



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202340226 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：111148813

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 19 日

(51)Int. Cl.：

C07K7/64 (2006.01)

A61K38/12 (2006.01)

A61K47/64 (2017.01)

A61K51/08 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/12/17

世界智慧財產權組織

PCT/EP2021/086592

2022/02/25

世界智慧財產權組織

PCT/EP2022/054857

2022/03/18

世界智慧財產權組織

PCT/EP2022/057170

2022/03/24

世界智慧財產權組織

PCT/EP2022/057840

2022/06/24

世界智慧財產權組織

PCT/EP2022/067424

2022/10/24

世界智慧財產權組織

PCT/EP2022/079606

2022/11/11

世界智慧財產權組織

PCT/EP2022/081674

(71)申請人：德商 3 B 製藥有限公司 (德國) 3B PHARMACEUTICALS GMBH (DE)

德國

(72)發明人：歐斯特坎普 法蘭克 OSTERKAMP, FRANK (DE)；霍尼 艾琳 HOEHNE, AILEEN

(DE)；帕舒克 馬蒂亞斯 PASCHKE, MATTHIAS (DE)；博拉爾斯基 迪爾克

ZBORALSKI, DIRK (DE)；施耐德 艾伯哈德 SCHNEIDER, EBERHARD (DE)；

哈塞 克里斯蒂安 HAASE, CHRISTIAN (DE)；翁格威斯 揚 UNGEWISS, JAN

(DE)；布雷登貝克 安妮 BREDENBECK, ANNE (DE)；斯莫林 克里斯蒂安

SMERLING, CHRISTIANE (DE)；萊尼基 烏爾里希 REINEKE, ULRICH (DE)；

威爾肯寧 伊那 WILKENING, INA (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：166 項 圖式數：53 共 443 頁

(54)名稱

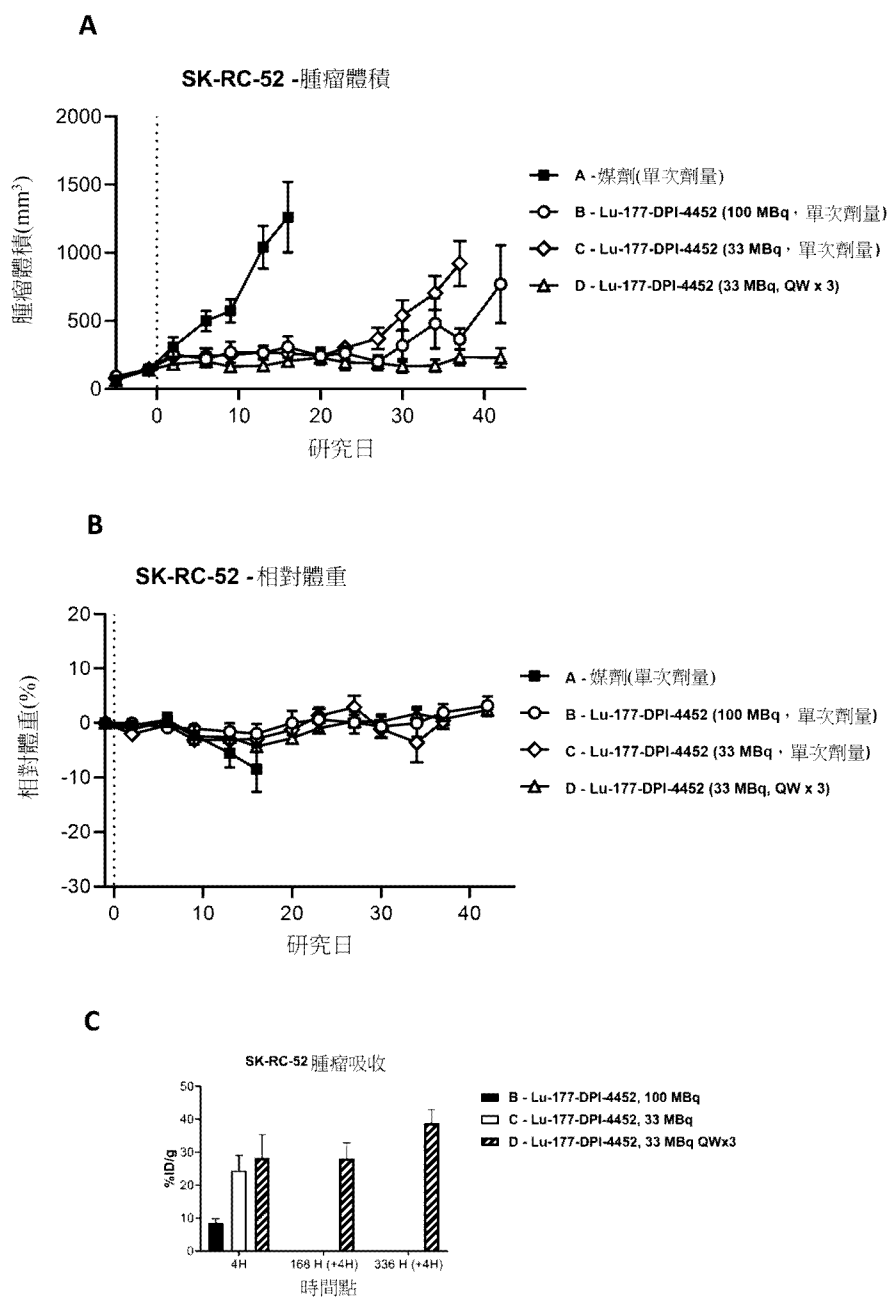
碳酸酐酶 IX 配位體

(57)摘要

本發明係關於一種化合物；肽；碳酸酐酶 IX (CAIX) 結合化合物；CAIX 結合肽；包含該化合物之組合物；包含該 CAIX 結合化合物之組合物；包含該肽之組合物；包含該 CAIX 肽之組合物；分別用於診斷疾病之方法中的該化合物、CAIX 結合化合物、該肽、該 CAIX 肽及該等組合物；分別用於治療疾病之方法中的該化合物、該 CAIX 結合化合物及該等組合物；分別用於診斷及治療疾病之方法中的該化合物、該 CAIX 結合化合物、該肽、該 CAIX 肽及該等組合物；分別用於將放射性核種遞送至 CAIX 表現組織之方法中的該化合物、該 CAIX 結合化合物、該肽、該 CAIX 肽及該等組合物；分別使用該化合物、該 CAIX 結合化合物、該肽、該 CAIX 肽及該等組合物診斷疾病之方法；分別使用該化合物、該 CAIX 結合化合物、該肽、該 CAIX 肽及該等組合物治療疾病之方法；分別使用該化合物、該 CAIX 結合化合物、該肽、該 CAIX 肽及該等組合物診斷及治療疾病之方法；分別使用該化合物、該 CAIX 結合化合物、該肽、該 CAIX 肽及該等組合物將放射性核種遞送至 CAIX 表現組織之方法。

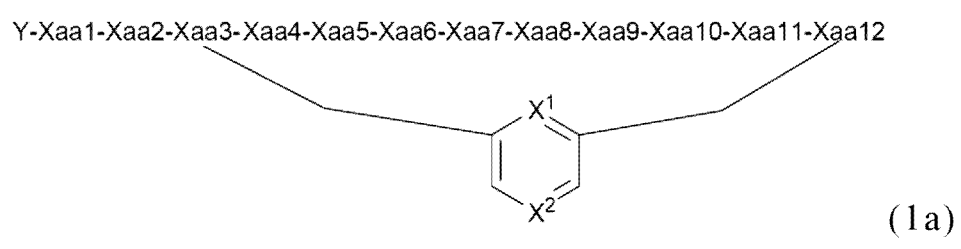
The present invention relates to a chemical compound; a peptide; a Carbonic Anhydrase IX (CAIX) binding compound; a CAIX binding peptide; a composition comprising the compound; a composition comprising the CAIX binding compound; a composition comprising the peptide; a composition comprising the CAIX peptide; the compound, CAIX binding compound, the peptide, the CAIX peptide and the compositions, respectively, for use in a method for the diagnosis of a disease; the compound, the CAIX binding compound and the compositions, respectively, for use in a method for the treatment of a disease; the compound, the CAIX binding compound, the peptide, the CAIX peptide and the compositions, respectively, for use in a method of diagnosis and treatment of a disease; the compound, the CAIX binding compound, the peptide, the CAIX peptide, and the compositions, respectively, for use in a method for delivering a radionuclide to a CAIX expressing tissue; a method for the diagnosis of a disease using the compound, the CAIX binding compound, the peptide, the CAIX peptide and the compositions, respectively; a method for the treatment of a disease using the compound, the CAIX binding compound, the peptide, the CAIX peptide and the compositions, respectively; a method for the diagnosis and treatment of a disease using the compound, the CAIX binding compound, the peptide, the CAIX peptide and the compositions, respectively; a method for the delivery of a radionuclide to a CAIX expressing tissue using the compound, the CAIX binding compound, the peptide, the CAIX peptide and the compositions, respectively.

指定代表圖：



【圖18】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

碳酸酐酶IX配位體

【英文發明名稱】

CARBONIC ANHYDRASE IX LIGANDS

【中文】

本發明係關於一種化合物；肽；碳酸酐酶IX (CAIX)結合化合物；CAIX結合肽；包含該化合物之組合物；包含該CAIX結合化合物之組合物；包含該肽之組合物；包含該CAIX肽之組合物；分別用於診斷疾病之方法中的該化合物、CAIX結合化合物、該肽、該CAIX肽及該等組合物；分別用於治療疾病之方法中的該化合物、該CAIX結合化合物及該等組合物；分別用於診斷及治療疾病之方法中的該化合物、該CAIX結合化合物、該肽、該CAIX肽及該等組合物；分別用於將放射性核種遞送至CAIX表現組織之方法中的該化合物、該CAIX結合化合物、該肽、該CAIX肽及該等組合物；分別使用該化合物、該CAIX結合化合物、該肽、該CAIX肽及該等組合物診斷疾病之方法；分別使用該化合物、該CAIX結合化合物、該肽、該CAIX肽及該等組合物治療疾病之方法；分別使用該化合物、該CAIX結合化合物、該肽、該CAIX肽及該等組合物診斷及治療疾病之方法；分別使用該化合物、該CAIX結合化合物、該肽、該CAIX肽及該等組合物將放射性核種遞送至CAIX表現組織之方法。

【英文】

The present invention relates to a chemical compound; a peptide; a Carbonic Anhydrase IX (CAIX) binding compound; a CAIX binding

peptide; a composition comprising the compound; a composition comprising the CAIX binding compound; a composition comprising the peptide; a composition comprising the CAIX peptide; the compound, CAIX binding compound, the peptide, the CAIX peptide and the compositions, respectively, for use in a method for the diagnosis of a disease; the compound, the CAIX binding compound and the compositions, respectively, for use in a method for the treatment of a disease; the compound, the CAIX binding compound, the peptide, the CAIX peptide and the compositions, respectively, for use in a method of diagnosis and treatment of a disease; the compound, the CAIX binding compound, the peptide, the CAIX peptide, and the compositions, respectively, for use in a method for delivering a radionuclide to a CAIX expressing tissue; a method for the diagnosis of a disease using the compound, the CAIX binding compound, the peptide, the CAIX peptide and the compositions, respectively; a method for the treatment of a disease using the compound, the CAIX binding compound, the peptide, the CAIX peptide and the compositions, respectively; a method for the diagnosis and treatment of a disease using the compound, the CAIX binding compound, the peptide, the CAIX peptide and the compositions, respectively; a method for the delivery of a radionuclide to a CAIX expressing tissue using the compound, the CAIX binding compound, the peptide, the CAIX peptide and the compositions, respectively.

【指定代表圖】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

碳酸酐酶IX配位體

【英文發明名稱】

CARBONIC ANHYDRASE IX LIGANDS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種化合物；肽；碳酸酐酶IX (CAIX)結合化合物；碳酸酐酶IX (CAIX)結合肽；包含該化合物之組合物；包含該碳酸酐酶IX (CAIX)結合化合物之組合物；包含該肽之組合物；包含該碳酸酐酶IX (CAIX)肽之組合物；分別用於診斷疾病之方法中的該化合物、該碳酸酐酶IX (CAIX)結合化合物、該肽、該碳酸酐酶IX (CAIX)肽及該等組合物；分別用於治療疾病之方法中的該化合物、該碳酸酐酶IX (CAIX)結合化合物及該等組合物；分別用於診斷及治療疾病之方法中的該化合物、該碳酸酐酶IX (CAIX)結合化合物、該肽、該碳酸酐酶IX (CAIX)肽及該等組合物，該方法亦稱為「治療診斷(thera(g)nosis)」或「治療診斷法(thera(g)nostics)」；分別用於將例如放射性核種之效應子遞送至碳酸酐酶IX (CAIX)表現組織之方法中的該化合物、該碳酸酐酶IX (CAIX)結合化合物、該肽、該碳酸酐酶IX (CAIX)肽及該等組合物；分別使用該化合物、該碳酸酐酶IX (CAIX)結合化合物、該肽、該碳酸酐酶IX (CAIX)肽及該等組合物診斷疾病之方法；分別使用該化合物、該碳酸酐酶IX (CAIX)結合化合物、該肽、該碳酸酐酶IX (CAIX)肽及該等組合物診斷及治療疾病的方法；分別使用該化合物、該碳酸酐酶IX (CAIX)結合化合物、該肽、該碳酸酐酶IX (CAIX)肽及該等組合物診斷及治療疾病的方

法，該方法亦稱為「治療診斷(thera(g)nosis)」或「治療診斷法(thera(g)nostics)」；分別使用該化合物、該碳酸酐酶IX (CAIX)結合化合物、該肽、該碳酸酐酶IX (CAIX)肽及該等組合物將例如放射性核種之效應子遞送至碳酸酐酶IX (CAIX)表現組織之方法。

【先前技術】

【0002】 儘管可獲得的治療選項越來越多，但癌症仍為全球第二大死亡原因。快速增殖的細胞對營養物質及氧氣的需求量很大。此常常導致癌症組織中出現低氧狀況，因為其脈管不能對該等細胞充分供氧(Brown等人, *Nat Rev Cancer*, **2004**, 4, 437-447)。低氧為大部分實體腫瘤之特徵，在給定患者群體內具有不同的發生率及嚴重程度(Bhandari等人, *Nat Genet*, **2019**, 51, 308-318)。

【0003】 可獲得的氧氣減少引起低氧誘導因子1 α (HIF-1 α)之表現增加(Cassavaugh等人, *J Cell Biochem*, **2011**, 112, 735-744; Zhong等人, *Cancer Res*, **1999**, 59, 5830-5835)。此轉錄因子誘導若干機制賦予持續生長及抗藥性(Comerford等人, *Cancer Res*, **2002**, 62, 3387-3394; Jing等人, *Mol Cancer*, **2019**, 18, 157)。為產生充足的能量，癌細胞經歷由HIF-1 α 引起之代謝轉變，以增加糖分解速率。此變化引起穩定的能量供應，且亦增加酸性代謝物之產生。

【0004】 允許在氧氣供應不足的情況下持續生長的腫瘤代償機制的副作用為藥物及放射線療法敏感性降低。此等額外作用使低氧成為不良患者結果之預兆(Walsh等人, *Antioxid Redox Signal*, **2014**, 21, 1516-1554; van Kuijk等人, *Front Oncol*, **2016**, 6, 69)。為克服此問題，特異性靶向低氧癌細胞及其微環境為一種有前景的未來療法(Paolicchi等人，

Oncotarget, **2016**, 7, 13464-13478)。

【0005】人類碳酸酐酶IX (CAIX)最初被鑑別為希拉細胞(HeLa cell)及其他人類癌瘤中之膜結合蛋白，且命名為「MN蛋白」(Zavada等人, *Int J Cancer*, **1993**, 54, 268-274)。此後不久，其胞外碳酸酐酶域被鑑別到，使得重命名為碳酸酐酶IX (Pastorek等人, *Oncogene*, **1994**, 9, 2877-2888)。CAIX為對腫瘤低氧的HIF-1 α 介導之轉錄反應的主要效應子，且其在腫瘤惡化上之關鍵作用係公認的。近年來，在實體腫瘤中廣泛擴散之CAIX作為腫瘤低氧之替代標記物已臭名昭著。由於其在非癌性組織中之低表現，其已成為診斷分子及治療分子兩者之所關注目標(Lau等人, *Theranostics*, **2017**, 7, 4322-4339)。CAIX藉由催化二氧化碳與水之間的相互轉化及解離碳酸之離子而在細胞pH恆定上起重要作用。

【0006】人類CAIX蛋白由CA9基因編碼，該基因位於9p12-13染色體基因座上且由11個編碼不同結構域之外顯子構成(Opavský等人, *Genomics*, **1996**, 33, 480-487)。該酶由4個域組成：N端蛋白聚糖樣域、包括鋅離子之催化域、跨膜區段及細胞質內部分。CAIX為459胺基酸58/54 kDa金屬酶。其組裝成二聚體，該二聚體藉由在位於兩個碳酸酐酶催化域上之相同半胱胺酸殘基之間形成分子間二硫鍵來穩定(Whittington等人, *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2001**, 98, 9545-9550)。活性位點位於較大圓錐形空腔中，該空腔自蛋白質之表面跨越至中心。鋅離子位於此腔體之底部(Alterio等人, *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2009**, 106, 16233-16238)。CAIX之胞外域之額外轉譯後修飾包括催化域中高甘露糖糖鏈之N糖基化及N端蛋白聚糖樣區域中乙醯肝素或硫酸軟骨素葡萄糖胺聚醣鏈之O糖基化。

【0007】 CAIX正常表現限於胃之上皮、膽管、膽囊管、胰管、快速增殖的小腸正常細胞，以及較低程度地限於CNS，在CNS中CAIX正常表現可主要見於腦室內襯細胞及脈絡叢中(Zamanova等人, *Expert Opin Ther Pat*, **2019**, 29, 509-533)。另一方面，CAIX表現在大部分類型之實體腫瘤中上調，包括但不限於乳癌(Storci等人, *J Pathol*, **2008**, 214, 25-37)、腎癌(Luong-Player等人, *Am J Clin Pathol*, **2014**, 141, 219-225)、大腸癌(Korkeila等人, *Br J Cancer*, **2009**, 100, 874-880)、卵巢癌(Choschzick等人, *Virchows Arch*, **2011**, 459, 193-200)、頭頸癌(Kappler等人, *Strahlenther Onkol*, **2008**, 184, 393-399)、胰臟癌(Juhasz等人, *Aliment Pharmacol Ther*, **2003**, 18, 837-846)及肺癌(Ilie等人, *Br J Cancer*, **2010**, 102, 1627-1635)。相較於其他癌症，在透明細胞腎細胞癌中，CAIX表現為獨特的，因為其通常自低氧誘導之信號級聯解耦(Shuin等人, *Cancer Res*, **1994**, 54, 2852-2855)。

表1：CAIX在正常及病理組織中之分佈(自Zamanova等人(Zamanova等人, *Expert Opin Ther Pat*, **2019**, 29, 509-533)修改)

狀態	生物分佈	評定方法
正常	胃腸道： -胃之上皮 -膽管 -膽囊管 -胰管 -快速增殖的小腸正常細胞	免疫染色
	CNS： -腦室內襯細胞 -脈絡叢	
病態	腫瘤： -腎細胞癌、大腸癌、肺癌、乳癌、 卵巢癌、頭頸癌、胰臟癌、泌尿道 移行細胞癌	經由CAIX抗體及CAIX抑制劑之成 像/偵測、免疫染色、西方墨點法
	血液： -腎細胞癌	ELISA

-非小細胞肺癌

西方墨點法

尿液：

-泌尿道移行細胞癌

【0008】 碳酸酐酶為鋅金屬酶家族，其催化二氧化碳/碳酸氫根離子之可逆水合/脫水。此反應形成用於調節生物體中之酸-鹼平衡的基礎。在進化期間，在人類中出現至少15種碳酸酐酶(CA)同功酶，其在許多生理過程，包括腎及雄性生殖道酸化、骨骼再吸收、呼吸、葡萄糖新生、信號轉導及胃酸形成中為主要參與者(Breton, *JOP*, **2001**, 2, 159-164; Sly等人, *Annu Rev Biochem*, **1995**, 64, 375-401)。該等15種人類CA同功異型物中之三者不具有催化活性，此係因為其並不含有鋅離子且因此被稱為碳酸酐酶相關蛋白質(CARP)。CA同功異型物具有不同水平之催化活性、不同的細胞定位、多聚化模式、域組織及與膜之連接。

表2：人類CA同功異型物之分佈(自Aggarwal等人(Aggarwal等人, *J Enzyme Inhib Med Chem*, **2013**, 28, 267-277)修改)

同功異型物	亞細胞	組織/器官
CAI	細胞溶質	紅血球、胃腸道
CAII	細胞溶質	紅血球、胃腸道、眼睛、破骨細胞、 腎、肺、睪丸、大腦
CAIII	細胞溶質	骨骼肌、脂肪細胞
CAIV	膜結合物	腎、肺、胰腺、大腦、 毛細血管、大腸、心肌
CAVA	粒線體	肝臟
CAVB	粒線體	心臟及骨骼肌、胰臟、腎臟、胃腸道、脊髓
CAVI	分泌物(乳汁/唾液)	唾液腺及乳腺
CAVII	細胞溶質	中樞神經系統
CAVIII*	細胞溶質	中樞神經系統
CAIX	跨膜	腫瘤、胃腸黏膜
CAPX*	細胞溶質	中樞神經系統
CAXI*	細胞溶質	中樞神經系統
CAXII	跨膜	腎、腸、生殖上皮、眼睛、腫瘤
CAXIII	細胞溶質	腎臟、大腦、肺、腸、生殖道
CAXIV	跨膜	腎臟、大腦、肝臟

*碳酸酐酶相關蛋白質

【0009】 碳酸酐酶家族已分為5個類別：α (見於哺乳動物、原核生物、藻類及真菌中)、β (主要見於植物及一些原核生物中)、γ (僅存在於一些形式之細菌中)，以及兩種其他子類：δ及ζ (類似於β類，見於矽藻中) (Aggarwal等人, *Bioorg Med Chem*, **2013**, 21, 1526-1533)。三個主要的CA類別(α、β及γ)在結構上相異且被認為已獨立地進化，可能係趨同進化的結果。基於細胞及亞細胞位置，將α碳酸酐酶類別分成四個不同組：細胞溶質(CA I，II，III，VII，XIII)、粒線體(CA VA，VB)、分泌物(CAVI)及相關之膜(CA IV，IX，XII，XIV)。α-碳酸酐酶尤其與平均>39%的主要序列一致性極其緊密相關(Pinard等人, *Biomed Res Int*, **2015**, 2015, 453543)。大部分序列一致性轉譯為位於活性位點中之殘基。此需要在研發用於特定碳酸酐酶目標之藥物時考慮到。

表3：以百分比為單位的主要序列一致性(左下方)及保守殘基數目(右上方) (CAIX以粗體展示，資訊改編自Pinard等人(Pinard等人, *Biomed Res Int*, **2015**, 2015, 453543))

	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 %	—

【0010】 CAII在體內具有最廣泛分佈，表現於幾乎每個組織或器官之細胞的細胞溶質中。此CA同功酶在人體中之影響最佳例示為CAII缺乏

症候群、以骨質石化病、腎小管酸中毒及大腦鈣化為特徵之人類常染色體隱性遺傳病(Shah等人, *Hum Mutat*, **2004**, 24, 272)。

【0011】 CAIV經由糖基化磷脂醯肌醇錨之膜結合物。同功酶表現於骨髓、胃腸道、肝臟及膽囊中，而在胰腺、腎臟、腦、脂肪及軟組織中觀測到低表現。相較於其他CA(例如CAXIV)，癌症中之CAIV mRNA表現低得多，但可在神經膠質瘤、腎細胞癌、甲狀腺癌及黑色素瘤中觀測到(Mboge等人, *Metabolites*, **2018**, 8)。

【0012】 CAXII，類似於CAIX，為另一膜結合同功酶，其被發現在各種類型之癌症中表現且可在低氧條件下經誘導(Wykoff等人, *Cancer Res*, **2000**, 60, 7075-7083)。如CAIX一樣，其含有N端細胞外催化域、 α -螺旋跨膜區及小細胞質內C端域，但其不具有蛋白聚糖域(Whittington等人, *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2001**, 98, 9545-9550)。類似地，其與CAIX形成具有兩個朝向細胞外環境定向之活性位點的二聚體。催化域含有兩個可經糖基化之天冬醯胺殘基(Asn-52及Asn-136)。CAXII在若干癌症，包括乳癌、腎癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌等中上調。(Waheed等人, *Gene*, **2017**, 623, 33-40)。CAIX及CAXII兩者在低氧條件下過度表現。CAIX及CAXII之表現模式不同且其僅稍有重疊。

【0013】 碳酸酐酶XIV為具有細胞外催化域、單一跨膜螺旋及較短胞內多肽區段的CA之另一膜性結合同功酶。其與CAIX具有超過40%序列一致性。CAXIV mRNA在健康大腦、肌肉、儲精囊及視網膜中展示強表現且在許多癌症中上調，在黑色素瘤、神經膠質瘤、肝癌及子宮癌中最常觀測到。(Mboge等人, *Metabolites*, **2018**, 8)。

【0014】 另外，存在三種已知的 α -碳酸酐酶之人類無催化活性同功

異型物(VIII、X及XI)，其被稱為碳酸酐酶相關蛋白質(CARP)。因為對三個功能上重要的組胺酸殘基中之一或多者之取代以配位鋅原子，所以此等細胞溶質同功異型物明顯缺乏CA活性(Tashian等人, *EXS*, **2000**, 105-120)。大部分此等CARP主要表現於中樞神經系統中。

【0015】 已研究兩種主要類別的用於靶向CAIX之化合物：抗體及小分子。已研究抗體及其衍生物用於抑制CAIX之表現或功能、刺激免疫反應或遞送細胞毒性有效負載。已描述主要具有抑制性且亦具有活化特性之CAIX調節小分子。迄今為止，已揭示少數基於肽之方法。

【0016】 通常，先前技術之靶向CAIX之化合物分別具有至少一個以下缺點，使其不適合用於個體(諸如人類)之診斷及治療中：缺乏碳酸酐酶選擇性及缺乏CAIX敏感性，尤其低腫瘤-背景比、增加之背景雜訊及低穩定性。

【0017】 國際專利申請案WO 2012/016713揭示靶向CAIX之多肽，其包含胺基酸序列YNTNHVPLSPKY (SEQ ID NO: 1)或其序列變異體。WO 2012/016713之實例部分展示靶向¹²⁵I標記之CAIX的肽之使用，藉助於全身平面成像觀察其腫瘤靶向能力。靶向¹³¹I-標記型式之CAIX的肽用於評定其器官分佈。該等器官分佈實驗揭露了低腫瘤-血液比及增加之背景雜訊，其對於成像應用不利(Rana等人, *PLoS One*, **2012**, 7, e38279)。同一組之另一研究旨在鑑別及開發對與CA家族之其他成員無同源性的CAIX之胞外域之區域具有親和力的其他新穎肽。線性十二肽NMPKDVTTRMSS (SEQ ID NO: 2)係藉由噬菌體呈現鑑別到且展示出選擇性結合至CAIX之蛋白聚糖域，但顯示不利的生物分佈(Rana等人, *Mol Imaging*, **2013**, 12)，此妨礙其作為診斷劑或治療劑之用途。此等肽之不

佳效能的原因可能與其低穩定性相關，但不限於此。

【0018】 WO 2020/084305及WO 2020/148526揭示以高親和力結合至CAIX之多肽，該等多肽共價結合至分子支架，使得兩個或更多個肽環在連接點之間對向支架。WO 2020/084305及WO 2020/148526之實例部分揭露關於CAIX競爭結合分析及CAIX酶抑制分析中所選肽之活體外活性的極有限資料。未揭示關於所述肽之CA同型選擇性、穩定性或活體內效能的資料。證實在不顯著損失與CAIX之結合親和力的情況下將效應子與靶向CAIX之肽結合的能力限於單一實例，亦即細胞生長抑制劑DM-1 (美登木素(mertansine))與61-01-02-N003之結合。

【0019】 US2021154334A1揭示雙重靶向碳酸酐酶IX複合體，其包含具有胺基酸序列NHYP LSP (SEQ ID NO: 3)之結合肽或其片段或衍生物；與結合肽偶合之磺醯胺衍生物；及與結合肽及磺醯胺衍生物偶合之金屬螯合劑。¹¹¹In-DOTA-AAZ-CA9tp顯示在靜脈內注射後早期時間點的較高腸道吸收，其隨時間推移清除，使得最初較低腫瘤/大腸吸收比逐漸提高。未展示關於化合物針對CAIX相對於其他碳酸酐酶之選擇性的資料。

【0020】 試圖提供可用於CAIX表現腫瘤之診斷及/或療法中之化合物(其中該等診斷及療法通常利用該化合物之放射性標記型式)的以上先前技術概述說明設計此類化合物之困難。

【0021】 用於CAIX表現腫瘤之診斷及/或療法中之較佳化合物可展示至少一個以下特性，較佳其中兩個或更多個，亦即高結合親和力、高生物穩定性、高目標選擇性以及適當活體內靶向及藥物動力學特性。高結合親和力可促進化合物在目標表現組織中的吸收及保留，使該化合物可在相關組織(例如腫瘤)中發揮其生物作用。高生物穩定性有利於完好化合物在

足以允許遞送至相關組織之時間內的可用性。與完好化合物相比，代謝物有可能失去目標親和力以及可能顯示不同的活體內分佈，從而潛在地導致功效損失及非所要副作用的發生。需要高目標選擇性以便避免可能促成副作用之脫靶活性。活體內適當的靶向及藥物動力學特性有助於確保適當地向相關組織遞送化合物及藉由化合物暴露相關組織，此為其診斷及/或治療功效之前提條件。

【發明內容】

【圖式簡單說明】

【0022】

現參考以下圖式及實例進一步說明本發明，可自該等圖式及實例獲得其他特徵、實施例及優點，其中

圖1展示人類碳酸酐酶9 (CAIX) (SEQ ID NO: 4)、人類碳酸酐酶4 (CAIV) (SEQ ID NO: 5)、人類碳酸酐酶12 (CAXII) (SEQ ID NO: 6)、人類碳酸酐酶14 (CAXIV) (SEQ ID NO: 7)、犬類碳酸酐酶9 (CAIX) (SEQ ID NO: 8)及鼠類碳酸酐酶9 (CAIX) (SEQ ID NO:9)之胺基酸序列。

圖2展示¹¹¹In-3BP-3478 (A)及¹¹¹In-3BP-3583 (B)之放射層析圖，其中HPLC面積≥0.5%之所有峰標記有其滯留時間。

圖3展示¹¹¹In-3BP-3840 (A)及¹¹¹In-3BP-4175 (B)之放射層析圖，其中HPLC面積≥0.5%之所有峰標記有其滯留時間。

圖4展示¹¹¹In-3BP-4237 (A)及¹¹¹In-3BP-4452 (B)之放射層析圖，其中HPLC面積≥0.5%之所有峰標記有其滯留時間。

圖5展示¹¹¹In-3BP-4501 (A)及¹¹¹In-3BP-4503 (B)之放射層析圖，其

中HPLC面積 $\geq 0.5\%$ 之所有峰標記有其滯留時間。

圖6展示藉由 ^{111}In -3BP-3478 (A)及 ^{111}In -3BP-3583 (B)之在注射至小鼠模型中後1小時、3小時、6小時及24小時之SPECT成像測定的腎臟、肝臟、血池及SK-RC-52腫瘤中之每公克組織注射劑量百分比(% ID/g)吸收。

圖7展示藉由 ^{111}In -3BP-3840 (A)及 ^{111}In -3BP-4175 (B)在注射至小鼠模型中後1小時、3小時、6小時及24小時之SPECT成像測定的腎臟、肝臟、血池及指定腫瘤中之每公克組織注射劑量百分比(% ID/g)吸收。

圖8展示藉由 ^{111}In -3BP-4237在注射至小鼠模型中後1小時、4小時、6小時及24小時之SPECT成像測定的腎臟、肝臟、血池及SK-RC-52腫瘤中之每公克組織注射劑量百分比(% ID/g)吸收。

圖9展示藉由 ^{111}In -3BP-4369 (A)及 ^{111}In -3BP-4400 (B)在注射至小鼠模型中後1小時、3小時、6小時及24小時之SPECT成像測定的腎臟、肝臟、血池、SK-RC-52腫瘤及HT-29腫瘤中之每公克組織注射劑量百分比(% ID/g)吸收。

圖10展示藉由 ^{111}In -3BP-4448在注射至小鼠模型中後1小時、4小時及24小時(A)及 ^{111}In -3BP-4452在注射後1小時、4小時、24小時及48小時(B)之SPECT成像測定的腎臟、肝臟、血池、SK-RC-52腫瘤及HT-29腫瘤中之每公克組織注射劑量百分比(% ID/g)吸收。

圖11展示藉由 ^{111}In -3BP-4453 (A)及 ^{111}In -3BP-4455 (B)在注射至小鼠模型中後1小時、4小時及24小時之SPECT成像測定的腎臟、肝臟、血池、SK-RC-52腫瘤及HT-29腫瘤中每公克組織注射劑量百分比(% ID/g)吸收。

圖12展示藉由 ^{111}In -3BP-4501 (A)及 ^{111}In -3BP-4503 (B)在注射至小鼠模型中後1小時、4小時、24小時及48小時之SPECT成像測定的腎臟、肝臟、血池、SK-RC-52腫瘤及HT-29腫瘤中每公克組織注射劑量百分比(% ID/g)吸收。

圖13展示藉由 ^{111}In -3BP-4504 (A)及 ^{111}In -3BP-4505 (B)在注射至小鼠模型中後1小時、4小時及24小時之SPECT成像測定的腎臟、肝臟、血池、SK-RC-52腫瘤及HT-29腫瘤中每公克組織注射劑量百分比(% ID/g)吸收。

圖14展示 ^{111}In -3BP-3478或 ^{111}In -3BP-3583在注射至攜有SK-RC-52腫瘤之小鼠中後3小時(A)、 ^{111}In -3BP-4175在注射至攜有SK-RC-52及HT-29腫瘤之小鼠中後3小時(B)、 ^{111}In -3BP-4452或 ^{111}In -3BP-4501或 ^{111}In -3BP-4503在注射至攜有SK-RC-52及HT-29腫瘤之小鼠中後4小時(C)的SPECT影像。SK-RC-52腫瘤位於右肩上且HT-29腫瘤位於左肩上。

圖15展示HT-29異種移植小鼠模型中 ^{177}Lu -DPI-4452在腫瘤體積方面的活體內功效(A)、對相對體重之影響(B)及腫瘤吸收(C)。

圖16展示在HT-29異種移植小鼠模型之腎臟(A)及肝臟(B)中 ^{177}Lu -DPI-4452之活體內吸收以及在腎臟、肝臟及腫瘤(C)中 ^{177}Lu -DPI-4452及 ^{68}Ga -DPI-4452之吸收的比較。

圖17展示在HT-29異種移植小鼠模型中在感染後(p.i.) 1小時靜脈內注射 ^{68}Ga -DPI-4452及在感染後4小時注射 ^{177}Lu -DPI-4452之活體內影像。展示兩隻小鼠之代表性橫軸面、冠狀面及最大強度(底部)投影(MIP)影像(圖17A：第一隻小鼠，圖17B：第二隻小鼠)。吸收以每公克組織注射劑量百分比(% ID/g)呈現。

圖18展示SK-RC-52異種移植小鼠模型中 ^{177}Lu -DPI-4452在腫瘤體積方面的活體內功效(A)、對相對體重之影響(B)及腫瘤吸收(C)。

圖19展示在SK-RC-52異種移植小鼠模型之腎臟(A)及肝臟(B)中 ^{177}Lu -DPI-4452之活體內吸收以及在腎臟、肝臟及腫瘤(C)中 ^{177}Lu -DPI-4452及 ^{68}Ga -DPI-4452之吸收的比較。

圖20展示SK-RC-52異種移植小鼠模型中 ^{177}Lu -DPI-4452之活體內成像。展示兩隻小鼠之代表性橫軸面、冠狀面及最大強度(底部)投影(MIP)影像。吸收以每公克組織注射劑量百分比(% ID/g)呈現。

圖21展示基於給藥日之SK-RC-52腫瘤體積及體重的納入。在各組之間未觀測到腫瘤體積($p=0.80$ ，單向ANOVA)或體重($p=0.96$ ，單向ANOVA)之顯著差異。N=3隻/組，平均值 $\pm$ SEM。

圖22展示基於第1天(給藥前一天)之HT-29腫瘤體積及體重的納入。在各組之間未觀測到腫瘤體積($p=0.80$ ，不成對t檢驗)或體重($p=0.32$ ，不成對t檢驗)之顯著差異。N=3隻/組，平均值 $\pm$ SEM。

圖23展示A1組之一隻小鼠在注射 ^{111}In]In-DPI-4452後1、4、24及48小時之代表性SPECT/CT影像(橫軸面、冠狀面及最大強度投影影像)。

圖24展示A2組之一隻小鼠在注射 ^{111}In]In-DPI-4501後1、4、24及48小時之代表性SPECT/CT影像(橫軸面、冠狀面及最大強度投影影像)。

圖25展示A3組之一隻小鼠在注射 ^{111}In]In-DPI-4452 + 佳樂施(gelofusine)後1、4、24及48小時之代表性SPECT/CT影像(橫軸面、冠狀面及最大強度投影影像)。

圖26展示A4組之一隻小鼠在注射 ^{111}In]In-DPI-4501 + 佳樂施後1、4、24及48小時之代表性SPECT/CT影像(橫軸面、冠狀面及最大強度投影

影像)。

圖27展示B1組之一隻小鼠在注射 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 後2、4、24及48小時之代表性SPECT/CT影像(橫軸面、冠狀面及最大強度投影影像)。

圖28展示B2組之一隻小鼠在注射 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ 後2、4、24及48小時之代表性SPECT/CT影像(橫軸面、冠狀面及最大強度投影影像)。

圖29展示SK-RC-52及HT-29腫瘤、腎臟、肝臟及血液中之 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 及 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ 之每公克組織注射劑量百分比(% ID/g)吸收。比較在SK-RC-52腫瘤小鼠模型中注射化合物與在此之前立即注射佳樂施之吸收。N=3隻/組，平均值 $\pm$ SEM。

圖30展示SK-RC-52及HT-29腫瘤、腎臟、肝臟及血液中之 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 及 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ 之每公克組織注射劑量百分比(% ID/g)吸收(對數尺度)。比較SK-RC-52腫瘤模型中注射化合物與在此之前立即注射佳樂施之吸收。N=3隻/組，平均值 $\pm$ SEM。

圖31展示犬血中 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 與 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ 藥物動力學(% ID/g)。在注射In-111標記之DPI-4452及In-111標記之DPI-4501之後，來自雄性(左)及雌性(右)之離體血液樣品中之活性量測結果。Y軸以log10呈現。N=2隻/組。曲線表示平均值 $\pm$ SEM。

圖32展示公犬與母犬血中藥物動力學(% ID/g)。分別在注射In-111標記之DPI-4452(左)及In-111標記之DPI-4501(右)之後，來自雄性及雌性之離體血液樣品中之活性量測結果。Y軸以log10呈現。N=2隻/組。曲線表示平均值 $\pm$ SEM。

圖33展示犬尿中 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 與 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ 藥物動力學(% ID/g)。在注射In-111標記之DPI-4452及In-111標記之DPI-4501之後，

來自雄性(左)及雌性(右)之離體尿液樣品中之活性量測結果。Y軸以 $\log_{10}$ 呈現。N=2隻/組。曲線表示平均值 $\pm$ SEM。

圖34展示公犬與母犬尿液中藥物動力學(% ID/g)。分別在注射In-111標記之DPI-4452(左)及In-111標記之DPI-4501(右)之後，來自雄性及雌性之離體尿液樣品中之活性量測結果。Y軸以 $\log_{10}$ 呈現。N=2隻/組。曲線表示平均值 $\pm$ SEM。

圖35展示公犬及母犬中 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 之SPECT/CT衍生生物分佈資料(% ID/g及SUV)。圖式分別表示注射後1小時(左)、4小時(中間)及48小時(右)之成像時間點。X軸呈現所研究之器官。N=2隻/組(在雌性4小時掃描組中N=1)。曲線表示平均值 $\pm$ SEM。

圖36展示公犬及母犬中 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ 之SPECT/CT衍生生物分佈資料(% ID/g及SUV)。圖式分別表示注射後1小時(左)、4小時(中間)及48小時(右)之成像時間點。X軸呈現所研究之器官。N=2隻/組。曲線表示平均值 $\pm$ SEM。

圖37展示母犬中 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 生物分佈之代表性SPECT/CT影像。分別在注射後1小時、4小時及48小時，一隻雌性米格魯犬之掃描影像。比例尺表示SUV值。

圖38展示公犬中 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 生物分佈之代表性SPECT/CT影像。分別在注射後1小時、4小時及48小時，一隻雄性米格魯犬之掃描影像。比例尺表示SUV值。

圖39展示母犬中 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ 生物分佈之代表性SPECT/CT影像。分別在注射後1小時、4小時及48小時，一隻雌性米格魯犬之掃描影像。比例尺表示SUV值。

圖40展示公犬中 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ 生物分佈之代表性SPECT/CT影像。分別在注射後1小時、4小時及48小時，一隻雄性米格魯犬之掃描影像。比例尺表示SUV值。

圖41展示在雄性米格魯犬中單次靜脈內快速注射25、80、400及800 $\mu\text{g/kg}$ DPI-4452之後的DPI-4452相對於時間之平均總血漿濃度曲線。N=6 隻/組，平均值 $\pm$ SD。

圖42展示在米格魯犬中單次靜脈內快速注射DPI-4452之後16、80及400 $\mu\text{g/kg}$ DPI-4452相對於時間之平均總血漿濃度曲線。N=2，平均值 $\pm$ SD。

圖43展示在投與 $^{177}\text{Lu-DPI-4452}$ 至HT-29異種移植小鼠後的活體內血液分析結果。X軸表示注射後研究日。QW指示每週給藥方案。

圖44展示在投與 $^{177}\text{Lu-DPI-4452}$ 至SK-RC-52異種移植小鼠後的活體內血液分析結果。X軸表示注射後研究日。QW指示每週給藥方案。

圖45展示投與 $^{177}\text{Lu-DPI-4452}$ 至SK-RC-52異種移植小鼠後之活體內肌酐($\mu\text{mol/L}$)及尿素(mmol/L)含量。X軸表示注射後研究日。QW指示每週給藥方案。

圖46展示在HT-29異種移植小鼠模型中單次快速注射不同劑量之 $^{225}\text{Ac-DPI-4452}$ 在腫瘤體積方面的活體內功效(A)及對相對體重之影響(B)。

圖47展示投與 $^{225}\text{Ac-DPI-4452}$ (% ID/g)至HT-29異種移植小鼠後的離體生物分佈資料(在達到長期平衡之後在自動 γ 計數器中評定)。圖式表示注射後4小時之時間點。X軸表示所研究之器官。

圖48展示在向HT-29異種移植小鼠投與 $^{225}\text{Ac-DPI-4452}$ 後的活體內血液分析結果。X軸表示注射後研究日。

圖49展示投與 ^{225}Ac -DPI-4452至HT-29異種移植模型小鼠後之活體內肌酐($\mu\text{mol/L}$)及尿素(mmol/L)含量。X軸表示注射後研究日。

圖50展示在SK-RC-52異種移植小鼠模型中單次快速注射不同劑量之 ^{225}Ac -DPI-4452之活體內功效(A)及對體重之影響(B)。

圖51展示投與 ^{225}Ac -DPI-4452 (% ID/g)至SK-RC-52異種移植小鼠後的離體衍生生物分佈資料(在達到長期平衡之後在自動 γ 計數器中評定)。圖式表示注射後4小時之時間點。X軸表示所研究之器官。

圖52展示在投與 ^{225}Ac -DPI-4452至SK-RC-52異種移植小鼠後的活體內血液分析結果。X軸表示注射後研究日。

圖53展示投與 ^{225}Ac -DPI-4452至SK-RC-52異種移植小鼠後之活體內肌酐($\mu\text{mol/L}$)及尿素(mmol/L)含量。X軸表示注射後研究日。

【實施方式】

【0023】 本發明之潛在問題為提供適用作，尤其在與診斷及/或治療活性放射性核種結合時適用作診斷劑及/或治療劑的化合物。

【0024】 本發明之另一潛在問題為提供適合作為診斷劑及/或治療劑之化合物，尤其在其包含診斷及/或治療活性放射性核種之情況下，該化合物之 pEC_{50} 等於或大於6.0及/或針對碳酸酐酶IX (CAIX) pEC_{50} 等於或大於6.0。

【0025】 本發明之另一潛在問題為在病變細胞及/或病變組織表現碳酸酐酶IX (CAIX)之疾病的診斷及/或療法中提供適合作為診斷劑及/或治療劑之化合物，尤其在其包含診斷及/或治療活性放射性核種之情況下。本發明之又一潛在問題為提供一種化合物，該化合物適合於將診斷上及/或治療上有效之放射性核種分別遞送至病變細胞及/或病變組織，且更具

其中，在式(1a)中，該肽序列自左向右以N端至C端方向繪製，及
Y

(i) 為選自由 R^{0a} -SO₂-、 R^{0a} -CO-、 R^{0a} -NH-CO-組成之群的N端修飾基團A，其中 R^{0a} 選自由(C₁-C₁₀)烷基、(C₅-C₁₀)芳基及(C₁-C₅)烷基-(C₅-C₁₀)芳基組成之群，

或

(ii) 包含效應子E1，諸如螯合劑，其中若Xaa1存在，則該效應子E1共價結合至Xaa1，或若Xaa1不存在且Xaa2存在，則共價結合至Xaa2，或若Xaa1與Xaa2均不存在，則共價結合至Xaa3，

或

(iii) 為Z1，其中Z1包含連接部分L1及效應子E1，諸如螯合劑，其中若Xaa1存在，則該連接部分L1將該效應子E1共價連接至Xaa1，或若Xaa1不存在且Xaa2存在，則共價連接至Xaa2，或若Xaa1與Xaa2均不存在，則共價連接至Xaa3；

Xaa1 存在或不存在，且若存在，則為脂族或極性L-胺基酸之殘基；

Xaa2 存在或不存在，其中

若Xaa2不存在，則Xaa1亦不存在，及

若Xaa2存在，則

(i) Xaa2係L- α -胺基酸之殘基，其視情況在 α -氮原子處發生N-甲基化，

或，

(ii) Xaa2為除了連接至 α -C原子之胺基及羧基之外亦包含與Xaa11之官能基FG2形成共價鍵B1的官能基FG1的L- α -胺基酸之殘基，其中

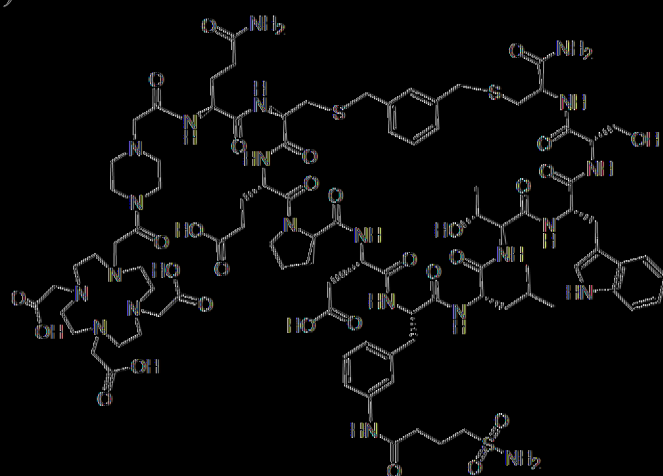
第一態樣之肽之一實施例，且反之亦然。

除非在本說明書中已具體定義，否則針對申請專利範圍及本發明中之Xaa1至Xaa12提供之定義具有此項技術中常見之含義。就Xaa1至Xaa12之定義參考諸如脂族、芳族(例如雜芳族)、極性、中性、環狀 α,α -二烷基胺基酸等之表達式而言，參考以下在本說明書及針對此等表達式給出之實例中提供之定義。

[(0033)] 下文進一步解釋結合Xaa1至Xaa12使用之最廣泛含義之較佳實施例。就上述較佳實施例參考「非天然胺基酸」而言，參考針對Xaa1至Xaa12中之一些指定較佳非天然胺基酸的附屬申請專利範圍及以下描述。

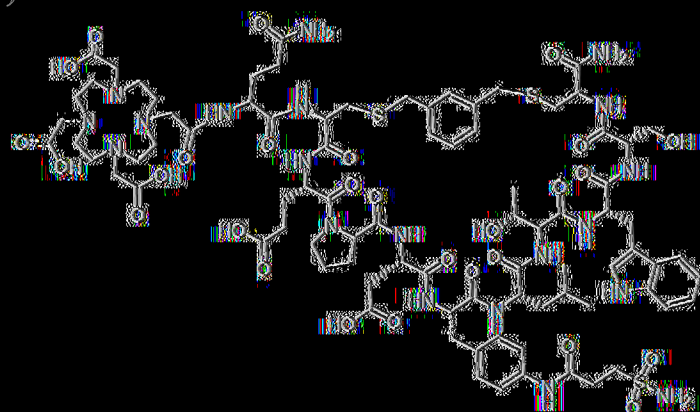
[(0034)] 本發明之潛在問題亦在第三態樣中得到解決，此亦為第三態樣之第一實施例，該問題藉由選自由以下化合物組成之群的化合物來解決：

下式之DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP 4452，在以下描述中亦稱為DPL 4452)：

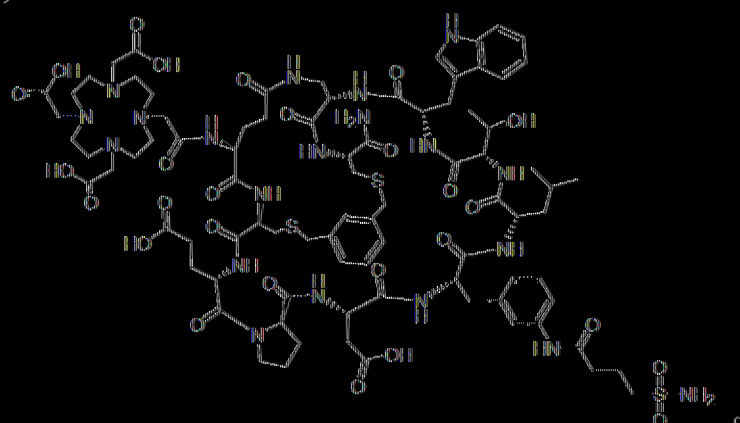


下式之化合物DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-

Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH₂ (3BP-4501, 在以下描述中亦稱為DPI-4501) :



下式之化合物DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys-NH₂ (3BP-4503, 在以下描述中亦稱為DPI-4503) :



〔0035〕 第一態樣之化合物，包括其任何實施例，第二態樣之肽，包括其任何實施例，及第三態樣之化合物，包括其任何實施例，亦稱為本發明化合物。

〔0036〕 本發明之潛在問題亦在第四態樣中得到解決，此亦為第四態樣之第一實施例，該問題藉由用於診斷疾病之第一態樣之化合物、第二態樣之肽或第三態樣之化合物(包括其各自及任何實施例)來解決。

〔0037〕 本發明之潛在問題亦在第五態樣中得到解決，此亦為第五態樣之第一實施例，該問題藉由用於治療疾病之方法中的第一態樣之化合

物、第二態樣之肽或第三態樣之化合物(包括其各自及任何實施例)來解決。

【0038】 本發明之潛在問題亦在第六態樣中得到解決，此亦為第六態樣之第一實施例，該問題藉由用於鑑別個體之方法中的第一態樣之化合物、第二態樣之肽及第三態樣之化合物(包括其各自及任何實施例)來解決，其中該個體可能對疾病之治療起反應或可能不對疾病之治療起反應，其中鑑別個體之方法包含使用第一態樣之化合物、第二態樣之肽或第三態樣之化合物(包括其各自及任何實施例)執行診斷之方法。

【0039】 本發明之潛在問題亦在第七態樣中得到解決，此亦為第七態樣之第一實施例，該問題藉由用於自一群個體選擇個體之方法中的第一態樣之化合物、第二態樣之肽或第三態樣之化合物(包括其各自及任何實施例)來解決，其中該個體可能對疾病之治療起反應或可能不對疾病之治療起反應，其中自一群個體選擇個體之方法包含使用第一態樣之化合物、第二態樣之肽或第三態樣之化合物(包括其各自及任何實施例)執行診斷之方法。

【0040】 本發明之潛在問題亦在第八態樣中得到解決，此亦為第八態樣之第一實施例，該問題藉由用於將一群個體分層為可能對疾病之治療起反應之個體及可能不對疾病之治療起反應之個體的方法中的第一態樣之化合物、第二態樣之肽或第三態樣之化合物(包括其各自及任何實施例)來解決，其中將一群個體分層之方法包含使用第一態樣之化合物、第二態樣之肽或第三態樣之化合物(包括其任何實施例)執行診斷之方法。

【0041】 本發明之潛在問題在第九態樣中藉由組合物，較佳醫藥組合物來解決，其中該組合物包含第一態樣之化合物、第二態樣之肽及/或

第三態樣之化合物(包括其任何實施例)，以及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0042】 本發明之潛在問題在第十態樣中藉由包含以下之套組來解決：第一態樣之化合物、第二態樣之肽及/或第三態樣之化合物(包括其任何實施例)、一或多種視情況選用之賦形劑及視情況選用之一或多種裝置，其中該(等)裝置選自包含以下之群：標記裝置、純化裝置、處置裝置、放射防護裝置、分析裝置或投藥裝置。

【0043】

1. 定義

術語「**肽**」係指包含經由肽鍵彼此連接之至少三個胺基酸之連續序列的化合物。此方面之術語「**肽鍵**」意欲涵蓋(主鏈)醯胺鍵以及修飾鍵，若在肽序列中引入非天然胺基酸，則可獲得該等修飾鍵。在此情況下，修飾鍵藉由使兩個胺基酸殘基之胺基與羧基反應置換連續肽序列中形成之(主鏈)醯胺鍵。舉例而言，修飾鍵可為酯、醚、硫醚、硫脲、胺基甲酸酯或三唑鍵(依下文進一步描述)。較佳地，形成連續肽序列之胺基酸經由主鏈醯胺鍵彼此連接。肽可為直鏈或分支鏈的，例如環狀。此處，依下文進一步描述，胺基酸包括天然存在之胺基酸以及非天然(合成)胺基酸。

【0044】 依本文所用之術語「**C端**」係指肽鏈之C端。肽序列之C端胺基酸殘基為經由其胺基結合至肽鏈的該序列之最後一個胺基酸，其中其羧基不參與結合至肽鏈。C端胺基酸殘基之羧基可為游離羧基或衍生自羧基之基團，如醯胺基或酯基。舉例而言，基團「**X**」與C端胺基酸殘基「**Xaa**」之羧基的結合產生酯或醯胺型結構元件-C(O)-X，其中羧基衍生自Xaa之酸基。

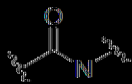
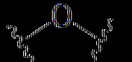
【0045】 依本文所用之術語「**N端**」係指肽鏈之N端。肽序列之N端

胺基酸殘基為經由其羧基結合至肽鏈的該序列之第一個胺基酸，其中其胺基不參與結合至肽鏈。N端殘基之胺基或未經修飾或經修飾。「N端」胺基酸殘基之修飾意謂在胺基酸殘基之主鏈(main chain/backbone)中之胺基與結合搭配物(其置換一個氫原子)之間形成共價鍵，其中此鍵聯通常選自由以下組成之群：醯胺、脲、胺基甲酸酯、硫脲、磺醯胺及烷基胺($-CH_2-N$)鍵。

[(0046)] 在一實施例中且依本文中較佳地使用，鍵聯係兩個獨立部分之兩個原子的連接。較佳鍵聯為化學鍵或複數個化學鍵。更佳地，化學鍵為共價鍵或複數個化學鍵。最佳地，鍵聯為共價鍵或配位鍵。依本文中較佳地使用，配位鍵之一實施例為在金屬與螯合劑結合時實現之鍵或鍵組。視連接的原子類型及其原子環境而定，產生不同類型的鍵聯。此等類型之鍵聯由藉由鍵聯產生之原子排列的類型定義。

[(0047)] 舉例而言，包含胺之部分與包含羧酸之部分的鍵聯產生命名為「醯胺」之鍵聯(其亦稱為醯胺鍵， $-CO-N$ 、 $-N-CO-$)。熟習此項技術者應承認，產生鍵聯之此實例及以下實例僅為原型實例且決不限制本申請案之範疇。熟習此項技術者應承認，包含異硫氰酸酯之部分與包含胺之部分的鍵聯產生硫脲(其亦稱為硫脲鍵， $-N-CS-N-$)，且包含C原子之部分與包含硫醇基($-C-SH$)之部分的鍵聯產生硫醚(其亦稱為硫醚鍵， $-C-S-C-$)。表4中呈現較佳結合本發明之螯合劑及連接子使用之鍵聯及其特徵性原子排列類型。

表4：

鍵聯	特徵性原子排列
醯胺	
醚	



〔0048〕 在本發明之一些實施例中，用於在效應子(例如螯合劑，其較佳包含螯合核種，更佳螯合診斷及/或治療活性放射性核種)及分子之剩餘部分之間形成鍵聯的反應基之實例概述於表5中。然而，熟習此項技術者應理解，可在用於形成本發明之結合物之實施例中實現的鍵聯既不限於表5中之一者，亦不限於形成此類鍵聯之反應基。

表5：

第一反應基	第二反應基	鍵聯(類型)
胺基	羧酸	醯胺
胺基	活化羧酸	醯胺
羧酸	胺基	醯胺
硫基基	邁克爾受體(例如順丁烯二醯亞胺)	硫醚
溴	硫基基	硫醚
異硫氰酸酯	胺基	硫脲
膦基基	炔烴	三唑
異氰酸酯	胺基	胺基甲酸酯

〔0049〕 以下為利用或適合在依本發明之結合物之實施例中所用的部分或結構之間形成鍵聯的反應基及官能基：一級或二級胺基、羧酸、活化羧酸、氯、溴、碘、硫基基、羰基、磺酸、活化磺酸、磺酸酯(如甲磺

酸酯或甲苯磺酸酯)、邁克爾受體(Michael acceptor)、應變烯烴(如反式環辛烯)、異氰酸酯、異硫氰酸酯、疊氮化物、炔烴及四吡。

【0050】 依本文中較佳地使用，術語「**活化羧酸**」係指具有通式-CO-X之羧酸基，其中X為離去基。舉例而言，羧酸基之活化形式可包括但不限於醯基氯化物、對稱或不對稱酸酐及酯。在一些實施例中，活化羧酸基為具有五氟苯酚、硝基苯酚、苯并三唑、氮雜苯并三唑、硫酚或N-羥基丁二醯亞胺(NHS)作為離去基之酯。

【0051】 依本文中較佳地使用，術語「**磺酸酯**」係指特徵為-O-SO₂-R之官能基，其中R較佳為(C₁-C₈)烷基或芳基。磺酸酯類似於親核取代中之鹵素典型離去基。

【0052】 「**邁克爾受體**」包含經至少一個拉電子基團，較佳地CO-、CN、NO₂及SO₂-取代的至少一個不飽和非芳族C-C-鍵。此等邁克爾受體為用於在熟知的邁克爾加成反應中結合加成許多親核搭配物之受質。主要實例為丙烯酸、順丁烯二醯亞胺或乙烯酮。

【0053】 對於本申請案中提及之程度，對於由較小整數及較大整數指示之範圍，諸如1至4，該範圍表示較小整數、較大整數及較小整數與較大整數之間的任何整數。因此，範圍實際上為該整數之個別化揭示內容。在該實例中，1-4之範圍因此意謂1、2、3及4。

【0054】 在一實施例中，且依本文中較佳地使用，「**(C₁-C₈)烷基**」係指具有1至8個碳原子之飽和或不飽和直鏈、環狀或分支鏈烴基。代表性(C₁-C₈)烷基包括但不限於以下中之任一者：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、2-戊基、2-甲基-丁基、3-甲基-丁基、3-戊基、3-甲基-丁-2-基、2-甲基-丁-2-基、2,2-二甲

基丙基、正己基、2-己基、2-甲基-戊基、3-甲基-戊基、4-甲基-戊基、3-己基、2-乙基-丁基、2-甲基-戊-2-基、2,2-二甲基-丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-戊-2-基、4-甲基-戊-2-基、2,3-二甲基-丁基、3-甲基-戊-3-基、2-甲基-戊-3-基、2,3-二甲基-丁-2-基、3,3-二甲基-丁-2-基、正庚基、2-庚基、2-甲基-己基、3-甲基-己基、4-甲基-己基、5-甲基-己基、3-庚基、2-乙基-戊基、3-乙基-戊基、4-庚基、2-甲基-己-2-基、2,2-二甲基-戊基、3,3-二甲基-戊基、4,4-二甲基-戊基、3-甲基-己-2-基、4-甲基-己-2-基、5-甲基-己-2-基、2,3-二甲基-戊基、2,4-二甲基-戊基、3,4-二甲基-戊基、3-甲基-己-3-基、2-乙基-2-甲基-丁基、4-甲基-己-3-基、5-甲基-己-3-基、2-乙基-3-甲基-丁基、2,3-二甲基-戊-2-基、2,4-二甲基-戊-2-基、3,3-二甲基-戊-2-基、4,4-二甲基-戊-2-基、2,2,3-三甲基-丁基、2,3,3-三甲基-丁基、2,3,3-三甲基-丁-2-基、正辛基、2-辛基、2-甲基-庚基、3-甲基-庚基、4-甲基-庚基、5-甲基-庚基、6-甲基-庚基、3-辛基、2-乙基-己基、3-乙基-己基、4-乙基-己基、4-辛基、2-丙基-戊基、2-甲基-庚-2-基、2,2-二甲基-己基、3,3-二甲基-己基、4,4-二甲基-己基、5,5-二甲基-己基、3-甲基-庚-2-基、4-甲基-庚-2-基、5-甲基-庚-2-基、6-甲基-庚-2-基、2,3-二甲基-己-1-基、2,4-二甲基-己-1-基、2,5-二甲基-己-1-基、3,4-二甲基-己-1-基、3,5-二甲基-己-1-基、3,5-二甲基-己-1-基、3-甲基-庚-3-基、2-乙基-2-甲基-1-基、3-乙基-3-甲基-1-基、4-甲基-庚-3-基、5-甲基-庚-3-基、6-甲基-庚-3-基、2-乙基-3-甲基-戊基、2-乙基-4-甲基-戊基、3-乙基-4-甲基-戊基、2,3-二甲基-己-2-基、2,4-二甲基-己-2-基、2,5-二甲基-己-2-基、3,3-二甲基-己-2-基、3,4-二甲基-己-2-基、3,5-二甲基-己-2-基、4,4-二甲基-己-2-基、4,5-二甲基-己-2-基、5,5-二甲基-己-2-基、

2,2,3-三甲基-戊基、2,2,4-三甲基-戊基、2,3,3-三甲基-戊基、2,3,4-三甲基-戊基、2,4,4-三甲基-戊基、3,3,4-三甲基-戊基、3,4,4-三甲基-戊基、2,3,3-三甲基-戊-2-基、2,3,4-三甲基-戊-2-基、2,4,4-三甲基-戊-2-基、3,4,4-三甲基-戊-2-基、2,2,3,3-四甲基-丁基、3,4-二甲基-己-3-基、3,5-二甲基-己-3-基、4,4-二甲基-己-3-基、4,5-二甲基-己-3-基、5,5-二甲基-己-3-基、3-乙基-3-甲基-戊-2-基、3-乙基-4-甲基-戊-2-基、3-乙基-己-3-基、2,2-二乙基-丁基、3-乙基-3-甲基-戊基、4-乙基-己-3-基、5-甲基-庚-3-基、2-乙基-3-甲基-戊基、4-甲基-庚-4-基、3-甲基-庚-4-基、2-甲基-庚-4-基、3-乙基-己-2-基、2-乙基-2-甲基-戊基、2-異丙基-戊基、2,2-二甲基-己-3-基、2,2,4-三甲基-戊-3-基及2-乙基-3-甲基-戊基。(C₁-C₈)烷基可未經取代或經一或多個基團取代，該一或多個基團包括但不限於(C₁-C₈)烷基、-O-[(C₁-C₈)烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-COOR'、-CONH₂、-CONHR'、-CONR'₂、-NH-CO-R'、-SO₂-R'、-SO-R'、-OH、-鹵素、-N₃、-NH₂、-NHR'、-NR'₂及-CN；其中各R'獨立地選自-(C₁-C₈)烷基及芳基。

【0055】 術語「(C₁-C₄)烷基」、「(C₁-C₅)烷基」、「(C₂-C₅)烷基」、「(C₁-C₆)烷基」及「(C₁-C₁₀)烷基」在其含義上類似於術語「(C₁-C₈)烷基」，但在C原子數目之指定範圍方面不同。然而，此等烷基亦可經一或多個基團取代，該一或多個基團包括但不限於(C₁-C₈)烷基、-O-[(C₁-C₈)烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-COOR'、-CONH₂、-CONHR'、-CONR'₂、-NH-CO-R'、-SO₂-R'、-SO-R'、-OH、-鹵素、-N₃、-NH₂、-NHR'、-NR'₂及-CN；其中各R'獨立地選自-(C₁-C₈)烷基及芳基。

【0056】 在一實施例中，且依本文中較佳地使用，「(C₃-C₇)環烷

基」係指包含具有3至7個碳原子之碳環結構的飽和或不飽和或分支鏈烴基。

【0057】 在一實施例中，且依本文中較佳地使用，「**(C₃-C₈)環烷基**」係指包含具有3至8個碳原子之碳環結構的飽和或不飽和或分支鏈烴基。

【0058】 與其C原子數目無關的所有稱為「**環烷基**」的基團均可經一或多個基團取代，該一或多個基團包括但不限於(C₁-C₈)烷基、-O-[(C₁-C₈)烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-COOR'、-CONH₂、-CONHR'、-CONR'₂、-NH-CO-R'、-SO₂-R'、-SO-R'、-OH、-鹵素、-N₃、-NH₂、-NHR'、-NR'₂及-CN；其中各R'獨立地選自-(C₁-C₈)烷基及芳基。

【0059】 在一實施例中，且依本文中較佳地使用，「**芳基**」係指包含芳族系統之基團，其中芳族系統為碳環或雜環，較佳由環中之5至10個C原子或雜原子組成，且芳基可未經取代或經一或多個基團取代，該一或多個基團包括但不限於-(C₁-C₈)烷基、-O-[(C₁-C₈)烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-NH₂、-CO-NHR'、-CO-NR'₂、-NH-CO-R'、-SO₂-R'、-SO-R'、-OH、-鹵素、-N₃、-NH₂、-NHR'、-NR'₂及-CN；其中各R'獨立地選自-(C₁-C₈)烷基及芳基。

【0060】 在一實施例中，且依本文中較佳地使用，「**雜環基**」係指雜環芳族或非芳族基團。雜環基之實例包括但不限於呋喃、噻吩、吡啶、嘧啶、苯并噻吩、苯并呋喃、喹啉、吡啶、吡啶、嗎啉、環氧乙烷、四氫呋喃及吡咯啶。

【0061】 在一實施例中，且依本文中較佳地使用，「**(C₅-C₁₀)雜環基**」係指由5或10個環原子組成之雜環芳族或非芳族基團，其中至少一個

原子不同於碳，包括例如氮、硫或氧。雜環芳族基團可未經取代或經一或多個基團取代，該一或多個基團包括但不限於-(C₁-C₈)烷基、-O-[(C₁-C₈)烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-NH₂、-CO-NHR'、-CO-NR'₂、-NH-CO-R'、-SO₂-R'、-SO-R'、-OH、-鹵素、-N₃、-NH₂、-NHR'、-NR'₂及-CN；其中各R'獨立地選自-(C₁-C₈)烷基及芳基。

【0062】 在一實施例中，且依本文中較佳地使用，「**雜芳基**」係指雜環芳族基團。雜芳基之實例包括但不限於呋喃、噻吩、吡啶、嘧啶、苯并噻吩、苯并呋喃及喹啉。

【0063】 在一實施例中，且依本文中較佳地使用，「**(C₅-C₁₀)雜芳基**」係指由5或10個環原子組成之雜環芳族基團，其中至少一個原子不同於碳，包括例如氮、硫或氧。雜環芳族基團可未經取代或經一或多個基團取代，該一或多個基團包括但不限於-(C₁-C₈)烷基、-O-[(C₁-C₈)烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-NH₂、-CO-NHR'、-CO-NR'₂、-NH-CO-R'、-SO₂-R'、-SO-R'、-OH、-鹵素、-N₃、-NH₂、-NHR'、-NR'₂及-CN；其中各R'獨立地選自-(C₁-C₈)烷基及芳基。

【0064】 在一實施例中，且依本文中較佳地使用，「**(C₁-C₅)烷基-(C₅-C₁₀)芳基**」係指基團(C₁-C₅)烷基共價結合至基團-(C₅-C₁₀)芳基。

【0065】 在一實施例中且依本文中較佳地使用，「**(C₃-C₇)環烷基-(C₅-C₁₀)芳基**」係由3、4、5、6或7個C原子組成之環烷基結合至(C₅-C₁₀)芳基。

【0066】 本發明化合物通常含有依本文所提供之胺基酸序列。依本文所用之術語「**胺基酸**」係指含有至少一個胺基及至少一個酸基，較佳羧基的，或衍生自含有上述之化合物的化合物。胺基與酸基之間的距離不受

特別限制。若無其他指定， α -胺基酸、 β -胺基酸、 γ 胺基酸、 δ -胺基酸及 ϵ -胺基酸為適合的，然而在許多情況下， α -胺基酸，且特別是 α -胺基羧酸為尤其較佳的。術語「胺基酸」涵蓋天然存在之胺基酸，諸如天然存在之蛋白型胺基酸，以及自然界中未發現之合成胺基酸(「非天然胺基酸」)。術語「**殘基**」或「胺基酸之殘基」用於表徵鍵結至相鄰胺基酸或部分的胺基酸，該等胺基酸僅在負責鍵結至相鄰胺基酸或部分的結構元件方面不同於衍生出其之胺基酸。

【0067】 依表6中所闡述，習知胺基酸，亦稱為「**天然胺基酸**」，係根據其標準三字母編碼及一字母縮寫來鑑別。

表6：天然胺基酸及其縮寫

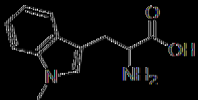
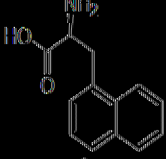
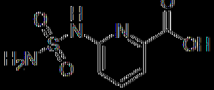
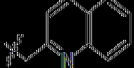
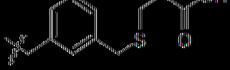
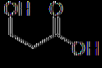
胺基酸	3字母縮寫	1字母縮寫
丙胺酸	Ala	A
精胺酸	Arg	R
天冬醯胺	Asn	N
天冬胺酸	Asp	D
半胱胺酸	Cys	C
麩胺酸	Glu	E
麩醯胺酸	Gln	Q
甘胺酸	Gly	G
組胺酸	His	H
異白胺酸	Ile	I
白胺酸	Leu	L
離胺酸	Lys	K
甲硫胺酸	Met	M
苯丙胺酸	Phe	F
脯胺酸	Pro	P
絲胺酸	Ser	S
蘇胺酸	Thr	T
色胺酸	Trp	W
酪胺酸	Tyr	Y
纈胺酸	Val	V

【0068】 非習知胺基酸，亦稱為「**非天然胺基酸**」，為包含胺基及羧基的任何種類之非寡聚化合物且並非習知胺基酸。非天然胺基酸之尺寸

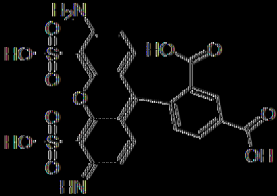
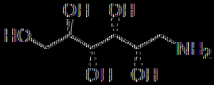
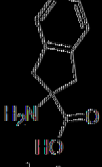
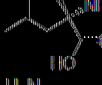
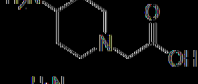
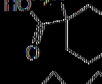
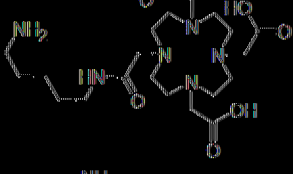
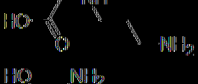
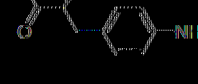
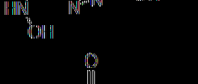
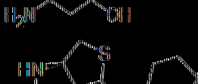
不受特定限制且可例如對應於高達500 g/mol，諸如高達400 g/mol之分子量。

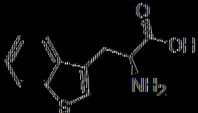
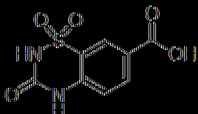
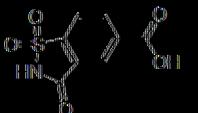
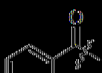
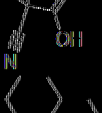
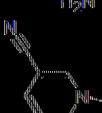
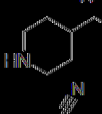
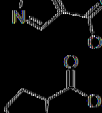
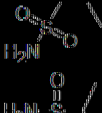
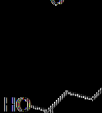
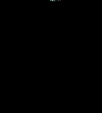
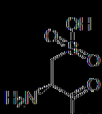
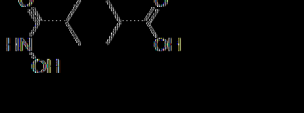
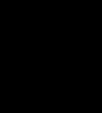
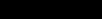
〔0069〕 非天然胺基酸及其他用於構築本發明化合物之建構嵌段之實例係根據表7中所見之縮寫或名稱來鑑別。一些建構嵌段之結構用將建構嵌段引入至肽中之例示性試劑(例如羧酸類)描繪，或此等建構嵌段展示為完全連接至如肽或胺基酸之另一結構的殘基。胺基酸之結構展示為明確的胺基酸，而非展示為其在肽序列中實施後如何呈現的胺基酸之殘基。亦展示一些由超過一個部分組成之更大化學部分。

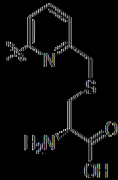
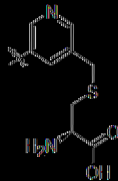
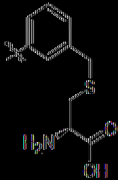
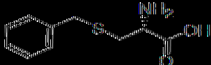
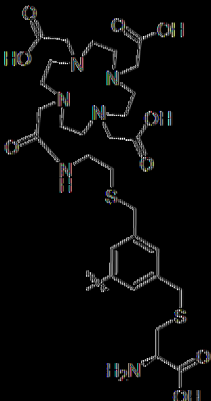
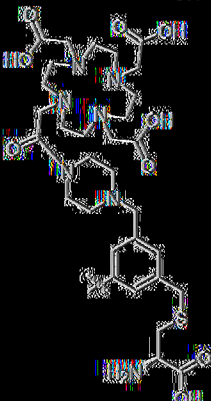
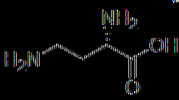
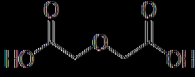
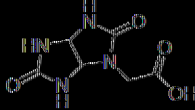
表7：非天然胺基酸及其他建構嵌段及化學部分之縮寫、名稱及結構

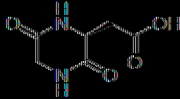
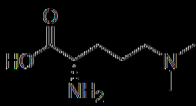
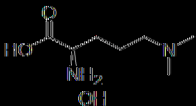
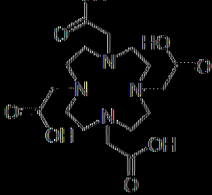
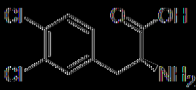
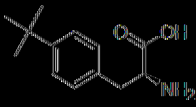
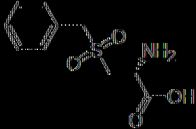
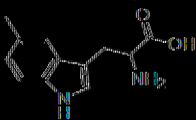
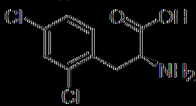
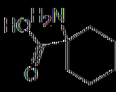
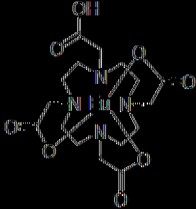
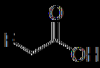
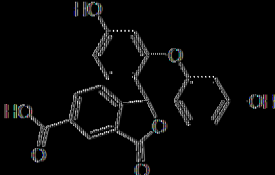
縮寫	名稱	結構
1MW	D/L-1-甲基色胺酸	
1Ni	3-(1-萘基)丙胺酸	
2Lut	2,6-二(二甲基吡啶基) (Lutidylidene)(衍生自2,6-二甲基吡啶)	
2Py6SaNH	6-(胺磺醯基胺基)吡啶-2-甲酸	
2Quyl	2-喹啉基	
2TaSSa	5-(胺磺醯基噻吩)-2-甲酸	
2Thz	1,3-噻唑-2-甲酸	
3Lut	3,5-二(二甲基吡啶基)(衍生自3,5-二甲基吡啶)	
3MeBn	3-甲基苯基甲基	
3MeBnSpa	3-甲基苯基甲基巯基丙酸	
3MSaBz	3-(胺磺醯基甲基)苯甲酸	
3OHPt	3-羧基丙酸	

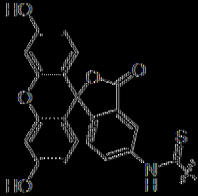
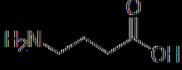
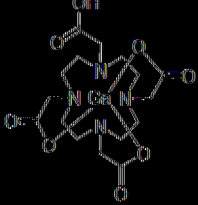
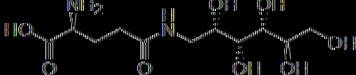
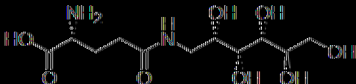
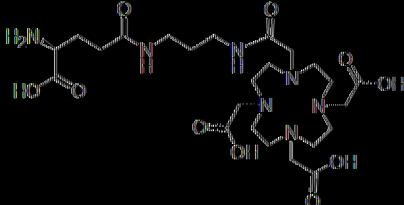
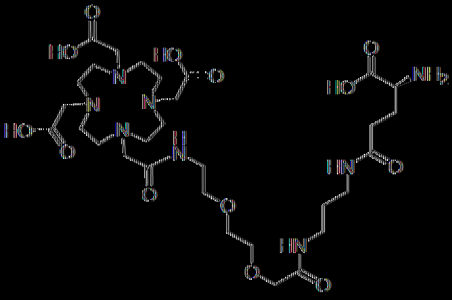
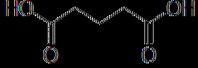
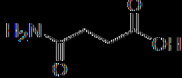
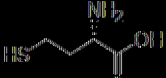
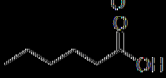
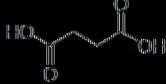
3SaBz	3-胺磺酰基苯甲酸	
3Ta5Sa	5-胺磺酰基噻吩-3-甲酸	
4Amc	4-反-胺基甲基環己烷甲酸/傳明酸(Tranexamic acid)	
4OHPh	4-羥基苯基丙酸	
4Pya	4-吡啶乙酸	
4SaBz	4-胺磺酰基苯甲酸	
4SaPy2Ac	(4-胺磺酰基-吡嗪-1-基)-乙酸	
5Clw	5-氯色胺酸	
5SaPyr2	5-胺磺酰基吡啶-2-甲酸	
6SaPyr3	6-胺磺酰基吡啶-3-甲酸	
7MW	D/L-7-甲氧色胺酸	
7Nw	7-氮雜色胺酸	
Ac	乙酸	
Adp	己二酸	
Acg	胺基乙基甘氨酸	
AEH	2-胺基乙硫醇	
Af3	3-胺基-苯基丙氨酸	

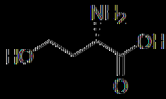
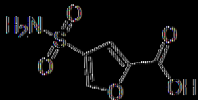
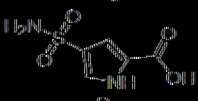
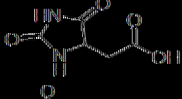
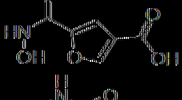
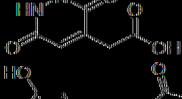
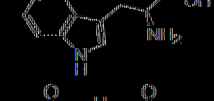
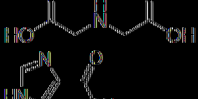
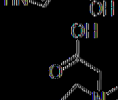
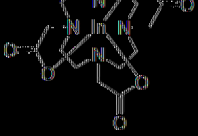
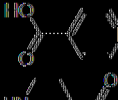
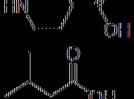
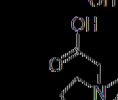
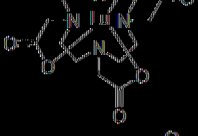
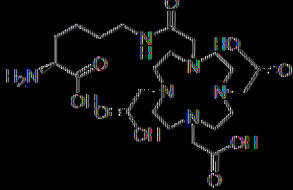
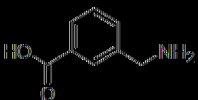
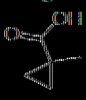
AF488	Alexa Fluor 488染料	
AGLU	1-胺基-1-去氧基-D-葡萄糖醇	
Aib	2-胺基異丁酸	
Aic	2-胺基茚烷-2-甲酸	
Am1	(S)- α -甲基甘氨酸	
APAc	2-(4-(胺基)哌啶-1-基)乙酸	
Apc	4-胺基哌啶-4-甲酸	
Apc	戊烷-1,5-二胺	
Apc-DOTA	4-[[[5-胺基戊基胺甲酰基]甲基]-7,10-雙羧基甲基-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-基]乙酸	
App	N-3-胺基丙基甘氨酸	
Aph	4-胺基苯基丙胺酸	
Apr	1,3-二胺基丙烷	
Ava	5-胺基戊酸	
Aytr	2-[4-[[[3-級丁氧基)胺甲酰基]-1H-1,2,3-三唑-1-基]乙基]乙酸	
Bal	β -丙胺酸	
Bio	D-(+)-生物素	
Bip	(S)-聯苯丙胺酸	

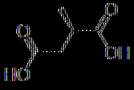
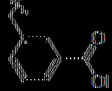
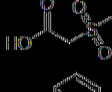
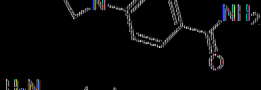
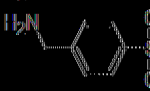
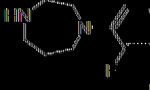
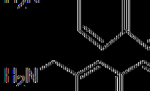
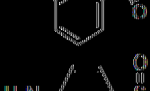
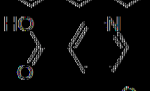
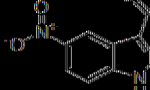
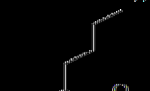
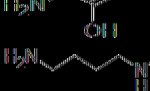
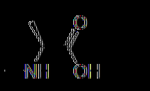
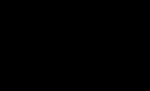
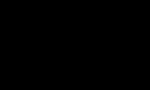
B1a	3-苯并噻吩基丙胺酸	
B1da	1,1,3,3-四側氧基-1,2,3,4-四氫-1λ ⁶ -苯并[1,2,4]噻二唑-7-甲酸	
B1z	1,1,3,3-四側氧基-2,3-二氫-1H-1λ ⁶ -苯并[d]異噻唑-5-甲酸	
Bz	苯甲酰基	
Bzl	苯甲基	
CCprAc	1-氨基-1-環丙基丙酸	
Cha	環己基丙胺酸	
CImPy	6-氨基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸	
Cmp	4-羧基甲基哌啶	
CMPy	5-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸	
Cp	環戊基丙酸	
Cpsu	4-胺磺醯基丁酸	
Cshx	4-胺磺醯基環己基-1-甲酸	
Cy5SO3	Cy5染料(單SO3)	
Cya	(R)-羧化半胱胺酸	
Cyhx	4-羧基胺甲醯基-環己基丙酸	

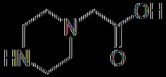
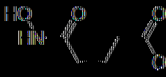
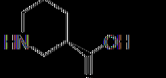
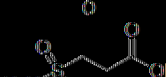
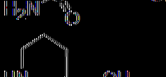
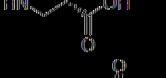
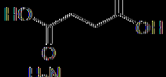
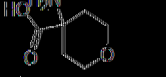
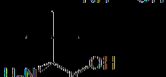
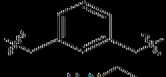
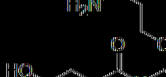
Cys(2Lut)		
Cys(3Lut)		
Cys(3MeBn)		
Cys(Bzl)	S-苯甲基半胱氨酸	
Cys(1MeBn (DOTA-AMT))		
Cys(1MeBn (DOTA-PP))		
Dab	(S)-2,4-二氨基丁酸	
Dap	(S)-2,3-二氨基丙酸	
Dga	羧基甲氧基乙酸	
DImAc	2-{2,5-二(侧氧基-八氢咪唑并[4,5-d]咪唑-1-基)乙酸	

Dip	3,3'-二苯基丙胺酸	
DkpAc	2-(3,6-二側氧基嘧啶-2-基)乙酸	
Dmo	(S)-二甲基鳥胺酸	
dmo	(R)-二甲基鳥胺酸	
DOTA	1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸	
haa	3,4-二氯苯基丙胺酸	
Hap	4-(三級丁基)苯基丙胺酸	
hca	N1-胺基-1-環戊烷甲酸	
Hcm	S-苯甲基-半胱胺酸 鹽	
Hgc	5-甲基-DL-色胺酸	
Hgm	2,4-二氯苯基丙胺酸	
Hgz	1-胺基環己基-1-甲酸	
HuDOTA	DOTA錯合鈣	
FAc	氟乙酸	
FAM	5/6-羧基螢光素	

Fluor	螢光素5/6-異硫氰酸酯	
Gab	γ-氨基丁酸	
GaDOTA	DOTA鎂合鎂	
Glu(AGLU)		
glu(AGLU)		
Glu(Apr-DOTA)		
Glu(Apr-O2Oe-DOTA)		
Glu(Apr-O2Oe-InDOTA)		
Glutar	戊二酸	
H2N-Succinyl	丁二酸酐胺	
Hcy	(S)-高半胱胺酸	
Hex	己酸	
HO-Succinyl	丁二酸	

Hsc	(S)-高絲胺酸	
Hsfa	4-胺磺醯基呋喃-2-甲酸	
Hspy	4-胺磺醯基-1H-吡咯-2-甲酸	
HYDAc	乙內醯脲-5-乙酸	
Hlyfa	5-[(三級丁氧基)胺甲醯基]呋喃-3-甲酸	
HlySuc	2-(3,6-二側氧基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基)乙酸	
Hlyw	5-羥基色胺酸	
Ica	亞胺二乙酸	
ImS	1H-咪唑-5-甲酸	
ImDOTA	DOTA錯合銅	
iNic	異菸鹼酸	
Imp	異哌啶甲酸	
Iva	異戊酸	
LiDOTA	DOTA錯合鋰	
Lys(DOTA)		
Mamb	3-胺基苄基-苯甲酸	
MCptAc	1-甲基環丙烷-1-甲酸	

