLPSDMHIQGLQSRYSATQLHL
HWGNPNDPHGSEHTVSGQHFAAELHIVHYNSDLYPDASTASNKSEGLAVLAVLIEMGSFN
PSYDKIFSHLQHVKYKGQEAFVPGFNIEELLPERTAEYYRYRGSLTTPPCNPTVLWTVFR
NPVQISQEQLLALETALYCTHMDDPSPREMINNFRQVQKFDERLVYTSFSQVQVCTAAGL
SLGIILSLALAGILGICIVVVVSIWLFRRKSIKKGDNKGVIYKPATKMETEAHA

(配列番号 6)

炭酸脱水酵素 14(CAXIV)、ヒト、UniProtKB-Q9ULX7(CAH14_HUMAN):

MLFSALLLEVIWILAADGGQHWTYEGPHGQDHWPASYPECGNNAQSPIDIQTDSVTFDPD
LPALQPHGYDQPGTEPLDLHNNGHTVQLSLPSTLYLGGLFRKYVAAQLHLHWGQKGSPGG
SEHQINSEATFAELHIVHYDSDSYDSLSEAAERPQGLAVLGILIEVGETKNIAYEHILSH
LHEVRHKDQKTSVPPFNLRELLPKQLGQYFRYNGSLTTPPCYQSVLWTVFYRRSQISMEQ
LEKLQGTLFSTEEEPSKLLVQNYRALQPLNQRMVFASFIQAGSSYTTGEMLSLGVGILVG
CLCLLLAVYFIARKIRKKRLENRKSVVFTSAQATTEA

(配列番号 7)

Figure 1 (continued)

【図１Ｃ】

マウス炭酸脱水酵素 9(CAIX Mouse)、マウス(Mus musculus)、UniProtKB-Q8VHB5(CAH9_MOUSE):

MAPLCPSPWLPLLIPAPSLGPGVQLLLLILPLLVPVHPQSLSRIQGTPGLGGDSSGEDDQL
DEENLPSEEDPHGEEDPGEEDPPGEEDPPGEEDPSGMKTEPGKEDSLKLEDLPTVEAPR
DTPGSQNNAHRHNKGDDHSHNRYGGDPPWPQVSPACAGRFQSPVDIRPQLAALSPALPPL
ELLGFELPPLPELRLRNNGHTVQLTLPPGLEMALGPGREYRALQLHLHWGAAGRPGSEHT
VDGHRFPAEIHVVHISTAFAKVEEALGRPGGLAVLAAFLQEGPEENSAYEQLLSHLEEIT
EEDSETWVPGLDVSALLPSDLSRYFRYEGSLTTPPCAQGVIWTVFNQTVRLSAKQLHTLS
GSLWGPDDSRLQLNFRATQPLNGRIIEASFPAQVESSPRSFEPVHLNSCLGAGDILAVVF
GLLFAVTSIAPIVQMRKQGRLRNGTKGNVSYHPAEVTETVA

(配列番号 8)

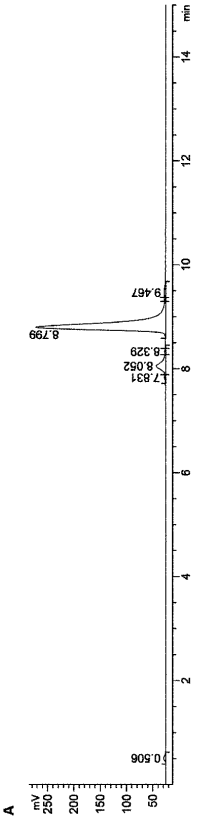
マウス炭酸脱水酵素 9(CAIX Mouse)、マウス(Mus musculus)、UniProtKB-Q8VHB5(CAH9_MOUSE):

MASLGPSPWAPLSTPAPTAQLLLFLLLQVSAQPQGLSGMQGEPSLGDSSSGEDELGVDVL
PSEEDAPEEADPPDGEDPPEVNSEDRMEESLGLEDLSTPEAPEHSQGSHGDEKGGGHSHW
SYGGTLLWPQVSPACAGRPQSPVDIRLERTAPCRTLQPLELLGYELQPLPELSLSNNGHT
VQLTLPPGLKMALGPQGEYRALQLHLHWGTSDHPGSEHTVNGHRFPAEIHVVHLSTAFSE
LHEALGRPGGLAVLAAFLQESPEENSAYEQLLSHLEEISEEGSKIEIPGLDVSALLPSDL
SRYYRYEGSLTTPPCSQGVIWTVFNETVKLSAKQLHTLSVSLWGPRDSRLQLNFRATQPL
NGRTIEASFPAAEDSSPEPVHVNSCFTAGDILALVFGLLFAVTSIAFLLQLRRQHRHRSG
TKDRVSYSPAEMTETGA

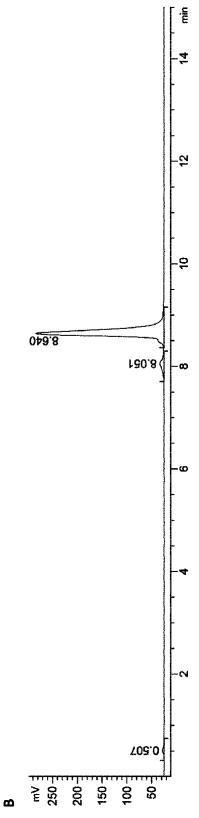
(配列番号 9)

Figure 1 (continued)