MeSuc	2-異-4-甲基丁二酸	
mMeBz	間-4-基-苯甲酸	
MSAc	2-甲磺醯基乙酸	
Mlf	(2S)-2-胺基-3-[3-(3-氟-4-基)苯基]丙酸	
N4AaPhCONH2	4-(3-胺基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈	
N4BzCl	(4-甲磺醯基苯基)甲胺	
N4BzCN	4-(胺基甲基)苯甲腈	
N4BzCONH2	4-(胺基甲基)苯甲醯胺	
N4BzSO2Me	(4-甲磺醯基苯基)甲胺	
N4DazPhCN	4-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-3-氟-苯甲腈鹽酸鹽	
N4Inda	C-(1H-吲唑-6-基)-甲基胺	
N6iQui	異喹啉-6-基甲胺	
N6McQuion	4-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-3-氟-苯甲腈鹽酸鹽	
NH3PhSa	3-胺基苯-1-磺醯胺	
NH4PhSa	4-胺基苯-1-磺醯胺	
NHMc2Nph	1-(萘-2-基)甲胺	
Nic	菸鹼酸	
NInda	5-硝基-1H-吲唑-3-甲酸	
Nlc	(S)-正丁胺酸	
Nlys	4-胺基丁基甘胺酸	
Nma	(S)-N-甲基丙胺酸	

PPAc	4-羧基吡咯啉	
PrHlydr	4-(羧基胺甲酰基)丁酸	
Prp	丙氨酸	
Ptf	(2S)-2-胺基-3-[4-(3-氨基基)苯基]丙酸	
Rni	(R)-哌啶甲酸	
SaPr	3-胺磺基丙酸	
Sni	(S)-哌啶甲酸	
Succinyl	丁二酸	
Thp	4-胺基-4,4,4-三氫哌喃-4-甲酸	
Tic	(S)-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-甲酸	
Tlc	(2S)-2-胺基-3,3-二甲基丁酸	
tMeBn	1,3,5-三甲基苯基甲氧基	
Tids	1,13-二胺基-4,7,10-三氧雜十三烷-9-羧酸	
Tyr(Bzl)	4-苯甲氧基羧基-L-苯基丙氨酸	
TzPr	3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)丙酸	

[(0070)] 如一般熟習此項技術者應理解，本文所提供之肽之胺基酸序列係以典型肽序列形式描繪。舉例而言，天然胺基酸之三字母編碼或非天然胺基酸之編碼或額外建構嵌段之縮寫指示在肽序列內之指定位置中存在胺基酸或建構嵌段。各胺基酸或建構嵌段之編碼藉由連字符(其通常表示醯胺鍵)連接至序列中之下一個及/或前述胺基酸或建構嵌段之編碼。若連字符位於胺基酸縮寫之前，則其通常表示胺基酸之胺基藉由共價鍵修

第 50 頁(發明說明書)

飾，且若連字符位於胺基酸縮寫之後，則其通常表示前面羧基藉由共價鍵修飾。在藉由一或多個共價鍵修飾之後，胺基酸之其餘特徵部分被稱為胺基酸之殘基。視上下文而定，對胺基酸或建構嵌段之縮寫的提及可表示整個胺基酸或建構嵌段或其殘基。關於緊鄰縮寫使用連字符，明確地指定處理胺基酸或建構嵌段之殘基。

【0071】視胺基酸中胺基與羧基之間的間距而定，其分為 α -胺基酸、 β -胺基酸、 γ -胺基酸、 δ -胺基酸、 ϵ -胺基酸(等)胺基酸，此意謂此等基團通常分別間隔1、2、3、4及5個原子(通常為碳)。

【0072】對於胺基酸，在其縮寫中，第一個字母在適用時指示C- α 原子之立體化學。舉例而言，第一個大寫字母指示胺基酸之L-形式存在於肽序列中，而第一個小寫字母指示對應胺基酸之D-形式存在於肽序列中。若縮寫以數字開始，則縮寫中之第一個字母在適用時為立體化學之特徵。然而，為增強清晰度，在任何縮寫下，藉由添加例如字首「D-」來進一步明確指定胺基酸縮寫之立體化學。舉例而言，「lys」、「D-Lys」或「D-lys」均描述D-組態之Lys。

【0073】對於熟習此項技術者而言，顯而易見許多胺基酸可在其胺基處發生N-甲基化。此等N-甲基胺基酸特徵可與一些其他屬性，如L- α -胺基酸或D- α -胺基酸組合發生，為N-甲基化L- α -胺基酸或D- α -胺基酸。

【0074】術語「 α,α -二烷基胺基酸」係指 α -碳原子處獨立地包含兩個烷基之胺基酸，該兩個烷基在一些情況下可彼此形成環結構，從而形成環狀 α,α -二烷基胺基酸。 α,α -二烷基胺基酸之典型實例為2-胺基異丁酸(Aib)。

【0075】術語「環狀 α,α -二烷基胺基酸」係指非手性D- α,α -二烷基

胺基酸或L- α,α -二烷基胺基酸，其中取代 α -胺基之兩個烷基殘基組合而形成環狀結構。所得環狀結構可包含例如4至7個C原子，如在1-胺基-1-環戊烷甲酸中。環狀結構之碳原子中之一或多者可經雜原子，例如O、S或N取代。

【0076】 術語「**芳族胺基酸**」係指包含芳族結構且此包括雜芳族結構之胺基酸，而術語「**非芳族胺基酸**」係指不含任何芳族結構之胺基酸。較佳地，術語「**芳族胺基酸**」係指選自由Phe、Trp、Tyr、His、Mamb、Pamb及其衍生物(諸如經取代之Phe)組成之群的胺基酸。

【0077】 術語「**雜芳族胺基酸**」係指包含任何種類之雜芳族結構的胺基酸。

【0078】 「**脂族胺基酸**」為非芳族胺基酸，其除胺基及羧基之外僅由C及H原子組成。較佳地，術語「**脂族胺基酸**」係指選自由以下組成之群的胺基酸：Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Npg、Cha、Egz及其衍生物，更佳選自Gly、Ala、Val、Leu、Ile及Pro。

【0079】 「**極性胺基酸**」為除胺基及羧基之外亦包含至少一個選自由O、S、P、OH及N組成之群的官能基或原子，但歸因於此官能基或原子不引入額外電荷(在約4至約8範圍內之pH下)的任何種類之胺基酸。較佳地，術語「**極性胺基酸**」係指選自由Asn、Gln、Ser、Thr、Cys及Tyr，更佳Asn、Gln、Ser及Thr組成之群的胺基酸。

【0080】 「**帶電胺基酸**」為除胺基及羧基之外亦包含至少一個在約4至約8範圍內之pH下產生淨電荷之官能基的任何種類之胺基酸，該至少一個官能基諸如為COOH、磷酸酯、磷酸酯、磺酸酯、硫酸酯、咪唑、吡啶、鈷、銨及胺基氮。較佳地，術語「**帶電胺基酸**」係指選自由Asp、

Glu、Lys、Arg、Orn、Dab、Dap、APac及His，更佳Asp、Glu、Lys及Arg組成之群的胺基酸。

【0081】「**中性胺基酸**」為在約4至約8範圍內之pH下不具有淨電荷的任何種類之胺基酸。較佳地，術語「中性胺基酸」係指選自脂族、芳族或極性胺基酸之群的胺基酸。

【0082】表述「**疏水性胺基酸**」或諸如「由胺基酸之殘基提供的疏水性部分」之相關術語係指除其胺基及羧基之外亦在很大程度上主要包含疏水性部分的中性胺基酸。較佳地，脂族、芳族碳及鹵素原子之總和與如O、N及S之雜原子的比率為至少4:1。在一些實施例中，術語「疏水性胺基酸」係指Gly、Ala、Val、Leu、Aic、Ile、Pro、Tyr、Phe、Eaa、萘基丙胺酸及Trp，較佳Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Tyr、Phe及Trp。

【0083】「**N-(C₁-C₆)烷基甘胺酸**」為N-烷基化甘胺酸，其中烷基剩餘部分為視情況經取代的，較佳經一個選自由OH、NH₂、NH、COOH、CONH₂及S組成之群的取代基取代的(C₁-C₆)烷基。

【0084】「**S-烷基化半胱胺酸**」為包含烷基化之硫原子且接著為硫醚官能基之一部分的半胱胺酸。典型的烷基化劑可具有苯甲基性質。烷基化較佳由(C₁-C₅)烷基-(C₅-C₁₀)芳基或(C₁-C₆)烷基殘基引起取代。

【0085】芳族胺基酸之「**氮雜類似物**」為如下類似物，其中胺基酸之各別芳族部分之一或多個碳原子經氮原子交換，較佳地僅一個碳原子經氮原子交換，例如7-氮雜-色胺酸[7Nw]為例示性色胺酸之氮雜類似物。

【0086】若胺基酸含有超過一個胺基及/或羧基，則此胺基酸之所有取向原則上可用於形成共價鍵，但在 α -胺基酸中，利用 α -胺基及 α -羧基對於連接至相鄰部分較佳，且若其他取向較佳，則明確指定該等取向。

【0087】 熟習此項技術者應認識到，本文中所揭示之化合物中是否存在與其無關之立構中心，無論該立構中心為本發明化合物之胺基酸部分或任何其他部分(part)或部分(moiety)之一部分。當化合物需要呈單一鏡像異構物或非鏡像異構物形式時，其可藉由立體特異性合成或藉由解析最終產物或任何適宜中間物而獲得。可藉由此項技術中已知的任何適合的方法來實現對最終產物、中間物或起始材料之解析。參見例如E. L. Eliel, S. H. Wilen,及L. N. Mander之「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley-Interscience, 1994)。

【0088】 除非有相反指示，否則在本文中胺基酸序列以N端至C端方向呈現。

【0089】 熟習此項技術者應瞭解Iva、Ac、3OHPr及4OHPh為包含羧酸之建構嵌段。其通常藉由與肽之胺基形成醯胺鍵而併入本發明化合物中。在較佳實施例中，其修飾本發明化合物之N端。

【0090】 舉例而言，熟習此項技術者應瞭解，作為乙酸之縮寫的「Ac」在至其相鄰者形成醯胺鍵之後轉化為「Ac-」，代表乙醯基(結合至任何搭配物)。

【0091】
直鏈肽

通用直鏈肽通常自N端至C端方向書寫，如下文所示：

NT-Xaa1-Xaa2-Xaa3-Xaa4-…….Xaan-CT；

其中

1. Xaax為如表5中所示之特定序列位置x處之胺基酸或建構嵌段的縮寫、描述符或符號，

2. NT為N端基團，例如『H』（游離N端胺基之氫），或特定封端羧酸之縮寫(如乙酸縮寫為『Ac』)，或經由連字符連接至N端胺基酸編碼(Xaa1)之其他化學基團或化學基團之結構式的縮寫，及

3. CT為C端基團，其通常為『OH』或『NH₂』（作為末端羧酸或醯胺），或經由連字符連接至C端胺基酸編碼(Xaan)之特定封端胺之縮寫。

【0092】

側鏈由特定建構嵌段或肽修飾之分支鏈肽

通用直鏈、分支鏈肽自N端至C端方向書寫，如下文所示：

NT-Xaa1-Xaa2-Xaa3(*NT-Xab1-Xab2-…….Xabn*)-…….Xaan-CT

其中指定分支鏈肽之主鏈中之Xaax、NT及CT的直鏈肽之描述中之陳述1至3適用。

【0093】 分支鏈之位置由Xaax縮寫之後的圓括號指定。分支鏈通常出現在離胺酸(Lys)殘基(或類似物)處，此意謂分支鏈經由醯胺鍵連接至離胺酸之側鏈ε-胺基官能基。

【0094】 圓括號內之內容描述肽分支鏈『*NT-Xab1-Xab2-…….Xabn*』之序列/結構。其中

1. *Xabx*為如表3中所示之特定序列位置x處之胺基酸或建構嵌段的縮寫、描述符或符號，

2. NT為N端基團，例如特定封端羧酸之縮寫(如乙酸縮寫為『Ac』)，或經由連字符連接至N端胺基酸編碼(*Xab1*)之其他化學基團或化學基團之結構式的縮寫，及

3. 分支鏈*Xabn*之最後一個建構嵌段，其藉由用其自身羧基官能基與此離胺酸(或類似殘基)之側鏈胺基官能基形成醯胺鍵而將分支鏈與主鏈連

接。

【0095】

環狀肽-I型，其中側鏈與側鏈直接環化連接

自N端至C端方向書寫之例示性通用I型環狀肽展示如下：

NT-Xaa1-[Xaa2-Xaa3-Xaa4-…….Xaan]-CT；

其中指定環狀肽之主鏈中之Xaax、NT及CT的直鏈肽之描述中之陳述1至3適用。肽循環之特徵由方括號指定。

1. 左方括號指示其側鏈處循環起始之建構嵌段(循環起始殘基)及
2. 右方括號指示其側鏈處循環終止之建構嵌段(循環終止殘基)。

【0096】 在以上所示的例示性通用環狀肽中，Xaa2之側鏈直接連接至Xaan之側鏈。

【0097】 此等兩個殘基之間的連接之化學性質為

1. 若在彼等指定殘基中，一個殘基其側鏈含有胺基官能基(例如Lys)，而另一個在其側鏈中含有羧基官能基(例如Glu)，則為醯胺鍵，或
2. 若彼等指定殘基/胺基酸含有硫氫基部分(例如Cys)，則為二硫鍵。

【0098】

環狀肽-II型，其中橋接元件藉由形成巨環而在分子內連接兩條側鏈

具有自N端至C端方向書寫之橋接元件的例示性通用II型環狀肽展示如下：

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

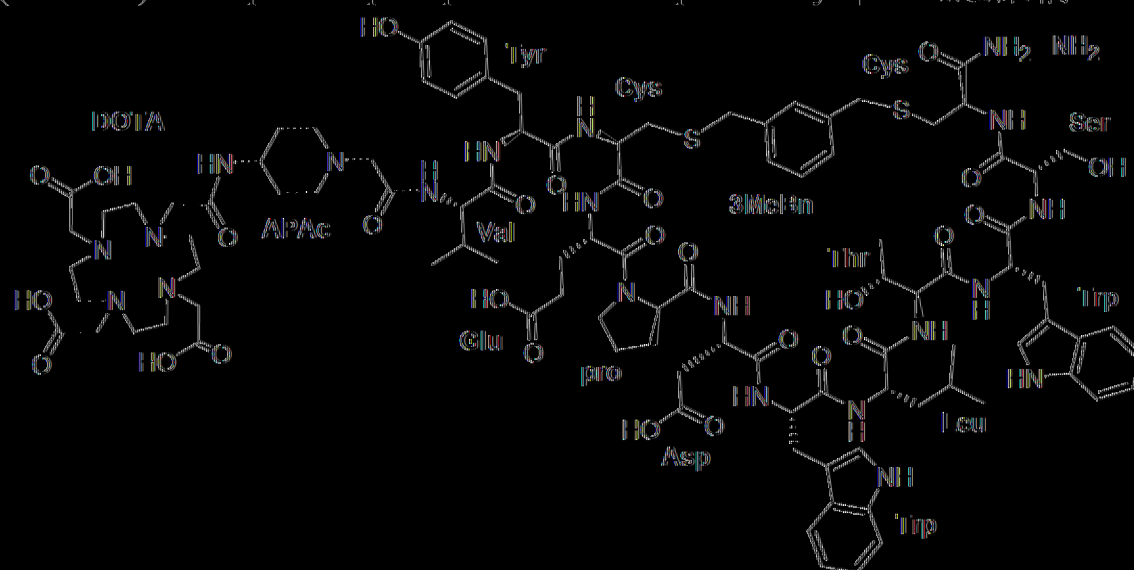
1. 其中指定環狀肽之主鏈中之Xaax、NT及CT的直鏈肽之描述中之陳述1至3適用。
2. 對於肽循環之特徵，環狀肽(I型，其中側鏈與側鏈直接環化連接)

之描述中的陳述1及2適用。在III型循環中，循環起始與循環終止殘基均為半胱胺酸。因此，在以上通式中，Xaa2係Cys，Xaan係Cys。

3. 此外，與循環起始殘基Xaa2右側相鄰之圓括號中的3McBn'描述符指示間二甲苯(3-甲基苯基)單元插入至肽循環中作為橋接元件。半胱胺酸循環殘基側鏈(Xaa2及Xaan)均藉由硫醚鍵連接至橋接間二甲苯單元之個別甲基。

[0099] 在具有展示於Xaa2之側鏈上方之橋接元件的例示性通用環狀肽經由3-甲基苯基單元連接至Xaan之側鏈。對於熟習此項技術者顯而易見，循環起始殘基以及循環終止殘基之位置可在肽序列中之不同位置且指定於本發明化合物之各特定順序中。

[0100] 作為非限制性實例，以下描繪DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3McBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂之結構。



其中

1. DOTA及APAc在通式中對應於NT。
2. Val、Tyr、Cys、Glu、pro、Asp、Trp、Leu、Thr、Trp、Ser及Cys對應於通式中之Xaa1至Xaa12。

3. NH₂對應於通式中之CT。

4. 序列中與N端半胱胺酸相鄰之左方括號(『[』)指示在此殘基處起始循環(循環起始殘基)。

5. 序列中與N端半胱胺酸相鄰之右方括號(『]』)指示在此殘基處終止循環(循環終止殘基)。

6. 鄰近於指示為起始殘基之Cys的圓括號內之3MeBn指定環化延伸元件。其進一步結合至指示為循環終止殘基之Cys。延伸元件經由硫醚鍵連接至該等殘基。

【0101】

交聯橋接環狀肽-III型，其中兩者均側鏈與側鏈直接環化連接及橋接元件藉由形成額外交聯橋接巨環而在分子內連接兩條側鏈之環化

自N端至C端方向書寫之例示性通用延伸III型環狀肽展示如下：

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

1. 指定環狀肽之主鏈中之Xaax、NT及CT的直鏈肽之描述中之陳述1至3適用。

2. 環狀肽(II型，其中橋接元件藉由形成巨環而在分子內連接兩條側鏈)之描述中之陳述2及3適用。具有橋接元件之循環係由與循環起始殘基左側相鄰的左方括號(『[』)及與其右側緊鄰之圓括號中的3MeBn'描述符以及與循環終止殘基右側相鄰之右方括號(『]』)指定。

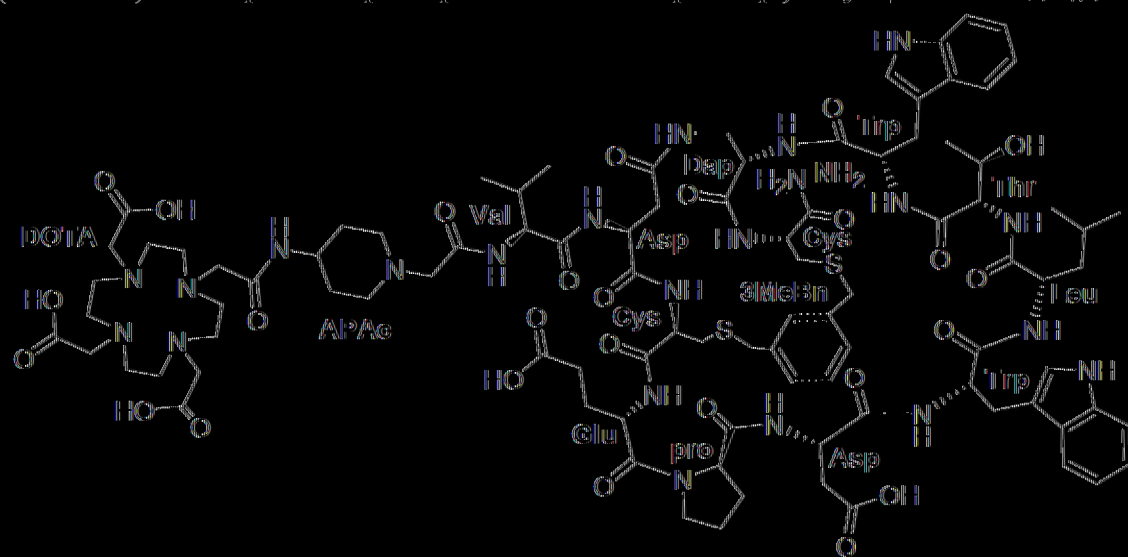
3. 此外，環狀肽(I型)之描述之陳述適用於以下例外：

- a. 代替左方括號之左波形括號(『{』)指示循環起始殘基，及
- b. 代替右方括號之右波形括號(『}』)指示循環終止殘基。

【0102】 在展示於Xaa2之側鏈上方的例示性通用交聯橋接環狀肽經

由3-甲基苯基甲基單元連接至Xaa₃之側鏈，且Xaa₃之側鏈直接連接至Xaa₅之側鏈。對於熟習此項技術者顯而易見，兩個循環起始殘基以及兩個循環終止殘基之位置均可在肽序列中之不同位置且指定於本發明化合物之各特定順序中。

[0103] 作為非限制性實例，以下描繪DOTA-APAc-Val-[Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH₂之結構。



其中

1. DOTA及APAc在通式中對應於NT。
2. Val、Asp、Cys、Glu、pro、Asp、Trp、Leu、Thr、Trp、Dap及Cys對應於通式中之Xaa₁至Xaa₁₂。
3. NH₂對應於通式中之CT。
4. 序列中與N端半胱氨酸(Cys)左側相鄰之左方括號("[] ")指示在此殘基處起始循環(循環起始殘基)。
5. 序列中與N端半胱氨酸(Cys)右側相鄰之右方括號("[] ")指示在此殘基處終止循環(循環終止殘基)。
6. 鄰近於指示為起始殘基之Cys的四括號內之3MeBn指定環化橋接元

件。其進一步結合至指示為循環終止殘基之Cys。橋接元件經由硫醚鍵連接至該等殘基。

7. 序列中與N端天冬胺酸(Asp)左側相鄰之左波形括號(『{』)指示在此殘基處起始直接的側鏈至側鏈循環(循環起始殘基)。

8. 序列中與二胺基丙酸(Dap)右側相鄰之右波形括號(『}』)指示在此殘基處終止直接的側鏈至側鏈循環(循環終止殘基)。

9. 因為Asp及Dap之側鏈彼此連接，所以直接肽循環為巨內醯胺。

【0104】 在本發明中，在本發明化合物藉由特定編碼名稱3BP-XYZ，諸如3BP-4452或3BP-4501提及之情況下，此編碼名稱可與編碼名稱DPI-XYZ互換地使用(因此兩個名稱3BP-XYZ及DPI-XYZ定義同一化合物)。因此，舉例而言，稱為3BP-4452之化合物亦可被稱為DPI-4452，且反之亦然。

【0105】 出於對CAIX受體相關疾病及/或癌細胞進行診斷及/或治療性干預之目的，術語「效應子」表徵連接至肽之化學部分及/或元件(例如天然存在或合成物質)。在一些實施例中，術語「效應子」應理解為能夠及/或促進其所連接之互補部分之偵測及/或觀測的部分(例如發色團、螢光團、放射性標記部分、包含螯合診斷活性核種之螯合劑)。舉例而言，可藉由此項技術中已知之分子成像技術，諸如單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)、正電子發射斷層攝影術(PET)等偵測及/或觀測部分。在一些實施例中，術語「效應子」應理解為藥理學活性物質(例如包含螯合治療活性核種之螯合劑、細胞毒性藥物)，其可抑制或預防細胞之功能及/或殺滅細胞。在一些實施例中，術語「效應子」應理解為與此項技術中常用之其他術語，諸如在癌症療法領域中使用的「細胞毒性劑」、「毒素」或「藥

物」同義。

【0106】術語「**發色團**」係指能夠吸收在350 nm至1100 nm範圍或其子範圍，例如350-500 nm或500-850 nm或350-850 nm內的電磁輻射的有機或金屬有機化合物。

【0107】術語「**磷光團**」係指當藉由曝露於特定波長之光而被激發時，在較長時間段，例如至多數小時內以不同波長及較低強度發光的化合物。

【0108】術語「**螢光團**」係指當藉由曝露於特定波長之光而被激發時以不同(較高)波長發光的化合物。螢光團通常根據其發光概況或「顏色」加以描述。舉例而言，諸如Cy3或FITC之綠色螢光團一般以515-540 nm範圍內之波長發光，而諸如Cy5或四甲基若丹明之紅色螢光團一般以590-690 nm範圍內之波長發光。應將術語「螢光團」理解為尤其涵蓋有機螢光染料，諸如螢光素、若丹明(rhodamine)、AMCA、Alexa Fluor染料(例如Alexa Fluor 647)及生物螢光團。

【0109】術語「**螯合劑(chelator)**」或「**螯合劑(chelating agent)**」係指含有兩個或更多個電子供體原子的分子，該等電子供體原子可與單一中心金屬離子，例如放射性核種形成配位鍵。通常，螯合劑經由氧、氮或硫供體原子或其組合配位金屬離子。在第一配位鍵形成之後，所結合之各連續供體原子產生含有金屬離子之環。螯合劑可為雙齒、三齒、四齒等，此視其是否含有2、3、4或更多個能夠結合至金屬離子之供體原子而定。然而，螯合機制並未被完全理解且視螯合劑及/或放射性核種而定。舉例而言，咸信DOTA可經由羧酸酯及胺基(供體基團)配位放射性核種，因此形成具有高穩定性之複合物(Dai等人 *Nature Com.* 2018, 9, 857)。術語

「螯合劑」應理解為包括螯合劑以及其鹽。具有羧酸基，例如DOTA、TRITA、HETA、HEXA、EDTA、DTPA等之螯合劑可例如經衍生以將一或多個羧酸基轉化成醯胺基用於連接至化合物，亦即反應性部分或連接子，替代地，例如該等化合物可經衍生以使得能夠經由螯合環中之CH₂基團中之一者連接至化合物。

【0110】依本文所用，術語「**放射性核種**」係指具有不穩定原子核之原子，原子核之特徵在於由不同類型之放射衰變釋放之過量能量。放射性核種天然存在或可經人工產生。在一個實施例中，在本說明書及申請專利範圍中提及「**核種**」較佳應理解為提及「**放射性核種**」。

【0111】依本文所用之表述或術語「**衍生自藥物之部分**」係指對應於天然藥物之部分，其與天然藥物僅在鍵結至相鄰部分所需之結構修飾，例如鍵結至本發明化合物中所包含之反應性部分、連接子或分支基團方面不同。此可包括由現有官能基(可用於天然藥物中)或共價鍵及出於此目的新引入之相鄰官能基形成之共價鍵。因此，藥物可以其未經修飾之形式使用(除了例如氫原子經共價鍵置換以外)，或其可經化學修飾以便併入一個官能基，從而允許共價連接於本發明化合物中所包含之反應性部分、連接子或分支基團。依本文所用之表述或術語「**衍生自藥物之部分**」意欲涵蓋此兩種含義。

【0112】以類似方式，術語「**衍生物**」用於表徵鍵結至相鄰部分之部分，該等部分僅在負責鍵結至相鄰部分之結構元件方面不同於衍生出其之分子。此可包括由現有官能基或共價鍵形成之共價鍵及出於此目的而新引入之相鄰官能基。

【0113】如較佳所用，「**連接子**」係指將分子之兩個部分開或隔開

之元件、部分或結構。

【0114】 本發明化合物之「醫藥學上可接受之鹽」較佳為此項技術中一般認為適用於與人類或動物之組織接觸而無過度毒性或致癌性且較佳沒有刺激、過敏反應或其他問題或併發症的酸式鹽或鹼式鹽。此類鹽包括鹼性殘餘物(諸如胺)的無機及有機酸鹽，以及酸性殘餘物(諸如羧酸)的鹼性或有機鹽。本發明化合物能夠形成亦為醫藥學上可接受之鹽的內鹽。

【0115】 適合的醫藥學上可接受之鹽包括但不限於以下酸的鹽：諸如鹽酸、磷酸、氫溴酸、蘋果酸、乙醇酸、反丁烯二酸、硫酸、胺磺酸、對胺基苯磺酸、甲酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、苯磺酸、乙烷二磺酸、2-羥基乙磺酸、硝酸、苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、檸檬酸、酒石酸、乳酸、硬脂酸、水楊酸、麩胺酸、抗壞血酸、雙羥萘酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、丙酸、羥基順丁烯二酸、氫碘酸、苯乙酸；烷酸，諸如乙酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ ，其中 n 為0至4之任何整數，亦即0、1、2、3或4；及其類似物。類似地，醫藥學上可接受之陽離子包括但不限於鈉、鉀、鈣、鋁、鋰及銨。一般熟習此項技術者將認識到本文所提供之化合物的其他醫藥學上可接受之鹽。一般而言，醫藥學上可接受之酸鹽或鹼鹽可藉由任何習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。簡言之，此類鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量之量的適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在此兩者之混合物中反應來製備。一般而言，使用非水介質，諸如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈為較佳的。

【0116】 本發明化合物之「醫藥學上可接受之溶劑合物」較佳為藉由使一或多個溶劑分子與一或多個本發明化合物之分子締合而形成的本發

明化合物之溶劑合物。較佳地，溶劑為此項技術中一般認為適用於與人類或動物之組織接觸而無過度毒性或致癌性且較佳沒有刺激、過敏反應或其他問題或併發症的溶劑。此類溶劑包括有機溶劑，諸如醇、醚、酯及胺。

【0117】 本發明化合物之「水合物」藉由使一或多個水分子與本發明化合物之一或多個分子締合而形成。此類水合物包括但不限於半水合物、單水合物、二水合物、三水合物及四水合物。與水合物組合物無關，所有水合物通常視為醫藥學上可接受的。

【0118】 在下文中，在本發明的說明書及申請專利範圍中，應瞭解術語「含有」及「包含」之使用，使得除提及的元件之外，亦可存在額外未提及的元件。然而，此等術語亦應理解為亦揭示作為更受限實施例的術語「由…組成」，使得可不存在額外未提及之元件，只要此在技術上為有意義的即可。

【0119】 除非另外指定或上下文另外指定，否則提及「經取代」或「視情況經取代」的基團應理解為提及至少一個選自以下之取代基的存在（或視情況存在，視具體情況而定）：F、Cl、Br、I、CN、NO₂、NH₂、NH-(C₁-C₆)烷基、N[(C₁-C₆)烷基]₂、-X-(C₁-C₆)烷基、-X-(C₂-C₆)烯基、-X-(C₂-C₆)炔基、-X-(C₆-C₁₄)芳基、-X-(具有1-3個選自N、O、S之雜原子的5-14員雜烷基)，其中X表示單鍵，-(CH₂)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NH-、-CO-或其任何組合，包括例如-C(O)-NH-、-NH-C(O)-。取代基之數目不受特定限制且可在1至可經取代基飽和的最大價數範圍內。其通常為1、2或3且通常為1或2，最通常為1。此外，例如關於Xaa7，術語「經取代」亦延伸至分別結合式(4a)及(4b)定義之取代基NH-R^{7a}及NH-R^{7d}。

【0120】 除非另外指定，否則本文所描述之化合物或部分之個別原子的所有價數為飽和的。具體言之，其由所指示之結合搭配物飽和。若不指示結合搭配物或指示過小數目之結合搭配物，則各別原子之剩餘價數由相應數目之氫原子飽和。

【0121】 除非另外指定，否則手性化合物及部分可以純立體異構體形式或以立體異構體之混合物形式存在，包括50:50外消旋體。在本發明之上下文中，對特定立體異構體之參考應理解為對化合物或部分之參考，其中指定立體異構體以至少90%鏡像異構過量(ee)，更佳地至少95 %ee且最佳地100 %ee存在，其中%ee定義為 $(|R-S|)/(R+S) * 100\%$ ，其中R及S表示各別鏡像異構物莫耳量。

【0122】 除非上下文另外規定及/或替代含義明確提供於本文中，否則依IUPAC Gold Book (2021年12月1日之狀態)或Dictionary of Chemistry, Oxford, 第8版反映，所有術語意欲具有此項技術中公認之含義。

【0123】

2. 化合物、肽、CAIX結合化合物、CAIX結合肽

本發明係關於一種化合物、肽、碳酸酐酶IX (CAIX)結合化合物及碳酸酐酶IX (CAIX)結合肽。

【0124】 本發明人已出人意料地發現，本發明化合物展示對碳酸酐酶IX之高親和性。此外，本發明人已出人意料地發現，本發明化合物展示其他特性，該等特性使其尤其適用於涉及碳酸酐酶IX之疾病的診斷及療法。此類其他特徵包含在血漿中之高穩定性，以及相對於碳酸酐酶之其他同功異型物，且尤其碳酸酐酶XII，對碳酸酐酶IX之選擇性。

【0125】不希望受任何理論束縛，認為由依本文所定義之胺基酸Xaa3至Xaa12形成之包括在胺基酸Xaa3之殘基與胺基硫醇Xaa12之殘基之間的橋中作為疏水性部分的芳族基的環狀肽結構產生對碳酸酐酶IX之高親和性。

【0126】本發明人亦發現，本發明之較佳化合物包含某些核心結構或模體。

【0127】在一個實施例(A)中，此類核心結構由疏水性部分形成，該等疏水性部分由以下提供：胺基酸Xaa7、Xaa8及Xaa10之殘基，以及在胺基酸Xaa3之殘基與胺基硫醇Xaa12之殘基之間的橋中之芳族基，其中Xaa1不存在。

【0128】不希望受任何理論束縛，認為由Xaa7、Xaa8及Xaa10形成之核心結構賦予CAIX高親和力，而環狀肽中之其他胺基酸及其殘基可進一步增強親和力及/或提供所提及之片段或基團之適當且穩定的間距及定向。

【0129】在實施例(A)之較佳模式中，

- Xaa7為視情況經取代之芳族L- α -胺基酸之殘基，較佳為視情況經取代之Phe之殘基或視情況經取代之Trp之殘基，更佳為視情況經取代之Phe之殘基，且最佳為本文所指定之式(4a)或(4b)之經取代之Phe之殘基(術語「本文中」意謂本說明書及/或申請專利範圍中)；及/或

- Xaa8為環狀 α,α -二烷基胺基酸，諸如Egz、Ega、Aic、Thp之殘基，或脂族L- α -胺基酸，諸如Leu、Npg、Nle或Cha之殘基，更佳天然脂族L- α -胺基酸，諸如Leu之殘基；及/或

- Xaa10為Trp或Trp衍生物，諸如經選自由以下組成之群的取代基取

代之Trp：甲基、鹵素或OH，或視情況經甲基、鹵素或OH，較佳Trp取代的Trp之氮雜類似物。

【0130】在實施例(A)之其他較佳模式中，以上Xaa7、Xaa8及Xaa10之含義與其餘殘基之至少一個，例如1、2、3、4或5個，較佳所有的以下較佳含義組合：

- Xaa2較佳為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：極性L- α -胺基酸及帶電L- α -胺基酸，更佳天然極性L- α -胺基酸，諸如Gln或天然帶電胺基酸，諸如Glu；及/或

- Xaa3較佳為依本文中所指定之式(X)之 α -胺基酸之殘基，其在 α -C原子處具有(R)組態，更佳L-Cys；及/或

- Xaa4較佳為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：極性及帶電L- α -胺基酸，更佳天然極性L- α -胺基酸，諸如Gln或天然帶電胺基酸，諸如Glu；及/或

- Xaa5較佳為D- α -胺基酸、Gly、Nmg，更佳疏水性D- α -胺基酸，最佳諸如D-pro及D-pip的疏水性D- α -胺基酸之殘基；及/或

- Xaa6較佳為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：極性及帶電L- α -胺基酸，更佳為天然極性或帶電(例如酸性) L- α -胺基酸，諸如Asn或Asp；及/或

- Xaa9較佳為L- α -胺基酸，更佳極性L- α -胺基酸、最佳極性天然L- α -胺基酸，諸如Thr之殘基；及/或

- Xaa11較佳為L- α -胺基酸，更佳極性L- α -胺基酸，最佳極性天然L- α -胺基酸，諸如Ser之殘基；及/或

- Xaa12較佳為依本文中所指定之式(XII)之胺基硫醇的殘基，Xaa12

更佳為式(XIIa)之胺基硫醇的殘基。

【0131】 在實施例(A)之一較佳模式中，

- Y包含效應子E1，諸如視情況包含螯合(放射性)核種之螯合劑，其中效應子E1共價結合至Xaa2 (若Xaa1不存在)；或為Z1，其中Z1包含連接部分L1及效應子E1，諸如視情況包含螯合(放射性)核種之螯合劑，其中連接部分L1將效應子E1共價連接至Xaa2 (若Xaa1不存在)。效應子、螯合劑及視情況選用之連接子L1之較佳實施例描述於本發明及申請專利範圍中。

【0132】 在實施例(A)之一更佳態樣中，Xaa7為依本文中所指定之式(4a)或式(4b)之胺基酸，其中較佳地R^{7e}或R^{7g}分別為(C₁-C₅)烷基，其視情況經選自由OH、SO₂NH₂、SO₂NH-R^{7f}、CO(NHOH)、COOH、CONH₂及NH組成之群的取代基取代，更佳為-SO₂NH₂或-COOH。

【0133】 結合實施例(A)揭示之Y及Xaa2至Xaa12之以上含義的其他適合實施例描述於本發明及申請專利範圍中。

【0134】 與實施例(Ab)一致，實施例(A)之化合物經修飾以符合雙環肽結構(1b)。

【0135】 實施例(Ab)之化合物具有與如上文所指定之Y、Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa7、Xaa8、Xaa9、Xaa10及Xaa12相同的較佳含義。關於Xaa2及Xaa11，以下適用：

- Xaa2為除了連接至 α -C原子之胺基及羧基之外亦包含與Xaa11之官能基FG2形成共價鍵B1的官能基FG1的L- α -胺基酸之殘基，其中Xaa11為除了連接至 α -C原子之胺基及羧基之外亦包含該官能基FG2的L- α -胺基酸之殘基。官能基FG1及FG2可選自本文所述之較佳實施例。FG1為例如

Glu中之羧基，且FG2為例如(S)-2,3-二氨基丙酸[dap]中之胺基。

【0136】 替代地，第2個循環可在實施例(Ab)及雙環肽結構(1b)中形成，其中Xaa2為Asp且Xaa11為Dap，Xaa2為Dap且Xaa11為Asp，或Xaa2為Dap且Xaa11為Glu。

【0137】 結合實施例(Ab)揭示之Y及Xaa2至Xaa12之以上含義的其他適合實施例描述於本發明及申請專利範圍中。

【0138】 在本發明化合物之一個實施例(B)中，該核心結構由疏水性部分形成，該等疏水性部分由以下提供：胺基酸Xaa7、Xaa8及Xaa10之殘基，以及在胺基酸Xaa3之殘基與胺基硫醇Xaa12之殘基之間的橋中之芳族基，其中實施例(B)之化合物當與實施例(A)之化合物相比時另外包含胺基酸Xaa1之殘基。

【0139】 在實施例(B)之較佳模式中，

- Xaa7為視情況經取代之芳族L- α -胺基酸之殘基，較佳為視情況經取代之Phe之殘基或視情況經取代之Trp之殘基，更佳為經取代之Phe之殘基，且最佳為本文所指定之式(4a)或(4b)之經取代之Phe之殘基(術語「本文中」意謂本說明書及/或申請專利範圍中)；及/或

- Xaa8為環狀 α,α -二烷基胺基酸，諸如Egz、Ega、Aic、Thp之殘基，或脂族L- α -胺基酸，諸如Leu、Npg、Nle或Cha之殘基，更佳天然脂族L- α -胺基酸，諸如Leu之殘基；及/或

- Xaa10為Trp或Trp衍生物，諸如經選自由以下組成之群的取代基取代之Trp：甲基、鹵素或OH，或視情況經甲基、鹵素或OH，較佳Trp取代的Trp之氮雜類似物。

【0140】 在實施例(B)之其他較佳模式中，以上Xaa7、Xaa8及

Xaa10之含義與其餘殘基之至少一個，例如1、2、3、4或5個，較佳所有的以下較佳含義組合：

- Xaa1選自由Val、Ile、Tle、Thr及Ser組成之群，較佳選自由Val、Ile及Ser組成之群；及/或

- Xaa2較佳為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：極性、芳族及帶電L- α -胺基酸，較佳天然極性L- α -胺基酸，諸如Gln或Ser；天然芳族L- α -胺基酸，諸如Tyr或Phe；或天然帶電胺基酸，諸如Glu或Arg；及/或

- Xaa3較佳為依本文中所指定之式(X)之 α -胺基酸之殘基，其在 α -C原子處具有(R)組態，較佳L-Cys；及/或

- Xaa4較佳為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：極性及帶電L- α -胺基酸，較佳天然極性L- α -胺基酸，諸如Gln或天然帶電胺基酸，諸如Glu；及/或

- Xaa5較佳為D- α -胺基酸、Gly、Nmg，更佳疏水性D- α -胺基酸，更佳諸如D-pro及D-pip的疏水性D- α -胺基酸之殘基；及/或

- Xaa6較佳為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：極性及帶電L- α -胺基酸，更佳為天然極性或帶電(例如酸性) L- α -胺基酸，諸如Asn或Asp；及/或

- Xaa9較佳為L- α -胺基酸，更佳極性L- α -胺基酸、最佳極性天然L- α -胺基酸，諸如Thr之殘基；及/或

- Xaa11較佳為L- α -胺基酸，更佳極性L- α -胺基酸，最佳極性天然L- α -胺基酸，諸如Ser之殘基；及/或

- Xaa12較佳為依本文中所指定之式(XII)之胺基硫醇的殘基，Xaa12更佳為式(XIIa)之胺基硫醇的殘基。

【0141】 在實施例(B)之一較佳模式中，

- Y包含效應子E1，諸如視情況包含螯合(放射性)核種之螯合劑，其中效應子E1共價結合至Xaa2 (若Xaa1不存在)；或為Z1，其中Z1包含連接部分L1及效應子E1，諸如視情況包含螯合(放射性)核種之螯合劑，其中連接部分L1將效應子E1共價連接至Xaa2 (若Xaa1不存在)。效應子、螯合劑及視情況選用之連接子L1之較佳實施例描述於本發明及申請專利範圍中。

【0142】 在實施例(B)之一更佳態樣中，Xaa7為依本文中所指定之式(4a)或式(4b)之胺基酸，其中較佳地R^{7e}或R^{7g}分別為(C₁-C₅)烷基，其視情況經選自由OH、SO₂NH₂、SO₂NH-R^{7f}、CO(NHOH)、COOH、CONH₂及NH組成之群的取代基取代，更佳為-SO₂NH₂或-COOH。

【0143】 結合實施例(B)揭示之Y及Xaa1至Xaa12之以上含義的其他適合實施例描述於本發明及申請專利範圍中。

【0144】 與實施例(Bb)一致，實施例(B)之化合物經修飾以符合雙環肽結構(1b)。

【0145】 實施例(Bb)之化合物具有與如上文所指定之Y、Xaa1、Xaa3、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa7、Xaa8、Xaa9、Xaa10及Xaa12相同的較佳含義。關於Xaa2及Xaa11，以下適用：

- Xaa2為除了連接至 α -C原子之胺基及羧基之外亦包含與Xaa11之官能基FG2形成共價鍵B1的官能基FG1的L- α -胺基酸之殘基，其中Xaa11為除了連接至 α -C原子之胺基及羧基之外亦包含該官能基FG2的L- α -胺基酸之殘基。官能基FG1及FG2可選自本文所述之較佳實施例。FG1為例如Glu中之羧基，且FG2為例如(S)-2,3-二胺基丙酸[dap]中之胺基。

至Xaa3。

【0151】 在一些實施例中，Y為(i)選自由以下組成之群的N端修飾基團A：3-甲基丁醯基[Iva]、乙醯基[Ac]、己醯基[Hex]、苯甲醯基[Bz]、苯乙醯基[Pha]及丙醯基[Prp]。Y較佳為Ac。

【0152】 在一些實施例中，Y為(ii)包含效應子E1 (或由其組成)之部分，其中該效應子選自由以下組成之群：

(α)衍生自發色團之部分，該發色團較佳選自(α 1)磷光團及(α 2)螢光團，諸如螢光素或若丹明；及

(β)螯合劑，其視情況包含螯合核種；及

(γ)衍生自藥物，較佳衍生自細胞毒性藥物之部分。

【0153】 在一些實施例中，Y為(iii)基團Z1，其中Z1包含連接部分L1及效應子E1，其中該連接部分L1提供(a)羧基，若Xaa1存在，則該羧基與由Xaa1提供之 α -胺基形成醯胺鍵，或若Xaa1不存在且Xaa2存在，則與由Xaa2提供之 α -胺基形成醯胺鍵，或若Xaa1與Xaa2均不存在，則與由Xaa3提供之 α -胺基形成醯胺鍵，及(b)胺基，其與該效應子形成共價鍵。

【0154】 在一個實施例中，連接部分L1 (但以下描述亦適用於連接部分L3、L4及L6)為包含1至10個視情況可裂解之胺基酸之基團，及/或效應子如上文所定義。具體言之，連接子可為胺基酸或由至多10個胺基酸組成之肽，該(等)胺基酸獨立地選自包含以下之群：天然胺基酸、非天然胺基酸、 α -胺基酸及胺基酸，其中胺基及羧基進一步相隔諸如 β -胺基酸、 γ -胺基酸、 δ -胺基酸、 ϵ -胺基酸及 ω -胺基酸。

【0155】 連接子亦可為允許釋放效應子(例如結合之藥物)之連接子。較佳地，在本發明化合物結合至腫瘤細胞或駐存於腫瘤內或與腫瘤極

為貼近(例如，在腫瘤環境中)時，釋放效應子(例如，藥物)。

【0156】 效應子(例如藥物)可藉助於其他酶(較佳地腫瘤特異性蛋白酶)以酶促方式、蛋白水解方式(較佳地藉由腫瘤特異性蛋白酶)釋放，歸因於結合半衰期(化學或生物不穩定性)、藉由腫瘤環境中之pH位移、腫瘤代謝物、蛋白質、碳水化合物、腫瘤中所存在之脂質或核酸、共投與之藥劑、外部治療或內窺鏡治療、電磁輻射(γ 射線、x射線、紫外輻射、可見光輻射、紅外輻射、微波輻射)、超音波、磁場、溫度(熱及/或冷)或物理治療。

【0157】 在實施例中，連接子在細胞內條件下**可裂解**，使得連接子之裂解在細胞內環境中自本發明化合物釋放效應子(例如藥物)。在一些實施例中，連接子係藉由細胞內環境(例如溶酶體或內體或胞膜窖內)中存在之可裂解劑裂解。連接子可為例如由細胞內肽酶或蛋白酶(包括但不限於溶酶體或內體蛋白酶)裂解之肽基連接子。在一些實施例中，肽基連接子為至少兩個胺基酸長或至少三個胺基酸長。裂解劑可包括組織蛋白酶B及D以及纖維蛋白溶酶，其均已知水解二肽藥物衍生物，使得效應子在目標細胞內釋放(參見例如Dubowchik及Walker, Pharm. Therapeutics 1999, 第83卷, 第67-123頁)。在一特定實施例中，可藉由胞內蛋白酶裂解之肽基連接子為纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)連接子或苯丙胺酸-離胺酸(Phe-Lys)連接子(參見例如US6214345，其描述小紅莓(doxorubicin)與Val-Cit連接子及Phe-Lys連接子之不同實例之合成)。Val-Cit及Phe-Lys連接子之結構之實例包括但不限於MC-vc-PAB、MC-vc-GABA、MC-Phe-Lys-PAB或MC-Phe-Lys-GABA，其中MC為順丁烯二醯亞胺基己醯基之縮寫，vc為Val-Cit之縮寫，PAB為對胺基苯甲基胺基甲酸酯之縮寫且GABA為 γ -胺基丁酸

之縮寫。

【0158】 使用細胞內蛋白水解釋放治療劑之一優點為藥劑在結合時通常毒性減弱且結合物之血清穩定性通常較高。在另一實施例中，連接子單元不可裂解，且藥物藉由NTR1示蹤劑單元降解釋放(參見US 2005/0238649)。通常，此類連接子實質上對細胞外環境不敏感。依本文所用，在連接子之上下文中「實質上對細胞外環境不敏感」意謂NTR1示蹤劑藥物結合化合物之樣品中不超過20%，通常不超過約15%，更通常不超過約10%，且甚至更通常不超過約5%、不超過約3%或不超過約1%的連接子在NTR1示蹤劑藥物結合化合物存在於細胞外環境(例如血漿)中時裂解。連接子是否實質上對細胞外環境不敏感可例如藉由使NTR1示蹤劑藥物結合化合物與血漿一起培育預定時間段(例如2、4、8、16或24小時)，且接著定量血漿中存在之游離藥物之量來確定。

【0159】 酶可裂解序列如下文所示：

- a)二肽：-Phe-Lys-、-Ala-Lys-、-Val-Lys-、-Val-Cit-、-Phe-Cit-、-Ile-Cit-、-Leu-Cit-、-Trp-Cit-、-Phe-Ala-及-Phe-Arg-；及
- b)三肽：-Phe-Phe-Lys-、-Val-Phe-Lys-及-Gly-Phe-Lys-；及
- c)四肽：-Gly-Phe-Leu-Gly及-Ala-Leu-Ala-Leu-。

【0160】 連接部分可在其對特定酶，例如腫瘤相關蛋白酶的酶促裂解之敏感性及選擇性方面最佳化。在一個實施例中，連接子為藉由組織蛋白酶B、C或D或藉由纖維蛋白溶酶蛋白酶裂解之連接子。

【0161】 在一個實施例中，連接子為二肽、三肽或五肽。在另一實施例中，較佳連接部分在C端包含Gly殘基。在另一實施例中，連接子在C端包含Gly-Gly二肽。在另一實施例中，連接子包含能夠作為針對Cat B之

外肽酶活性(exo-Cat B)之高度特異性受質的C端二肽單元。exo-Cat B可裂解連接子系統之實例描述於WO 2019/096867 A1中。具體言之，連接子可包含如WO 2019/096867 A1之技術方案1、2或3中所定義之C端二肽單元(「Axx-Ayy」或「Ayy-Axx」)。

【0162】 在此上下文中，「自分解型」連接子為另一種有價值的工具。此等類型連接子之主要功能為在選擇性觸發活化之後經由自發化學分解以其較佳未經修飾或至少有效形式釋放效應單元。通常使用的概念為利用如上文所描述之蛋白酶裂解作為初始觸發，且將此與作為胺基甲酸酯或碳酸酯結合至藥物之對胺基苯甲基類型(PAB)之自分解型連接子組合。此類型之組合之代表性實例係-Val-Cit-PAB-OC-特吡萊辛(tubulysin)/念珠藻素(cryptophycin)/紫杉醇素(paclitaxene)/SN-38。

【0163】 在一實施例中，該連接部分L1選自由X11及X11-X12組成之群，其中X11及X12各自且個別地為胺基酸之殘基，其中若該連接部分L1為X11，則羧基係由X11提供，且若該連接部分L1為X11-X12，則羧基係由X12提供，其中若Xaa1存在，則L1之該羧基與由Xaa1提供之 α -胺基形成醯胺鍵，或若Xaa1不存在且Xaa2存在，則與由Xaa2提供之 α -胺基形成醯胺鍵，或若Xaa1與Xaa2均不存在，則與由Xaa3提供之 α -胺基形成醯胺鍵，且X11提供胺基，其與該效應子形成共價鍵。

【0164】 較佳地，X11及X12各自且個別地為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：1,13-二胺基-4,7,10-三氧雜十三烷-琥珀醯胺酸[Ttds]、8-胺基-3,6-二氧雜辛酸[O2Oc]、2-(4-(胺基)哌啶-1-基)乙酸[APac]、4-羧基甲基哌啶[PPac]、4-反-胺甲基環己烷甲酸[4Amc]及根據下式(32)-(34)中之任一者之胺基酸：

酸之殘基，則其可選自天然或非天然 α -胺基酸。根據此實施例，Xaa2較佳為選自由以下組成之群的視情況發生N-甲基化之L- α -胺基酸之殘基：芳族胺基酸、極性胺基酸及帶電胺基酸。更佳地，(i) Xaa2表示極性、視情況N-甲基化之L- α -胺基酸，其可選自天然極性L- α -胺基酸(例如Gln或Glu)或非天然極性L- α -胺基酸。

【0172】在較佳實施例中，(i) Xaa2為選自由以下組成之群的L- α -胺基酸之殘基：Tyr、(S)-N-甲基-酪胺酸[Nmy]、Phe、Gln、Arg、(S)-二甲基鳥胺酸[Dmo]、Ser、Thr、Asp、Glu及Glu(AGLU)。在更佳實施例中，(i) Xaa2為選自由以下組成之群之L- α -胺基酸之殘基：Tyr、(S)-N-甲基-酪胺酸[Nmy]、Gln、Arg、(S)-二甲基鳥胺酸[Dmo]及Ser。最佳地，(i) Xaa2係Gln。根據此等實施例，Xaa1較佳不存在。

【0173】若(ii) Xaa2為除了連接至 α -C原子之胺基及羧基之外亦包含與Xaa11之官能基FG2形成共價鍵B1的官能基FG1的L- α -胺基酸之殘基，則共價鍵B1較佳選自由以下組成之群：醯胺鍵、二硫鍵、硫醚鍵、硫脲鍵、三唑鍵、胺基甲酸酯鍵、胺鍵、磺醯胺鍵、酯鍵、硫酯鍵、醚鍵、脲鍵及烴鍵。更佳地，共價鍵B1係選自由醯胺鍵或二硫鍵組成之群。最佳地，共價鍵B1為醯胺鍵。

【0174】在一些實施例中，與Xaa11之官能基FG2形成共價鍵B1的Xaa2之官能基FG1選自由以下組成之群：NH₂、NH-、COOH、活化羧酸、氯、溴、碘、SH、OH、SOOH、活化磺酸、磺酸酯、邁克爾受體、異氰酸酯、異硫氰酸酯、疊氮化物、烯烴及炔烴。

【0175】在較佳實施例中，(ii) Xaa2為選自由以下組成之群的L- α -胺基酸之殘基：(S)-2,3-二胺基丙酸[Dap]、(S)-2,4-二胺基丁酸[Dab]、

胺基酸之殘基：Ala、Ser、Glu、Gln及(S)-高絲胺酸[Hse]。最佳地，Xaa4為Glu之殘基。

【0180】 Xaa5為視情況結合至部分Z3之胺基酸之殘基，其中Xaa5為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：N-(C₁-C₆)烷基甘胺酸、Gly、D- α -胺基酸及 α,α -二烷基胺基酸。尤其較佳地，Z3不存在於Xaa5中(不與其結合)。

【0181】 若Xaa5包含部分Z3，則Z3為(i)效應子E3，或(ii)包含效應子E3及連接部分L3之部分，其中效應子E3較佳選自由以下組成之群：

(α)衍生自發色團之部分，該發色團較佳選自(α 1)磷光團及(α 2)螢光團，諸如螢光素或若丹明；及

(β)螯合劑，其視情況包含螯合核種；及

(γ)衍生自藥物，較佳衍生自細胞毒性藥物之部分。

【0182】 在一些實施例中，Xaa5為其中Z3不存在之胺基酸之殘基。在此情況下，Xaa5較佳為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：Gly、N-甲基-甘胺酸[Nmg]、D-ala、D-pro、(R)-哌啶-2-甲酸[D-pip]、(R)-氮雜環丁烷-2-甲酸[D-aze]、(R)-N-甲基-丙胺酸[Nma]及2-胺基-異丁酸[Aib]，更佳為D-pro之殘基。

【0183】 在一些實施例中，Xaa5為結合至部分Z3之胺基酸之殘基，其中Z3 (i)為效應子E3，或(ii)包含效應子E3及連接部分L3之部分。在此情況下，Xaa5較佳為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：N-(C₁-C₄)烷基甘胺酸、非芳族D- α -胺基酸、非芳族N-甲基-D- α -胺基酸、環狀D- α -胺基酸及 α,α -二烷基胺基酸，其包含至少一個與效應子E3或連接部分L3形成共價鍵之官能基。更佳地，Xaa5為選自由以下組成之群的胺基酸之殘

基：4-胺丁基-甘胺酸[Nlys]、D-lys、(R)-鳥胺酸[D-orn]、(R)-2,4-二胺基丁酸[D-dab]及(R)-2,3-二胺基丙酸[D-dap]，且該效應子E3或連接部分L3共價連接至不同於Nlys、D-lys、D-orn、D-dab及D-dap中之任一者之 α -氮原子的N原子。

【0184】在較佳實施例中，將效應子E3或連接部分L3連接至不同於 α -氮原子之N原子的鍵為醯胺鍵。該連接部分L3提供(a)羧基，其與不同於以下中之任一者之 α -氮原子的該N原子形成醯胺鍵：4-胺丁基-甘胺酸[Nlys]、D-lys、(R)-鳥胺酸[D-orn]、(R)-2,4-二胺基丁酸[D-dab]及(R)-2,3-二胺基丙酸[D-dap]，及(b)胺基，其與該效應子E3形成共價鍵。

【0185】該連接部分L3選自由X31及X31-X32組成之群，其中X31及X32各自且個別地為胺基酸之殘基，其中若該連接部分L3為X31，則羧基係由X31提供，且若該連接部分L3為X31-X32，則羧基係由X32提供，其中L3之該羧基與不同於以下中之任一者之 α -氮原子的N原子形成醯胺鍵：4-胺丁基-甘胺酸[Nlys]、D-lys、(R)-鳥胺酸[D-orn]、(R)-2,4-二胺基丁酸[D-dab]及(R)-2,3-二胺基丙酸[D-dap]，且X3提供胺基，其與該效應子E3形成共價鍵。較佳地，X31及X32各自且個別地為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：1,13-二胺基-4,7,10-三氧雜十三烷-琥珀醯胺酸[Ttds]、8-胺基-3,6-二氧雜辛酸[O2Oc]、2-(4-(胺基)哌啶-1-基)乙酸[APac]、4-羧基甲基哌啶[PPac]、4-反-胺甲基環己烷甲酸[4Amc]及根據式(32)-(34)中之任一者之胺基酸：

Xaa6之官能基FG3可選自由以下組成之群：NH₂、NH-、COOH、活化羧酸、氯、溴、碘、SH、OH、SOOH、活化磺酸、磺酸酯、邁克爾受體、異氰酸酯、異硫氰酸酯、疊氮化物、烯烴及炔烴。Xaa6較佳為選自由以下組成之群的 α -胺基酸之殘基：(S)-2,3-二胺基丙酸[Dap]、(S)-2,4-二胺基丁酸[Dab]、(S)-鳥胺酸[Orn]、Lys、Cys、(S)-高半胱胺酸[Hcy]、(R)-青黴胺[Pen]、Asp及Glu。

【0198】 在一些實施例中，與Xaa6之官能基FG3形成共價鍵B2的Xaa11之官能基FG4選自由以下組成之群：NH₂、NH-、COOH、活化羧酸、氯、溴、碘、SH、OH、SOOH、活化磺酸、磺酸酯、邁克爾受體、異氰酸酯、異硫氰酸酯、疊氮化物、烯烴及炔烴。Xaa11較佳為選自由以下組成之群的L- α -胺基酸之殘基：(S)-2,3-二胺基丙酸[Dap]、(S)-2,4-二胺基丁酸[Dab]、(S)-鳥胺酸[Orn]、Lys、Cys、(S)-高半胱胺酸[Hcy]、(R)-青黴胺[Pen]、Asp、D-aspartic acid (D-aspartic acid)及Glu。

【0199】 Xaa7為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：芳族胺基酸，諸如雜芳族L- α -胺基酸，及經取代之芳族胺基酸，諸如經取代之雜芳族L- α -胺基酸。較佳地，Xaa7為芳族胺基酸之殘基，其可在芳環系統上經至少一個取代基取代。在一些實施例中，芳族胺基酸係選自由(S)-3-苯并噻吩基丙胺酸[Bta]、Trp及Phe組成之群。

【0200】 在一些實施例中，Xaa7為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：經取代之(S)-3-苯并噻吩基丙胺酸[Bta]、經取代之Trp、經取代之Phe、式(4a)之經修飾之3-胺基苯基丙胺酸[Af3(R^{7c})]：

(C₁-C₅)烷基之一個烷基碳原子視情況經各自選自由醚氧及磺(SO₂)部分組成之群的原子或部分置換，

(C₅-C₁₀)芳基視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、OH、SO₂NH₂、SO₂NH-R^{7f}、CO(NHOH)、COOH、CONH₂及NH₂，及

(C₅-C₁₀)雜環基視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、OH、SO₂NH₂、SO₂NH-R^{7f}、NH-SO-NH₂、CO(NHOH)、COOH、CONH₂及NH₂，

其中

R^{7f}為(C₁-C₄)烷基，

其中，在式(4b)中，

R^{7d}為-CO-R^{7g}，

其中

R^{7g}為(C₂-C₅)烷基、(C₅-C₁₀)芳基及(C₅-C₁₀)雜環基，

其中

(C₁-C₅)烷基視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：OH、SO₂NH₂、SO₂NH-R^{7h}、CO(NHOH)、COOH、CONH₂及NH₂，

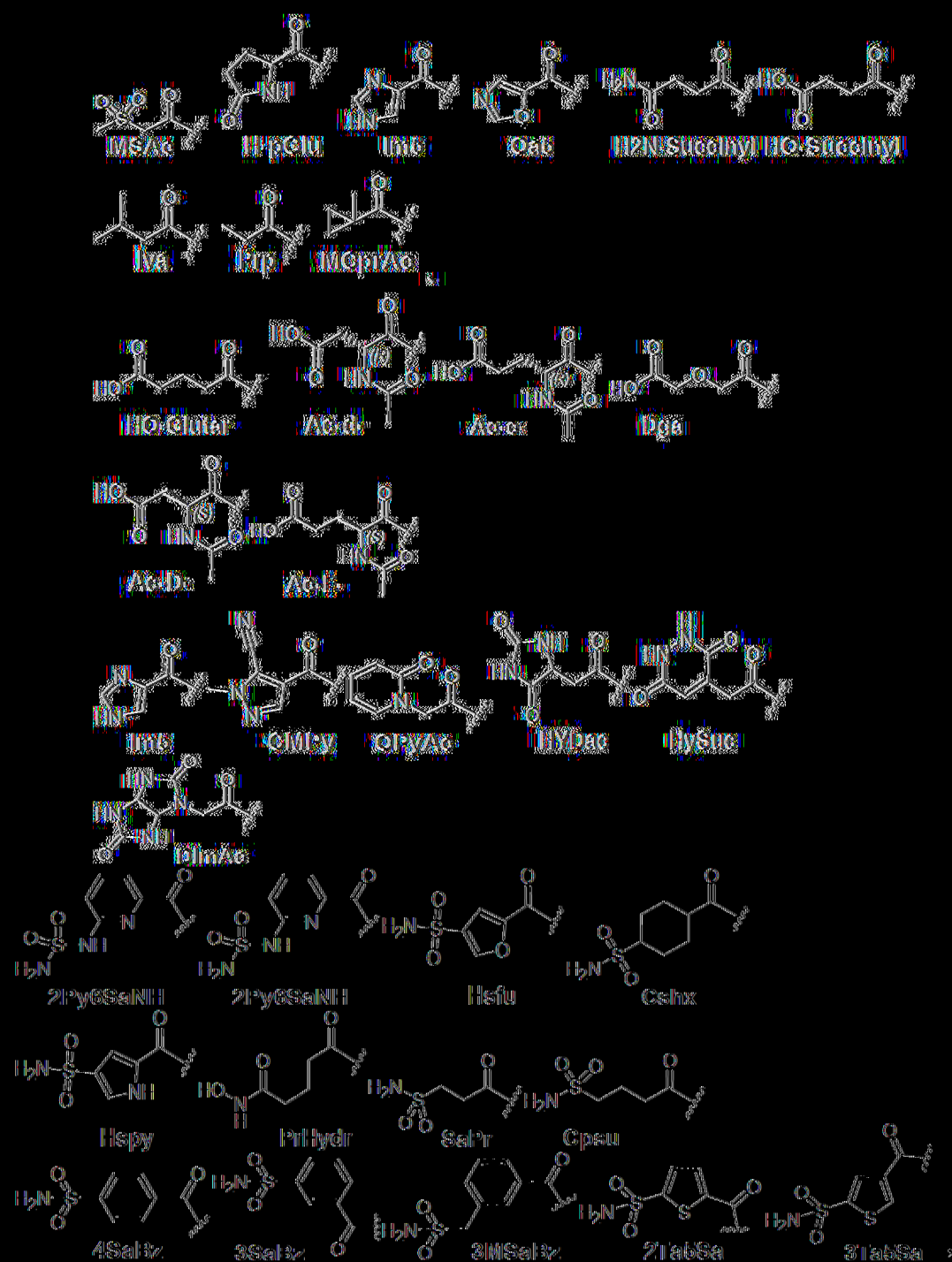
(C₂-C₅)烷基之一個烷基碳原子視情況經各自選自由醚氧及磺(SO₂)部分組成之群的原子或部分置換，

(C₅-C₁₀)芳基視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、OH、SO₂NH₂、SO₂NH-R^{7h}、CO(NHOH)、COOH、CONH₂及NH₂，及

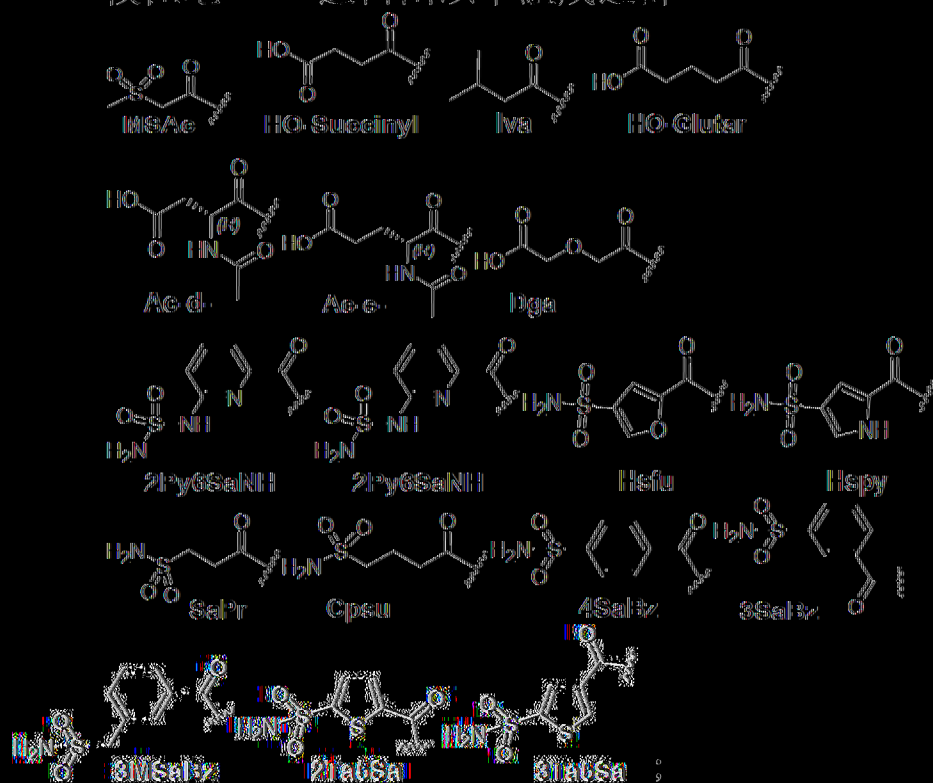
(C₅-C₁₀)雜環基視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、OH、SO₂NH₂、SO₂NH-R^{7h}、NH-SO-NH₂、CO(NHOH)、COOH、CONH₂及NH₂，及

(*S*)-3,4-二氯苯丙胺酸[*Daa*]、4-(三級丁基)苯丙胺酸[*Dap*]、(2*S*)-2-胺基-3-(4-碘苯基)丙酸[*Pif*]、(*S*)-聯苯丙胺酸[*Bip*]、(*S*)-3,3-二苯基丙胺酸[*Dip*]、(*S*)-苯甲基半胱胺酸[*Cys(Bzl)*]、該等式(4a)之經修飾之3-胺基苯基丙胺酸[*At3(R'⁶)*]及式(4b)之經修飾之4-胺基苯基丙胺酸[*Aph(R'^d)*]，

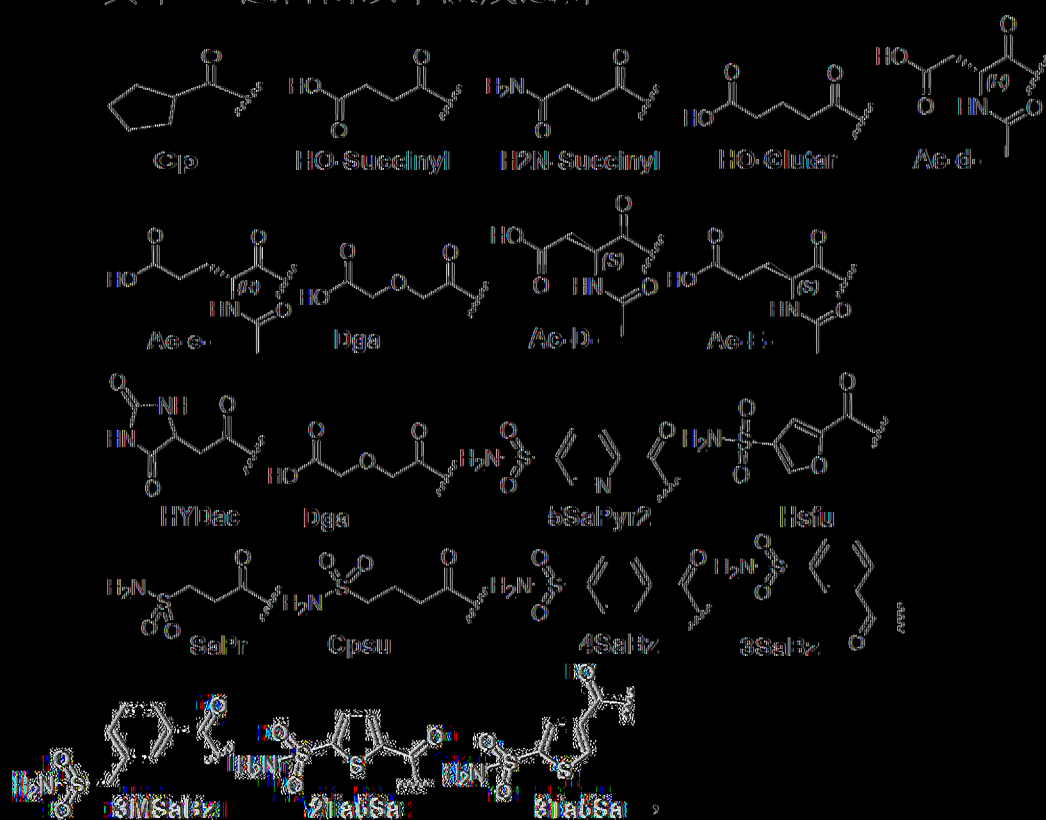
其中 R'^6 選自由以下組成之群：



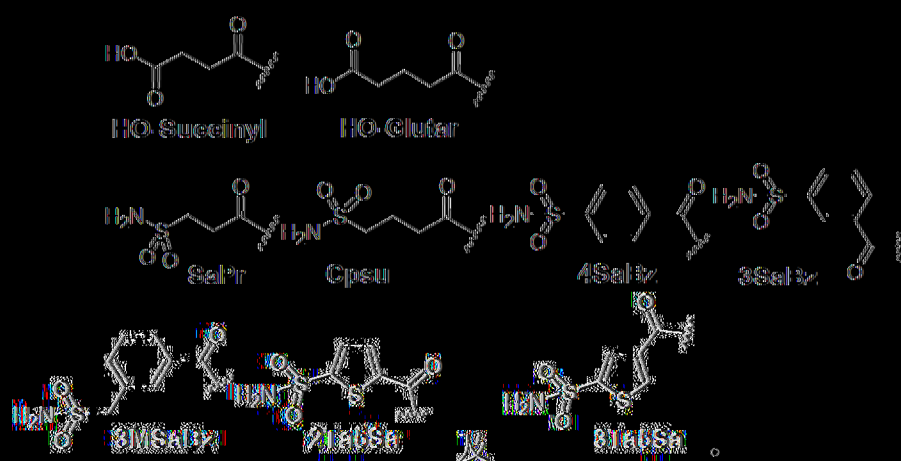
較佳地， R^{7c} 選自由以下組成之群：



其中 R^{7d} 選自由以下組成之群：

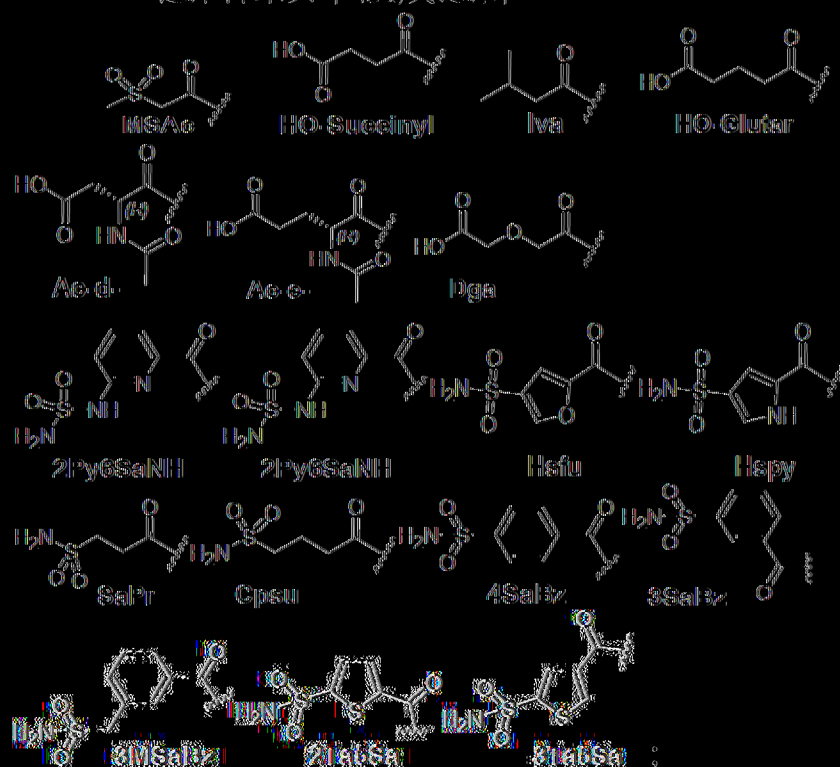


較佳地， R^{7d} 選自由以下組成之群：

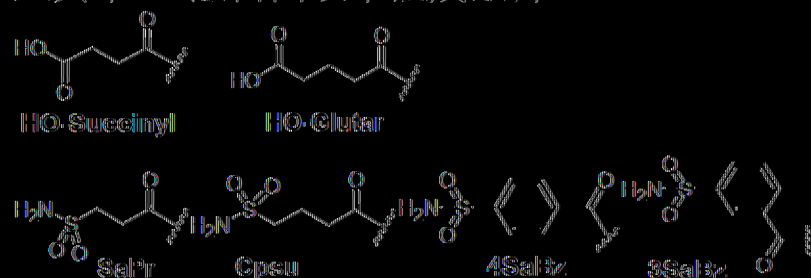


[(0203)] 在更佳實施例中，Xaa'為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：式(4a)之該經修飾之3-胺基苯基丙胺酸[Af3(R'^c)]及式(4b)之該經修飾之4-胺基苯基丙胺酸[Aph(R'^d)]，其中

R'^c選自由以下組成之群：



且其中R'^d選自由以下組成之群：

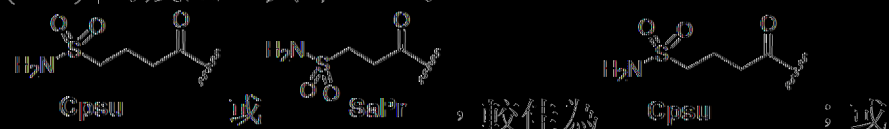


第 92 頁(發明說明書)



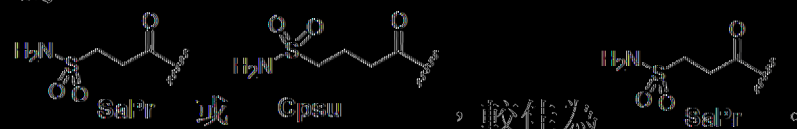
〔0204〕 最佳地，Xaa'為式(4a)之經修飾之3-氨基苯基丙胺酸

[Af3(R'^c)]之殘基，其中R'^c為



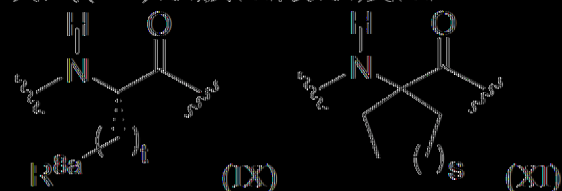
Xaa'為式(4b)之該經修飾之4-氨基苯基丙胺酸[Aph(R'^d)]之殘基，其

中R'^d為



〔0205〕 根據Xaa'之最佳實施例，更佳地，Xaa1不存在。

〔0206〕 Xaa8為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：L- α -胺基酸及環狀 α,α -二烷基胺基酸。在一些實施例中，Xaa8為式(IX)之脂族L- α -胺基酸或式(XI)之胺基酸之殘基：



其中

R^{8a}選自由(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₇)環烷基及H組成之群，

1 = 0、1、2、3或4

s = 0、1、2或3

其中

在式(XI)之胺基酸中，一個芳基環視情況環化成不包括該 α -C原子之環鍵，及

【0209】在較佳實施例中，Xaa9為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：Gly、Ala、His、Thr、(S)-二甲基鳥胺酸[Dmo]及Glu(AGLU)，更佳Thr。

【0210】Xaa10為雜芳族L- α -胺基酸之殘基。在一些實施例中，Xaa10選自由以下組成之群：視情況經選自由甲基、鹵素或OH組成之群的取代基取代之Trp及視情況經甲基、鹵素或OH取代之Trp之氮雜類似物。較佳地，Xaa10為選自由Trp及(S)-7-氮雜-色胺酸[7Nw]組成之群的胺基酸之殘基。

【0211】在一些實施例中，Xaa11可為選自由Gly及L- α -胺基酸組成之群的胺基酸之殘基，其中L- α -胺基酸視情況結合至部分Z4，其中Z4為包含效應子E4及連接部分L4之部分，其中效應子E4較佳選自由以下組成之群：

(α)衍生自發色團之部分，該發色團較佳選自(α 1)磷光團及(α 2)螢光團，諸如螢光素或若丹明；及

(β)螯合劑，其視情況包含螯合核種；及

(γ)衍生自藥物，較佳衍生自細胞毒性藥物之部分。

【0212】較佳地，Xaa11為選自由Gly及L- α -胺基酸組成之群之胺基酸之殘基，且Z4不存在。更佳地，Xaa11為Ser之殘基(Z4不存在)。

【0213】在一些實施例中，Xaa11可為除了連接至 α -C原子之胺基及羧基之外亦包含與Xaa2之官能基FG1形成共價鍵B1的官能基FG2的L- α -胺基酸之殘基，使得形成式(1b)之雙環肽。在其他實施例中，Xaa11可為除了連接至 α -C原子之胺基及羧基之外亦包含與Xaa6之官能基FG3形成共價鍵B2的官能基FG4的L- α -胺基酸之殘基，使得形成式(1c)之雙環肽。

Xaa11)。

【0216】 在一些實施例中，Xaa11包括不同於連接至Xaa11之該 α -C原子之該羧基及該胺基的官能基FG5，且該連接部分L4將該效應子E4共價連接至Xaa11之該L- α -胺基酸之該官能基FG5。較佳地，Xaa11為式(XI)之L- α -胺基酸之殘基，且該官能基FG5由R^{11a}提供。具體言之，該連接部分L4提供(a)第一胺基，其與Xaa11之L- α -胺基酸之該官能基FG5形成共價鍵；及(b)第二胺基，其與該效應子E4形成共價鍵。

【0217】 在一些實施例中，連接部分L4為X41或選自由X41-X42及X42-X41組成之群的殘基，其中

X41為提供第一胺基及第二胺基的二胺之殘基，

X42為提供胺基及羧基的胺基酸之殘基，

X41-X42為二胺之殘基，其中該二胺提供第一胺基及第二胺基，

其中該第一胺基為X41之第一胺基，

該第二胺基為X42之胺基，及

X41之該第二胺基與X42之該羧基形成醯胺鍵，及

X42-X41為二胺之殘基，其中該二胺提供第一胺基及第二胺基，

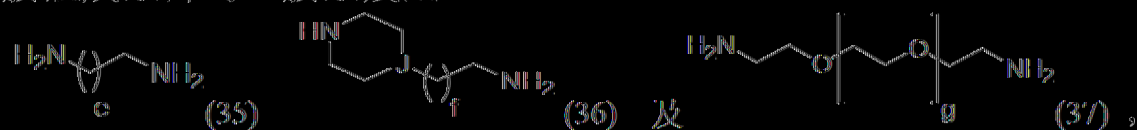
其中該第一胺基為X42之胺基，

該第二胺基為X41之第二胺基，及

X42之羧基與X41之第一胺基形成醯胺鍵。

【0218】 在一些實施例中，X41為直鏈或環狀二胺之殘基。具體言之，Xaa11為式(XI)之L- α -胺基酸之殘基，且R^{11a}選自由以下組成之群：-CO(Z4)、-NH-CO(Z4)、-O-CO(Z4)、-Z4及-NH-CS-Z4。較佳地，L4藉助於醯胺鍵共價連接至包含於R^{11a}中之羰基或硫羰基碳原子。

〔0219〕 在較佳實施例中，X41為選自由式(35)至(37)中之任一者之二胺組成之群之二胺之殘基：



其中

c為1、2、3、4、5、6、7、8、9或10，

f為0、1、2、3、4、5或6，

g為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12，

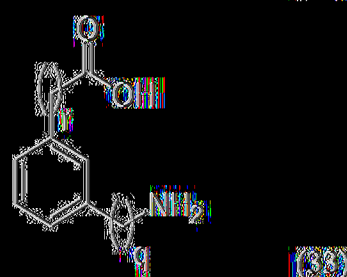
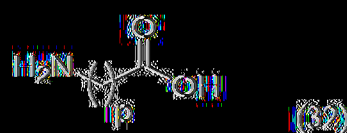
式(35)及(36)中之任一者之二胺視情況經-CONH₂取代，及

J選自由CH及N組成之群。

〔0220〕 在式(35)及(36)中之任一者之二胺中，經氮原子取代之碳原子可進一步經-CONH₂取代。

〔0221〕 在更佳實施例中，X41為選自由以下組成之群之二胺之殘基：1,3-二胺基丙烷[Apr]、1,5-二胺基戊烷[Ape]、丁二胺及乙二胺。

〔0222〕 在更佳實施例中，X42為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：1,13-二胺基-4,7,10-三氧雜十三烷-9-羧基琥珀胺酸[Tids]、8-胺基-3,6-二氧雜辛酸[O2Oc]、2-(4-(胺基)哌啶-1-基)乙酸[APac]、4-羧基甲基哌啶[PPac]、4-反-胺甲基環己烷甲酸[4Amc]及式(32)、(33)及(34)中之任一者之胺基酸：



第 98 頁(發明說明書)

較佳地，本發明化合物包含不超過兩個效應子，且更佳地僅一個效應子。
最佳地，該一個效應子由N端基團Y包含。

【0240】 在較佳實施例中，本發明化合物選自由以下組成之群：

- Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Leu-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
- Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Leu-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
- Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Nle-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
- Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Nle-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
- Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Npg-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
- Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Npg-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
- Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Cha-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
- Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Cha-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
- Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Aic-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂
- Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Aic-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Thp-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Thp-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Eca-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Eca-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Egz-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Egz-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Leu-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Leu-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Nle-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Nle-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Npg-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Npg-

Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Cha-

Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Cha-

Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Aic-

Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Aic-

Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Thp-

Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Thp-

Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Eca-

Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Af3(Cpsu)-Eca-

Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

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]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Aic-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Aic-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Thp-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Thp-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Eca-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Eca-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Egz-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(Cpsu)-Egz-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Leu-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Leu-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Nle-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Nle-

Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Npg-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Npg-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Cha-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Cha-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Aic-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Aic-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Thp-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Thp-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Eca-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Eca-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Egz-Xaa9-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Aph(SaPr)-Egz-Xaa9-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

其中Y、Xaa1、Xaa2、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa9及Xaa11如上文所定義，且其中較佳地Y、Xaa1、Xaa2、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa9及Xaa11中之至少一者(例如兩者、三者、四者或超過四者)定義如下：

(a) Y為選自(a1) Ac、(a2)包含效應子E1之部分及(a3) Z1的基團；

(b) Xaa1不存在，或表示選自由以下組成之群的L- α -胺基酸之殘基：Val、Ile、Tle、Ser及Thr；

(c) Xaa2為(c1)選自由Tyr、Nmy、Phe、Gln、Arg、Dmo、Ser、Thr、Asp、Glu及Glu(AGLU)組成之群的L- α -胺基酸之殘基；或(c2)為包含與Xaa11之官能基FG2形成共價鍵B1的官能基FG1的L- α -胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp及Glu；

(d) Xaa4為選自由以下組成之群的L- α -胺基酸之殘基：Ala、Ser、Hse、Nms、Gln、Asn、Glu、Asp、Dmo及Glu(AGLU)；

(e) Xaa5為其中Z3不存在的胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Gly、Nmg、D-ala、D-pro、D-pip、D-aze、Nma及Aib；

(f) Xaa6為(f1)選自由以下組成之群的L- α -胺基酸之殘基：Ala、Asp、Asn、Hse、Gln、Glu、Lys、Orn、Dab、N-methyl-Asp、C(Bzl)、C(2Quuyl)、Eem、Tyr(Bzl)及E(NHMe₂Nph)；或(f2)為包含與Xaa11之官能基形成共價鍵B2的官能基FG3的L- α -胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp及Glu；

(g) Xaa9為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：Gly、Ala、His、

Thr、Dmo及Glu(AGLU)；

(h) Xaa11選自(h1) Ser之殘基；(h2)包含與Xaa2之官能基FG1形成共價鍵B1的官能基FG2的L- α -胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp及Glu；(h3)包含與Xaa6之官能基FG3形成共價鍵B2的官能基FG4的L- α -胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp及Glu。

【0241】 在其他較佳實施例中，在上式中，Xaa1、Xaa2、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa9及Xaa11中之至少一者(例如兩者、三者、四者或超過四者)定義如下，而Y較佳如上文在(a)項下所定義：

(b) Xaa1不存在，或表示Val之殘基；

(c) Xaa2為(c1)選自由Tyr、Nmy、Gln、Arg、Dmo及Ser組成之群的L- α -胺基酸之殘基；或(c2)為包含與Xaa11之官能基FG2形成共價鍵B1的官能基FG1的L- α -胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp及Glu；

(d) Xaa4為選自由Ala、Ser、Glu、Gln及Hse組成之群的L- α -胺基酸之殘基；

(e) Xaa5為其中Z3不存在的胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Gly、Nmg、D-ala、D-pro、D-pip、D-aze、Nma及Aib；