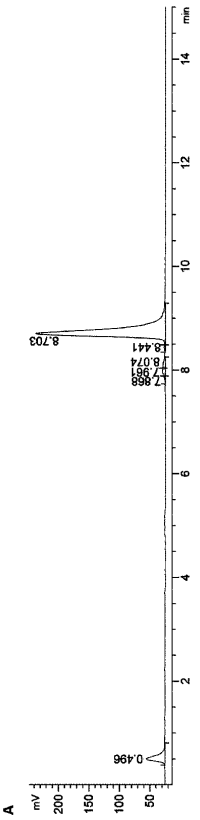
【図２Ａ】



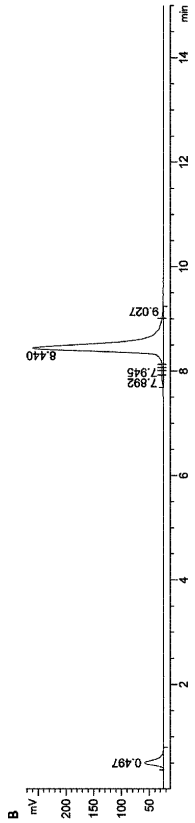
【図２Ｂ】



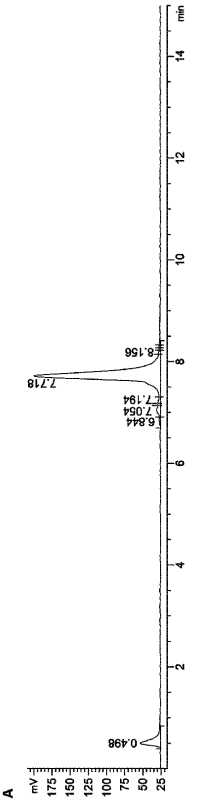
【図３Ａ】



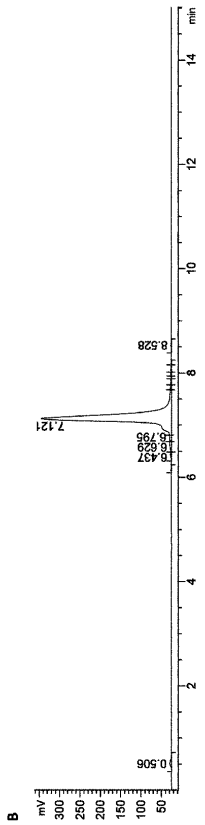
【図３Ｂ】



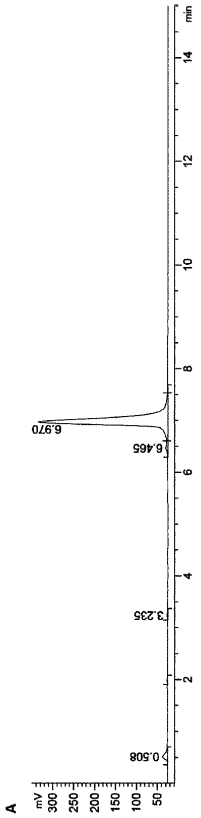
【図４Ａ】



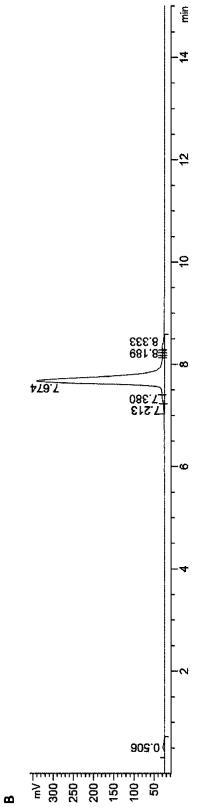
【図４Ｂ】



【図５Ａ】



【図５Ｂ】



【図６】

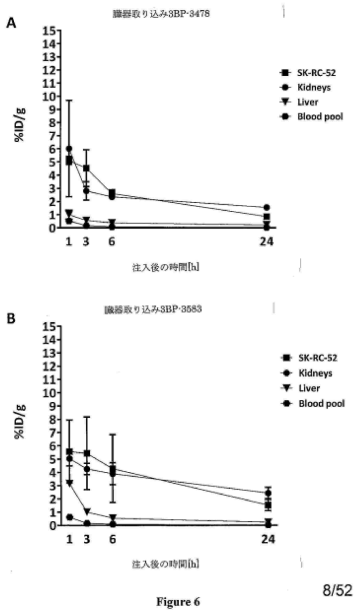


Figure 6

【図７】

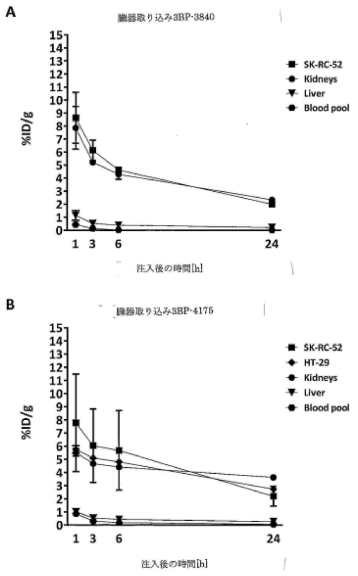


Figure 7

【図８】

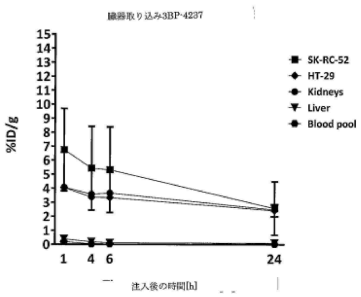


Figure 8

【図９】

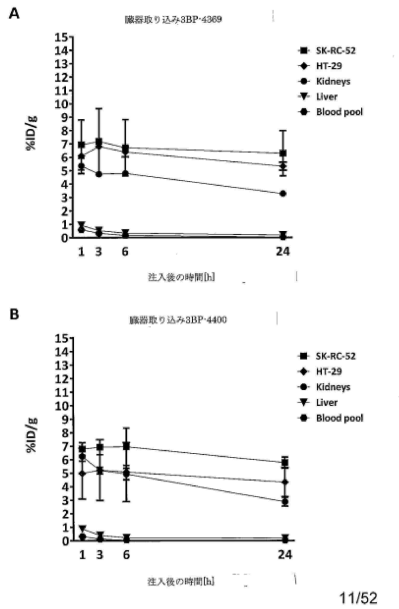


Figure 9

【図１０】