(f) Xaa6為(f1)選自由以下組成之群的L- α -胺基酸之殘基：Ala、Asp、Asn、Hse、Gln、Glu、Lys、Orn、Dab、N-methyl-Asp、C(Bzl)、C(2Quuyl)、Eem、Tyr(Bzl)及E(NHMe₂Nph)；

(g) Xaa9為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：Gly、Ala、His、Thr、Dmo及Glu(AGLU)；

(h) Xaa11為(h1) Ser之殘基；或(h2)包含與Xaa2之官能基FG1形成共價鍵B1的官能基FG2的L- α -胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp及Glu。

【0242】 在其他較佳實施例中，在上式中，Xaa1、Xaa2、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa9及Xaa11中之至少一者(例如兩者、三者、四者或超過四者)定義如下，而Y較佳如上文在(a)項下所定義：

(b) Xaa1不存在；

(c) Xaa2為(c1) Gln之殘基；或(c2)為包含與Xaa11之官能基FG2形成共價鍵B1的官能基FG1的L- α -胺基酸之殘基，該Xaa2為Glu；

(d) Xaa4為Glu之殘基；

(e) Xaa5為D-pro之殘基；

(f) Xaa6為Asp之殘基；

(g) Xaa9為Thr之殘基；

(h) Xaa11為(h1) Ser之殘基，或(h2)包含與Xaa2之官能基FG1形成共價鍵B1的官能基FG2的L- α -胺基酸之殘基，該Xaa11為Dap。

【0243】 在其他較佳實施例中，在上式中，所有Xaa1、Xaa2、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa9及Xaa11如下定義，而Y較佳如上文(a)項下所定義：

(b) Xaa1不存在，或表示選自由以下組成之群的L- α -胺基酸之殘基：Val、Ile、Tle、Ser及Thr；

(c) Xaa2為(c1)選自由Tyr、Nmy、Phe、Gln、Arg、Dmo、Ser、Thr、Asp、Glu及Glu(AGLU)組成之群的L- α -胺基酸之殘基；或(c2)為包含與Xaa11之官能基FG2形成共價鍵B1的官能基FG1的L- α -胺基酸之殘

基，其選自由以下組成之群：Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp及Glu；

(d) Xaa4為選自由以下組成之群的L- α -胺基酸之殘基：Ala、Ser、Hse、Nms、Gln、Asn、Glu、Asp、Dmo及Glu(AGLU)；

(e) Xaa5為其中Z3不存在的胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Gly、Nmg、D-ala、D-pro、D-pip、D-aze、Nma及Aib；

(f) Xaa6為(f1)選自由以下組成之群的L- α -胺基酸之殘基：Ala、Asp、Asn、Hse、Gln、Glu、Lys、Orn、Dab、N-methyl-Asp、C(Bzl)、C(2Quuyl)、Eem、Tyr(Bzl)及E(NHMe₂Nph)；或(f2)為包含與Xaa11之官能基形成共價鍵B2的官能基FG3的L- α -胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp及Glu；

(g) Xaa9為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：Gly、Ala、His、Thr、Dmo及Glu(AGLU)；

(h) Xaa11選自(h1) Ser之殘基；(h2)包含與Xaa2之官能基FG1形成共價鍵B1的官能基FG2的L- α -胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp及Glu；(h3)包含與Xaa6之官能基FG3形成共價鍵B2的官能基FG4的L- α -胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp及Glu。

【0244】 在其他較佳實施例中，在上式中，所有Xaa1、Xaa2、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa9及Xaa11如下定義，而Y較佳如上文(a)項下所定義：

(b) Xaa1不存在，或表示Val之殘基；

(c) Xaa2為(c1)選自由Tyr、Nmy、Gln、Arg、Dmo及Ser組成之群的

L- α -胺基酸之殘基；或(c2)為包含與Xaa11之官能基FG2形成共價鍵B1的官能基FG1的L- α -胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp及Glu；

(d) Xaa4為選自由Ala、Ser、Glu、Gln及Hse組成之群的L- α -胺基酸之殘基；

(e) Xaa5為其中Z3不存在的胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Gly、Nmg、D-ala、D-pro、D-pip、D-aze、Nma及Aib；

(f) Xaa6為(f1)選自由以下組成之群的L- α -胺基酸之殘基：Ala、Asp、Asn、Hse、Gln、Glu、Lys、Orn、Dab、N-methyl-Asp、C(Bzl)、C(2Quuyl)、Eem、Tyr(Bzl)及E(NHMe2Nph)；

(g) Xaa9為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：Gly、Ala、His、Thr、Dmo及Glu(AGLU)；

(h) Xaa11為(h1) Ser之殘基；或(h2)包含與Xaa2之官能基FG1形成共價鍵B1的官能基FG2的L- α -胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp及Glu。

【0245】 在其他較佳實施例中，在上式中，所有Xaa1、Xaa2、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa9及Xaa11如下定義，而Y較佳如上文(a)項下所定義：

(b) Xaa1不存在；

(c) Xaa2為(c1) Gln之殘基；或(c2)為包含與Xaa11之官能基FG2形成共價鍵B1的官能基FG1的L- α -胺基酸之殘基，該Xaa2為Glu；

(d) Xaa4為Glu之殘基；

(e) Xaa5為D-pro之殘基；

(f) Xaa6為Asp之殘基；

(g)Xaa9為Thr之殘基；

(h) Xaa11為(h1) Ser之殘基，或(h2)包含與Xaa2之官能基FG1形成共價鍵B1的官能基FG2的L- α -胺基酸之殘基，該Xaa11為Dap。

【0246】 在較佳實施例中，本發明化合物選自由以下組成之群：

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Nle-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Nle-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Npg-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Cha-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Cha-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Aic-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Aic-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Thp-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Thp-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Eca-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Eca-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Egz-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Egz-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Nle-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Nle-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

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

Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Npg-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Cha-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Cha-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Aic-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Aic-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Thp-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Thp-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Eca-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Eca-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Egz-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Egz-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Leu-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Leu-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Nle-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Nle-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Npg-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Npg-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Cha-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Cha-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Aic-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Aic-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Sapr)-Thp-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

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

Xaa11-Cys]-NH₂

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

Xaa11-Cys]-NH₂

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

Xaa11-Cys]-NH₂

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

Xaa11-Cys]-NH₂

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

Xaa11-Cys]-NH₂

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

Xaa11-Cys]-NH₂

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

7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

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

Xaa11-Cys]-NH₂

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

Xaa11-Cys]-NH₂

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

Xaa11-Cys]-NH₂

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

7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

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

Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Cha-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Aic-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Aic-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Thp-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Thp-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Eca-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Eca-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Egz-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(Cpsu)-Egz-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

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

Xaa11-Cys]-NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Nle-Thr-7Nw-
Xaa11-Cys]-NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Npg-Thr-Trp-
Xaa11-Cys]-NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Npg-Thr-
7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Cha-Thr-Trp-
Xaa11-Cys]-NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Cha-Thr-7Nw-
Xaa11-Cys]-NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Aic-Thr-Trp-
Xaa11-Cys]-NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Aic-Thr-7Nw-
Xaa11-Cys]-NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Thp-Thr-Trp-
Xaa11-Cys]-NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Thp-Thr-7Nw-
Xaa11-Cys]-NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Eca-Thr-Trp-
Xaa11-Cys]-NH₂
Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Eca-Thr-7Nw-
Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Egz-Thr-Trp-Xaa11-Cys]-NH₂

Y-Xaa1-Xaa2-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Egz-Thr-7Nw-Xaa11-Cys]-NH₂

其中Y、Xaa1、Xaa2及Xaa11如上文所定義，且其中較佳地Y、Xaa1、Xaa2及Xaa11中之至少一者，例如兩者、三者或四者定義如下：

(a) Y為選自(a1) Ac、(a2)包含效應子E1之部分及(a3) Z1的基團；

(b) Xaa1不存在，或表示選自由以下組成之群的L- α -胺基酸之殘基：Val、Ile、Tle、Ser及Thr；

(c) Xaa2為(c1)選自由Tyr、Nmy、Phe、Gln、Arg、Dmo、Ser、Thr、Asp、Glu及Glu(AGLU)組成之群的L- α -胺基酸之殘基；或(c2)為包含與Xaa11之官能基FG2形成共價鍵B1的官能基FG1的L- α -胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp及Glu；

(h) Xaa11選自(h1) Ser之殘基；(h2)包含與Xaa2之官能基FG1形成共價鍵B1的官能基FG2的L- α -胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp及Glu；(h3)包含與Xaa6之官能基FG3形成共價鍵B2的官能基FG4的L- α -胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp及Glu。

【0247】 在其他較佳實施例中，在上式中，Xaa1、Xaa2及Xaa11中之至少一者，例如兩者或三者定義如下，而Y較佳如上文在(a)項下所定義：

(b) Xaa1不存在，或表示Val之殘基；

(c) Xaa2為(c1)選自由Tyr、Nmy、Gln、Arg、Dmo及Ser組成之群的L- α -胺基酸之殘基；或(c2)為包含與Xaa11之官能基FG2形成共價鍵B1的官能基FG1的L- α -胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp及Glu；

(h) Xaa11為(h1) Ser之殘基；或(h2)包含與Xaa2之官能基FG1形成共價鍵B1的官能基FG2的L- α -胺基酸之殘基，其選自由以下組成之群：Dap、Dab、Orn、Lys、Cys、Hcy、Pen、Asp及Glu。

【0248】 在其他較佳實施例中，在上式中，Xaa1、Xaa2及Xaa11中之至少一者，例如兩者或三者定義如下，而Y較佳如上文在(a)項下所定義：

(b) Xaa1不存在；

(c) Xaa2為(c1) Gln之殘基；或(c2)為包含與Xaa11之官能基FG2形成共價鍵B1的官能基FG1的L- α -胺基酸之殘基，該Xaa2為Glu；

(h) Xaa11為(h1) Ser之殘基，或(h2)包含與Xaa2之官能基FG1形成共價鍵B1的官能基FG2的L- α -胺基酸之殘基，該Xaa11為Dap。

【0249】 在更佳實施例中，本發明化合物選自由以下組成之群：

Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA)-Cys]-NH₂ (3BP-3478)

DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-3583)

Ac-Lys(DOTA)-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-3840)

DOTA-APAc-Val-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-

Trp-Dap}-Cys]-NH₂ (3BP-4175)

DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-Succinyl)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4237)

DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4369)

DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4400)

DOTA-PPAc-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4448)

DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4452)

DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4453)

DOTA-Rni-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4455)

DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4501)

DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH₂ (3BP-4503)

DOTA-PPAc-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH₂ (3BP-4504)

DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys]-NH₂ (3BP-4505)。

【0250】 甚至更佳地，本發明化合物選自由以下組成之群：

DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4452)

DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4501)

DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH₂ (3BP-4503)。

【0251】 最佳地，本發明化合物為：

DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4452)。

【0252】 在一實施例中，本發明化合物為如下化合物，其胺基酸序列就胺基酸殘基而言與由胺基酸殘基Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa7、Xaa8、Xaa9、Xaa10、Xaa11及Xaa12組成的本發明化合物(以下稱為「本發明之參考化合物」)之胺基酸序列具有至少72.7%一致性，其中Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa7、Xaa8、Xaa9、Xaa10、Xaa11及Xaa12具有根據上述實施例(A)及(Ab)中之任一項的較佳含義。較佳地，本發明之參考化合物之胺基酸序列選自由以下組成之群：

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Glu-

Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap-Cys。較佳地，

一致性為至少81.8%，且更佳地一致性為至少90.9%。熟習此項技術者應瞭解，72.7%一致性意謂本發明化合物在3個胺基酸殘基上與本發明之參考化合物之不同，81.8%一致性意謂本發明化合物在2個胺基酸殘基上與

本發明之參考化合物不同，且90.9%一致性意謂本發明化合物在1個胺基酸殘基上與本發明之參考化合物之不同。

【0253】 在一實施例中，本發明化合物為如下化合物，其胺基酸序列就胺基酸殘基而言與由胺基酸殘基Xaa1、Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa7、Xaa8、Xaa9、Xaa10、Xaa11及Xaa12組成的本發明化合物(以下稱為「本發明之參考化合物」)之胺基酸序列具有至少75%一致性，其中胺基酸殘基Xaa1、Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa5、Xaa6、Xaa7、Xaa8、Xaa9、Xaa10、Xaa11及Xaa12具有上述實施例(B)及(Bb)中之任一項的較佳含義。較佳地，本發明之參考化合物之胺基酸序列選自由以下組成之群：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Val-Nmy-Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu-Cys。較佳地，一致性為至少83.3%，且更佳地一致性為至少92.7%。熟習此項技術者應瞭解，75%一致性意謂本發明化合物在3個胺基酸殘基上與本發明之參考化合物之不同，83.3%一致性意謂本發明化合物在2個胺基酸殘基上與本發明之參考化合物不同，且92.7%一致性意謂本發明化合物在1個胺基酸殘基上與本發明之參考化合物之不同。

【0254】 兩個胺基酸序列之間的一致性可如熟習此項技術者已知來

測定。更特定言之，序列比較演算法可用於基於指定程式參數計算測試序列相對於參考序列之序列一致性(或同源性)百分比。測試序列較佳為據稱為一致的或待測試而不管是否一致的胺基酸序列，且若一致，則在何種程度上與不同胺基酸序列，諸如本發明之參考化合物之胺基酸序列一致。胺基酸序列之最佳比對可例如藉由以下進行：Smith及Waterman的局部同源演算法(Smith及Waterman (1981), Adv. Appl. Math. 2: 482)；Needleman及Wunsch的同源比對演算法(Needleman及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)；Pearson及Lipman的搜尋相似性方法(Pearson及Lipman (1988) Improved tools for biological sequence comparison. Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85: 2444)；此等演算法之電腦化實施方案(Wisconsin Genetics軟體包中之GAP、BESTFIT、FASTA及TFASTA, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.)；或目視檢查。

【0255】適用於確定序列一致性百分比之演算法的一個實例係基本局部比對搜尋工具(下文稱為「BLAST」)中所用之演算法，參見例如Altschul等人(Altschul S.F.、Gish W.等人(1990) Basic local alignment search tool. J Mol Biol. 215(3):403-10; Altschul S.F.、Madden T.L.等人(1997) Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. Nucleic Acids Res. 25(17):3389-402.)。進行BLAST分析之軟體可經由國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information)公開獲得(下文稱為「NCBI」)。使用可購自NCBI之軟體，例如BLASTN (針對核苷酸序列)及BLASTP (針對胺基酸序

列)來確定序列一致性中所用之預設參數描述於McGinnis等人(McGinnis S.、Madden T.L.等人(2004) BLAST: at the core of a powerful and diverse set of sequence analysis tools. Nucleic Acids Res. 32(Web Server issue):W20-5)中。

【0256】

3. 效應子

在某些實施例中，本發明化合物包括一或多個「效應子」。吾等理解，出於診斷及/或治療性干預CAIX受體相關疾病/癌細胞之目的，化學基團及/或化學元素作為效應子連接至化合物或肽。待使用之效應子不受特別限制且可採用任何效應子，諸如標記及/或醫藥活性分子。

【0257】 在較佳實施例中，各效應子E1、E3、E4及E6獨立地選自由以下組成之群：

(α)衍生自發色團之部分，其中該發色團較佳選自($\alpha 1$)磷光團及($\alpha 2$)螢光團，諸如螢光素或若丹明；及

(β)螯合劑，其視情況包含螯合核種；及

(γ)衍生自藥物，較佳衍生自細胞毒性藥物之部分。

【0258】 若式(1a)之化合物含有超過一個效應子，例如兩個、三個或四個效應子，則效應子可彼此不同或相同。效應子較佳彼此相同。然而，尤其較佳地，本發明化合物僅包含一個效應子。甚至更佳地，效應子由N端基團Y包含。

【0259】 在一個實施例中，效應子為衍生自發色團之部分，其中發色團較佳選自磷光團及**螢光團**。螢光團可用於例如切除手術，亦即用以移除癌組織之操作，其中螢光團用於使腫瘤藉由在適合的輻射下發光之螢光

(「發光作用」)可見。根據此實施例，本發明化合物較佳不包含除螢光團外之螯合劑。在此等實施例中，螢光團可藉助於連接部分，諸如L1、L3、L4或L6 (如上文所描述)共價結合至環狀肽結構。

【0260】 在一個實施例中，效應子為包含螯合核種之**螯合劑**。螯合劑可藉助於連接部分，諸如L1、L3、L4或L6 (如上文所述)共價結合至環狀肽結構。在本發明中，連接基團與螯合基團及所連接之本發明化合物之相應部分形成共價鍵。連接基團原則上可包含任何能夠在指定位置與螯合基團及本發明化合物之部分形成醯胺鍵的化學基團。

【0261】 在一實施例中，效應子為不包含螯合核種之螯合劑，亦即螯合劑為無螯合核種之**螯合劑**。

【0262】 連接子之使用通常遵循一目的。在某些情況下，必需使較大部分與生物活性分子隔開以便保持高生物活性。在其他情況下，引入連接子開啟了藉由引入極性或多重電荷來調節分子之物理化學特性的可能性。在某些情況下，若可在不需要此類連接子之情況下將螯合劑與生物活性化合物組合，則此可為一種優勢及成就。

【0263】 依本文中較佳地使用，若無連接子穿插於胺基酸與螯合劑之間，則胺基酸直接連接至螯合劑。

【0264】 較佳地，螯合劑為本發明化合物之一部分，其中螯合劑或直接或間接(諸如藉由連接子)連接至本發明化合物。螯合劑形成金屬螯合物，該等金屬螯合物較佳包含至少一種放射性金屬。至少一種放射性金屬較佳地可用於或適用於診斷及/或治療及/或治療診斷性使用，或更佳地可用於或適合於成像及/或放射線療法。

【0265】 熟習此項技術者應承認，選擇連接至或待連接至本發明化

合物之放射性核種要分別考慮待治療之疾病及/或待診斷之疾病，及/或分別考慮分別待治療及待診斷之患者及患者組之特性。

【0266】 在本發明之一實施例中，放射性核種亦稱為放射性核素。放射衰變為不穩定原子之原子核藉由發射電離粒子(電離輻射)而損失能量的過程。存在不同類型之放射衰變。當具有一種類型之原子核(稱為母體放射性核種)的原子轉化為具有不同狀態之原子核的原子或轉化為含有不同數目個質子及中子之不同原子核時，產生衰變或能量損失。此等產物中之任一者被命名為子體核種。在一些衰變中，母體及子體為不同化學元素，且因此衰變過程引起核遷變(產生新元素之原子)。舉例而言，放射衰變可為 α 衰變、 β 衰變及 γ 衰變。在原子核噴射 α 粒子(氦原子核)時發生 α 衰變。此為最常見的發射原子核之過程，但在更罕見類型之衰變中，原子核可噴射質子或其他元素之特定原子核(在稱作簇衰變之過程中)。當在將質子變成中子或以其他方式環繞的過程中原子核發射電子(β^- 衰變)或正電子(β^+ 衰變)及一種類型的微中子時，發生 β 衰變。相比之下，存在不會導致遷變之放射衰變過程。激發核之能量可作為 γ 衰變中之 γ 射線發射，或用以藉由在被稱作內部轉換之過程中與激發核相互作用而噴射軌道電子，或用以吸收來自電子殼層之內部原子電子，其中核質子至中子之變化引起在被稱作電子捕獲(EC)之過程中的電子微中子之發射，或可在不改變其在被稱作異構過渡(IT)之過程中質子及中子之數目的情況下發射。另一種形式之放射衰變，自發分裂(SF)，僅見於極重化學元素中，引起自發分解為較小核及少數分離核粒子。

【0267】 在本發明之一個較佳實施例中，放射性核種可用於標記本發明化合物。

【0268】 在本發明之一實施例中，放射性核種適合於與螯合劑錯合，從而產生放射性核種螯合劑錯合物。

【0269】 在另一實施例中，本發明化合物之一或多個原子具有非天然同位素組成，較佳此等原子為放射性核種；更佳為碳、氧、氮、硫、磷及鹵素之放射性核種；此等放射性原子通常為胺基酸之一部分，在一些情況下為含有鹵素之胺基酸，及/或建構嵌段，且在一些情況下為本發明化合物中之各者之鹵化建構嵌段。

【0270】 在本發明之一個較佳實施例中，放射性核種具有允許診斷及/或治療性醫療用途之半衰期。特定言之，半衰期在1分鐘與100天之間。

【0271】 在本發明之一個較佳實施例中，放射性核種具有允許診斷及/或治療性醫療用途之衰變能量。特定言之，對於發射 γ 之同位素，衰變能量在0.004與10 MeV之間，較佳在0.05與4 MeV之間，以用於診斷性用途。對於發射正電子之同位素，衰變能量在0.6與13 MeV之間，較佳在1與6 MeV之間，以用於診斷性用途。對於發射粒子之同位素，衰變能量在0.04與10 MeV之間，較佳在0.4與7 MeV之間，以用於治療用途。

【0272】 在本發明之一較佳實施例中，工業生產放射性核種以用於醫療用途。特定言之，放射性核種可以GMP品質獲得。

【0273】 在本發明之一較佳實施例中，在放射性核種之放射衰變之後子體核種與診斷及/或治療性醫療用途相容。此外，子體核種或穩定或以不干擾，甚至不支持診斷及/或治療性醫療用途之方式進一步衰變。可結合本發明使用之代表性放射性核種為熟習此項技術者所熟知，且包括但不限於以下放射性核種： ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{18}F 、 ^{24}Na 、 ^{28}Mg 、 ^{31}Si 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、

³⁸S、^{34m}Cl、³⁸Cl、³⁹Cl、³⁷Ar、⁴¹Ar、⁴⁴Ar、⁴²K、⁴³K、⁴⁴K、⁴⁵K、
⁴⁷Ca、⁴³Sc、⁴⁴Sc、^{44m}Sc、⁴⁷Sc、⁴⁸Sc、⁴⁹Sc、⁴⁵Ti、⁴⁷V、⁴⁸V、⁴⁸Cr、
⁴⁹Cr、⁵¹Cr、⁵¹Mn、⁵²Mn、^{52m}Mn、⁵⁶Mn、⁵²Fe、⁵⁹Fe、⁵⁵Co、⁶¹Co、
^{62m}Co、⁵⁶Ni、⁵⁷Ni、⁶⁵Ni、⁶⁶Ni、⁶⁰Cu、⁶¹Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁶²Zn、
⁶³Zn、⁶⁹Zn、^{69m}Zn、^{71m}Zn、⁷²Zn、⁶⁵Ga、⁶⁶Ga、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁷⁰Ga、
⁷²Ga、⁷³Ga、⁶⁶Ge、⁶⁷Ge、⁶⁹Ge、⁷¹Ge、⁷⁵Ge、⁷⁷Ge、⁷⁸Ge、⁶⁹As、
⁷⁰As、⁷¹As、⁷²As、⁷⁴As、⁷⁶As、⁷⁷As、⁷⁸As、⁷⁰Se、⁷²Se、⁷³Se、^{73m}Se、
⁸¹Se、^{81m}Se、⁸³Se、⁷⁴Br、^{74m}Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、⁸⁰Br、^{80m}Br、
⁸²Br、⁸³Br、⁸⁴Br、⁷⁴Kr、⁷⁶Kr、⁷⁷Kr、⁷⁹Kr、⁸⁵Kr、⁸⁷Kr、⁸⁸Kr、⁷⁸Rb、
⁷⁹Rb、⁸¹Rb、⁸²Rb、⁸⁴Rb、^{84m}Rb、⁸⁶Rb、⁸⁸Rb、⁸⁹Rb、⁸⁰Sr、⁸¹Sr、
⁸²Sr、⁸³Sr、^{85m}Sr、⁸⁷Sr、⁹¹Sr、⁹²Sr、⁸⁴Y、⁸⁵Y、^{85m}Y、⁸⁶Y、^{86m}Y、
⁸⁷Y、^{87m}Y、⁹⁰Y、^{90m}Y、^{91m}Y、⁹²Y、⁹³Y、⁹⁴Y、⁹⁵Y、⁸⁶Zr、⁸⁷Zr、⁸⁹Zr、
⁹⁷Zr、⁸⁸Nb、⁸⁹Nb、^{89m}Nb、⁹⁰Nb、⁹²Nb、⁹⁵Nb、^{95m}Nb、⁹⁶Nb、⁹⁷Nb、
^{98m}Nb、¹⁰¹Mo、¹⁰²Mo、⁹⁰Mo、^{91m}Mo、^{93m}Mo、⁹⁹Mo、¹⁰¹Tc、¹⁰⁴Tc、
⁹³Tc、^{93m}Tc、⁹⁴Tc、^{94m}Tc、⁹⁵Tc、⁹⁶Tc、^{99m}Tc、¹⁰³Ru、¹⁰⁵Ru、⁹⁴Ru、
⁹⁵Ru、⁹⁷Ru、¹⁰⁰Rh、^{101m}Rh、¹⁰⁵Rh、^{106m}Rh、¹⁰⁷Rh、⁹⁷Rh、^{97m}Rh、
⁹⁹Rh、^{99m}Rh、¹⁰⁰Pd、¹⁰¹Pd、¹⁰³Pd、¹⁰⁹Pd、¹¹¹Pd、^{111m}Pd、¹¹²Pd、
⁹⁸Pd、⁹⁹Pd、¹⁰¹Ag、¹⁰³Ag、¹⁰⁴Ag、^{104m}Ag、¹⁰⁵Ag、¹⁰⁶Ag、^{106m}Ag、
¹¹¹Ag、¹¹²Ag、¹¹³Ag、¹¹⁵Ag、¹⁰⁴Cd、¹⁰⁵Cd、¹⁰⁷Cd、¹¹¹Cd、¹¹⁵Cd、
^{115m}Cd、¹¹⁷Cd、^{117m}Cd、¹¹⁸Cd、¹⁰⁷In、^{108m}In、¹⁰⁹In、¹¹⁰In、^{110m}In、
¹¹¹In、¹¹²In、¹¹³In、^{114m}In、^{115m}In、^{116m}In、¹¹⁷In、^{117m}In、^{119m}In、
¹⁰⁸Sn、¹⁰⁹Sn、¹¹⁰Sn、¹¹¹Sn、¹¹⁷Sn、¹²¹Sn、^{123m}Sn、¹²⁵Sn、¹²⁷Sn、
¹²⁸Sn、¹¹⁵Sb、¹¹⁶Sb、^{116m}Sb、¹¹⁷Sb、^{118m}Sb、¹¹⁹Sb、¹²⁰Sb、^{120m}Sb、

¹²²Sb、¹²⁶Sb、^{126m}Sb、¹²⁷Sb、¹²⁸Sb、^{128m}Sb、¹²⁹Sb、^{129m}Sb、¹³⁰Sb、
¹³¹Sb、¹¹⁴Te、¹¹⁶Te、¹¹⁷Te、¹¹⁸Te、¹¹⁹Te、^{119m}Te、¹²¹Te、¹²⁷Te、¹²⁹Te、
^{129m}Te、¹³¹Te、^{131m}Te、¹³²Te、¹³³Te、^{133m}Te、¹³⁴Te、¹¹⁸I、¹¹⁹I、¹²⁰I、
^{120m}I、¹²¹I、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁶I、¹²⁸I、¹³⁰I、¹³¹I、¹³²I、^{132m}I、¹³³I、¹³⁴I、
¹³⁵I、¹²⁰Xe、¹²¹Xe、¹²²Xe、¹²³Xe、¹²⁵Xe、¹²⁷Xe、¹³³Xe、^{133m}Xe、
¹³⁵Xe、^{135m}Xe、¹³⁸Xe、¹²⁵Cs、¹²⁷Cs、¹²⁹Cs、¹³⁰Cs、¹³¹Cs、¹³²Cs、
¹³⁴Cs、¹³⁵Cs、¹³⁶Cs、¹³⁸Cs、¹²⁴Ba、¹²⁶Ba、¹²⁷Ba、¹²⁸Ba、¹²⁹Ba、
^{129m}Ba、¹³¹Ba、^{131m}Ba、¹³³Ba、¹³⁵Ba、¹³⁹Ba、¹⁴⁰Ba、¹⁴¹Ba、¹⁴²Ba、
¹²⁹La、¹³¹La、¹³²La、¹³³La、¹³⁵La、¹⁴⁰La、¹⁴¹La、¹⁴²La、¹⁴³La、
¹³⁰Ce、¹³²Ce、¹³³Ce、^{133m}Ce、¹³⁴Ce、¹³⁵Ce、¹³⁷Ce、^{137m}Ce、¹⁴¹Ce、
¹⁴³Ce、¹⁴⁶Ce、¹³⁴Pr、^{134m}Pr、¹³⁶Pr、¹³⁷Pr、^{138m}Pr、¹³⁹Pr、¹⁴²Pr、¹⁴³Pr、
¹⁴⁴Pr、¹⁴⁵Pr、¹⁴⁶Pr、¹⁴⁷Pr、¹³⁵Nd、¹³⁶Nd、¹³⁷Nd、¹³⁸Nd、¹³⁹Nd、
^{139m}Nd、¹⁴⁰Nd、¹⁴¹Nd、¹⁴⁷Nd、¹⁴⁹Nd、¹⁵¹Nd、¹⁵²Nd、¹⁴¹Pm、¹⁴⁸Pm、
^{148m}Pm、¹⁴⁹Pm、¹⁵⁰Pm、¹⁵¹Pm、¹⁴⁰Sm、¹⁴¹Sm、^{141m}Sm、¹⁴²Sm、
¹⁵³Sm、¹⁵⁵Sm、¹⁵⁶Sm、¹⁴⁵Eu、¹⁴⁶Eu、¹⁴⁷Eu、¹⁵⁰Eu、^{152m}Eu、¹⁵⁴Eu、
¹⁵⁶Eu、¹⁵⁷Eu、¹⁵⁸Eu、¹⁵⁹Eu、¹⁴⁵Gd、¹⁴⁶Gd、¹⁴⁷Gd、¹⁴⁹Gd、¹⁵⁹Gd、
¹⁴⁷Tb、¹⁴⁸Tb、¹⁴⁹Tb、¹⁵⁰Tb、¹⁵¹Tb、¹⁵²Tb、¹⁵³Tb、¹⁵⁴Tb、^{154m}Tb、
¹⁵⁵Tb、¹⁵⁶Tb、^{156m}Tb、¹⁶¹Tb、¹⁶³Tb、¹⁵¹Dy、¹⁵²Dy、¹⁵³Dy、¹⁵⁵Dy、
¹⁵⁷Dy、¹⁶⁵Dy、¹⁶⁶Dy、¹⁵⁴Ho、¹⁵⁵Ho、¹⁵⁶Ho、¹⁵⁷Ho、^{158m}Ho、¹⁵⁹Ho、
¹⁶¹Ho、¹⁶²Ho、^{162m}Ho、¹⁶⁴Ho、^{164m}Ho、¹⁶⁶Ho、¹⁶⁷Ho、¹⁵⁶Er、¹⁵⁷Er、
¹⁵⁸Er、¹⁵⁹Er、¹⁶⁰Er、¹⁶¹Er、¹⁶³Er、¹⁶⁵Er、¹⁶⁹Er、¹⁷¹Er、¹⁷²Er、¹⁶¹Tm、
¹⁶²Tm、¹⁶³Tm、¹⁶⁵Tm、¹⁶⁶Tm、¹⁶⁷Tm、¹⁷²Tm、¹⁷³Tm、¹⁷⁵Tm、¹⁶²Yb、
¹⁶³Yb、¹⁶⁴Yb、¹⁶⁶Yb、¹⁶⁷Yb、¹⁶⁹Yb、¹⁷⁵Yb、¹⁷⁷Yb、¹⁷⁸Yb、¹⁶⁷Lu、

¹⁶⁹Lu、¹⁷⁰Lu、¹⁷¹Lu、¹⁷²Lu、^{176m}Lu、¹⁷⁷Lu、¹⁷⁸Lu、^{178m}Lu、¹⁷⁹Lu、
¹⁶⁸Hf、¹⁷⁰Hf、¹⁷³Hf、^{177m}Hf、^{179m}Hf、^{180m}Hf、¹⁸¹Hf、^{182m}Hf、¹⁸³Hf、
¹⁸⁴Hf、¹⁷²Ta、¹⁷³Ta、¹⁷⁴Ta、¹⁷⁵Ta、¹⁷⁶Ta、¹⁷⁷Ta、¹⁷⁸Ta、¹⁸⁰Ta、^{182m}Ta、
¹⁸³Ta、¹⁸⁴Ta、¹⁸⁵Ta、¹⁸⁶Ta、¹⁷⁴W、¹⁷⁵W、¹⁷⁷W、¹⁷⁸W、¹⁷⁹W、¹⁸⁷W、
¹⁹⁰W、¹⁷⁷Re、¹⁷⁸Re、¹⁷⁹Re、¹⁸¹Re、¹⁸²Re、^{182m}Re、¹⁸⁴Re、¹⁸⁶Re、
¹⁸⁸Re、^{188m}Re、¹⁸⁹Re、^{190m}Re、¹⁸⁰Os、¹⁸¹Os、¹⁸²Os、¹⁸³Os、^{183m}Os、
¹⁹¹Os、¹⁹³Os、¹⁹⁶Os、¹⁸²Ir、¹⁸³Ir、¹⁸⁴Ir、¹⁸⁵Ir、¹⁸⁶Ir、^{186m}Ir、¹⁸⁷Ir、
¹⁸⁸Ir、¹⁸⁹Ir、¹⁹⁰Ir、¹⁹⁴Ir、¹⁹⁵Ir、^{195m}Ir、^{196m}Ir、¹⁸⁴Pt、¹⁸⁶Pt、¹⁸⁷Pt、
¹⁸⁸Pt、¹⁸⁹Pt、¹⁹¹Pt、¹⁹⁵Pt、¹⁹⁷Pt、^{197m}Pt、¹⁹⁹Pt、²⁰⁰Pt、²⁰²Pt、¹⁸⁶Au、
¹⁹⁰Au、¹⁹¹Au、¹⁹²Au、¹⁹³Au、¹⁹⁴Au、¹⁹⁶Au、^{196m}Au、¹⁹⁸Au、^{198m}Au、
¹⁹⁹Au、²⁰⁰Au、^{200m}Au、¹⁹⁰Hg、¹⁹¹Hg、¹⁹²Hg、¹⁹³Hg、¹⁹⁵Hg、^{195m}Hg、
¹⁹⁷Hg、^{197m}Hg、¹⁹⁹Hg、²⁰³Hg、¹⁹⁴Tl、^{194m}Tl、¹⁹⁵Tl、¹⁹⁶Tl、^{196m}Tl、
¹⁹⁷Tl、¹⁹⁸Tl、^{198m}Tl、¹⁹⁹Tl、²⁰⁰Tl、²⁰¹Tl、²⁰²Tl、¹⁹⁴Pb、¹⁹⁵Pb、¹⁹⁶Pb、
^{197m}Pb、¹⁹⁸Pb、¹⁹⁹Pb、^{199m}Pb、²⁰⁰Pb、²⁰¹Pb、^{202m}Pb、²⁰³Pb、²⁰⁴Pb、
²⁰⁹Pb、²¹¹Pb、²¹²Pb、²¹⁴Pb、²⁰⁰Bi、^{200m}Bi、²⁰¹Bi、²⁰²Bi、²⁰³Bi、²⁰⁴Bi、
²⁰⁵Bi、²⁰⁶Bi、²¹⁰Bi、²¹²Bi、^{212m}Bi、²¹³Bi、²¹⁴Bi、²⁰⁰Po、²⁰¹Po、²⁰²Po、
²⁰³Po、²⁰⁴Po、²⁰⁵Po、²⁰⁶Po、²⁰⁷Po、²⁰⁵At、²⁰⁶At、²⁰⁷At、²⁰⁸At、²⁰⁹At、
²¹⁰At、²¹¹At、²⁰⁸Rn、²⁰⁹Rn、²¹⁰Rn、²¹¹Rn、²¹²Rn、²²¹Rn、²²²Rn、
²²³Rn、²¹²Fr、²²²Fr、²²³Fr、²²³Ra、²²⁴Ra、²²⁵Ra、²²⁷Ra、²³⁰Ra、
²²⁴Ac、²²⁵Ac、²²⁶Ac、²²⁸Ac、²²⁹Ac、²²⁶Th、²²⁷Th、²³¹Th、²³³Th、
²³⁴Th、²³⁶Th、²²⁷Pa、²²⁸Pa、²²⁹Pa、²³⁰Pa、²³²Pa、²³³Pa、²³⁴Pa、²³⁵Pa、
²²⁹U、²³⁰U、²³¹U、²³⁷U、²³⁹U、²⁴⁰U、²⁴²U、²³¹Np、²³²Np、²³³Np、
²³⁴Np、^{236m}Np、²³⁸Np、²³⁹Np、²⁴⁰Np、²⁴¹Np、²³²Pu、²³⁵Pu、²³⁷Pu、

^{243}Pu 、 ^{245}Pu 、 ^{246}Pu 、 ^{235}Am 、 ^{237}Am 、 ^{238}Am 、 ^{239}Am 、 ^{240}Am 、 ^{242}Am 、 ^{244}Am 、 $^{244\text{m}}\text{Am}$ 、 ^{245}Am 、 ^{246}Am 、 $^{246\text{m}}\text{Am}$ 、 ^{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 、 $^{250\text{m}}\text{Es}$ 、 ^{251}Es 、 ^{253}Es 、 $^{254\text{m}}\text{Es}$ 、 ^{255}Es 、 $^{256\text{m}}\text{Es}$ 、 ^{250}Fm 、 ^{251}Fm 、 ^{252}Fm 、 ^{254}Fm 、 ^{255}Fm 、 ^{255}Md 、 ^{256}Md 、 ^{257}Md 、 ^{259}No 。其特性更詳細地描述於例如 *Nuclear Data Sheets* (Elsevier, Amsterdam, NL) 中。

【0274】 在本發明之一實施例中，放射性核種係用於診斷。較佳地，放射性同位素選自(但不限於)包含以下之群： ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{51}Mn 、 ^{52}Mn 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、 ^{177}Lu 、 ^{201}Tl 、 ^{203}Pb 、 ^{18}F 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{149}Tb 、 ^{123}I 、 ^{124}I 及 ^{125}I 。更佳地，放射性核種選自包含以下之群： ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{111}In 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 及 ^{203}Pb 。甚至更佳地，放射性核種係 ^{64}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 及 ^{203}Pb 。然而，熟習此項技術者亦咸了解，使用該放射性核種不限於診斷目的，除此之外亦涵蓋其在與本發明化合物結合時於療法及治療診斷劑中之用途。

【0275】 在本發明之一實施例中，放射性核種係用於療法。較佳地，放射性同位素選自包含以下之群： ^{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 ^{211}At 。更佳地，放射性同位素選自包含 ^{47}Sc 、 ^{67}Cu 、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Pb 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 及 ^{227}Th 之群。甚至更佳地，放射性核種選自包含 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Pb 、 ^{225}Ac 及 ^{227}Th 之群。然而，熟習此項技術者亦咸了解，使用該放射性核種不限於治療目的，除此之外

亦涵蓋其在與本發明化合物結合時於診斷及治療診斷劑中之用途。

【0276】 原則上可用於及/或適用於本發明之實踐(包括疾病之診斷及/或療法)之螯合劑為熟習此項技術者所知。廣泛多種各別螯合劑為可獲得的且已例如由Banerjee等人(Banerjee等人, *Dalton Trans*, **2005**, 24: 3886)及其中之參考文獻(Price等人, *Chem Soc Rev*, **2014**, 43: 260; Wadas等人, *Chem Rev*, **2010**, 110: 2858)綜述。此類螯合劑包括但不限於依US 5,367,080 A、US 5,364,613 A、US 5,021,556 A、US 5,075,099 A及US 5,886,142 A中所揭示之線性、環狀、巨環、四吡啶、N3S、N2S2及N4螯合劑。

【0277】 代表性螯合劑及其衍生物包括但不限於AAZTA、BAT、CDTA、DTA、DTPA、CY-DTA、DTCBP、CTA、cyclam、cyclen、TETA、sarcophagine、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、二 膦、DOTA、DOTAGA、DOTA-MFCO、DOTAM-一元酸、硝基-DOTA、硝基-PA-DOTA、p-NCS-Bz-DOTA、PA-DOTA、DOTA-NCS、DOTA-NHS、CB-DO2A、PCTA、p-NH₂-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-胺基丁基-DOTA、疊氮基-單醯胺-DOTA、BCN-DOTA、丁炔-DOTA、BCN-DOTA-GA、DOA3P、DO2a2p、DO2A(反-H2do2a)、H2DO2A、H2ODO2A、DO3A、DO3A-硫醇、DO3AM-乙酸、DO2AP、CB-DO2A、C3B-DO2A、HP-DO3A、DOTA-NHS-酯、順丁烯二醯亞胺-DOTA-GA、順丁烯二醯亞胺基-單醯胺-DOTA、順丁烯二醯亞胺-DOTA、NH₂-DOTA-GA、NH₂-PEG4-DOTA-GA、GA、p-NH₂-Bn-DOTA、p-NO₂-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、混合硫縮胺基脲-苯并噻唑、硫縮胺基脲-苯乙烯基吡啶四齒配位體H₂L²⁻⁴、HBED、HBED-CC、dmHBED、dmEHPG、HBED-nn、SHBED、Br-Me2HBED、BPCA、HEHA、BF-HEHA、去鐵酮(deferiprone)、THP、HYNIC (2-胍基菸鹼醯胺)、NHS-HYNIC、HYNIC-Kp-DPPB、HYNIC-Ko-DPPB、(HYNIC)(tricine)₂、(HYNIC)(EDDA)Cl、p-EDDHA、AIM、AIM A, IAM B、MAMA、MAMA-DGal、MAMA-MGal、MAMA-DA、MAMA-HAD、macropa、macropaquin、macroquin-SO₃、N_xS_{4-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-單胺、p-SCN-PhPr-NE3TA、C-NE3TA-NCS、C-NETA-NCS、3p-C-NETA、NODASA、NOPO、NODA、NO2A、N-苯甲基-NODA、C-NOTA、BCNOT-單胺、順丁烯二醯亞胺基-單醯胺-NOTA、NO2A-疊氮、NO2A-丁炔、NO2AP、NO3AP、N-NOTA、側氧基-DO3A、p-NH₂-

Bn-NOTA、p-NH₂-Bn-側氧基-DO3A、p-NO₂-Bn-cyclen、p-SCN-Bn-NOTA、p-SCN-Bn-側氧基-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酯、SSBAT、SCN-CHX-A-DTPA-P、SCN-TETA、TMT-胺、p-BZ-HTCPP、DCMC、DEPA、H2ATSM、PCBA、PIH，其中

2,3-HOPO代表3-羥基吡啶-2-酮，

2C-TETA代表[4,8,11-參-羧基甲基-12-(4-異硫氰基-苯甲基)-1,4,8,11-四氮雜-環十四-1-基]-乙酸，

3p-C-DEPA代表2-[(羧基甲基)][5-(4-硝基苯基-1-[4,7,10-參(羧基甲基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-基]戊烷-2-基)胺基]乙酸，

3p-C-DEPA-NCS代表2-[(羧基甲基)][5-(4-硫氰基苯基-1-[4,7,10-參(羧基甲基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-基]戊烷-2-基)胺基]乙酸，

3p-C-NE3TA-NCS代表{4-[2-(雙-羧基甲基胺基)-5-(4-異硫氰基苯基)戊基]-7-羧基甲基[1,4,7]三氮雜環壬烷(triazonan)-1-基}乙酸，

3p-C-NETA代表{4-[2-(雙-羧基甲基胺基)-5-(4-硝基苯基)戊基]-7-羧基甲基[1,4,7]三氮雜環壬烷-1-基}乙酸，

4-胺基丁基-DOTA代表1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7-參(乙酸)-10-(4-胺基丁基)乙醯胺，

$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -螯合劑代表能夠與三羰基鎢片段形成穩定錯合物的雙齒或三齒螯合劑，

AAZTA代表6-胺基-6-甲基全氫-1,4-二氮呋喃-N,N',N'',N'''-四乙酸，

AmBaSar代表4-((8-胺基-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1-基胺基)甲基)苯甲酸，

ATSM代表二乙醯基-雙(N4-甲基硫縮胺基脲)，

疊氮基-單醯胺-DOTA代表1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7-參(乙酸)-10-(疊氮基丙基乙基乙醯胺)，

BAT代表3,15,27-三胺基-7,19,31-三羥基-10,22,34-三甲基-1,13,25-三氧雜-7,19,31-三氮雜-環三十六烷-9,21,33-三烯-2,8,14,20,26,32-六酮，

BCN-DOTA-GA代表2,2',2''-(10-(4-((2-(((1R,8S,9s)-雙環[6.1.0]壬-4-炔-9-基甲氧基)羰基)胺基)乙基)胺基)-1-羧基-4-側氧基丁基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7-三基)三乙酸，

BF-HEHA代表3-(4-異硫氰基苯甲基)-1,2,7,10,13-六氮雜環十八烷-1,4,7,10,13,16-六乙酸，

BF-PEPA代表2-(4-硫氰基苯甲醯基)-1,4,7,10,13-五氮雜環十五烷-N,N',N'',N''',N''''-五乙酸，

Bp44mT代表2-苯甲醯基吡啶-4,4-二甲基-3-硫縮胺基脲，

BPCA代表聯吡啶-螯合劑，

Br-Me2HBED代表N-(2-羥基-3,5-二甲基苯甲基)-Ar'-(2-羥基-5-(溴乙醯胺基)苯甲基)乙二胺-N,-N'-二乙酸，

丁炔-DOTA代表1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7-參(乙酸)-10-(3-丁炔基乙醯胺)，

CB-DO2A代表4,10-雙(羧基甲基)-1,4,7,10-四氮雜雙環[5.5.2]十四烷，

CB-TE1A1P代表(1,8-二胺基-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷)，

CB-TE1K1P代表6-胺基-2-(11-膦醯甲基-1,4,8,11-四氮雜-雙環[6.6.2]十六-4-基)-己酸，

CB-TE2A代表4,11-雙-(羧基甲基)-1,4,8,11-四氮雜雙環[6.6.2]-十六烷，

CB-TE2P代表1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,8-二(甲烷膦酸)，

CDTA代表反-1,2-二胺基環己烷-N,N,N',N'-四乙酸，

CHX-A''-DTPA代表[(2-{[2-(雙-羧基甲基-胺基)-環己基]-羧基甲基-胺基}-乙基)-羧基甲基-胺基]-乙酸，

C-NOTA代表[4,7-雙-羧基甲基-2-(4-硝基-苯甲基)-[1,4,7]三氮雜環壬烷-1-基]-乙酸，

CPTA代表4-((1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1-基)甲基)苯甲酸，

cyclam代表1,4,8,11-四氮雜環十四烷，

cyclen代表1,4,7,10-四氮雜環十二烷，

CY-DTA代表單水合反-1,2-二胺基環己烷-N,N,N',N'-四乙酸，

DATA代表[4-羧基甲基-6-(羧基甲基-甲基-胺基)-6-甲基-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基]-乙酸，

DCMC代表1,7-雙(胺甲醯基甲基)-1,4,7,10-四氮雜環癸烷，

去鐵酮(亦稱作CP20，L1)代表3-羥基-1,2-二甲基-4(1H)-吡啶酮，

DEPA代表7-[2-(雙-羧基甲基胺基)-乙基]-4,10-雙-羧基甲基-

1,4,7,10-四氮雜-環十二烷-1-基-乙酸，

DEPA代表二仲乙三胺五乙酸，

DFO代表Desferal或去鐵胺(Desferrioxamine)類型螯合劑組，非限制性實例的化學名稱為N-[5-({3-[5-(乙醯基-羥基-胺基)-戊基胺甲醯基]-丙醯}-羥基-胺基)-戊基]-N'-(5-胺基-戊基)-N'-羥基-琥珀二醯胺，

DFO-BAC代表溴乙醯基-去鐵胺，

DFO-HOPO代表N1-羥基-N1-(5-(4-(羥基(5-(1-羥基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-甲醯胺基)戊基)胺基)-4-側氧基丁醯胺基)戊基)-N4-(5-(N羥基乙醯胺基)戊基)琥珀二醯胺，

DFO-pPhe-NCS (=p-SCN-Bn-DFO)代表1-(4-異硫氰基苯基)-3-[6,17-二羥基-7,10,18,21-四側氧基-27-(N-乙醯基羥基胺基)-6,11,17,22-四氮雜二十七烷]硫脲，

DiAmSar代表1,8-二胺基-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷，

dmEHPG代表N,N-8-仲乙基-雙(鄰羥基苯基甘胺酸)二甲基酯，

dmHBED代表N,N*-雙(鄰羥基苯甲基)乙二胺二乙酸，

DM-TE2A代表1,8-N,N'-雙-(羧基甲基)-4,11-N'',N'''-雙-(甲基)-1,4,8,11-四氮雜環十四烷，

DO2A代表1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,7-二乙酸，

DO2AP代表4-[磷醯基甲基]-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,7-二乙酸，

DO2a2p代表1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,7-雙(乙酸)-4,10-雙(亞甲基膦酸)，

DO3A代表1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7-三乙酸，

DO3AM-乙酸代表2-(4,7,10-參(2-胺基-2-側氧基乙基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-基)乙酸，

DO3AP代表7-[磷醯基甲基]-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,10-三乙酸，

DO3A-硫醇代表1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7-參(乙酸)-10-(2-硫基乙基)乙醯胺，

DOTA (亦稱作四氧雜環丁烷)代表1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸，

DOTAGA代表1,4,7,10-四氮雜環十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸，

DOTAM (亦稱作TCMC)代表1,4,7,10-肆[胺甲醯基甲基]-1,4,7,10-四環癸烷，

DOTAM-一元酸代表1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7-三(胺甲醯基甲基)-10-乙酸，

DOTA-NCS代表[4,7,10-參-羧基甲基-6-(4-異硫氰基-苯甲基)-1,4,7,10四氮雜-環十二烷-1-基]-乙酸，

DOTA-NHS代表[4,10-雙-羧基甲基-7-(2,5-二側氧基-吡咯啉-1-基氧基羰基甲基)-1,4,7,10四氮雜-環十二烷-1-基]-乙酸，

DOTA-NHS-酯代表2,2',2''-(10-(2-((2,5-二側氧基吡咯啉-1-基)氧基)-2-側氧基乙基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7-三基)三乙酸，

DOTMA代表1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四(亞甲基膦酸)，

DOTP代表1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四(亞甲基膦酸)，

DOXP代表(二-2-吡啶基酮-4,4-二甲基-3-硫縮胺基脲，

Dp44mT代表二-2-吡啶基酮-4,4,-二甲基-3-硫縮胺基脲2-(二-2-吡啶

基亞甲基)-N,N-二甲基-胍硫代碳醯胺，

DpC代表二-2-吡啶基酮-4-環己基-4-甲基-3-硫縮胺基脲，

DTC代表二乙基二硫基胺基甲酸酯，

DTPA代表二仲乙三胺五乙酸，

EDDA代表乙二胺二乙酸，

FSC (亦稱作鐮刀菌素(fusarine) C)代表3,15,27-三胺基-7,19,31-三羥基-10,22,34-三甲基-1,13,25-三氧雜-7,19,31-三氮雜-環三十六烷-9,21,33-三烯-2,8,14,20,26,32-六酮，

H2ATSM代表1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1-(甲烷膦酸)-8-(甲烷甲酸)，

H2CB-TE2A代表4,11-雙(羧基甲基)-1,4,8,11-四氮雜雙環[6.6.2]十六烷，

H2CHX-DEDPA代表*N,N'*-(6-羧基-2-吡啶基甲基)-*N,N'*-二乙酸-1,2-二胺基乙烷，

H2dedpa代表1,2-[{6-(羧根基)吡啶-2-基}甲基胺基]乙烷，

H2DO2A代表1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,7-二乙酸，

H2ODO2A代表1-氧雜-4,7,10-三氮雜環十二烷-4,10-二乙酸，

H2PTSM代表丙酮醛雙(甲基硫縮胺基脲)，

H4octapa代表*N,N'*-(6-羧基-2-吡啶基甲基)-*N,N'*-二乙酸-1,2-二胺基乙烷，

HBED代表雙(2-羥基苯甲基)乙二胺二乙酸，

HBED-CC代表*N,N'*-雙[2-羥基-5-(羧基乙基)苯甲基]乙二胺-*N,N'*-二乙酸，

HEHA代表1,4,7,10,13,16-六氮雜環十八烷-N,N',N'',N''',N''',N''''-六乙酸，

HOPO代表八齒羥基吡啶酮類型螯合劑組，

HP-DO3A代表2,2',2''-[10-(2-羥基丙基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7-三基]三乙酸，

HYNIC代表6-胍基-菸鹼酸，

HYNIC-Ko-DPPB代表N- ϵ -(2-(二苯基膦基)苯甲醯基)-N- α -(6-(2-(2-磺酸苯甲醛)亞胍基)菸鹼基)離胺酸甲基酯，

HYNIC-Kp-DPPB代表N- ϵ -(4-(二苯基膦基)苯甲醯基)-N- α -(6-(2-(2-磺酸苯甲醛)亞胍基)菸鹼基)離胺酸甲基酯，

macropa代表N,N'-雙[(6-羧基-2-吡啶基)甲基]-4,13-二氮雜-18-冠，

MAG3代表(N-羥基丁二醯亞胺基S-乙醯基巯基乙醯基三甘胺酸，

順丁烯二醯亞胺-DOTA代表2,2',2''-(10-(1-羧基-4-((2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙基)胺基)-4-側氧基丁基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7-三基)三乙酸，

順丁烯二醯亞胺-DOTA-GA代表2,2',2''-(10-(1-羧基-4-((2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙基)胺基)-4-側氧基丁基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7-三基)三乙酸，

順丁烯二醯亞胺基-單醯胺-NOTA代表1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-雙-乙酸-7-順丁烯二醯亞胺基乙基乙醯胺，

順丁烯二醯亞胺基-單胺-DOTA代表1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7-參-乙酸-10-順丁烯二醯亞胺基乙基乙醯胺，

MAMA代表單胺-單醯胺二硫醇，

MAMA-DA代表N-[[[(2-巰基乙基)胺基]羰基]甲基]-N-(2-巰基乙基)-6-胺基十二酸，

MAMA-HA代表N-[[[(2-巰基乙基)胺基]羰基]甲基]-N-(2-巰基乙基)-6-胺基己酸，

MAMA-HAD代表N-[[[(2-巰基乙基)胺基]羰基]甲基]-N-(2-巰基乙基)-6-胺基十六酸，

MA-NOTMP代表甲基胺基三氮雜環壬烷三甲基亞膦酸酯，

MM-TE2A代表1,8-N,N'-雙-(羧基甲基)-4-N''-(甲基)-1,4,8,11-四氮雜環十四烷，

N2S2代表N,N'-雙-(2-胺基-乙基)-丙烷-1,3-二胺，

N3OA代表4,7,10-參(胺甲醯基甲基)-,4,7,10-三氮雜-12-冠-醚，

N3S代表(亞硫基亞胍基)亞胺鹽(azanide)，

N4代表N,N'-雙-(2-胺基-乙基)-丙烷-1,3-二胺，

NB-DOTA代表{4-[2-(雙-羧基甲基-胺基)-乙基]-7-羧基甲基-[1,4,7]三氮雜環壬烷-1-基}-乙酸，

N-苯甲基-NODA代表1-苯甲基-1,4,7-三唑烷-1,4-二基)二乙酸，

NE3TA代表{4-羧基甲基-7-[2-(羧基甲基-胺基)-乙基]-[1,4,7]三氮雜環壬烷-1-基}-乙酸，

NETA代表{4-[2-(雙-羧基甲基-胺基)-乙基]-7-羧基甲基-[1,4,7]三氮雜環壬烷-1-基}-乙酸，

NH2-DOTA-GA代表2,2',2''-(10-(4-((2-胺基乙基)胺基)-1-羧基-4-側氧基丁基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7-三基)三乙酸，

NH2-PEG4-DOTA-GA代表2,2',2''-(10-(1-胺基-19-羧基-16-側氧基-

3,6,9,12-四氧雜-15-氮雜十九烷-19-基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7-三基)三乙酸，

NHS-BAT酯代表6-(4'-(4''-羧基苯氧基)丁基)-2,10-二巰基-2,10-二甲基-4,8-二氮雜十一烷之N-羥基丁二醯亞胺酯，

NHS-HYNIC代表菸鹼酸N-羥基丁二醯亞胺基肼基鹽酸鹽，

硝基-DOTA代表2-(g-硝基苯甲基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸，

硝基-PA-DOTA代表a-(2-(g-硝基苯基)乙基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-乙-4,7,10-參(甲基乙)酸，

NO2A代表1,4,7-三氮雜環壬烷-N,N',N''-三乙酸，

NO2A-疊氮代表1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-雙(乙酸)-7-(3-疊氮基丙基乙醯胺)，

NO2A-丁炔代表1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-雙(乙酸)-7-(3-丁炔基乙醯胺)，

NO2AP代表三氮雜環壬烷，

NO3AP代表1,4,7-三氮雜環壬烷-N-戊二酸-N',N''-二乙酸，

NODA代表4,10-雙(胺甲醯基甲基)-4,10-二氮雜-12-冠-醚，

NODAGA代表1,4,7-三氮雜環壬烷-N-戊二酸-N',N''-二乙酸，

NODA-MPAA代表1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二乙酸酯-甲基苯基乙酸，

NOPO代表3-{[4,7-雙-(羥基-羥基甲基-膦醯基甲基)-[1,4,7]三氮雜環壬烷-1-基甲基]-羥基-膦醯基}-丙酸

NOTA代表1,4,7-三氮雜環壬烷三乙酸，

NOTAM代表2,2',2''-(1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4,7-三基)三乙醯胺，

NOTA-NHS代表3-羥基-2-側氧基吡啶，

NOTA-NHS酯代表2-(4,7,10-參(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-基)乙酸，

NOTP代表1,4,7-三氮雜環壬烷-N,N',N''-參(亞甲基膦)酸)，

NTP代表{4-羧基甲基-7-[2-(羧基甲基-胺基)-乙基]-[1,4,7]三氮雜環壬烷-1-基}-乙酸，

N_xS_{4-x} (N₄, N₂S₂, N₃S)代表具有作為供體穩定Tc-錯合物，特別是Tc(V)-側氧基錯合物的N原子(鹼性胺或非鹼性醯胺)及硫醇的四齒螯合劑組，

o,p-EDDHA代表乙二胺-N(鄰羥基苯基乙)-N'(對羥基苯基乙)酸，

OPTT代表9-氧雜-3,6,12,15,21-五氮雜三環[15,3,2,1]二十三-1(21),17,19-三烯-2,7,11,16-四(二酮)，

OTTA代表1-氧雜-4,7,10-三氮雜環十二烷-N,N',N''-三乙酸，

側氧基-DO3A代表1-氧雜-4,7,10-三氮雜環十二烷-4,7,10-三乙酸，

PA-DOTA代表1,4,7,10-四氮雜-N-(1-羧基-3-(4-硝基苯基)丙基)-N',N'',N'''-參(乙酸)環十二烷，

p-BZ-HTCPP代表3,6,9,15-四氮雜雙環[9.3.1]-十五-1(15),11,13-三烯-3,6,9,-三乙酸，

PCBA代表1-[(1,4,7,10,13-五氮雜環十五-1-基)甲基]苯甲酸，

PCB-TE1A1P代表2-(11-(膦醯甲基)-1,4,8,11-四氮雜雙環[6.6.3]十七烷-4-基)乙酸，

PCTA代表3,6,9,15-四氮雜雙環[9.3.1]-十五-1(15),11,13-三烯-

3,6,9,-三乙酸，

PEPA代表1,4,7,10,13-五氮雜環十五烷-N,N',N'',N''',N''''-五乙酸，

PIH代表吡哆醛異菸鹼鹽基脲，

p-NCS-Bz-DFO代表N1-羥基-N1-(5-(4-(羥基(5-(3-(4-硫氰基苯甲醯基)硫基脲基)戊基)胺基)-4-側氧基丁醯胺基)戊基)-N4-(5-(N-羥基乙醯胺基)戊基)琥珀二醯胺，

p-NCS-Bz-DOTA代表S-2-(4-硫氰基苯甲醯基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷四乙酸，

p-NH₂-Bn-DOTA代表S-2-(4-胺基苯甲基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷四乙酸，

p-NH₂-Bn-NOTA代表2-S-(4-胺基苯甲基)-1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4,7-三乙酸，

p-NH₂-Bn-側氧基-DO3A代表1-氧雜-4,7,10-四氮雜環十二烷-5-S-(4-胺基苯甲基)-4,7,10-三乙酸，

p-NH₂-Bn-PCTA代表3,6,9,15-四氮雜雙環[9.3.1]十五-1(15),11,13-三烯-4-S-(4-胺基苯甲基)-3,6,9-三乙酸，

p-NO₂-Bn-cyclen代表S-2-(4-硝基苯甲基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷，

p-NO₂-Bn-DOTA代表S-2-(4-硝基苯甲基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷四乙酸，

p-SCN-Bn-DFO代表N1-羥基-N1-(5-(4-(羥基(5-(3-(4-異硫氰基苯基)硫基脲基)戊基)胺基)-4-側氧基丁醯胺基)戊基)-N4-(5-(N-羥基乙醯胺基)戊基)琥珀二醯胺，

p-SCN-Bn-DOTA代表S-2-(4-異硫氰基苯甲基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷四乙酸，

p-SCN-Bn-NOTA代表2-S-(4-異硫氰基苯甲基)-1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4,7-三乙酸，

p-SCN-Bn-側氧基-DO3A代表1-氧雜-4,7,10-四氮雜環十二烷-5-S-(4-異硫氰基苯甲基)-4,7,10-三乙酸，

p-SCN-Bn-PCTA代表3,6,9,15-四氮雜雙環[9.3.1]十五-1(15),11,13-三烯-4-S-(4-異硫氰基苯甲基)-3,6,9-三乙酸，

p-SCN-BN-TCMC代表S-2-(4-異硫氰基苯甲基)-1,4,7,10-四氮雜-1,4,7,10-四(2-胺甲醯基甲基)環十二烷，

p-SCN-Bz-DOTA代表S-2-(4-異硫氰基苯甲醯基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷四乙酸，

p-SCN-Bz-NOTA代表2-S-(4-異硫氰基苯甲醯基)-1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4,7-三乙酸，

p-SCN-PhPr-NE3TA代表2,2'-(7-(2-((羧基甲基)(3-(4-異硫氰基苯基)丙基)胺基)乙基)-1,4,7-三唑烷-1,4-二基)二乙酸，

PTSM代表丙酮醛雙(N(4)-甲基硫縮胺基脲)，

pycup代表1,8-(2,6-吡啶二亞甲基)-1,4,8,11-四氮雜環-十四烷，

pycup2Bn代表N1-羥基-N1-(5-(4-(羥基(5-(3-(4-異硫氰基苯基)硫基脲基)戊基)胺基)-4-側氧基丁醯胺基)戊基)-N4-(5-(N-羥基乙醯胺基)戊基)琥珀二醯胺，

Sar (亦稱作Sarcophagine)代表3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷，

SarAr代表(1-N-(4-胺基苯甲基)-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)，

SCN-CHX-A-DTPA-P代表[(R)-2-胺基-3-(4-異硫氰基苯基)丙基]-反-(S,S)-環己烷-1,2-二胺-五乙酸，

SCN-TETA代表6-[p-(異硫氰基)苯甲基]-1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,4,8,11-四乙酸，

SHBED代表3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環(6,6,6)二十烷，

Tachpyr代表(N,N',N''-參(2-吡啶基甲基)-順,順-1,3,5-三胺基環己烷)，

tachpyr-(5-Me)代表1,3,5-順,順,-三胺基環己烷-N,N',N''-三-(5-甲基-2-甲基吡啶亞胺)，

TACN代表1,4,7-三氮雜環壬烷，

TACN-TM代表1,4,7-參(2-巰基乙基)-1,4,7-三氮雜環壬烷，

TA-DOTA代表2,2',2''-(10-(2-((2-(5-(1,2-二硫雜環戊烷-3-基)戊醯胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7-三基)三乙酸，

TA-DOTA-GA代表1,1,1-參(胺基甲基)乙烷，

TAM A代表甲基-(2-甲基-3-甲基胺基-2-甲基胺基甲基-丙基)-胺，

TAME代表1,1,1-參-(胺基甲基)乙烷，

TAME-Hex代表(1,8-N,N'-雙(羧基甲基)-1,4,8,11-四氮雜環十四烷，

TBPD代表3,6,9,15-四氮雜雙環[9.3.1]十五-1(15),11,13-三烯-2,10-二酮，

TCMC代表1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,4,8,11-四乙酸，

TE2A代表[4,8-雙-羧基甲基-11-(2,5-二側氧基-3-硫化-吡咯啉-1-基氧基羰基甲基)-1,4,8,11四氮雜-環十四-1-基]-乙酸，

TEAMA代表6-(p-溴乙醯胺基苯甲基)-1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,4,8,11-四乙酸，

TETA代表1,4,8,11-四氮雜環十二烷-1,4,8,11-四乙酸，

TETAM代表2,2',2'',2'''-(1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,4,8,11-四基)四乙醯胺，

THP代表六齒參(3,4-羥基吡啶酮)，

THPN代表1,3-丙烷二胺-N,N,N',N'-肆[(2-(胺基甲基)-3-羥基-1,6-二甲基-4(1H)-吡啶酮)乙醯胺]，

THP-TATE代表3,3',3'''-(((1,4,7-三唑烷-1,4,7-三基)參(亞甲基))參(羥基磷醯基))三丙酸，

TRAP代表3-({4,7-雙-[(2-羧基-乙基)-羥基-磷醯基甲基]-[1,4,7]三氮雜環壬烷-1-基甲基}-羥基-磷醯基)-丙酸，

Triapine代表二吡啶基硫縮胺基脲，

Tricine代表吡啶甲基胺二乙酸，

TRITA代表2,2',2'',2'''-(1,4,7,10-四氮雜環十三烷-1,4,7,10-四基)四乙酸，

TRITRAM代表2,2',2''-(1,4,7,10-四氮雜環十三烷-1,4,7-三基)三乙醯胺。

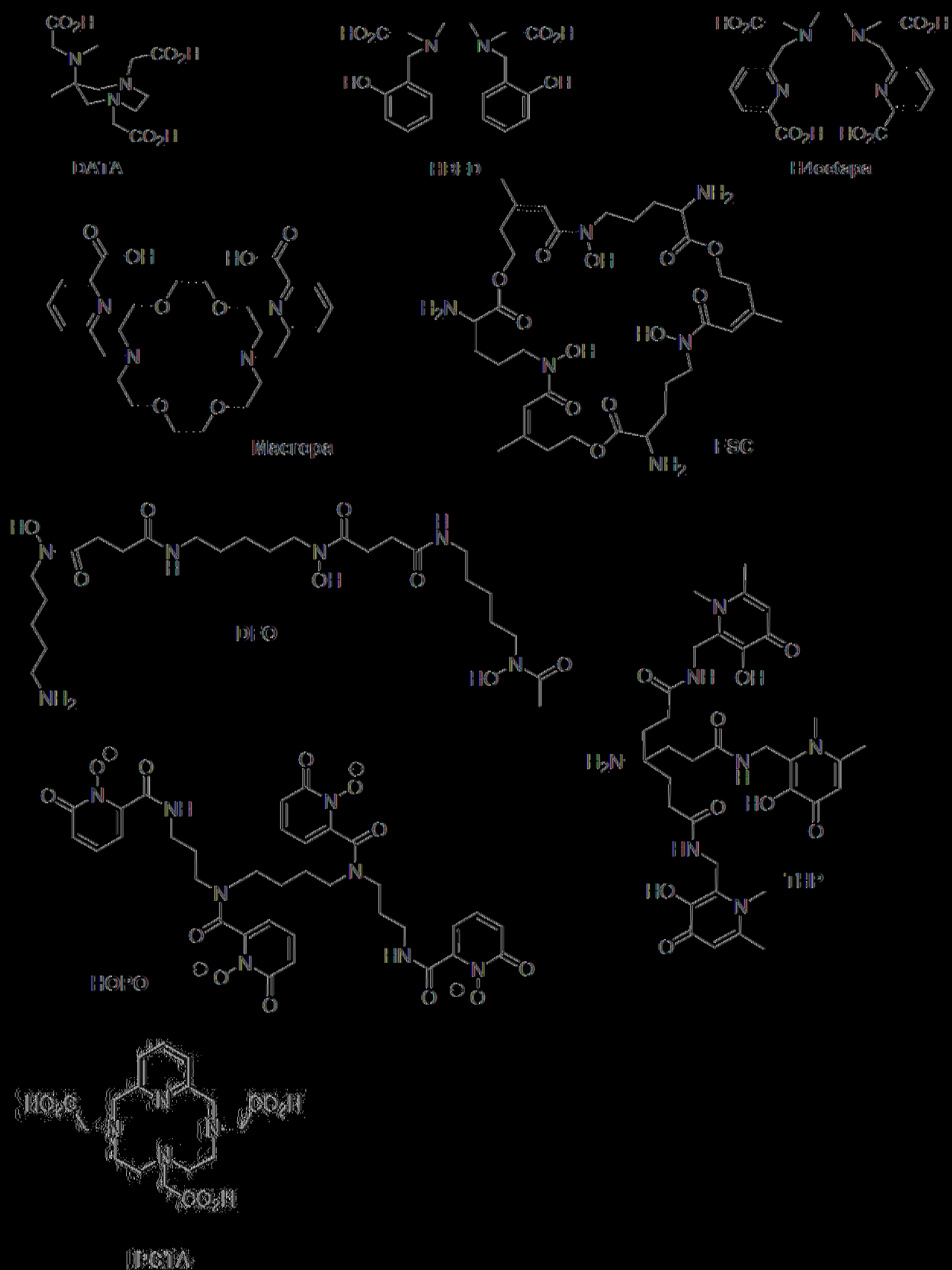
【0278】 HYNIC、DTPA、EDTA、DOTA、TETA、基於雙胺雙硫醇(BAT)之螯合劑依US 5,720,934中所揭示；去鐵胺(DFO)依Doulias等人(Doulias等人, *Free Radic Biol Med*, **2003**, 35: 719)中所揭示；四吡啶及

N3S、N2S2及N4螯合劑依US 5,367,080 A、US 5,364,613 A、US 5,021,556 A、US 5,075,099 A、US 5,886,142 A中所揭示，其中所有參考以全文引用之方式包括於本文中。6-胺基-6-甲基全氫-1,4-二氮吡-N,N',N'',N'''-四乙酸(AAZTA)揭示於Pfister等人(Pfister等人, *EJNMMI Res*, **2015**, 5: 74)中；去鐵酮，1,2-二甲基-3,4-羥基吡啶酮及六齒參(3,4-羥基吡啶酮)(THP)揭示於Cusnir等人(Cusnir等人, *Int J Mol Sci*, **2017**, 18)中；基於單胺-單鹽胺二硫醇(MAMA)之螯合劑揭示於Demoin等人(Demoin等人, *Nucl Med Biol*, **2016**, 43: 802)中；macropa及類似物揭示於Thiele等人(Thiele等人, *Angew Chem Int Ed Engl*, **2017**, 56: 14712)中；1,4,7,10,13,16-六氮雜環十六烷-N,N',N'',N''',N''',N''''-六乙酸(HEHA)及PEPA類似物揭示於Price及Orvig (Price等人, *Chem Soc Rev*, **2014**, 43: 260)中；pycup及類似物揭示於Boros等人(Boros等人, *Mol Pharm*, **2014**, 11: 617)中；N,N-雙(2-羥基苯甲基)乙二胺-N,N-二乙酸(HBED)、1,4,7,10-肆(胺甲鹽基甲基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷(TCM)、2-[(羧基甲基)]-[5-(4-硝基苯基-1-[4,7,10-參-(羧基甲基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-基]戊烷-2-基)-胺基]乙酸(3p-C-DEPA)、CB-TE2A、TE2A、TE1A1P、DiAmSar、1-N-(4-胺基苯甲基)-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]-二十烷-1,8-二胺(SarAr)、NETA、參(2-巰基乙基)-1,4,7-三氮雜環王烷(TACN-TM)、{4-[2-(雙-羧基甲基-胺基)-乙基]-7-羧基甲基-[1,4,7]三氮雜環王烷-1-基}-乙酸(NETA)、二伸乙三胺五乙酸(DTP)、3-({4,7-雙-[(2-羧基-乙基)-羥基-膦鹽基甲基]-[1,4,7]三氮雜環王烷-1-基甲基}-羥基-膦鹽基)-丙酸(TRAP)、NOPO、H4octapa、SHBED、BPCA、3,6,9,15-四氮雜雙環[9.3.1]-十五-1(15),11,13-三烯-3,6,9,-三乙酸(PCTA)及1,4,7,10,13-五

氮雜環十五烷-N,N',N'',N''',N''''-五乙酸(PEPA)揭示於Price及Orvig (Price等人, *Chem Soc Rev*, **2014**, 43: 260)中；1-羥基-2-吡啶酮配位體(HOPO)揭示於Allott等人(Allott等人, *Chem Commun (Camb)*, **2017**, 53: 8529)中；[4-羧基甲基-6-(羧基甲基-甲基-胺基)-6-甲基-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基]-乙酸(DATA)揭示於Tornesello等人(Tornesello等人, *Molecules*, **2017**, 22: 1282)中；肆(胺基甲基)甲烷(TAM)及類似物揭示於McAuley 1988 (McAuley等人, *Canadian Journal of Chemistry*, **1989**, 67: 1657)中；六齒參(3,4-羥基吡啶酮) (THP)及類似物揭示於Ma等人(Ma等人, *Dalton Trans*, **2015**, 44: 4884)中。

【0279】 一些上述螯合劑的診斷及/或治療用途描述於先前技術中。例如，2-胍基菸鹼鹽胺(HYNIC)已在共配位體存在下大範圍使用來併入^{99m}Tc及^{186,188}Re (Schwartz等人, *Bioconjug Chem*, **1991**, 2: 333；Babich等人, *J Nucl Med*, **1993**, 34: 1964；Babich等人, *Nucl Med Biol*, **1995**, 22: 25)；DTPA用於Octreoscan®中來錯合¹¹¹In且文獻中描述於若干修飾(Li等人, *Nucl Med Biol*, **2001**, 28: 145；Brechtel等人, *Bioconjug Chem*, **1991**, 2: 187)；用於放射線療法應用之DOTA型螯合劑由Tweedle等人描述(US Pat 4,885,363)；其他用於螯合三價同位素金屬之多氮巨環化合物由Eisenwiener等人描述(Eisenwiener等人, *Bioconjug Chem*, **2002**, 13: 530)；及N4-螯合劑，諸如^{99m}Tc-N4-螯合劑已用於小胃泌素(minigastrin)情況下的肽標記，用於靶向CCK-2受體(Nock等人, *J Nucl Med*, **2005**, 46: 1727)。

【0280】 在一實施例中，螯合劑為選自(但不限於)包含以下之群的金屬螯合劑：DOTA、DOTAGA、DOTAM、DOTP、NOTA、



〔0282〕 在較佳實施例中，金屬螯合劑選自由以下組成之群：

DOTA、DOTAGA、DOTAM、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、NOPO、HBED、DTPA、CHX-A''、DTPA、CB-TE2A、Macropa、

PCTA、N4及其類似物。

【0283】 在一更佳實施例中，金屬螯合劑選自由以下組成之群：DOTA、DOTAGA、NODAGA及macropa及其類似物。

【0284】 熟習此項技術者咸了解，在一實施例中，螯合劑另外包含使其能夠連接至本發明化合物的一或多個官能基(functional group或官能基(functionality))。

【0285】 熟習此項技術者咸了解，原則上可使用螯合劑，不管本發明化合物是否用於診斷或療法中或適用於診斷或療法。此原則尤其概述於國際專利申請案WO 2009/109332 A1中。

【0286】 本領域中熟習此項技術者將進一步了解，若未另外說明，則本發明化合物中螯合劑之存在包括螯合劑與任何金屬錯合物搭配物錯合之可能性，亦即任何金屬原則上可與螯合劑錯合。本發明化合物明確提及之螯合劑或與本發明化合物結合之通用術語螯合劑係指按原樣未錯合螯合劑抑或與任何金屬錯合物搭配物結合之螯合劑，其中金屬錯合物搭配物為任何放射性或非放射性金屬錯合物搭配物。較佳地，螯合劑-金屬錯合物，亦即與金屬錯合物搭配物結合之螯合劑，為穩定的螯合劑-金屬錯合物。

【0287】 非放射性螯合劑-金屬錯合物具有若干應用，例如用於評定以其他方式難以測定的如穩定性或活性的特性。一個態樣為放射性型式之金屬錯合物搭配物之低溫變異體(例如實例中所述之非放射性銩錯合物)可作為放射性化合物之代替物。此外，其為用於活體外或活體內鑑別代謝物以及用於評定本發明化合物之毒性特性的有價值的工具。另外，可在利用具有不同配位體之一些金屬錯合物(例如銻鹽)的螢光特性之結合分析中使

用螯合劑-金屬錯合物。

【0288】可合成螯合劑或可商購具有用於結合至肽或胺基酸之廣泛多種(可能已經活化的)基團。

【0289】對於選自由以下組成之群的螯合劑而言，螯合劑很可能與本發明之各別化合物之胺基-氮的直接結合：DTPA、DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DFO、DATA、sarcophagine及N4，較佳地DTPA、DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、CB-TE2A及N4。在此方面中，較佳連接鍵為醯胺鍵。

【0290】對於選自由以下組成之群的螯合劑而言，異硫氰酸酯官能化螯合劑很可能與本發明之各別化合物之胺基-氮的直接結合：DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、DTPA、CHX-A''-DTPA、DFO及THP，較佳地DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、DTPA及CHX-A''-DTPA。在此方面，較佳連接鍵為硫脲鍵。

【0291】螯合劑上對於將螯合劑直接結合至胺基-氮為較佳前驅體的官能基係熟習此項技術者已知的，且包括但不限於羧酸、活化羧酸，例如活性酯，如NHS-酯、五氟苯酚酯、HOBt-酯、HOAt-酯及異硫氰酸酯。

【0292】螯合劑上對於將螯合劑直接結合至羧基為較佳前驅體的官能基為熟習此項技術者已知的，且包括但不限於烷基胺基及芳基胺基氮。各別螯合劑試劑可商購用於一些螯合劑，例如具有烷基胺基抑或芳基胺基氮之DOTA。

【0293】螯合劑上對於將螯合劑直接結合至硫醇基為較佳前驅體的官能基係熟習此項技術者已知的，且包括但不限於順丁烯二醯亞胺氮。各

別螯合劑試劑可商購用於一些螯合劑，例如具有順丁烯二醯亞胺氮之DOTA。

【0294】螯合劑上對於螯合劑直接結合至疊氮基為較佳前驅體的官能基係熟習此項技術者已知的，且包括但不限於非環狀及環狀炔烴。各別螯合劑試劑可商購用於一些螯合劑，例如具有炔丙基或丁炔基之DOTA。

【0295】螯合劑上對於將螯合劑直接結合至炔基為較佳前驅體的官能基為熟習此項技術者已知的，且包括但不限於烷基及芳基吡啶。各別螯合劑試劑可商購用於一些螯合劑，例如具有疊氮基丙基之DOTA。

【0296】在一實施例中，本發明化合物以醫藥學上可接受之鹽形式存在。

【0297】根據一個實施例，效應子為藥物，較佳細胞毒性藥物。細胞毒性藥物可視情況藉助於可為可裂解的或不可裂解的連接部分共價結合至環狀肽結構。根據此實施例，本發明化合物較佳不包含螯合劑。在此等實施例中，藥物，較佳細胞毒性藥物，可藉助於連接部分，諸如L1、L3、L4或L6 (如上文所描述)共價結合至環狀肽結構。

【0298】下文為可用作本發明化合物中之效應子的例示性藥物：

(A)抗腫瘤劑，諸如

(A1) DNA-烷化劑，例如多卡黴素(duocarmycin) (包括其合成類似物：阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)、比折來新(bizelesin)、KW-2189及CBI-TMI)、氮芥類似物(例如環磷醯胺氯芥苯丁酸、美法侖(melphalan)、氮芥(chlormethine)、異環磷醯胺、曲磷胺(trofosfamide)、潑尼莫司汀(prednimustine)、苯達莫司汀(bendamustine)、蔡氮芥(chlornaphazine)、雌莫司汀(estramustine)、甲

基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、甲基二(氯乙基)胺氧化物鹽酸鹽、甘露醇氮芥、二溴衛矛醇(mitolactol)、新氮芥(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、尿嘧啶氮芥)；磺酸烷酯(例如白消安、曲奧舒凡(treosulfan)、甘露舒凡(mannosulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；乙烯亞胺(例如塞替派(thiotepa)、三亞胺醌(triaziquone)、卡波醌(carboquone))；亞硝基脲(例如卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、鏈脲佐菌素(streptozocin)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine))；環氧化物(例如依託格魯(etoglucid))；其他烷化劑(例如二溴甘露醇(mitobronitol)、哌泊溴烷(pipobroman)、替莫唑胺(temozolomide)、達卡巴嗪(dacarbazine))；

(A2)拓撲異構酶抑制劑，例如小紅莓、嗎啉基-小紅莓、氰基嗎啉基-小紅莓、2-吡咯啉基-小紅莓、去氧小紅莓、依託泊苷(etoposide)、磷酸依託泊苷、伊立替康(irinotecan)及其代謝物，諸如SN-38；替尼泊苷(teniposide)、拓撲替康(topotecan)、白藜蘆醇(resveratrol)、表鬼臼毒素(epipodophyllin) (例如，9-胺基喜樹鹼、喜樹鹼、克立那托(crisnatol)、道諾黴素(daunomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、諾凡蒽醌(novantrone)、視黃酸(視黃醇)、9-硝基喜樹鹼(RFS 2000))；

(A3) RNA-聚合酶II抑制劑，例如 α -瓢菌素、其他毒傘毒素；

(A4) DNA-裂解劑，例如卡奇黴素(calicheamicin)；

(A5)抗有絲分裂劑或微管干擾劑，例如長春花生物鹼(例如長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)溫諾平、諾維本(navelbin)、長春氟寧(vinflunide)、維塔利

德(vintafolide))、紫杉烷(例如太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、多聚麝醯胺酸紫杉醇(paclitaxel polyglumex)、卡巴利他索(cabazitaxel))及其類似物、類美登素(例如DM1、DM2、DM3、DM4、美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin))及其類似物、念珠藻素(cryptophycin) (例如念珠藻素1及念珠藻素8)、埃博黴素(epothilone)、艾榴塞洛素(eleutherobin)迪斯德莫來(discodermolide)、苔蘚蟲素(bryostatin)、海兔毒素(dolostatin)、奧瑞他汀(auristatin) (例如單甲基奧瑞他汀E (MMAE)、單甲基奧瑞他汀F)、特吡萊辛、吡吡雙甾體(cephalostatin); 盤克斯達汀(pancratistatin)、匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)、海綿抑素(spongistatin)、地美可辛(demecolcine)、絲裂黴素(mitomycin);

(A6)抗代謝物，例如DHFR抑制劑(例如甲胺喋呤、曲美沙特(trimetrexate)、迪諾特寧(denopterin)、蝶羅呤(pteropterin)、胺基喋呤(aminopterin) (4-胺基喋酸)或其他葉酸類似物，諸如雷替曲塞(raltitrexed); 培美曲塞(pemetrexed)、普拉曲沙(pralatrexate))、IMP去氫酶抑制劑(例如黴酚酸、噻唑呋林(tiazofurin)、利巴韋林(ribavirin)、EICAR)、核糖核苷酸還原酶抑制劑(例如羥基脲、去鐵胺)、嘧啶類似物(例如阿糖胞苷、氟尿嘧啶、5-氟尿嘧啶及其代謝物、喃氟啶 tegafur)、卡莫氟(carmofur)、吉西他濱(gemcitabine)、卡培他濱(capecitabine)、氮胞苷(azacitidine)、地西他濱(decitabine)、氟尿嘧啶組合、喃氟啶組合、曲氟尿苷(trifluridine)組合、胞嘧啶阿拉伯糖苷、安西他濱(ancitabine)、氟尿苷(floxuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine))、尿嘧啶類似物(例如6-氮尿苷、脫氧尿苷)、胞嘧啶類似物(例如依諾他濱(enocitabine))、嘌呤類似物(例如硫唑嘌呤、氟達拉濱(fludarabine)、巯基嘌呤、硫咪嘌呤

(thiamiprine)、硫鳥嘌呤、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、奈拉濱(nelarabine))；葉酸補充劑，諸如醛葉酸；

(A7)驅動蛋白紡錘體蛋白抑制劑，例如非蘭尼塞(filanesib)；

(A8)激酶抑制劑，例如帕他色替(ipatasertib)、BIBW 2992 (抗EGFR/Erb2)、伊馬替尼(imatinib)、吉非替尼(gefitinib)、派加替尼(pegaptanib)、索拉非尼(sorafenib)、達沙替尼(dasatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、尼羅替尼(nilotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、阿西替尼(axitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、凡德他尼(vandetanib)、阿法替尼(afatinib)、維羅非尼(vemurafenib)、克卓替尼(crizotinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、馬賽替尼(masitinib)、達拉非尼(dabrafenib)、曲美替尼(trametinib)、依魯替尼(ibrutinib)、塞利替尼(ceritinib)、樂伐替尼(lenvatinib)、尼達尼布(nintedanib)、西地尼布(cediranib)、帕博西尼(palbociclib)、奧希替尼(osimertinib)、阿來替尼(alectinib)、阿來替尼、羅西替尼(rociletinib)、考比替尼(cobimetinib)、米哌妥林(midostaurin)、奧莫替尼(olmutinib)、E7080 (抗VEGFR2)、木利替尼(mubritinib)、普納替尼(ponatinib) (AP24534)、巴氟替尼(bafetinib) (INNO-406)、伯舒替尼(bosutinib) (SKI-606)、卡博替尼(cabozantinib)、維莫德吉(vismodegib)、伊尼帕利(iniparib)、魯索利替尼(ruxolitinib)、CYT387、替沃紫尼(tivozanib)、伊斯平斯(ispinesib)、替西羅莫司(temsirolimus)、依維莫司(everolimus)、地磷莫司(ridaforolimus)；

(A9)菸鹼醯胺磷酸核糖轉移酶抑制劑，例如CAS No. 2241014-82-2；

(A10)基質金屬肽酶9抑制劑，例如CGS27023A之衍生物；

(A11)磷酸酶抑制劑，例如微囊藻毒(microcystin)-LR；

(B)免疫調節劑，包括免疫刺激劑、免疫抑制劑、環孢靈(cyclosporine)、環孢靈A、胺基己酸、硫唑嘌呤、溴麥角環肽、氯芥苯丁酸、氯奎、環磷醯胺、皮質類固醇(例如安西奈德(amcinonide)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、氫皮質醇、氟尼縮松(flunisolide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、氟可龍達那唑(fluocortolone danazol)、地塞米松(dexamethasone)、普賴松(prednisone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、二丙酸倍氯米松(beclometasone dipropionate))、DHEA、羥基氯奎、美洛昔康(meloxicam)、甲胺喋呤、黴酚酸酯(mofetil, mycophenylate)、西羅莫司(sirolimus)、他克莫司(tacrolimus)、依維莫司(everolimus)、芬戈莫德(fingolimod)、依魯替尼、咪喹莫特(imiquimod)、雷西莫特(resiquimod)、細胞介素；肽免疫調節劑，諸如TLR促效劑(例如CpG寡核苷酸)；

(C)抗傳染病劑，包括抗菌藥物、抗分支桿菌藥物及抗病毒藥物。抗生素-抗體藥結合物中所使用之抗生素之非限制性實例係利法洛格(rifalogue)，亦即拉法黴素(rafamycin)衍生物；

(D)上述藥劑(A)至(C)中之任一者之放射性同位素、代謝物、醫藥學上可接受之鹽及/或前藥。

【0299】根據一個實施例，效應子為衍生自以下之部分：依沙替康(exatecan)、PNU-159682、DM4、瓢菌素(amanitin)、多卡黴素、奧瑞他汀、美登素、特吡萊辛、卡奇黴素、SN-38、紫杉醇、道諾黴素、長春

鹼、小紅莓、甲胺喋呤、吡咯并苯并二氮呋、基於吡咯之驅動蛋白紡錘體蛋白(KSP)抑制劑、吲哚啉并-苯并二氮呋二聚體或放射性同位素及/或其醫藥學上可接受之鹽。

【0300】

4.化合物或肽出於診斷及/或治療目的之用途

在一實施例中且依本文中較佳地使用，診斷活性化合物為適用於或可用於診斷疾病的化合物。

【0301】 在一實施例中且依本文中較佳地使用，診斷劑或診斷活性劑為適用於或可用於診斷疾病的化合物。

【0302】 在一實施例中且依本文中較佳地使用，治療活性化合物為適用於或可用於治療疾病之化合物。

【0303】 在一實施例中且依本文中較佳地使用，治療劑或治療活性劑為適用於或可用於治療疾病之化合物。

【0304】 在一實施例中且依本文中較佳地使用，治療診斷活性化合物為適用於或可用於疾病之診斷及療法之化合物。

【0305】 在一實施例中且依本文中較佳地使用，治療診斷劑或治療診斷活性劑為適合於或可用於疾病之診斷及療法之化合物。

【0306】 在一實施例中且依本文中較佳地使用，治療診斷為用於疾病之組合診斷及療法的方法；較佳地，用於治療診斷中之組合診斷及治療活性化合物經放射性標記。

【0307】 在一實施例中且依本文中較佳地使用，疾病之治療為疾病之治療及/或預防。

【0308】 在實施例中且依本文中較佳地使用，在FACS結合分析中

測定pEC50，其中FACS結合分析如實例部分中所述。

【0309】 在一實施例中且依本文中較佳地使用，在FACS結合分析中測定pIC50，其中FACS結合分析如實例部分中所述。

【0310】 在實施例中且依本文中較佳地使用，涉及CAIX之疾病為其中細胞係疾病及/或疾病之症狀的病因抑或係疾病之潛在病變之一部分的疾病，該等細胞包括但不限於分別較佳以上調方式表現CAIX之腫瘤細胞及較佳以上調方式表現CAIX之組織。較佳CAIX表現細胞為腫瘤細胞。在疾病之一實施例中，較佳當與疾病之治療(treatment)、治療(treating)及/或療法(therapy)結合使用時，影響細胞、組織及病變分別引起疾病及/或疾病之症狀的治癒、治療或改善。在該疾病之一實施例中，較佳當與疾病之診斷(diagnosis)及/或診斷(diagnosing)結合使用時，對CAIX表現細胞及/或CAIX表現組織進行標記使得能夠區分或辨別該等細胞及/或該組織與健康或非CAIX表現細胞及/或健康或非CAIX表現組織。更佳地，該區分或辨別分別形成該診斷(diagnosis)及診斷(diagnosing)之基礎。在其一實施例中，進行標記意謂可偵測標記與CAIX表現細胞及/或與CAIX表現組織或含有該等CAIX表現細胞之組織直接抑或間接的相互作用；更佳地，該相互作用涉及或基於標記或攜帶此類標記之化合物與CAIX的相互作用。

【0311】 在一實施例中且依本文中較佳地使用，目標細胞為表現CAIX且為疾病及/或疾病之症狀的病因，或為疾病之潛在病變之一部分的細胞。

【0312】 在一實施例中且依本文中較佳地使用，非目標細胞為不表現CAIX及/或並非疾病及/或疾病之症狀的病因或疾病之潛在病變之一部

分的細胞。

【0313】 在一實施例中且依本文中較佳地使用，贅瘤為不正常新生細胞。贅瘤中的細胞生長比正常細胞更快速且若未經治療會繼續生長。贅瘤可為良性或惡性的。

【0314】 在一實施例中且依本文中較佳地使用，腫瘤係可為良性或惡性之塊狀性病變。

【0315】 在一實施例中且依本文中較佳地使用，癌症為惡性贅瘤。

【0316】 實體腫瘤中之CAIX表現模式使其成為引人注目的治療及診斷目標。據報導，CAIX在大多數類型之實體腫瘤中上調，包括但不限於乳癌(Storci等人, *J Pathol*, **2008**, 214, 25-37)、腎癌(Luong-Player等人, *Am J Clin Pathol*, **2014**, 141, 219-225)、大腸癌(Korkeila等人, *Br J Cancer*, **2009**, 100, 874-880)、卵巢癌(Choschzick等人, *Virchows Arch*, **2011**, 459, 193-200)、頭頸癌(Kappler等人, *Strahlenther Onkol*, **2008**, 184, 393-399)、胰臟癌(Juhasz等人, *Aliment Pharmacol Ther*, **2003**, 18, 837-846)及肺癌(Ilie等人, *Br J Cancer*, **2010**, 102, 1627-1635)。

【0317】 在腎臟惡性腫瘤領域中研究最佳之CAIX適應症之一為腎細胞癌(RCC)。在透明細胞RCC中之CAIX表現與自低氧誘導之信號級聯解耦之其他贅瘤形成對比(Shuin等人, *Cancer Res*, **1994**, 54, 2852-2855)。在研究中，經由免疫組織化學(IHC)研究317種原發性腎腫瘤之CAIX表現量。CAIX之高表現(>85%腫瘤細胞)見於71% RCC樣品中(Genega等人, *Am J Clin Pathol*, **2010**, 134, 873-879)。此發現及透明細胞腎細胞癌造成腎臟之大部分上皮贅瘤的事實使透明細胞RCC成為靶向CAIX化合物之吸引人的適應症。

【0318】此外，研究探究了藉由僅手術前放射或化學放射線療法或手術治療之166名直腸癌患者中的CAIX表現(Korkeila等人, *British Journal of Cancer*, **2009**, *100*, 874-880)。發現44%手術患者之腫瘤樣品(80個中之39個)為CAIX陽性。

【0319】在1551例來自各種器官之腫瘤及正常樣品的廣泛免疫組織化學研究中，對碳酸酐酶9之表現評估表現(Luong-Player等人, *Am J Clin Pathol*, **2014**, *141*, 219-225)。CAIX陽性染色量最高之適應症為肝內膽管癌(90%)及上文所論述之透明細胞腎細胞癌(90%低惡度及86%高惡度腫瘤)。在30-70%陽性CAIX腫瘤樣品範圍內發現以下適應症：子宮頸內腺癌(68%)、胰腺癌(58%)、鱗狀細胞癌(57%)、胃腺癌(57%)、子宮內膜癌FIGO II (54%)、大腸腺癌(51%)、卵巢乳頭狀漿液性癌(49%)、子宮內膜癌FIGO I (47%)、肺腺癌混合型(46%)、食管腺癌(43%)、浸潤性尿道上皮腺癌(35%)及乳頭狀腎細胞癌(30%)。

【0320】在癌細胞上之表現後報導了癌症相關纖維母細胞(CAF)之CAIX上調。CAF細胞為腫瘤微環境(TME)之最重要組成部分之一。此TME為腫瘤能夠連續生長之先導因素。靶向CAF為抑制腫瘤生長之公認策略。在腫瘤微環境中CAIX表現開啟靶向惡性組織之另一選項。已報導胰臟腫瘤細胞及其周圍癌症相關纖維母細胞中之CAIX的上調(Fiaschi等人, *Cell Cycle*, **2013**, *12*, 1791-1801)。此外，在用免疫組織化學進行肺腺癌CAIX陽性CAF染色之研究中，展示158個組織樣品中之39個(Nakao等人, *Cancer*, **2009**, *115*, 2732-2743)。另外，CAIX之表現與患者之顯著較差結果相關。

【0321】本發明化合物對CAIX具有高結合親和力。由於此高結合

親和力，本發明化合物在用作為及/或適合作為靶向劑及(若結合至另一部分)作為靶向部分時有效。依本文中較佳地使用，靶向劑為與目標分子相互作用之藥劑，該目標分子在本發明之情況中為該CAIX。就分別藉由本發明化合物因此靶向及可靶向的細胞及組織而言，分別尤其表現該CAIX之任何細胞及組織分別經靶向及可經靶向。如自先前技術已知，除胃腸道及在較低程度上的CNS之特定組織(Zamanova等人, *Expert Opin Ther Pat*, **2019**, 29, 509-533)之外，CAIX在哺乳動物體內及人體中尤其在若干腫瘤適應症中之若干贅生性細胞上高度表現，而CAIX在哺乳動物及人體之其他組織中之表現較低。此等CAIX表現腫瘤適應症包括但不限於乳癌(Storci等人, *J Pathol*, **2008**, 214, 25-37)、腎癌(Luong-Player等人, *Am J Clin Pathol*, **2014**, 141, 219-225)、大腸癌(Korkeila等人, *Br J Cancer*, **2009**, 100, 874-880)、卵巢癌(Choschzick等人, *Virchows Arch*, **2011**, 459, 193-200)、頭頸癌(Kappler等人, *Strahlenther Onkol*, **2008**, 184, 393-399)、胰臟癌(Juhasz等人, *Aliment Pharmacol Ther*, **2003**, 18, 837-846)及肺癌(Ilie等人, *Br J Cancer*, **2010**, 102, 1627-1635)。相較於其他癌症，在透明細胞腎細胞癌中，CAIX表現為獨特的，因為其通常自低氧誘導之信號級聯解耦(Shuin等人, *Cancer Res*, **1994**, 54, 2852-2855)。

【0322】 因此，本發明化合物由此尤其分別適用於及可用於此等疾病之診斷及治療。因此，以上適應症為可藉由本發明化合物治療之適應症。熟習此項技術者應瞭解，癌轉移及上述適應症之癌轉移尤其可藉由本發明化合物及利用本發明化合物的診斷方法及治療方法來治療及診斷。

【0323】 亦在本發明內的是，本發明化合物用於或供用於治療依本文所揭示之疾病的方法中。此類方法較佳包含向有需要之個體投與治療有

效量之本發明化合物的步驟。此類方法包括但不限於治癒性或輔助性癌症治療。其用作緩解性治療，其中治癒係不可能的且目的係用於局部疾病控制或症狀緩解或用作治療性治療，其中該療法具有存活益處且其可為治癒性的。

【0324】 用於治療依本文所揭示之疾病的方法包括治療本文所揭示之疾病，包括腫瘤及癌症，且可用作初步療法抑或用作第二、第三、第四或最後一線療法。將本發明化合物與其他治療方法組合亦在本發明內。熟習此項技術者熟知，包括治癒性、輔助性、新輔助性、治療性或緩解性治療意圖之精確治療意圖將視腫瘤類型、位置及階段以及患者之一般健康狀況而定。

【0325】 在不希望受任何理論束縛的情況下，本發明化合物之治療效果係基於放射性核種至病變CAIX表現細胞或結構的遞送，該細胞或結構由放射性核種發射之輻射破壞。

【0326】 不希望受任何理論束縛，本發明化合物之治療用途起因於該等化合物與CAIX表現細胞、尤其癌細胞之結合，其中該等細胞由放射性核種發射之輻射殺滅。熟習此項技術者亦應瞭解，CAIX為在低氧條件下表現之泛腫瘤目標，其中該低氧為癌症之標誌。由此，可分別治療及診斷任何癌症及腫瘤，較佳任何低氧癌症及腫瘤。在另一個實施例中，該疾病為實體癌症，較佳為低氧實體癌症。

【0327】 此外，本發明化合物之治療用途起因於該等化合物與CAIX表現癌相關纖維母細胞(CAF)的結合。熟習此項技術者亦應瞭解，CAF為存在於腫瘤微環境內藉由引發細胞外基質之重塑或藉由分泌細胞介素促進致瘤特徵的細胞類型。由此，可分別治療及診斷任何腫瘤，較佳分

別治療及診斷包含CAIX表現CAF之任何癌症及腫瘤。有鑒於此，在另一實施例中，可藉由本發明化合物分別診斷及治療之疾病為包含CAIX表現CAF的癌症。此外，在不希望受任何理論束縛的情況下，本發明化合物之治療用途起因於該等化合物與CAIX表現CAF之結合，其中CAF由本發明化合物之螯合劑產生之放射性核種發射的輻射殺滅。

【0328】 在本發明之一實施例中，該疾病選自包含以下之群：非特指贅瘤、贅瘤、良性贅瘤、不確定良性或惡性之贅瘤、惡性贅瘤、轉移性贅瘤、不確定原發性或轉移性之惡性贅瘤、良性腫瘤細胞、不確定良性或惡性之腫瘤細胞、惡性腫瘤細胞、小細胞型惡性腫瘤、巨細胞型惡性腫瘤、紡錘狀細胞型惡性腫瘤、非特指上皮贅瘤、良性上皮腫瘤、非特指原位癌、非特指癌、非特指轉移癌、癌病、良性上皮瘤、惡性上皮瘤、非特指大細胞癌、非特指未分化型癌、非特指退行性類型癌瘤、多形態癌瘤、巨細胞及梭狀細胞癌、巨細胞癌、梭狀細胞癌、假肉瘤、多邊形細胞癌、球狀細胞癌、小腫瘤、非特指小細胞癌、燕麥細胞癌、紡錘狀細胞型小細胞癌、乳頭狀及鱗狀細胞贅瘤、非特指乳頭狀瘤、原位乳頭狀癌、非特指乳頭狀癌、疣狀乳頭狀瘤、非特指疣狀癌、鱗狀細胞乳頭狀瘤、乳頭狀鱗狀細胞癌、內翻性乳頭狀瘤、非特指乳頭狀瘤症、非特指原位鱗狀細胞癌、非特指鱗狀細胞癌、非特指轉移性鱗狀細胞癌、非特指角質化型鱗狀細胞癌、大細胞非角質化型鱗狀細胞癌、小細胞非角質化型鱗狀細胞癌、梭狀細胞型鱗狀細胞癌、腺樣鱗狀細胞癌、具有可疑基質侵襲之原位鱗狀細胞癌、微創性鱗狀細胞癌、凱臘氏紅斑瘤(queyrat's erythroplasia)、鮑文氏病(bowen's disease)、淋巴上皮癌、基底細胞贅瘤、基底細胞腫瘤、非特指基底細胞癌、多中心基底細胞癌、硬斑病型基底細胞癌、纖維上皮

型基底細胞癌、基底鱗狀癌、異型癌瘤、賈達索恩表皮內上皮瘤 (intraepidermal epithelioma of jadassohn)、毛髮上皮瘤、毛囊瘤、外毛根鞘瘤、毛母質瘤、移行細胞乳頭狀瘤及癌瘤、非特指移行細胞乳頭狀瘤、尿道上皮乳頭狀瘤、原位移行細胞癌、非特指移行細胞癌、史奈德氏乳頭狀瘤(schneiderian papilloma)、內翻型移行細胞乳頭狀瘤、史奈德氏癌、梭狀細胞型移行細胞癌、基底樣癌、泄殖腔癌、乳頭狀移行細胞癌、腺瘤及腺癌、非特指腺瘤、非特指支氣管腺瘤、原位腺癌、非特指腺癌、非特指轉移性腺癌、硬腺癌、革囊胃、淺表擴散性腺癌、腸型腺癌、彌漫型癌瘤、單形性腺瘤、基底細胞腺瘤、胰島細胞腺瘤、胰島細胞癌、非特指胰島素瘤、惡性胰島素瘤、非特指升糖素瘤、惡性升糖素瘤、非特指胃泌素瘤、惡性胃泌素瘤、混合型胰島細胞及外分泌腺癌、膽管腺瘤、膽管癌、囊腺瘤、膽管囊腺癌、肝細胞腺瘤、非特指肝細胞癌、良性肝膽管瘤、組合型肝細胞癌及膽管癌、小梁腺瘤、小梁腺癌、胚腺瘤、外分泌真皮圓柱瘤、腺樣囊性癌症、篩狀癌瘤、非特指腺瘤息肉、腺瘤息肉中之腺癌、非特指管狀腺瘤、管狀腺癌、大腸腺瘤息肉病、大腸腺瘤息肉病中之腺癌、多發性腺瘤息肉、非特指實體癌瘤、單純癌、非特指類癌瘤、惡性類癌瘤、非特指嗜銀類癌瘤、惡性嗜銀類癌瘤、非特指非嗜銀類癌瘤、惡性非嗜銀類癌瘤、惡性黏液性類癌瘤、複合類癌、肺腺瘤、細支氣管肺泡腺癌、肺泡腺瘤、肺泡腺癌、非特指乳頭狀腺瘤、非特指乳頭狀腺癌、非特指絨毛狀腺瘤、絨毛狀腺瘤中之腺癌、絨毛狀腺癌、管絨毛狀腺瘤、難染腺瘤、難染細胞癌瘤、嗜酸性腺瘤、嗜酸性癌瘤、混合型嗜酸性球嗜鹼性球腺瘤、混合型嗜酸性球嗜鹼性球癌瘤、嗜氧性腺瘤、嗜氧性腺癌、嗜鹼性球腺瘤、嗜鹼性球癌瘤、透明細胞腺瘤、非特指透明細胞腺癌、腎上

腺樣瘤、腎細胞癌、透明細胞腺纖維瘤、顆粒性細胞癌瘤、主細胞腺瘤、水透明細胞腺瘤、水透明細胞腺癌、混合型細胞腺瘤、混合型細胞腺癌、脂肪腺瘤、濾泡腺瘤、非特指濾泡腺癌、分化良好型濾泡腺癌、小梁型濾泡腺癌、微濾泡腺瘤、巨濾泡腺瘤、乳頭狀及濾泡腺癌、無包膜硬化性癌瘤、多發性內分泌腺瘤、近腎小球腫瘤、非特指腎上腺皮質腺瘤、腎上腺皮質癌瘤、緊湊細胞型腎上腺皮質腺瘤、重色素變異腎上腺皮質腺瘤、透明細胞型腎上腺皮質腺瘤、腎小球細胞型腎上腺皮質腺瘤、混合細胞型腎上腺皮質腺瘤、非特指子宮內膜樣腺瘤、邊緣惡性子宮內膜樣腺瘤、子宮內膜樣癌瘤、非特指子宮內膜樣腺纖維瘤、邊緣惡性子宮內膜樣腺纖維瘤、惡性子宮內膜樣腺纖維瘤、附件及皮膚附件贅瘤、皮膚附件腺瘤、皮膚附件癌瘤、汗腺瘤、非特指汗腺瘤、汗腺癌、頂泌腺腺瘤、頂泌腺腺癌、外分泌性汗腺頂端汗腺瘤、外分泌汗腺瘤、汁囊腫、乳頭狀汗腺瘤、乳頭狀汗腺腺瘤、非特指汗腺瘤、皮脂腺瘤、皮脂腺癌、耵聍腺瘤、耵聍腺癌、黏液表皮樣贅瘤、黏液表皮樣腫瘤、黏液表皮樣癌瘤；囊性、黏液性及漿液性贅瘤；非特指囊腺瘤、非特指囊腺癌、非特指漿液性囊腺瘤、邊緣惡性漿液性囊腺瘤、非特指漿液性囊腺癌、非特指乳頭狀囊腺瘤、邊緣惡性乳頭狀囊腺瘤、非特指乳頭狀囊腺癌、非特指乳頭狀漿液性囊腺瘤、邊緣惡性乳頭狀漿液性囊腺瘤、乳頭狀漿液性囊腺癌、非特指漿液性表面乳頭狀瘤、邊緣惡性漿液性表面乳頭狀瘤、漿液性表面乳頭狀癌、非特指黏液性囊腺瘤、邊緣惡性黏液性囊腺瘤、非特指黏液性囊腺癌、非特指乳頭狀黏液性囊腺瘤、邊緣惡性乳頭狀黏液性囊腺瘤、乳頭狀黏液性囊腺癌、黏液性腺瘤、黏液性腺癌、腹膜假黏液瘤、產黏蛋白腺癌、戒環細胞癌、轉移性戒環細胞癌；導管、小葉及髓質贅瘤；非特指非浸潤性導管

內癌瘤、浸潤性導管癌、非浸潤性粉刺癌、非特指粉刺癌、幼年乳癌、導管內乳頭狀瘤、非浸潤性導管內乳頭狀腺癌、囊內乳頭狀腺瘤、非浸潤性囊內癌、非特指導管內乳頭狀瘤症、乳暈下導管乳頭狀瘤症、非特指髓質癌、具有澱粉樣基質之髓質癌、具有淋巴基質之髓質癌、小葉原位癌、非特指小葉癌、浸潤性導管癌、炎性癌、乳腺佩吉特氏病(paget's disease)、佩吉特氏病及乳房浸潤性導管癌、乳腺外佩吉特氏病、腺泡細胞贅瘤、腺泡細胞腺瘤、腺泡細胞瘤、腺泡細胞癌、複合上皮贅瘤、腺鱗癌、腺淋巴瘤、腺癌伴鱗狀化生、腺癌伴軟骨及骨化生、腺癌伴梭狀細胞化生、腺癌伴頂泌腺化生、良性胸腺瘤、惡性胸腺瘤、特殊性腺贅瘤、性索基質瘤、非特指泡膜細胞瘤、膜細胞癌、非特指黃體瘤、非特指粒層細胞瘤、惡性粒層細胞瘤、粒層細胞膜細胞腫瘤、良性睪丸母細胞瘤、非特指睪丸母細胞瘤、惡性睪丸母細胞瘤、塞特利-萊迪希氏細胞瘤(sertoli-leydig cell tumor)、半陰陽胚細胞瘤、非特指管狀睪丸母細胞瘤、塞特利氏細胞癌、管狀睪丸母細胞瘤伴脂質儲存、良性萊迪希氏細胞瘤、非特指萊迪希氏細胞瘤、惡性萊迪希氏細胞瘤、門細胞瘤、卵巢脂質細胞腫瘤、腎上腺剩餘腫瘤、副神經節瘤及血管球腫瘤、非特指副神經節瘤、惡性副神經節瘤、交感性副神經節瘤、副交感副神經節瘤、頸靜脈球瘤、主動脈體瘤、頸動脈體瘤、非特指腎上腺外副神經節瘤、惡性腎上腺外副神經節瘤、非特指嗜鉻細胞瘤、惡性嗜鉻細胞瘤、血管球肉瘤、血管球腫瘤、血管球瘤、痣及黑色素瘤、非特指色素痣、非特指惡性黑色素瘤、結節性黑色素瘤、氣泡狀細胞痣、氣泡狀細胞黑色素瘤、暈痣、鼻神經性部纖維丘疹、巨細胞痣、非色素痣、無黑色素性黑色素瘤、交界痣、交界痣中之惡性黑色素瘤、非特指癌變前黑變病、癌變前黑變病中之惡性黑色素瘤、哈

欽森黑素斑(hutchinson's melanotic freckle)、哈欽森黑素斑中之惡性黑色素瘤、淺表擴散性黑色素瘤、真皮內痣、混合痣、巨色素痣、巨色素痣中之惡性黑色素瘤、上皮樣及梭狀細胞痣、上皮樣細胞黑色素瘤、非特指色梭狀細胞黑色素瘤、a型梭狀細胞黑色素瘤、b型梭狀細胞黑色素瘤、混合型上皮樣及梭狀細胞黑色素瘤、非特指藍痣、惡性藍痣、細胞藍痣、非特指軟組織腫瘤及肉瘤、良性軟組織腫瘤、非特指肉瘤、非特指肉瘤病、梭狀細胞肉瘤、巨細胞肉瘤、小細胞肉瘤、上皮樣細胞肉瘤、纖維瘤、非特指纖維瘤、非特指纖維肉瘤、纖維黏液瘤、纖維黏液肉瘤、骨膜纖維瘤、骨膜纖維肉瘤、筋膜纖維瘤、筋膜纖維肉瘤、嬰兒型纖維肉瘤、彈力纖維瘤、侵襲性彈力纖維瘤、腹部纖維瘤病、促結締組織增生性纖維瘤、非特指纖維組織細胞瘤、非典型纖維組織細胞瘤、惡性纖維組織細胞瘤、非特指纖維黃色瘤、非典型纖維黃色瘤、惡性纖維黃色瘤、非特指皮膚纖維瘤、隆凸性皮膚纖維瘤、非特指皮膚纖維肉瘤、黏液瘤、非特指黏液瘤、黏液肉瘤、脂肪瘤樣贅瘤、非特指脂肪瘤、非特指脂肪肉瘤、纖維脂肪瘤、分化良好型脂肪肉瘤、纖維黏液脂肪瘤、黏液脂肪肉瘤、圓形細胞脂肪肉瘤、多形態脂肪肉瘤、混合型脂肪肉瘤、肌內脂肪瘤、梭狀細胞脂肪瘤、血管肌脂瘤、血管肌脂肪肉瘤、非特指血管脂肪瘤、浸潤性血管脂肪瘤、髓脂瘤、蟄伏脂瘤、脂母細胞增生症、肌瘤贅瘤、非特指平滑肌瘤、血管內平滑肌瘤病、非特指平滑肌肉瘤、上皮樣平滑肌瘤、上皮樣平滑肌肉瘤、細胞平滑肌瘤、奇異型平滑肌瘤、血管肌瘤、血管肌肉瘤、肌瘤、肌肉瘤、非特指橫紋肌瘤、非特指橫紋肌肉瘤、多形態橫紋肌肉瘤、混合型橫紋肌肉瘤、胎兒型橫紋肌瘤、成人型橫紋肌瘤、胚胎性橫紋肌肉瘤、齒槽橫紋肌肉瘤、複合混合及基質贅瘤、子宮內膜基質肉瘤、內淋巴基質

肌病、腺肌瘤、多形性腺瘤、非特指惡性混合腫瘤、苗勒氏混合腫瘤(mullerian mixed tumor)、中胚層混合腫瘤、中胚層腎瘤、非特指腎胚細胞瘤、上皮腎胚細胞瘤、間質腎胚細胞瘤、肝胚細胞瘤、非特指癌肉瘤、胚胎型癌肉瘤、肌上皮瘤、良性間葉瘤、非特指間葉瘤、惡性間葉瘤、胚胎肉瘤、纖維上皮贅瘤、非特指布倫納氏瘤(brenner tumor)、邊緣惡性布倫納氏瘤、惡性布倫納氏瘤、非特指纖維腺瘤、非特指小管內纖維腺瘤、小管周纖維腺瘤、非特指腺纖維瘤、漿液性腺纖維瘤、黏液性腺纖維瘤、細胞小管內纖維腺瘤、非特指葉狀囊肉瘤、惡性葉狀囊肉瘤、幼年纖維腺瘤、滑膜贅瘤、良性滑膜瘤、非特指滑膜肉瘤、梭狀細胞型滑膜肉瘤、上皮樣細胞型滑膜肉瘤、雙相型滑膜肉瘤、肌腱及腱膜之透明細胞肉瘤、間皮贅瘤、良性間皮瘤、惡性間皮瘤、良性纖維間皮瘤、惡性纖維間皮瘤、良性上皮樣間皮瘤、惡性上皮樣間皮瘤、良性雙相型間皮瘤、惡性雙相型間皮瘤、非特指腺瘤樣腫瘤、生殖細胞贅瘤、無性細胞瘤、非特指精原細胞瘤、退行性類型精原細胞瘤、精母細胞型精原細胞瘤、胚組織瘤、非特指胚胎性癌、內胚層竇瘤、多胚瘤、性腺母細胞瘤、良性畸胎瘤、非特指畸胎瘤、非特指惡性畸胎瘤、畸胎癌、未分化型惡性畸胎瘤、中間型惡性畸胎瘤、皮樣囊腫、皮樣囊腫伴惡性轉化、非特指甲狀腺腫樣卵巢瘤、惡性甲狀腺腫樣卵巢瘤、甲狀腺腫類癌、滋養層贅瘤、非特指水囊狀胎塊、侵襲性水囊狀胎塊、絨膜癌、絨膜癌以及畸胎瘤、滋養層惡性畸胎瘤、中腎瘤、良性中腎瘤、中腎腫瘤、惡性中腎瘤、輸卵管內膜瘤、血管腫瘤、非特指血管瘤、血管內皮瘤、海綿狀血管瘤、靜脈血管瘤、葡萄狀血管瘤、庫弗式細胞肉瘤(kupffer cell sarcoma)、良性血管內皮瘤、非特指血管內皮瘤、惡性血管內皮瘤、毛細血管瘤、肌內血管瘤、卡堡氏肉瘤

(kaposi's sarcoma)、血管角質瘤、疣狀角化性血管瘤、良性血管外皮瘤、非特指血管外皮瘤、惡性血管外皮瘤、非特指血管纖維瘤、血管母細胞瘤、淋巴管瘤、非特指淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、毛細管淋巴管瘤、海綿狀淋巴管瘤、囊性淋巴管瘤、淋巴管肌瘤、淋巴管肌瘤增生、血管淋巴管瘤、骨瘤及骨肉瘤、非特指骨瘤、非特指骨肉瘤、成軟骨細胞型骨肉瘤、成纖維性骨肉瘤、毛細管擴張性骨肉瘤、佩吉特氏骨病中之骨肉瘤、皮質旁骨肉瘤、非特指骨樣骨瘤、骨母細胞瘤、軟骨贅瘤、骨軟骨瘤、非特指骨軟骨瘤病、非特指軟骨瘤、非特指軟骨瘤病、非特指軟骨肉瘤、皮質旁軟骨瘤、皮質旁軟骨肉瘤、非特指軟骨母細胞瘤、惡性軟骨母細胞瘤、間質軟骨肉瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、巨細胞腫瘤、非特指骨巨細胞瘤、惡性骨巨細胞瘤、非特指軟組織巨細胞瘤、惡性軟組織巨細胞瘤、雜類骨瘤、尤文氏肉瘤(ewing's sarcoma)、長骨釉質瘤、骨化纖維瘤、牙源性腫瘤、良性牙源性腫瘤、非特指牙源性腫瘤、惡性牙源性腫瘤、牙質瘤、非特指齒莖質瘤、良性牙骨質母細胞瘤、牙骨質化纖維瘤、巨大牙骨質瘤、非特指齒瘤、混合齒瘤、複合性齒瘤、成釉細胞纖維齒瘤、成釉細胞牙肉瘤、腺瘤樣牙源性腫瘤、鈣化性牙源性囊腫、非特指成釉細胞瘤、惡性成釉細胞瘤、牙成釉細胞瘤、鱗狀牙源性腫瘤、牙源性黏液瘤、非特指牙源性纖維瘤、成釉細胞纖維瘤、成釉細胞纖維肉瘤、鈣化上皮牙源性腫瘤、雜類腫瘤、顱咽管瘤、鬆果腺瘤、松果體細胞瘤、松果體母細胞瘤、黑色素神經外胚層腫瘤、索脊瘤、神經膠質瘤、惡性神經膠質瘤、大腦神經膠質瘤病、混合型神經膠質瘤、室管膜下神經膠質瘤、室管膜下巨細胞星形細胞瘤、非特指脈絡叢乳頭狀瘤、惡性脈絡叢乳頭狀瘤、非特指室管膜瘤、退行性類型室管膜瘤、乳頭狀室管膜瘤、黏液乳頭型室管膜瘤、非特指星形

細胞瘤、退行性類型星形細胞瘤、原生質星形細胞瘤、肥胖型星形細胞瘤、肌原纖維性星形細胞瘤、毛狀星細胞瘤、非特指神經膠胚細胞瘤、極性神經膠胚細胞瘤、星形母細胞瘤、非特指神經膠母細胞瘤、巨細胞神經膠母細胞瘤、具有肉瘤成分之神經膠母細胞瘤、原始極性神經膠胚細胞瘤、非特指寡樹突神經膠質瘤、退行性類型寡樹突神經膠質瘤、成少突神經膠質細胞瘤、非特指髓母細胞瘤、促結締組織增生性髓母細胞瘤、髓成肌細胞瘤、非特指小腦肉瘤、巨細胞肉瘤、神經上皮瘤、神經節細胞瘤、成神經節細胞瘤、神經節瘤病、非特指神經母細胞瘤、非特指髓上皮瘤、畸胎樣髓上皮瘤、非特指神經上皮瘤、海綿狀成神經細胞瘤、神經節膠質細胞瘤、神經細胞瘤、巴氏腫瘤(pacinian tumor)、非特指視網膜母細胞瘤、分化型視網膜母細胞瘤、未分化型視網膜母細胞瘤、嗅覺神經性腫瘤、感覺神經細胞瘤、敏感性神經胚細胞瘤、感覺神經上皮瘤、脊膜瘤、非特指腦膜瘤、非特指多發性腦膜瘤、惡性腦膜瘤、腦膜瘤、纖維腦膜瘤、粒體型腦膜瘤、血管腦膜瘤、血管母細胞腦膜瘤、血管周細胞腦膜瘤、過渡型腦膜瘤、乳頭狀腦膜瘤、腦膜肉瘤病、神經鞘瘤、非特指神經纖維瘤、非特指神經纖維瘤病、神經纖維肉瘤、黑色素神經纖維瘤、葉狀神經纖維瘤、非特指神經鞘瘤、神經鞘瘤病、惡性神經鞘瘤、非特指神經瘤、顆粒性細胞瘤及軟組織肺泡狀肉瘤、非特指顆粒性細胞瘤、惡性顆粒性細胞瘤、軟組織肺泡狀肉瘤、非特指或彌漫性淋巴瘤、良性淋巴瘤、非特指惡性淋巴瘤、非霍奇金氏型(hodgkin's type)惡性淋巴瘤、非特指未分化細胞型惡性淋巴瘤、幹細胞型惡性淋巴瘤、非特指旋繞細胞型惡性淋巴瘤、非特指淋巴肉瘤、淋巴漿細胞型惡性淋巴瘤、免疫母細胞型惡性淋巴瘤、非特指混合型淋巴球性組織細胞性惡性淋巴瘤、彌漫性中心母細胞性

中心細胞性惡性淋巴瘤、非特指濾泡中心細胞惡性淋巴瘤、非特指分化良好之淋巴球性惡性淋巴瘤、非特指中間分化之淋巴球性惡性淋巴瘤、中心細胞性惡性淋巴瘤、非特指分裂濾泡中心細胞惡性淋巴瘤、非特指低分化淋巴球性惡性淋巴瘤、前淋巴球性淋巴肉瘤、非特指中心母細胞型惡性淋巴瘤、非特指未分裂濾泡中心細胞惡性淋巴瘤、網狀細胞肉瘤、非特指網狀細胞肉瘤、多形態細胞型網狀細胞肉瘤、結節性網狀細胞肉瘤、霍奇金氏病、非特指霍奇金氏病、淋巴細胞為主型霍奇金氏病、混合細胞型霍奇金氏病、非特指淋巴細胞耗竭型霍奇金氏病、淋巴細胞耗竭型彌漫性纖維化霍奇金氏病、淋巴細胞耗竭型網狀型霍奇金氏病、非特指結節硬化型霍奇金氏病、結節硬化型胞狀相霍奇金氏病、霍奇金氏類肉芽腫、霍奇金氏肉芽腫、霍奇金氏肉瘤、結節性或濾泡性淋巴瘤、非特指結節性惡性淋巴瘤、混合型淋巴球性組織細胞性結節性惡性淋巴瘤、中心母細胞性中心細胞性濾泡性惡性淋巴瘤、分化良好之淋巴球性結節性惡性淋巴瘤、中間分化之淋巴球性結節性惡性淋巴瘤、濾泡性分裂濾泡中心細胞惡性淋巴瘤、低分化結節性淋巴球性惡性淋巴瘤、濾泡中心母細胞型惡性淋巴瘤、濾泡性未分裂濾泡中心細胞惡性淋巴瘤、蕁樣黴菌病、蕁樣黴菌病塞紮里病 (Sezary's disease)、雜類網狀內皮贅瘤、小神經膠質細胞瘤、惡性組織細胞增多病、組織細胞性髓性網狀細胞增多症、萊特雷爾-西韋氏病 (letterer-siwe's disease)、漿細胞腫瘤、漿細胞骨髓瘤、良性漿細胞腫瘤、非特指漿細胞瘤、惡性漿細胞腫瘤、肥大細胞瘤、非特指肥胖細胞瘤、肥大細胞肉瘤、惡性肥大細胞增多症、伯基特氏腫瘤(burkitt's tumor)、伯基特氏腫瘤白血病、多個非特指白血病、非特指白血病、非特指急性白血病、非特指亞急性白血病、非特指慢性白血病、非特指白血球

缺乏性白血病、多個混合白血病、混合白血病、淋巴性白血病、非特指淋巴性白血病、急性淋巴性白血病、亞急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病、白血球缺乏性淋巴性白血病、前淋巴球性白血病、多個漿細胞白血病、漿細胞白血病、多個紅白血病、紅白血病、急性紅血球過多症、慢性紅血球過多症、多個淋巴肉瘤細胞白血病、淋巴肉瘤細胞白血病、骨髓性白血病、非特指骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、亞急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、白血球缺乏性骨髓性白血病、嗜中性球白血病、急性前髓細胞性白血病、多個嗜鹼性白血病、嗜鹼性白血病、嗜酸性白血病、嗜酸性球白血病、單核球性白血病、非特指骨單核球性白血病、急性單核球性白血病、亞急性單核球性白血病、慢性單核球性白血病、白血球缺乏性單核球性白血病、雜類白血病、肥大細胞白血病、巨核細胞性白血病、巨核細胞性骨髓病、骨髓肉瘤、毛細胞白血病、雜類骨髓增生及淋巴增生病症、真性紅血球增多症、急性全髓增生症、慢性骨髓增生疾病、骨髓硬化伴骨髓化生、特發性血小板增多症、慢性淋巴增生疾病。

【0329】 在本發明之一實施例中，該疾病選自包含以下之群：胰臟腫瘤、胰腺癌、胰管腺癌、胰頭瘤、胰體瘤、胰尾瘤、胰管瘤、蘭氏胰小島(islets of langerhans)瘤、胰頸瘤、前列腺腫瘤、前列腺腺癌、前列腺腺體瘤、神經內分泌腫瘤、腦癌、乳癌、乳房中心部分腫瘤、乳房上內側腫瘤、乳房下內側腫瘤、乳房上外側腫瘤、乳房下外側腫瘤、乳房腋尾腫瘤、乳房重疊病變區腫瘤、幼年乳癌、副甲狀腺腺體瘤、骨髓瘤、肺癌、小細胞肺癌、包括但不限於鱗狀非小細胞肺癌(Sq. NSCLC)之非小細胞肺癌、主支氣管瘤、肺上葉腫瘤、肺中葉腫瘤、肺下葉腫瘤、大腸直腸癌、升大腸瘤、大腸肝曲瘤、橫大腸瘤、大腸脾曲瘤、降大腸瘤、乙狀大腸

瘤、大腸重疊病變區腫瘤、小腸腫瘤、肝臟腫瘤、肝細胞腺瘤、肝細胞癌、肝膽管瘤、膽管癌、組合型肝細胞癌及膽管癌、肝胚細胞瘤、卵巢癌、肉瘤、骨肉瘤、纖維肉瘤、胃腸道基質腫瘤、胃腸道腫瘤、胃癌、甲狀腺癌、甲狀腺髓樣癌、甲狀腺癌、腎細胞癌、透明細胞腎細胞癌、腎盂癌、膀胱瘤、膀胱癌、膀胱三角區腫瘤、圓頂膀胱腫瘤、側壁膀胱腫瘤、後壁膀胱腫瘤、輸尿管口腫瘤、臍尿管腫瘤、膀胱重疊病變區腫瘤、基底細胞癌、基底細胞贅瘤、基底細胞腫瘤、基底細胞癌瘤、多中心基底細胞癌、基底樣癌瘤、基底細胞腺瘤、鱗狀細胞癌、口腔鱗狀細胞癌、*喉鱗狀細胞癌*、子宮頸癌、外子宮頸腫瘤、子宮頸重疊病變區腫瘤、子宮頸腫瘤、子宮峽腫瘤、子宮瘤、卵巢瘤、頸部食管腫瘤、胸部食管腫瘤、腹部食管腫瘤、食管上三分之一腫瘤、食管中三分之一腫瘤、食管下三分之一腫瘤、食管重疊病變區腫瘤、子宮內膜癌、包括但不限於頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)之頭頸癌、淋巴瘤、惡性間皮瘤、間皮贅瘤、間皮瘤、纖維間皮瘤、纖維間皮瘤、上皮樣間皮瘤、上皮樣間皮瘤、十二指腸癌瘤、神經內分泌腫瘤、肺神經內分泌腫瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、前腸神經內分泌腫瘤、中腸神經內分泌腫瘤、後腸神經內分泌腫瘤、胃腸胰臟神經內分泌腫瘤、神經內分泌癌瘤、包括但不限於三陰性乳癌(TNBC)之乳房神經內分泌腫瘤、卵巢神經內分泌腫瘤、睪丸癌、胸腺癌、胃腫瘤、胃底腫瘤、胃體腫瘤、胃竇腫瘤、幽門腫瘤、胃小彎腫瘤、胃大彎腫瘤、胃重疊病變區腫瘤、副神經節瘤、神經節瘤、黑色素瘤、惡性黑色素瘤、結節性黑色素瘤、無黑色素性黑色素瘤、淺表擴散性黑色素瘤、上皮樣細胞黑色素瘤、梭狀細胞黑色素瘤、混合上皮樣及梭狀細胞黑色素瘤、非特指神經膠母細胞瘤、巨細胞神經膠母細胞瘤、具有肉瘤成分之神經膠母細胞瘤。

【0330】 在本發明之一實施例中，該疾病選自包含以下或由以下組成之群：包括Sq. NSCLC之非小細胞肺癌、包括SCCHN之頭頸癌及包括TNBC之乳房神經內分泌腫瘤。較佳地，疾病選自包含Sq. NSCLC、SCCHN及TNBC或由其組成之群。

【0331】 在又另一實施例中，前述適應症可以發生在選自包含以下之群的器官及組織中：外上唇、外下唇、非特指外唇部、上唇黏膜、下唇黏膜、非特指黏膜唇部、唇連合、唇部重疊病變區、非特指舌根、非特指舌背面、舌緣、非特指舌腹面、非特指舌前2/3、舌扁桃體、舌重疊病變區、非特指舌部、上齦、下齦、非特指牙齦、口前底、口側底、口底重疊病變區、非特指口底、硬齶、非特指軟齶、齶舌、齶重疊病變區、非特指齶、頰黏膜、口腔前庭、磨牙後區、口腔其他及非特定部位之重疊病變區、非特指口腔、腮腺體、頷下腺、舌下腺、大唾液腺重疊病變區、非特指大唾液腺、扁桃體窩、扁桃弓、扁桃體重疊病變區、非特指扁桃體、小腦穀、會厭前表面、口咽側壁、口咽後壁、鰓裂、口咽重疊病變區、非特指口咽、鼻咽上壁、鼻咽後壁、鼻咽側壁、鼻咽前壁、鼻咽重疊病變區、非特指鼻咽、梨狀竇、環狀軟骨後區、瓢會褶咽下面、咽下後壁、咽下重疊病變區、非特指咽下、非特指咽、非特指咽喉部、韋氏環(waldeyer's ring)、唇部口腔及咽之重疊病變區、頸部食管、胸部食管、腹部食管、食管上三分之一、食管中三分之一、食管下三分之一、食管重疊病變區、非特指食管、非特指賁門、胃底、體胃、胃竇、幽門、非特指胃小彎、非特指胃大彎、胃重疊病變區、非特指胃部、十二指腸、空腸、回腸、米克爾氏憩室(meckel's diverticulum)、小腸重疊病變區、非特指小腸、盲腸、闌尾、升大腸、大腸肝曲、橫大腸、大腸脾曲、降大腸、乙狀大腸、

大腸重疊病變區、非特指大腸、直腸乙狀大腸連接部、非特指直腸、非特指肛門、肛管、一穴肛源區、直腸肛門與肛管之重疊病變區、肝臟、肝內膽管、膽囊、肝外膽管、肝胰管壺腹(ampulla of vater)、膽道重疊病變區、非特指膽道、胰頭、胰體、胰尾、胰管、蘭氏胰小島、胰頸、胰腺重疊病變區、非特指胰腺、非特指腸道、消化系統重疊病變區、非特指胃腸道、鼻腔、中耳、上頤竇、篩竇、額竇、蝶竇、副竇重疊病變區、非特指副竇、聲門、上聲門、下聲門、喉軟骨、喉重疊病變區、非特指喉部、氣管、主支氣管、肺上葉、肺中葉、肺下葉、肺部重疊病變區、非特指肺部、胸腺、心臟、前縱隔、後縱隔、非特指縱隔、非特指胸膜、心臟縱隔與胸膜重疊病變區、非特指上呼吸道、呼吸系統與胸內器官之重疊病變區、非特指呼吸道、上肢長骨關節、上肢短骨關節、下肢長骨關節、下肢短骨關節、肢體骨關節與關節軟骨之重疊病變區、非特指骨肢體、顱骨及面骨、下頤骨、脊柱、肋骨胸骨鎖骨、骨盆骨、骨關節及關節軟骨之重疊病變區、非特指骨、血液、骨髓、脾臟、非特指網狀內皮系統、非特指造血系統、非特指唇部皮膚、非特指眼瞼、外耳、面部皮膚、頭皮頸部皮膚、軀幹皮膚、上肢體皮膚、下肢體皮膚、頭頸周邊神經、肩臂周邊神經、腿部周邊神經、胸部周邊神經、腹部周邊神經、骨盆周邊神經、軀幹周邊神經、周邊神經及自主神經系統之重疊病變區、非特指自主神經系統、腹膜後腔、腹膜、非特指腹膜、腹膜後腔及腹膜之重疊病變區、頭部結締組織、臂部結締組織、腿部結締組織、胸部結締組織、腹部結締組織、骨盆結締組織、非特指軀幹結締組織、皮下結締組織及其他軟組織之重疊病變區、非特指結締組織、乳頭、乳房中心部分、乳房上內側、乳房下內側、乳房上外側、乳房下外側、乳房腋尾、乳房重疊病變區、非特指

乳房、大陰唇、小陰唇、陰蒂、外陰重疊病變區、非特指外陰、非特指陰道、內子宮頸、外子宮頸、子宮頸重疊病變區、子宮頸、子宮峽、子宮內膜、子宮肌層、子宮底、子宮體重疊病變區、子宮體、非特指子宮體、卵巢、輸卵管、闊韌帶、圓韌帶、子宮旁組織、子宮附件、瓦耳夫氏體 (wolffian body)、女性生殖器官重疊病變區、非特指女性生殖道、包皮、陰莖頭、陰莖體、陰莖重疊病變區、非特指陰莖、前列腺體、隱睪、下降睪丸、非特指睪丸、附睪、精索、非特指陰囊、鞘膜、男性生殖器官重疊病變區、非特指男性生殖器官、非特指腎臟、腎盂、輸尿管、三角區膀胱、圓頂膀胱、側壁膀胱、後壁膀胱、輸尿管口、臍尿管、膀胱重疊病變區、非特指膀胱、尿道、尿道旁腺、泌尿器官重疊病變區、非特指泌尿系統、結膜、非特指角膜、視網膜、脈絡膜、睫狀體、淚腺、非特指眼眶、眼部及附件之重疊病變區、非特指眼部、腦膜、脊膜、非特指腦膜、大腦、額葉、顳葉、頂葉、枕葉、非特指腦室、非特指小腦、腦幹、大腦重疊病變區、非特指腦部、脊髓、馬尾、嗅神經、視神經、聽神經、非特指腦神經、大腦及中樞神經系統之重疊病變區、非特指神經系統、甲狀腺、腎上腺皮質、腎上腺髓質、非特指腎上腺、副甲狀腺、垂體、顳咽管、松果腺、頸動脈體、主動脈體、內分泌腺及相關結構之重疊病變區、非特指內分泌腺、非特指頭面部或頸部、非特指胸部、非特指腹部、非特指骨盆、非特指上肢、非特指下肢、其他不明部位、不明部位之重疊病變區、面頭頸部淋巴結、胸內淋巴結、腹內淋巴結、腋臂淋巴結、腹股溝區腿部淋巴結、骨盆淋巴結、多區淋巴結、非特指淋巴結、未知原發部位。

【0332】 在本發明之一實施例中，本文所列癌症為局部晚期的、不可切除的、轉移性的或其任何組合。

【0333】 在一實施例中，本發明化合物用於或供用於治療與逢希伯-林道(von Hippel-Lindau, VHL)基因之改變相關之癌症的方法中。VHL基因為腫瘤抑制基因，其可藉由基因改變失活，包括例如VHL突變、啟動子高甲基化及由對偶基因缺失所致之雜合性缺失。VHL之失活已與增加之腫瘤形成及進展相關，且尤其與增加之腎腫瘤形成及進展相關(Wiesener等人 *Cancer Res.* 2001, 61, 215-222)。此外，VHL突變據報導與高含量之CAIX表現相關，而VHL突變之不存在已與低CAIX表現及侵襲性腫瘤特徵相關(Pantuck等人 *Journal of Clinical Oncology* 2007, 25(18), 5042; Patard等人 *Int J Cancer* 2008, 123(2), 395-400)。在一實施例中，癌症與VHL基因之突變相關。

【0334】 依以上所用，術語「改變」及「突變」亦應理解為分別涵蓋單個以及多個改變及突變，亦即分別為「一或多個改變」及「一或多個突變」。

【0335】 可藉由自來自癌症患者之福馬林固定、石蠟包埋(FFPE)組織提取DNA且藉助於已知基因定序技術測定逢希伯-林道(VHL)基因之改變來進行腫瘤分析。在一些態樣中，VHL突變可藉由所有外顯子及短相鄰內含子序列之雙向定序分析鑑別。大型基因體及基因內缺失可藉由南方墨點法鑑別，包括定量南方墨點法、脈衝場凝膠電泳及/或螢光原位雜交、定量即時PCR (Q-RT-PCR)、多重連接依賴性探針擴增(MLPA)或比較基因體雜交(CGH)(Decker等人 *European Journal of Human Genetics* 2014, 22)。較佳地，VHL突變可藉由定序隨後MLPA鑑別。在一些態樣中，如上文所描述之腫瘤分析可用於預測診斷患有癌症之患者對本發明化合物之治療及/或成像的反應。

【0336】 在另一實施例中，本發明化合物用於或供用於治療與逢希伯-林道(VHL)基因之改變相關之癌症的方法中，其中該癌症選自由以下組成之群：透明細胞腎細胞癌(ccRCC)、腎細胞癌(RCC)、肺癌、大腸直腸癌(CRC)及膀胱癌。

【0337】 在又另一實施例中，本發明化合物用於或供用於治療與逢希伯-林道(VHL)基因之改變相關之癌症的方法中，其中該癌症為透明細胞腎細胞癌(ccRCC)。

【0338】 用本發明化合物治療之個體可與其他非手術抗增生(例如抗癌)藥物療法組合治療。在一個實施例中，化合物可與抗癌化合物，諸如細胞生長抑制化合物組合投與。細胞生長抑制化合物係抑制細胞生長及/或增殖之化合物(例如小分子、核酸或蛋白質)。在一些實施例中，細胞生長抑制化合物係針對腫瘤之惡性細胞。

【0339】 待與本發明化合物組合使用之適合的抗增生藥物或細胞生長抑制化合物包括抗癌藥物。可使用之許多抗癌藥物為熟知的且包括但不限於：阿西維辛(Acivicin)；阿克拉黴素(Aclarubicin)；鹽酸阿考達唑(Acodazole Hydrochloride)；阿克羅寧(Acronine)；阿多來新(Adozelesin)；阿地白介素(Aldesleukin)；六甲蜜胺(Altretamine)；安波黴素(Ambomycin)；乙酸阿美蒽醌(Ametantrone Acetate)；胺魯米特(Aminoglutethimide)；安吡啶(Amsacrine)；阿那曲唑(Anastrozole)；安醯黴素(Anthramycin)；天冬醯胺酶；曲林菌素(Asperlin)；氮胞苷(Azacitidine)；阿紮替派(Azetepa)；阿佐黴素(Azotomycin)；巴馬司他(Batimastat)；苯佐替派(Benzodepa)；比卡魯胺(Bicalutamide)；鹽酸比山群(Bisantrene Hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德(Bisnafide

Dimesylate)；比折來新；硫酸博萊黴素(Bleomycin Sulfate)；布喹那鈉(Brequinar Sodium)；溴匹立明(Bropirimine)；白消安(Busulfan)；放線菌素；卡魯甾酮(Calusterone)；卡醋胺(Caracemide)；卡貝替姆(Carbetimer)；卡鉑；卡莫司汀(Carmustine)；鹽酸卡柔比星(Carubicin Hydrochloride)；卡折來新(Carzelesin)；西地芬戈(Cedefingol)；苯丁酸氮芥(Chlorambucil)；西羅黴素(Cirolemycin)；順鉑；克拉屈濱(Cladribine)；甲磺酸克立那托(Crisnatol Mesylate)；環磷醯胺(Cyclophosphamide)；阿糖胞苷(Cytarabine)；達卡巴嗪(Dacarbazine)；放線菌素D (Dactinomycin)；鹽酸道諾黴素(Daunorubicin Hydrochloride)；地西他濱(Decitabine)；右奧馬鉑(Dexormaplatin)；地紮胍寧(Dezaguanine)；甲磺酸地紮胍寧(Dezaguanine Mesylate)；地吡醌(Diaziquone)；多西他賽(Docetaxel)；小紅莓；鹽酸小紅莓；曲洛昔芬(Droloxifene)；檸檬酸曲洛昔芬(Droloxifene Citrate)；丙酸屈他雄酮(Dromostanolone Propionate)；達佐黴素(Duazomycin)；依達曲沙(Edatrexate)；鹽酸依氟鳥胺酸(Eflornithine Hydrochloride)；依沙蘆星(Elsamitrucin)；恩洛鉑(Enloplatin)；恩普胺酯(Enpromate)；依匹哌啉(Epipropidine)；鹽酸表柔比星(Epirubicin Hydrochloride)；厄布洛唑(Erbulozole)；鹽酸依索比星(Esorubicin Hydrochloride)；雌氮芥(Estramustine)；雌氮芥磷酸鈉(Estramustine Phosphate Sodium)；依他噻唑(Etanidazole)；依託泊苷(Etoposide)；磷酸依託泊苷(Etoposide Phosphate)；埃托寧(Etoprine)；鹽酸法屈唑(Fadrozole Hydrochloride)；法紮拉濱(Fazarabine)；非瑞替尼(Fenretinide)；氟尿苷(Floxuridine)；磷酸氟達拉賓(Fludarabine Phosphate)；氟尿嘧啶(Fluorouracil)；氟西他濱

(Fluorocitabine)；磷喹酮(Fosquidone)；福司曲星鈉(Fostriecin Sodium)；吉西他濱(Gemcitabine)；鹽酸吉西他濱(Gemcitabine Hydrochloride)；羥基脲(Hydroxyurea)；鹽酸艾達黴素(Idarubicin Hydrochloride)；異環磷醯胺(Ifosfamide)；伊莫福新(Ilmofofosine)；干擾素 α -2a；干擾素 α -2b；干擾素 α -n1；干擾素 α -n3；干擾素 β -I a；干擾素 γ -I b；異丙鉑(Iproplatin)；鹽酸伊立替康；乙酸蘭瑞肽(Lanreotide Acetate)；來曲唑(Letrozole)；乙酸亮甲瑞林(Leuprolide Acetate)；鹽酸利阿唑(Liarozole Hydrochloride)；洛美曲索鈉(Lometrexol Sodium)；洛莫司汀；鹽酸洛索蔥醌(Losoxantrone Hydrochloride)；馬索羅酚(Masoprocol)；美登素；甲基二(氯乙基)胺鹽酸鹽；乙酸甲地孕酮(Megestrol Acetate)；乙酸美侖孕酮(Melengestrol Acetate)；美法侖；美諾立爾(Menogaril)；巯基嘌呤；甲胺喋呤；甲胺喋呤鈉；氯苯胺啶(Metoprine)；美妥替哌(Meturedopa)；米丁度胺(Mitindomide)；米托卡西(Mitocarcin)；米托羅米(Mitocromin)；米托潔林(Mitogillin)；米托馬星(Mitomalcin)；絲裂黴素；米托司培(Mitosper)；米托坦(Mitotane)；鹽酸米托蔥醌；黴酚酸；尼拉帕尼(Niraparib)；諾考達唑(Nocodazole)；諾加黴素(Nogalamycin)；奧拉帕尼(Olaparib)；奧馬鉑(Ormaplatin)；奧昔舒侖(Oxisuran)；太平洋紫杉醇；培門冬酶(Pegaspargase)；培利黴素(Peliomycin)；奈莫司汀(Pentamustine)；硫酸培洛黴素(Peplomycin Sulfate)；培磷醯胺(Perfosfamide)；哌泊溴烷(Pipobroman)；哌泊舒凡(Piposulfan)；鹽酸吡羅蔥醌(Piroxantrone Hydrochloride)；普卡黴素(Plicamycin)；普洛美坦(Plomestane)；卟吩姆鈉(Porfimer Sodium)；泊非羅黴素(Porfiromycin)；潑尼莫司汀(Prednimustine)；鹽酸丙卡巴肼

(Procarbazine Hydrochloride)；嘌呤黴素(Puromycin)；鹽酸嘌呤黴素(Puromycin Hydrochloride)；吡唑呋喃菌素(Pyrazofurin)；利波腺苷(Riboprime)；羅穀亞胺(Rogletimide)；如卡帕瑞(Rucaparib)；沙芬戈(Safingol)；鹽酸沙芬戈(Safingol Hydrochloride)；司莫司汀(Semustine)；辛曲秦(Simtrazene)；司泊索非鈉(Sparfosate Sodium)；司帕黴素(Sparsomycin)；鹽酸螺旋鍺(Spirogermanium Hydrochloride)；螺旋莫司汀(Spiromustine)；螺旋鉑(Spiroplatin)；鏈黑菌素；鏈脲佐菌素(Streptozocin)；磺氯苯脲(Sulofenur)；塔拉佐帕瑞(Talazoparib)；他利黴素(Talisomycin)；紫杉醇；克癌易(Taxotere)；替康蘭鈉(Tecogalan Sodium)；喃氟啶(Tegafur)；鹽酸替洛蔥醌(Teloxantrone Hydrochloride)；替莫泊芬(Temoporfin)；替尼泊苷(Teniposide)；替羅昔隆(Teroxirone)；睪內酯(Testolactone)；硫咪嘌呤(Thiamiprine)；硫鳥嘌呤(Thioguanine)；塞替派(Thiotepa)；噻唑呋林(Tiazofurin)；替拉紫明(Tirapazamine)；鹽酸拓朴替康(Topotecan Hydrochloride)；檸檬酸托瑞米芬(Toremifene Citrate)；乙酸曲托龍(Trestolone Acetate)；磷酸曲西立濱(Triciribine Phosphate)；曲美沙特(Trimetrexate)；葡萄糖醛酸曲美沙特(Trimetrexate Glucuronate)；鹽酸妥布氯唑(Tubulozole Hydrochloride)；尿嘧啶氮芥(Uracil Mustard)；烏瑞替派(Uredepa)；伐普肽(Vapreotide)；維拉帕尼(Velaparib)；維替泊芬(Verteporfin)；硫酸長春花鹼(Vinblastine Sulfate)；硫酸長春新鹼；長春地辛；硫酸長春地辛；硫酸長春匹定(Vinepidine Sulfate)；硫酸長春甘酯(Vinglycinat Sulfate)；硫酸長春羅新(Vinleurosine Sulfate)；酒石酸長春瑞濱；硫酸長春羅定(Vinrosidine Sulfate)；硫酸長春利定(Vinzolidine Sulfate)；伏

羅唑(Vorozole)；折尼鉑(Zeniplatin)；淨司他丁(Zinostatin)；及鹽酸左柔比星(Zorubicin Hydrochloride)。

【0340】 其他抗癌藥物包括但不限於：20-表-1,25二羥基維生素D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龍(abiraterone)；醯基富烯；腺環戊醇(adecypenol)；阿多來新；ALL-TK拮抗劑；胺莫司汀(ambamustine)；艾美多(amidox)；阿米福汀(amifostine)；胺基乙醯丙酸；胺柔比星(amrubicin)；阿那格雷(anagrelide)；穿心蓮內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑；拮抗劑D；拮抗劑G；安他利(antarelix)；抗背部化形態發生蛋白質-1；抗雌激素；抗新普拉通(antineoplaston)；反義寡核苷酸；甘胺酸阿非迪黴素(aphidicolin glycinate)；細胞凋亡基因調節劑；細胞凋亡調節因子；無嘌呤核酸；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸去胺酶；奧沙那寧(asulacrine)；阿他美坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；阿新司坦汀(axinastatin) 1；阿新司坦2；阿新司坦汀3；阿紫司瓊(azasetron)；阿紫托新(azatoxin)；重氮酪胺酸(azatyrosine)；巴卡丁(baccatin) III衍生物；巴拉諾(balanol)；巴馬司他(batimastat)；BCR/ABL拮抗劑；苯并二氫卟吩(benzochlorins)；苯甲醯基星形孢菌素(benzoylstauroporine)； β 內醯胺衍生物； β -阿立辛(beta-alethine)； β 克拉黴素(betaclamycin) B；樺木酸；bFGF抑制劑；雙氮丙啶基精胺；雙奈法德(bisnafide)；雙特拉汀(bistratene) A；比銳來特(breflate)；布度鈦(budotitane)；丁硫胺酸磺醯亞胺(buthionine sulfoximine)；鈣泊三醇(calcipotriol)；鈣磷酸蛋白C；喜樹鹼衍生物；金絲雀痘(canarypox) IL-2；卡培他濱(capecitabine)；甲醯胺-胺基-三唑；羧胺三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨源性抑制劑；酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)；栗樹精胺；殺菌肽

B；西曲瑞克(cetrorelix)；克羅林(chlorins)；氯喹啉磺醯胺；西卡前列素(cicaprost)；順-卟啉；克羅米芬類似物(clomifene analogues)；克氯黴唑(clotrimazole)；克立黴素(collismycin) A；克立黴素B；康普瑞汀(combretastatin) A4；康普瑞汀類似物；康納京尼(conagenin)；卡那貝西汀(crambescidin) 816；克立那托(crisnatol)；念珠藻素8；念珠藻素A衍生物；卡拉新(curacin) A；環戊萘醌；環普拉坦(cycloplatan)；卷麴黴素(cypemycin)；阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽(cytarabine ocfosphate)；溶胞因子(cytolytic factor)；昔托斯他汀(cytostatin)；達昔單抗(dacliximab)；去氫膜海鞘素(dehydrodidemnin) B；德舍瑞林(deslorelin)；右異環磷醯胺(dexifosfamide)；右雷佐生(dexrazoxane)；右維拉帕米(dexverapamil)；迪德尼(didemnin) B；地多西(didox)；二乙基降精胺(diethylnorspermine)；二氫-5-氮胞苷；9-二氫紫杉醇；二噁黴素(dioxamycin)；二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine)；多可沙諾(docosanol)；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟尿苷(doxifluridine)；屈大麻酚(dronabinol)；多卡黴素(duocarmycin) SA；依布硒啉(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；依地福新(edelfosine)；依決洛單抗(edrecolomab)；依氟烏胺酸(eflomithine)；欖香烯(elemene)；乙嘧替氟(emitefur)；表柔比星；愛普列特(epristeride)；雌氮芥類似物；雌激素促效劑；雌激素拮抗劑；依他噻唑(etanidazole)；磷酸依託泊苷；依西美坦(exemestane)；非格司亭(filgrastim)；非那雄胺(finasteride)；夫拉平度(flavopiridol)；氟卓斯汀(flezelastine)；氟斯特酮(flasterone)；氟達拉濱(fludarabine)；鹽酸氟道諾欣(fluorodaunorubicin hydrochloride)；福酚美克(forfenimex)；福美司坦(formestane)；福莫司汀；德卟啉釵

(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎳(gallium nitrate)；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑；麩胱甘肽抑制劑；海普法姆(hepsulfam)；調蛋白(heregulin)；六亞甲基雙乙醯胺；金絲桃素；伊班膦酸(ibandronic acid)；艾多昔芬(idoxifene)；伊決孟酮(idramantone)；伊莫福新(ilmofosine)；伊洛馬司他(ilomastat)；咪唑吡啶酮；咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激劑肽；類胰島素生長因子-I受體抑制劑；干擾素促效劑；干擾素；介白素；碘苄胍(iobenguane)；碘代小紅莓(iododoxorubicin)；4-番藎酮醇(ipomeanol)；伊立替康；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苯胍唑(isobengazole)；異高軟海綿素(isohomohalicondrin) B；伊他司瓊(itasetron)；伽斯利德(jasplakinolide)；卡哈利德(kahalalide) F；三乙酸片螺素(lamellarin)-N；蘭瑞肽(lanreotide)；雷那黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；硫酸磨菇多糖(lentinan sulfate)；立托斯坦汀(leptolstatin)；白血病抑制因子；白血球 α 干擾素；亮丙立德(leuprolide)+雌激素+孕酮；亮丙瑞林(leuprorelin)；左旋咪唑；利阿唑(liarozole)；線性聚胺類似物；親脂性雙醣肽；親脂性鉑化合物；立索克林醯胺(lissoclinamide) 7；洛鉑(lobaplatin)；蚯引磷脂(lombricine)；洛美曲索；氯尼達明(lonidamine)；洛索蔥醌；洛伐他汀(lovastatin)；洛索立賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；德卞淋鎳(lutetium texaphyrin)；里斯福林(lysofylline)；裂解肽；美坦新(maitansine)；麥洛坦汀(mannostatin) A；馬立馬司他(marimastat)；馬索羅酚(masoprocol)；馬斯平(maspin)；基質溶素(matrilysin)抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；麥爾巴隆(merbarone)；美替瑞林(meterelin)；蛋胺酶(methioninase)；甲氧

氯普胺(metoclopramide)；MIF抑制劑；米非司酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；錯配雙股RNA；丙脒脒(mitoguazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物；米托萘胺(mitonafide)；米托毒素(mitotoxin)纖維母細胞生長因子-沙泊寧(saporin)；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；人類絨毛膜促性腺激素單株抗體；單磷醯基脂質A+分支桿菌細胞壁sk；莫哌達醇(mopidamol)；多種抗藥性基因抑制劑；多種基於腫瘤抑止因子1之療法；氮芥抗癌化合物；印度洋海綿(mycaperoxide) B；分支桿菌細胞壁提取物；邁瑞酮(myriaporone)；N-乙醯地那林(acetyldinaline)；N-取代之苯甲醯胺；那法瑞林(nafarelin)；納格瑞替(nagrestip)；納洛酮+戊唑星(naloxone+pentazocine)；納帕維(napavin)；奈帕特林(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；奈達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；中性內肽酶；尼魯米特(nilutamide)；尼撒黴素(nisamycin)；氧化氮調節劑；氮氧化物抗氧化劑；紐崔林(nitrullyn)；O6-苯甲基鳥嘌呤；奧曲肽(octreotide)；奧可斯酮(okicenone)；寡核苷酸；奧那司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；昂丹司瓊(ondansetron)；奧拉新(oracin)；口服細胞介素誘導劑；奧沙特隆(osaterone)；奧沙利鉑(oxaliplatin)；厄諾黴素(oxaunomycin)；太平洋紫杉醇類似物；太平洋紫杉醇衍生物；巴拉烏胺(palauamine)；軟脂醯基唑欣(palmitoylrhizoxin)；帕米膦酸(pamidronic acid)；帕納三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；副球菌素(parabactin)；帕折普汀(pazelliptine)；培門冬酶(pegaspargase)；培得星(peldesine)；戊聚糖聚硫酸鈉(pentosan polysulfate sodium)；噴司他汀(pentostatin)；泮托唑

(pentrozone); 潘氟隆(perflubron); 培磷醯胺(perfosfamide); 紫蘇醇(perillyl alcohol); 芬那黴素(phenazinomycin); 苯基乙酸鹽(phenylacetate); 磷酸酶抑制劑(phosphatase inhibitors); 畢西巴尼(picibanil); 鹽酸毛果芸香鹼(pilocarpine hydrochloride); 吡柔比星(pirarubicin); 吡曲克辛(piritrexim); 普拉汀(placatin) A; 普拉汀B; 纖維蛋白溶酶原活化抑制劑; 鉑複合物; 鉑化合物; 鉑-三胺複合物; 卟吩姆鈉(porfimer sodium); 泊非羅黴素(porfiromycin); 丙基雙吡啶酮; 前列腺素J2; 蛋白酶體抑制劑; 基於蛋白A之免疫調節劑; 蛋白激酶C抑制劑; 微藻(microalgal)蛋白激酶C抑制劑; 蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑; 嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑; 紫紅素(purpurins); 派拉瑞丁(pyrazoloacridine); 吡哆醛化(pyridoxylated)血紅素聚氧乙烯; raf拮抗劑; 雷替曲塞(raltitrexed); 拉莫司瓊(ramosetron); ras法呢基(farnesyl)蛋白質轉移酶抑制劑; ras抑制劑; ras-GAP抑制劑; 去甲基化瑞替普汀(retelliptine); 依替膦酸(etidronate)銻Re 186; 根瘤菌素(rhizoxin); 核糖核酸酶(ribozymes); RII瑞汀醯胺(retinamide); 羅希吐鹼(rohitukine); 羅莫肽(romurtide); 羅喹美克(roquinimex); 盧比龍(rubiginone) B1; 盧伯(ruboxyl); 散特平(saintopin); SarCNU; 肌植醇(sarcophytol) A; 沙格司亭(sargramostim); Sdi 1模擬物; 老化衍生抑制劑1; 有義寡核苷酸; 信號轉導抑制劑; 信號轉導調節劑; 單鏈抗原結合蛋白; 西索菲蘭(sizofuran); 索布佐生(sobuzoxane); 硼卡鈉(sodium borocaptate); 苯基乙酸鈉; 索爾醇(solverol); 促生長因子結合蛋白; 索納明(sonermin); 膦門冬酸(sparfosic acid); 斯卡黴素(spicamycin) D; 螺莫司汀(spiromustine); 脾臟五肽(splenopentin); 海綿抑素(spongistatin) 1; 角

鯊胺(squalamine)；幹細胞抑制劑；幹細胞細胞分裂抑制劑；斯蒂醯胺(stipiamide)；基質溶素(stromelysin)抑制劑；索菲欣(sulfinosine)；超活性血管活性腸肽拮抗劑；色地塔(suradista)；蘇拉明(suramin)；苦馬豆素(swainsonine)；合成葡萄糖胺聚醣；他莫司汀(tallimustine)；甲碘化他莫昔芬(tamoxifen methiodide)；牛磺莫司汀(tauromustine)；他紫羅汀(tazarotene)；替康蘭鈉；喃氟啉；碲吡喃鎗(tellurapyrylium)；端粒酶抑制劑；替莫唑胺；四氯十氧化物；四唑明(tetrazomine)；噻立拉斯汀(thaliblastine)；沙立度胺(thalidomide)；噻可拉林(thiocoraline)；血小板生成素；血小板生成素模擬劑；胸腺法新(thymalfasin)；胸腺生長素受體促效劑；胸腺曲南(thymotrinan)；促甲狀腺激素；錫乙基艾迪普林(tin ethyl etiopurpurin)；二茂鈦二氯化物；特西汀(topsentin)；托瑞米芬(toremifene)；分化全能幹細胞因子；轉譯抑制劑；維甲酸(tretinoin)；三乙醯基尿苷；曲西立濱(triciribine)；特比司瓊(tropisetron)；妥羅雄脲(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；泰福斯汀(tyrphostins)；UBC抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；尿殖竇衍生之生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；維洛林(variolin) B；紅血球基因療法載體系統；維拉雷瑣(velaresol)；凡拉明(veramine)；維汀(verdins)；長春瑞濱；維夏汀(vinxaltine)；維他欣(vitaxin)；紫諾特隆(zanoterone)；亞苳維(zilascorb)；及淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)。

【0341】 本發明化合物亦可與以下治療中之任一者組合使用：

與聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)之抑制劑，一類針對用缺陷性DNA損傷修復靶向癌症之化學治療劑組合之療法(Yuan等人, *Expert Opin Ther Pat*, **2017**, 27: 363)。此類PARP抑制劑包括但不限於奧拉帕尼

(olaparib)、瑞卡帕布(rupacarib)、維拉帕尼(velaparib)、尼拉帕尼(niraparib)、塔拉佐帕瑞(talazoparib)、帕米帕里(pamiparib)、伊尼帕利、E7449及A-966492。

【0342】與引起DNA單股及雙股斷裂修復的信號傳導路徑及機制(例如核因子 κ B信號傳導)之抑制劑組合之療法(Pilie等人, *Nat Rev Clin Oncol*, **2019**, 16: 81; Zhang等人, *Chin J Cancer*, **2012**, 31: 359)。此類抑制劑包括但不限於ATM及ATR激酶、檢查點激酶1及2、DNA依賴性蛋白激酶及WEE1激酶之抑制劑(Pilie等人, *Nat Rev Clin Oncol*, **2019**, 16: 81)。

【0343】與免疫調節劑(Khalil等人, *Nat Rev Clin Oncol*, **2016**, 13: 394)、癌症疫苗(Hollingsworth等人, *NPJ Vaccines*, **2019**, 4: 7)、免疫檢查點抑制劑(例如PD-1、PD-L1、CTLA-4抑制劑)(Wei等人, *Cancer Discov*, **2018**, 8: 1069)、細胞週期蛋白-D激酶4/6抑制劑(Goel等人, *Trends Cell Biol*, **2018**, 28: 911)、能夠與腫瘤細胞及/或轉移灶結合且能夠誘導抗體依賴性細胞毒性(ADCC)的抗體(Kellner等人, *Transfus Med Hemother*, **2017**, 44: 327)、T細胞或NK細胞接合物(例如雙特異性抗體)(Yu等人, *J Cancer Res Clin Oncol*, **2019**, 145: 941)、使用擴增自體或同種異體免疫細胞(例如嵌合抗原受體T (CAR-T)細胞)的細胞療法(Khalil等人, *Nat Rev Clin Oncol*, **2016**, 13: 394)組合的療法。免疫檢查點抑制劑包括但不限於納武利尤單抗(nivolumab)、伊匹單抗(ipilimumab)、帕博利珠單抗(pembrolizumab)、阿替利珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、度伐利尤單抗(durvalumab)及西米普利單抗(cemiplimab)。

【0344】根據本發明，化合物可在其他抗癌化合物之前、與其同時或在其之後投與。投藥時程可涉及以交替方式投與不同藥劑。在其他實施

例中，化合物可在用其他療法治療之前及期間、期間及之後、或之前及之後遞送。在一些情況下，在投與另一抗增殖治療之前超過24小時投與化合物。在其他實施例中，可向個體投與超過一種抗增殖療法。舉例而言，個體可接受本發明化合物，組合以手術及至少一種其他抗增殖化合物。替代地，化合物可與多於一種抗癌藥物組合投與。

【0345】 在一個實施例中，本發明化合物用於偵測過度表現CAIX之細胞及組織，其中該偵測藉由將可偵測標記與本發明化合物、較佳可偵測放射性核種結合來實現。在一較佳實施例中，所偵測之細胞及組織為病變細胞及組織及/或為疾病及/或疾病症狀之病因或為疾病潛在之病變之一部分。在另一較佳實施例中，病變細胞及組織引起腫瘤適應症(例如贅瘤、腫瘤及癌症)及/或為該腫瘤適應症之一部分。

【0346】 在另一實施例中，本發明化合物用於治療過度表現CAIX之細胞及組織。在一較佳實施例中，所治療之細胞及組織為病變細胞及組織及/或為疾病及/或疾病症狀之病因或為疾病潛在之病變之一部分。在另一較佳實施例中，病變細胞及組織引起腫瘤適應症(例如贅瘤、腫瘤及癌症)及/或為該腫瘤適應症之一部分，且治療活性藉由將治療活性效應子與本發明化合物、較佳治療活性放射性核種結合來實現。

【0347】 有效量為足以向化合物所投與之個體提供治療學上或醫學上合乎需要之結果或作用的化合物的劑量。有效量將隨所治療之特定病況、所治療個體之年齡及身體狀況、病況之嚴重程度、治療之持續時間、並行或組合療法(若存在)之性質、特定投與途徑及健康從業者之瞭解及專門知識內之類似因素而變化。舉例而言，關於針對治療具有以異常細胞增殖為特徵之病狀之個體的方法，抑制增殖之有效量將為足以減少或完全中

斷異常細胞增殖以便減緩或中斷諸如腫瘤之細胞塊之出現或進展的量。如實施例中所用，「抑制」包含所有前述物。

【0348】 在其他實施例中，治療有效量將為在手術或藥物療法之後延長微小轉移灶之休眠或使任何殘餘原發腫瘤細胞穩定所必需的量。

【0349】 在一個較佳實施例中，本發明化合物用於治療及/或預防疾病，其中該治療為靶向放射性核種療法。靶向放射性核種療法為使用經放射性核種標記之分子將有毒含量之輻射遞送至疾病位點的輻射療法(亦稱為放射線療法)之形式。靶向放射性核種療法可全身性或局部地施加。相比之下，在外部光束輻射療法中，體外光源正產生高能光束，其隨後聚焦於疾病部位，穿過皮膚進入身體。其亦區別於內部輻射療法(近接療法)，其中放射性植入物置放在疾病部位處或附近。

【0350】 較佳地，放射性核種療法利用或基於藉由放射性核種發射之不同形式的輻射。此輻射可例如為由阿爾法(α)、貝塔(β)或伽瑪(γ)輻射中之任一者，其由光子發射、包括但不限於 β^- -粒子及俄歇電子(Auger-electron)的電子發射、質子發射、中子發射、正電子發射或 α -粒子發射引起。取決於由該放射性核種發射之粒子或輻射的種類，放射性核種療法可例如分為 β^- -粒子放射性核種療法、 α -粒子放射性核種療法或俄歇電子放射性核種療法。本發明涵蓋所有此等形式之放射性核種療法，且所有此等形式之放射性核種療法均可藉由本發明化合物來實現，較佳地在連接至本發明化合物之放射性核種(更佳地作為效應子)提供此種類之輻射的限制條件下實現。

【0351】 放射性核種療法較佳藉由損傷細胞DNA來起作用。損傷係由 β^- -粒子、 α -粒子或俄歇電子直接或間接電離構成DNA鏈之原子引起。間

接電離由於電離水而發生，從而形成自由基，尤其羥基，其隨後損傷DNA。

【0352】在放射性核種療法之最常見形式中，大部分輻射效應係經由自由基。因為細胞具有修復DNA損傷之機制，所以使DNA兩股斷裂被證明為修飾細胞特徵方面最重要的技術。由於癌細胞一般為未分化且幹細胞樣的，故其再生較多，且相較於大部分健康分化細胞，修復亞致死損傷之能力減弱。DNA損傷經由細胞分裂遺傳，累積對癌細胞之損傷，使癌細胞較緩慢地死亡或再生。

【0353】氧為強效放射增敏劑，藉由形成DNA損傷自由基而增加給定輻射劑量之有效性。因此，可應用高壓氧罐、攜帶增加之氧的血液替代物、低氧細胞放射增敏劑(諸如米索硝唑(misonidazole)及甲硝噻唑(metronidazole))及低氧細胞毒素(諸如替拉紫明(tirapazamine))的用途。

【0354】可將總放射性劑量分級，亦即出於若干重要原因在一或多種治療中隨時間推移分散開。分級允許正常細胞有時間恢復，而腫瘤細胞在各部分之間的修復時通常不太高效。分級亦允許在一次治療期間在細胞週期之相對耐放射性階段中的腫瘤細胞在給出下一部分之前循環至週期之敏感階段中。

【0355】通常已知不同癌症對輻射療法反應不同。癌症對輻射之反應藉由其輻射敏感性描述。藉由適度劑量之輻射快速殺滅高放射敏感性癌細胞。此等腫瘤包括白血病、大部分淋巴瘤及生殖細胞腫瘤。

【0356】放射性核種療法本身無痛。許多低劑量緩解性治療引起最小副作用或無副作用。較高劑量之治療可在治療期間(急性副作用)、在治療之後數月或數年(長期副作用)或在再治療之後(累積副作用)引起不同副

作用。副作用之性質、嚴重程度及壽命視接受輻射之器官、治療自身(放射性核種之類型、劑量、分級、並行化學療法)及患者而定。

【0357】 在本發明內，用於治療本發明之疾病的方法可實現如此項技術中已知且在一定程度上構成本發明之其他實施例的上述策略中之各者及任一者。

【0358】 本發明化合物亦在本發明內用於診斷依本文所揭示之疾病的方法中。此類方法較佳包含向有需要之個體投與診斷有效量之本發明化合物的步驟。

【0359】 根據本發明，成像方法選自由以下組成之群：閃爍攝影術、單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)及正電子發射斷層攝影術(PET)。

【0360】 閃爍攝影術為核醫學中所用之診斷測試或方法之形式，其中放射性藥物由細胞、組織及/或器官內化，較佳活體內內化，且由該等內化放射性藥物發射之輻射由外部偵測器(γ 攝影機)捕捉以形成及顯示二維影像。與其相反，SPECT及PET形成及顯示三維影像。由此，SPECT及PET儘管亦使用 γ 攝影機偵測內部輻射，但其被歸類為閃爍攝影術之單獨技術。閃爍攝影術不同於外部輻射穿過身體形成影像之診斷X射線。

【0361】 單光子發射斷層攝影術(SPECT)掃描為一種類型的使用 γ 射線之核成像技術。其極其類似於使用 γ 攝影機之習知核醫學平面成像。在SPECT掃描之前，患者經注射發射可由掃描儀偵測到的 γ 射線之放射性標記化合物。電腦自 γ 攝影機收集資訊且將其轉化成二維橫截面。此等橫截面可被一起添加回以形成器官或組織之三維影像。SPECT涉及藉由放射性標記化合物提供之放射性核種單獨及依序發射之 γ 射線的偵測。為獲得

SPECT影像， γ 攝影機在患者周圍旋轉。在旋轉期間在所界定點處，通常每3-6度，獲取投影。在大多數狀況下，全360度旋轉用以獲得最佳重建構。獲得各投影所花費的時間亦為可變的，但15-20秒為典型的。此產生15-20分鐘之總掃描時間。多頭 γ 攝影機較快。因為SPECT獲得極類似於平面 γ 攝影機成像，所以可使用相同放射性藥物。

【0362】 正電子發射斷層攝影術(PET)為用於量測人體內之生物化學、生理及病理生理過程之非侵入性診斷成像技術。PET為獨特的，因為其能夠產生身體基礎生物化學或功能之影像。傳統診斷技術，諸如X射線、CT掃描或MRI，產生身體解剖結構或結構之影像。關於此等技術之假定為可看到與疾病相關之結構或解剖結構的任何變化。生物化學及生理過程亦因疾病而改變，且可在解剖結構之任何大體變化之前出現。PET為可觀測到一些此等早期生物化學及生理變化的成像技術。PET掃描儀依賴於自患者發射之輻射建立影像。給予各患者微小量之放射性化合物，該放射性化合物緊密類似於身體所使用之天然物質或特異性結合至受體或分子結構。當放射性同位素經歷正電子發射衰變(亦稱為正 β 衰變)時，其發射正電子(電子之反粒子對應物)。在行進至幾毫米之後，正電子遇到電子並互毀，產生一對在相反方向上移動的互毀(γ)光子。此等在其到達掃描裝置中之閃爍材料時被偵測到，產生藉由光電倍增管或矽雪崩光電二極體而被偵測到的一束光。該技術取決於該對光子之同步或同時偵測。不成對地到達，亦即在幾奈秒內之光子被忽略。將所有同時性轉遞至影像處理單元，其中使用影像重構程序產生最終影像資料。

【0363】 SPECT/CT及PET/CT為SPECT及PET與電腦斷層攝影術(CT)之組合。組合此等模態之關鍵益處為改良讀取器可信度及準確度。利

用傳統PET及SPECT，自異常區域發出之有限數目個光子產生極低水平背景，使得難以在解剖學上定位該區域。添加CT有助於自解剖視角確定異常區域之位置且對其表示疾病之可能性進行分類。

【0364】 在本發明內，用於診斷本發明之疾病的方法可實現如此項技術中已知且在一定程度上構成本發明之其他實施例的上述策略中之各者及任一者。

【0365】 本發明化合物對CAIX具有高結合親和力。由於此高結合親和力，本發明化合物在用作為靶向劑及/或適合作為靶向劑及(若結合至另一部分)作為靶向部分時有效。依本文中較佳地使用，靶向劑為與目標分子相互作用之藥劑，該目標分子在本發明之情況中為該CAIX。就本發明化合物因此靶向細胞及組織而言，靶向或可靶向分別表現該CAIX之任何細胞及組織。

【0366】 在一個實施例中，化合物與碳酸酐酶IX (CAIX)，較佳與具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之人類CAIX或其同源物相互作用，其中該同源物之胺基酸序列與SEQ ID NO: 4之胺基酸序列具有至少85%之CAIX一致性。在較佳實施例中，一致性為90%、較佳95%、96%、97%、98%或99%。

【0367】 兩種核酸分子之間的一致性可如熟習此項技術者所知來測定。更特定言之，序列比較演算法可用於基於指定程式參數計算測試序列相對於參考序列之序列同源性百分比。測試序列較佳為據稱為一致的或待測試而不管與其是否一致之序列或蛋白質或多肽，且若一致，則在何種程度上與不同蛋白質或多肽一致，其中該不同蛋白質或多肽亦稱為參考序列且較佳為野生型之蛋白質或多肽，更佳為SEQ ID NO: 4之人類CAIX。

【0368】 用於比較之序列之最佳比對可例如藉由以下進行：Smith及Waterman的局部同源演算法(Smith等人, *Advances in Applied Mathematics*, **1981**, 2: 482)；Needleman及Wunsch的同源比對演算法(Needleman等人, *J Mol Biol*, **1970**, 48: 443)；Pearson及Lipman的搜尋相似性方法(Pearson等人, *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1988**, 85: 2444)；此等演算法之電腦化實施方案(Wisconsin Genetics軟體包中之GAP、BESTFIT、FASTA及TFASTA, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.)；或目視檢查。

【0369】 適用於確定序列一致性百分比之演算法的一個實例係基本局部比對搜尋工具(下文稱為「BLAST」)中所用之演算法，參見例如Altschul等人1990 (Altschul等人, *J Mol Biol*, **1990**, 215: 403)及Altschul等人1997 (Altschul等人, *Nucleic Acids Res*, **1997**, 25: 3389)。進行BLAST分析之軟體可經由國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information)公開獲得(下文稱為「NCBI」)。使用可購自NCBI之軟體，例如BLASTN (針對核苷酸序列)及BLASTP (針對胺基酸序列)來確定序列一致性中所用之預設參數描述於McGinnis等人(McGinnis等人, *Nucleic Acids Res*, **2004**, 32: W20)中。