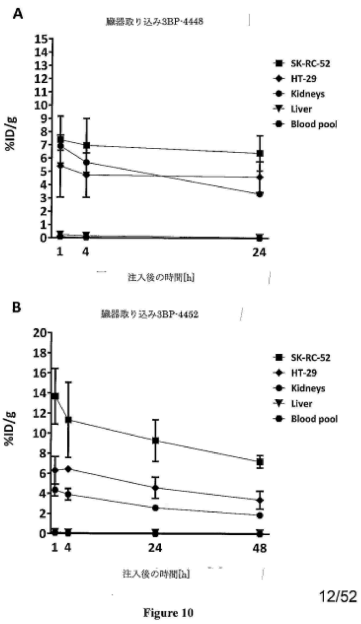


Figure 10

【図１１】

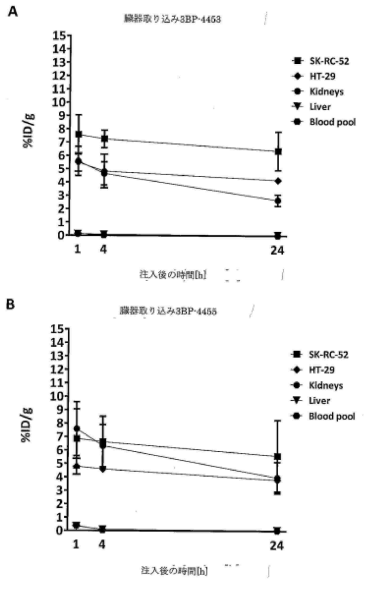


Figure 11

【図１２】

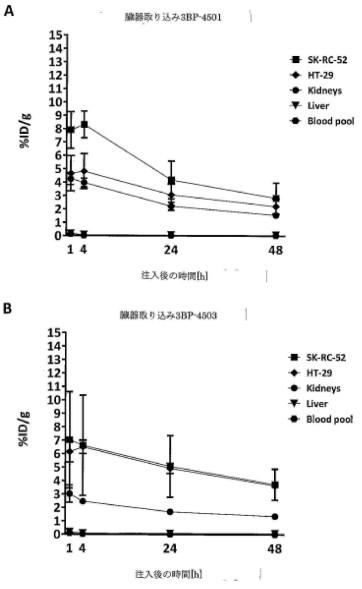


Figure 12

【図１３】

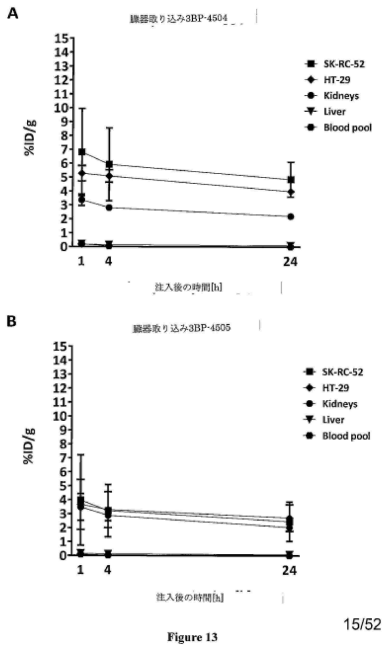


Figure 13

15/52

【図１４】

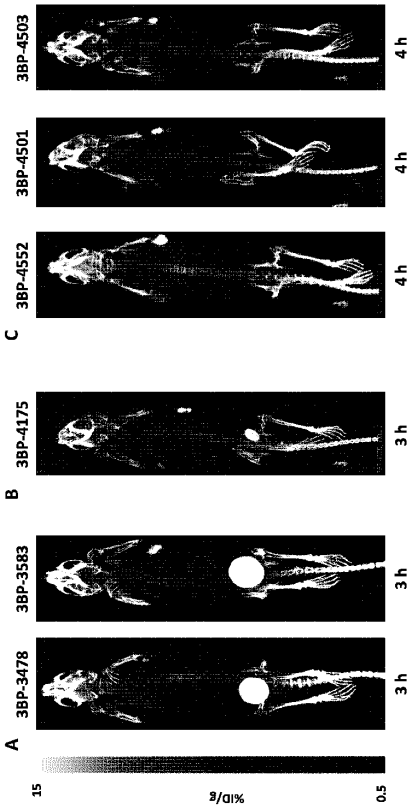


Figure 14

【図１５】

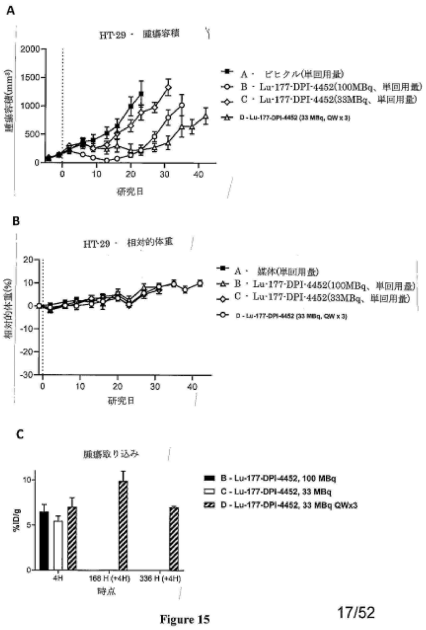


Figure 15

17/52

【図１６】

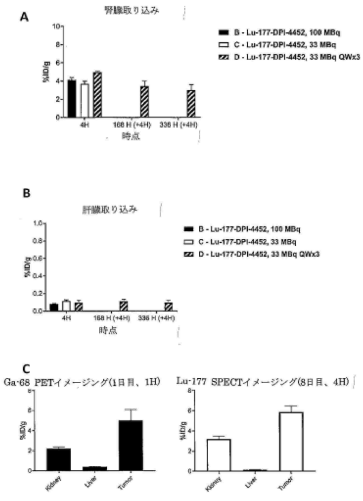


Figure 16

【図１７】

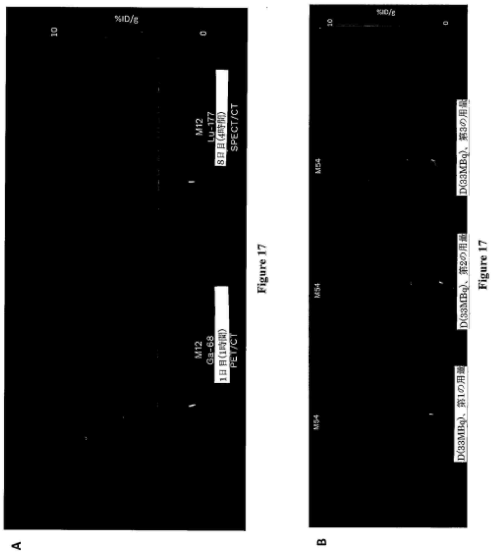


Figure 17

Figure 17

【図１８】

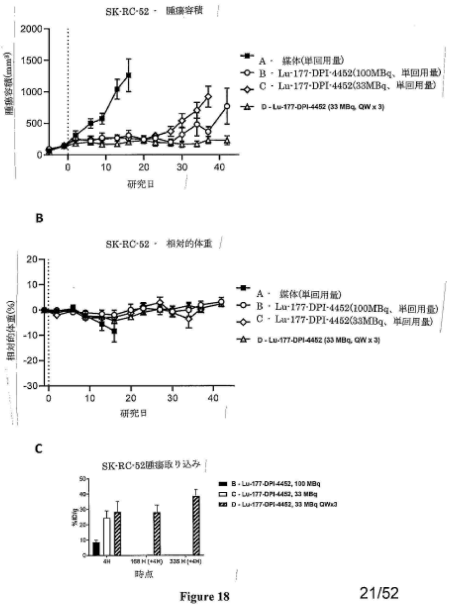


Figure 18

21/52

【図１９】