【0370】 本發明化合物適用於對患者分層，亦即在患者群體內創建子群，提供關於患者將如何對給定藥物起反應之更詳細資訊。分層可為藉由鑑別最可能對新穎療法起反應之群體之子群來將臨床試驗自負面或中性結果轉變為具有正面結果之臨床試驗的關鍵組成部分。

【0371】 分層包括鑑別具有共有「生物」特徵之一組患者來選擇對患者之最佳管理且就風險評定、風險預防及實現最佳治療結果而言實現最

佳可能結果

【0372】 本發明化合物可用於儘可能早地評定或偵測特定疾病(其為診斷用途)、罹患疾病之風險(其為易感性/風險用途)、包括惰性對比侵襲性之疾病的演變(其為預後用途)，且本發明化合物可用於預測反應及對給定治療之毒性(其為預測用途)。

【0373】 本發明化合物亦在本發明內用於治療診斷方法中。治療診斷概念為將治療劑與對應診斷測試組合，從而可增加治療藥物之臨床用途。治療診斷劑之概念正變得愈來愈有吸引力且廣泛視為藉由幫助醫生鑑別可獲益於給定療法且因此避免不必要的治療之患者來改良藥物治療效率的關鍵。

【0374】 治療診斷概念為將治療劑與診斷測試組合，此允許醫生鑑別出自給定療法獲益最大的彼等患者。在一實施例中且依本文中較佳地使用，本發明化合物用於診斷患者，亦即鑑別及定位原發腫瘤塊以及潛在的局部及遠端癌轉移。此外，可尤其利用三維診斷模式，諸如SPECT或PET來測定腫瘤體積。僅選擇患有CAIX-陽性腫瘤塊且因此可能獲益於給定療法之彼等患者用於特定療法且因此避免不必要的治療。較佳地，此類療法為使用本發明化合物之CAIX靶向療法。在一個特定實施例中，施加化學上相同的腫瘤靶向診斷，較佳用於閃爍攝影術、PET或SPECT之成像診斷及放射線治療劑。此類化合物僅在放射性核種方面不同，且因此若藥物動力學概況不相同，則通常極其類似的。此可使用螯合劑及診斷性或治療性放射金屬實現。替代地，此可使用放射性標記之前驅體及用診斷性或治療性放射性核種進行放射性標記來實現。在一個實施例中，較佳藉助於對診斷放射性核種之輻射的定量及隨後熟習此項技術者已知之劑量測定法以及

對腫瘤中與易有副作用之器官相比的藥物濃度之預測來使用診斷成像。因此，實現對患者之真正的個別化藥物給藥療法。

【0375】 在一實施例中且依本文中較佳地使用，治療診斷方法用僅一種治療診斷活性化合物實現，諸如用發射診斷可偵測之輻射(例如正電子或 γ 射線)以及治療有效輻射(例如電子或 α 粒子)之放射性核種標記的本發明化合物。

【0376】 本發明亦涵蓋一種術中鑑別/揭示個體中表現CAIX之病變組織的方法。該方法使用本發明化合物，其中此類本發明化合物較佳包含診斷上之活性劑作為效應子。

【0377】 根據本發明之另一實施例，可採用本發明化合物(尤其在與放射性核種複合時)作為助劑或佐劑用於任何其他腫瘤治療，包括手術作為大部分經分離實體癌症的主要治療方法、涉及使用電離輻射以試圖使用呈近接療法或外部源形式之密封內部源來治癒或改善癌症之症狀的輻射療法、化學療法(諸如烷化劑、抗代謝物、蒽環黴素、植物鹼、拓撲異構酶抑制劑及其他抗腫瘤劑)、調節腫瘤細胞行為而不直接攻擊彼等細胞之激素療法、直接靶向某些類型之癌症中之分子異常的靶向劑(包括單株抗體及酪胺酸激酶抑制劑)、血管生成抑制劑、免疫療法、癌症疫苗接種、姑息治療(包括減少身體、情感、精神及心理社會壓力以改善患者生活品質之操作)及包括一系列不同的醫療保健系統、實踐及不屬於習知醫學之一部分的產品的替代治療。

【0378】 在本發明方法之一實施例中，個體為患者。在一個實施例中，患者為已診斷罹患或懷疑罹患疾病或處於罹患或患有疾病之風險下的個體，其中該疾病為依本文所描述之疾病且較佳為涉及CAIX之疾病。

【0379】 在分別實踐治療及診斷方法中採用之劑量(其中放射性核種經使用，且更特定言之，連接至本發明化合物或本發明化合物之一部分)將視例如以下而變化：待治療之特定病狀，例如腫瘤類型之已知輻射敏感性、腫瘤體積及所需療法。一般而言，基於各器官之放射性分佈及所觀測之目標吸收來計算劑量。 γ 發射複合物可投與一次或若干次以用於診斷成像。在動物中，所指示劑量範圍可為0.1 ng/kg至5 mg/kg本發明化合物，該化合物例如與1 kBq至200 MBq之 γ 發射放射性核種，包括但不限於 ^{111}In 或 ^{89}Zr 錯合。舉例而言，本發明化合物在與 γ 發射之放射性核種錯合時的所指示劑量範圍可為0.2 mg/kg至2 mg/kg，例如0.4 mg/kg至1 mg/kg，諸如約0.6 mg/kg或0.8 mg/kg。在一實施例中，本發明化合物在與 γ 發射放射性核種錯合時之所指示劑量範圍為0.1 $\mu\text{g/kg}$ 至10.0 $\mu\text{g/kg}$ ，例如0.1 $\mu\text{g/kg}$ 至5.0 $\mu\text{g/kg}$ ，例如0.1 $\mu\text{g/kg}$ 至2.0 $\mu\text{g/kg}$ ，諸如約0.5 $\mu\text{g/kg}$ 、或0.8 $\mu\text{g/kg}$ 、或1.0 $\mu\text{g/kg}$ 。本發明化合物之 α 或 β 發射複合物可在若干時間點投與，例如約每28天1次劑量，例如經1至3週或更長之時段，例如經16至32週之時段。在動物中，所指示劑量範圍可為0.1 ng/kg至5 mg/kg本發明化合物，其與例如1 kBq至200 MBq之 α 或 β 發射放射性核種，包括但不限於 ^{225}Ac 或 ^{177}Lu 錯合。舉例而言，本發明化合物在與 α 或 β 發射放射性核種錯合時之所指示劑量範圍可為0.2 mg/kg至2 mg/kg，例如0.4 mg/kg至1 mg/kg，諸如約0.6 mg/kg或0.8 mg/kg。在例如人類之較大哺乳動物中，所指示劑量範圍為0.1至100 $\mu\text{g/kg}$ ，例如0.1 $\mu\text{g/kg}$ 至10.0 $\mu\text{g/kg}$ ，例如0.1 $\mu\text{g/kg}$ 至5.0 $\mu\text{g/kg}$ ，例如約1.0 $\mu\text{g/kg}$ 、或2.0 $\mu\text{g/kg}$ 、或4.0 $\mu\text{g/kg}$ 的與例如10至400 MBq ^{111}In 或 ^{89}Zr 錯合之本發明化合物。在例如人類之較大哺乳動物中，所指示劑量範圍為0.1 ng/kg至100 $\mu\text{g/kg}$ 本發明化合物，該化合物與例如1至

100000 MBq之 α 或 β 發射放射性核種，包括但不限於 ^{225}Ac 或 ^{177}Lu 錯合。較佳地，在較大哺乳動物，例如人類中，本發明化合物在與諸如 ^{177}Lu 之 β 發射放射性核種，例如200至50000 MBq，較佳500至20000 MBq，更佳1000至15000 MBq，諸如1500至10000 MBq的 β 發射放射性核種錯合時之所指示劑量範圍為0.01 $\mu\text{g/kg}$ 至80 $\mu\text{g/kg}$ ，更佳0.1 $\mu\text{g/kg}$ 至50 $\mu\text{g/kg}$ ，諸如約1.0 $\mu\text{g/kg}$ 至35 $\mu\text{g/kg}$ 或2.0 $\mu\text{g/kg}$ 至20 $\mu\text{g/kg}$ 。在一個態樣中，在較大哺乳動物，例如人類中，由例如靜脈內投與的與1至100000 MBq之 α 或 β 發射放射性核種(包括但不限於 ^{225}Ac 或 ^{177}Lu)錯合之本發明化合物產生的有效劑量為0.01 mSv/MBq至10.0 mSv/MBq，例如0.1 mSv/MBq至1 mSv/MBq，諸如約0.1 mSv/MBq至0.5 mSv/MBq或0.2 mSv/MBq至0.3 mSv/MBq。在另一態樣中，在例如人類之較大哺乳動物中，由例如靜脈內投與的與諸如 ^{177}Lu 之 β 發射放射性核種錯合之本發明化合物產生的有效劑量通常小於5.0 mSv/MBq，更通常小於2.0 mSv/MBq，甚至更通常小於1.0 mSv/MBq，且最通常小於0.5 mSv/MBq。此外，在此態樣中，有效劑量可為0.05 mSv/MBq或更大，例如0.08 mSv/MBq或更大，例如0.1 mSv/MBq或更大。在實施例中，由例如靜脈內投與的與諸如 ^{177}Lu 之 β 發射放射性核種錯合之本發明化合物產生的有效劑量小於1.0 mSv/MBq，例如小於0.5 mSv/MBq，例如0.35 mSv/MBq，諸如約0.25 mSv/MBq。此外，在此實施例中，有效劑量可為0.1 mSv/MBq或更大，例如0.1 mSv/MBq或更大，例如0.15 mSv/MBq或更大。在另一態樣中，在較大哺乳動物，例如人類中，在例如靜脈內投與與諸如 ^{177}Lu 之 β 發射放射性核種錯合之本發明化合物之後遞送至腫瘤之輻射劑量在約4.4至約660Gy範圍內。

【0380】**5.組合物、醫藥組合物及套組**

在另一態樣中，本發明係關於一種組合物及尤其包含本發明化合物之醫藥組合物。

【0381】 本發明之醫藥組合物包含至少一種本發明化合物及視情況選用之一或多種載劑物質、賦形劑及/或佐劑。醫藥組合物可另外包含例如以下中之一或多者：水、緩衝液(諸如中性緩衝鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水)、乙醇、礦物油、植物油、二甲亞砷、碳水化合物(諸如葡萄糖、甘露糖、蔗糖或聚葡萄糖)、甘露糖醇、蛋白質、佐劑、多肽或胺基酸(諸如甘胺酸)、抗氧化劑、螯合劑(諸如EDTA)或麩胱甘肽及/或防腐劑。此外，一或多種其他活性成分可(但不必)包括於本發明之醫藥組合物中。

【0382】 本發明之醫藥組合物可經調配用於任何適當投與途徑，包括例如局部投與途徑，諸如經皮或經眼、經口、經頰、經鼻、經陰道、經直腸或非經腸投與。依本文所用，術語非經腸包括皮下、皮內、血管內(諸如靜脈內)、肌內、鞘內及腹膜內注射以及任何類似注射或輸注技術。較佳投與途徑為靜脈內投與。

【0383】 在本發明之一實施例中，包含放射性核種之本發明化合物藉由任何習知途徑，尤其靜脈內，例如以可注射溶液或懸浮液形式投與。本發明化合物亦可有利地藉由輸注投與，例如藉由30至60分鐘之輸注。

【0384】 視腫瘤部位而定，本發明化合物可儘可能接近腫瘤部位，例如藉助於導管投與。該投與可直接進入腫瘤組織或進入周圍組織或進入傳入血管。本發明化合物亦可重複劑量投與，較佳以分次劑量投與。

【0385】 根據本發明之一較佳實施例，本發明之醫藥組合物包含抑

制本發明化合物自動放射分解的穩定劑，例如自由基清除劑。適合的穩定劑包括例如血清白蛋白、抗壞血酸、視黃醇、龍膽酸或其衍生物；或胺基酸輸注溶液，諸如用於非經腸蛋白質饋入，較佳不含電解質及葡萄糖，例如市售胺基酸輸注，諸如Proteinsteryl® KE Nephro。抗壞血酸及龍膽酸為較佳的。

【0386】 本發明之醫藥組合物可包含其他添加劑，例如用於調節pH在7.2與7.4之間的試劑，例如乙酸钠或乙酸銨或 Na_2HPO_4 。較佳地，將穩定劑添加至本發明之非放射性化合物中且放射性核種(例如與放射性核種錯合)之引入係在穩定劑存在下，在室溫下或較佳在40°C至120°C之溫度下進行。錯合可適宜地在無空氣條件下，例如在 N_2 或Ar下進行。複合之後，可將其他穩定劑添加至組合物中。

【0387】 本發明化合物之分泌，尤其在效應子包含放射性核種之情況下，基本上經由腎臟發生。進一步保護腎臟免於放射性累積可藉由在注射本發明化合物之前或與本發明化合物一起，尤其在效應子為放射性核種之情況下，投與具有高含量離胺酸及/或精胺酸(例如市售胺基酸溶液，諸如Synthamin®-14或10)之胺基酸溶液來實現。腎之保護亦可藉由投與血漿擴增劑(諸如佳樂施)而非胺基酸輸注抑或除胺基酸輸注以外來實現。保護腎臟亦可藉由投與利尿劑來實現，該等利尿劑提供強迫多尿之方式提昇排尿率。此類利尿劑包括高效能環利尿劑、噻嗪、碳酸酐酶抑制劑、留鉀利尿劑、留鈣利尿劑、滲透利尿劑及低效能利尿劑。本發明之醫藥組合物可含有除本發明化合物之外的意欲用於或適用於腎臟保護，較佳為被投與本發明化合物之個體之腎臟保護的此等其他化合物中之至少一者。

【0388】 熟習此項技術者應瞭解，本文揭示本發明化合物用於各種

方法中。熟習此項技術者應進一步瞭解，本發明之組合物及本發明之醫藥組合物可同樣用於該等多種方法中。熟習此項技術者亦應瞭解，本發明之組合物及醫藥組合物揭示於本文中用於各種方法中。熟習此項技術者同等地瞭解，本發明化合物可同樣用於該等多種方法中。

【0389】 熟習此項技術者咸了解，本發明之組合物及本發明之醫藥組合物含有除本發明化合物以外的一或多種其他化合物。就本文揭示此類一或多種其他化合物作為本發明之組合物及/或本發明之醫藥組合物之一部分而言，應理解，此類一或多種其他化合物可與本發明化合物分開投與至暴露於本發明方法之個體或至本發明方法之個體。一或多種其他化合物之該投與可在投與本發明化合物之前、同時或之後進行。熟習此項技術者亦咸了解，在本發明之方法中，除本發明化合物之外，可向個體投與一或多種其他化合物。一或多種其他化合物之該投與可在投與本發明化合物之前、同時或之後進行。就本文中揭示此類一或多種其他化合物作為作為本發明方法之一部分投與而言，應理解，此類一或多種其他化合物為本發明之組合物及/或本發明之醫藥組合物之一部分。在本發明內，本發明化合物及一或多種其他化合物可含於相同或不同調配物中。在本發明內，本發明化合物及一或多種其他化合物不包含於同一調配物中，而是包含於含有包含本發明化合物之第一調配物及包含一或多種其他化合物之第二調配物的同一封裝中，其中調配物之類型可相同或可不同。

【0390】 在本發明內，本發明之組合物及/或本發明之醫藥組合物中含有超過一種類型之本發明化合物。本發明內亦使用超過一種類型之本發明化合物，較佳在本發明方法中投與。

【0391】 應承認，本發明之組合物及本發明之醫藥組合物可以習知

方式製造。

【0392】放射性藥物由於放射衰變而隨時間具有減少之放射性含量。放射性核種之物理半衰期通常對於放射性藥物診斷而言較短。在此等情況下，最終製劑必須在投與患者之前不久進行。此尤其為用於斷層攝影術之發射正電子之放射性藥物(PET放射性藥物)之情況。其通常使得使用半加工產品，諸如放射性核種產生劑、放射性前驅體及套組。

【0393】較佳地，本發明之套組除一或多種本發明化合物之外通常包含以下中之至少一者：使用說明書、最終製備物及/或品質控制、一或多種視情況選用之賦形劑、一或多種視情況選用之用於標記程序之試劑、一或多種視情況選用之具有或不具有屏蔽容器之放射性核種及一或多種視情況選用之裝置，其中裝置選自包含以下之群：標記裝置、純化裝置、分析裝置、處置裝置、放射防護裝置或投藥裝置。

【0394】被稱為「pig」的用於放射性藥品容器之一般操作及運輸的屏蔽容器呈各種組態以用於固持放射性藥品容器，諸如瓶子、小瓶、注射器等。一種形式通常包括允許出入所固持的放射性藥物容器之可移除式罩蓋。當pig罩蓋處於適當位置時，輻射暴露係可接受的。

【0395】標記裝置選自以下之群：開放反應器、閉合反應器、微流體系統、奈米反應器、卡匣、壓力容器、小瓶、可控溫反應器、混合或振盪反應器及其組合。

【0396】純化裝置較佳選自以下之群：離子交換層析管柱或裝置、尺寸排阻層析管柱或裝置、親和層析管柱或裝置、氣相或液相層析管柱或裝置、固相萃取管柱或裝置、過濾裝置、離心小瓶管柱或裝置。

【0397】分析裝置較佳選自測試(tests)或測試(test)裝置之群以確定

放射性標記化合物之特性、放射化學純度、放射性核種純度、放射性含量及比放射性。

【0398】處置裝置較佳選自由以下組成之群：用於混合、稀釋、分配、標記、注入及向個體投與放射性藥劑之裝置。

【0399】使用放射防護裝置以便在使用治療性或診斷性放射性核種時保護醫生及其他人員免於輻射。該放射防護裝置較佳選自由以下組成之群：具有選自由鋁、塑膠、木材、鉛、鐵、鉛玻璃、水、橡膠、塑膠、布組成之群的輻射吸收材料之防護障壁的裝置、確保與輻射源保持足夠距離的裝置、減少暴露於放射性核種之時間的裝置、限定放射性材料進入身體中之吸入、攝入或其他進入模式的裝置及提供此等措施之組合的裝置。

【0400】投藥裝置較佳選自注射器、屏蔽式注射器、針、泵及輸注裝置之群。注射器屏蔽罩通常為中空圓柱形結構，其容納注射器之圓柱形主體且由鉛或鎢以及使得處置器能夠檢視注射器內之注射器柱塞及液體體積之鉛玻璃窗構成。

【0401】在本發明之一實施例中，術語「在一實施例中」或「在本發明之一實施例中」係指本發明之各態樣及任何態樣，包括其任何實施例。

【0402】包括以下實例以為一般技術者實施當前揭示之標的物之代表性實施例提供指導。鑒於本發明及此項技術中之一般技術水平，一般技術者可瞭解，以下實例意欲僅為例示性的且可在不背離當前所揭示主題之範疇的情況下採用許多變化、修改及改變。以下合成描述及特定實例僅意欲用於說明目的，且不應理解為以任何方式藉由其他方法製得本發明化合物。

【0403】

7.實例

本申請案及以下實例中所使用之縮寫尤其如下：

3MeBn	意謂	間甲基苯甲基
ACN	意謂	乙腈
ADCC	意謂	抗體依賴性細胞介導之細胞毒性
ADP	意謂	二磷酸腺苷
Af3	意謂	L-3-胺基苯基丙胺酸
Ahx	意謂	6-胺基己酸
Alloc	意謂	烯丙基氧基羰基
AMC	意謂	7-胺基-4-甲基香豆素
amu	意謂	原子質量單位
ANOVA	意謂	方差分析
APAc	意謂	2-(4-(胺基)哌啶-1-基)乙酸
APC	意謂	別藻藍蛋白
Ape	意謂	5-胺基戊醇
Aph	意謂	4-胺基苯基丙胺酸
Apr	意謂	3-胺基丙醇
aq.	意謂	水溶液
AUC	意謂	曲線下面積
AUC _{tLast}	意謂	直至最後一個量測時間點的曲線下的面積
BLAST	意謂	基本局部比對搜尋工具
BLQ	意謂	低於定量限度
BSA	意謂	牛血清白蛋白
CA	意謂	碳酸酐酶
CAF	意謂	癌症相關纖維母細胞
CAI	意謂	碳酸酐酶I
CAII	意謂	碳酸酐酶II
CAIII	意謂	碳酸酐酶III
CAIV	意謂	碳酸酐酶IV
CAIX	意謂	碳酸酐酶IX
calc	意謂	計算值
CARP	意謂	碳酸酐酶相關蛋白質
CAR-T	意謂	嵌合抗原受體T
CAVA	意謂	碳酸酐酶V a
CAVB	意謂	碳酸酐酶V b
CAVI	意謂	碳酸酐酶VI
CAVII	意謂	碳酸酐酶VII
CAVIII	意謂	碳酸酐酶VIII
CAX	意謂	碳酸酐酶X
CAXII	意謂	碳酸酐酶XII

CAXIII	意謂	碳酸酐酶XIII
CAXIV	意謂	碳酸酐酶XIV
ccRCC	意謂	透明細胞腎細胞癌
CGH	意謂	比較基因體雜交
CHO	意謂	中國倉鼠卵巢細胞株
CL	意謂	清除
CM	意謂	ChemMatrix™
CNP	意謂	C型利尿鈉肽
CNS	意謂	中樞神經系統
Cpsu	意謂	3-羧基丙烷磺醯胺
CRC	意謂	大腸直腸癌
CT	意謂	電腦斷層攝影術
Cy5	意謂	花青素-5
DAD	意謂	二級體陣列偵測器
Dap	意謂	二胺基丙酸
DCM	意謂	二氯甲烷
Dde	意謂	N-(1-(4,4-二甲基-2,6-二側氧基環亞己基)乙基)
DEG	意謂	二甲基丙烯酸二甘醇
DEPBT	意謂	(3-(二乙氧基磷醯基氧基)-1,2,3-苯并三吡-4(3H)-酮)
DIC	意謂	N,N'-二異丙基碳化二亞胺
DICOM	意謂	醫學數位成像與通信
DIPEA	意謂	二異丙基乙基胺
DMF	意謂	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	意謂	二甲亞砷
DNA	意謂	去氧核糖核酸
DOTA	意謂	1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸
DOTA(tBu)3-OH	意謂	三-三級丁基-1,4,7,10-四氮雜環-十二烷-1,4,7,10-四乙酸酯
dPBS	意謂	達爾伯克氏(Dulbecco's)磷酸鹽緩衝生理鹽水
DTPA	意謂	二仲乙三胺五乙酸酯
e.g.	意謂	例如(exempli gratia)
EC	意謂	電子捕獲
EC ₅₀	意謂	半最大興奮性濃度
ECACC	意謂	歐洲認證細胞培養物保藏中心
ECG	意謂	心電圖
EDC	意謂	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺
EDT	意謂	1,2-乙烷二硫醇
EDTA	意謂	乙二胺四乙酸
ELISA	意謂	酶聯免疫吸附分析
EMEM	意謂	伊格爾最低必需培養基(Eagle's minimum essential medium)
eq.	意謂	當量
ESI	意謂	電噴霧電離
Et ₂ O	意謂	二乙基醚

EtOAc	意謂	乙基乙酸酯
EtOH	意謂	乙醇
FACS	意謂	螢光激活細胞分選
Fc	意謂	(抗體之)片段可結晶區域
FCS	意謂	胎牛血清
FFPE	意謂	福爾馬林固定的石蠟包埋
FITC	意謂	5(6)-螢光素異硫氰酸酯
Fmoc	意謂	9-芴基甲氧基羰基
FOB	意謂	功能性觀測試驗組合
FRET	意謂	螢光共振能量轉移
Gab	意謂	γ -胺基丁酸
GABA	意謂	γ -胺基丁酸
GBq	意謂	千兆貝克(gigabecquerel)
GLP	意謂	良好實驗室規範
GMP	意謂	良好製造規範
h	意謂	小時
HATU	意謂	O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄六氟磷酸鹽
hCAIX	意謂	人類碳酸酐酶IX
HEPES	意謂	4-(2-羥基乙基)-1-哌咍乙烷磺酸
HFIP	意謂	六氟-2-異丙醇
HIF-1 α	意謂	低氧誘導因子1 α
HOAc	意謂	乙酸
HOAt	意謂	1-羥基-7-氮雜苯并三唑
HPLC	意謂	高效液相層析
i.e.	意謂	亦即(id est)
IC50	意謂	半最大抑制濃度
ICRP	意謂	國際輻射防護委員會
ID	意謂	注射劑量
ID/g	意謂	每公克注射劑量
IDBS	意謂	ID商業解決方案
IHC	意謂	免疫組織化學
i.m.	意謂	肌肉
IS	意謂	異構過渡
IT	意謂	異構過渡
i.v.	意謂	靜脈內
IUPAC	意謂	國際純粹與應用化學聯合會
K _D	意謂	解離常數
kDa	意謂	千道爾頓(kilo Dalton)
K _i	意謂	抑制常數
k _{off}	意謂	解離速率
k _{on}	意謂	締合速率
kVp	意謂	千伏峰值
LC-HRMS	意謂	液相層析偶聯高解析度質譜分析
LC-MS	意謂	高效液相層析偶聯質譜分析

LC/TOF-MS	意謂	液相層析飛行時間質譜分析
LDH	意謂	乳酸去氫酶
LiOH	意謂	氫氧化鋰
M	意謂	每公升莫耳濃度或莫耳
m/z	意謂	質量除以電荷
mAb	意謂	單株抗體
max.	意謂	最大值
MBq	意謂	百萬貝克(megabecquerel)
MeOH	意謂	甲醇
MeV	意謂	兆電子伏特
min	意謂	分鐘
MIP	意謂	最大強度投影
MIRD	意謂	醫用內照射劑量
MLPA	意謂	多重連接依賴性探針擴增
MMAE	意謂	單甲基澳瑞他汀(auristatin) E
MMP	意謂	基質金屬蛋白酶
mRNA	意謂	信使核糖核酸
MS	意謂	質譜分析
MTBE	意謂	甲基-三級丁基醚
Mtt	意謂	甲基三苯甲基
MW	意謂	分子量
n.a.	意謂	不適用
n.d.	意謂	未測定
Na2SO4	意謂	硫酸鈉
NaCl	意謂	氯化鈉
NaHCO3	意謂	碳酸氫鈉
NCA	意謂	非分室
NCBI	意謂	國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information)
NEP	意謂	中性內肽酶
NHS	意謂	N-羥基丁二醯亞胺
Nlys	意謂	4-胺基丁基-甘胺酸
NMM	意謂	4-甲基嗎啉
NMP	意謂	1-甲基-2-吡咯啉酮
NOAEL	意謂	未觀測到不良影響水平
NOS	意謂	未另列出
O2Oc	意謂	3,6-二氧雜辛酸
O2PhiPr	意謂	2-苯基異丙基
Oic	意謂	L-八氫吡啶-2-羧酸(carbonsäure)
OLINDA	意謂	器官水平內劑量評定/指數建模
p.a.	意謂	用於分析目的(質量等級)
PARP	意謂	聚ADP核糖聚合酶
Pbf	意謂	2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-磺醯基
PBS	意謂	磷酸鹽緩衝鹽水

PBST	意謂	含有Tween的磷酸鹽緩衝鹽水
PCR	意謂	聚合酶鏈反應
PDAC	意謂	胰管腺癌
PE	意謂	聚乙烯
pEC ₅₀	意謂	EC ₅₀ 值轉化為莫耳濃度時之負十進制對數
PET	意謂	正電子發射斷層攝影術
pIC ₅₀	意謂	IC ₅₀ 值轉化為莫耳濃度時之負十進制對數
PK	意謂	藥物動力學
pK _D	意謂	解離常數轉化為莫耳濃度時之負十進制對數
POP	意謂	脯胺醯基寡肽酶
PREP	意謂	脯胺醯基內肽酶
prep.	意謂	製備型
PS	意謂	聚苯乙烯
QC	意謂	品質控制
Q-RT-PCR	意謂	定量即時聚合酶鏈反應
Q-TOF	意謂	四級桿-飛行時間(quadrupole time-of-flight)
QW	意謂	每週一次
RCC	意謂	腎細胞癌
RCP	意謂	放射化學純度
RFU	意謂	相對螢光單位
RLB	意謂	放射性配位體結合分析
RNA	意謂	核糖核酸
RP	意謂	逆相
RRID	意謂	研究資源識別符
RT	意謂	室溫
R _t	意謂	滯留時間
RU	意謂	共振單位
SaPr	意謂	3-胺磺醯基丙酸
sat.	意謂	飽和
SCCNC	意謂	頭頸部鱗狀細胞癌
scFv	意謂	單鏈可變片段
SCK	意謂	單循環動力學
SD	意謂	標準偏差
sec	意謂	秒
SEM	意謂	平均值標準誤差
SF	意謂	自發分裂
SPECT	意謂	單光子發射電腦斷層攝影術
SPPS	意謂	固相肽合成
SPR	意謂	表面電漿子共振
Sq. NSCLC	意謂	鱗狀非小細胞肺癌
tBu	意謂	三級丁基
TFA	意謂	三氟乙酸酯或三氟乙酸
TG	意謂	TentaGel
TIPS	意謂	三異丙基矽烷

TK	意謂	毒物動力學
TLC	意謂	薄層層析
TMA	意謂	組織微陣列
TME	意謂	腫瘤微環境
TNBC	意謂	三陰性乳癌
UHPLC	意謂	超高效液相層析
UV	意謂	紫外線
VGT	意謂	垂直基因轉移
VHL	意謂	逢希伯-林道(von Hippel-Lindau)
Vss	意謂	穩態下之分佈體積
WBC	意謂	白血球

【0404】

實例1：材料及方法

材料及方法以及一般方法藉由以下實例進一步說明。

【0405】 溶劑：

溶劑不經進一步純化即按指定品質使用。乙腈(超梯度，HPLC，VWR-出於分析目的；PrepSolv，Merck-出於製備目的)；二氯甲烷(合成，Roth)；乙酸乙酯(合成級，Roth)；N,N二甲基甲醯胺(肽合成級，Biosolve)；1-甲基-2-吡咯啉酮(肽級，IRIS BioTech)；1,4-二噁烷(特純，Roth)；甲醇(p. a.,Merck)。

【0406】 水：Milli-Q Plus，Millipore，去礦化。

【0407】 化學物質：

化學物質係根據文獻程序或以類似於文獻程序之方式合成，或自以下購得：Sigma-Aldrich-Merck (Deisenhofen, Germany)、Bachem (Bubendorf, Switzerland)、VWR (Darmstadt, Germany)、Novabiochem (Merck Group, Darmstadt, Germany)、Acros Organics (Fisher Scientific GmbH分銷公司, Schwerte, Germany)、Iris Biotech (Marktredwitz, Germany)、Amatek Chemical (Jiangsu, China)、Roth (Karlsruhe,

Deutschland)、Molecular Devices (Chicago, USA)、Biochrom (Berlin, Germany)、Peptech (Cambridge, MA, USA)、Synthetech (Albany, OR, USA)、Pharmacore (High Point, NC, USA)、PCAS Biomatrix Inc (Saint-Jean-sur-Richelieu, Quebec, Canada)、Alfa Aesar (Karlsruhe, Germany)、Tianjin Nankai Hecheng S&T Co., Ltd (Tianjin, China)、CheMatech (Dijon, France)及Anaspec (San Jose, CA, USA)或其他公司，且以指定品質不經進一步純化即使用。

【0408】 HPLC/MS分析：

藉由針對所有層析圖使用2個階段梯度(在12分鐘內5-65% B，繼之在0.5分鐘內65-90%，A：0.1% TFA/水及B：0.1% TFA/ACN)注射5 μ l樣品溶液，進行HPLC/MS分析。RP管柱係來自Agilent (Type Poroshell 120，2.7 μ m，EC-C18，50 $\times$ 3.00 mm，流速0.8 ml，HPLC，在室溫下)；質譜儀：Agilent 6230 LC/TOF-MS，ESI電離。MassHunter定性分析B.07.00 SP2用作軟體。UV偵測在 λ =230 nm下進行。滯留時間(R_t)指示於十進制系統中(例如1.9分鐘=1分鐘54秒)且指代UV光譜儀中之偵測。對於所觀測之化合物質量之評估，使用『藉由公式發現化合物』-特徵。具體言之，個別『中性化合物質量(以道爾頓為單位)』值及對應同位素分佈模式用於確認化合物身分。質譜儀之準確度為大致 ± 5 ppm。

【0409】 製備型HPLC：

製備型HPLC分離用作為固定相之反相管柱(Kinetex 5 μ XB-C18 100 Å，150 $\times$ 30 mm Phenomenex或RLRP-S 8 μ ，100 Å，150 $\times$ 25 mm)進行。至於移動相，使用0.1% TFA/水(A)及0.1% TFA/ACN (B)，其以線性二元梯度混合。梯度描述為：「在30分鐘內10%至40% B」，其意謂在30分鐘內運行

10% B (及相對應地90% A)至40% B (及相對應地60% A)之線性梯度。流動速率在30至50 ml/min範圍內。用於純化本發明化合物之典型梯度以5-25% B開始且在30分鐘後以35-50% B結束，且結束時與開始時B百分比之間的差值為至少10%。常用梯度為「在30分鐘內15%至40% B」。

【0410】 自動化/半自動化固相合成之通用程序：

【0411】 在Tetras肽合成器(Advanced ChemTech)上以50 μmol 及100 μmol 尺度進行肽及聚醯胺之自動化固相。在配備有玻璃料(材料PE，Roland Vetter Laborbedarf OHG, Ammerbuch, Germany)之塑膠注射器中進行手動步驟。除非另外說明，否則所描述之方案中之試劑之量對應於100 μmol 尺度。

【0412】 固相合成在聚苯乙烯(與1,4-二乙烯苯(PS)或二(乙二醇)二甲基丙烯酸酯(DEG)交聯)、ChemMatrix (CM)或TentaGel (TG)樹脂上進行。樹脂連接子為三苯甲基、wang及rink醯胺。

【0413】 樹脂負載：

在三苯甲基連接子之情況下，如下進行第一建構嵌段之連接(樹脂負載)。樹脂(聚苯乙烯(PS)三苯甲基氯化物，初始負載：1.8 mmol/g)在DCM (5 ml)中膨脹30分鐘且隨後用DCM (3 ml，1分鐘)洗滌。隨後樹脂用對應建構嵌段(0.5 mmol，5當量)及DIPEA (350 μl ，3.5 mmol，35當量)於DCM (4 ml)中之混合物處理1小時。之後，用甲醇(5 ml，5分鐘)及DMF (3 ml，2×1分鐘)洗滌樹脂。

【0414】 在Wang連接子之情況下，採用預負載樹脂(聚苯乙烯(PS)及TentaGel (TG))。

【0415】 在rink醯胺連接子之情況下，用與如下所述之鏈組裝相同

之程序進行第一殘基樹脂(CM, DEG)之連接。

【0416】 *Alloc*/烯丙基脫保護：

在DMF中膨脹之後，用DMF及DCM洗滌樹脂。藉由使氮氣流穿過攪拌溶劑來將DCM去氧。無氧溶劑用於洗滌樹脂三次。接著向樹脂中添加2 ml 2 M的巴比妥酸於無氧DCM中之溶液及1 ml 25 μ M的肆(三苯基膦)鈀(0)於無氧DCM中之溶液。攪動樹脂1小時，且隨後用DCM、MeOH、DMF、5% DIPEA/DMF、5%二硫代胺基甲酸酯/DMF、DMF及DCM洗滌(各洗滌步驟用3 ml進行1分鐘，重複3次)。

【0417】 *Fmoc*-脫保護：

【0418】 在DMF中腫脹之後，樹脂用DMF洗滌且接著用哌啶/DMF (1:4，3 ml，2及20分鐘)處理且隨後用DMF (3 ml，5 $\times$ 1分鐘)洗滌。

【0419】 *Dde*-脫保護：

在DMF中腫脹之後，樹脂用DMF洗滌且接著用肼-水合物/DMF (2/98，3 ml 2 $\times$ 10分鐘)處理，且隨後用DMF (3 ml，5 $\times$ 1分鐘)洗滌。

【0420】 *Mtt*-脫保護：

在DCM中膨脹之後，樹脂用DCM洗滌且接著用HFIP/DCM (7/3，4-6 ml，4小時)處理且隨後用DCM (3 ml，3 $\times$ 1分鐘)、DMF (3 ml，3 $\times$ 1 ml)及DIPEA (0.9 M於DMF中，3 ml，1分鐘)洗滌。

【0421】 *Mtt/O2PhiPr*-脫保護：

在DCM中膨脹之後，樹脂用DCM洗滌且接著用5% TFA、5% TIPS/DCM (4-6 mL，5 $\times$ 5分鐘)處理，且隨後用DCM (3 ml，3 $\times$ 1分鐘)、DMF (3 ml，3 $\times$ 1 ml)及DIPEA (0.9 M於DMF中，3 ml，1分鐘)洗滌。

【0422】 固相上硝基之還原：

在DMF中膨脹之後，樹脂用DMF洗滌且接著用 $\text{SnCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ 於DMF中之1 M溶液(每100 μmol 樹脂3 mL，0.68 g $\text{SnCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ 於3 mL DMF中)處理隔夜。然後，樹脂用DMF充分洗滌。

【0423】 試劑之溶液：

建構嵌段(0.3 M於DMF或NMP中)、DIPEA (0.9 M於DMF中)、HATU (0.4 M於DMF中)、乙酸酐(0.75 M於DMF中)

【0424】 偶合：建構嵌段/胺基酸之偶合(鏈組裝)：

除非另外說明，否則如下進行建構嵌段之偶合：在隨後添加對應建構嵌段溶液(1.7 mL，5當量)、DIPEA溶液(1.15 mL，10當量)及HATU溶液(1.25 mL，5當量)之後，震盪樹脂45分鐘。必要時，用DMF (3 mL，1分鐘)洗滌樹脂且重複偶合步驟。

【0425】 偶合：DOTA(*t*Bu)₃-OH之偶合：

將DOTA(*t*Bu)₃-OH (相比於初始樹脂負載為5當量，例如對於50 μmol 樹脂143.3 mg，250 μmol)溶解於HATU於DMF中之0.4 M溶液中(例如對於50 μmol 樹脂0.6 mL)及DIPEA於DMF中之0.9 M溶液中(例如對於50 μmol 樹脂0.65 mL)。使混合物靜置1分鐘用於預活化之後，將其添加至樹脂中。一小時後，添加DIC於DMF中之3.2 M溶液(例如對於50 μmol 樹脂0.2 mL)且繼續再輕微攪拌樹脂一小時。之後，用DMF洗滌樹脂。

【0426】 末端乙醯化：

在添加DIPEA溶液(1.75 mL，16當量)及乙酸酐溶液(1.75 mL，13當量)之後，將樹脂震盪10分鐘。之後，用DMF (3 mL，6×1分鐘)洗滌樹脂。

【0427】 裂解方法A：受保護片段自三苯甲基樹脂之裂解：

在完成序列組裝之後，樹脂最後用DCM (3 ml, 4×1分鐘)洗滌且接著在真空中乾燥。隨後樹脂用HFIP/DCM (7/1, 4 ml, 4小時)處理且所收集之溶液蒸發至乾。殘餘物經製備型HPLC純化或未經進一步純化即使用。

【0428】 裂解方法B：無保護片段之裂解(完全樹脂裂解)：

在完成序列組裝之後，樹脂最後用DCM (3 ml, 4×1分鐘)洗滌，在真空中乾燥隔夜且用TFA、EDT、水及TIPS (94/2.5/2.5/1)處理2小時(除非另外說明)。之後，將裂解溶液傾入MTBE及環己烷之冷凍混合物中(1/1，相比於裂解溶液之體積，10倍過量)，在4°C下離心5分鐘且收集沈澱且在真空中乾燥。殘餘物在純化或進一步修飾之前自水/乙腈凍乾。

【0429】 裂解方法C：溶液中肽之保護基之裂解

將受保護/部分地受保護之化合物溶解於TFA、水及TIPS (95/2.5/2.5)中2小時(除非另外說明)。之後，將裂解溶液傾入MTBE及環己烷之冷凍混合物中(1/1，相比於裂解溶液之體積，10倍過量)，在4°C下離心5分鐘且收集沈澱且在真空中乾燥。殘餘物在純化或進一步修飾之前自水/乙腈凍乾。

【0430】 環化方法：二溴二甲苯環化

將粗肽物質溶解於碳酸氫銨溶液(50 mM, pH=8.5)及乙腈之1:1混合物中。向所得混合物中添加 α,α' -二溴-間二甲苯於乙腈中之溶液。在藉由分析LC-MS判定之環化反應完成後，添加TFA且使反應溶液經受凍乾。反應中所用溶劑之體積、 α,α' -二溴-間二甲苯的量及TFA之體積視用於合成線性肽前驅體之樹脂的量而定-每50 μmol 最初使用的60 mL溶劑混合物，使用14.5 mg (55 μmol) α,α' -二溴-間二甲苯及50 μL TFA。

【0431】 更相關的Fmoc-固相-肽合成方法詳細描述於「Fmoc Solid

Phase Peptide Synthesis」編輯W. Chan, P. White, Oxford University Press, USA, 2000中。適當時，使用MestreNova版本12 Mnova IUPAC Name外掛程式(Mestrelab Research, S.L.)或AutoNom版本2.2 (Beilstein Informationssysteme Copyright© 1988-1998, Beilstein Institut für Literatur der Organischen Chemie licensed to Beilstein Chemiedaten and Software GmbH)命名化合物。

【0432】 用於自包含未錯合螯合劑之對應肽製備包含螯合劑過渡金屬錯合物之肽的通用程序：

包含未錯合螯合劑的0.1 mM肽溶液於

- 0.4 M乙酸鈉，pH=5 (緩衝液A) (在In(III)、Lu(III)或Ga(III)錯合物之情況下)中或

- 0.1 M乙酸銨，pH=8 (緩衝液B) (在Eu(III)錯合物之情況下)中

用溶液對應金屬鹽於水中之0.1 mM溶液稀釋，其中將肽與金屬之莫耳比調節至1:3。攪拌溶液

- 在50℃下進行20分鐘(在本文中亦稱為條件A) (在In(III)、Lu(III)或Ga(III)錯合物之情況下)或

- 在室溫下隔夜(在本文中亦稱為條件B) (在Eu(III)錯合物之情況下)。

【0433】 隨後將溶液施加至

- HPLC純化(在本文中亦稱為純化A)或
- 固相萃取(在本文中亦稱為純化B)。

【0434】 在任一情況下，含有純產物之(HPLC純化或固相萃取)溶離份經合併且冷凍乾燥。

【0435】 化合物之製備：

例示性本發明化合物之製備提供於以下實例中。除非另外規定，否則所有起始材料及試劑均屬於標準商品級且未經進一步純化即使用，或易於藉由常規方法由此類材料製備。熟習有機合成技術者將根據本發明了解到起始物質及反應條件可依據常規而變化，包括併入用於產生本發明所涵蓋之化合物的明顯及熟知之額外步驟。

【0436】

實例2：Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-Ape-NH-DOTA (3BP-3434)之合成

如『自動化/半自動化固相合成之通用程序』中所描述，使50 μmol 三苯甲基PS樹脂負載1,5-二胺基戊烷。其後，組裝肽之線性序列(Ac-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys-Ape-NH₂)。將樹脂充分洗滌且對其進行『裂解方法B』方案。對凍乾剩餘部分進行『環化方法：二溴二甲苯環化』。然後進行HPLC純化(在30分鐘內25%至50% B-Kinetex)，產生12.45 mg (7.1 μmol ，13.3%)純環狀中間物肽Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-Ape-NH₂。將後者溶解於DMSO (0.6 mL)中，且藉由添加DIPEA (5 μL)中和溶液。隨後添加DOTA-NHS 8.2 mg (10.1 μmol) (六氟磷酸鹽，TFA鹽)且藉由添加DIPEA (12 μL)將pH值調節至約8。反應完成後，藉由製備型HPLC (在30分鐘內20%至45% B-Kinetex)自溶液分離產物，產生12.65 mg純標題化合物(6.7%)。HPLC：R_t = 7.1分鐘。LC/TOF-MS：精確質量2098.957 (計算值2098.953)。C₁₀₀H₁₃₈N₂₀O₂₆S₂ (MW = 2100.420)。

【0437】

實例3：Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-O₂Oc-Lys(DOTA)-NH₂ (3BP-3474)之合成

根據『自動化/半自動化固相合成之通用程序』在Rink醯胺樹脂上以 50 μmol 尺度組裝肽之序列(Ac-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys-O₂Oc-Lys(Mtt)-NH₂)。隨後接著進行『自動化/半自動化固相合成之通用程序』中所描述之『Mtt脫保護』及『偶合：DOTA(*t*Bu)₃-OH之偶合』以釋放C端離胺酸殘基之ε-胺基官能基且將DOTA螯合劑安裝在肽樹脂之該離胺酸殘基位置上。將樹脂充分洗滌且對其進行『裂解方法B』方案。對凍乾剩餘部分(直鏈分支鏈肽Ac-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys-O₂Oc-Lys(DOTA)-NH₂)進行『環化方法：二溴二甲苯環化』。凍乾之後獲得的剩餘部分藉由製備型HPLC (在30分鐘內 20% 至 45% B-Kinetex) 純化，產生 24.15 mg 純標題化合物(11.1%)。HPLC：R_t = 6.8分鐘。LC/TOF-MS：精確質量2287.037 (計算值2287.033)。C₁₀₇H₁₅₀N₂₂O₃₀S₂ (MW = 2288.602)。

【0438】

實例4：Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-DOTA)-Cys]-NH₂ (3BP-3478)之合成

根據『自動化/半自動化固相合成之通用程序』在Rink醯胺樹脂上以 50 μmol 尺度組裝肽之序列(Ac-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(OAll)-Cys-NH₂)。麩胺酸側鏈上之烯丙基保護基藉由執行『Alloc/烯丙基脫保護』來移除。在釋放之羧酸部分已藉由添加Oxyma (35.7 mg, 250 μmol)、DIC (38.7 μL, 250 μmol)及DIPEA (51.4 μL, 300 μmol)轉化為Oxyma活性酯之後，添加N-1-Fmoc-1,3-二胺基丙烷(HCl鹽)

(83.25 mg, 250 μ mol)且在50°C下攪拌樹脂1小時。添加另一部分DIC且將樹脂在50°C下再攪拌30分鐘。移除Fmoc基團且藉由執行『自動化/半自動化固相合成之通用程序』中所描述之『*偶合：DOTA(tBu)₃-OH之偶合*』安置DOTA螯合劑。將樹脂充分洗滌且對其進行『*裂解方法B*』方案。對凍乾剩餘部分進行『*環化方法：二溴二甲苯環化*』。凍乾之後獲得的剩餘部分藉由製備型HPLC (在30分鐘內20%至45% B-Kinetex)純化，產生11.84 mg純標題化合物(5.8%)。HPLC： R_t = 7.0分鐘。LC/TOF-MS：精確質量2127.951 (計算值2127.943)。C₁₀₀H₁₃₇N₂₁O₂₇S₂ (MW = 2129.418)。

【0439】

實例5：Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nlys(DOTA)-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH₂ (3BP-3562)之合成

根據『自動化/半自動化固相合成之通用程序』在Rink醯胺樹脂上以50 μ mol尺度組裝肽之序列(Ac-Val-Tyr-Cys-Glu-Nlys-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys-NH₂)。將樹脂充分洗滌且對其進行『*裂解方法B*』方案。對凍乾剩餘部分進行『*環化方法：二溴二甲苯環化*』。然後進行HPLC純化 (在30分鐘內20%至45% B-Kinetex)，得到43.13 mg (26 μ mol, 52.0%)純環狀中間物肽Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Nlys-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH₂。將後者溶解於DMSO (0.9 mL)中，且藉由添加DIPEA (9 μ L)中和溶液。隨後添加DOTA-NHS 23.7 mg (31.2 μ mol) (六氟磷酸鹽，TFA鹽)且藉由添加DIPEA (18 μ L)將pH值調節至約8。反應完成後，藉由製備型HPLC (在30分鐘內20%至45% B-Kinetex)自溶液分離產物，產生32.31 mg純標題化合物(17.5%)。HPLC： R_t = 7.0分鐘。LC/TOF-MS：精確質量2044.910 (計算值2044.906)。C₉₆H₁₃₂N₂₀O₂₆S₂ (MW = 2288.602)。

【0440】

實 例6：DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-3583)之合成

根據『自動化/半自動化固相合成之通用程序』在Rink醯胺樹脂上以 50 μmol 尺度組裝肽之序列(DOTA-APAc-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH₂)。N端DOTA依通用程序部分(『偶合：DOTA(*t*Bu)₃-OH之偶合』)中所述偶合。在進行『裂解方法B』之步驟之後，對凍乾粗肽殘基進行『環化方法：二溴二甲苯環化』。凍乾之後獲得的剩餘部分藉由製備型HPLC (在30分鐘內20%至45% B-Kinetex)純化，產生 23.0 mg 純標題化合物(11.4%)。HPLC：Rt = 6.8分鐘。LC/TOF-MS：精確質量2127.951 (計算值2127.943)。C₁₀₀H₁₃₇N₂₁O₂₇S₂ (MW = 2129.418)。

【0441】

實 例7：DOTA-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-3934)之合成

根據『自動化/半自動化固相合成之通用程序』在Rink醯胺樹脂上以 100 μmol 尺度組裝肽之序列(DOTA-Tyr-Cys-Glu-pro-Lys(Alloc)-Trp-Leu-Glu(OAll)-Trp-Ser-Cys-NH₂)。N端DOTA依通用程序部分(『偶合：DOTA(*t*Bu)₃-OH之偶合』)中所述偶合。離胺酸側鏈上之烯丙基氧羰基保護基(Alloc)及麩胺酸側鏈上之烯丙基保護基藉由執行『通用程序』部分中所描述之『Alloc/烯丙基脫保護』同時移除。釋放之胺基及羧酸官能基藉由如下形成醯胺官能基來在分子內連接於樹脂上：在添加Oxyma (28.4 mg, 200 μmol)及DIC (31 μL, 200 μmol)之後，輕微攪拌樹脂隔夜。將

樹脂充分洗滌且對其進行『裂解方法B』方案。使凍乾之後獲得之粗中間物巨內醯胺(DOTA-Tyr-Cys-Glu-pro-{Lys-Trp-Leu-Glu}-Trp-Ser-Cys-NH₂)經歷『環化方法：二溴二甲苯環化』。在凍乾之後，藉由製備型HPLC (在30分鐘內20%至45% B-Kinetex)純化產物，產生12.20 mg純標題化合物(12.2%)。HPLC：R_t = 6.6分鐘。LC/TOF-MS：精確質量1911.835 (計算值1911.832)。C₉₁H₁₂₁N₁₉O₂₃S₂ (MW = 1913.184)。

【0442】

實例8：DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(AGLU)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4120)之合成

根據『自動化/半自動化固相合成之通用程序』在Rink醯胺樹脂上以100 μmol尺度組裝肽之序列(DOTA-APAc-Val-Tyr-Cys(Mmt)-Glu-pro-Glu(OAll)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys(Mmt)-NH₂)。N端DOTA依通用程序部分(『偶合：DOTA(*t*Bu)₃-OH之偶合』)中所述偶合。麩胺酸上之烯丙基保護基藉由執行『Alloc/烯丙基脫保護』來移除。將Aglu如下偶合至酸：將AGLU建構嵌段(98 mg, 375 μmol, 3.75當量)、Oxyma (53 mg, 375 μmol, 3.75當量)及DIC (58 μl, 375 μmol, 3.75當量)於1.7 mL DMF中之混合物添加至樹脂中，且將混合物在50℃下輕微攪拌90分鐘，隨後再次添加相同量之DIC。在50℃下持續攪動90分鐘。將樹脂充分洗滌且對其進行『裂解方法B』方案。對凍乾剩餘部分進行『環化方法：二溴二甲苯環化』。凍乾之後獲得的剩餘部分藉由製備型HPLC (在30分鐘內25%至45% B-Kinetex)純化，產生6.64 mg純標題化合物(2.88%)。HPLC：R_t = 6.612分鐘。LC/TOF-MS：精確質量2305.0497 (計算值2305.0435)。C₁₀₇H₁₅₂N₂₂O₃₁S₂ (MW = 2306.617)。

【0443】

實 例9：DOTA-APAc-Val-{Asp-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH₂ (3BP-4174)之合成

根據『自動化/半自動化固相合成之通用程序』在Rink醯胺樹脂上以100 μmol尺度組裝肽之序列(DOTA-APAc-Val-Asp(O₂PhiPr)-Cys(StBu)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap(Mtt)-Cys(StBu)-NH₂)。N端DOTA依通用程序部分(『偶合：*DOTA(tBu)₃-OH*之偶合』)中所述偶合。藉由執行『通用程序』部分中所述之『*Mtt/O₂PhiPr*-脫保護』同時移除天冬胺酸側鏈上之2-苯基-異丙基(O₂PhiPr)及二胺基丙酸(Dap)側鏈上之甲基三苯甲基(Mtt)。釋放之胺基及羧酸官能基如下偶合於樹脂上形成醯胺：在添加Oxyma (28.4 mg, 200 μmol)及DIC (31 μL, 200 μmol)之後，輕微攪拌樹脂隔夜。藉由用DMF、水、DIPEA及1,4-二硫基-DL-蘇糖醇(DTT) (3 mL, 9:1:0.2:1)之溶液隔夜處理樹脂，自StBu保護基釋放半胱胺酸側鏈。將樹脂充分洗滌且對其進行『裂解方法B』方案。對在凍乾之後獲得之粗中間物內醯胺(DOTA-APAc-Val-{Asp-Cys-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap}-Cys-NH₂)進行『環化方法：二溴二甲苯環化』。在凍乾之後，藉由製備型HPLC (在30分鐘內20%至45% B-Kinetex)純化產物，產生3.82 mg純標題化合物(2.3%)。HPLC：R_t = 7.6分鐘。LC/TOF-MS：精確質量2060.9182 (計算值2060.912)。C₉₅H₁₃₂N₂₂O₂₆S₂ (MW = 2062.332)。

【0444】

實 例10：DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Glu(NHMe₂Nph)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4215)之合成

根據『自動化/半自動化固相合成之通用程序』在Rink醯胺樹脂上以

50 μmol 尺度組裝肽之序列(DOTA-APAc-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Glu(OAll)-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH₂)。N端DOTA依通用程序部分(『偶合：*DOTA(tBu)₃-OH*之偶合』)中所述偶合。麩胺酸側鏈上之烯丙基保護基藉由執行『*Alloc/烯丙基脫保護*』來移除。在釋放之羧酸部分已藉由添加Oxyma (35.7 mg, 250 μmol)、DIC (38.7 μL , 250 μmol)及DIPEA (51.4 μL , 300 μmol)轉化為Oxyma活性酯之後，添加1-(萘-2-基)甲胺 (39.25 mg, 250 μmol)且在50°C下攪拌樹脂1小時。添加另一部分DIC且將樹脂在50°C下再攪拌30分鐘。將樹脂充分洗滌且對其進行『裂解方法B』方案。對凍乾剩餘部分進行『環化方法：二溴二甲苯環化』。凍乾之後獲得的剩餘部分藉由製備型HPLC (在30分鐘內25%至50% B-Kinetex)純化，產生21.88 mg純標題化合物(10.1%)。HPLC： R_t = 7.9分鐘。LC/TOF-MS：精確質量2281.053 (計算值2281.038)。C₁₁₂H₁₄₈N₂₂O₂₆S₂ (MW = 2282.642)。

【0445】

實 例11：DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-Succinyl)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4237)之合成

根據『自動化/半自動化固相合成之通用程序』在Rink醯胺樹脂上以50 μmol 尺度組裝肽之序列(DOTA-APAc-Val-Tyr-Cys-Glu-pro-Asp-Nf3-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH₂)。N端DOTA依通用程序部分(『偶合：*DOTA(tBu)₃-OH*之偶合』)中所述偶合。藉由執行『自動化/半自動化固相合成之通用程序』部分中所描述之『固相上硝基之還原』程序將Nf3建構嵌段之硝基部分轉化為胺基官能基(Af3)。所得胺基官能基藉由丁二酸單-三級丁酯偶合而醯化。將樹脂充分洗滌且對其進行『裂解方法B』方案。

對凍乾剩餘部分進行『環化方法：二溴二甲苯環化』。凍乾之後獲得的剩餘部分藉由製備型HPLC (在30分鐘內25%至45% B-Kinetex)純化，產生14.04 mg純標題化合物(6.7%)。HPLC：R_t = 6.2分鐘。LC/TOF-MS：精確質量2203.967 (計算值2203.959)。C₁₀₂H₁₄₁N₂₁O₃₀S₂ (MW = 2205.47)。

【0446】

實例12：DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4452)之合成

根據『自動化/半自動化固相合成之通用程序』在Rink醯胺樹脂上以50 μmol尺度組裝肽之序列(DOTA-PPAc-Gln-Cys-Glu-pro-Asp-Nf3-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH₂)。N端DOTA依通用程序部分(『偶合：DOTA(*t*Bu)₃-OH之偶合』)中所述偶合。藉由執行『自動化/半自動化固相合成之通用程序』部分中所描述之『固相上硝基之還原』程序將Nf3建構嵌段之硝基部分轉化為胺基官能基(Af3)。所得胺基官能基藉由添加3-羧基丙烷磺醯胺(41.8 mg，0.25 mmol，5當量)、HATU (95.1 mg，0.25 mmol，5當量)及DIPEA (85.6 μl，0.5 mmol，10當量)於1.5 mL DMF中來醯化。使反應在室溫下在輕微攪拌下隔夜。將樹脂充分洗滌且對其進行『裂解方法B』方案。對凍乾剩餘部分進行『環化方法：二溴二甲苯環化』。凍乾之後獲得的剩餘部分藉由製備型HPLC (在20分鐘內15%至35% B-Kinetex)純化，產生14.00 mg純標題化合物(13.3%)。HPLC：R_t = 5.69分鐘。LC/TOF-MS：精確質量2104.9006 (計算值2104.8693)。C₉₂H₁₃₂N₂₂O₂₉S₃ (MW = 2106.364)。

【0447】

實例13：DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-

Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4501)之合成

根據『自動化/半自動化固相合成之通用程序』在Rink醯胺樹脂上以 50 μmol 尺度組裝肽之序列(DOTA-Gln-Cys-Glu-pro-Asp-Nif-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH₂)。N端DOTA依通用程序部分(『偶合：DOTA(*t*Bu)₃-OH 之偶合』)中所述偶合。藉由執行『自動化/半自動化固相合成之通用程序』部分中所描述之『固相上硝基之還原』程序將Nif建構嵌段之硝基部分轉化為胺基官能基(Aph)。所得胺基官能基藉由添加3-胺磺醯基丙酸(38.3 mg, 0.25 mmol, 5當量)、HATU (95.1 mg, 0.25 mmol, 5當量)及DIPEA (85.6 μl, 0.5 mmol, 10當量)於1.5 mL DMF中來醯化。使反應在室溫下在輕微攪拌下進行5小時。將樹脂充分洗滌且對其進行『裂解方法B』方案。對凍乾剩餘部分進行『環化方法：二溴二甲苯環化』。凍乾之後獲得的剩餘部分藉由製備型HPLC (在20分鐘內15%至40% B-Kinetex)純化，產生9.95 mg純標題化合物(10.12%)。HPLC：R_t = 5.633分鐘。LC/TOF-MS：精確質量1964.7734 (計算值1964.7743)。C₈₅H₁₂₀N₂₀O₂₈S₃ (MW = 1966.181)。

【0448】

實例14：DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH₂ (3BP-4503)之合成

根據『自動化/半自動化固相合成之通用程序』在Rink醯胺樹脂上以 50 μmol 尺度組裝肽之序列(H-Glu(O²PhiPr)-Cys(SDmp)-Glu-pro-Asp-Nf3-Leu-Thr-Trp-Dap(Mtt)-Cys(SDmp)-NH₂)。Alloc保護藉由以下方式實現：將氯甲酸烯丙酯(48 μL, 450 μmol, 9當量)及DIPEA (77 μL, 450 μmol, 9當量)於DCM (4 mL)中添加至結合樹脂之肽，隨後在室溫下輕微

攪拌4小時。移除溶液且用DCM徹底洗滌樹脂。對於SDmp脫保護，用20% β -巰基乙醇/0.1 M NMM/DMF (2.5 mL)之溶液處理結合樹脂之肽2.5小時。樹脂用DMF充分洗滌。肽藉由添加 α,α' -二溴-間二甲苯(60 μmol ，15.8 mg，1.2當量)及DIPEA (250 μmol ，42.8 μL ，5當量)於DMF (1.2 mL)中進行樹脂上環化。使反應在輕微攪動下在50°C下進行90分鐘。移除溶劑且重複程序30分鐘以實現完全轉化。樹脂用DMF充分洗滌。藉由執行『通用程序』部分中所述之『Mtt/O2PhiPr-脫保護』同時移除麩胺酸側鏈上之2-苯基-異丙基(O2PhiPr)及二胺基丙酸(Dap)側鏈上之甲基三苯甲基(Mtt)。釋放之胺基及羧酸官能基偶合於樹脂上以如下形成醯胺：將DEPBT (29.9 mg，0.1 mmol，2當量)及DIPEA (17.4 μL ，0.1 mmol，2當量)之溶液添加至樹脂且使反應在室溫下在輕微攪拌下隔夜。樹脂用DMF洗滌若干次。藉由執行『自動化/半自動化固相合成之通用程序』部分中所描述之『固相上硝基之還原』程序將Nf3建構嵌段之硝基部分轉化為胺基官能基(Af3)。所得胺基官能基藉由添加3-羧基丙烷磺醯胺(41.8 mg，0.25 mmol，5當量)、HATU (95.1 mg，0.25 mmol，5當量)及DIPEA (85.6 μL ，0.5 mmol，10當量)於1.5 mL DMF中來醯化。使反應物在室溫下在攪拌下進行5小時，接著用DMF洗滌。麩胺酸上之alloc保護基藉由執行『Alloc/烯丙基脫保護』來移除。N端DOTA依通用程序部分(『偶合：DOTA(*t*Bu)₃-OH之偶合』)中所述偶合。將樹脂充分洗滌且對其進行『裂解方法B』方案。在凍乾之後獲得粗物質肽且藉由製備型HPLC (在20分鐘內15%至40% B-Kinetex)純化，產生5.18 mg純標題化合物(5.3%)。HPLC：R_t = 6.21分鐘。LC/TOF-MS：精確質量1960.7865 (計算值1960.7794)。C₈₆H₁₂₀N₂₀O₂₇S₃ (MW = 1962.192)。

【0449】

實例15：FACS結合分析

為確定根據本發明化合物與CAIX表現細胞的結合，建立FACS結合分析。

【0450】 表現CAIX之人類HT-29大腸直腸癌細胞(DSMZ, RRID: CVCL_0320)在包括10%胎牛血清(FCS)、2 mM L-麩醯胺酸、100 U/ml青黴素及100 μ g/mL鏈黴素的McCoys's 5A改良之培養基(Biochrom, #F1015)中培養。細胞用阿庫酶(Accutase) (Biolegend, #423201)分離，且在FACS緩衝液(PBS，包括1% FCS)中洗滌。細胞在FACS緩衝液中稀釋至每毫升500,000個細胞之最終濃度。將200 μ L細胞懸浮液轉移至U形非結合96孔盤(Greiner)且細胞在冰冷FACS緩衝液中洗滌。

【0451】 對於EC₅₀測定，將細胞與各種濃度的生物素標記或螢光團標記之化合物一起在4°C下培育1小時。對於IC₅₀測定，將細胞與10 nM生物素標記之3BP-2776 (H-Met-Val-Tyr-Cys([3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-Ttds--Lys(Bio)--NH₂)或3 nM Cy5-標記之3BP-4149 (Cy5SO₃-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂)一起在增加之濃度的未經標記測試化合物存在下在4°C下培育1小時。當使用生物素標記化合物時，進行使1 μ g/mL APC-鏈黴抗生物素蛋白(Miltenyi; #130-106-791)於50 μ L FACS緩衝液中在冰上30分鐘的額外培育步驟。

【0452】 細胞用冰冷FACS緩衝液洗滌兩次且在Attune NxT流式細胞儀(Thermo Fisher)中分析。藉由Attune NxT軟體計算APC/Cy5-通道之中值螢光強度(MFI)。針對肽濃度及四參數邏輯(4PL)曲線擬合來繪製MFI

值且使用ActivityBase軟體進行EC₅₀/pEC₅₀或IC₅₀/pIC₅₀計算。

【0453】 pEC₅₀分析之結果展示於表9中，且pIC₅₀分析之結果展示於表10中。pEC₅₀類別A表示pEC₅₀值>8.0，pEC₅₀之類別B值在7.1與8.0之間，且pEC₅₀之類別C值在6.1與7.0之間。pIC₅₀類別A表示pIC₅₀值>8.0，pIC₅₀之類別B值在7.1與8.0之間，且pIC₅₀之類別C值在6.1與7.0之間。

表9：化合物ID、序列、藉由HPLC及FACS結合分析之pEC₅₀類別所測定之精確質量計算值、精確質量實驗值、以分鐘為單位的滯留時間。

ID	序列	精確質量(計算值)	精確質量(實驗值)	R _t (HPLC)	pEC ₅₀ 類別(活性)
3BP-2775	H-Met-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-Ile-Trp-Val-Asp-Gly-Trp-Val-Thr-Cys]-Ttds-Lys(Bio)-NH ₂	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)-NH ₂	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)-NH ₂	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)-NH ₂	2368.088	2368.091	6.8	A
3BP-4149	Cy5SO ₃ -APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH ₂	2329.058	2329.075	9.7	A

表10：化合物ID、序列、藉由HPLC、Tracer ID及FACS結合分析之pIC₅₀類別所測定之精確質量計算值、精確質量實驗值、以分鐘為單位的滯留時間。

ID	序列	精確質量(計算值)	精確質量(實驗值)	R _t (HPLC)	Tracer ID	pIC ₅₀ 類別(活性)
3BP-2836	Ac-Met-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH ₂	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]-NH ₂	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)-NH ₂	2461.133	2461.138	6.7	3BP-2776	B
3BP-	DOTA-Ttds-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-	2291.028	2291.040	6.7	3BP-	A

2959	Trp-Leu-Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2				2776	
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
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-	Iva-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-Gly-Asp-Trp-Leu-	1686.721	1686.700	8.2	3BP-	A

3111	Thr-Trp-Gln-Cys]-NH2				2776	
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
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-	Ac-Lys(DOTA)-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-	2141.959	2141.978	6.9	3BP-	A

3427	Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ala-Cys]-NH2				2776	
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
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-	Iva-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-	1586.657	1586.661	8.0	3BP-	A

3569	Trp-Ser-Cys]-NH2				2776	
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
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-	Ac-Ser-Arg-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-	2254.019	2254.018	6.0	3BP-	A

3735	Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-DOTA')-Cys]-NH2				2776	
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
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-	Ac-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-{Glu-pro-Asp-Trp-Leu-	1652.716	1652.728	7.9	3BP-	C

3899	Lys}-Trp-Ser-Cys]-NH2				2776	
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
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-	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Hse-pro-	2099.949	2099.968	7.0	3BP-	A

4101	Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2				2776	
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
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-	DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-	2214.829	2214.839	8.0	3BP-	A

4134	Pif-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH2				2776	
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
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-Succinyl)-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-Succinyl)-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
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-Succinyl)-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
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-Glutar)-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-Succinyl)-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
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
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
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

【0454】

實例16：表面電漿子共振分析

表面電漿子共振(SPR)研究係使用Biacore™ T200 SPR系統(GE Healthcare Life Sciences)進行。簡言之，引導偏光朝向金標記感測器表面，且偵測最小強度反射光。反射光之角度隨著分子結合及解離而變化。

【0455】 在Fc-捕捉晶片(Biacore™ CM5感測器晶片，塗佈有約300 RU Fc結合肽)上捕捉人類碳酸酐酶IX之Fc融合蛋白(hCAIX-Fc, SinoBiological，目錄號10107-H02H)。重組型碳酸酐酶在操作緩衝液(PBST，0.1% DMSO)中稀釋至100或200 nM最終濃度，且隨後在Fc捕捉晶片上沖洗至固定的約1000 RU。

【0456】 藉由將各化合物溶解於DMSO中來製備測試化合物之儲備溶液。DMSO儲備溶液在無DMSO之操作緩衝液中以1:1000稀釋。用含有0.1% DMSO之操作緩衝液製造其他順序稀釋物。SPR結合分析在25℃下在單循環動力學(SCK)模式下進行。塗有Fc結合肽之流動細胞僅作為參考流動細胞。在各次SCK運作之後，用10 mM甘胺酸緩衝液(pH 1.5)移除碳酸酐酶IX。

【0457】 在每三次SCK量測之間，包括用操作緩衝液替代測試化合物進行空白運行以校正基線漂移(雙空白方法(double blanking

methode))。

【0458】 表11描述Fc融合目標捕捉之方案步驟及對結合動力學之評定。

表11：用hCAIX-Fc之SPR方案步驟.

步驟	注射溶液	接觸時間	流動速率
起始循環(3x)： 沖洗及表面再生	PBST，0.1%DMSO緩衝液 10 mM甘胺酸，pH 1.5	60 s 5 s	30 µL/min
捕捉目標蛋白	200 nM hCAIX-Fc	300 s	5 µL/min
1.測試化合物之結合動力學	5號稀釋液(例如0.2 nM)	120 s	30 µL/min
2.測試化合物之結合動力學	4號稀釋液(例如0.8 nM)	120 s	30 µL/min
3.測試化合物之結合動力學	3號稀釋液(例如3.1 nM)	120 s	30 µL/min
4.測試化合物之結合動力學	2號稀釋液(例如12.5 nM)	120 s	30 µL/min
5.測試化合物之結合動力學	1號稀釋液(例如50 nM)	120 s	30 µL/min
解離循環	PBST，0.1%DMSO緩衝液	1200 s	30 µL/min
再生(2x)	10 mM甘胺酸，pH 1.5	20 s	30 µL/min

【0459】 對於各測試化合物，使用Biacore™ T200控制軟體將呈共振單位(RU)形式之SPR原始資料繪製為感測器圖譜。自測試化合物感測器圖譜之信號減去空白感測器圖譜之信號(空白校正)。針對基線漂移藉由減去在無測試化合物(僅操作緩衝液)下之SCK運行之感測器圖譜來校正空白校正感測器圖譜。使用來自Biacore™ T200評估軟體之1:1朗格繆爾結合模型(Langmuir binding model)，由空白正規化SPR資料計算締合速率(k_{on})、解離速率(k_{off})、解離常數(K_D)及 $t_{1/2}$ 。原始資料及擬合結果作為正文檔案導入IDBS中。在IDBS excel模板中計算 pK_D 值(解離常數之負十進制對數)。

【0460】 例示性本發明化合物之此分析結果呈現於表12中。 pK_D 類別A表示 pK_D 值 >8.0 ， pK_D 之類別B值在7.1與8.0之間，且 pK_D 之類別C值在6.1與7.0之間。半衰期($t_{1/2}$)類別A表示 $t_{1/2}>15.0$ 分鐘， $t_{1/2}$ 之類別B在5.1與15.0分鐘之間， $t_{1/2}$ 之類別C在2.1與5.0分鐘之間，且 $t_{1/2}$ 之類別D ≤ 2.0 分

鐘。

表12：CAIX SPR分析之化合物ID、pK_D及半衰期類別.

ID	序列	pK _D 類別 (活性)	t _{1/2} 類別 (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-	A	B

	Trp-Arg-Cys]-NH2		
3BP-3732	Ac-Ser-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Glu(NH-Apr-O2Oc-DOTA')-Cys]-NH2	A	B
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
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-Succinyl)-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-	A	D

	Dap}-Cys]-NH2		
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-Succinyl)-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-Glutar)-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
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-Succinyl)-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
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-	A	A

	Trp-Ser-Cys]-NH2		
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
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

【0461】 為測試CAIX結合肽針對CAIV (SinoBiological，目錄號

第 257 頁(發明說明書)

10472-H08H)、CAXII (SinoBiological, 目錄號10617-H08H或CAXIV (SinoBiological, 目錄號10458-H08H)之選擇性, 類似於上述分析但用不同的目標捕捉程序進行SPR分析法。對於固定, 碳酸酐酶經生物素標記且使用Biotin CAPture套組(cytiva)根據製造商說明使用0.1%作為操作緩衝液的HBSTE在SPR晶片上捕捉。

【0462】 表13描述生物素標記目標捕捉之方案步驟及對結合動力學之評定。

表13：用生物素標記CAIV、CAXII或CAXIV之SPR方案步驟.

步驟	注射溶液	接觸時間	流動速率
起始循環(3x): 沖洗及表面再生	HBSTE, 0.1%DMSO緩衝液 再生溶液	60 s 5 s	30 µL/min
固定BiotinCAP試劑	生物素捕捉試劑	300 s	2 µl/min
捕捉目標蛋白	100 nM hCAIV-bio 100 nM hCAXII-bio 200 nM hCAXIV-bio	300 s 600 s 600 s	5 µL/min 5 µL/min 5 µL/min
1.測試化合物之結合動力學	5號稀釋液(例如0.2 nM)	120 s	30 µL/min
2.測試化合物之結合動力學	4號稀釋液(例如0.8 nM)	120 s	30 µL/min
3.測試化合物之結合動力學	3號稀釋液(例如3.1 nM)	120 s	30 µL/min
4.測試化合物之結合動力學	2號稀釋液(例如12.5 nM)	120 s	30 µL/min
5.測試化合物之結合動力學	1號稀釋液(例如50 nM)	120 s	30 µL/min
解離循環	HBSTE, 0.1%DMSO緩衝液	1200 s	30 µL/min
再生(2x)	再生溶液	60 s	5 µL/min

【0463】 本發明之代表性化合物之此分析的結果呈現於表14中。pK_D類別A表示pK_D值>8.0, pK_D之類別B值在7.1與8.0之間, pK_D之類別C值在6.1與7.0之間, 且pK_D之類別D值≤6.0。表14例示以高親和力(pK_D類別A)結合至CAIX但不結合至相關碳酸酐酶IV、XII及XIV (所有均為pK_D類別D)之化合物之特異性。此外, 此等實例確認DOTA籠與金屬離子之錯合對抗目標選擇性不具有任何影響(3BP-4555 = ^{nat}Lu-3BP-4552及3BP-4581 = ^{nat}Lu-3BP-4501)。

表14：CAIV、CAXII及CAXIV SPR分析之化合物ID及pK_D類別.

化合物ID	不同CA同功異型物之pK _d 類別(親和力)			
	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

【0464】

實例17：血漿穩定性分析

為測定本發明之代表性化合物在人類及小鼠血漿中之穩定性，進行血漿穩定性分析。此類血漿穩定性分析量測本發明化合物在血漿中之降解。此為化合物作為化合物之重要特徵，但前藥除外，前藥在血漿中快速降解，一般展示較差的活體內功效。血漿穩定性分析之結果展示所研究之化合物在人類及小鼠血漿中高度穩定。對於此等根據本發明化合物的診斷、治療及診斷用途，穩定性足以進行。

【0465】 藉由將50 μ l血漿等分試樣(所有K2EDTA)與1 μ l 0.5 mM化合物儲備溶液於DMSO中摻和來製備血漿穩定性樣品。渦旋後，將樣品在Thermomixer中在37°C下培育0小時、4小時(對於3BP-3599為6小時)及24小時。在培育之後，將樣品儲存於冰上直至進一步處理。一式兩份地製備所有樣品。

【0466】 將適合內標物添加至各樣品中(1 μ l 0.5 mM儲備溶液於DMSO中)。視表15及表16中所指示之化合物條件而定，使用兩種不同方法進行蛋白質沈澱。

A)添加含有1%三氟乙酸的250 μ l乙腈。在室溫下培育30分鐘之後，藉由離心分離沈澱物，且150 μ l上清液用150 μ l 1%甲酸水溶液稀釋。

B)添加含有78% 0.1 M硫酸鋅及22%乙腈之150 μ l硫酸鋅沈澱劑。在室溫下培育30分鐘之後，藉由離心分離沈澱物。若化合物含有游離DOTA部分，則向100 μ l上清液中添加10 μ l 1%甲酸，隨後在60°C下進一步培育10分鐘以完成鋅螯合劑形成。

【0467】在偶合至Agilent 6530 Q-TOF質譜儀之Agilent 1290 UHPLC系統上進行清潔樣品溶液中之分析物之測定。在Phenomenex BioZen XB-C18 HPLC管柱(50×2 mm，1.7 μ m粒度)上在梯度溶離下使用0.1%甲酸於水中之混合物作為溶離劑A及乙腈作為溶離劑B(7分鐘內2% B至41%，800 μ l/min，40°C)進行層析分離。藉由以2/sec之取樣速率掃描m/z 50至3000之質量範圍而在正離子ESI模式下進行質譜偵測。

【0468】自質譜原始資料提取化合物及內標物兩者之雙或三電荷單同位素信號之離子電流。

【0469】使用經整合之分析物信號，藉由外部基質校準用內標物進行定量。

【0470】另外，藉由摻和在用一定量之化合物處理之後僅含有內標物之純血漿樣品來測定回收率。

【0471】藉由在最高校準樣品之後對空白樣品(20%乙腈)之分析來評估殘留物。

【0472】對本發明之例示性化合物所進行的此分析之結果呈現於下表15及表16中。讀數陳述為「4小時、6小時或24小時後剩餘完好化合物%」且意謂自實驗開始時材料之量，在實驗結束時藉由LC-MS定量，偵測到的所述百分比為不變材料。因為所有化合物在至少4小時之後完好超過50%，所以認為其對於診斷及治療應用足夠穩定。

表15：小鼠血漿穩定性分析之結果.

化合物ID	蛋白質沈澱方法	剩餘的完好化合物% (培育時間)
3BP-2833	A	92% (4 h)
3BP-2837	A	> 95% (4 h)
3BP-2949	A	95% (4 h)
3BP-2959	A	> 95% (4 h)
3BP-3058	A	95% (4 h)
3BP-3427	A	> 95% (4 h)
3BP-3432	A	98% (4 h)
3BP-3434	A	> 95% (4 h)
3BP-3478	A	> 95% (4 h)
3BP-3491	A	> 95% (4 h)
3BP-3503	A	> 95% (4 h)
3BP-3562	A	89% (4 h)
3BP-3583	B	79% (24 h)
3BP-3584	A	> 95% (24 h)
3BP-3599	A	52% (6 h)
3BP-3732	A	> 95% (24 h)
3BP-3734	A	79% (24 h)
3BP-3740	A	> 95% (24 h)
3BP-3840	A	> 95% (24 h)
3BP-3842	A	> 95% (24 h)
3BP-3845	B	76% (24 h)
3BP-3859	A	> 95% (24 h)
3BP-3870	A	92% (24 h)
3BP-3874	A	> 95% (24 h)
3BP-3905	A	83% (24 h)
3BP-3906	A	> 95% (24 h)
3BP-3934	A	> 95% (24 h)
3BP-4053	B	91% (24 h)
3BP-4096	B	93% (24 h)
3BP-4101	B	93% (24 h)
3BP-4103	A	81% (24 h)
3BP-4112	A	> 95% (24 h)
3BP-4128	A	87% (24 h)
3BP-4133	A	> 95% (24 h)
3BP-4142	A	91% (24 h)
3BP-4174	A	> 95 % (24 h)
3BP-4237	A	> 95% (24 h)
3BP-4242	A	> 95% (24 h)
3BP-4253	A	> 95% (24 h)
3BP-4255	A	81% (24 h)
3BP-4257	A	94% (24 h)
3BP-4258	A	93% (24 h)
3BP-4264	A	> 95% (24 h)
3BP-4367	A	> 95% (24 h)

3BP-4369	A	> 95% (24 h)
3BP-4503	A	> 95% (24 h)
3BP-4555	B	> 95% (24 h)
3BP-4581	B	> 95% (24 h)

表16：人類血漿穩定性分析之結果。

化合物ID	蛋白質沈澱方法	24小時培育後剩餘完好化合物%
3BP-3583	B	71% (24 h)
3BP-4503	A	> 95% (24 h)
3BP-4555	B	> 95% (24 h)
3BP-4581	B	> 95% (24 h)

【0473】

實例18：針對NEP之蛋白水解穩定性分析

肽常常對血液中之蛋白水解分裂敏感(Werle等人, *Amino Acids*, **2006**, 30, 351-367)。若肽快速降解，則活體內消除可由代謝控制。由於代謝物通常展示與目標之較差結合，因此化合物在放射性藥品使用(診斷或治療)期間之效能可顯著降低。因此，評估化合物在化合物開發早期階段中針對蛋白酶之穩定性為必需的。

【0474】 NEP (中性內肽酶、EC 3.4.24.11、CD10、CALLA、內肽酶24.11、腦啡肽酶、腦啡肽酶、膜金屬肽酶A)為代表主要負責生物活性肽之活化及去活化的膜結合肽酶的膜結合金屬肽酶(Antczak等人, *Bioessays*, **2001**, 23, 251-260)。其表現於嗜中性白血球及血液中之高活性(Antczak等人, *Bioessays*, **2001**, 23, 251-260)。另外，NEP之裂解模式非常廣泛，涵蓋許多不同肽激素，具有超過50個已描述之不同天然受質(Bayes-Genis等人, *Journal of the American College of Cardiology*, **2016**, 68, 639-653)。NEP較佳使親水性胺基酸與疏水性胺基酸(較佳白胺酸或苯丙胺酸)之間，甚至在諸如CNP之小環狀肽中的醯胺鍵裂解。Plamboeck等人(2005)展示引起裂解的NEP對肽之藥物動力學行為產生之顯著影響

(Plamboeck等人, *Diabetologia*, **2005**, 48, 1882-1890)。

【0475】為評定化合物針對NEP之穩定性，對化合物進行基於Edelson等人所述之方案的活體外分析(Edelson等人, *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, **2013**, 26, 229-238)。

【0476】將100 ng/mL濃度之重組可溶性人類NEP (BioTechne, Wiesbaden, Germany)與化合物(10 μ M)及穩定內標物(10 μ M)混合且在37°C下培育。在數個時間點之後，獲取樣品且用LC-MS分析。

【0477】在偶合至Agilent 6530 Q-TOF質譜儀之Agilent 1290 UHPLC系統上進行清潔樣品溶液中之分析物之測定。在Phenomenex BioZen XB-C18 HPLC管柱(50×2 mm, 1.7 μ m粒度)上在梯度溶離下使用0.1%甲酸於水中之混合物作為溶離劑A及乙腈作為溶離劑B(7分鐘內2% B至41%，800 μ l/min, 40°C)進行層析分離。藉由以2/sec之取樣速率掃描m/z 50至3000之質量範圍而在正離子ESI模式下進行質譜偵測。

【0478】自質譜原始資料提取化合物及內標物兩者的雙或三電荷單同位素信號之離子電流。

【0479】使用經整合之分析物信號，藉由外部基質校準用內標物進行定量。

【0480】使用NEP之市售顯色受質檢驗NEP之活性。

【0481】對本發明之一些例示性化合物進行的此分析之結果提供於下表17中。結果陳述為「24小時培育後剩餘完好化合物%」且意謂自實驗開始時材料之量，在實驗結束時藉由LC-MS定量，偵測到的所述百分比為完好材料。因為所有化合物在24小時之後完好超過50%，所以認為其對於診斷及治療應用足夠穩定。

表17：NEP穩定性分析之結果.

化合物ID	24小時培育後剩餘完好化合物%
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%

【0482】

實例19：所選擇化合物之¹¹¹In及¹⁷⁷Lu-標記

為了作為診斷、治療或治療診斷活性劑，需要用放射性同位素標記化合物。標記程序需要適當以確保本發明之放射性標記化合物之高放射性化學產量及純度。此實例展示本發明化合物適合於放射性標記且可以較高放射性化學產量及純度標記。

【0483】 將30-150 MBq ¹¹¹InCl₃ (於0.02 M HCl中；錫，Germany) 與1 nmol之化合物(200 μM儲備溶液於0.1 M HEPES pH 7中)/30 MBq及在0.1 M至0.2 M之最終緩衝濃度下的緩衝液(A：1 M含有25 mg/ml甲硫胺酸的乙酸钠/抗壞血酸緩衝液pH 5，或B：1 M含有25 mg/ml甲硫胺酸的乙酸钠緩衝液pH 5)混合。將混合物加熱至80℃持續20-30分鐘。在冷卻之後，分別以0.2 mM及0.1%的最終濃度添加DTPA (Heyl, Germany)及TWEEN-20 (調配物A)。在一些情況下，在合成結束時另外添加20 μL 200 mg/mL抗壞血酸溶液(Woerwag Pharma, Germany)/100 μL反應混合物(調配物B)。

【0484】 將0.2 - 2.0 GBq ¹⁷⁷LuCl₃ (於0.04 M HCl中 ; ITM , Germany)與1 nmol化合物(200 μM儲備溶液於0.1 M HEPES pH 7)/45 MBq及最終緩衝濃度為約0.4 M之緩衝液(1 M乙酸鈉/抗壞血酸緩衝液pH 5 , 含有25 mg/ml甲硫胺酸)混合。將混合物加熱至90℃持續20分鐘。在冷卻之後 , 分別以0.2 mM及0.1%之最終濃度添加DTPA及TWEEN-20。

【0485】 藉由HPLC分析放射化學純度。用Poroshell SB-C18 2.7 μm (Agilent)分析5 μl經稀釋之標記溶液。溶離劑A : MeCN , 溶離劑B : H₂O , 0.1% TFA , 在15分鐘內5% B至70% B梯度 , 流動速率0.5 ml/min ; 偵測器 : NaI (Raytest) , DAD 230 nm。用怠體積溶離之峰表示不含放射性核種 , 藉由未標記樣品測定之用肽特異性滯留時間溶離之峰表示放射性標記化合物。

【0486】 放射化學純度在合成結束時≥80%。所選¹¹¹In-標記之化合物之例示性放射化學純度展示於表18中。例示性本發明化合物之放射層析圖展示於圖2至圖5中 , 其中HPLC區域≥ 0.5%的所有峰用其滯留時間標記 , 其中圖2A展示¹¹¹In-3BP-3478之放射層析圖 , 其中圖2B展示¹¹¹In-3BP-3583之放射層析圖 , 其中圖3A展示¹¹¹In-3BP-3840之放射層析圖 , 其中圖3B展示¹¹¹In-3BP-4175之放射層析圖 , 其中圖4A展示¹¹¹In-3BP-4237之放射層析圖 , 其中圖4B展示¹¹¹In-3BP-4452之放射層析圖 , 其中圖5A展示¹¹¹In-3BP-4501之放射層析圖 , 其中圖5B展示¹¹¹In-3BP-4503之放射層析圖。

表18：藉由HPLC量測之¹¹¹In-標記之化合物之放射化學純度.

化合物ID	標記緩衝液	調配物	HPLC滯留時間[min]	HPLC區域%
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
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

【0487】

實例20：放射性配位體結合分析

為評定 ^{111}In -標記之化合物對不同物種之CAIX之親和力，建立放射性配位體結合分析。

【0488】 CHO-VGT細胞經人類、犬及小鼠CAIX (InSCREENex GmbH)轉染且在補充有10%胎牛血清(FCS)、2 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL青黴素及0.1 mg/mL鏈黴素的Ham's F-12培養基(Sigma-Aldrich #N4888)中培養。細胞用阿庫酶(Biolegend #423201)分離，且使用粒子計數器(CASY Model TT; Schärfe Systems, Germany)計數。將細胞濃度調節至 $3 \times 10^5 \text{ mL}^{-1}$ ，且將每孔1.000 μL 懸浮液分配至透明平底24孔盤中。

【0489】 在再接再種之後大致24小時，抽吸培養基且用1000 μL 分析培養基(無添加劑之哈姆氏培養基(Ham's medium))洗滌細胞一次。為測定總結合，將700 μL 分析培養基及100 μL 放射性配位體稀釋液一式三份添加至孔中。為測定非特異性結合，將600 μL 結合介質、100 μL 放射性配位體稀釋液及100 μL 含有8 μM 未經標記化合物的阻斷溶液一式三份添加至孔中。在培育時間結束時(在 37°C 下8小時)，細胞在含有Protease Inhibitor Cocktail Set I (Calbiochem #539131)的300 μL RIPA緩衝液(Thermo Scientific #89901)中洗滌且隨後收集。使用 γ 計數器(1470 Wizard, PerkinElmer, USA)對各孔之細胞溶解物之放射性計數。各放射性配位體稀釋液之等分試樣包括於 γ 計數器量測中以使得能夠經由其已知比活性測定其實際濃度。

【0490】 放射性配位體結合分析之結果展示於表19中。 pK_D 類別A表示 pK_D 值 >8.0 ， pK_D 之類別B值在7.1與8.0之間， pK_D 之類別C值在6.1與7.0之間，且 pK_D 之類別D值 ≤ 6.0 。

表19：放射性配位體結合分析之結果.

化合物ID	物種	pK _D 類別(活性)
3BP-3583	人類	A
3BP-3583	狗	A
3BP-3583	小鼠	C
3BP-4452	人類	A
3BP-4452	狗	A
3BP-4452	小鼠	B
3BP-4501	人類	A
3BP-4501	狗	A
3BP-4501	小鼠	B
3BP-4503	人類	A
3BP-4503	狗	A
3BP-4503	小鼠	A

【0491】

實例21：成像研究

放射性標記化合物可藉由成像方法，諸如SPECT及PET偵測。此外，藉由此類技術獲取之資料可藉由直接量測由注射有放射性標記之本發明化合物之動物製備之個別器官中所含的放射性來確認。因此，可測定且分析放射性標記化合物之生物分佈(在個別器官中之放射性量測)。此實例展示，本發明化合物展示適合於腫瘤之診斷成像及療法的生物分佈。

【0492】 所有動物實驗均根據德國動物保護法進行。雌性瑞士裸鼠(6至8週齡、Charles River Laboratories, France)在一個肩部中接種有5×10⁶個目標陽性HT-29 (DSMZ, RRID: CVCL_0320)或SK-RC-52細胞(MSKCC, RRID: CVCL_6198。在一些情況下，兩種細胞株接種於同一小鼠中之相對肩部中。當腫瘤達到≥150 mm³之尺寸時，小鼠接受約30 MBq ¹¹¹In-標記之本發明化合物(用PBS稀釋至100 μL)，經由尾部靜脈經靜脈內投與。在NanoSPECT/CT系統(Medisso Medical Imaging Systems, Hungary)上使用以下例示性採集及重構參數獲得影像(表20)。

表20：NanoSPECT/CT成像之採集及重構參數.

採集參數SPECT	
系統	NanoSPECT/CT™
掃描範圍	全身，3床固持器(小鼠旅館)
每次投影時間	60s
孔徑模型，針孔直徑	孔徑2號，1,5 mm
重構參數	
方法	HiSPECT (Scivis)，迭代重構
平滑	35%
迭代	9
體素尺寸	0.15 mm x 0.15 mm x 0.15 mm
採集參數CT	
系統	NanoSPECT/CT™
掃描範圍	全身，3床固持器(小鼠旅館)
掃描持續時間	7分鐘
管電壓	45 kVp
暴露時間	500 ms
投影次數	240

【0493】 成像資料保存為DICOM檔案且使用VivoQuant™軟體 (InviCRO, USA)分析。結果表示為每公克組織注射劑量之百分比(% ID/g)。每個時間點使用兩隻動物。

【0494】 例示性本發明化合物之成像研究的結果展示於圖6-14中，展現對於彼等例示性化合物≥4.0% ID/g之平均峰腫瘤吸收及至多13.7% ID/g。

【0495】

實例22：CRC、PDAC、Sq. NSCLC、SCCHN、TNBC及ccRCC癌症之CAIX表現之流行率

使用經驗證免疫組織化學分析(IHC)，在30 ccRCC、70 PDAC、80 Sq. NSCLC、60 SCCHN、95 TNBC及85 CRC腫瘤樣本以及健康組織之小組上用抗CAIX抗體(M75)評定CAIX蛋白表現。計算各個別樣品之H-評分。

【0496】 IHC方法改編自Rasheed S.等人(Pathol Res Pract. 2009, 205(1), 1-9)。含有大腸癌樣本(#BC000110)、健康正常大腸組織(#CO727)、正常肺組織(# LCN241)、肺SCC (# LC808b)、混合胰臟組織(# PA482, # PA805c)、乳癌(# BR1901)、頭頸癌(# HN601d)、正常多器官(# FDA999w)、ccRCC樣本及非腫瘤鄰近腎組織(#KD601a)小組的組織微陣列(TMA)係購自US Biomax且用於驗證。

【0497】 以半定量尺度評估CA9 (小鼠殖株M75)分析，且記錄以下四個水平中之各者下之腫瘤細胞或正常細胞染色百分比：0 (無染色)、1+ (弱染色)、2+ (中度染色)及3+ (強染色)。若至少1%之細胞展示陽性表現，則腫瘤或正常樣品視為陽性。注意陽性樣品之染色之亞細胞定位(SCL)。

【0498】

病理學家腫瘤H-評分

基於在各染色強度下染色之細胞的百分比之乘積的總和使用以下等式計算病理學家H-評分：(3+下3×細胞染色%)+(2+下2×細胞染色%)+(1+下1×細胞染色%)。

【0499】 關於各腫瘤類型所量測之CAIX流行率展示於下表中。

實例21：CRC、Sq. NSCLC、PDAC、SCCHN、TNBC及ccRCC癌症之CAIX表現之流行率

組織	H-評 分 (max=300)	CRC	ccRCC	Sq. NSCLC	PDAC	SCCHN	TNBC
惡性	> 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)
健康對照	> 40	0% (0/21)	0% (0/30)	0% (0/22)	0% (0/30)	n.d.	n.d.

【0500】

實例23：DPI-4452、^{nat}Lu-DPI-4452及^{nat}Ga-DPI-4452對CAIX之活體外結合分析

在非細胞檢定中使用表面電漿子共振(SPR)方法評估DPI-4452 (在本申請案中亦稱為「3BP-4452」)結合至CAIX之親和力及動力學。在感測器晶片上捕捉人類Fc-重組蛋白，且將不同濃度之DPI-4452或^{nat}Lu-DPI-4452或^{nat}Ga-DPI-4452注射至系統中，且測定分子與目標之締合及解離(表22)。

表22：藉由SPR量測之人類CAIX之DPI-4452之親和力及動力學結合特性

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=平衡解離常數，min=分鐘，t_{1/2}=半衰期

【0501】 DPI-4452、^{nat}Lu-DPI-4452及^{nat}Ga-DPI-4452化合物以亞奈莫耳親和力結合至CAIX且展示緩慢解離動力學。測試化合物之平均解離半衰期對於DPI-4452為99分鐘，對於^{nat}Lu-DPI-4452為123分鐘，且對於^{nat}Ga-DPI-4452為112分鐘。此等結果展示用銦或鎵標記DPI-4452不影響其用於CAIX結合之親和力及動力學特性。

【0502】

材料及方法：

使用配位體捕捉方法在Biacore™ T200上進行表面電漿子共振(SPR)研究。基本上，將抗人類Fc抗體固定於感測器晶片表面上且經由其Fc Tag於功能化表面上捕捉CAIX。隨後，各化合物以遞增濃度注射於所捕捉CAIX上，以便量測化合物與其目標(亦即所捕捉CAIX)之即時相互作用。

對相互作用之締合及解離之即時監測可獲取相互作用動力學參數(亦即締合及解離速率常數及所得親和力常數)。

【0503】 對於各相互作用分析，在無捕捉CAIX之參考流動細胞上量測背景且將其減去在活性流動細胞表面上量測之信號。此外，基線漂移藉由在活性流動細胞表面上注射操作緩衝液而非化合物(雙參考)進行完整相互作用循環來校正。

【0504】

人類Fc-捕捉抗體經由胺偶合而固定：

- 使用S系列CM5感測器晶片(Cytiva)。
- 所有用於固定程序之試劑為胺偶合套組(2型)及/或人類抗體捕捉套組(Cytiva)之一部分。操作緩衝液(HBS-EP+)藉由儲備HBS-EP+ 10X溶液(Cytiva)之10倍稀釋製備。
- 將抗人類Fc抗體儲備溶液(0.5 mg/mL，於0.15 M NaCl中)在10 mM pH 5.0乙酸鈉中稀釋至25 µg/mL之最終濃度，直接注入7 mm塑膠小瓶中。
- 如下將胺偶合試劑轉移至7 mm塑膠小瓶中：
 - 95 µL 0.4 M 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺(EDC)。
 - 95 µL 0.1 M N-羥基丁二醯亞胺(NHS)。
 - 將7 mm空塑膠小瓶添加於Biacore™樣品機架中以用於混合。
 - 150 µL 1 M乙醇胺-HCl，pH 8.5。
- 用橡膠蓋封閉塑膠小瓶，且將樣品機架插入Biacore™ T200樣品隔室中。
- 使用Biacore™ T200 Amine Wizard將抗人類Fc抗體固定於S系列

CM5感測器晶片之四個流動細胞上，同時限定好360秒之接觸時間及5 $\mu\text{L}/\text{min}$ 之流動速率。

- 根據Cytiva建議，依表23中所述，在25°C下進行固定程序。

表23：在S系列CM5感測器晶片表面上之抗人類Fc抗體之固定程序

步驟	注射溶液	接觸時間(s)	流動速率 ($\mu\text{L}/\text{min}$)	注射體積
表面活化	EDC/NHS	420	10	70 μL
配位體定位	25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抗人類Fc抗體	360	5	30 μL
表面去活化	1 M乙醇胺	420	10	70 μL

【0505】 此程序允許抗人類Fc抗體在感測器晶片表面上達到在6000與9000 RU之間的固定水平。

【0506】

人類CAIX溶液之製備：

- CAIX (Sino Biological, 10107-H02H)儲備溶液遵循供應商推薦由凍乾材料經去離子水復原至0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之濃度(3.69 μM)製備。
- 在用PBS-P+ 1X，0.1% DMSO直接在Biacore™塑膠小瓶中將CAIX儲備溶液稀釋至200 nM最終濃度之後獲得CAIX工作溶液。

【0507】

化合物稀釋液之製備：

- 中間物1 mM化合物溶液之製備：
 - 藉由以下製備儲備溶液：將各化合物溶解於各別體積之0.1 M pH 5.0乙酸鈉中以獲得1 mg/mL之最終濃度(對於DPI-4452，474.74 μM ，對於^{nat}Lu-DPI-4452，438.92 μM ，對於^{nat}Ga-DPI-4452，460.18 μM)。
 - 如下製備1 mL中間物1 mM化合物溶液：
 - DPI-4452：將2.1 μL 儲備溶液稀釋於997.9 μL PBS-P+ 1X，0.1% DMSO中。

■ ^{nat}Lu -DPI-4452：將2.3 μL 儲備溶液稀釋於997.7 μL PBS-P+ 1X，0.1% DMSO中。

■ ^{nat}Ga -DPI-4452：將2.2 μL 儲備溶液稀釋於997.8 μL PBS-P+ 1X，0.1% DMSO中。

- 化合物工作溶液之製備：

○ 對於各化合物，如下藉由直接在96孔微量培養盤中連續稀釋來製備工作溶液：

■ 藉由在190 μL PBS-P+ 1X，0.1% DMSO中稀釋10 μL 1 mM中間物稀釋液來製備50 nM工作溶液。

■ 藉由在150 μL PBS-P+ 1X，0.1% DMSO中稀釋50 μL 50 nM中間物稀釋液來製備12.5 nM工作溶液。

■ 藉由在150 μL PBS-P+ 1X，0.1% DMSO中稀釋50 μL 12.5 nM中間物稀釋液來製備3.125 nM工作溶液。

■ 藉由在150 μL PBS-P+ 1X，0.1% DMSO中稀釋50 μL 3.125 nM中間物稀釋液來製備0.78 nM工作溶液。

■ 藉由在150 μL PBS-P+ 1X，0.1% DMSO中稀釋50 μL 0.78 nM中間物稀釋液來製備0.19 nM工作溶液。

【0508】

動力學及親和力常數測定：

- 將所有封閉的塑膠小瓶及密封的96孔微量培養盤置放於樣品機架中且插入Biacore™ T200樣品隔室中。

- 用PBS-P+ 1X，0.1% DMSO使Biacore™流體系統預致敏，且進行三次啟動循環以確保在量測之前系統之恰當調節。

- 並行評估流動細胞2 (約1640 RU)、流動細胞3 (約1150 RU)及流動細胞4 (約670 RU)之三個不同CAIX捕捉量。
- 使用參考流動細胞(流動細胞1)，其中抗人類Fc抗體以與活性流動細胞(流動細胞2、3及4)相同的密度固定，但無CAIX捕捉步驟。
- 在25℃下以單循環動力學(SCK)模式一式三份進行動力學量測。
- 在各量測循環之前，藉由注射操作緩衝液(PBS-P+ 1X，0.1% DMSO)而非化合物溶液至活性流動細胞進行空白循環。
- 在各循環結束時注射3 M氯化鎂(Cytiva，人類抗體捕捉套組之一部分)以使表面再生。
- 結合動力學量測程序詳述於表24中。

表24：結合動力學量測程序.

步驟	注射溶液	接觸時間 (s)	流 動 速 率 (μL/min)	流動細胞
捕捉1	200 nM CAIX	200	5	2
捕捉2	200 nM CAIX	100	5	3
捕捉3	200 nM CAIX	50	5	4
化合物濃度1	0.19 nM化合物稀釋液	120	30	1、2、3及4
化合物濃度2	0.78 nM化合物稀釋液	120	30	1、2、3及4
化合物濃度3	3.125 nM化合物稀釋液	120	30	1、2、3及4
化合物濃度4	12.5 nM化合物稀釋液	120	30	1、2、3及4
化合物濃度5	50 nM化合物稀釋液	120	30	1、2、3及4
解離階段	PBS-P+ 1X，0.1% DMSO	1200	30	1、2、3及4
再生	3 M氯化鎂	120	20	1、2、3及4
穩定階段	PBS-P+ 1X，0.1% DMSO	120	20	1、2、3及4

【0509】

資料處理及統計分析：

- 對於各量測，使用Biacore™ T200控制軟體繪製隨時間的原始表面電漿子共振反應(RU)作為感測器圖譜。
- 藉由兩次參考減去參考流動細胞及空白循環兩者之信號來校正原始

資料。

- 藉由用Biacore™ T200評估軟體將資料擬合至1:1朗格繆爾結合模型，自校正感測器圖譜確定締合及解離速率常數(分別 k_a 及 k_d)以及解離常數 K_D 及解離半衰期 $t_{1/2}$ 。

【0510】

實例24：HT-29 (CRC)及SK-RC-52 (ccRCC)人類癌細胞株異種移植小鼠模型中 ^{177}Lu -DPI-4452之活體內功效

人類大腸直腸癌細胞株HT-29在補充有10% FBS + 1% Pen/Strep之改良之McCoy's 5a培養基中培養，且人類透明細胞腎癌細胞株SK-RC-52在補充有10% FBS + 1% Pen/Strep之RPMI-1640 GlutaMax-I中培養。

【0511】 將 2×10^6 個細胞懸浮於100 μL PBS及基質膠(1:1)中，且皮下植入經麻醉雌性免疫缺乏NMRI裸鼠之頸部中。每週兩次監測腫瘤體積($0.52 \times (\text{長度} \times \text{寬度}^2)$)及動物體重，直至處理起始後42天為止。在預定研究或人道終點下藉由頸椎脫位術以人道方式處死動物。

【0512】 基於腫瘤體積及體重將動物隨機分至相同組。以140-180 mm^3 之平均組腫瘤體積起始處理且在尾部靜脈中以100 μL 給藥體積靜脈內投與。

【0513】 對於兩個模型，處理組由每組10隻小鼠組成且接受以下任一者：A)單次投與(第1天)媒劑，B)單次投與(第1天) 100 MBq ^{177}Lu -DPI-4452，C)單次投與(第1天) 33 MBq ^{177}Lu -DPI-4452，或D)投與三次(第1天、第8天、第15天) 33 MBq ^{177}Lu -DPI-4452。為了使 ^{68}Ga -DPI-4452信號與腫瘤中之 ^{177}Lu -DPI-4452吸收相關，具有6隻小鼠之額外衛星組E接受單次投與(第1天) 10 MBq ^{68}Ga -DPI-4452，隨後單次投與(第8天) 33 MBq

^{177}Lu -DPI-4452。

【0514】在組A-D中，在各 ^{177}Lu -DPI-4452投與之後4小時時，藉由全身SPECT/CT成像(nanoScan SPECT/CT, Mediso)，使用以下參數，評定每個處理組3隻動物之腫瘤、腎臟及肝臟中的放射性吸收(以每公克組織注射劑量之%為單位)：

- 成像床：兩隻/三隻小鼠床
- CT獲取
 - 螺旋掃描，480次投影
 - 間距=1.0
 - 電壓=50kVp
 - 暴露=170 ms
- SPECT獲取：
 - 針孔SPECT
 - 能量窗：主峰208 全寬：20%，次峰112.9，第三峰：56.1 keV
 - 獲取時間：至多30分鐘
 - 框時間：30秒

【0515】在衛星小鼠(組E)中，在投與33 MBq ^{177}Lu -DPI-4452之後4小時藉由全身SPECT成像及在10 MBq ^{68}Ga -DPI-4452投與之後1小時藉由全身PET/CT成像(nanoScan PET/CT, Mediso)，使用以下參數，評定所有6隻動物之腫瘤、腎臟及肝臟中之放射性吸收(以每公克組織注射劑量之%為單位)：

- 每床動物：3隻
- PET獲取時間：至多10分鐘

- PET獲取開始：注射後1小時

【0516】 一週後，接著對6隻衛星小鼠在單次 ^{177}Lu -DPI-4452投與之後4小時藉由全身SPECT/CT成像，使用如上所述之參數再次評定放射性吸收。結果展示於圖15至圖20中。

【0517】 對於兩個模型，在研究第-1天、第7天、第14天及研究結束時對組A-D中之所有動物進行血液學之血液取樣。限制各小鼠且200 μl 血液自舌下或頸靜脈EDTA-試管中獲得且在取樣日在具有小鼠設定之ProCytex Dx血液學分析儀上分析。另外，對於在研究第14天及研究結束時(第43天)的SK-RC-52模型，旋轉來自血液學分析之過量血液且獲得血漿(在EDTA管中在4°C下在2000 g下離心10分鐘)。使用KONELAB PRIME 30i儀器(Thermo Fisher Scientific)分析血漿之肌酐及尿素濃度。

【0518】 用 ^{177}Lu -DPI-4452或 ^{68}Ga -DPI-4452進行之所有處理均在兩個模型中具有良好耐受性。對於兩種腫瘤模型，當與基線相比時，白血球、淋巴球及嗜中性白血球在處理起始之後展示增加之含量。給與 ^{177}Lu -DPI-4452 (33/100 MBq)之動物在與針對兩個腫瘤模型給與媒劑之動物相比時展示相對抑制。在任何時間點觀測到處理組之間的肌酐及尿素含量無差異。在研究結束時，對於處理組，肌酐值稍微升高，但此時無對照組動物存活以用於比較。結果展示於圖43至圖45中。

【0519】 注射 ^{177}Lu -DPI-4452之後4小時HT-29及SK-RC-52異種移植動物之SPECT/CT成像展示兩種模型中之快速及高腫瘤吸收。在接受33 MBq之三個週劑量之組(組D；QW×3)中，腫瘤吸收經由多次 ^{177}Lu -DPI-4452每週注射保持穩定。對於兩個模型中之所有組觀測到相比於腎臟及肝臟之較佳腫瘤吸收。在HT-29模型之100 MBq及3×33 MBq處理組及SK-

RC-52模型之100 MBq、3×33 MBq及33 MBq處理組中觀測到強烈且劑量依賴性腫瘤生長抑制(最大T/C<20%)。在兩種模型中，劑量分級(3×33 MBq)似乎長期看來有利，且在SK-RC-52模型中使腫瘤持續穩定直至研究結束(第42天)。藉由PET成像評估之⁶⁸Ga-DPI-4452腫瘤、腎臟及肝臟吸收與1週後針對相同動物獲得的藉由SPECT成像評估之¹⁷⁷Lu-DPI-4452腫瘤吸收緊密匹配。在兩個模型中觀測到較佳腫瘤吸收。

【0520】

實例25：具有或不具有腎臟保護之腫瘤攜帶小鼠之生物分佈研究

評估在NMRI裸鼠皮下以及在腎臟、肝臟及心臟(血液估計值)中建立的評價SK-RC-52及HT-29腫瘤模型中的[¹¹¹In]In-DPI-4452及[¹¹¹In]In-DPI-4501之生物分佈。在攜帶SK-RC-52腫瘤之小鼠中研究先前注射佳樂施用於腎臟保護對腫瘤吸收的影響。使用活體內SPECT/CT成像評估生物分佈。在活體內研究之前，化合物(配位體)最初用In-111進行放射性標記且在三個不同時間點在緩衝液中評估放射性標記化合物之穩定性。

【0521】該研究在來自Janvier Labs, France之雌性NMRI裸鼠(大致6週齡)中進行，每籠圈養至多5隻小鼠。

【0522】自鋇獲得氯化銦In-111 (在活性參考時間下370 MBq/mL)且在使用之前在室溫下儲存。在使用之前在-20°C下儲存DPI-4452及DPI-4501 (在本申請案中亦分別稱為「3BP-4452」及「3BP-4501」)。

【0523】根據以下程序，在30 MBq/nmol肽之莫耳活度下標記DPI-4452 (0.42 mg/mL (199 nmol/mL)溶液於0.1 M HEPES中，pH 7)及DPI-4501 (0.40 mg/mL (203 nmol/mL)溶液於0.1 M HEPES中，pH 7)：

- 混合In-111 (於0.02 M HCl中)及配位體(亦即，DPI-4452或DPI-

4501)，且添加1 M pH 5.5 乙酸鈉(最終體積之10%)。

- 在80°C下在600 RPM下攪拌反應混合物25分鐘，且隨後冷卻至室溫且用5 μ L 50 μ M DTP淬滅。

- 混合物接著用水稀釋至10 mL之最終體積且轉移至純化管柱(預先用5 mL 99.9% EtOH，接著5 mL水調節)上。用2 mL水洗滌管柱，且接著在EtOH溶液(50%)中自管柱溶離最終產物。

- 樣品在PBS中調配至150 MBq/mL及5 nmol/mL之最終濃度。

【0524】 使用一個HPLC方法及一個TLC方法進行品質控制。HPLC QC方法採用Thermo Scientific Vanquish HPLC系統，其包括設定在220 nm下之UV偵測器、GABI Nova放射性偵測器及XBridge C18 3.5 μ m 4.6x50 mm管柱。在室溫下，以1.5 mL/min之流動速率使用由以下組成之移動相：A：含0.1%三氟乙酸之水；及B：含0.1%三氟乙酸之乙腈，根據以下線性梯度：0-7分鐘，5% B至95% B；7-8.5分鐘，95% B至5% B，8.5-11分鐘：5% B，進行層析。TLC QC方法採用具有iTLC-SG固定相之11-cm長的盤；移動相為0.1 M檸檬酸，pH 5.4；樣品體積為2 μ L；偵測器為miniGita OFA Probe。自HPLC及TLC方法，合成結束(EOS)時標記化合物之釋放標準 $\geq$ 90%放射化學純度。

【0525】 SK-RC-52係衍生自61歲女性患者之縱隔之一個轉移性部位的人類腎細胞癌細胞株。HT-29為衍生自44歲女性患者之原發腫瘤的人類大腸直腸腺癌細胞株。

【0526】 SK-RC-52細胞在RPMI 1640中與補充有10%胎牛血清+1%青黴素/鏈黴素的GlutaMax-I (Thermo Fisher Scientific # 61870044)一起培養，收集，在RPMI 1640中洗滌兩次且以 2×10^7 個細胞/毫升再懸浮於

RPMI 1640中。在改良之McCoy's 5a培養基(Sigma #M9309)中培養HT-29細胞。為接種HT-29細胞，細胞經收集，在PBS中洗滌兩次且以 5×10^7 個細胞/毫升再懸浮於PBS中。將細胞保持在冰上直至接種。

【0527】 在腫瘤接種之前動物經麻醉(異氟醚，2-4%於補充有100% O₂之環境空氣中)。使用配備有27G針之1-mL注射器在右側腹皮下接種腫瘤細胞(SK-RC-52細胞(2×10^6 個細胞/動物)抑或HT-29細胞(5×10^6 個細胞/動物)之100 μ L懸浮液)。每週兩次量測腫瘤生長及動物重量。藉由測徑規量測腫瘤尺寸且使用下式估計體積： $0.52 \times (\text{長度} \times \text{寬度}^2)$ 。當腫瘤尺寸達到150-250 mm³時，將動物隨機分為具有類似平均腫瘤體積及體重之組(n=3)。

【0528】 使用29G注射器在側面尾部靜脈中靜脈內注射In-111標記之化合物(單次推注，22.3-31.2 MBq，約1 nmol配位體，注射體積：100 μ L)。分別緊接在注射[¹¹¹In]In-DPI-4452及[¹¹¹In]In-DPI-4501之前，藉由靜脈內注射100 μ L 4%佳樂施來預處理兩個額外組之SK-RC-52腫瘤植入小鼠。

【0529】 對於SK-RC-52腫瘤實驗，在注射[¹¹¹In]In-DPI-4452或[¹¹¹In]In-DPI-4501之後1小時、4小時、24小時及48小時在麻醉(異氟醚，2-4%於補充有100% O₂之環境空氣中)下進行全身SPECT/CT掃描(nanoScan SPECT/CT, Mediso)；在HT-29腫瘤實驗中，SPECT-CT掃描之時間點為：在注射[¹¹¹In]In-DPI-4452或[¹¹¹In]In-DPI-4501之後1小時、4小時、24小時及48小時。在螺旋掃描、300 ms暴露、250 μ m之重構解析度下進行CT。在多針孔掃描及30秒時間下進行SPECT。為了定量放射性吸收，在影像上鑑別到之腫瘤、腎臟、肝臟及心臟(血液估計值)上繪製相

關區域(ROI)。吸收表示為每公克組織注射劑量百分比(% ID/g)。

【0530】

結果：

將具有SK-RC-52腫瘤之動物(組A1-A4)隨機分成四組，其中在給藥日每組三隻動物。在各組之間未觀測到腫瘤體積($p=0.80$ ，單向ANOVA)或動物體重($P=0.96$ ，單向ANOVA)之顯著差異。隨機分組時之腫瘤體積及體重呈現於圖21中。

【0531】 將具有HT-29 (B1-B2)之動物隨機分成兩組，在第-1天(給藥前一天)每組三個動物。在各組之間未觀測到腫瘤體積($p=0.80$ ，不成對t檢驗)或動物體重($P=0.32$ ，不成對t檢驗)之顯著差異。隨機分組時之腫瘤體積及體重呈現於圖22中。

【0532】 對於所有標記製備物，兩種化合物均在放射性HPLC及放射性TLC上用 $\geq 90\%$ 之In-111合併進行標記。放射化學純度(RCP)在放射性HPLC上 $\geq 95\%$ 且在放射性TLC上為100%。在對所有動物給藥後，發現RCP對於 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 為 $\geq 95\%$ 且對於 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ 為 $\geq 90\%$ 。

【0533】 在上述時間點收集SPECT/CT掃描。來自各組之一隻小鼠之代表性橫軸面及冠狀面影像以及最大強度投影(MIP)影像展示於圖23-圖28中。

【0534】 腫瘤、腎臟、肝臟及血液中量測為% ID/g之分佈分別以線性及對數尺度呈現於圖29及圖30中。SK-RC-52及HT-29腫瘤中 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 及 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-5401}$ 之吸收時間曲線呈現於表25中。

表25：SK-RC-52及HT-29腫瘤中之In-111標記之DPI-4452及DPI-4501的吸收時間曲線。比較SK-RC-52腫瘤中注射化合物與在此之前立即

注射4%佳樂施之吸收。N=3隻/組，平均值±SEM。

	SK-RC-52				HT-29	
	A1 DPI-4452	A3 DPI-4452+ 佳樂施	A2 DPI-4501	A4 DPI-4501+ 佳樂施	B1 DPI-4452	B2 DPI-4501
峰值腫瘤吸收(% 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
在感染後24小時剩餘腫瘤吸收%	73.3±0.8	69.6±6.6	54.3±1.6	62.5±1.9	65.8±3.8	80±4.4
在感染後24小時腫瘤/腎臟吸收比	7.3±1.3	12.7±1.1	2.0±0.1	5.8±0.3	2.6±0.8	1.5±0.1
在感染後4小時腫瘤/肝臟吸收比	43.4±16.2	111.2±9.3	70.2±17.0	81.4±14.0	32.2±6.1	29.8±2.5
在感染後4小時腫瘤/血液吸收比	153.3±7.5	428.3±115.6	127.9±20.3	178.6±39.3	111.8±18.3	104.5±10.2
峰值腎臟吸收(% 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
在感染後24小時腎臟吸收(% 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
在感染後4小時肝臟吸收(% 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
在感染後4小時血液吸收(% 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
腫瘤中達至峰值吸收之時間(h)	1	4	1	1	2	2

【0535】對於SK-RC-52腫瘤模型，在注射後1小時觀測到^[111In]In-DPI-4452 (9.42±1.53 % ID/g)、^[111In]In-DPI-4501 (7.17±1.92 % ID/g)及^[111In]In-DPI-4501 + 佳樂施(6.01±0.39 % ID/g)之峰值腫瘤吸收。對於^[111In]In-DPI-4452 + 佳樂施，在注射後4小時觀測到峰值腫瘤吸收(13.36 ±0.39 % ID/g) (表25)。相比於^[111In]In-DPI-4501 (7.17±1.92 % ID/g)，^[111In]In-DPI-4452 (9.42±1.53 % ID/g)之峰值腫瘤吸收較高；然而，差異在統計學上不顯著(不成對t檢驗，p=0.41)。對於HT-29腫瘤模型，在注射後2小時觀測到^[111In]In-DPI-4452及^[111In]In-DPI-4501之峰值吸收。HT-29中^[111In]In-DPI-4452 (5.21±1.22 % ID/g)之峰值腫瘤吸收高於^[111In]In-DPI-4501 (3.81±0.26 % ID/g)；然而，差異在統計學上不顯著(不成對t檢驗，p=0.33)。

【0536】在注射SK-RC-52腫瘤模型中緊接在注射化合物之前注射佳樂施會引起^[111In]In-DPI-4452之峰值腫瘤吸收增加(相比於在無佳樂施下9.42±1.53 % ID/g，在佳樂施下13.36±0.39 % ID/g，p=0.07)。緊接在注射^[111In]In-DPI-4501之前注射佳樂施對峰值腫瘤吸收不具有顯著影響

(相比於在無佳樂施下 7.17 ± 1.92 % ID/g，在佳樂施下 6.01 ± 0.39 % ID/g， $p=0.59$)。

【0537】對於 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 及 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ ，緊接在注射化合物之前注射佳樂施顯著降低峰值腎臟吸收(在注射後1-2小時)($[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ ：在無佳樂施下 3.43 ± 0.24 % ID/g相對於在佳樂施下 1.84 ± 0.14 % ID/g， $p=0.004$ ； $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ ：在無佳樂施下 4.33 ± 1.04 % ID/g相對於在佳樂施下 1.26 ± 0.12 % ID/g， $p=0.04$)及在注射後24小時之峰值腎臟吸收($[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ ：在無佳樂施下 0.95 ± 0.05 % ID/g相對於在佳樂施下 0.73 ± 0.02 % ID/g， $p=0.01$ ； $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ ：在無佳樂施下 1.90 ± 0.40 % ID/g相對於在佳樂施下 0.65 ± 0.05 % ID/g， $p=0.04$)。

【0538】對於DPI-4452及DPI-4501，緊接在注射化合物之前注射4%佳樂施使在注射後24小時之腫瘤/腎臟吸收比、在注射後4小時之腫瘤/肝臟吸收比及在注射後4小時之腫瘤/血液吸收比增加(表25)。

【0539】

結論：

對於 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 及 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ 兩者，腫瘤吸收高於腎臟吸收；血液及肝臟中之吸收在感染後4小時減少至背景含量；峰值腫瘤吸收通常為7-9% ID/g組織，又在注射 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 之後始終稍微高於 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ 。兩個腫瘤模型SK-RC-52及HT-29給出類似結果，但SK-RC-52腫瘤之吸收傾向較高。

【0540】在SK-RC-52腫瘤模型中緊接在注射標記化合物之前注射佳樂施引起： $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 及 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ 兩者之腎臟吸收顯著減少；類似的($[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$)或增加的($[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$)腫瘤吸

收；對於兩種化合物，腫瘤/腎臟吸收比均顯著增加，儘管在無佳樂施下腫瘤吸收早已為較佳的。

【0541】

實例26：健康犬之生物分佈研究

使用注射後1、4及48小時之活體內SPECT-CT成像評估雄性(n=2)及雌性(n=2)米格魯犬在靜脈內(i.v.)投與之後 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 及 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ 之生物分佈。血液藥物動力學及排尿資料係藉由對各別樣品進行 γ 計數測定之放射性濃度資料確定。

【0542】 測試化合物質量劑量以異速增長方式對應於約250 μg 之人類劑量。基於針對In-111之掃描儀靈敏度之經歷選擇放射性劑量。

【0543】 在給藥之前，狗禁食最少6小時，且給藥之前最長24小時，因為要鎮靜/麻醉用於SPECT/CT掃描且在給藥之後1及4小時進行尿液取樣。此外，使動物在成像之前禁食且在48小時時間點進行尿液取樣。動物隨意獲取家用優質飲用水。

【0544】 自錒獲得氯化錒In-111（在活性參考時間下370 MBq/mL）且在使用之前在室溫下儲存。在使用之前在 -20°C 下儲存DPI-4452及DPI-4501（在本申請案中亦分別稱為「3BP-4452」及「3BP-4501」）。

【0545】 根據以下程序在15 MBq/nmol配位體之莫耳活度(亦即配位體:In-111之115:1化學計量比)下標記DPI-4452 (0.42 mg/mL (199 nmol/mL)溶液於0.1 M HEPES中，pH 7)及DPI-4501 (0.40 mg/mL (203 nmol/mL)溶液於0.1 M HEPES中，pH 7)：

- 混合In-111（於0.02 M HCl中）及配位體(亦即，DPI-4452或DPI-4501)，且添加1 M乙酸鈉，pH 5.5緩衝液(最終體積之10%)。

- 在80℃下在600 rpm下攪拌反應混合物25分鐘，且隨後用5 μ L 50 μ M DTPA淬滅且冷卻至室溫。

- 混合物接著用水稀釋至10 mL之最終體積且轉移至純化管柱(預先用5 mL 99.9% EtOH，接著5 mL水調節)上。用2 mL水洗滌管柱，且接著在EtOH溶液(50%)中自管柱溶離最終產物。

- 在dPBS中調配樣品至125 MBq/mL之最終濃度。

【0546】 將調配物自進行標記至給藥保持在室溫下。

【0547】 使用一個HPLC方法及一個TLC方法進行品質控制。HPLC QC方法採用Thermo Scientific Vanquish HPLC系統，包括設定在220 nm下之UV偵測器、GABI Nova放射性偵測器及XBridge C18 3.5 μ m 4.6x50 mm管柱。在室溫下，以1.5 mL/min之流動速率使用由以下組成之移動相：A：含0.1%三氟乙酸之水；及B：含0.1%三氟乙酸之乙腈，根據以下線性梯度：0-7分鐘，5% B至95% B；7-8.5分鐘，95% B至5% B，8.5-11分鐘：5% B，進行層析。TLC QC方法採用具有iTLC-SG固定相之11-cm長的盤；移動相為0.1 M檸檬酸，pH 5.4；樣品體積為2 μ L；偵測器為miniGita OFA Probe。自HPLC及TLC方法，合成結束(EOS)時標記化合物之釋放標準 $\geq$ 90%放射化學純度。

【0548】 對於血液取樣，將文氏輸液針(venflon) (BD 22G)插入狗之頭靜脈(*v. cephalica*) (前腿)中或大隱靜脈(*v.saphena*) (後腿)中。對於給藥，將文氏輸液針插入血液取樣之相對狗腿上，其在給藥之後移除。使狗接受250 MBq In-111標記之化合物(DPI-4452及DPI-4501分別為36及38 nmol配位體)之單次靜脈內劑量；劑量體積為2 mL。量測注射器中之活性且在給藥之後在劑量校準器中量測注射器及文氏輸液針中之剩餘活性。自雌性

活動物獲取尿液樣品之程序係用21G插管及5 mL注射器進行膀胱穿刺，而自雄性尿液樣品係經由尿液導管(在預定尿液取樣時間點之前置放10-15分鐘)獲取。將經收集之尿液混合以均勻濃度。

【0549】 在注射In-111標記之化合物之後1、4及48小時在麻醉下進行全身SPECT/CT掃描(臨床D670 SPECT/CT，GE)。對於包括整隻動物所需之3個視野，獲取時間使能夠實現良好影像解析度及品質之最少計數次數，同時不超過允許動物處於麻醉中之最大時間。在SPECT/CT掃描之CT部分期間，以1 mL/kg體積且以1 mL/s之流速靜脈內輸注投與含碘對比介質(碘海醇(Iohexol)，300 mg/mL)以改良在影像分析期間器官之描繪。

【0550】 動物以鎮靜狀態現場輸送至掃描儀房間。用0.1-0.3 mg/kg 肌肉內(i.m.)/靜脈內(i.v.) Comfortan (美沙酮(methadone) 10 mg/mL)及0.002-0.01 mg/kg i.m./i.v. Dexdomitor® (迪美得托咪汀(dexmedetomidine) 0.5 mg/mL)實現鎮靜。隨後，藉由3-6 mg/kg i.v.異丙酚(propofol) (10 mg/mL)誘導麻醉。對狗插管且連接至麻醉劑汽化器且分配與異氟醚(大致1.5-3%)混合之100%醫用氧。將動物鎮靜且麻醉60-120分鐘。

【0551】 對於放射性吸收之定量，在影像資料中所鑑別出之八(8)個器官上繪製相關區域。相關器官為腎臟、包括膽囊之肝臟、性腺、骨髓、具有胸膜之肺、胃、小腸及大腸。吸收表示為每公克組織注射劑量百分比(% ID/g)及標準化吸收值(SUV)。標準化吸收值(SUV)廣泛用於臨床實踐中，以在給定時間組織放射性濃度(例如以kBq/ml為單位)與投與劑量/體重(例如以MBq/kg為單位)之比率計算。

【0552】 在給藥後以下時間點進行血液取樣：5分鐘、10分鐘、20

分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、8小時、24小時、48小時及72小時。在注射後直至4小時，經由所植入之文氏輸液針進行血液取樣，且接著用插管(BD 21G)及注射器(2 mL)經頸靜脈(v. jugularis)，或由於狗的性情或解剖原因視需要用插管(21G)經頭靜脈進行血液取樣。使用15 - 2047 keV之能量窗在校準 γ 計數器(Hidex Automatics Gamma Counter)中量測血液樣品之活性60秒。

【0553】注射後1、4及48小時進行尿液取樣。在母犬中使用膀胱穿刺用插管(21G)及注射器進行尿液取樣，同時犬處於鎮靜或麻醉下。在公犬中，尿液經由在鎮靜期間置放的尿液導管取樣。將大致50 μ L-0.5 mL尿液自各尿液樣品轉移至5 mL閃爍小瓶，以在 γ 計數器中使用15-2047 keV之能量窗進行活性量測60秒。

【0554】藉由將雙指數等式擬合至所量測血液活性濃度來計算血液半衰期值。

【0555】

結果：

DPI-4452用自放射性HPLC及放射性TLC兩者估計之 $\geq 91\%$ 之合併進行標記。合成結束(EOS)時之放射化學純度(RCP)自放射性HPLC為 $\geq 97\%$ 且自放射性TLC為100%。DPI-4501用自放射性HPLC及放射性TLC兩者估計的 $\geq 92\%$ 之合併進行標記以用於母犬及公犬兩者之給藥，而EOS之RCP自放射性HPLC為 $\geq 95\%$ 且自放射性TLC為100%。在對所有動物給藥後，發現RCP對於 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 為 $\geq 93\%$ 且對於 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ 為 $\geq 91\%$ 。

【0556】實際注射劑量為250 MBq (在給與 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 之母

犬中為230 MBq)，具有36 nmol總配位體。在注射 ^{111}In -標記之化合物調配物中，In-錯合物與總配位體之比率為0.38% (在給與 ^{111}In]In-DPI-4452之雌性中為0.41%)。

【0557】在單次IV劑量 ^{111}In]In-DPI-4452或 ^{111}In]In-DPI-4501之後，狗血中總放射性濃度之時程(表示為% ID/g (注射劑量/公克血液之%)，針對放射衰變校正)分別呈現於圖31及圖32中。

【0558】在注射 ^{111}In]In-DPI-4452或 ^{111}In]In-DPI-4501之後，雄性及雌性之血液藥物動力學曲線無差異。在注入 ^{111}In]In-DPI-4452之後放射性之平均血液動力學曲線遵循明顯雙階段時程，其中一個早期分佈階段(5分鐘至1小時之時間點)，特徵為5.43分鐘之半衰期($T_{1/2}$)，及一個晚期消除階段(24小時至72小時之時間點)，其中 $T_{1/2}$ =55.6分鐘。類似地，在注射 ^{111}In]In-DPI-4501之後放射性之動力學曲線遵循明顯雙階段時程，其中一個早期分佈階段(5分鐘至1小時之時間點)，其中 $T_{1/2}$ =5.88分鐘，及一個晚期消除階段(24小時至72小時之時間點)，其中 $T_{1/2}$ =68.9分鐘。

【0559】在注射後1小時、4小時及48小時測定尿液中之放射性濃度(圖33及圖34)。獲得兩種測試化合物之類似動力學曲線，亦即濃度隨著時間自約2% ID/g降低至約0.012% ID/g之低值。由於在此實驗設計中可能不受控制之膀胱排空的個體間差異，無法自在注入 ^{111}In]In-DPI-4452之後觀測到之明顯的性別相關差異得出結論。

【0560】在注射後1小時、4小時及48小時獲得SPECT/CT掃描。代表性全身影像展示於圖37 (母犬中之 ^{111}In]In-DPI-4452)、圖38 (公犬中之 ^{111}In]In-DPI-4452)、圖39 (母犬中之 ^{111}In]In-DPI-4501)及圖40 (公犬中之 ^{111}In]In-DPI-4501)中。器官吸收值展示於圖35 (^{111}In]In-DPI-4452)及

圖36 ($[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$)中。

【0561】 在所選相關區域中，在膀胱(在感染後1小時0.2-0.5% ID/g或SUV 25-45)、小腸(在感染後1小時約0.1% ID/g或SUV約10)及胃(在感染後1小時約0.1% ID/g或SUV約10)中觀測到顯著放射性吸收，而其他器官中之吸收極低，通常低於0.2% ID/g或SUV低於2，其可被視為背景含量(性腺、腎、肝臟及膽囊、大腸、骨髓、肺)。

【0562】 器官中之放射性吸收傾向於隨時間減少，在膀胱中及小腸中自注射後1小時至4小時及至48小時，而在具有背景(極低)吸收含量之器官中未見趨勢，且在胃中觀測到持續吸收。

【0563】 膀胱中之較高放射性水平可能由在尿液中廣泛排泄放射性引起。在雌性中，平均膀胱吸收傾向於在感染後1-4小時高達男性大致兩倍，但變化性較高，符合在無排出尿液存在下之個體間變化性。

【0564】 小腸及胃中之高放射性水平可能由在犬中之彼等器官中天然表現之目標CAIX之存在產生，因為兩種測試化合物已展示出在與人類CAIX類似之效能下結合犬CAIX (參見實例28)，且已記錄犬中彼等器官中之CAIX之表現[The Human Protein Atlas, <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000107159-CA9/tissue>]。大腸中觀察到的含量較低且與背景無顯著差異。

【0565】 如圖35及圖36中顯而易見，雌性之右性腺傾向於具有明顯高於左性腺之吸收，其已解釋為歸因於自胃腸道及胃之溢出而非性腺之特異性吸收。因此，此處之差異應預期起因於右性腺之置放而非特異性目標結合方面。

【0566】

實例27：基於犬生物分佈資料之劑量測定法研究

如下進行基於來自以上犬生物分佈研究之器官吸收資料的 ^{111}In 輻射之劑量測定法。使用資料點之間的線性內插計算時間活性曲線下面積，假定最後時間點處之剩餘活性在組織中充分衰變。計算每公克組織每投與MBq之衰變數且外推至人類，其使用% kg/g方法(Kirschner等人, *J. Nucl. Med.* 1975, 16(3), 248-249)，使用個別動物體重、ICRP89人體模型體重及器官質量來計算每一人類器官之衰變數(ICRP 89, 2002, Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values, ICRP Publication 89, Ann. ICRP 32 (3-4))，且根據下式：

$$\left(\left(\frac{\%}{\text{kg}} \right) \times \left(\frac{\text{MBq}}{\text{g}} \right) \times \left(\frac{\text{g}}{\text{kg}} \right) \right) \times \left(\frac{\text{kg}}{\text{g}} \right) \times \left(\frac{\%}{\text{kg}} \right)$$

〔0567〕 此藉由除以3.6E9 dis/MBq/h (在1小時時段期間自1 MBq之恆定活性之衰變次數)轉化為滯留時間且輸入OLINDA/EXM 2.0中以計算人類吸收劑量。輸出ICRP 103 BED為來自個別器官/隔室之有效劑量貢獻。最後，有效劑量經計算為雄性及雌性之平均劑量(MIRD Pamphlet 21; Bolch等人 *J. Nucl. Med.* 2009, 50(3), 477-484)。

〔0568〕 藉由基於In-111與Lu-177之間的半衰期之差異重新計算個別資料點來執行 ^{177}Lu 標記之類似物之劑量測定法之估計。接著，後續步驟與 ^{111}In 劑量測定法相同。針對外部光束放射線療法(根據表3，在Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation, Dr. Hmam B, 2013中)建立之器官相關最大耐受劑量值用於計算最大允許注射放射性劑量(保守性方法)。

【0569】最後，在所預計之最大允許 ^{177}Lu 注射放射性劑量下，遞送至人類腫瘤之可能輻射劑量範圍係基於來源於異種移植小鼠研究(上文在此文件中所描述)之腫瘤吸收而估計。因為異種移植腫瘤及整隻小鼠身體之相對尺寸不匹配人類患者與腫瘤之情況，所以使用兩種不同的異種移植腫瘤劑量測定法之外推方法且產生一定範圍之極限值。一種方法包括保持恆定% ID (通常報導之方法，參見Biodistribution and radiation dosimetry of radioiodinated hypericin as a cancer therapeutic, Cona等人 2013, 及 Enhancing Treatment Efficacy of ^{177}Lu -PSMA-617 with the Conjugation of an Albumin-Binding Motif: Preclinical Dosimetry and Endoradiotherapy Studies, Kuo等人, *Molecular Pharmaceutics* 2018, 15(11), 5183-5191)，然而導致小腫瘤中吸收之劑量被高估。其他方法包括在假定腫瘤組織中之恆定活性濃度(% ID/g)時，其導致小腫瘤中吸收之劑量被低估。因此，腫瘤中所吸收之輻射劑量之實值將最可能位於腫瘤吸收輻射劑量之此等兩個不同極端估計值之間。自研究主任及核物理學家之間的個人論述，考慮11 g腫瘤尺寸作為在診所中5個隨機選擇的實際患者的平均腫瘤重量。此臨床前腫瘤劑量測定法之目的為檢查 ^{177}Lu -DPI-4452或 ^{177}Lu -DPI-4501放射性之最大允許注射劑量是否能夠遞送足夠高以對腫瘤造成顯著損傷，亦即至少50 Gy之輻射劑量。

【0570】

結果：

計算不同器官中之輻射滯留時間以輸入至OLINDA中(表26及表27， ^{111}In -DPI-4452；表28及表29， ^{111}In -DPI-4501)。使用OLINDA外推人類器官中吸收之輻射劑量(表30及表31， ^{111}In -DPI-4452；表32及

表33， $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$)。所得有效劑量分別為 1.03×10^{-1} mSv/MBq及 8.44×10^{-2} mSv/MBq (表34及表35)。

表26：化合物 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 之雄性劑量計算的輸入參數.

腎上腺	14	0.00E+00
腦	1450	0.00E+00
食管	40	0.00E+00
眼	15	0.00E+00
膽囊內含物	58	3.85E-02
左大腸	75	9.73E-02
小腸	350	2.30E+00
胃內含物	250	1.36E+00
右大腸	150	1.95E-01
直腸	75	9.73E-02
心臟內含物	510	1.70E-02
心臟壁	330	0.00E+00
腎臟	310	5.05E-01
肝臟	1800	1.19E+00
肺	1200	2.55E-01
胰臟	140	0.00E+00
前列腺	17	0.00E+00
唾液腺	85	0.00E+00
紅骨髓	1170	8.24E-02
皮質骨	4400	0.00E+00
松質骨	1100	0.00E+00
脾	150	0.00E+00
睪丸	35	2.77E-03
胸腺	25	0.00E+00
甲狀腺	20	0.00E+00
膀胱內含物	211	1.09E+00
全身	73000	4.09E+01

表27：化合物 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 之雌性劑量計算的輸入參數.

腎上腺	13	0.00E+00
腦	1300	0.00E+00
乳房	500	0.00E+00
食管	35	0.00E+00
眼	15	0.00E+00
膽囊內含物	48	5.53E-02

左大腸	80	1.40E-01
小腸	280	2.65E+00
胃內含物	230	2.68E+00
右大腸	160	2.80E-01
直腸	80	1.40E-01
心臟內含物	370	1.79E-02
心臟壁	250	0.00E+00
腎臟	275.5	4.72E-01
肝臟	1400	1.61E+00
肺	950	3.65E-01
卵巢	11	3.26E-03
胰臟	120	0.00E+00
唾液腺	70	0.00E+00
紅骨髓	900	1.07E-01
皮質骨	3200	0.00E+00
松質骨	800	0.00E+00
脾	130	0.00E+00
胸腺	20	0.00E+00
甲狀腺	17	0.00E+00
膀胱內含物	160	1.50E+00
子宮	80	0.00E+00
全身	60000	2.72E+01

表28：化合物[¹¹¹In]In-DPI-4501之雄性劑量計算的輸入參數.

腎上腺	14	0.00E+00
腦	1450	0.00E+00
食管	40	0.00E+00
眼	15	0.00E+00
膽囊內含物	58	1.51E-02
左大腸	75	7.61E-02
小腸	350	1.35E+00
胃內含物	250	3.02E+00
右大腸	150	1.52E-01
直腸	75	7.61E-02
心臟內含物	510	2.51E-02
心臟壁	330	0.00E+00
腎臟	310	3.29E-01
肝臟	1800	4.68E-01
肺	1200	4.77E-02
胰臟	140	0.00E+00
前列腺	17	0.00E+00

唾液腺	85	0.00E+00
紅骨髓	1170	2.88E-02
皮質骨	4400	0.00E+00
松質骨	1100	0.00E+00
脾	150	0.00E+00
睪丸	35	1.45E-03
胸腺	25	0.00E+00
甲狀腺	20	0.00E+00
膀胱內含物	211	1.62E+00
全身	73000	1.74E+01

表29：化合物[¹¹¹In]In-DPI-4501之雌性劑量計算的輸入參數.

腎上腺	13	0.00E+00
腦	1300	0.00E+00
乳房	500	0.00E+00
食管	35	0.00E+00
眼	15	0.00E+00
膽囊內含物	48	9.73E-03
左大腸	80	5.21E-02
小腸	280	8.76E-01
胃內含物	230	2.85E+00
右大腸	160	1.04E-01
直腸	80	5.21E-02
心臟內含物	370	1.86E-02
心臟壁	250	0.00E+00
腎臟	275.5	1.98E-01
肝臟	1400	2.84E-01
肺	950	4.22E-02
卵巢	11	8.86E-04
胰臟	120	0.00E+00
唾液腺	70	0.00E+00
紅骨髓	900	3.30E-02
皮質骨	3200	0.00E+00
松質骨	800	0.00E+00
脾	130	0.00E+00
胸腺	20	0.00E+00
甲狀腺	17	0.00E+00
膀胱內含物	160	2.02E+00
子宮	80	0.00E+00
全身	60000	1.28E+01

表30：根據MBq量所投與之^[111In]In-DPI-4452之人類男性ICRP-89體模的Olinda輸出資料。以mGy/MBq為單位給出β、γ及總計之值，而ICRP-103 ED及有效劑量以mSv/MBq為單位給出。

腎上腺	0.00E+00	1.15E-02	9.23E-02	1.04E-01	9.58E-04
腦	0.00E+00	1.13E-02	4.68E-02	5.80E-02	5.80E-04
食管	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
膽囊壁	0.00E+00	1.80E-02	8.64E-02	1.04E-01	9.64E-04
左大腸	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
右大腸	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
心臟壁	0.00E+00	1.16E-02	6.11E-02	7.27E-02	6.71E-04
腎臟	0.00E+00	3.25E-02	9.61E-02	1.29E-01	1.19E-03
肝臟	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
胰臟	0.00E+00	1.13E-02	1.24E-01	1.35E-01	1.25E-03
前列腺	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
紅骨髓	0.00E+00	1.00E-02	5.70E-02	6.70E-02	8.04E-03
成骨細胞	0.00E+00	1.55E-02	9.55E-02	1.11E-01	1.11E-03
脾	0.00E+00	1.13E-02	8.12E-02	9.25E-02	8.54E-04
睪丸	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
甲狀腺	0.00E+00	1.13E-02	5.70E-02	6.83 E-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
有效劑量	8.68E-02				

表31：根據MBq量所投與之^[111In]In-DPI-4452之人類女性ICRP-89體模的Olinda輸出資料。以mGy/MBq為單位給出β、γ及總計之值，而ICRP-103 ED及有效劑量以mSv/MBq為單位給出。

腎上腺	0.00 E+00	9.28E-03	1.14E-01	1.23E-01	1.14E-03
腦	0.00 E+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

食管	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
膽囊壁	0.00E+00	2.07E-02	1.09E-01	1.30E-01	1.20E-03
左大腸	0.00 E+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
右大腸	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
心臟壁	0.00E+00	9.59E-03	6.13E-02	7.09E-02	6.54E-04
腎臟	0.00E+00	3.41E-02	1.04E-01	1.38E-01	1.28E-03
肝臟	0.00E+00	2.31E-02	9.60E-02	1.19E-01	4.76E-03
肺	0.00E+00	7.63 E-03	5.94E-02	6.70E-02	8.05E-03
卵巢	0.00E+00	5.85E-03	8.98E-02	9.56E-02	3.83E-03
胰臟	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
紅骨髓	0.00E+00	8.74E-03	5.36E-02	6.23E-02	7.48E-03
成骨細胞	0.00E+00	9.57E-03	8.35E-02	9.30E-02	9.30E-04
脾	0.00 E+00	9.13E-03	1.13E-01	1.22E-01	1.13E-03
胸腺	0.00E+00	9.13E-03	5.0 IE-02	5.92E-02	5.47E-04
甲狀腺	0.00E+00	9.09 E-03	4.20E-02	5.11E-02	2.05E-03
膀胱壁	0.00 E+00	1.03E-01	1.55E-01	2.58E-01	1.03E-02
子宮	0.00 E+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
有效劑量	1.19E-01				

表32：根據MBq量所投與之[¹¹¹In]In-DPI-4501之人類男性ICRP-89體模的Olinda輸出資料。以mGy/MBq為單位給出β、γ及總計之值，而ICRP-103 ED及有效劑量以mSv/MBq為單位給出。

腎上腺	0.00E+00	4.94E-03	5.94E-02	6.44E-02	5.94E-04
腦	0.00E+00	4.80E-03	2.00 E-02	2.48E-02	2.48E-04
食管	0.00E+00	4.80E-03	4.90E-02	5.38E-02	2.15E-03
眼	0.00E+00	4.80E-03	2.00 E-02	2.48E-02	0.00E+00
膽囊壁	0.00E+00	7.43E-03	4.44 E-02	5.18E-02	4.78E-04
左大腸	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
右大腸	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
心臟壁	0.00E+00	5.29E-03	4.61E-02	5.14E-02	4.74E-04
腎臟	0.00E+00	2.12E-02	5.73E-02	7.85E-02	7.24E-04

肝臟	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
胰臟	0.00E+00	4.80E-03	1.21E-01	1.25E-01	1.16E-03
前列腺	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
紅骨髓	0.00E+00	4.21E-03	3.00 E-02	3.42E-02	4.10E-03
成骨細胞	0.00E+00	6.55E-03	4.68E-02	5.33E-02	5.33E-04
脾	0.00E+00	4.81E-03	6.11E-02	6.59E-02	6.08E-04
睪丸	0.00E+00	8.19E-04	2.44 E-02	2.52E-02	1.01E-03
胸腺	0.00E+00	4.80E-03	2.71E-02	3.19E-02	2.94E-04
甲狀腺	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
有效劑量	8.27E-02				

表33：根據MBq量所投與之[¹¹¹In]In-DPI-4501之人類女性ICRP-89體模的Olinda輸出資料。以mGy/MBq為單位給出β、γ及總計之值，而ICRP-103 ED及有效劑量以mSv/MBq為單位給出。

腎上腺	0.00E+00	4.33E-03	6.62E-02	7.05E-02	6.51E-04
腦	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
食管	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
膽囊壁	0.00E+00	6.31E-03	4.37E-02	5.00E-02	4.61E-04
左大腸	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
右大腸	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
心臟壁	0.00E+00	4.78E-03	3.42E-02	3.90E-02	3.60E-04
腎臟	0.00E+00	1.43 E-02	4.92E-02	6.35E-02	5.86E-04
肝臟	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
卵巢	0.00E+00	1.59E-03	5.23E-02	5.39E-02	2.16E-03
胰臟	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
紅骨髓	0.00E+00	3.87E-03	2.77E-02	3.16E-02	3.79E-03
成骨細胞	0.00E+00	4.41E-03	4.15E-02	4.59E-02	4.59E-04
脾	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
甲狀腺	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
有效劑量	8.61E-02				

表34：由投與¹¹¹In]In-DPI-4452計算之有效劑量

	劑量(mSv/MBq)
至ICRP89男性體模之有效劑量	8.68E-02
至ICRP89女性體模之有效劑量	1.19E-01
平均有效劑量	1.03E-01

表35：由投與¹¹¹In]In-DPI-4501計算之有效劑量

	劑量(mSv/MBq)
至ICRP89男性體模之有效劑量	8.27E-02
至ICRP89女性體模之有效劑量	8.61E-02
平均有效劑量	8.44E-02

【0571】 ¹⁷⁷Lu-標記之DPI-4452及DPI-4501之估計滯留時間呈現於表36、表37、表38及表39中。對於¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4452，外推之人類器官中吸收之Lu-177輻射劑量呈現在表40及表41中，且對於¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4501，呈現在表42及表43中。根據外部輻射光束療法(預設視為保守性方法)之容許極限設定的每一器官中最大允許放射性劑量之估計值呈現於表44 (針對¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4452)及表45 (針對¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4501)中。

表36：[¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4452之男性劑量計算的輸入參數.

腎上腺	14	0.00E+00
腦	1450	0.00E+00
食管	40	0.00E+00
眼	15	0.00E+00
膽囊內含物	58	9.76E-02
左大腸	75	1.95E-01
小腸	350	3.95E+00
胃內含物	250	3.06E+00
右大腸	150	3.90E-01
直腸	75	1.95E-01
心臟內含物	510	2.43E-02

心臟壁	330	0.00E+00
腎臟	310	1.15E+00
肝臟	1800	3.03E+00
肺	1200	5.38E-01
胰臟	140	0.00E+00
前列腺	17	0.00E+00
唾液腺	85	0.00E+00
紅骨髓	1170	1.59E-01
皮質骨	4400	0.00E+00
松質骨	1100	0.00E+00
脾	150	0.00E+00
睪丸	35	5.84E-03
胸腺	25	0.00E+00
甲狀腺	20	0.00E+00
膀胱內含物	211	1.13E+00
全身	73000	9.00E+01

表37：[¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4452之女性劑量計算的外推輸入參數

腎上腺	13	0.00E+00
腦	1300	0.00E+00
乳房	500	0.00E+00
食管	35	0.00E+00
眼	15	0.00E+00
膽囊內含物	48	1.37E-01
左大腸	80	3.35E-01
小腸	280	5.74E+00
胃內含物	230	6.63E+00
右大腸	160	6.69E-01
直腸	80	3.35E-01
心臟內含物	370	2.44E-02
心臟壁	250	0.00E+00
腎臟	275.5	1.15E+00
肝臟	1400	3.99E+00
肺	950	7.53E-01
卵巢	11	8.09E-03
胰臟	120	0.00E+00
唾液腺	70	0.00E+00
紅骨髓	900	1.84E-01
皮質骨	3200	0.00E+00
松質骨	800	0.00E+00
脾	130	0.00E+00
胸腺	20	0.00E+00
甲狀腺	17	0.00E+00

膀胱內含物	160	1.52E+00
子宮	80	0.00E+00
全身	60000	5.94E+01

表38：¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4501之男性劑量計算的輸入參數

腎上腺	14	0.00E+00
腦	1450	0.00E+00
食管	40	0.00 E+00
眼	15	0.00E+00
膽囊內含物	58	3.30E-02
左大腸	75	1.40E-01
小腸	350	2.10E+00
胃內含物	250	7.22 E+00
右大腸	150	2.79E-01
直腸	75	1.40E-01
心臟內含物	510	3.23E-02
心臟壁	330	0.00E+00
腎臟	310	6.12E-01
肝臟	1800	1.03 E+00
肺	1200	8.51E-02
胰臟	140	0.00E+00
前列腺	17	0.00E+00
唾液腺	85	0.00E+00
紅骨髓	1170	5.02 E-02
皮質骨	4400	0.00 E+00
松質骨	1100	0.00 E+00
脾	150	0.00E+00
睪丸	35	1.97E-03
胸腺	25	0.00E+00
甲狀腺	20	0.00 E+00
膀胱內含物	211	1.66E+00
全身	73000	3.45E+01

表39：¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4501之女性劑量計算的輸入參數

腎上腺	13	0.00E+00
腦	1300	0.00E+00
乳房	500	0.00E+00
食管	35	0.00E+00
眼	15	0.00E+00
膽囊內含物	48	2.17E-02
左大腸	80	1.07E-01

小腸	280	1.34E+00
胃內含物	230	7.19E+00
右大腸	160	2.14E-01
直腸	80	1.07E-01
心臟內含物	370	2.31E-02
心臟壁	250	0.00E+00
腎臟	275.5	3.95E-01
肝臟	1400	6.34E-01
肺	950	8.76E-02
卵巢	11	1.92E-03
胰臟	120	0.00E+00
唾液腺	70	0.00E+00
紅骨髓	900	4.45E-02
皮質骨	3200	0.00E+00
松質骨	800	0.00E+00
脾	130	0.00E+00
胸腺	20	0.00E+00
甲狀腺	17	0.00E+00
膀胱內含物	160	2.06E+00
子宮	80	0.00E+00
全身	60000	2.86E+01

表40：根據MBq量所投與之^[177Lu]Lu-DPI-4452之人類男性ICRP-89體模的外推計算OLINDA輸出資料。以mGy/MBq為單位給出β、γ及總計之值，而ICRP-103 ED及有效劑量以mSv/MBq為單位給出。

腎上腺	0.00E+00	1.07E-01	1.75E-02	1.25E-01	1.15E-03
腦	0.00E+00	1.05E-01	8.60E-03	1.14E-01	1.14E-03
食管	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
膽囊壁	0.00E+00	1.77E-01	1.67E-02	1.94E-01	1.79E-03
左大腸	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
右大腸	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
心臟壁	0.00E+00	1.07E-01	1.19E-02	1.19E-01	1.10E-03
腎臟	0.00E+00	3.16E-01	1.73E-02	3.33E-01	3.07E-03
肝臟	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
胰臟	0.00E+00	1.05E-01	2.29E-02	1.28E-01	1.18E-03

前列腺	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
紅骨髓	0.00E+00	8.55E-02	1.06E-02	9.61E-02	1.15E-02
成骨細胞	0.00E+00	1.15E-01	2.02E-02	1.35E-01	1.35E-03
脾	0.00E+00	1.05E-01	1.52E-02	1.20E-01	1.11E-03
睪丸	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
甲狀腺	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
有效劑量	1.75E-01				

表41：根據MBq量所投與之^[177Lu]Lu-DPI-4452之人類女性ICRP-89

體模的外推計算OLINDA輸出資料。以mGy/MBq為單位給出β、γ及總計之值，而ICRP-103 ED及有效劑量以mSv/MBq為單位給出。

腎上腺	0.00E+00	8.60E-02	2.31E-02	1.09E-01	1.0 IE-03
腦	0.00E+00	8.45E-02	7.05 E-03	9.15E-02	9.15E-04
乳房	0.00E+00	8.45E-02	6.45 E-03	9.09E-02	1.09E-02
食管	0.00E+00	8.45E-02	1.08E-02	9.53E-02	3.81E-03
眼	0.00E+00	8.45E-02	7.05 E-03	9.15E-02	0.00E+00
膽囊壁	0.00E+00	2.06E-01	2.16E-02	2.28E-01	2.10E-03
左大腸	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
右大腸	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
心臟壁	0.00E+00	8.74E-02	1.22E-02	9.96E-02	9.19E-04
腎臟	0.00E+00	3.54E-01	2.00E-02	3.74E-01	3.45E-03
肝臟	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
卵巢	0.00E+00	6.19E-02	1.59E-02	7.78E-02	3.11E-03
胰臟	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
紅骨髓	0.00E+00	7.24E-02	1.01E-02	8.25E-02	9.90E-03
成骨細胞	0.00E+00	6.97E-02	1.79E-02	8.76E-02	8.76E-04
脾	0.00E+00	8.48E-02	2.27E-02	1.07E-01	9.92E-04
胸腺	0.00E+00	8.48E-02	9.33E-03	9.41E-02	8.69E-04
甲狀腺	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
有效劑量	2.92E-01				

表41b：自投與之^[177Lu]Lu-DPI-4452之外推計算有效劑量

	劑量(mSv/MBq)
至ICRP89男性體模之有效劑量	1.75E-01
至ICRP89女性體模之有效劑量	2.92E-01
平均有效劑量	2.34E-01

表42：根據MBq量所投與之^[177Lu]Lu-DPI-4501之人類男性ICRP-89體模的外推計算OLINDA輸出資料。以mGy/MBq為單位給出β、γ及總計之值，而ICRP-103 ED及有效劑量以mSv/MBq為單位給出。

腎上腺	0.00E+00	4.13E-02	1.08E-02	5.20E-02	4.80E-04
腦	0.00E+00	4.03E-02	3.31E-03	4.36E-02	4.36E-04
食管	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
膽囊壁	0.00E+00	6.48E-02	7.83E-03	7.26E-02	6.70E-04
左大腸	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
右大腸	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	2.94 E-03
心臟壁	0.00E+00	4.30E-02	8.92E-03	5.19E-02	4.79E-04
腎臟	0.00E+00	1.68E-01	9.12E-03	1.77E-01	1.63E-03
肝臟	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
胰臟	0.00E+00	4.03E-02	2.29E-02	6.32E-02	5.83E-04
前列腺	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
紅骨髓	0.00E+00	3.23E-02	5.04E-03	3.74E-02	4.48E-03
成骨細胞	0.00E+00	4.37E-02	9.04E-03	5.27E-02	5.27E-04
脾	0.00E+00	4.04E-02	1.16E-02	5.19E-02	4.79E-04
睪丸	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
甲狀腺	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
有效劑量	2.10E-01				

表43a：根據MBq量所投與之^[177Lu]Lu-DPI-4501之人類女性ICRP-89體模的外推計算OLINDA輸出資料。以mGy/MBq為單位給出β、γ及總計之值，而ICRP-103 ED及有效劑量以mSv/MBq為單位給出。

腎上腺	0.00E+00	4.11E-02	1.35E-02	5.46E-02	5.04E-04
腦	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
食管	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
膽囊壁	0.00E+00	6.00E-02	8.13E-03	6.81E-02	6.29E-04
左大腸	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
右大腸	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
心臟壁	0.00E+00	4.33E-02	7.04E-03	5.04E-02	4.65E-04
腎臟	0.00E+00	1.22E-01	8.86E-03	1.30E-01	1.20E-03
肝臟	0.00E+00	3.85E-02	6.62 E-03	4.51E-02	1.8 IE-03
肺	0.00E+00	7.83E-03	5.98E-03	1.38E-02	1.66E-03
卵巢	0.00E+00	1.47E-02	7.94E-03	2.26E-02	9.05E-04
胰臟	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
紅骨髓	0.00E+00	3.25E-02	5.02 E-03	3.75E-02	4.50E-03
成骨細胞	0.00E+00	3.27E-02	8.82 E-03	4.15E-02	4.15E-04
脾	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
甲狀腺	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
有效劑量	2.33E-01				

表43b：自投與^[177Lu]Lu-DPI-4501之外推計算有效劑量

	劑量(mSv/MBq)
至ICRP89男性體模之有效劑量	2.10E-01
至ICRP89女性體模之有效劑量	2.33E-01
平均有效劑量	2.22E-01

表44：基於個別器官劑量極限及計算之每次注射輻射吸收劑量/MBq

的^[177Lu]Lu-DPI-4452之最大允許注射放射性劑量之估計值。將限制性器官以粗體書寫。應注意，所允許之注射放射性劑量係指使得器官中所吸收之輻射劑量能夠保持低於給定劑量限制的最大投與之放射性。

器官	每次注射活動之輻射 吸收劑量(mGy/MBq)	吸收劑量極限 (Gy)	最大允許注射放射性 劑量(MBq)
左大腸	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
右大腸	2.33E-01	25	1.07E+05
直腸	2.33E-01	25	1.07E+05
心臟壁	1.19E-01	32	2.69E+05
腎臟	3.33E-01	23	6.91E+04
肝臟	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

表45：基於個別器官劑量極限及計算之每次注射輻射吸收劑量/MBq的^[177Lu]Lu-DPI-4501之最大允許注射放射性劑量之估計值。將限制性器官以粗體書寫。應注意，所允許之注射放射性劑量係指使得器官中所吸收之輻射劑量能夠保持低於給定劑量限制的最大投與之放射性。

器官	每次注射活動之輻射 吸收劑量(mGy/MBq)	吸收劑量極限 (Gy)	最大允許注射放射性 劑量(MBq)
左大腸	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
右大腸	1.27E-01	25	1.97E+05
直腸	1.28E-01	25	1.95E+05
心臟壁	5.19E-02	32	6.17E+05
腎臟	1.77E-01	23	1.30E+05
肝臟	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

【0572】 以上外推係在人類中CAIX表現量與犬類似之假設下進行。

【0573】 對於^[177Lu]Lu-DPI-4452，限制性器官似乎為小腸，且最

大允許放射性劑量將為29.6 GBq。對於此所投與之放射性劑量，遞送至代表性11.0-g腫瘤之估計輻射劑量在12.2-660 Gy範圍內(表46)，其與人類抗腫瘤作用相容。

表46： [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4452在最大注射活性下之腫瘤輻射劑量.

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

【0574】 對於[¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4501，劑量限制性器官似乎為胃壁，且最大允許放射性劑量將為21.4 GBq。對於此所投與之放射性劑量，遞送至代表性11.0-g腫瘤之估計輻射劑量在4.4-205 Gy範圍內(表47)。

表47： [¹⁷⁷Lu]Lu-DPI-4501在最大注射活性下之腫瘤輻射劑量.

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

【0575】

實例28：與人類、犬及小鼠CAIX之結合研究

藉由量測放射性配位體結合分析中經人類、犬或小鼠CAIX轉染之CHO細胞中之平衡解離常數Kd，採用在8種不同濃度下之¹¹¹In-標記型式之DPI-4452及DPI-4501，研究對CAIX之DPI-4452及DPI-4501之物種交叉反應性(在本申請案中亦分別稱為「3BP-4452」及「3BP-4501」)。在達到平衡之後，收集細胞，且量測化合物之結合分率。使用Graph Pad Prism 8.3分析所得飽和結合資料。

【0576】 經人類、犬及小鼠CAIX轉染之CHO細胞(CHO-huCA9 T04J-1/20 K1、CHO-dogCA9 T05J-9/20 K4、CHO-murCA9 T05J-3/20 K4)係獲自InSCREENex (Germany)。

【0577】 對於放射性標記，藉由溶解於0.1 M HEPES中製備200 μ M DPI-4452及DPI-4501儲備溶液，等分且儲存於-20°C下。莫耳過量之3BP-3565用作封閉肽以評定自動放射照相研究中之非特異性結合。3BP-3565以類似於CAIX之親和力結合且阻斷測試化合物之結合位點。對於阻斷溶液，藉由溶解於DMSO中來製備3BP-3565之10 mM儲備溶液。

表48：所用測試及參考化合物、序列式及金屬之清單

化合物Id	結構	金屬
DPI-4452	DOTA-PPAc-Q-[C(3MeBn)-EPD-Af3(Cpsu)-LTWSC]-NH ₂	(無)
[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	(無)
[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	(無)

【0578】 在標準細胞培養條件下將CHO細胞維持於補充有10%胎牛血清、2 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL青黴素及0.1 mg/mL鏈黴素之哈姆氏培養基中。使細胞在未經塗佈之細胞培養燒瓶(150 cm², Biochrom)中生長至亞匯合，且隨後分成1:2-1:3。在分析之前大致24小時，藉由與阿庫酶一起培育且小心地輕敲燒瓶來分離細胞。將經分離的細胞再懸浮於培養基中且藉由離心(300 g，5分鐘，RT)收集。將細胞集結粒再懸浮於細胞培養基中且使用粒子計數器(CASY Model TT, Schärfe Systems, Germany)計數。將細胞濃度調節至3×10⁵ mL⁻¹，且將每孔1.000 μ L之懸浮液分配至聚D-離胺酸塗佈之透明平底24孔盤中。

【0579】 如下進行化合物放射性標記。在合成開始時，含有所需活性量之放射性核種溶液(¹¹¹InCl₃於20 mM HCl中)之體積與適當體積之200 μ M

DPI-4452及DPI-4501儲備溶液混合以產生45 MBq/nmol之比活性。接著，以0.1 M乙酸鈉之最終濃度添加含25 mg/mL甲硫胺酸之1 M乙酸鈉緩衝液pH 5。隨後，將混合物加熱至80°C持續25分鐘，隨後冷卻5分鐘。最後，添加20 µL 200 mg/mL抗壞血酸溶液、2.5 µL 5 mg/mL DTPA及2.5 µL 5% TWEEN20/100 µL反應混合物，產生濃縮研究溶液。對於品質控制，標記溶液之等分試樣用0.1% TWEEN-20於0.1 M乙酸鈉緩衝液pH 5中稀釋1:40。將五微升經稀釋標記溶液注射至Poroshell SB-C18 2.1×50 mm，2.7 µm管柱上。如下進行HPLC分析：梯度A：H₂O，0.1% TFA，梯度B：乙腈(MeCN)，在15分鐘內自5% B至70% B，流動速率0.5 mL/min；偵測器：NaI，DAD 215 nm。用怠體積溶離之峰表示游離放射性核種，藉由未標記樣品測定之用配位體特異性滯留時間溶離之峰表示放射性標記化合物。根據HPLC之[¹¹¹In]In-DPI-4452及[¹¹¹In]In-DPI-4501之放射化學純度(RCP)分別為≥88%及≥86%。

【0580】 如下執行直至達到對CHO-huCAIX及CHO-dgCAIX之平衡所需的時間之評定。用分析培養基(不含添加劑之哈姆氏培養基)稀釋10 mM 3BP-3565儲備溶液以製備8 µM阻斷工作溶液。放射性標記混合物用分析培養基稀釋以製備160 nM放射性配位體工作溶液。隨後，藉由用分析培養基分別稀釋放射性配位體工作溶液1:100及1:50來製備1.6及3.2 nM放射性配位體稀釋液。在再接再種(3×10^5 mL⁻¹細胞/孔)之後大致24小時，抽吸培養基，且細胞用分析培養基(700 µL)洗滌一次。為測定總結合，將700 µL結合培養基及100 µL放射性配位體稀釋液一式三份添加至孔中。

【0581】 為測定非特異性結合，將600 µL結合介質、100 µL 8 µm 3BP-3565阻斷溶液及100 µL放射性配位體稀釋液一式三份添加至孔中。

培養盤在標準細胞培養條件(5% CO₂)下在37°C培育1小時、3小時、6小時及8小時。在培育時間結束時，將盤置放於冰上，同時抽吸放射性配位體溶液。隨後，用冰冷PBS (0.5 mL，1 mL，1 mL)洗滌細胞。將300 µL含有PIC之RIPA緩衝液添加至各孔中且將培養盤在環境溫度下置於振盪器上10分鐘。將200 µL各孔之細胞溶解物轉移至γ計數管(12×75 mm；例如具有蓋217-7004之VWR 212-1809)。使用γ計數器對其相關放射活性進行計數。各放射性配位體稀釋液之等分試樣包括於γ計數器量測值中以允許測定其實際濃度。

【0582】 CHO-huCAIX及dgCAIX上之放射性配位體飽和結合如下進行測定。用分析培養基(不含添加劑之哈姆氏培養基)稀釋10 mM 3BP-3565儲備溶液以製備5 µM阻斷工作溶液。放射性標記混合物用分析培養基稀釋以製備160 nM放射性配位體工作溶液。隨後，藉由用分析培養基稀釋放射性配位體工作溶液來製備以下放射性配位體稀釋液：i) 80 nM放射性配位體溶液，ii) 40 nM放射性配位體溶液，iii) 20 nM放射性配位體溶液，iv) 10 nM放射性配位體溶液，v) 5.0 nM放射性配位體溶液，vi) 2.5 nM放射性配位體溶液，vii) 1.3 nM放射性配位體溶液。在再接種(3×10^5 mL⁻¹細胞/孔)之後大致24小時，抽吸培養基，且細胞用分析培養基(1 mL)洗滌一次。為測定總結合，將700 µL結合培養基及100 µL放射性配位體稀釋液一式三份添加至孔中。為測定非特異性結合，將600 µL結合培養基、100 µL 5 µM 3BP-3565阻斷溶液及100 µL放射性配位體稀釋液一式三份添加至孔中以測定其與細胞之非特異性結合。培養盤在標準細胞培養條件(5% CO₂)下在37°C培育8小時。在培育時間結束時將盤置放於冰上，同時抽吸放射性配位體溶液。將20 nM上清液之等分試樣轉移至HPLC小瓶中以用於隨

培育時間分析放射性配位體穩定性。隨後，用冰冷PBS (0.5 mL，1 mL，1 mL)洗滌細胞。將300 μ L含有PIC之RIPA緩衝液添加至各孔中且將培養盤在環境溫度下置於振盪器上10分鐘。將200 μ L各孔之細胞溶解物轉移至 γ 計數試管。使用 γ 計數器對其相關放射活性進行計數且針對各孔之所量測蛋白質濃度進行正規化(參見章節6.3.7 BCA蛋白質分析)。各放射性配位體稀釋之等分試樣包括於 γ 計數器量測值中以允許測定稀釋系列中之實際放射性配位體濃度。

【0583】 CHO-msCAIX上之放射性配位體飽和結合如下進行測定。用分析培養基(不含添加劑之哈姆氏培養基)稀釋10 mM 3BP-3565儲備溶液以製備5 μ M阻斷工作溶液。放射性標記混合物用分析培養基稀釋以製備500 nM放射性配位體工作溶液。隨後，藉由用分析培養基稀釋放射性配位體工作溶液來製備以下放射性配位體稀釋液：i) 250 nM放射性配位體溶液，ii) 125 nM放射性配位體溶液，iii) 63 nM放射性配位體溶液，iv) 31 nM放射性配位體溶液，v) 16 nM放射性配位體溶液，vi) 7.8 nM放射性配位體溶液，vii) 3.9 nM放射性配位體溶液。在再接再種之後大致24小時(3×10^5 mL⁻¹細胞/孔)，抽吸培養基，且細胞用分析培養基(1 mL)洗滌一次。為測定總結合，將700 μ L結合培養基及100 μ L放射性配位體稀釋液一式三份添加至孔中。為測定非特異性結合，將600 μ L結合培養基、100 μ L 5 μ M 3BP-3565阻斷溶液及100 μ L放射性配位體稀釋液一式三份添加至孔中以測定其與細胞之非特異性結合。培養盤在標準細胞培養條件(5% CO₂)下在37°C培育8小時。在培育時間結束時，將盤置放於冰上，同時抽吸放射性配位體溶液。隨後，用冰冷PBS (0.5 mL，1 mL，1 mL)洗滌細胞。將300 μ L含有PIC之RIPA緩衝液添加至各孔中且將培養盤在環境溫度下置

於振盪器上10分鐘。將200 μL 各孔之細胞溶解物轉移至 γ 計數試管。使用 γ 計數器對其相關放射活性進行計數且正規化為各孔之所量測蛋白質濃度。各放射性配位體稀釋之等分試樣包括於 γ 計數器量測值中以允許測定稀釋系列中之實際放射性配位體濃度。

【0584】 經由BCA蛋白質分析測定每孔之蛋白質濃度。為此目的，10 μL 各細胞溶解物一式兩份轉移至96孔微量培養盤中，隨後添加每孔200 μL BCA工作溶液(根據製造商說明書之微量培養盤程序)且將培養盤置於培養盤振盪器上30秒。隨後，將培養盤在37°C下培育30分鐘。冷卻至環境溫度後，在盤讀取器上量測562 nm下之吸光度以測定各樣品之總蛋白質含量。

【0585】 使用GraphPad Prism 8.3分析資料。放射性配位體稀釋液中之實際放射性配位體濃度根據以下等式計算：

$$c = \text{放射性濃度}(\text{cpm}/\mu\text{L}) / \text{比活性}(\text{cpm}/\text{fmol})$$

【0586】 為了測定平衡時間，該模型：締合動力學-兩種或超過兩種熱濃度。使用(放射性配位體之兩個或更多個濃度下的締合動力學)，產生對應締合(k_{on})及解離(k_{off})速率常數。接著使用以下方程式計算平衡時間(t_{eq})(Hulme等人 *Br. J. Pharmacol.* 2010, 161, 1219-1237)：

$$t_{\text{eq}} = 5 \times \ln 2 / k_{\text{off}}$$

【0587】 為了測定平衡解離常數(K_d)及特異性結合位點(B_{max})之濃度，使用考慮到配位體耗乏的模型：一個位點-總計。將以nM提供之 K_d 轉化成p K_d (K_d [M]之負對數)。使用以下等式將以cpm為單位之 B_{max} 值轉化成fmol/ μg 蛋白(prot)：

$$B_{\text{max}} (\text{fmol}/\mu\text{g prot}) = B_{\text{max}} (\text{cpm}) / \{ \text{比活性}(\text{cpm}/\text{fmol}) \times \text{蛋白質含量}$$

(μg prot))

【0588】

結果：

在放射性配位體結合分析期間兩種測試化合物之穩定性藉由HPLC分析證實。為此目的，在培育時間結束時在分析程序之後移除上清液之等分試樣以用於品質控制。

【0589】 在量測解離速率常數 k_{off} 及平衡時間 t_{eq} (表49)之後，將測定 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$ 及 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ 之人類、犬及鼠類CAIX之平衡解離常數(K_d)的培育時間設定為8小時。

表49：解離速率常數及計算之平衡時間

	CHO-huCAIX		CHO-dgCAIX	
	$k_{off} (\text{min}^{-1})$	$t_{eq} (\text{h})$	$k_{off} (\text{min}^{-1})$	$t_{eq} (\text{h})$
$[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4452}$	5.9×10^{-3}	9.8	5.89×10^{-3}	9.9
$[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$	7.2×10^{-3}	8.0	9.6×10^{-3}	6.0

【0590】 對於平衡解離常數(K_d)之測定，針對初始放射性配位體濃度繪製相關放射性配位體與來自不同物種之表現CAIX之CHO細胞的總分數以及非特異性結合分數。歸因於 $[^{111}\text{In}]\text{In-DPI-4501}$ 資料未展示兩種最高濃度(10 nM及20 nM)下之預期飽和結合模式，僅將較低六種濃度(0.16-5.0 nM)用於兩種測試化合物之CHO-huCAIX及CHO-dgCAIX資料分析。此係因為使用考慮到配位體耗乏的GraphPad Prism中之一個位點-總計模型分析所有飽和結合曲線，由於CHO-huCAIX及CHO-dgCAIX中之放射性配位體耗乏顯著(高達64%)，且提供平衡解離常數(K_d)以及特異性結合位點之濃度(B_{max})。測試化合物與CHO-msCAIX之結合較低，且不可或僅可部分地阻斷。

【0591】 表50及表51概述在表現人類、犬及小鼠CAIX之CHO細胞

上的化合物^[111In]In-DPI-4452及^[111In]In-DPI-4501之平衡解離常數(pK_d)以及特異性結合位點(B_{max})濃度。用CHO-huCAIX及CHO-dgCAIX進行兩個獨立實驗，且用CHO-msCAIX進行單一實驗。

表50：^[111In]In-DPI-4452之pK_d及B_{max}值

細胞株	CHO-huCAIX	CHO-dgCAIX	CHO-msCAIX
i) pK _d	9.7	9.7	7.2
ii) pK _d	9.3	9.5	n.d.
平均pK _d ± SD	9.5 ± 0.2	9.6 ± 0.1	7.2
i) B _{max} [fmol/μg prot]	12.3	9.0	5.6
ii) B _{max} [fmol/μg prot]	13.3	9.6	n.d.
平均B _{max} [fmol/μg prot]	12.8 ± 0.5	9.3 ± 0.3	5.6

表51：^[111In]In-DPI-4501之pK_d及B_{max}值

細胞株	CHO-huCAIX	CHO-dgCAIX	CHO-msCAIX
iii) pK _d	9.8	9.6	7.9
iv) pK _d	9.4	9.3	n.d.
平均pK _d ± SD	9.6 ± 0.2	9.4 ± 0.1	7.9
iii) B _{max} [fmol/μg prot]	6.4	3.3	2.1
iv) B _{max} [fmol/μg prot]	8.8	6.1	n.d.
平均B _{max} [fmol/μg prot]	7.6 ± 1.2	4.7 ± 1.4	2.1