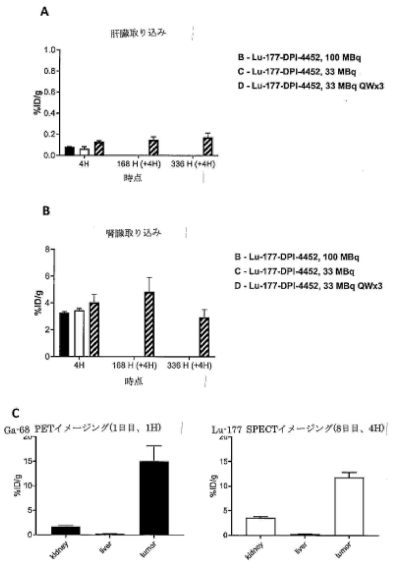


Figure 19

22/52

【図２０】

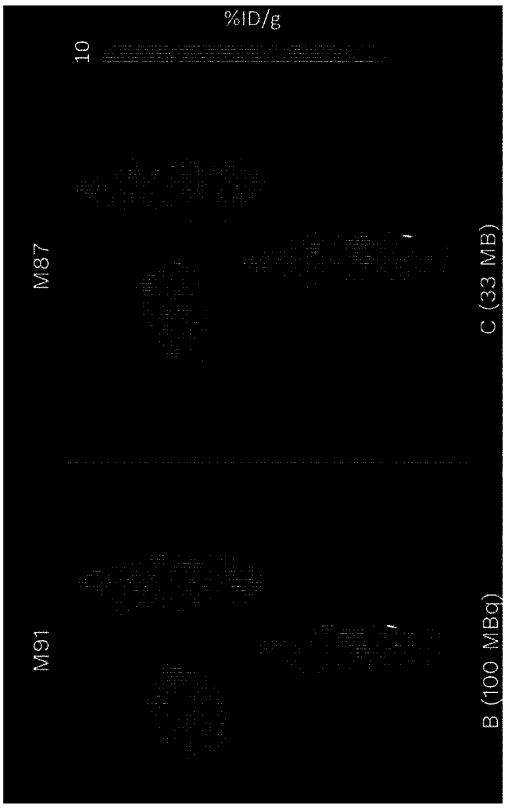


Figure 20

【図２１】

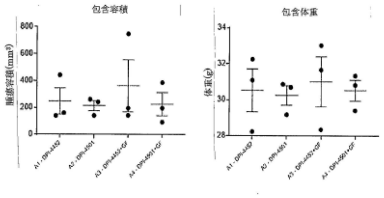


Figure 21

【図２２】

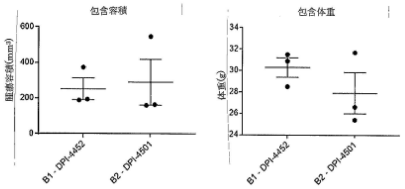


Figure 22

【図２３】



Figure 23

【図２４】

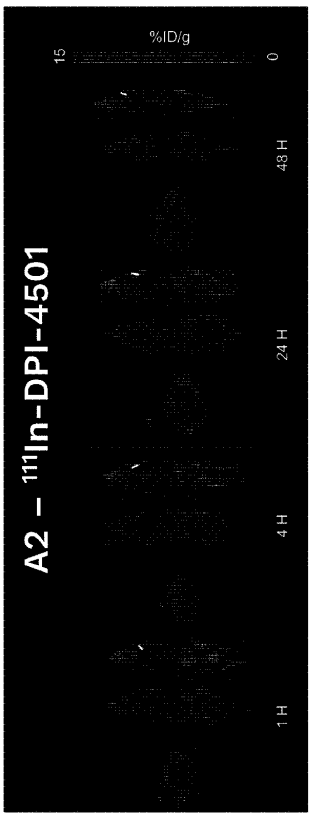


Figure 24

【図２５】

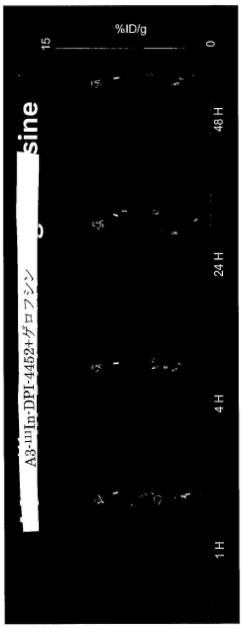


Figure 25

【図２６】

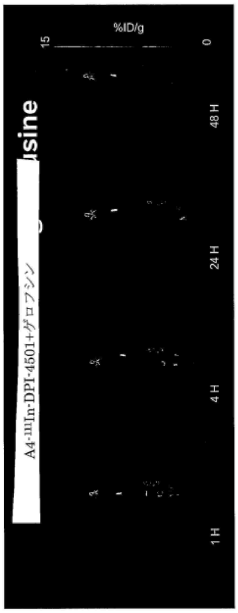


Figure 26

【図２７】

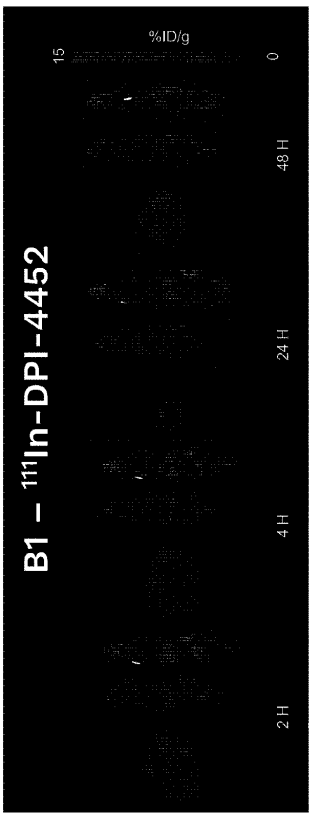


Figure 27

【図２８】

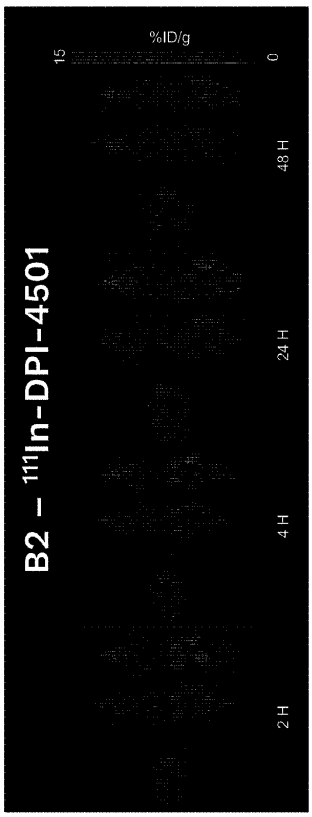


Figure 28

【図２９】