【0592】

結論：

發現化合物^[111In]In-DPI-4452及^[111In]In-DPI-4501為CHO細胞中表現之人類及犬CAIX上的強效結合子，顯示亞奈莫耳解離常數(pK_d>9)。兩種化合物對人類及犬CAIX之結合親和力係可比的，將犬限定為用於非臨床毒理學研究之適合物質，其中評定由開發候選物之特異性及非特異性結合介導之副作用。相比之下，使用鼠類CAIX之解離常數大致比人類CAIX高兩個量值，從而摒棄將小鼠用於非臨床毒理學研究之適合物種。此外，測試化合物與CHO-msCAIX之結合大部分為非特異性的，藉由添加過量未標記化合物可實現之標稱阻斷程度所證明。

【0593】

實例29：藉由靜脈內途徑之劑量範圍發現研究

藉由靜脈內(i.v.)快速注射向雄性米格魯犬以25、80、400及800 µg/kg/天之遞增劑量向一組兩隻狗以一個單次劑量投與DPI-4452繼之以3天之清除期。

【0594】 評價以下參數及指標：死亡率、臨床觀測結果、體重、攝食量、局部反應、臨床病理學參數(血液學、凝血及臨床化學)、器官重量及宏觀檢驗。在以下各給藥時刻(亦即，在第1天、第5天、第9天及第13天)，對兩隻動物之毒物動力學(TK)進行取樣：給藥前、15分鐘、30分鐘、1小時、6小時及24小時。在K₂EDTA管中收集血液樣品。在收集之後1小時內藉由離心(2500 g，持續10分鐘，+4°C)製備血漿，且隨後在離心之後1小時內冷凍且儲存在-80°C下。使用DPI-4501 (作為內標之類似化合物)且使用固相萃取隨後液相層析(高解析度質譜法(LC-HRMS)分析(2.00 ng/mL至1000 ng/mL之定量範圍)進行犬血漿樣品中DPI-4452濃度之定量。使用Waters Acquity UPLC系統，用Waters Acquity HSS T3 C18 2.1×50 mm，1.8 µm管柱實現層析分離。在50°C下，在0.7 mL/min之流動速率下，使用由A：乙腈及B：1%甲酸/水組成之移動相，根據以下線性梯度：0至0.1分鐘：90% B；0.1至4.1分鐘：90% B至74% B；4.1至4.2分鐘：74% B至5% B；4.2至4.6分鐘：5% B；4.6至4.7分鐘：5% B至90% B；4.7-5.1分鐘：90%B%組成之移動相，進行層析。使用Sciex API6600 TOF質譜儀進行偵測。毒物動力學參數使用Phoenix藥物動力學軟體(版本6.4, Certara L.P.)自濃度-時間資料估計。與推注靜脈內注射一致之非隔室方法用於參數估計。

【0595】 至多800 µg/kg的投藥具有全身性及局部良好耐受性。既不

影響生命參數亦不影響臨床病理學參數。另外，在屍檢時沒有注意到相關宏觀觀測結果。TK參數展示於表52中。資料表明暴露增加超過按比例之劑量(圖41)。總之，耐受至多800 µg/kg/天之劑量。

表52- 犬中DPI-4452之平均血漿毒物動力學參數(n=2)

時段	劑 量 (mg/kg)	AUC _{最終} (h×ng/mL)	正 規 化 劑 量 AUC _{最終} (ng/mL)	C _{15min} (ng/mL)	t _{最終} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	t _{1/2} (h)
第1天	0.025	34.0	1.36	46.8	1; 1	11.7	0.22	0.25
第5天	0.08	117	1.46	156	1; 1	n.a.	n.a.	n.a.
第9天	0.4	926	2.31	880	1; 6	6.83	0.24	0.49
第13天	0.8	3530	4.42	2000	3.2; 6	3.52	0.32	0.88

AUC_{最終}=直至最後的樣品之血漿濃度-時間曲線下面積，正規化劑量AUC_{最終}=報導AUC_{最終}除以µg/kg之劑量，CL=清除，C_{15min}=在注射後15分鐘時之量測濃度，n.a.=不適用，t_{1/2}=半衰期，t_{最終}=達至最後可量測濃度之時間，V_{ss}=在穩態下之分佈體積。

【0596】

實例30：包括安全藥理學指標之藉由靜脈內推注投與的延長單次劑量毒性研究

在此GLP適應性研究中，DPI-4452係在米格魯犬中以延長的單一靜脈內劑量投與，包括在2個子群中16、80或400 µg/kg之安全藥理學指標，如表53中所描述。

表53- 米格魯犬中延長之單次劑量毒性研究之實驗設計

組號	測試材料	劑量 (µg/kg)	動物之數目及性別	
			子群A：FOB及毒物動力學	子群B：外部遙測
			早期終末犧牲，第2天	晚期終末犧牲，第16天
1	對照項	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=雄性，F=雌性，FOB=功能觀測組

【0597】 評價以下參數及指標：死亡率、臨床觀測結果、體重、攝食量、體溫、局部反應、眼科、臨床病理學參數(血液學、凝血、臨床化學反應及尿液分析)、心血管及呼吸安全藥理學指標以及FOB評估、器官重量及宏觀及顯微鏡檢查，以及TK參數。針對毒物動力學(TK)在以下時間對子群A (每組3隻雄性及3隻雌性)之動物進行進行取樣：給藥前、5分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時及6小時。在K₂EDTA管中收集血液樣品。在收集之後1小時內藉由離心(2500 g，持續10分鐘，+4℃)製備血漿，且隨後在離心之後1小時內冷凍且儲存在-80℃下。使用(¹³C₆-¹⁵N)-DPI-4452作為內標且使用固相萃取，接著液相層析-高解析度質譜法(LC-HRMS)分析(定量下限：1 ng/mL)進行犬血漿樣品中DPI-4452濃度之定量。使用Waters Acquity UPLC系統，用Waters Acquity HSS T3 C18 2.1×50 mm，1.8 μm管柱實現層析分離。在50℃下，在0.7 mL/min流動速率下，使用由A：1%甲酸於乙腈中，及B：1%甲酸/水組成之移動相，根據以下線性梯度：0至0.1分鐘：90% B；0.1至4.1分鐘：90% B至74% B；4.1至4.2分鐘：74% B至5% B；4.2至4.6分鐘: 5% B；4.6至4.7分鐘: 5% B至90% B；4.7-5.1分鐘：90%B%組成之移動相，進行層析。使用Sciex API6600 TOF質譜儀進行偵測。毒物動力學參數使用Phoenix藥物動力學軟體(版本6.4, Certara L.P.)自濃度-時間資料估計。與推注靜脈內注射一致之非隔室方法用於參數估計。

【0598】 研究期間未出現非預期死亡，且未觀測到DPI-4452處理相關臨床徵象或局部反應。測試物處理未使體重、重量增加及攝食量受影響。同樣，在眼科檢查、尿液分析、血液生物化學、凝血及血液學研究期間未報導處理相關異常。早期及晚期屍體剖檢不存在相關器官重量變化及

宏觀及顯微鏡觀測結果。加套外部遙測用以評估子群B中之可能的心血管及呼吸影響。在測試前第1天及第14天期間進行呼吸道遙測記錄。心電圖(ECG)參數(心跳速率、PQ間隔持續時間、QRS複合波持續時間及QT間隔持續時間)在歷經10分鐘時段直至6小時及歷經15分鐘時段直至24小時之投藥之後連續收集。Miyazaki's QT校正法(Miyazaki, H. & Tagawa, M. *Japanese Association for Laboratory Animal Science* 2002, 51, 465-75)用於校正心率之影響。在給藥前、約Tmax (5、15及30分鐘)及在測試項目投與之後24小時歷經一分鐘檢查ECG異常。在給藥前及在給藥後至多6小時歷經連續30分鐘時段以及在給藥後至多24小時歷經連續60分鐘時段連續量測動脈血壓參數(收縮及舒張血壓及平均動脈壓)。在測試前、第1天及第14天在0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、20及24小時監測呼吸速率。在任何劑量或時間點處對心臟血管或呼吸道參數不存在相關作用，包括心跳速率、動脈血壓、ECG參數、定性異常或呼吸速率。在受約束及非受約束條件下使用子群A中之FOB評估對中樞神經系統參數之潛在影響。神經、自主及行為研究在第1天給藥前、給藥前及給藥後1小時進行。在中樞神經系統，包括神經、自主及行為領域中未觀測到影響。

【0599】 DPI-4452之TK參數概述於表54中。在公犬與母犬之間在所有劑量下觀測到DPI-4452暴露無明顯差異。在低劑量與中等劑量之間觀測到血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)之明顯的大於劑量成比例的增加(至少部分地由低劑量之較少定量點解釋)，而在中等與高劑量之間觀測到AUC之劑量成比例增加(圖42)。

【0600】 總之，在犬中至多400 µg/kg之DPI-4452之單次靜脈內快速注射為耐受的。臨床病理學、病理組織學、FOB評估及心血管及呼吸安

全藥理學評定中未報導處理相關發現。基於此等結果，NOAEL視為400 µg/kg。在NOAEL下，男性及女性之平均AUC最終值分別為854及771 ng.h/mL。考慮到60 kg人類，400 µg/kg之犬的NOAEL具有13.3 mg之人類等效劑量。由於總配位體質量劑量將為500 µg/患者，因此NOAEL覆蓋超過預測人類劑量之25倍。

表54- 雄性及雌性米格魯犬中在16、80或400 µg/kg 下單次靜脈內快速注射 DPI-4452 之後的DPI-4452之毒物動力學參數之概述(平均值±SD ; n=3)

性別	C _{5min} (ng/mL)	t _{最終} [*] (h)	AUC _{最終} (h.ng/mL)	AUC _{最終} /劑量 (h.ng/mL)/(µg/kg)	t _{1/2} [*] (h)	CL (mL/min/kg)	Vss (L/kg)
劑量：16 µg/kg							
雌性	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)
雄性	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.
劑量：80 µg/kg							
雌性	346 (34.8)	3 [2-3]	144 (15.3)	1.80 (0.192)	0.386	9.27 (1.0)	0.21 (0.02)
雄性	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.
劑量：400 µg/kg							
雌性	1760 (180)	3 [3-3]	771 (40.6)	1.93 (0.101)	0.363	8.63 (0.4)	0.19 (0.02)
雄性	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_{最終}=至最後可量測濃度之濃度曲線下面積，n.a.=不適用，SD=標準差，C_{5min}=在注射後5分鐘時之量測濃度；F/M=雌性與雄性AUC比率，t_{最終}=至最後可量測濃度之時間。

* 中值[Min-Max]用於t_{最終}，調和平均數用於t_{1/2}。

【0601】

實例31：健康小鼠中之藥物動力學特徵

在健康小鼠中研究單次靜脈內(i.v.)劑量之後DPI-4452之藥物動力學。DPI-4452經由靜脈內途徑以0.7及5.5 mg/kg投與雄性CD-1小鼠。使用LC-HRMS (液相層析與高解析度質譜分析結合)分析方法來分析在給藥

後收集之血漿及尿液樣品。濃度值用於藥物動力學計算。

【0602】 DPI-4452在0.1 M HEPES pH 7.1中以0.35及2.75 mg/mL之最終濃度調配，分別以0.7及5.5 mg/kg給藥。雄性CD-1小鼠(每時間點及每劑量3隻動物；總體上，28.2-37.6 g體重)在尾部靜脈中以2 mL/kg給藥體積靜脈內投與。在給藥後5分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、4小時、8小時在K₂EDTA管中收集血液樣品，且在8小時內收集尿液。血液樣品保持在濕冰上直至藉由在室溫下離心進行血漿分離；10分鐘；2500 G，其在取樣之後60分鐘內進行。將血漿樣品轉移至塑膠管中，冷凍且儲存在-80℃下直至分析。

【0603】 在固相萃取之後藉由LC-HRMS使用穩定同位素標記之內標(¹³C₆, ¹⁵N-DPI-4452)分析血漿及尿液樣品。在Waters Acquity HSS T3 C18 2.1×50 mm，1.8 μm管柱上運行層析分離。在Sciex API6600 TOF質譜儀上實現偵測。血漿及尿液中之定量下限為1.00 ng/mL。

【0604】 使用Phoenix 64 WinNonlin (Build 8.3.3.33)軟體進行血漿濃度資料之非隔室(NCA)藥物動力學分析。所有動物均使用標稱劑量。末期半衰期(T_{1/2})藉由對數濃度-時間曲線之末端線性部分的最小二乘回歸分析計算。用針對將值增加至最後可量測濃度之線性梯形法則及針對將值減小至最後可量測濃度之對數梯形法則確定血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)。

【0605】

結果：

靜脈內投與0.7 mg/kg劑量之DPI-4452之後，血漿濃度以明顯的雙相方式下降且終末消除半衰期為0.280小時。藉由AUC_{0-inf}所量測之全身性暴

露為424 h*ng/mL。清除(CL)及分佈體積(V_d)分別為27.5 mL/min/kg及0.408 L/kg。平均而言，在8小時內自尿液中不變地獲取3.57%之注射DPI-4452劑量。

【0606】靜脈內投與5.5 mg/kg劑量之DPI-4452之後，血漿濃度以明顯的雙相方式下降且終末消除半衰期為0.465小時。藉由AUC_{0-inf}所量測之全身性暴露為2820 h*ng/mL。清除(CL)及分佈體積(V_d)分別為32.5 ml/min/kg及0.455 L/kg。平均而言，在8小時內自尿液中獲取8.89%之注射DPI-4452劑量。

【0607】

實例32：健康犬之藥物動力學特徵

在健康狗中研究單次靜脈內(i.v.)劑量之後DPI-4452之藥物動力學。DPI-4452經由靜脈內途徑以0.1及0.8 mg/kg投與雄性米格魯犬。使用LC-HRMS (液相層析與高解析度質譜分析結合)分析方法來分析在給藥後收集之血漿及尿液樣品。濃度值用於藥物動力學計算。

【0608】 DPI 4452在0.1 M HEPES pH 7.0中以0.05及0.4 mg/mL之最終濃度調配，分別用於0.1及0.8 mg/kg之給藥。雄性米格魯犬(3隻動物/劑量；總計8.9至12.4 kg體重)以2 mL/kg給藥體積靜脈內(推注)投與。在5分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、24小時在K₂EDTA管中收集血液樣品，且在給藥後24小時收集尿液。血液樣品保持在濕冰上直至在取樣之後60分鐘內藉由離心進行血漿分離。將血漿樣品轉移至塑膠管中，冷凍且儲存在-80°C下直至分析。

【0609】在固相萃取之後，使用DPI-4501作為內標，藉由LC-HRMS分析血漿及尿液樣品。在Waters Acquity HSS T3 C18 2.1×50 mm，

1.8 μm 管柱上運行層析分離。在Sciex API6600 TOF質譜儀上實現偵測。尿液及血漿中之定量下限為2.00 ng/mL。

【0610】 使用Phoenix WinNonlin 6.3軟體進行血漿濃度資料之NCA藥物動力學分析。所有動物均使用標稱劑量。末期半衰期($T_{1/2}$)藉由對數濃度-時間曲線之末端線性部分的最小二乘回歸分析計算。用針對將值增加至最後可量測濃度之線性梯形法則及針對將值減小至最後可量測濃度之對數梯形法則確定血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)。

【0611】

結果：

在分別0.1及0.8 mg/kg靜脈內投與之後，DPI-4452血漿濃度可定量至多2小時及4小時。

【0612】 在以0.1 mg/kg靜脈內投與之後藉由 C_{max} 及 AUC_{inf} 所量測之全身性暴露為377 ng/mL及133 h*ng/mL。

【0613】 在以0.8 mg/kg靜脈內投與之後藉由 C_{max} 及 AUC_{inf} 所量測之全身性暴露為4430 ng/mL及1760 h*ng/mL。

【0614】 在以0.1 mg/kg靜脈內投與之後，DPI-4452展示較低動物間變化。清除為12.7 mL/min/kg且分佈體積為0.26 L/kg，終末半衰期($T_{1/2}$)為0.38小時。

【0615】 靜脈內投與0.8 mg/kg後，DPI-4452展示較低動物間變化。清除為7.6 mL/min/kg且分佈體積為0.19 L/kg，終末半衰期($T_{1/2}$)為0.48小時。

【0616】 在以0.1 mg/kg之劑量靜脈內投與之後在尿液中分泌之DPI-4452之平均量為26.8 ng/mL，對應於不變的排出之0.29%劑量。此引起

34.4 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{kg}$ 之估計腎清除率。

【0617】 在以0.8 mg/kg之劑量靜脈內投與之後在尿液中分泌之DPI-4452之平均量為191 ng/mL，對應於不變的排出之0.14%劑量。此引起11.4 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{kg}$ 之估計腎清除率。

【0618】

實例33：人類暴露及PK參數之異速生長測定及預測

基於可用小鼠及犬PK資料，藉由異速生長測定法預測DPI-4452之人類PK參數(CL 、 V_d 及 $T_{1/2}$) (Zou P等人, AAPS Journal, 14:262-281 (2012))。根據動物研究中測定之多種 CL 、 V_d 及 $T_{1/2}$ ，保留各物種之最高值及最低值，且對所有組合進行異速生長測定以獲得各預測人類PK參數之範圍。獲得以下預測人類PK參數：清除(CL) 3.57-13.0 $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ ；分佈體積(V_d) 189-455 mL/kg ；終末半衰期($T_{1/2}$) 0.17-1.47小時。

【0619】 用公開源軟體PK工具進行人類PK概況之模擬，以便在250 μg 之單次靜脈內劑量之後，在給藥後5分鐘時估計人類中之DPI-4452之血漿濃度 $C_{5\text{min}}$ 值(i.v.給藥後之實際 C_{max} 值)。將缺失輸入參數如下處理。關於血液:血漿濃度比率，考慮1.0及0.8之頻繁預設值且發現其與輸出無差異，因此使其保持在1.0。血漿蛋白結合：考慮1之游離部分 f_{up} 以估計最高 $C_{5\text{min}}$ 值。

【0620】 獲得以下預測之最大人類濃度：在250 μg 之靜脈內劑量之後 $C_{5\text{min}}$ 為7.91-19.0 ng/mL；在500 μg 之靜脈內劑量之後15.8-38.0 ng/mL (假設250與500 μg 之間劑量非線性)。

【0621】

實例34：HT-29 (CRC)及SK-RC-52 (ccRCC)人類癌細胞株異種移植小鼠

模型中²²⁵Ac-DPI-4452之活體內功效

人類大腸直腸癌細胞株HT-29在補充有10% FBS + 1% Pen/Strep之改良之McCoy's 5a培養基中培養，且人類透明細胞腎癌細胞株SK-RC-52在補充有10% FBS + 1% Pen/Strep之RPMI-1640 GlutaMax-I中培養。

【0622】 將 2×10^6 個細胞懸浮於100 μ L PBS及基質膠(1:1)中，且皮下植入經麻醉雌性免疫缺乏NMRI裸鼠之頸部中。每週兩次監測腫瘤體積($0.52 \times (\text{長度} \times \text{寬度}^2)$)及動物體重，直至處理起始後42天為止。在預定研究或人道終點下藉由頸椎脫位術以人道方式處死動物。

【0623】 基於腫瘤體積及體重將動物隨機分為相同組。以140-180 mm³之平均組腫瘤體積起始處理且在尾部靜脈中以100 μ L給藥體積靜脈內投與。

【0624】 處理組針對HT-29由每組10隻小鼠組成，且針對SK-RC-52由每組7隻小鼠組成。對於兩個模型，處理組在A)媒劑之第1天接受單次投藥，B) ²²⁵Ac-DPI-4452之15 kBq，C) ²²⁵Ac-DPI-4452之45 kBq，或D) ²²⁵Ac-DPI-4452之135 kBq。5隻小鼠之衛星組(組E)在第1天接受15 kBq之²²⁵Ac-DPI-4452單次投與，且在自動化 γ 計數器(Hidex Automatic Gamma Counter)中投與60秒之後4小時，在達至長期平衡之後，評定腫瘤、腎臟、胃、小腸及大腸中之放射性吸收(以注射劑量/公克組織之%為單位)。

【0625】 對於兩個模型，在研究第-1天、第14天及研究結束時對組A-D中之所有動物進行血液學之血液取樣。限制各小鼠且200 μ L血液自舌下或頸靜脈EDTA-試管中獲得且在取樣日在具有小鼠設定之ProCyte Dx血液學分析儀上分析。

【0626】 另外，對於在研究第14天之兩個模型，旋轉來自血液學分

析之過量血液且獲得血漿(在EDTA管中在4℃下在2000 g下離心10分鐘)。使用KONELAB PRIME 30i儀器(Thermo Fisher Scientific)分析血漿之肌酐及尿素濃度。

【0627】 用 ^{225}Ac -DPI-4452之所有處理均在兩種模型中耐受良好。未觀測到顯著療法對紅血球及血小板含量之影響。在研究第14天，在處理起始之後，白血球(WBC)、淋巴球及嗜中性白血球之SK-RC-52模型展示短暫增加之含量，但HT-29模型未展示短暫增加。對於兩種腫瘤模型，相較於給與媒劑之動物，給與 ^{225}Ac -DPI-4452 (135 kBq)之動物的肌酐值稍微升高。對於兩種腫瘤模型，觀測到處理組之間的尿素含量無差異。

【0628】 對於HT-29模型，用45 kBq ^{225}Ac -DPI-4452或135 kBq ^{225}Ac -DPI-4452處理之動物在研究第14天相較於媒劑對照組具有顯著較低腫瘤體積($p < 0.05$ ，使用杜奈特(Dunnett)針對多重比較校正之一般單向ANOVA)。對於SK-RC-52模型，所有處理組與媒劑相比在研究第14天具有顯著較低腫瘤體積($p < 0.001$ ，使用杜奈特針對多重比較校正之一般單向ANOVA)。

【0629】 在研究第14天及第25天兩個模型中之處理組之間的比較展示用45 kBq ^{225}Ac -DPI-4452或135 kBq ^{225}Ac -DPI-4452處理之動物與用15 kBq ^{225}Ac -DPI-4452處理之動物相比具有顯著較低腫瘤體積(使用圖基(Tukey)針對多重比較校正之單向ANOVA)。

【0630】 在衛星動物中，相比於HT-29腫瘤模型($11.3 \pm 1.3\%$ ID/g)，在SK-RC-52腫瘤模型($39.1 \pm 1.6\%$ ID/g)中， ^{225}Ac -DPI-4452 (15 kBq)給藥後4小時的腫瘤吸收幾乎高四倍。分別對於HT-29及SK-RC-52模型， ^{225}Ac -DPI-4452 (15 kBq)之腎臟吸收為 7.9 ± 1.3 及 $4.9 \pm 0.2\%$ ID/g。在兩種

模型中大腸、小腸及胃展示小於1.1% ID/g之吸收。

【0631】 結果展示於圖46至圖53中。

【0632】 本文中所列舉之各參考文獻及任何參考文獻之揭示內容以引用的方式併入本文中。

```

<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C252923SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-03-
31">
  <ApplicantFileReference>249 740</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>EP</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>PCT/EP2021/086592</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-12-17</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">德商3B製藥有限公司(3B PHARMACEUTICALS
GMBH)</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>3B PHARMACEUTICALS GMBH</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">碳酸酐酶IX配位體</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>9</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
              <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>