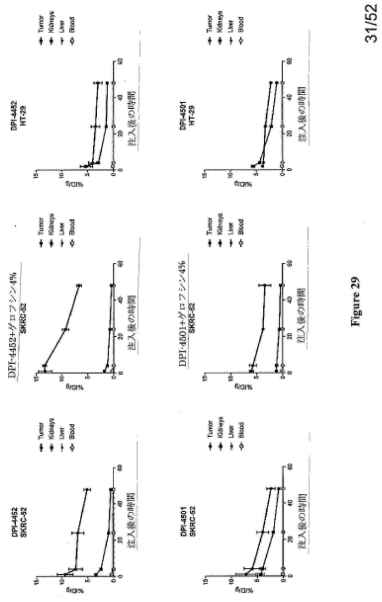


Figure 29

【図３０】

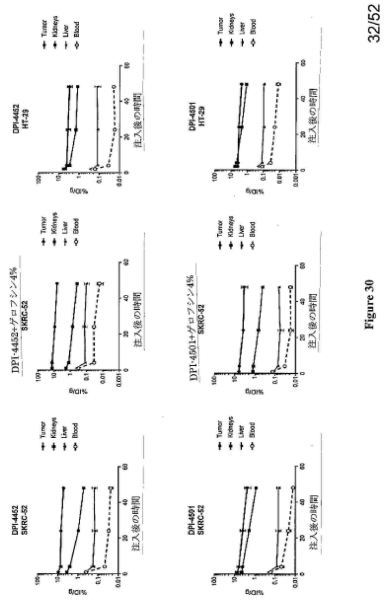


Figure 30

【図３１】

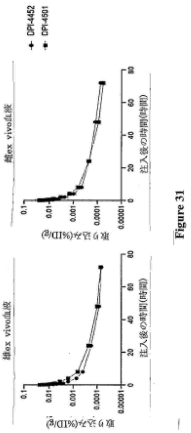


Figure 31

【図３２】

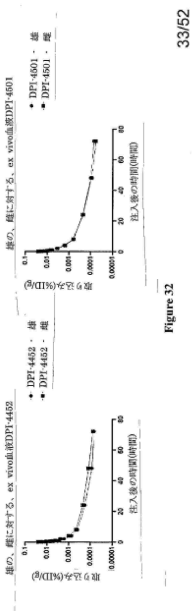


Figure 32

【図３３】

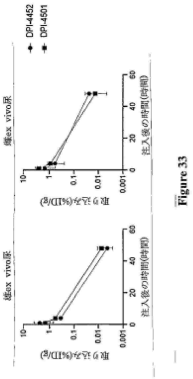


Figure 33

【図３４】

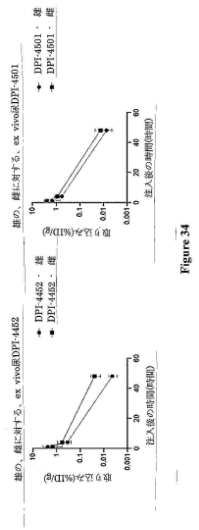


Figure 34

【図３５】

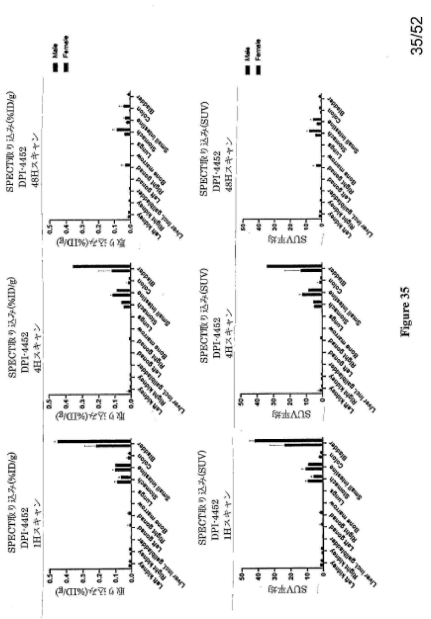


Figure 35

35/52

【図３６】

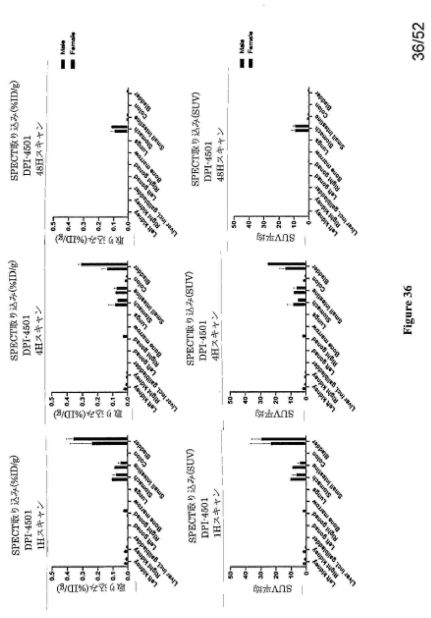


Figure 36

36/52

【図３７】

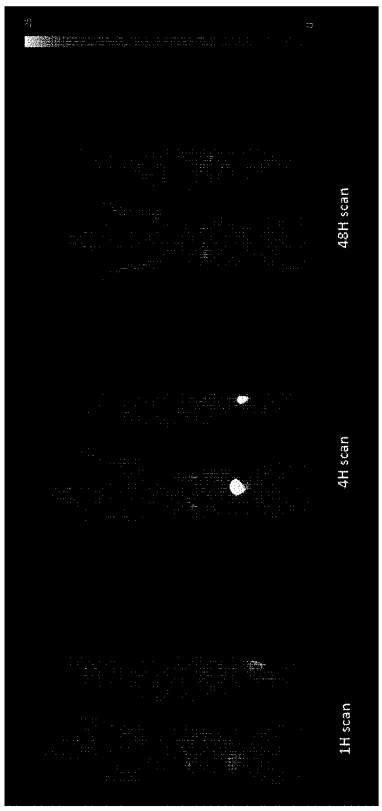


Figure 37

【図３８】

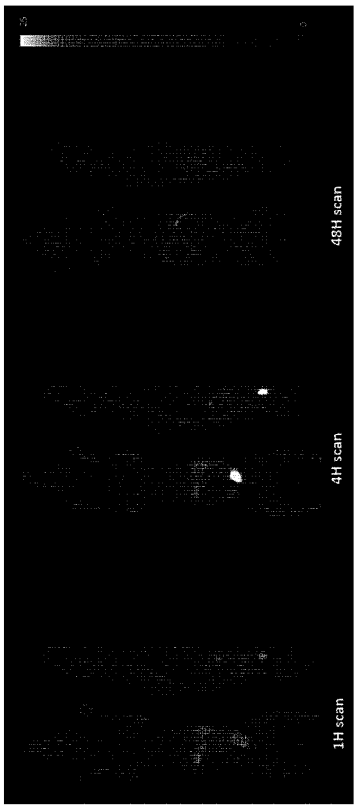


Figure 38

【図３９】

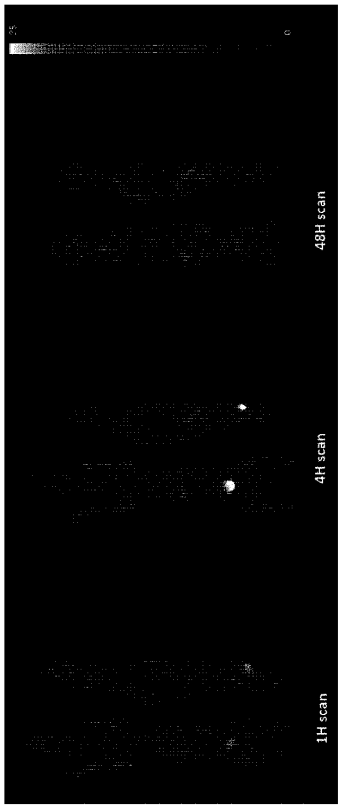


Figure 39

【図４０】

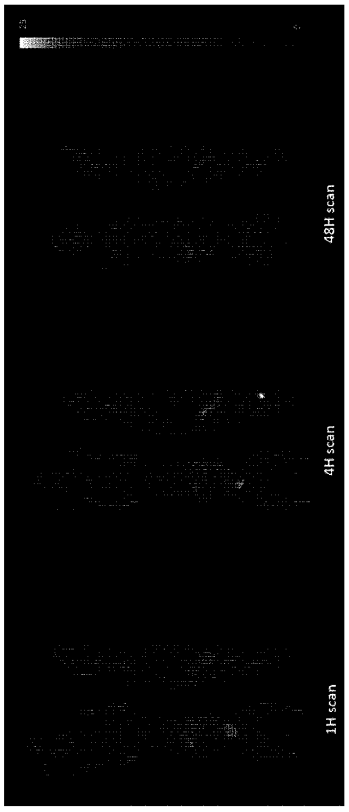


Figure 40

【図４１】

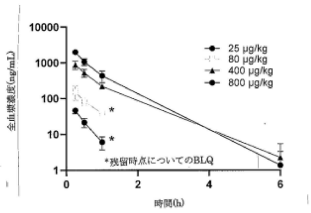


Figure 41

【図４２】

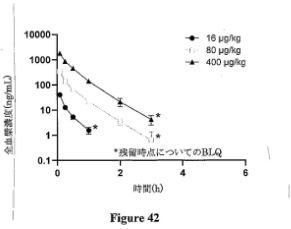


Figure 42

【図４３】

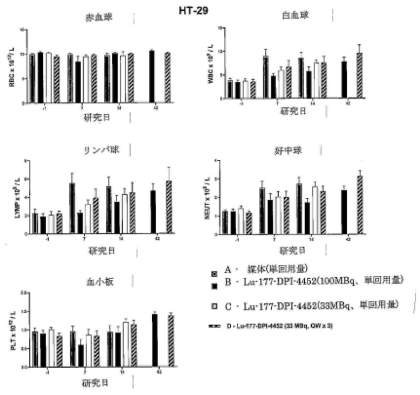


Figure 43

【図４４】

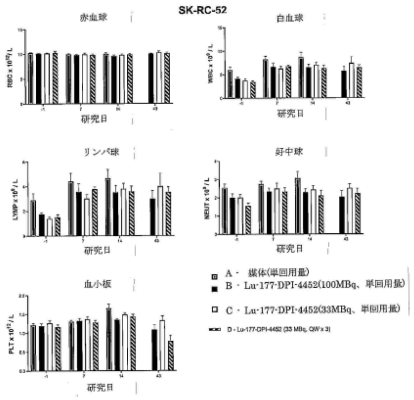


Figure 44

【図４５】

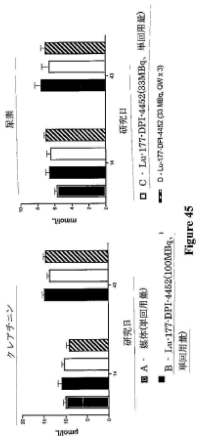


Figure 45

【図４６】

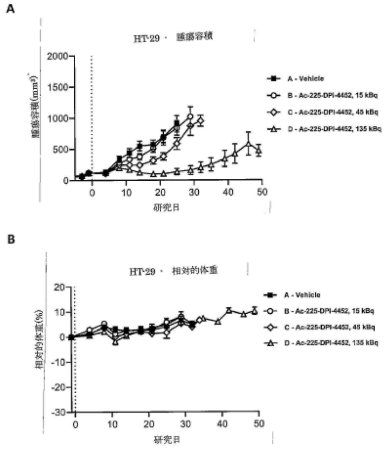


Figure 46

【図４７】

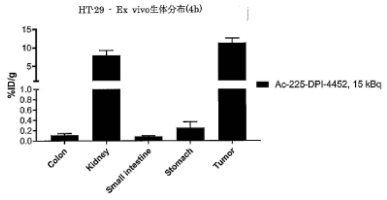


Figure 47

【図４８】

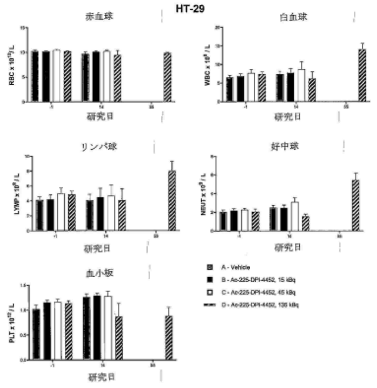


Figure 48

【図４９】

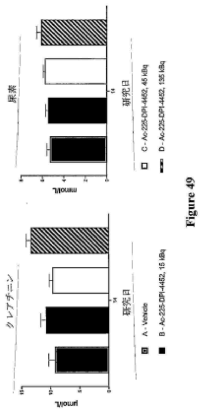


Figure 49

【図５０】

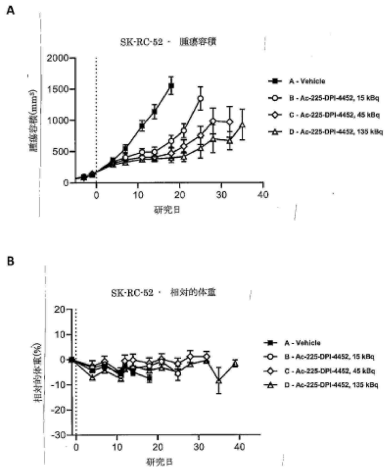


Figure 50

【図５１】

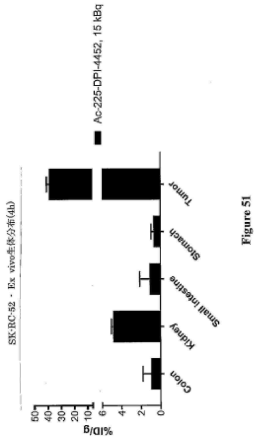


Figure 51

【図５２】

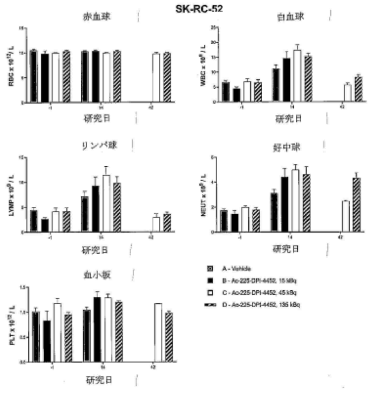


Figure 52

A

【図５３】

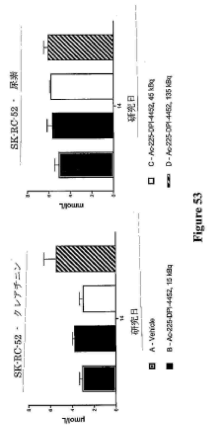


Figure 53

【配列表】

20255034510000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/086632

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K7/06 C07K7/08 A61K47/64 A61K38/10
ADD.

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)
C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/148525 A1 (BICYCLETX LTD [GB]) 23 July 2020 (2020-07-23) the whole document	1-125, 129-166
X	WO 2020/084305 A1 (BICYCLETX LTD [GB]) 30 April 2020 (2020-04-30) cited in the application the whole document	1-125, 129-166

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier 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	Date of mailing of the international search report
27 March 2023	03/04/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Cervigni, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/086632

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LAU JOSEPH ET AL: "Past, Present, and Future: Development of Theranostic Agents Targeting Carbonic Anhydrase IX", THERANOSTICS, vol. 7, no. 17, 1 January 2017 (2017-01-01), pages 4322-4339, XP055810548, AU ISSN: 1838-7640, DOI: 10.7150/thno.21848 the whole document page 4329	1-125, 129-166
X	SIEGERT TIMOTHY R. ET AL: "Analysis of Loops that Mediate Protein-Protein Interactions and Translation into Submicromolar Inhibitors", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 138, no. 39, 5 October 2016 (2016-10-05), pages 12876-12884, XP055955468, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/jacs.6b05656 the whole document table 1	1-125, 129-166
X	WO 2013/172954 A1 (RA PHARMACEUTICALS INC [US]) 21 November 2013 (2013-11-21) the whole document table 4	1-125, 129-166
X	WO 2017/181061 A1 (RA PHARMACEUTICALS INC [US]) 19 October 2017 (2017-10-19) the whole document	1-125, 129-166
X	WO 2019/030298 A1 (ALMIRALL SA [ES]) 14 February 2019 (2019-02-14) the whole document	1-125, 129-166
A	WO 2021/005131 A1 (3B PHARMACEUTICALS GMBH [DE]) 14 January 2021 (2021-01-14) the whole document	1-125, 129-166

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2022/086632

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/086632

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020148525 A1	23-07-2020	CN 113383007 A	10-09-2021
		EP 3911665 A1	24-11-2021
		JP 2022518695 A	16-03-2022
		US 2022088118 A1	24-03-2022
		WO 2020148525 A1	23-07-2020
WO 2020084305 A1	30-04-2020	CN 112955459 A	11-06-2021
		EP 3870597 A1	01-09-2021
		JP 2022512779 A	07-02-2022
		US 2020131228 A1	30-04-2020
		US 2021147484 A1	20-05-2021
		WO 2020084305 A1	30-04-2020
WO 2013172954 A1	21-11-2013	CA 2873511 A1	21-11-2013
		EP 2850095 A1	25-03-2015
		ES 2755104 T3	21-04-2020
		US 2015166606 A1	18-06-2015
		US 2016083430 A1	24-03-2016
		US 2017189470 A1	06-07-2017
		US 2018256672 A1	13-09-2018
		WO 2013172954 A1	21-11-2013
WO 2017181061 A1	19-10-2017	EP 3442991 A1	20-02-2019
		US 2019119358 A1	25-04-2019
		WO 2017181061 A1	19-10-2017
WO 2019030298 A1	14-02-2019	AR 113100 A1	29-01-2020
		AU 2018314833 A1	02-01-2020
		BR 112019026306 A2	14-07-2020
		CA 3066698 A1	14-02-2019
		CL 2020000305 A1	26-06-2020
		CN 110997695 A	10-04-2020
		CO 2020000617 A2	05-05-2020
		CR 20200056 A	16-03-2020
		DO P2020000017 A	28-02-2020
		EA 202090432 A1	08-06-2020
		EC SP20008530 A	29-05-2020
		EP 3665182 A1	17-06-2020
		IL 272467 A	31-03-2020
		JP 2020530022 A	15-10-2020
		KR 20200035269 A	02-04-2020
		MA 49828 A	17-06-2020
		PE 20211460 A1	05-08-2021
		PH 12019502852 A1	28-09-2020
		SG 11201913161W A	30-01-2020
		TW 201919682 A	01-06-2019
		US 2020255478 A1	13-08-2020
		WO 2019030298 A1	14-02-2019
WO 2021005131 A1	14-01-2021	AU 2020309161 A1	27-01-2022
		BR 112022000144 A2	22-02-2022
		CA 3145872 A1	14-01-2021
		CL 2022000016 A1	19-08-2022
		CN 114341158 A	12-04-2022
		EP 3997104 A1	18-05-2022
		IL 289673 A	01-03-2022
		JP 2022541752 A	27-09-2022
		KR 20220032078 A	15-03-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/086632

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2022315554 A1	06-10-2022
		WO 2021005131 A1	14-01-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	ＦＩ	テーマコード（参考）
	Ａ６１Ｋ　51/08　１００	

(32)優先日　令和4年3月18日(2022.3.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　PCT/EP2022/057840
(32)優先日　令和4年3月24日(2022.3.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　PCT/EP2022/067424
(32)優先日　令和4年6月24日(2022.6.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　PCT/EP2022/079606
(32)優先日　令和4年10月24日(2022.10.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　PCT/EP2022/081674
(32)優先日　令和4年11月11日(2022.11.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

ドイツ・１２５２４・ベルリン・モーンヴェーク・５
(72)発明者　マティーアス・パシュケ
ドイツ・１２１６３・ベルリン・オーピッツシュトラーセ・３
(72)発明者　ディルク・ツボラルスキ
ドイツ・１０８２７・ベルリン・グッコーシュトラーセ・７
(72)発明者　エバーハルト・シュナイダー
ドイツ・１４５５２・ミッヒェルドルフ・オーテー・ヴィルデンブルッフ・クーナースドルファー・シュトラーセ・１４
(72)発明者　クリスティアン・ハーゼ
ドイツ・１０４０９・ベルリン・エーリッヒ－ヴァイナート－シュトラーセ・１３６
(72)発明者　ヤン・ウンゲヴィス
ドイツ・１２３５５・ベルリン・ローデレンダーヴェーク・４６
(72)発明者　アンネ・ブレーデンベック
ドイツ・１３１８７・ベルリン・カヴァーリアーシュトラーセ・２０
(72)発明者　クリスティアーネ・スマーリング
ドイツ・１２２０５・ベルリン・カデッテンヴェーク・５２
(72)発明者　ウルリヒ・ライネケ

ドイツ・１４１９３・ベルリン・ローゼンシュタインヴェーク・２５
(72)発明者　イーナ・ヴィルケニング
ドイツ・１２４５９・ベルリン・アン・デア・ヴールハイデ・２２８

Ｆターム（参考）　4C084　AA02 AA07 AA12 AA17 BA09 BA18 BA25 BA26 NA14 ZB261 ZB262 ZC201 ZC202
4C085　HH03 KA09 KA29 KB02 KB07 KB09 KB11 KB12 KB15 LL18
4H045　AA10 AA20 AA30 BA16 BA31 BA51 BA56 DA55 EA20 EA28 FA34 FA50 FA57 FA61 GA25