```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q2">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YNTNHVPLSPKY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q3">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q4">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NMPKDVTTTRMSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q6">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NHYP LSP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>459</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..459</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MAPLCPS PWLP LLIPAPAPGLTVQLLS LLLLVPVHPQRLPRMQEDSPLGGGSSGEDDPLGE
EDLPSEEDSPREEDPPGEEDLPGEEDLPGEEDLPEVKPKSEEEGSLKLEDLPTVEAPGDPQEPQNNHRDKEGDDQSHWR
YGGDPPWP RVSPACAGRFQSPVDIRPQLAAFCPALRPLELLGFQLPPLPELRLRNNGHSVQLTLPPGLEMALGPGREYRA
LQLHLHWGAAGRPGSEHTVEGHRFP AEIHVVHLSTAFARVDEALGRPGGLAVLAAFLEEGPEENSAYEQLLSRLEEIAEE
GSETQVPGLDISALLPSDFSRYFQYEGSLTTPPCAQGV IWTVFNQTVMLSAKQLHTLSDTLWGPGDSRLQLNFRATQPLN
GRVIEASFPAGVDSSPRAAEPVQLNSCLAAGDILALVFGLLFAVTSVAFLVQMRRQHRRGTKGGVSYRPAEVAETGA</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>312</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..312</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q8">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MRMLLALLALSAARPSASAESHWCYEVQAESSNYPCLVPVKWGGNCQKDRQSPINIVTTKAK
VDKKLGRFFFSGYDKKQTTWTQNNGHSVMMLLENKASISGGGLPAPYQAKQLHLHWSLDLPYKGSEHSLDGEHFAMEMHIV
HEKEKGTSRNVKEAQDPEDEIAVLAFLEAGTQVNEGFQPLVEALSNIKPPEMSTTMAESSLLDLLPKEEKLRYHFRYLG
SLTTPTCDEKVVWTVFREPIQLHREQILAFSQKLYYDKEQTVSMKDNVRPLQQLGQRTVIKSGAPGRPLPWALPALLGPM
LACLLAGFLR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>354</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..354</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q9">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPRRSLHAAAVLLLVLKEQPSSPAPVNGSKWTFGPDGENSWSKKYPSCGGLLQSPIDLHS
DILQYDASLTPLFQGYNLSANKQFLLTNNGHSVKLNLPSDMHIQGLQSRYSATQLHLHWGNPNDPHGSEHTVSGQHFAA
ELHIVHYNSDLYPDASTASNKSEGLAVLAVLIEMGSFNPSYDKIFSHLQHVKYKGQEA FVPGFNIEELLPERTAEYYRYR
GSLTTPPCNPTVLWTVFRNPVQISQEQLLALETALYCTHMDDPSPREMINNFRQVQKFDERLVYTSFSQVQVCTAAGLSL
GIILSLALAGILGICIVVVSIIWLFRRKSIKKGDNKGVIYKPATKMETEAHA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>337</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..337</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```



```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MLFSALLLEVIWILAADGGQHWTYEGPHGQDHPASYPECGNNAQSPIDIQTDSVTFDPDLP
ALQPHGYDQPGTEPLDLHNNGHTVQLSLPSTLYLGGLPRKYVAAQLHLHWGQKGSPGGSEHQINSEATFAELHIVHYDSD
SYDSLSEAAERPQGLAVLGILIEVGETKNIAYEHILSHLHEVRHKDQKTSVPPFNLRELLPKQLGQYFRYNGSLTTPPCY
QSVLWTVFYRRSQISMEQLEKLQGTLFSTEEPSKLLVQNYRALQPLNQRMVFAFIIQAGSSYTTGEMLSLGVGILVGCL
CLLLAVYFIARKIRKKRLNRKSVVFTSAQATTEA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>461</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..461</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q11">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Canis familiaris</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>家犬</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MAPLCPSWLPLLIPAPSLGPGVQLLLILPLLVPVHPQSLRIQGTPLGGDSSGEDDQLDE
ENLPSEEDPHGEEDPPGEEDPPGEEDPPGEEDPSGMKTEPGKEDSLKLEDLPTVEAPRDTPGSQNNAHRHNKGDDHSHWR
YGGDPPWPQVSPACAGRFQSPVDIRPQLAALSPALPPELLGFELPPLPELRLRNNGHTVQLTLPPGLEMALGPGREYRA
LQLHLHWGAAGRPGSEHTVDGHRFAEIHVVHISTAFKVEEALGRPGGLAVLAAFLQEGPEENSAYEQLLSHLEEITEE
DSETWVPGLDVSALLPSDLSRYFRYEGSLTTPPCAQGVIIWTVFNQTVRLSAKQLHTLSGSLWGPDDSRQLNFRATQPLN
GRIIEASFPAQVESSPRSFEPVHLNSCLGAGDILAVVFGLLFAVTSIAFIVQMRKQGRLRNNGTKGNVSYHPAEVTETVA<
/INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>437</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..437</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql2">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>小家鼠</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MASLGPSWPAPLSTPAPTAQLLLFLLLQVSAQPQGLSGMQGEPSLGDSSSGEDELGVDVLPS
EEDAPEEADPPDGEDPPEVNSEDRMEESLGLEDLSTPEAPEHSQGSBGDEKGGGSHWSYGGTLLWPQVSPACAGRFQSP
VDIRLERTAFCRTLQPLELLGYELQPLPELSLNNGHTVQLTLPPGLKMALGPGQEYRALQLHLHWGTS DHPGSEHTVNG
HRFP AEIHVVHLSTAFSELHEALGRPGGLAVLAAFLQESPEENSAYEQLLSHLEEISEEGSKIEIPGLDVSALLPSDLSR
YYRYEGSLTTPPCSQGV IWTVFNETVKLSAKQLHTLSVSLWGPRDSRLQLNFRATQPLNGRTIEASFPAAEDSSPEPVHV
NSCFTAGDILALVFGLLFAVTSIAFLLQLRRQHRHRSRGTGDRVSYSPAEMTETGA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

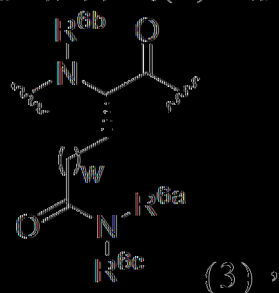

下組成之群的胺基酸之殘基：N-(C₁-C₆)烷基甘胺酸、Gly、D- α -胺基酸及 α,α -二烷基胺基酸，

其中若Xaa5包含 $\%3$ ，則

(i) $\%3$ 為效應子E3，諸如螯合劑，且Xaa5較佳為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：4-胺丁基甘胺酸[Nlys]、D-lys、(R)-鳥胺酸[D-orn]、(R)-2,4-二胺基丁酸[D-dab]及(R)-2,3-二胺基丙酸[D-dap]，且該效應子E3連接至不同於Nlys、D-lys、D-orn、D-dab及D-dap中之任一者之 α -氮原子的N原子，或

(ii) $\%3$ 包含諸如螯合劑的效應子E3及連接部分L3，Xaa5較佳為選自由Nlys、D-lys、D-orn、D-dab及D-dap組成之群的胺基酸之殘基，且該連接部分L3連接至不同於Nlys、D-lys、D-orn、D-dab及D-dap中之任一者之 α -氮原子的N原子；

Xaa6 (i)為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：極性L- α -胺基酸、芳族L- α -胺基酸、脂族L- α -胺基酸、S-烷基化半胱胺酸、S-烷基化半胱胺酸之氧化形式及根據式(3)之胺基酸之殘基：



其中

R^{6a}選自由以下組成之群：H、包含-(C₅-C₁₀)芳基、(C₁-C₈)烷基及(C₁-C₅)烷基-(C₅-C₁₀)芳基之部分，

R^{6b}選自由H或甲基組成之群，

R^{6c}為H或(C₁-C₆)烷基，及

【請求項8】

如請求項7之化合物，其中該效應子E1選自由以下組成之群：

(α)衍生自發色團之部分，其中該發色團較佳選自(α 1)磷光團及(α 2)螢光團，諸如螢光素或若丹明(rhodamine)；及

(β)螯合劑，其視情況包含螯合核種；及

(γ)衍生自藥物，較佳衍生自細胞毒性藥物之部分。

【請求項9】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中Y為Z1，其中Z1包含連接部分L1及螯合劑，其中若Xaa1存在，則該連接部分L1將該螯合劑共價連接至Xaa1，或若Xaa1不存在且Xaa2存在，則共價結合至Xaa2，或若Xaa1與Xaa2均不存在，則共價結合至Xaa3。

【請求項10】

如請求項9之化合物，其中該連接部分L1提供(a)羧基，若Xaa1存在，則該羧基與由Xaa1提供之 α -胺基形成醯胺鍵，或若Xaa1不存在且Xaa2存在，則與由Xaa2提供之 α -胺基形成醯胺鍵，或若Xaa1與Xaa2均不存在，則與由Xaa3提供之 α -胺基形成醯胺鍵，及(b)胺基，其與該效應子形成共價鍵；且其中較佳地該連接部分L1為包含1至12個胺基酸的視情況可裂解之基團，及/或該效應子如請求項8中所定義。

【請求項11】

如請求項9至10中任一項之化合物，其中該連接部分L1選自由X11及X11-X12組成之群，其中X11及X12各自且個別地為胺基酸之殘基，其中若該連接部分L1為X11，則羧基係由X11提供，且若該連接部分L1為X11-X12，則羧基係由X12提供，其中若Xaa1存在，則L1之該羧基與由Xaa1

如請求項27之化合物，其中Xaa2為Glu之殘基。

[(請求項29)]

如請求項23至28中任一項之化合物，其中與Xaa2之該官能基FG1形成該共價鍵B1的Xaa11之該官能基FG2選自由以下組成之群：NH₂、NH、COOH、活化羧酸、氯、溴、碘、SH、OH、SOOH、活化磺酸、磺酸酯、邁克爾受體、異氰酸酯、異硫氰酸酯、疊氮化物、烯烴及炔烴。

[(請求項30)]

如請求項23至29中任一項之化合物，其中Xaa11為選自由以下組成之群的L-α-胺基酸之殘基：(S)-2,3-二胺基丙酸[Dap]、(S)-2,4-二胺基丁酸[Dab]、(S)-鳥胺酸[Orn]、Lys、Cys、(S)-高半胱胺酸[Hcy]、(R)-青黴胺[Pen]、Asp及Glu。

[(請求項31)]

如請求項30之化合物，其中Xaa11為(S)-2,3-二胺基丙酸[Dap]之殘基。

[(請求項32)]

如請求項31之化合物，其中Xaa1不存在且Xaa2為Glu。

[(請求項33)]

如請求項1至32中任一項之化合物，其中Xaa4為選自由以下組成之群的L-α-胺基酸之殘基：脂族胺基酸、極性胺基酸及帶電胺基酸。

[(請求項34)]

如請求項33之化合物，其中Xaa4為選自由以下組成之群的L-α-胺基酸之殘基：Ala、Ser、(S)-高絲胺酸[Hsc]、(S)-N-甲基-絲胺酸[Nms]、



第 12 頁(發明申請專利範圍)

【請求項35】

如請求項33至34中任一項之化合物，其中Xaa4為選自由以下組成之群的L- α -胺基酸之殘基：Ala、Ser、Glu、Gln及(S)-高絲胺酸[Hse]。

【請求項36】

如請求項35之化合物，其中Xaa4為Glu之殘基。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之化合物，其中Z3不存在於Xaa5中。

【請求項38】

如請求項37之化合物，其中Xaa5為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：Gly、N-甲基-甘胺酸[Nmg]、D-ala、D-pro、(R)-哌啶-2-甲酸[D-pip]、(R)-氮雜環丁烷-2-甲酸[D-aze]、(R)-N-甲基-丙胺酸[Nma]及2-胺基-異丁酸[Aib]。

【請求項39】

如請求項38之化合物，其中Xaa5為D-Pro之殘基。

【請求項40】

如請求項1至36中任一項之化合物，其中Xaa5為結合至Z3之胺基酸之殘基，其中Z3包含諸如螯合劑的效應子E3及連接部分L3。

【請求項41】

如請求項40之化合物，其中Xaa5為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：N-(C₁-C₄)烷基甘胺酸、非芳族D- α -胺基酸、非芳族N-甲基-D- α -胺基酸、環狀D- α -胺基酸及 α,α -二烷基胺基酸，該胺基酸之殘基包含至少一個與該連接部分L3形成共價鍵之官能基。

【請求項42】

如請求項40至41中任一項之化合物，其中Z3為效應子E3。

【請求項43】

如請求項42之化合物，其中Xaa5為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：4-胺丁基-甘胺酸[Nlys]、D-lys、(R)-鳥胺酸[D-orn]、(R)-2,4-二胺基丁酸[D-dab]及(R)-2,3-二胺基丙酸[D-dap]，且該效應子E3共價連接至不同於Nlys、D-lys、D-orn、D-dab及D-dap中之任一者之 α -氮原子的N原子。

【請求項44】

如請求項43之化合物，其中將該效應子E3連接至不同於該 α -氮原子之該N原子的該鍵為醯胺鍵。

【請求項45】

如請求項40至41中任一項之化合物，其中Z3包含效應子E3及連接部分L3。

【請求項46】

如請求項45之化合物，其中Xaa5為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：4-胺丁基-甘胺酸[Nlys]、D-lys、(R)-鳥胺酸[D-orn]、(R)-2,4-二胺基丁酸[D-dab]及(R)-2,3-二胺基丙酸[D-dap]，且該螯合劑共價連接至不同於Nlys、D-lys、D-orn、D-dab及D-dap中之任一者之 α -氮原子的N原子。

【請求項47】

如請求項45至46中任一項之化合物，其中該連接部分L3提供(a)羧基，其與不同於以下中之任一者之 α -氮原子的該N原子形成醯胺鍵：4-胺丁基-甘胺酸[Nlys]、D-lys、(R)-鳥胺酸[D-orn]、(R)-2,4-二胺基丁酸[D-

【請求項59】

如請求項1至53中任一項之化合物，其中Xaa6為根據式(3)之胺基酸之殘基，且R^{6a}選自由以下組成之群：(C₁-C₁₀)烷基、(C₅-C₁₀)芳基、(C₁-C₅)烷基-(C₅-C₁₀)芳基及(C₃-C₇)環烷基-(C₅-C₁₀)芳基。

【請求項60】

如請求項59之化合物，其中R^{6c}為(C₁-C₄)烷基。

【請求項61】

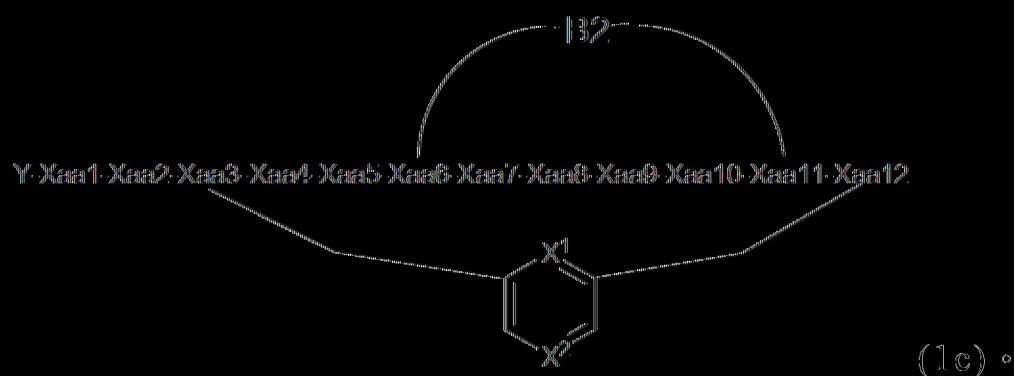
如請求項1至53中任一項之化合物，其中Xaa6為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：Ala、Asp、Asn、(S)-高絲胺酸[Hse]、Gln、Glu、Lys、(S)-鳥胺酸[Orn]、(S)-2,4-二胺基丁酸[Dab]、N-甲基-Asp、(S)-苯甲基半胱胺酸[C(Bzl)]、(S)-2-胺基-3-(喹啉-2-基甲基硫基)-丙酸[C(2Quyl)]、(S)-苯甲基-半胱胺酸-砒[Eem]、(S)-4-苯甲氧基-L-苯丙胺酸[Tyr(Bzl)]及(S)-2-胺基-4-[(萘-1-基甲基)-胺甲醯基]-丁酸[E(NHMe2Nph)]。

【請求項62】

如請求項61之化合物，其中Xaa6為Asp之殘基。

【請求項63】

如請求項1至53中任一項之化合物，其中Xaa6為除了連接至 α -C原子之胺基及羧基之外亦包含與Xaa11之官能基FG4形成共價鍵B2的官能基FG3的L- α -胺基酸之殘基，其中Xaa11為除了連接至 α -C原子之胺基及羧基之外亦包含該官能基FG4的 α -胺基酸之殘基，其中形成式(1c)之雙環肽



〔請求項64〕

如請求項63之化合物，其中該共價鍵B2選自由以下組成之群：醯胺鍵、二硫鍵、硫醚鍵、硫脲鍵、三唑鍵、胺基甲酸酯鍵、胺鍵、磺醯胺鍵、酯鍵、硫酯鍵、醚鍵、脲鍵及烴鍵。

〔請求項65〕

如請求項64之化合物，其中該共價鍵B2選自由醯胺鍵或二硫鍵組成之群。

〔請求項66〕

如請求項63至65中任一項之化合物，其中與Xaa11之該官能基FG4形成該共價鍵B2的Xaa6之該官能基FG3選自由以下組成之群：NH₂、NH、COOH、活化羧酸、氯、溴、碘、SH、OH、SOOH、活化磺酸、磺酸酯、邁克爾受體、異氰酸酯、異硫氰酸酯、疊氮化物、烯烴及炔烴。

〔請求項67〕

如請求項63至66中任一項之化合物，其中Xaa6為選自由以下組成之群的L-α-胺基酸之殘基：(S)-2,3-二胺基丙酸[Dap]、(S)-2,4-二胺基丁酸[Dab]、(S)-鳥胺酸[Orn]、Lys、Cys、(S)-高半胱胺酸[Hcy]、(R)-青黴胺[Pen]、Asp及Glu。

〔請求項68〕

如請求項63至67中任一項之化合物，其中與Xaa6之官能基FG3形成

鹵素、OH、SO₂NH₂、SO₂NH-R^{7f}、CO(NHOH)、COOH、CONH₂及NH₂，及

(C₅-C₁₀)雜環基視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：
鹵素、OH、SO₂NH₂、SO₂NH-R^{7f}、NH-SO-NH₂、CO(NHOH)、COOH、CONH₂及NH₂，

其中

R^{7f}為(C₁-C₄)烷基，

其中，在式(4b)中，

R^{7d}為-CO-R^{7g}，

其中

R^{7g}為(C₁-C₅)烷基、(C₅-C₁₀)芳基及(C₅-C₁₀)雜環基，

其中

(C₁-C₅)烷基視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：
OH、SO₂NH₂、SO₂NH-R^{7h}、CO(NHOH)、COOH、CONH₂及NH₂，

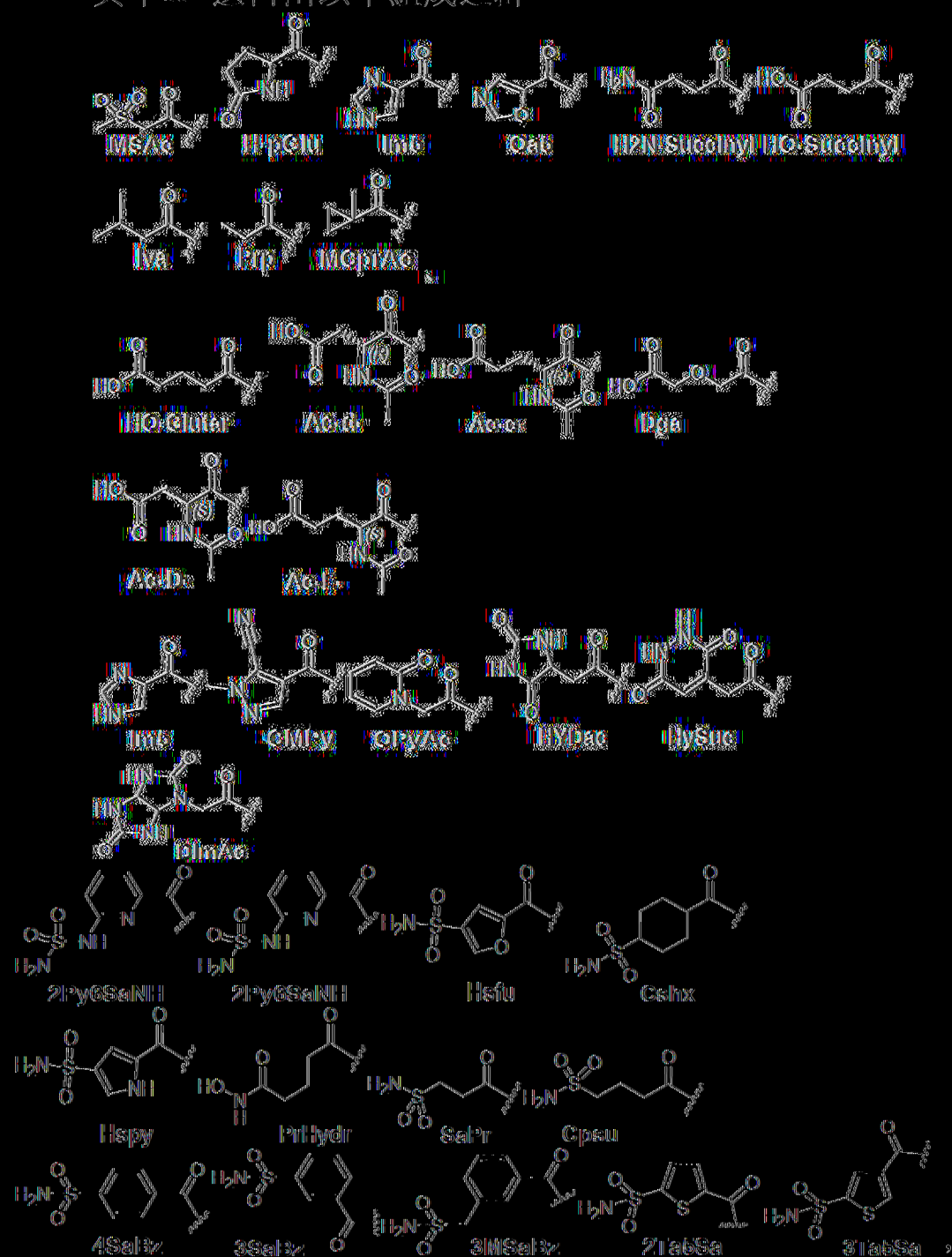
(C₂-C₅)烷基之一個烷基碳原子視情況經各自選自由醚氧及磺(SO₂)部分組成之群的原子或部分置換，

(C₅-C₁₀)芳基視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：
鹵素、OH、SO₂NH₂、SO₂NH-R^{7h}、CO(NHOH)、COOH、CONH₂及NH₂，及

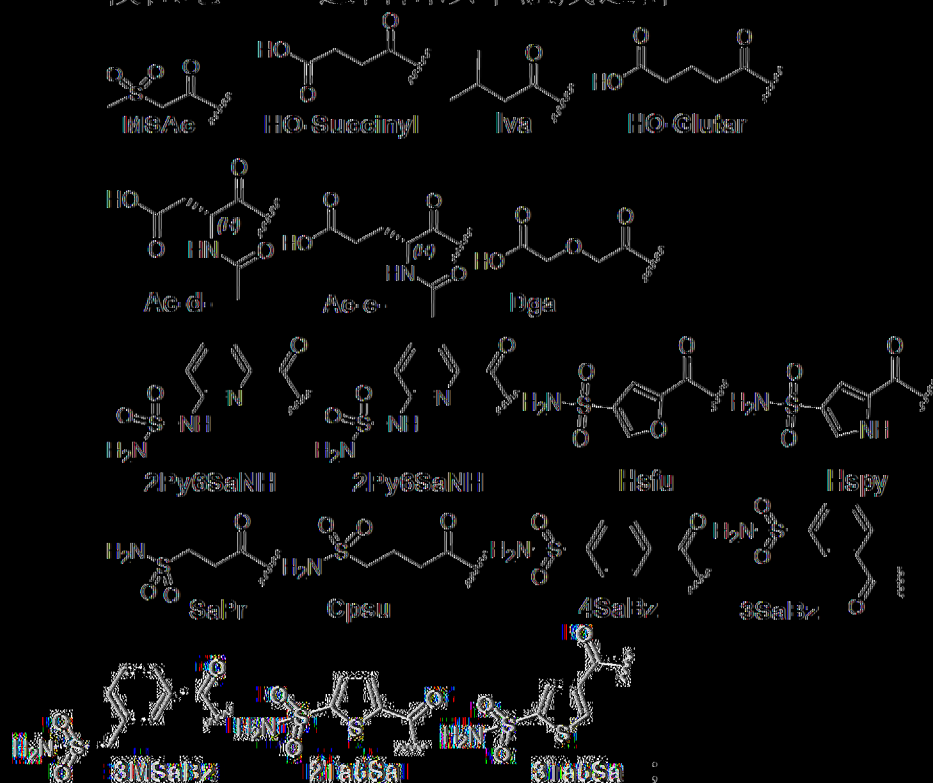
(C₅-C₁₀)雜環基視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：
鹵素、OH、SO₂NH₂、SO₂NH-R^{7h}、NH-SO-NH₂、CO(NHOH)、COOH、CONH₂及NH₂，及

氟甲基)苯基|丙酸[M1f]、(2*S*)-2-胺基-3-[4-(三氟甲基)苯基|丙酸[P1f]、(S)-3,4-二氯苯丙胺酸[Baa]、4-(三級丁基)苯丙胺酸[Bap]、(2*S*)-2-胺基-3-(4-碘苯基)丙酸[Pif]、(S)-聯苯丙胺酸[Bip]、(S)-3,3-二苯基丙胺酸[Dip]、(S)-苯甲基半胱胺酸[Cys(Bzl)]、該等式(4a)之經修飾之3-胺基苯基丙胺酸[$\Delta f3(R'^c)$]及式(4b)之經修飾之4-胺基苯基丙胺酸[$\Delta ph(R'^d)$]，

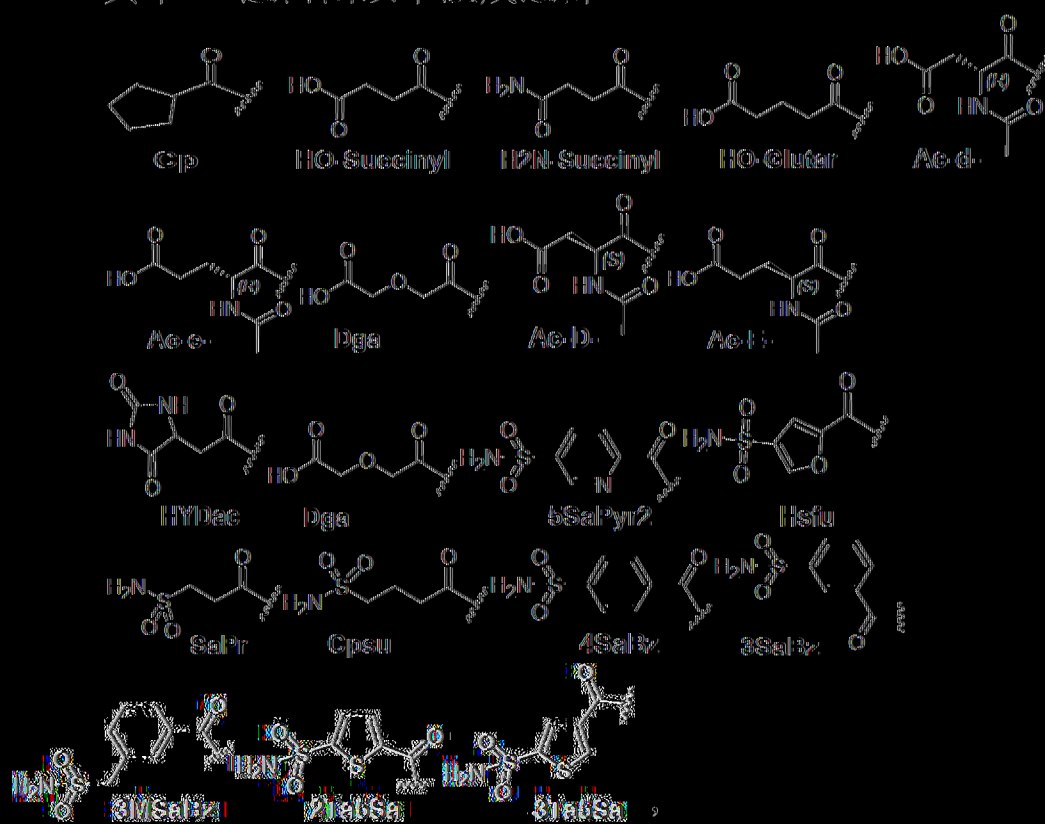
其中 R'^c 選自由以下組成之群：



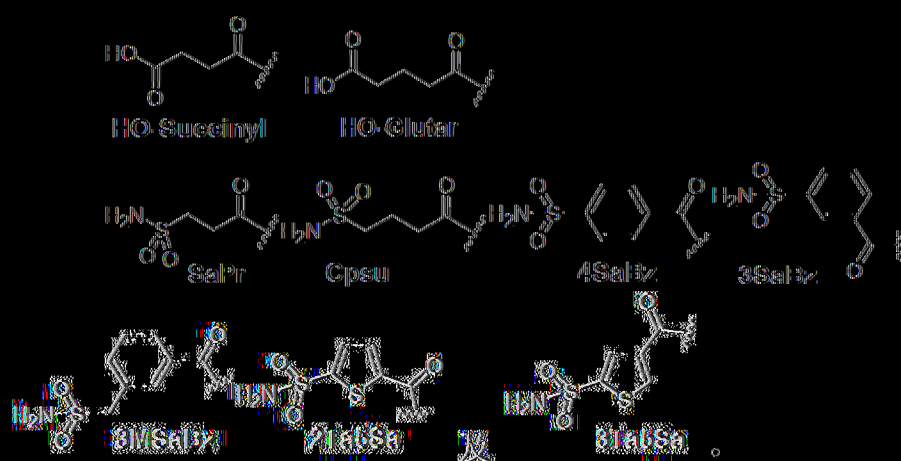
較佳地， R^{1c} 選自由以下組成之群：



其中 R^{1d} 選自由以下組成之群：



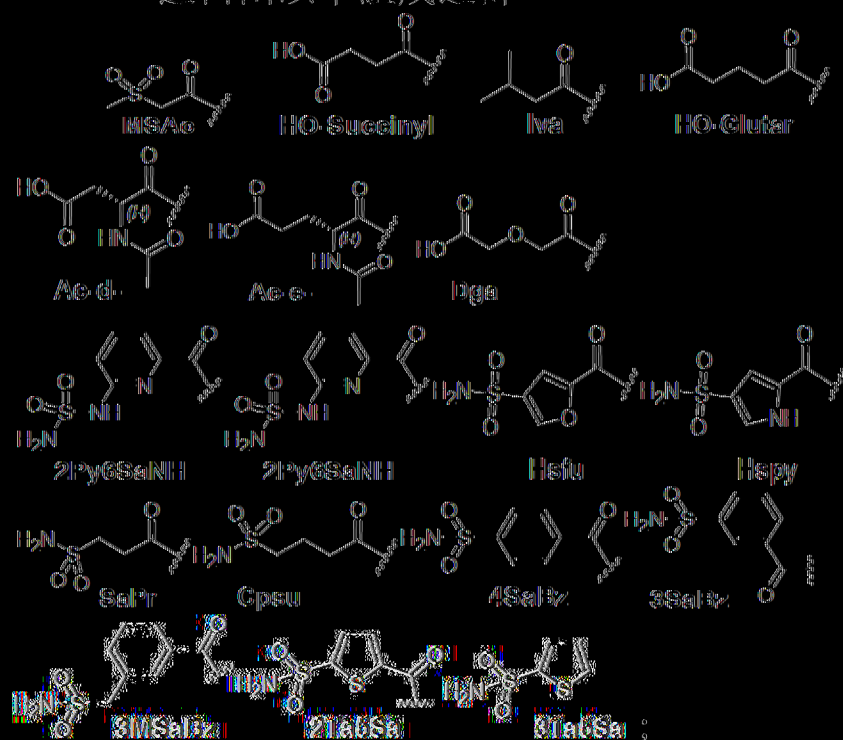
較佳地， R^{1d} 選自由以下組成之群：



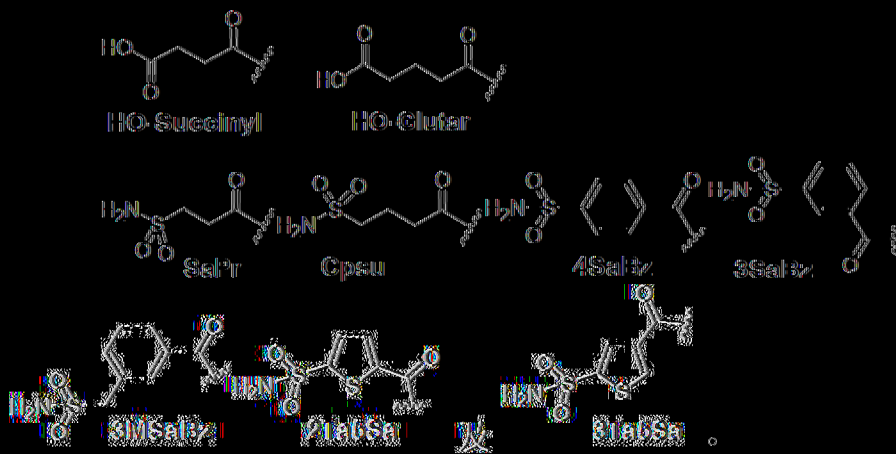
[請求項15]

如請求項12至14中任一項之化合物，其中Xaa1為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：式(4a)之該經修飾之3-胺基苯基丙胺酸[Af3(R'^c)]及式(4b)之該經修飾之4-胺基苯基丙胺酸[Aph(R'^d)]，其中

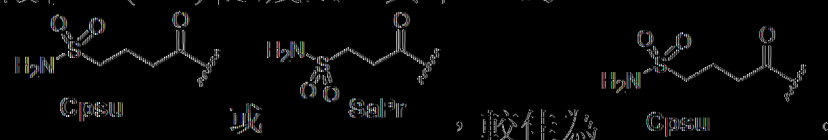
R'^c選自由以下組成之群：



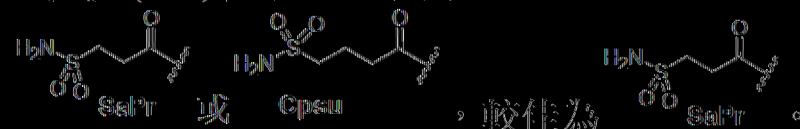
且其中R'^d選自由以下組成之群：



|(請求項16)|



|| (附录 1) ||



（請求項18）

如請求項76及77中任一項之化合物，其中Xaa1不存在。

|(第19页)|

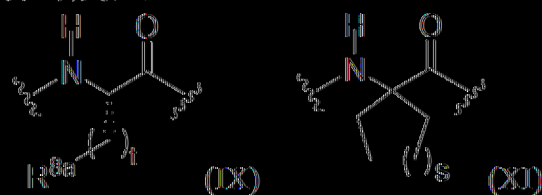


Figure 1 is a schematic diagram of the experimental setup. It shows a subject seated at a table, looking at a video screen. A camera is positioned above the screen. A target is placed on the table. A ruler is used to measure the distance from the subject's hand to the target. The distance is labeled as 10 cm.

如請求項95至97中任一項之化合物，其中該連接部分L4提供(a)第一胺基，其與Xaa11之該L- α -胺基酸之該官能基FG5形成共價鍵；及(b)第二胺基，其與該效應子E4形成共價鍵。

【請求項99】

如請求項91至98中任一項之化合物，其中該連接部分L4為X41或選自由X41-X42及X42-X41組成之群的殘基，其中

X41為提供第一胺基及第二胺基的二胺之殘基，

X42為提供胺基及羧基的胺基酸之殘基，

X41-X42為二胺之殘基，其中該二胺提供第一胺基及第二胺基，

其中該第一胺基為X41之第一胺基，

該第二胺基為X42之胺基，及

X41之該第二胺基與X42之該羧基形成醯胺鍵，及

X42-X41為二胺之殘基，其中該二胺提供第一胺基及第二胺基，

其中該第一胺基為X42之胺基，

該第二胺基為X41之第二胺基，及

X42之羧基與X41之第一胺基形成醯胺鍵。

【請求項100】

如請求項99之化合物，其中X41為直鏈或環狀二胺之殘基。

【請求項101】

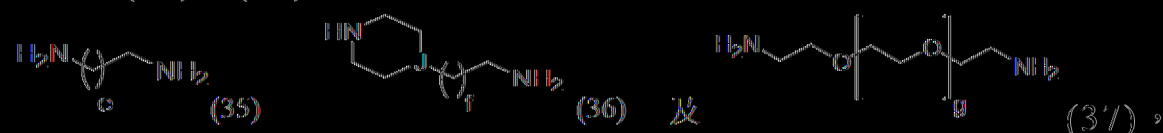
如請求項91至100中任一項之化合物，其中Xaa11為式(XI)之L- α -胺基酸之殘基，且R^{11a}選自由以下組成之群：-CO(Z4)、-NH-CO(Z4)、-O-CO(Z4)、-Z4及-NH-CS-Z4。

【請求項102】

如請求項101之化合物，其中 R^{11a} 為 $-CO(Z4)LL4$ 藉助於醯胺鍵共價連接至 R^{11a} 中所包含之羰基碳原子。

[(請求項103)]

如請求項99至102中任一項之化合物，其中 $X41$ 為二胺之殘基，該二胺選自由式(35)至(37)中之任一者的二胺組成之群



其中

c 為1、2、3、4、5、6、7、8、9或10，

f 為0、1、2、3、4、5或6，

g 為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12，

式(35)及(36)中之任一者之二胺視情況經 $-CONH_2$ 取代，及

J 選自由 CH 及 N 組成之群。

[(請求項104)]

如請求項103之化合物，其中，在式(35)及(36)中之任一者之二胺中，經氮原子取代之該碳原子進一步經 $-CONH_2$ 取代。

[(請求項105)]

如請求項99至103中任一項之化合物，其中 $X41$ 為選自由以下組成之群的二胺之殘基：1,3-二胺基丙烷[Δ_{pr}]、1,5-二胺基戊烷[Δ_{pe}]、丁二胺及乙二胺。

[(請求項106)]

如請求項99至105中任一項之化合物，其中 $X42$ 為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：1,13-二胺基-4,7,10-三氧雜十三烷-琥珀醯胺酸[$T1ds$]、8-胺基-3,6-二氧雜辛酸[$O2Oc$]、2-(4-(胺基)哌啶-1-基)乙酸

[(請求項109)]

如請求項99至108中任一項之化合物，其中X42為選自由以下組成之群的胺基酸之殘基：1,13-二胺基-4,7,10-三氧雜十三烷-琥珀醯胺酸[Tids]、8-胺基-3,6-二氧雜辛酸[O2Oc]、2-(4-(胺基)哌啶-1-基)乙酸[APac]、4-羧基甲基哌啡[PPac]、4-反-胺甲基環己烷甲酸[4Amc]、β-丙胺酸[Bal]、γ-胺基丁酸[Gab]、5-胺基戊酸[Ava]、6-胺基己酸[Ahx]、3-胺甲基-苯甲酸[Mamb]、4-胺甲基-苯甲酸[Pamb]及式(35)之胺基酸：



[(請求項110)]

如請求項91至109中任一項之化合物，其中該效應子B4選自由以下組成之群：

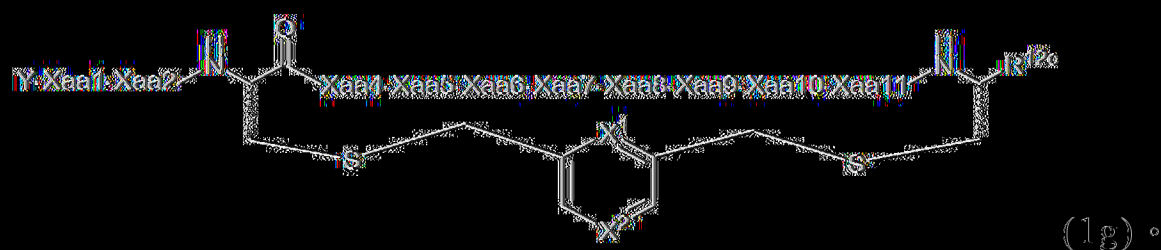
(α)衍生自發色團之部分，其中該發色團較佳選自(α1)磷光團及(α2)螢光團，諸如螢光素或若丹明；及

(β)螯合劑，其視情況包含螯合核種；及

(γ)衍生自藥物，較佳衍生自細胞毒性藥物之部分。

[(請求項111)]

如請求項1至110中任一項之化合物，其中該環狀肽為式(1g)之環狀肽：



[(請求項112)]

如請求項1至111中任一項之化合物，其中 R^{12c} 選自由-COOH及-CONH₂組成之群。

【請求項113】

如請求項1至111中任一項之化合物，其中 R^{12c} 選自由-CO-Z6及-CH₂-Z6組成之群，且Z6包含效應子E6及連接部分L6。

【請求項114】

如請求項113之化合物，其中該連接部分L6將該效應子E6共價連接至 R^{12c} 之碳原子。

【請求項115】

如請求項113至114中任一項之化合物，其中 R^{12c} 為-CO-Z6且該連接部分L6提供(a)第一胺基，其與 R^{12c} 之羰基碳原子形成共價鍵，及(b)第二胺基，其與該效應子形成共價鍵。

【請求項116】

如請求項113至115中任一項之化合物，其中該連接部分L6為X61或選自由X61-X62及X62-X61組成之群的殘基，其中

X61為提供第一胺基及第二胺基的二胺之殘基，

X62為提供胺基及羧基的胺基酸之殘基，

X61-X62為二胺之殘基，其中該二胺提供第一胺基及第二胺基，

其中該第一胺基為X61之第一胺基，

該第二胺基為X62之胺基，及

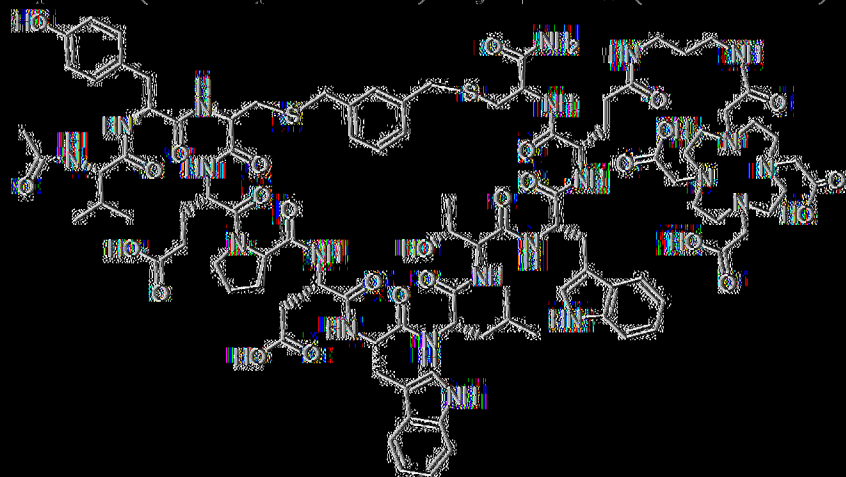
X61之該第二胺基與X62之該羧基形成醯胺鍵，及

X62-X61為二胺之殘基，其中該二胺提供第一胺基及第二胺基，

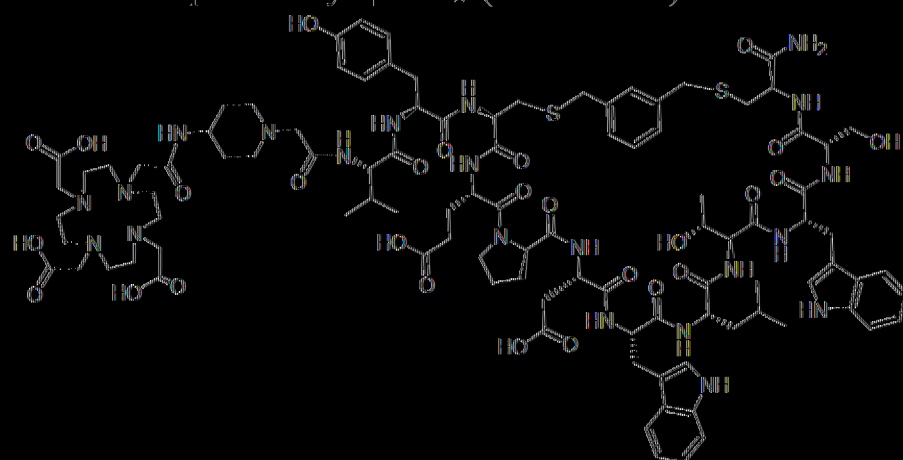
其中該第一胺基為X62之胺基，

如請求項1至125中任一項之化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：

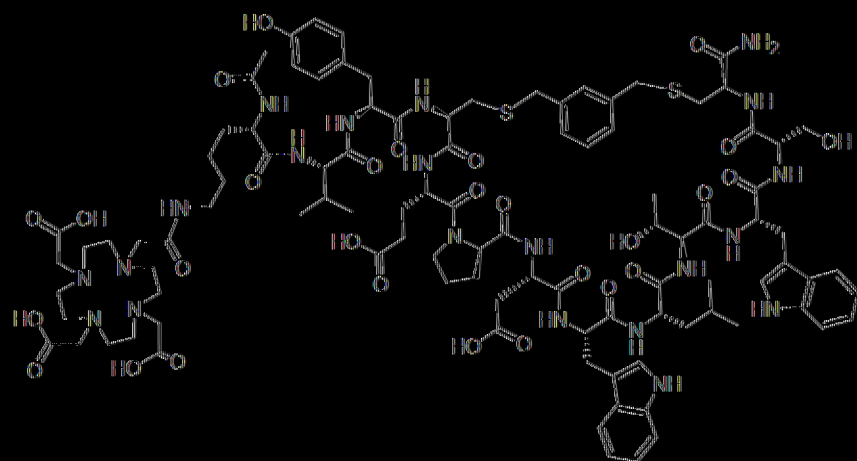
具有下式之化合物Ac·Val·Tyr·[Cys(3McBn)·Glu·pro·Asp·Trp·Leu·Thr·Trp·Glu(NH₂·Apr·DOTA)·Cys]·NH₂ (3BP-3478)：



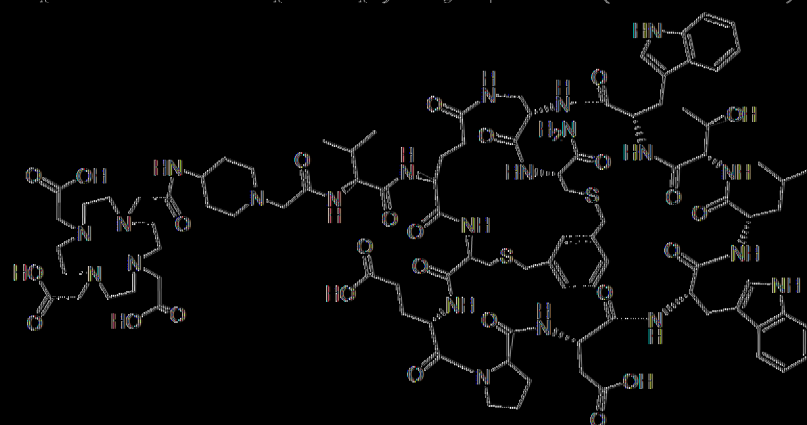
具有下式之化合物DOTA·APAc·Val·Tyr·[Cys(3McBn)·Glu·pro·Asp·Trp·Leu·Thr·Trp·Ser·Cys]·NH₂ (3BP-3583)：



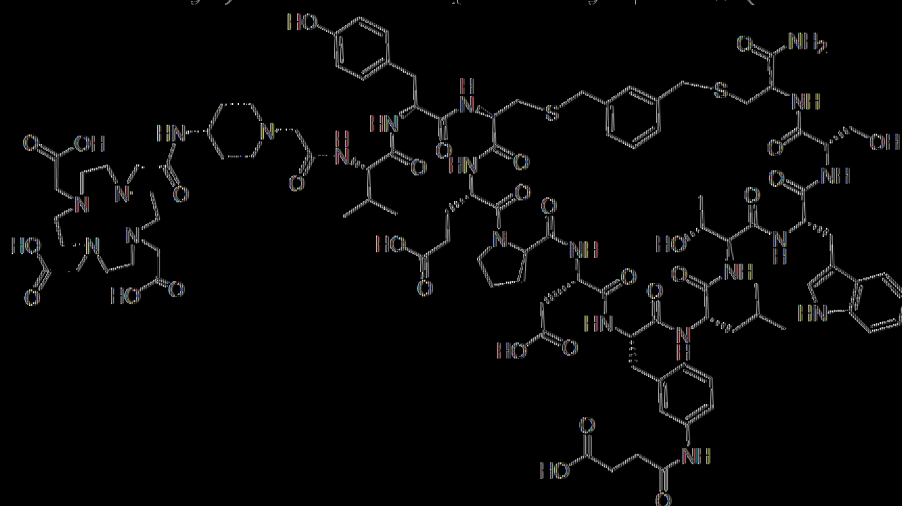
具有下式之化合物Ac·Lys(DOTA)·Val·Tyr·[Cys(3McBn)·Glu·pro·Asp·Trp·Leu·Thr·Trp·Ser·Cys]·NH₂ (3BP-3840)：



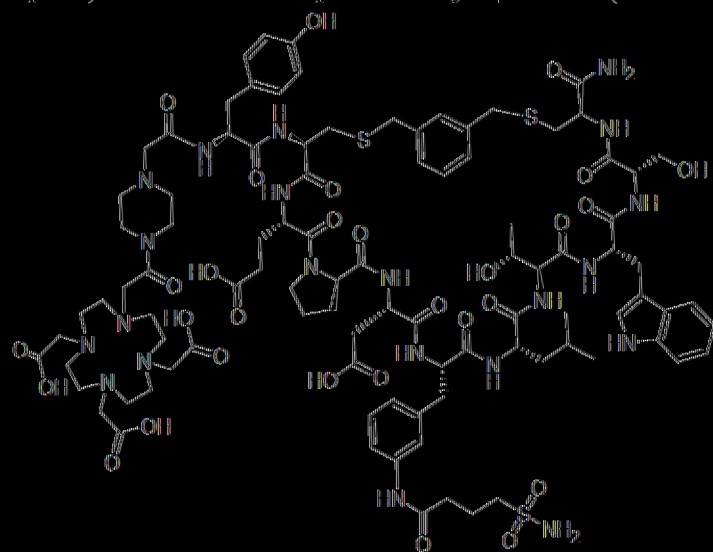
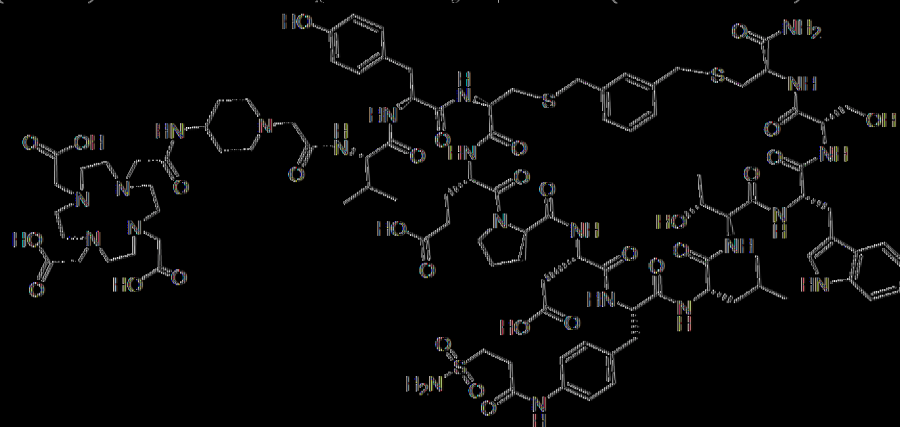
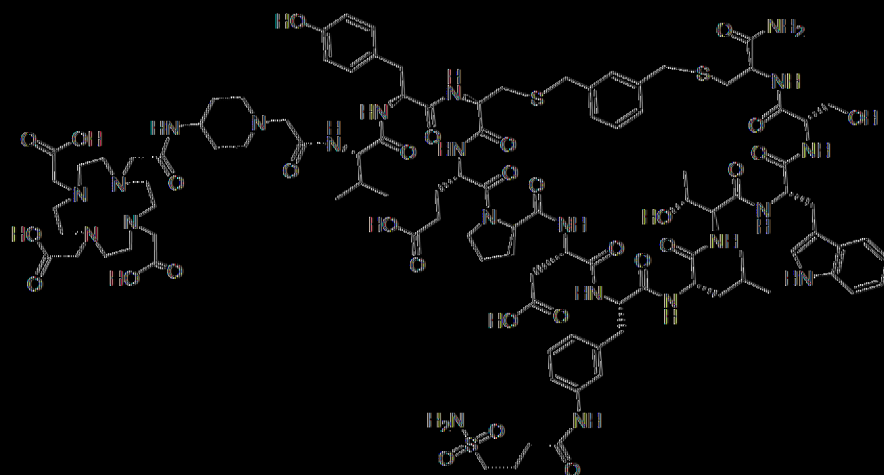
具有下式之化合物DOTA-APAc-Val-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Trp-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys-NH₂ (3BP 4175) :



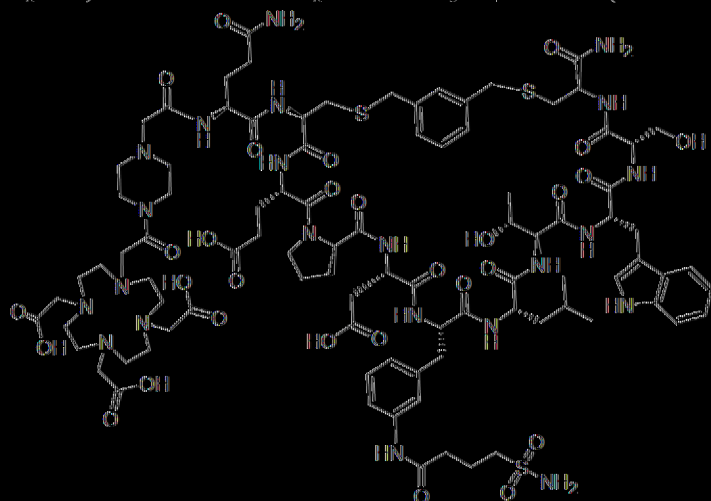
具有下式之化合物DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(HO-Succinyl)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH₂ (3BP 4237) :



具有下式之化合物DOTA-APAc-Val-Tyr-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys-NH₂ (3BP 4369) :

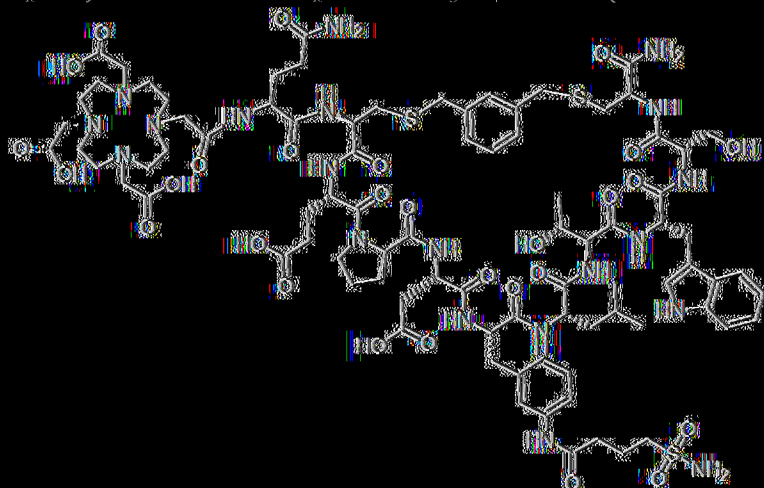


Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys|-NH₂ (3BP-4452) :



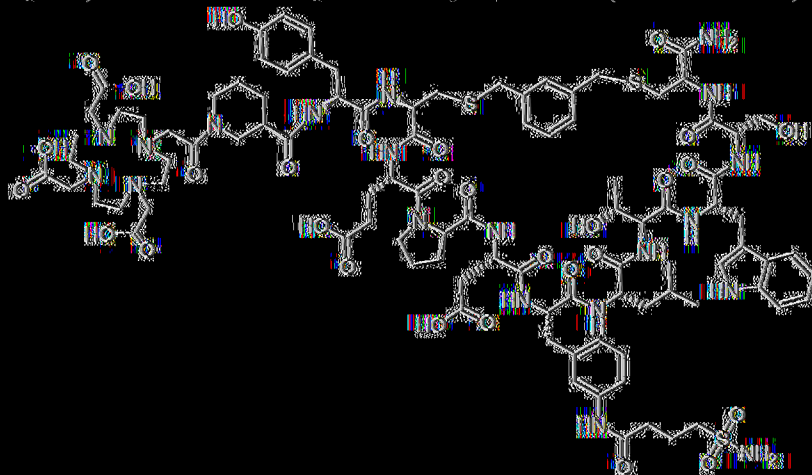
具有下式之化合物DOTA-Gln-[Cys(3McBn)-Glu-pro-Asp-

Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys|-NH₂ (3BP-4453) :

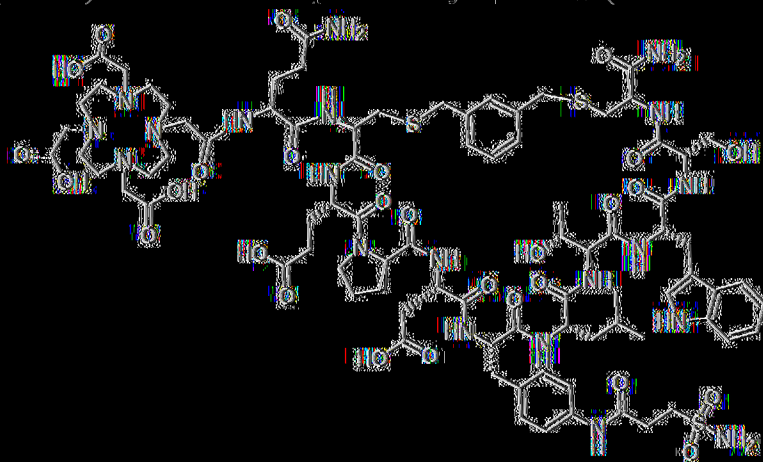


具有下式之化合物DOTA-Rni-Tyr-[Cys(3McBn)-Glu-pro-Asp-

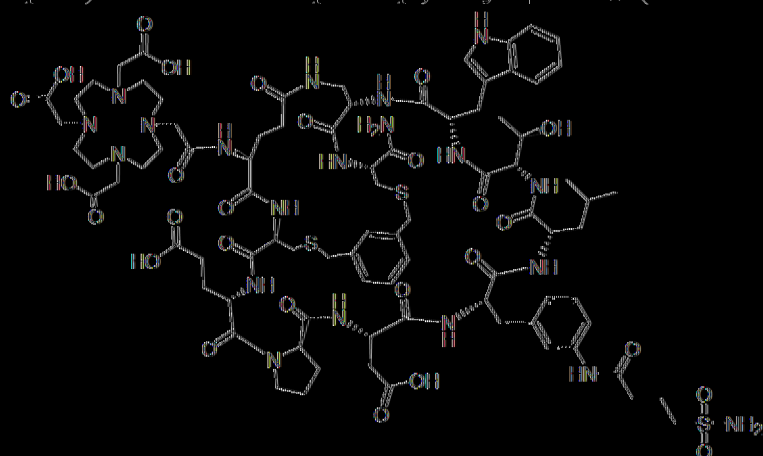
Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys|-NH₂ (3BP-4455) :



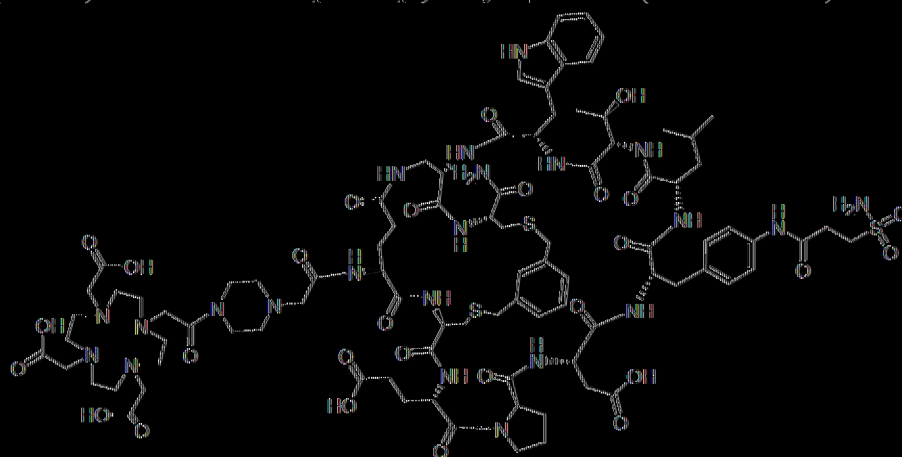
具有下式之化合物DOTA-Gln-[Cys(3McBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4501) :



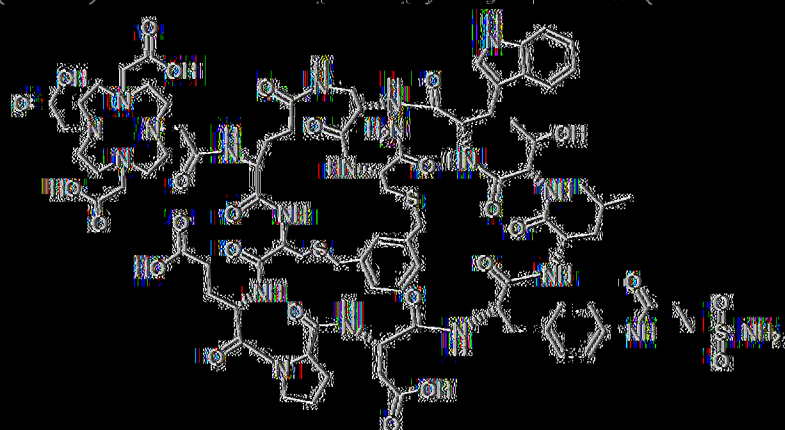
具有下式之化合物DOTA-{Glu-[Cys(3McBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH₂ (3BP-4503) :



具有下式之化合物DOTA-PPAc-{Glu-[Cys(3McBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH₂ (3BP-4504) :



具有下式之化合物DOTA-[Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys]-NH₂ (3BP-4505) :



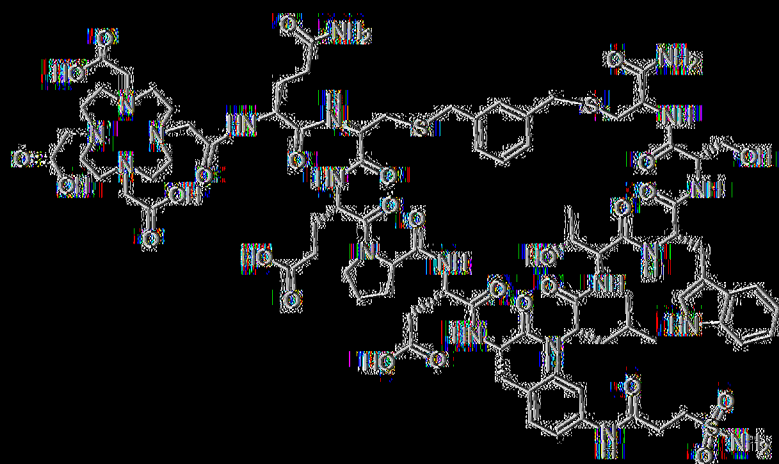
[(請求項127)]

如請求項126之化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：

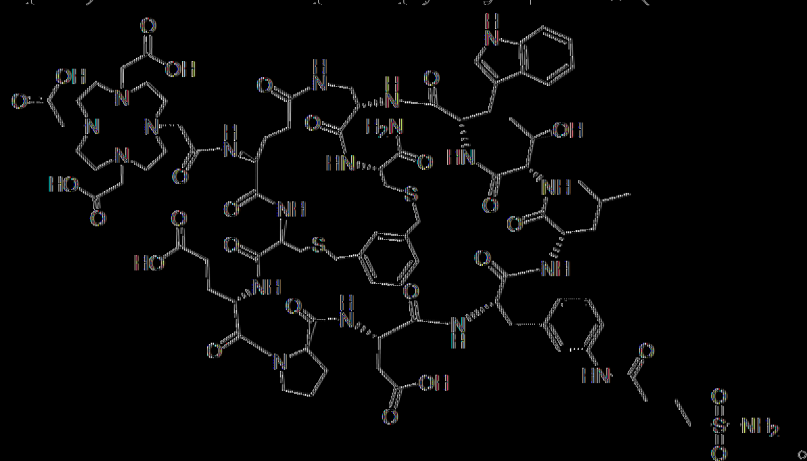
具有下式之化合物DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4452) :



具有下式之化合物DOTA-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Aph(SaPr)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4501) :



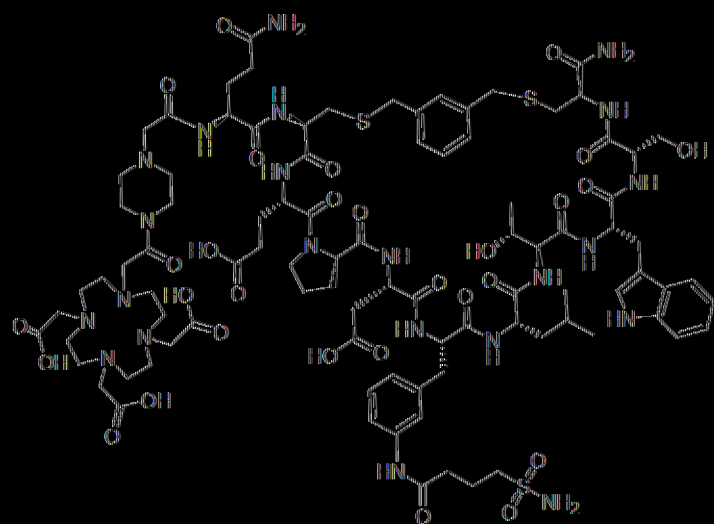
具有下式之化合物DOTA-{Glu-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Dap]-Cys}-NH₂ (3BP-4503)：



[(請求項128)]

如請求項127之化合物，其中該化合物為：

具有下式之化合物DOTA-PPAc-Gln-[Cys(3MeBn)-Glu-pro-Asp-Af3(Cpsu)-Leu-Thr-Trp-Ser-Cys]-NH₂ (3BP-4452)：



[(請求項129)]

如請求項126至128中任一項之化合物，其中DOTA經螯合劑置換，該螯合劑選自由以下組成之群：DOTAGA、DOTAM、DOTP、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、CHX-A''-DTPA、DFO、Macropa、HPOPO、TRAP、TIP、DATA、NOPO、NOTP、PCTA、sarcophagine、FSC、NETA、NE3TA、H4octapa、pycup、LYNIC、 $N_xS4 \cdot x$ ($N4$ 、 $N2S2$ 、 $N3S$)、 $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ 螯合劑及其類似物，較佳選自由以下組成之群：DOTAGA、DOTAM、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、NOPO、HBED、DTPA、CHX-A''-DTPA、CB-TE2A、Macropa、PCTA、 $N4$ 及其類似物，且更佳選自由以下組成之群：DOTAGA、NODAGA及macropa及其類似物。

[(請求項130)]

如請求項1至125中任一項之化合物，其中各效應子E1、E3、E4及E6在存在時獨立地為視情況包含螯合核種的螯合劑，該螯合劑較佳選自包含以下之群：DOTA、DOTAGA、DOTAM、DOTP、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、CHX-A''-DTPA、DFO、Macropa、HPOPO、TRAP、TIP、DATA、NOPO、NOTP、

PCTA、sarcophagine、FSC、NETA、NE3TA、H4octapa、pycup、HYNIC、 $NxS4-x$ ($N4$ 、 $N2S2$ 、 $N3S$)、 $^{99m}Tc(CO)_3$ -螯合劑及其類似物。

【請求項131】

如請求項130之化合物，其中該螯合劑選自包含以下之群：DOTA、DOTAGA、DOTAM、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、NOPO、HBED、DTPA、CHX-A''-DTPA、CB-TE2A、Macropa、PCTA、 $N4$ 及其類似物。

【請求項132】

如請求項130至131中任一項之化合物，其中該螯合劑選自包含以下之群：DOTA、DOTAGA、NODAGA及macropa及其類似物。

【請求項133】

如請求項126至132中任一項之化合物，其中該螯合劑包含螯合核種。

【請求項134】

如請求項133之化合物，其中該螯合核種為診斷活性核種。

【請求項135】

如請求項134之化合物，其中該診斷活性核種為診斷活性放射性核種。

【請求項136】

如請求項134至135中任一項之化合物，其中該核種選自包含以下之群： ^{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 ^{125}I 。

【請求項137】

如請求項134至136中任一項之化合物，其中該核種選自包含以下之群： ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{111}In 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 及 ^{203}Pb 。

【請求項138】

如請求項134至137中任一項之化合物，其中該核種選自包含 ^{64}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 及 ^{203}Pb 之群。

【請求項139】

如請求項133之化合物，其中該螯合核種為治療活性核種。

【請求項140】

如請求項139之化合物，其中該治療活性核種為治療活性放射性核種。

【請求項141】

如請求項139至140中任一項之化合物，其中該核種選自包含以下之群： ^{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 ^{211}At 。

【請求項142】

如請求項139至141中任一項之化合物，其中該核種選自包含以下之群： ^{47}Sc 、 ^{67}Cu 、 ^{90}Y 、 ^{161}Tb 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Pb 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 及 ^{227}Th 。

【請求項143】

如請求項139至142中任一項之化合物，其中該核種選自包含以下之群： ^{90}Y 、 ^{161}Tb 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Pb 、 ^{225}Ac 及 ^{227}Th 。

【請求項144】

如請求項126至128中任一項之化合物，其中該螯合劑包含選自 ^{111}In 及 ^{68}Ga 之螯合診斷活性核種。

【請求項145】

如請求項126至128中任一項之化合物，其中該螯合劑包含選自 ^{161}Tb 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Pb 及 ^{225}Ac 之螯合治療活性核種。

【請求項146】

如請求項1至125中任一項之化合物，其中各效應子E1、E3、E4及E6在存在時為衍生自藥物之部分，且其中不存在螯合劑。

【請求項147】

如請求項1至125中任一項之化合物，其中各效應子E1、E3、E4及E6在存在時為衍生自發色團，較佳衍生自螢光團之部分，且其中不存在螯合劑。

【請求項148】

如請求項1至138及144中任一項之化合物，其用於診斷疾病之方法中。

【請求項149】

如請求項1至133、139至143及145中任一項之化合物，其用於治療疾病之方法中。

【請求項150】

如請求項1至138及144中任一項之化合物，其用於鑑別個體之方法中，其中該個體可能對疾病之治療起反應或可能不對疾病之治療起反應，其中該鑑別個體之方法包含使用如請求項1至138及144中任一項之化合物執行診斷疾病之方法。

【請求項151】

如請求項1至138及144中任一項之化合物，其用於自一群個體選擇個體之方法中，其中該個體可能對疾病之治療起反應或可能不對疾病之治療起反應，其中該自一群個體選擇個體之方法包含使用如請求項1至138及144中任一項之化合物執行診斷疾病之方法。

【請求項152】

如請求項1至138及144中任一項之化合物，其用於將一群個體分層為可能對疾病之治療起反應之個體及可能不對疾病之治療起反應之個體的方法中，其中該將一群個體分層之方法包含使用如請求項1至136中任一項之化合物執行診斷疾病之方法。

【請求項153】

如請求項148至152中任一項之化合物，其中該疾病為癌症。

【請求項154】

如請求項153之化合物，其中該癌症為實體癌症或實體腫瘤。

【請求項155】

如請求項153至154中任一項之化合物，其中該癌症為低氧癌症。

【請求項156】

如請求項153至155中任一項之化合物，其中該癌症為碳酸酐酶IX表現癌。

【請求項157】

如請求項153至156中任一項之化合物，其中該癌症選自由以下組成之群：透明細胞腎細胞癌(ccRCC)、大腸直腸癌(CRC)、胰管腺癌(PDAC)、神經膠母細胞瘤(GBM)、間皮瘤、膽管癌(CCA)、卵巢癌、非

小細胞肺癌(NSCLC)、腦癌、胰臟癌、甲狀腺癌、肺癌、腎癌、乳癌、頭頸癌、尿道上皮癌及膀胱癌。

【請求項158】

如請求項157之化合物，其中該癌症選自由以下組成之群：鱗狀非小細胞肺癌(Sq. NSCLC)、三陰性乳癌(TNBC)、頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)、透明細胞腎細胞癌(ccRCC)、大腸直腸癌(CRC)及胰管腺癌(PDAC)。

【請求項159】

如請求項153至158中任一項之化合物，其中該癌症包含CAIX表現癌相關纖維母細胞(CAF)。

【請求項160】

如請求項148至152中任一項之化合物，其中該疾病為與逢希伯-林道基因(von Hippel-Lindau gene)之改變相關的癌症。

【請求項161】

如請求項160之化合物，其中該癌症選自由以下組成之群：透明細胞腎細胞癌(ccRCC)、腎細胞癌(RCC)、肺癌、大腸直腸癌(CRC)及膀胱癌。

【請求項162】

如請求項160或161之化合物，其中該癌症為透明細胞腎細胞癌(ccRCC)。

【請求項163】

一種組合物，其包含如請求項1至147中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項164】

如請求項163之組合物，其中該組合物為醫藥組合物。

【請求項165】

一種套組，其包含如請求項1至147中任一項之化合物及一或多種視情況選用之賦形劑及視情況選用之一或多種裝置。

【請求項166】

如請求項165之套組，其中該(等)裝置選自包含以下之群：標記裝置、純化裝置、處置裝置、放射防護裝置、分析裝置或投藥裝置。

STGLTSTATAGTGTCTVVVVSITWIFRRKSTKKGDNKGVTYKPAITKMDITFAIA

(SEQ ID NO: 6)

碳酸酐酶14 (CA XIV)， 智人， UniProtKB .. Q9ULX7 (CA14_HUMAN)：

MTLSAIFJJFVFWITAAIDGGQIWTFYEGPIGQDIWPAASYPECGNNAQSPIDITQIDSVITFDPD
TIPATQPIIGYDQPGITDPIIDJINNGHITVQITSLPSTLYTGGTIPRKYVAAQITITIWGQKGSPPGG
SPHQINSEATTFATITIVHYDSDSYDSTSEAAITRPQGLAVTGLTIDVGMETKNTAYDITITSH
TIDVRIKDQKTSVPPENTIRFETIPKQIGQYERYNGSTITITPPCYQSVITWITVEYRRSQISMDQ
TAKTQGTTTSTTFDPSKITVQNYRATQPTNQRMVETASITQAGSSYITIGEMTSLGVGTTVG
CTCTITAVYETARKIRKKRIENRKSVDITSAQATITFA

(SEQ ID NO: 7)

人類碳酸酐酶9 (CA IX 人)， 家犬， UniProtKB .. E2RAI4 (E2RAI4_CANLE)：

MAPICPSPWITPTITIPAPSTGPGVQITITITPTITVPVITPQSTSRITQGTTPGITGGDSSGFDIDQI
IDFNTIPSTFDPIIGFDIDPPGFDIDPPGFDIDPPGFDIDPSGMKTTTPGKIDSTKITDITPTVETPR
DITPGSQNNAIRINKGIDDIISHWRYGGDIPWPQVSPACAGRIQSPVIDIRPQITAAITSPATPPT
ETITGFTITPPTPTITRTARNNGHITVQITITITPPGITMATGPGREYRATQITITIWGAAGRPGSEIT
VIDGIRTPATITIVVITSTAFAKVITFATGRPGGLAVITAAITQEGPTDENSAYDQITSHITDIT
FDSDSTWVPGITDVSATITPSDTSRYERYNGSTITITPPCAQGVITWITVENQITVIRISAKQITITIS
GSTWGPIDDSRTQITNIRATQPTNGRITETASITPAQVETSSPRSTETPVITNSCTGAGDITAVVIT
GITITAVTSTAFITVQMRKQGRITRNGITKGNVSYITPAFVITETVA

(SEQ ID NO: 8)

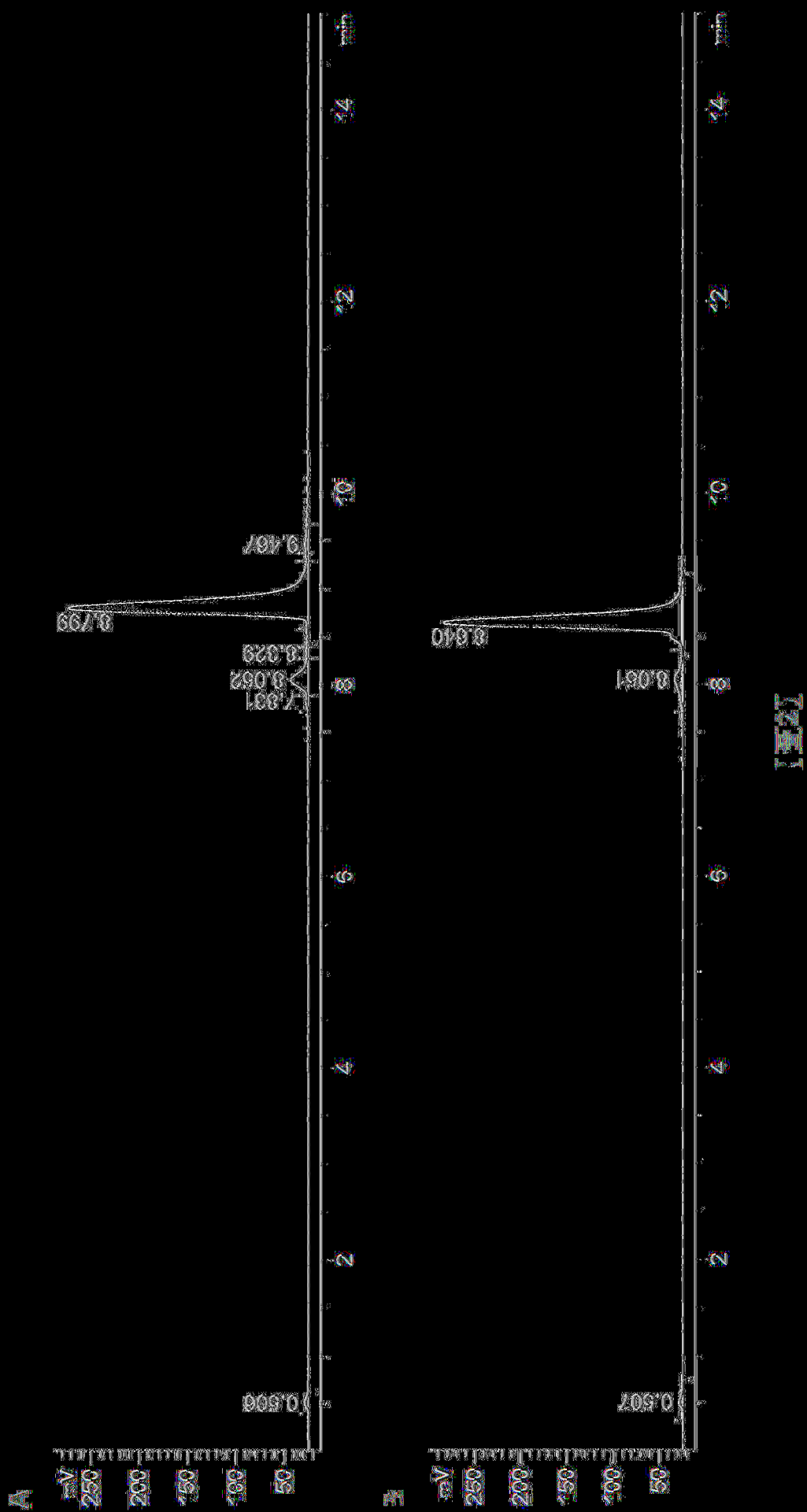
||[1]|| (續)

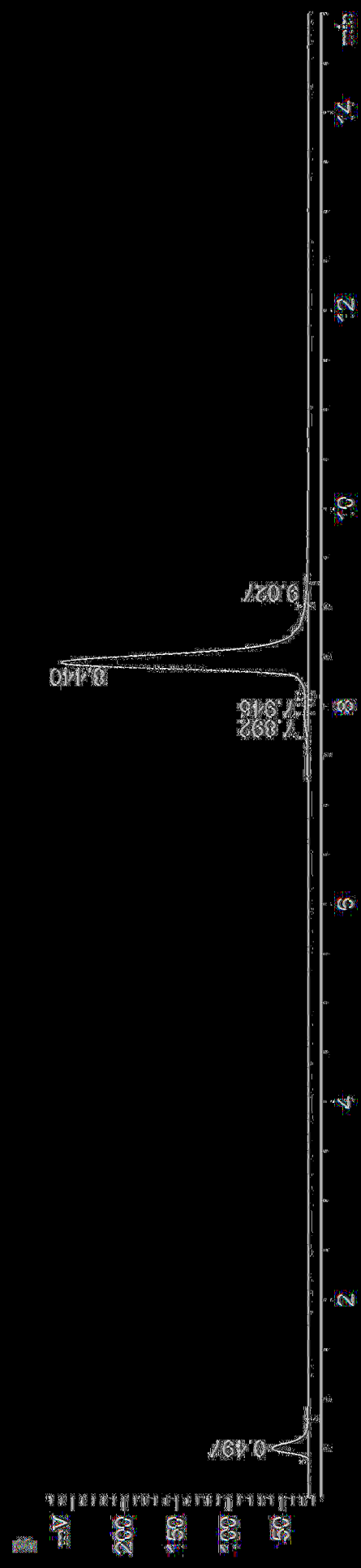
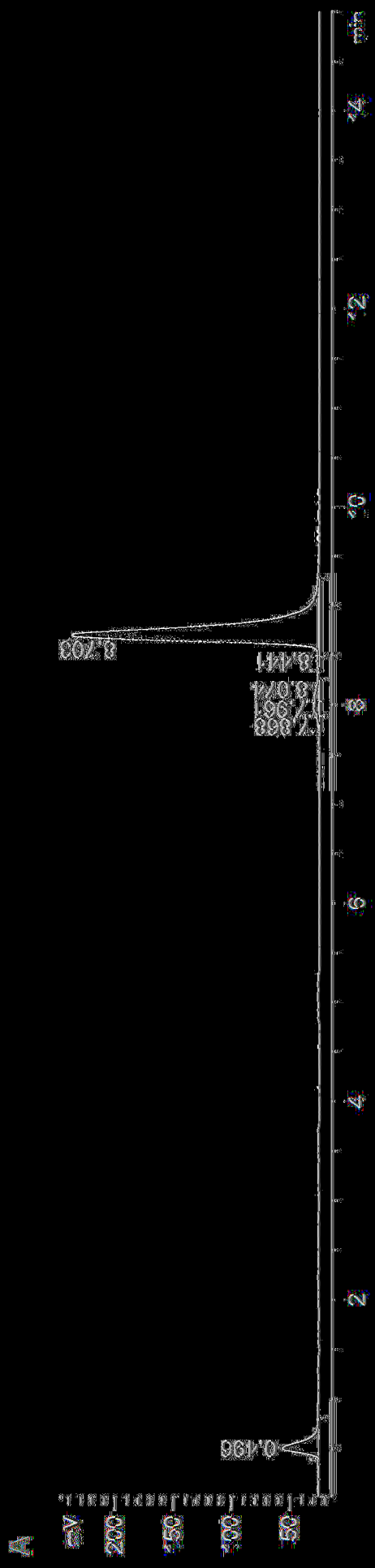
鼠類碳酸酐酶9 (CAIX小鼠)，小家鼠，UniProtKB .. Q8VHB5(CAII9_MOUSE)：

MASTGPSWPAPTSTPPAPPTAQITTTTFTTTQVSAQPQGTSGMQGHPSTGDSSSGEDDETGVDDVT
PSITDAPITCADPPDGETDPPPEVNSIDRMIDESTGLTDDTSTPPKAPPTISQGSITGDDEKGGGHSITW
SYGGITLWPPQVSPACAGRIQSPVDITRTTERTAFCRITQPTTDTGYDETQPTTPTTSTSNNGIT
VQITHTPPGLKMATGPGQPYRATQTITTIWGTSDIIPGSEHTVNGHRTPAETIIVVITSTAFST
TIDTATGRPGGTAVTAAITQESPTDENSAYETQITSHITPTSTHGSKIDETPGTIDVSATITPSDT
SRYRYIDGSTHTPPCSQGVITWITVINDTIVKISAKQTITITSVSTWGPIDSRITQITNIDRATQPT
NGRITDASTPAAIDSSPTPVIIVNSCIETAGDITATVETGTTTAVITSTATTAQITRRQITIRSG
ITKIDRVSYSPATMTTETGA

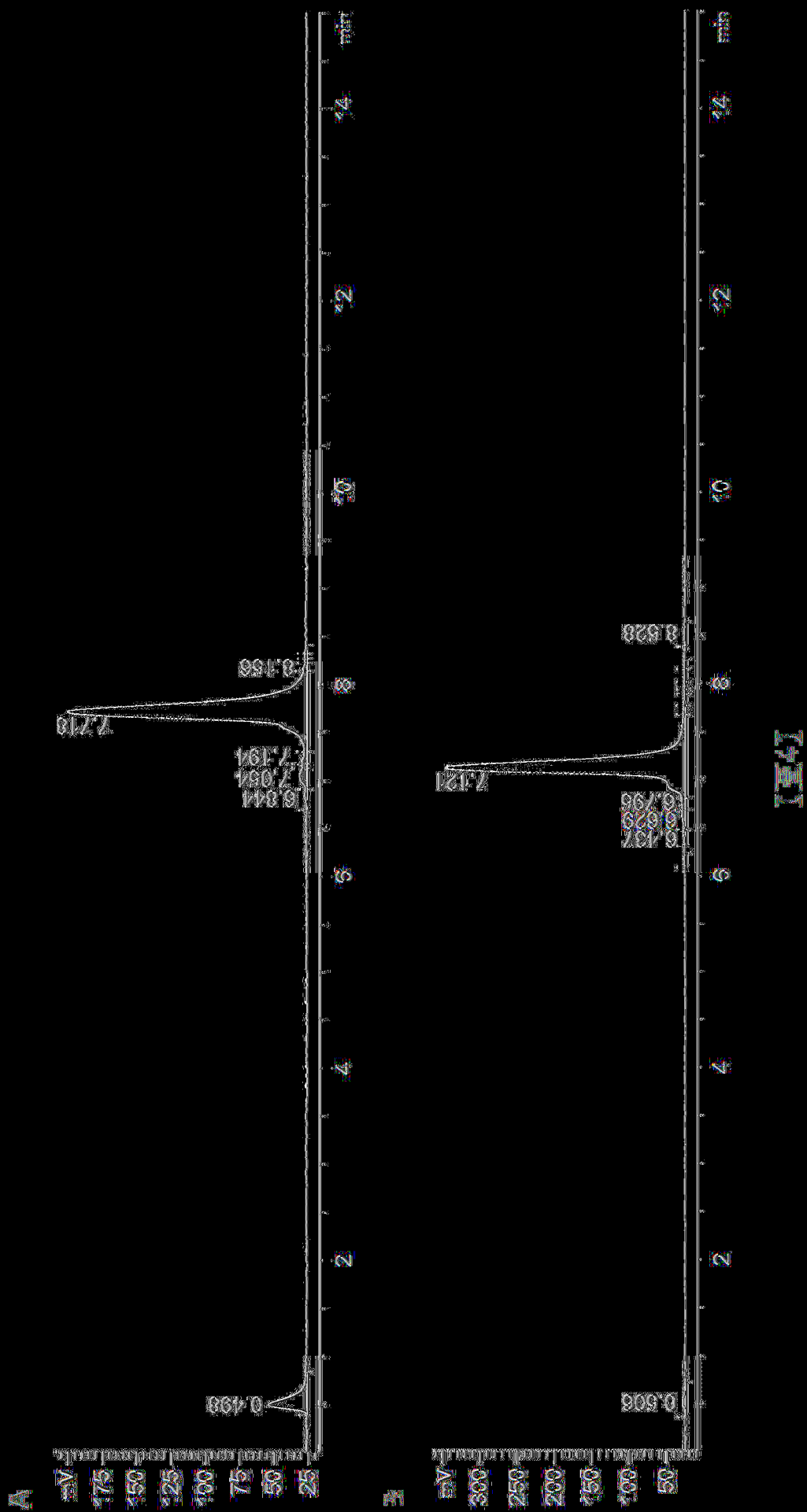
(SEQ ID NO: 9)

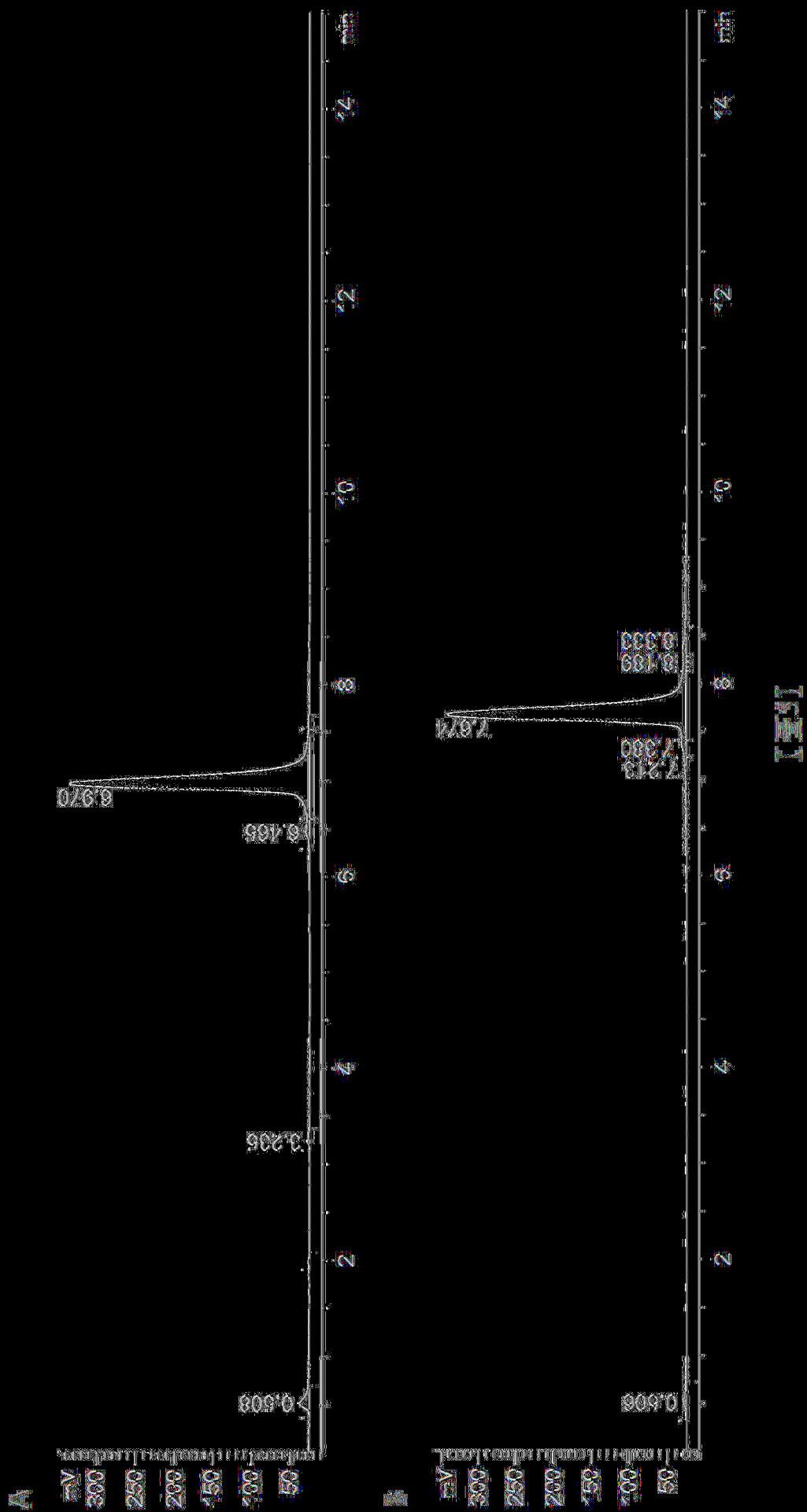
[(同1)] (續)

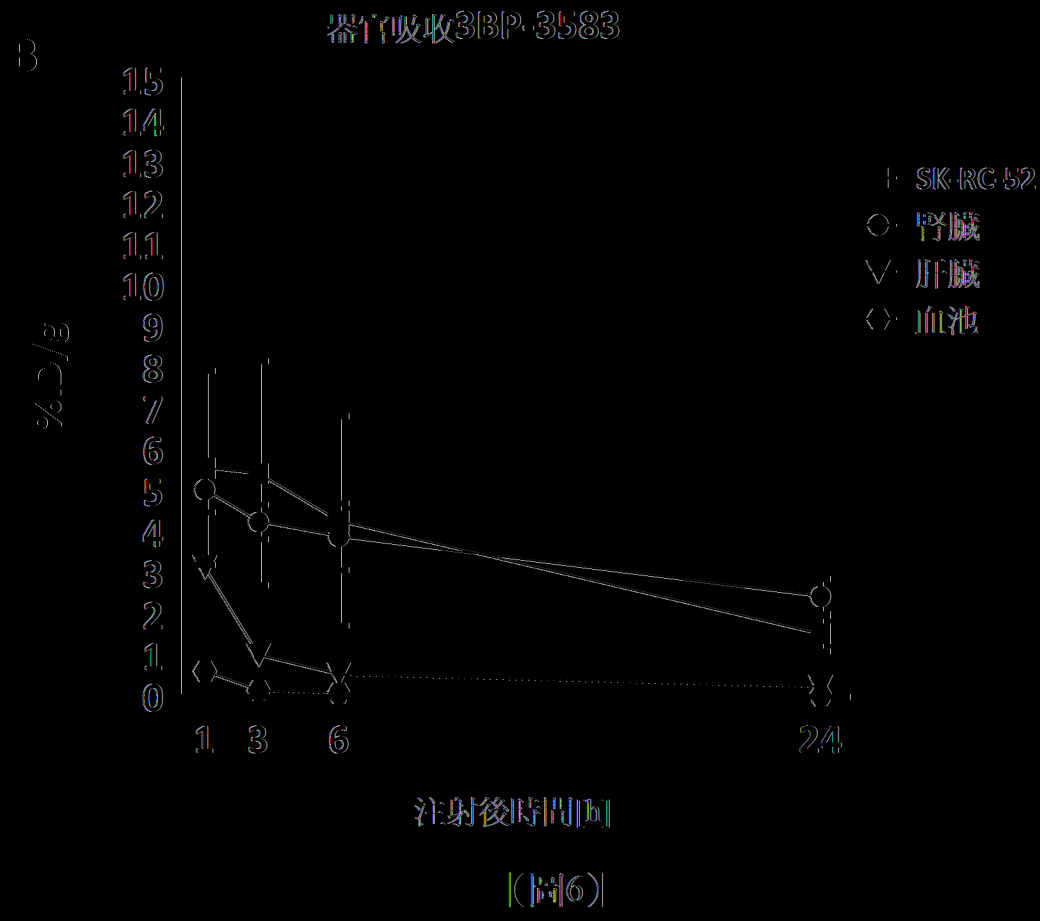
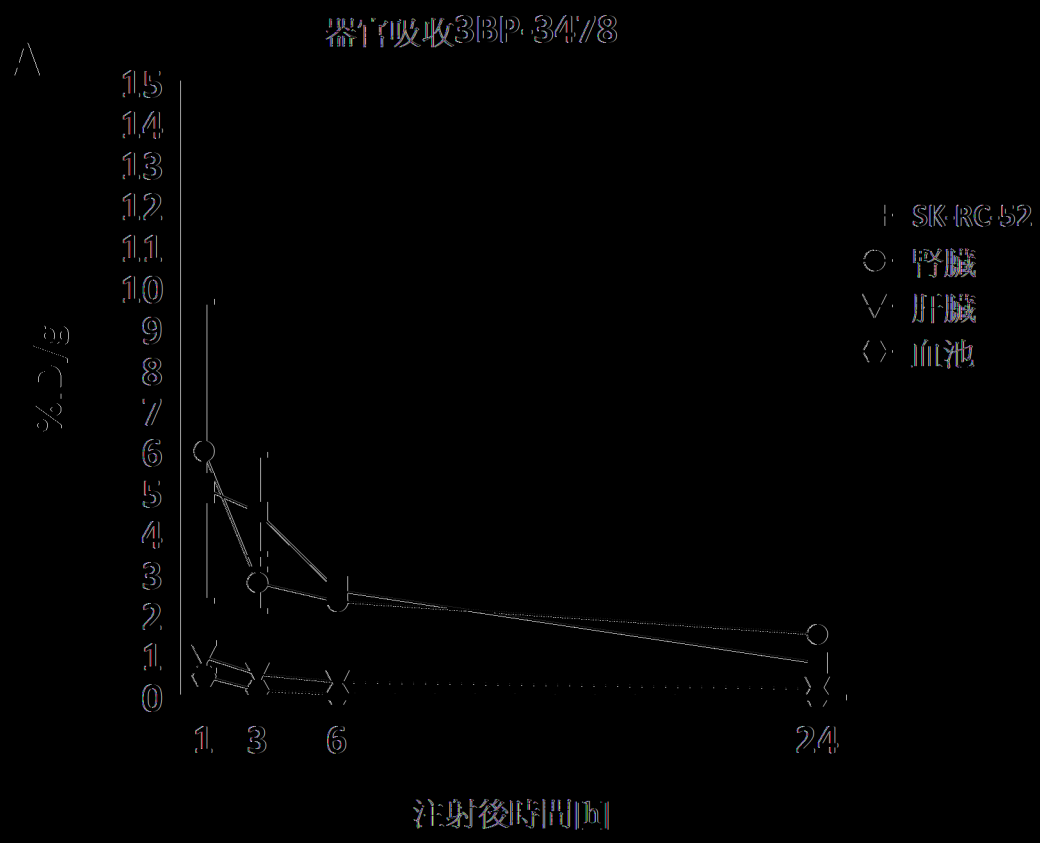


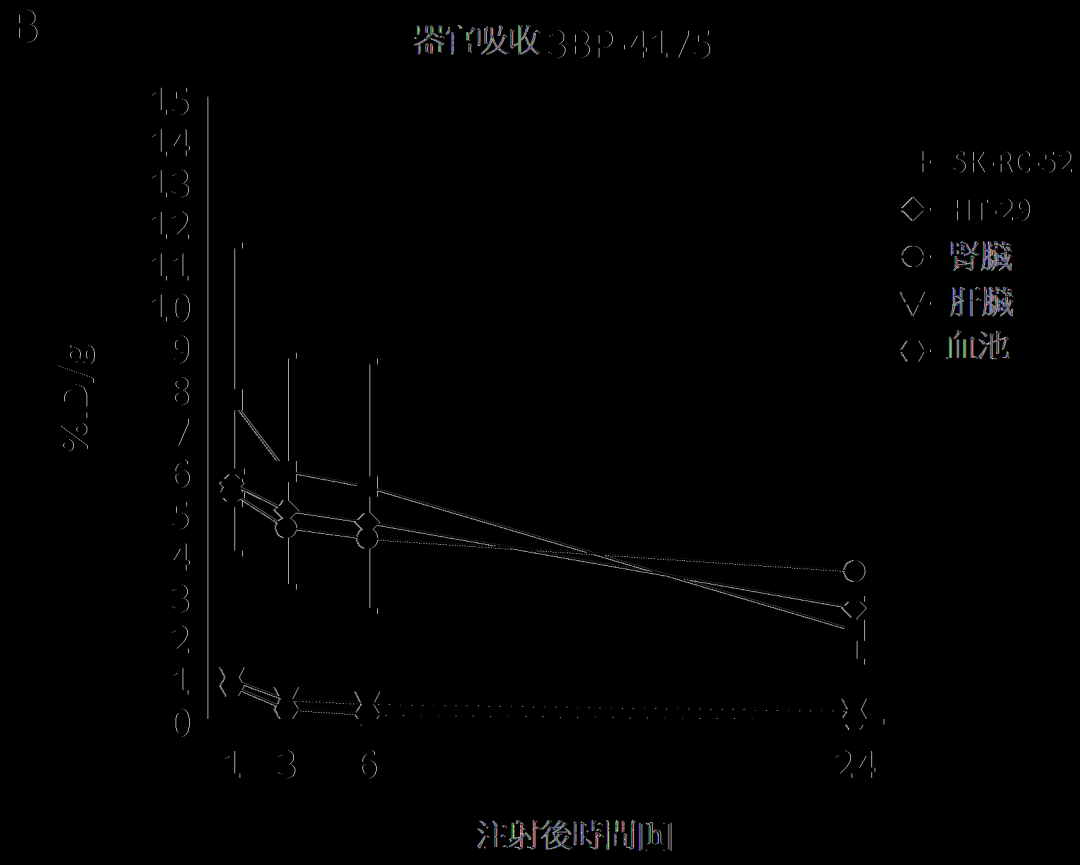
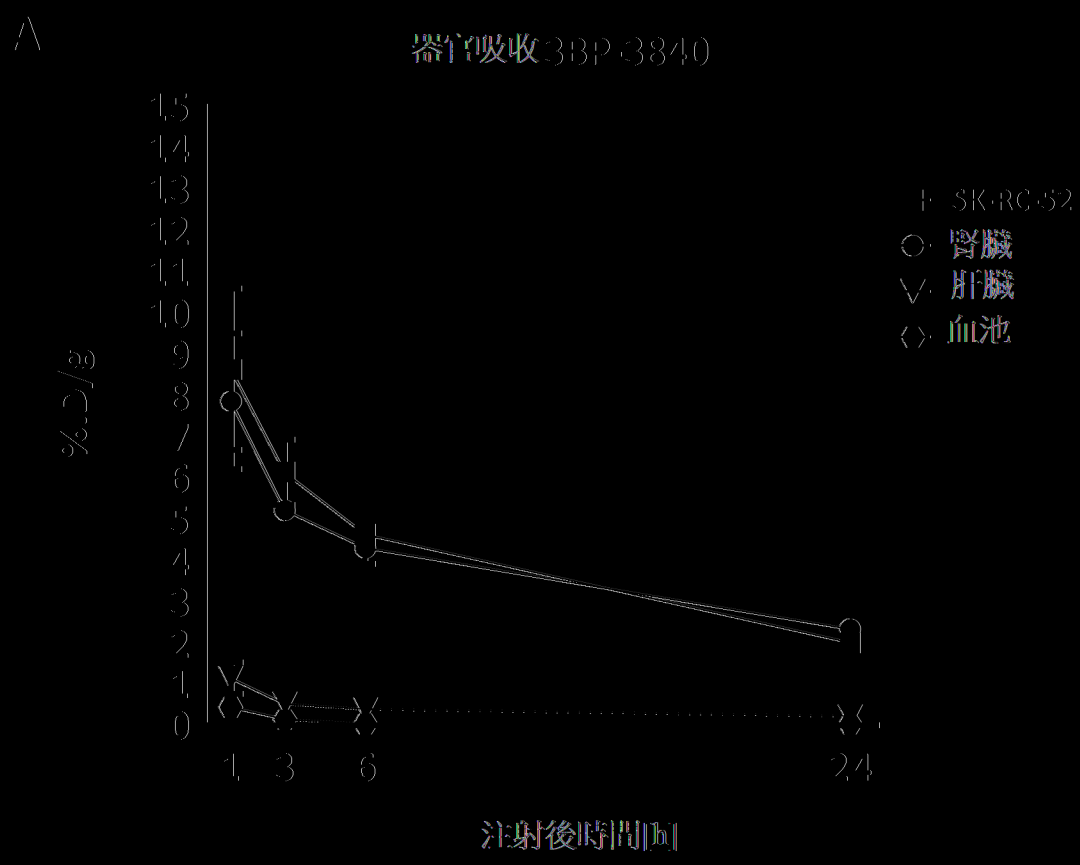


[15]



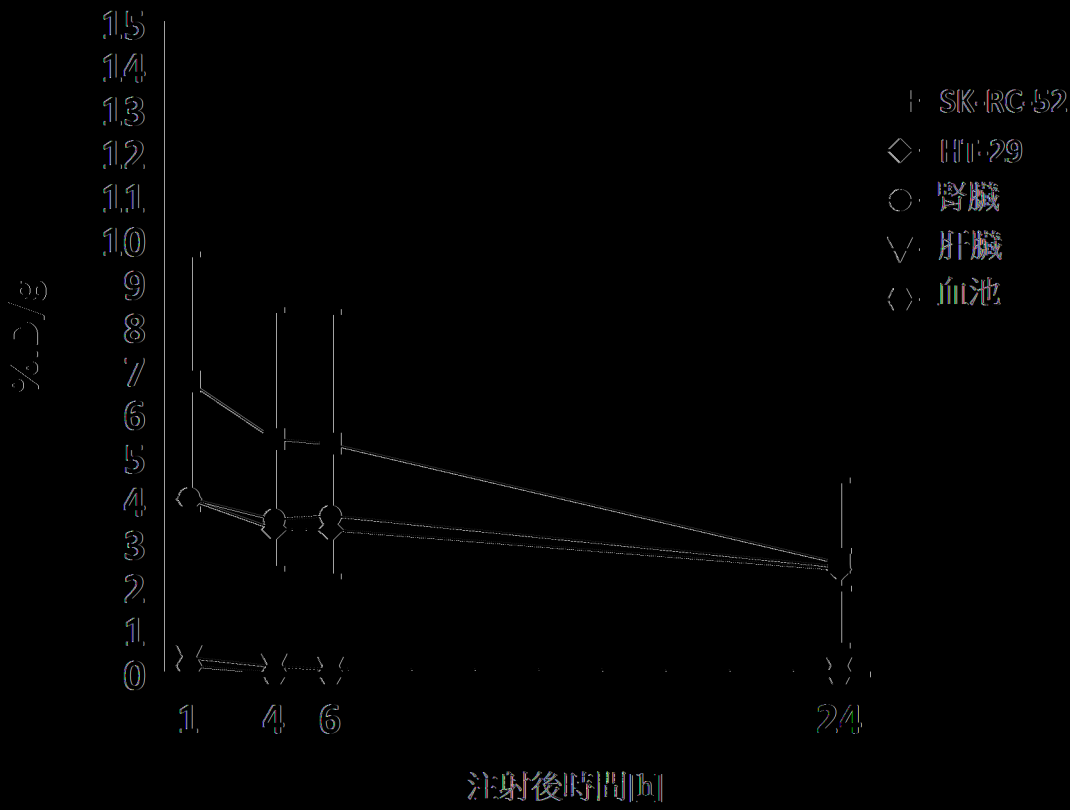






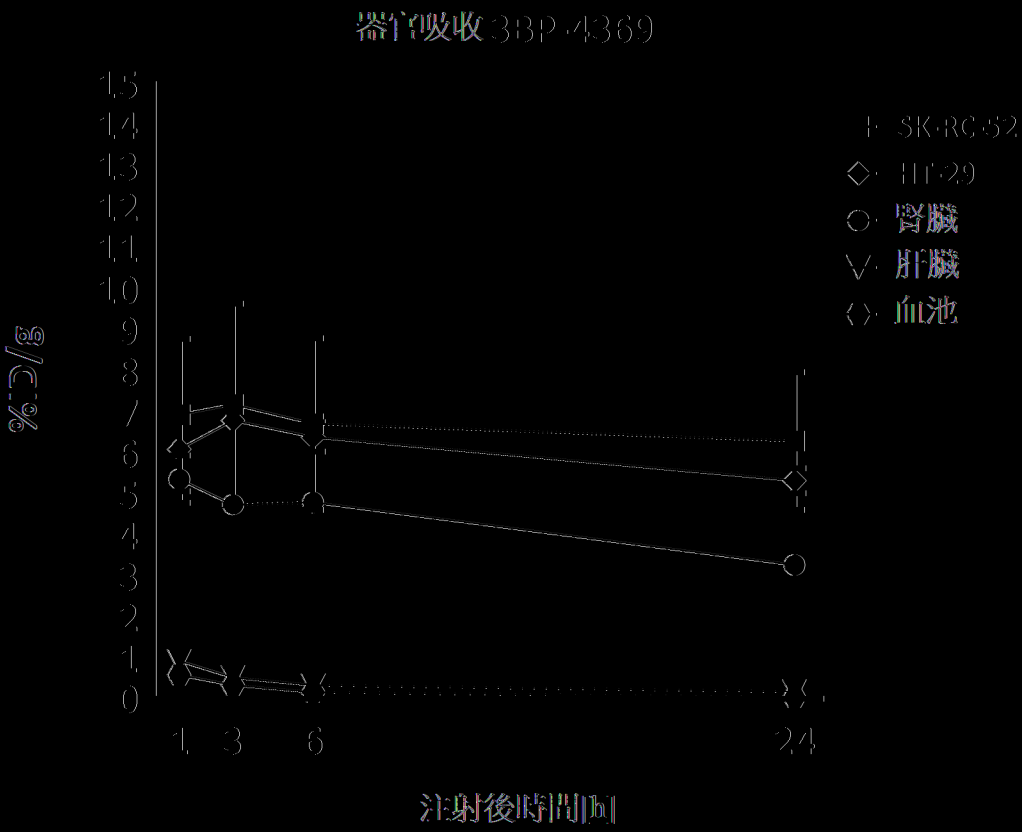
[(同7)]

器官吸收3BP-4237

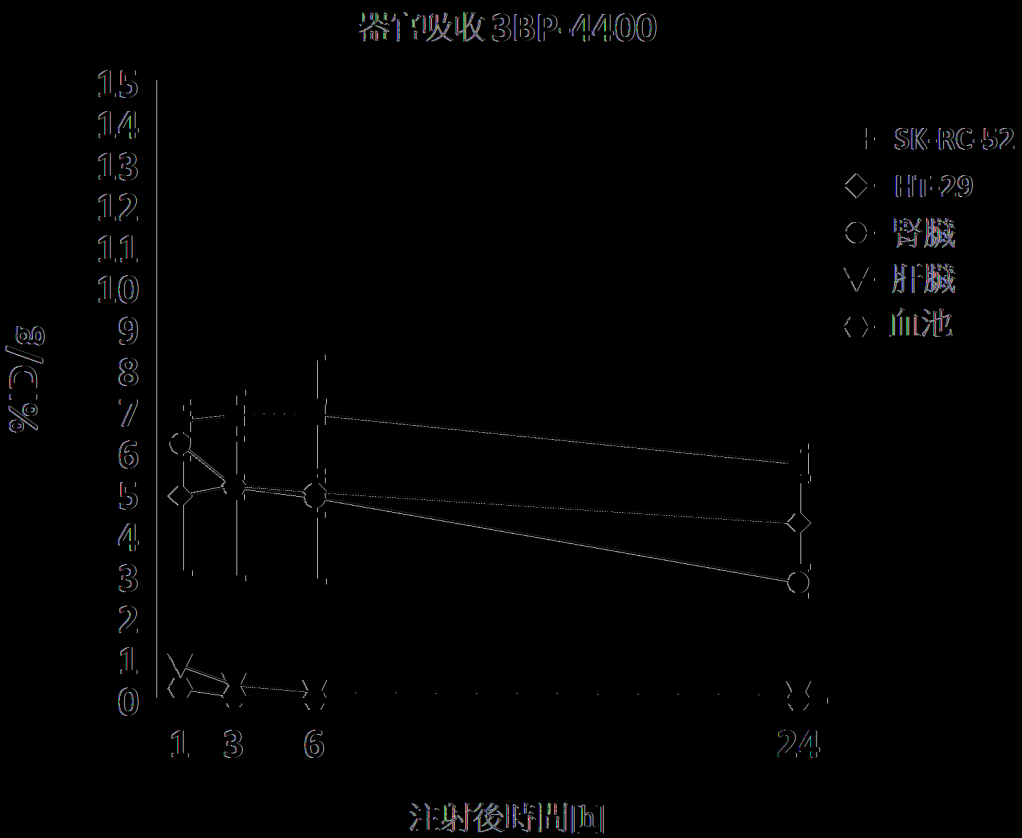


(圖8)

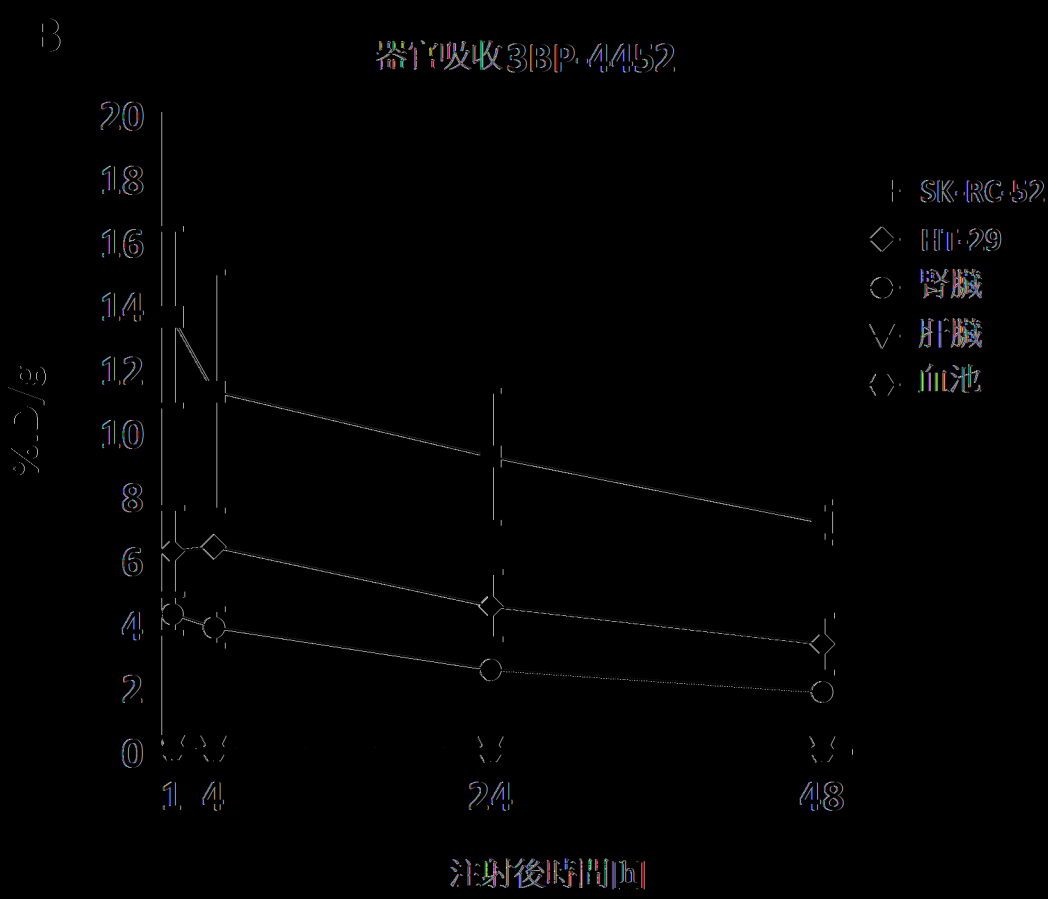
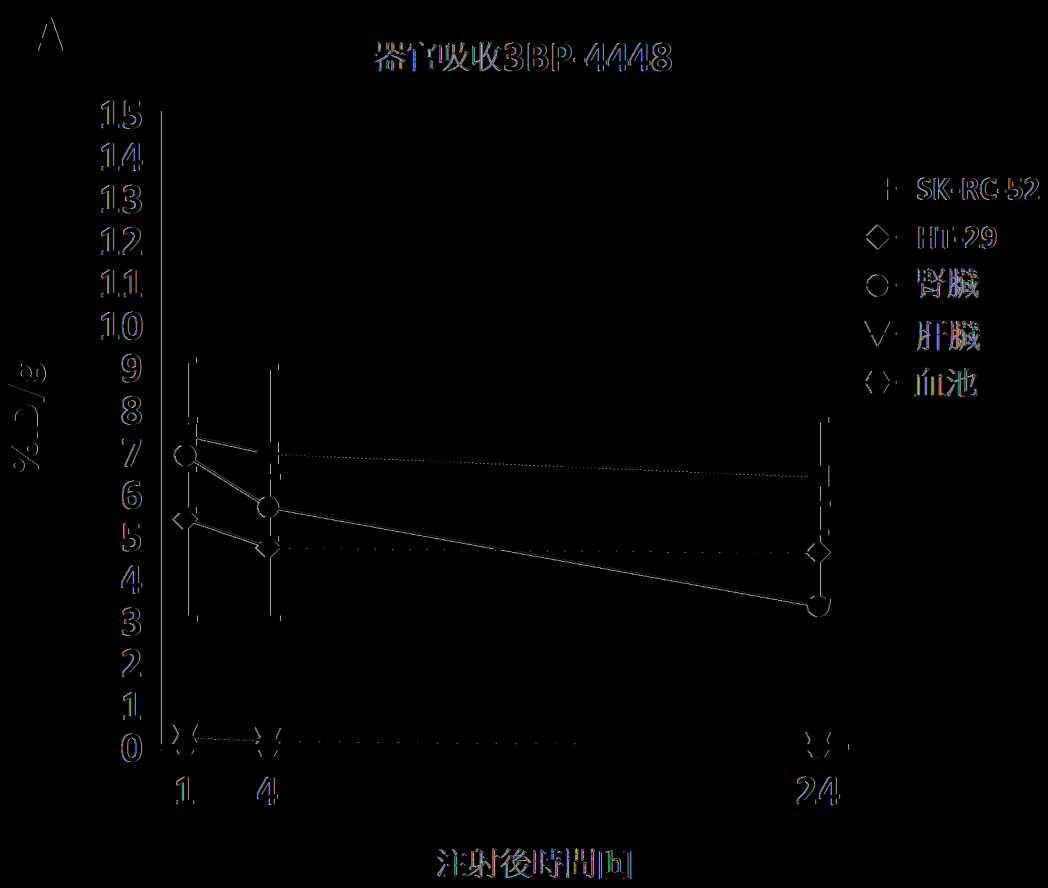
A



B

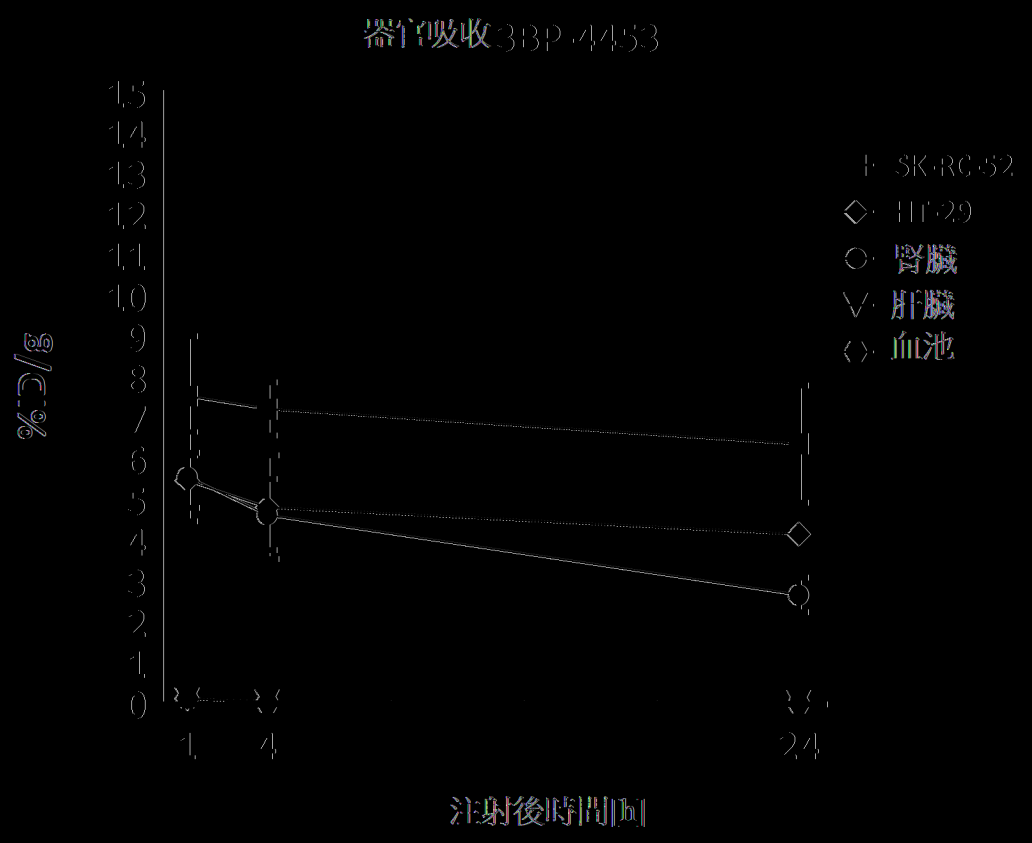


(圖9)

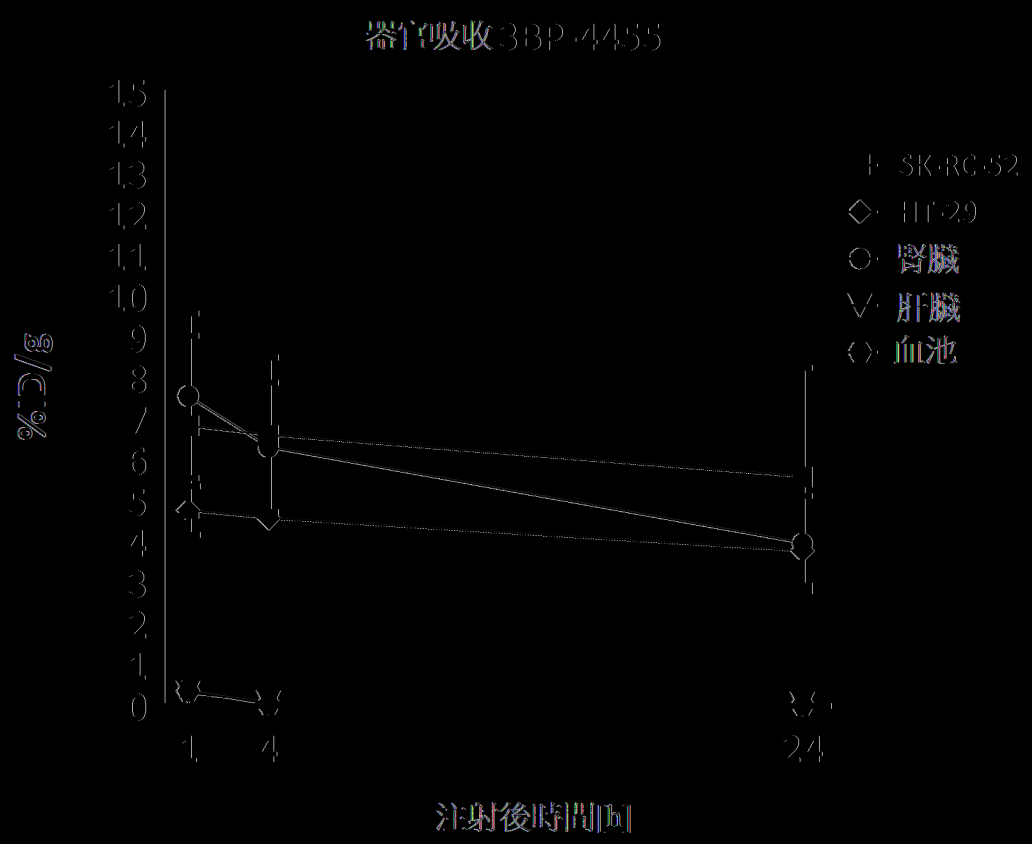


[(圖10)]

A

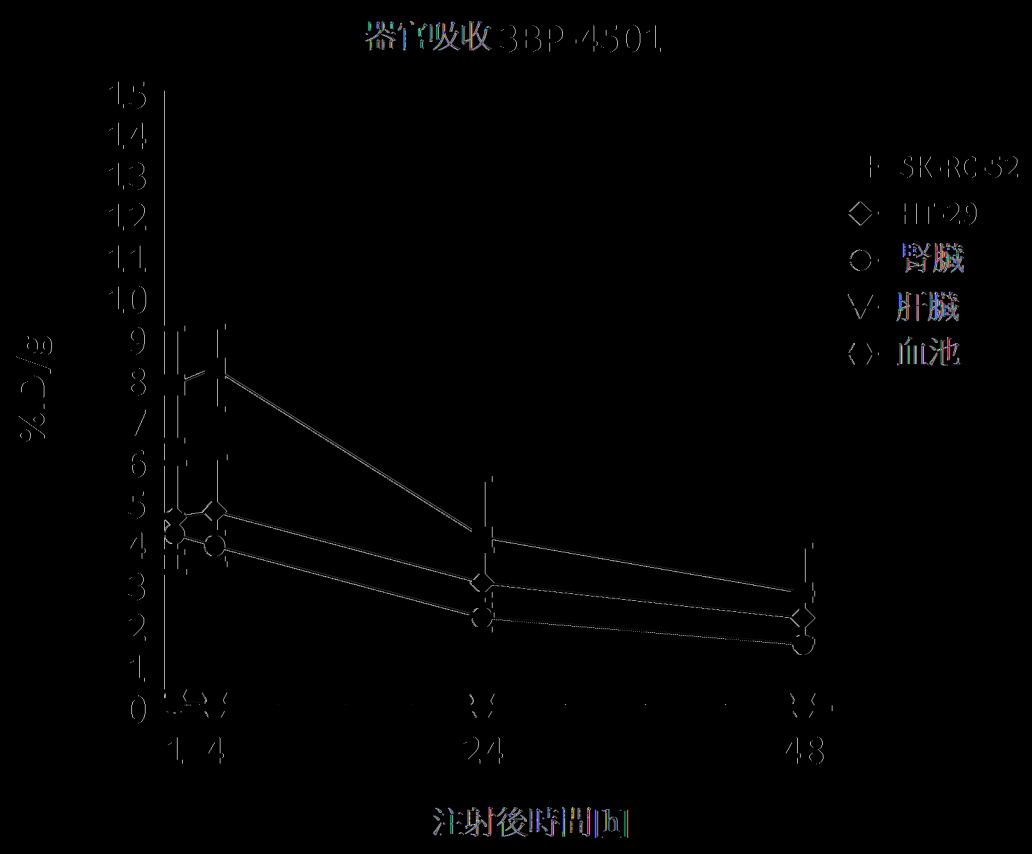


B

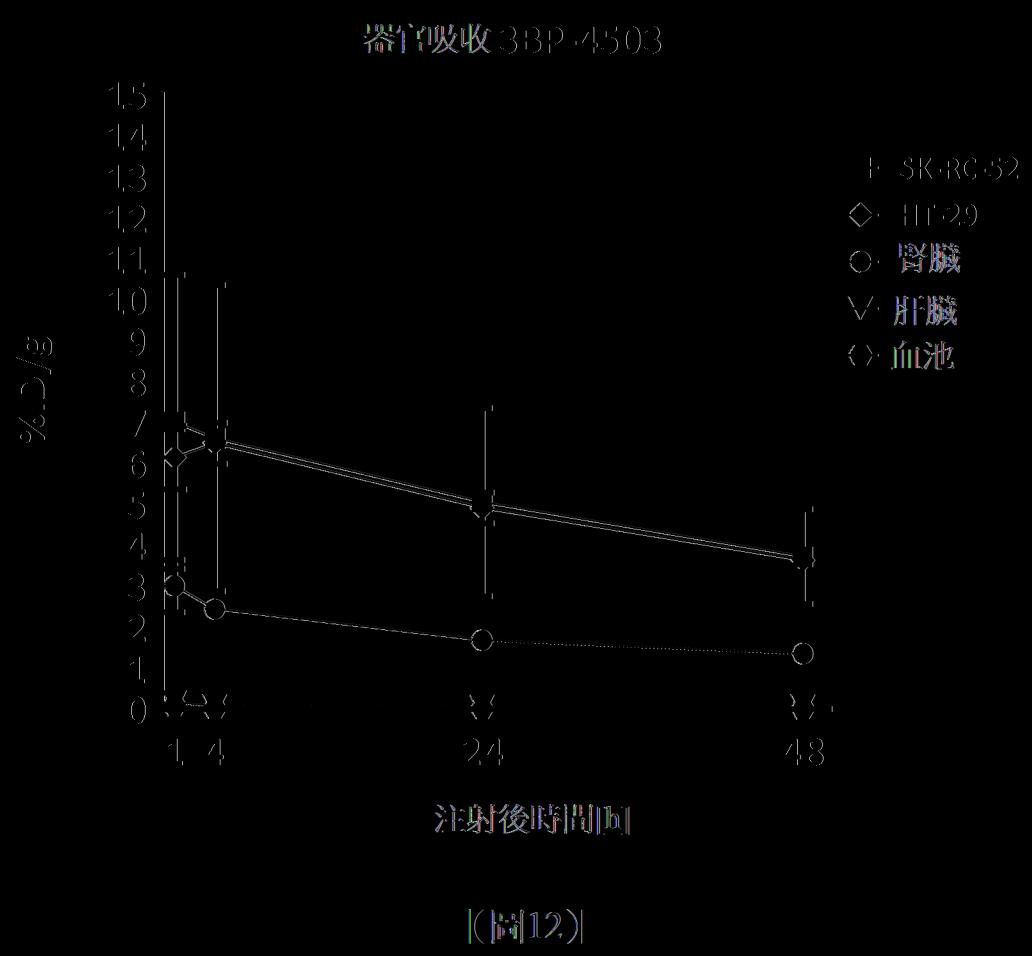


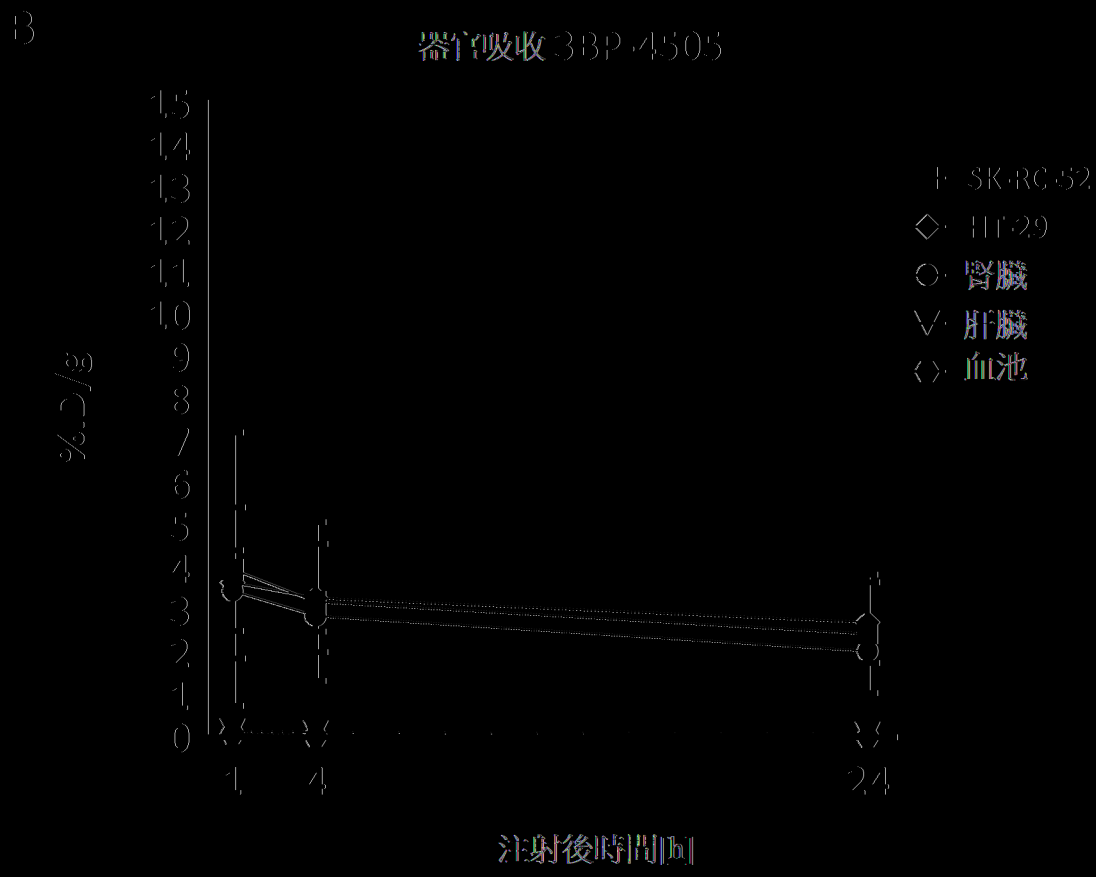
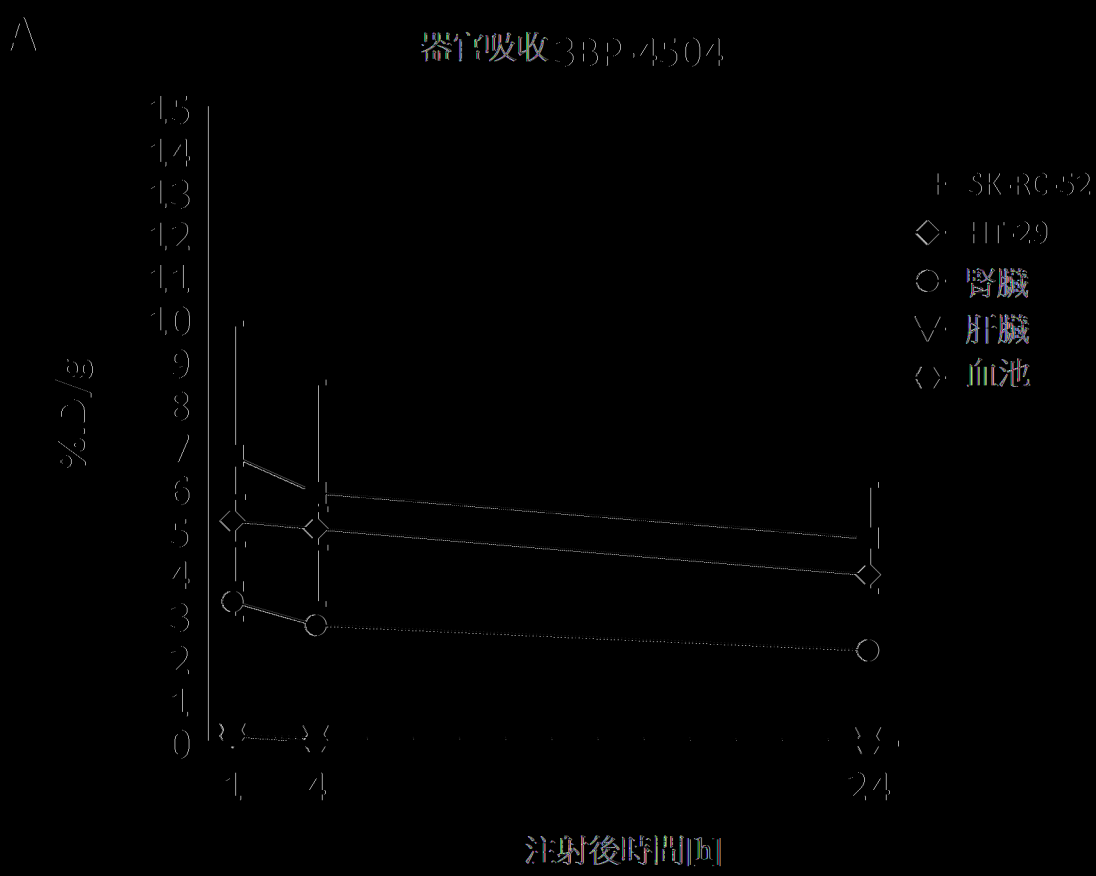
[(圖11)]

A

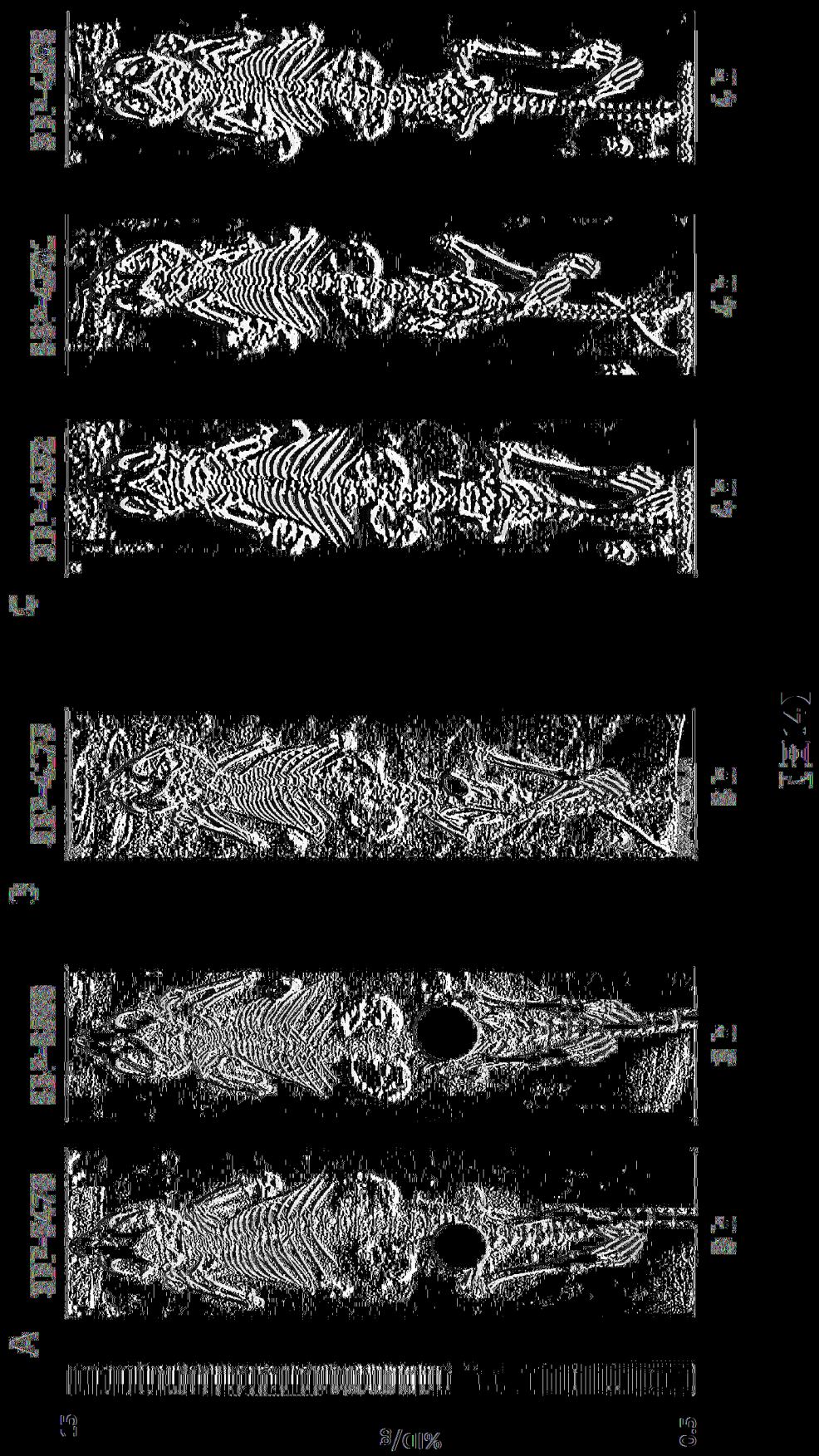


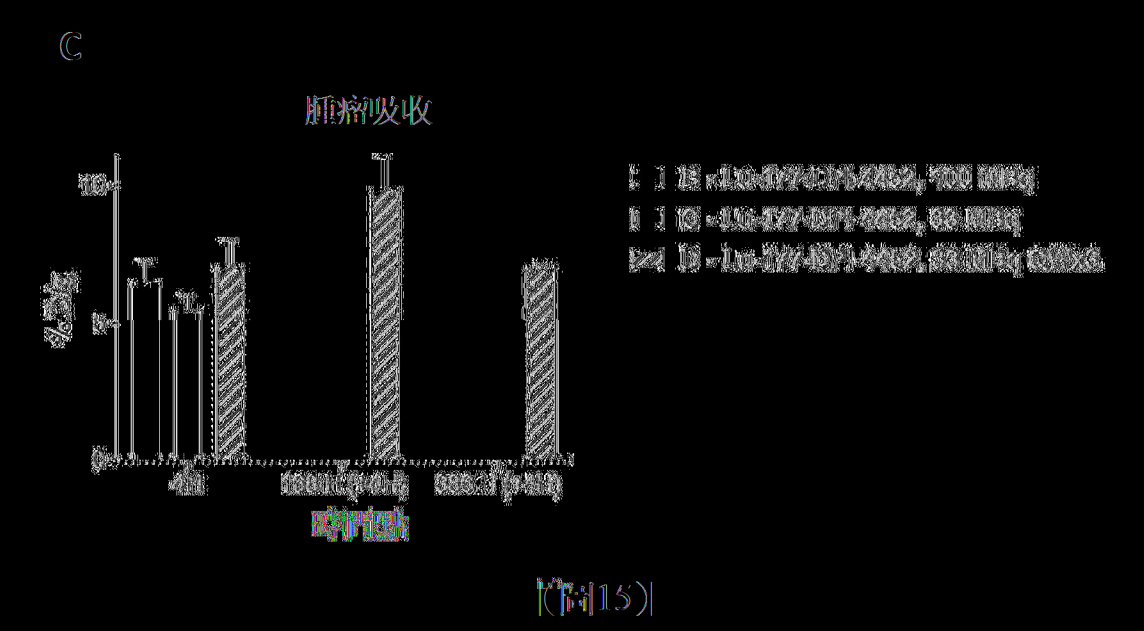
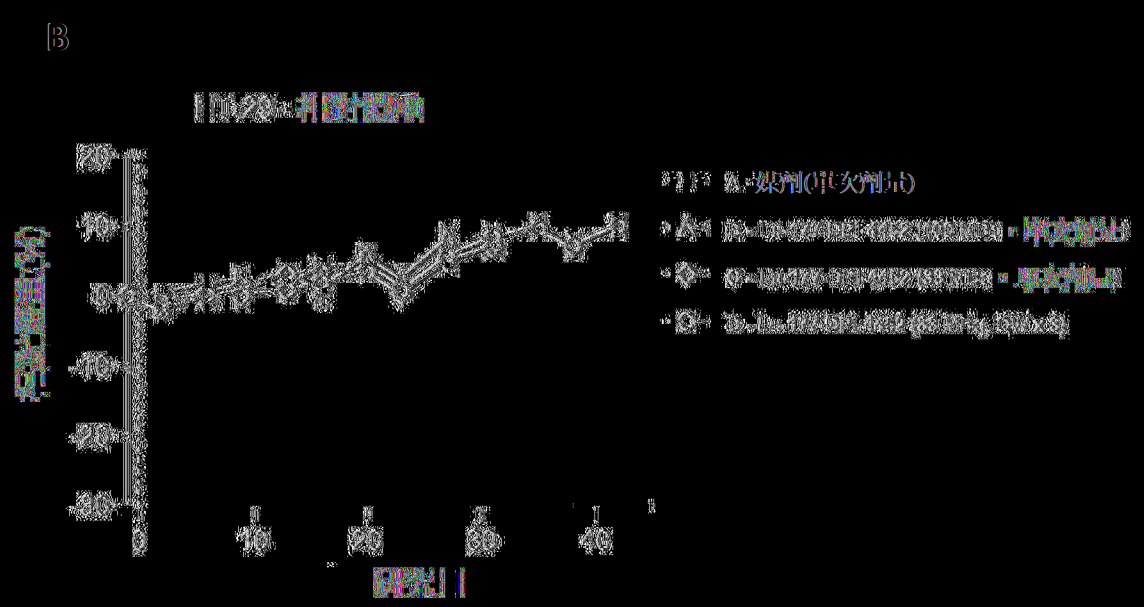
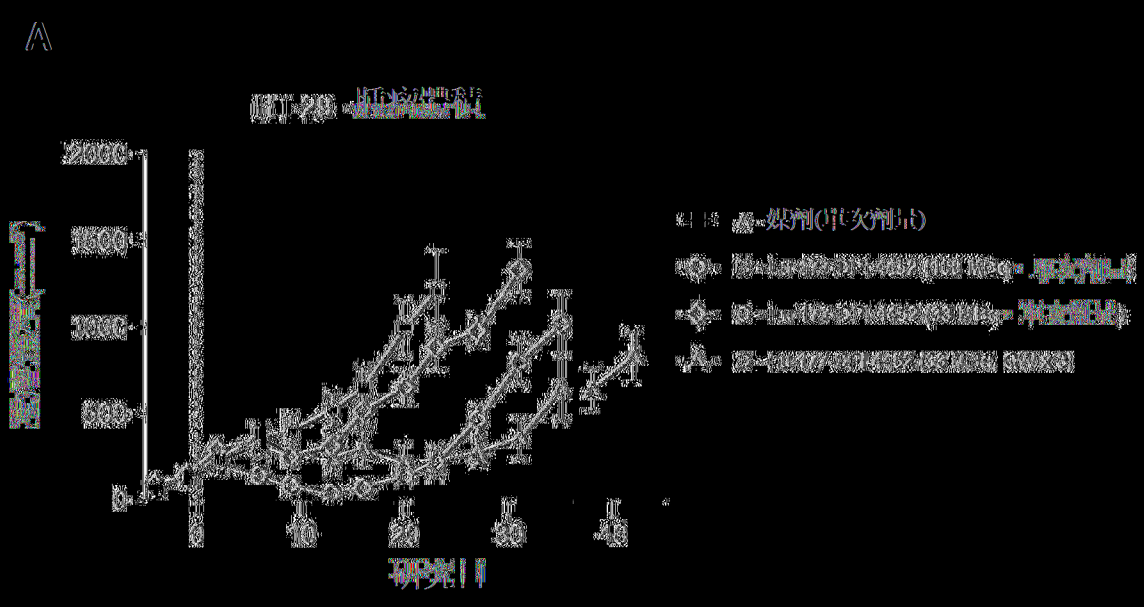
B

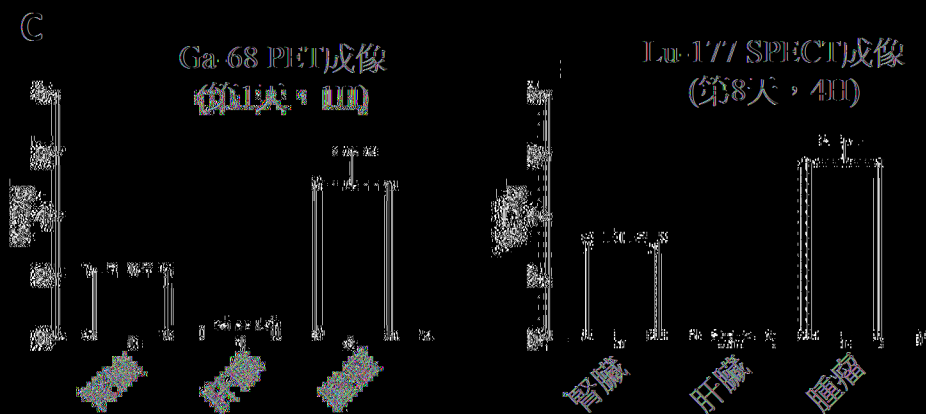
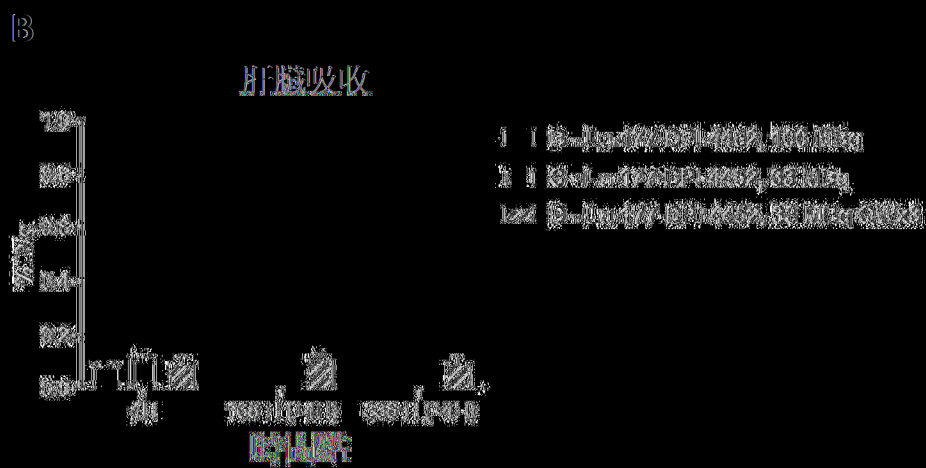
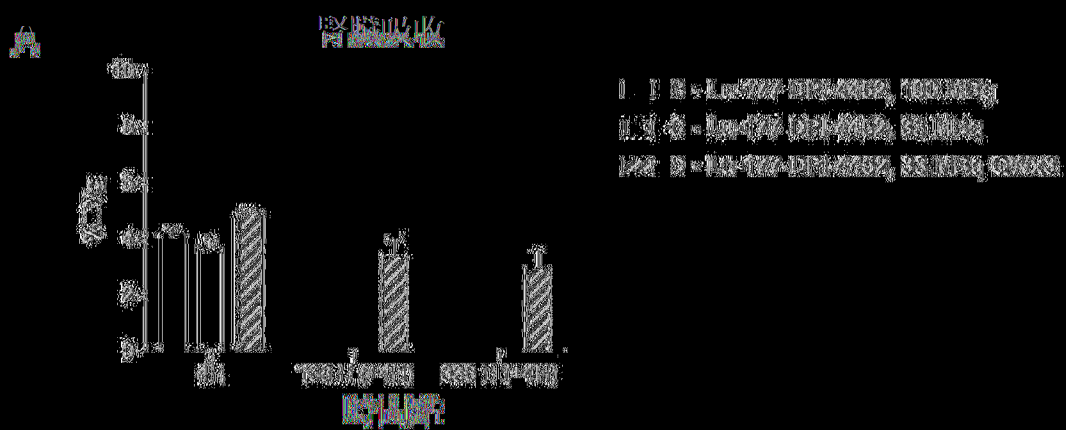




[(図13)]






$$|(\mathbb{F}_2[16])|$$

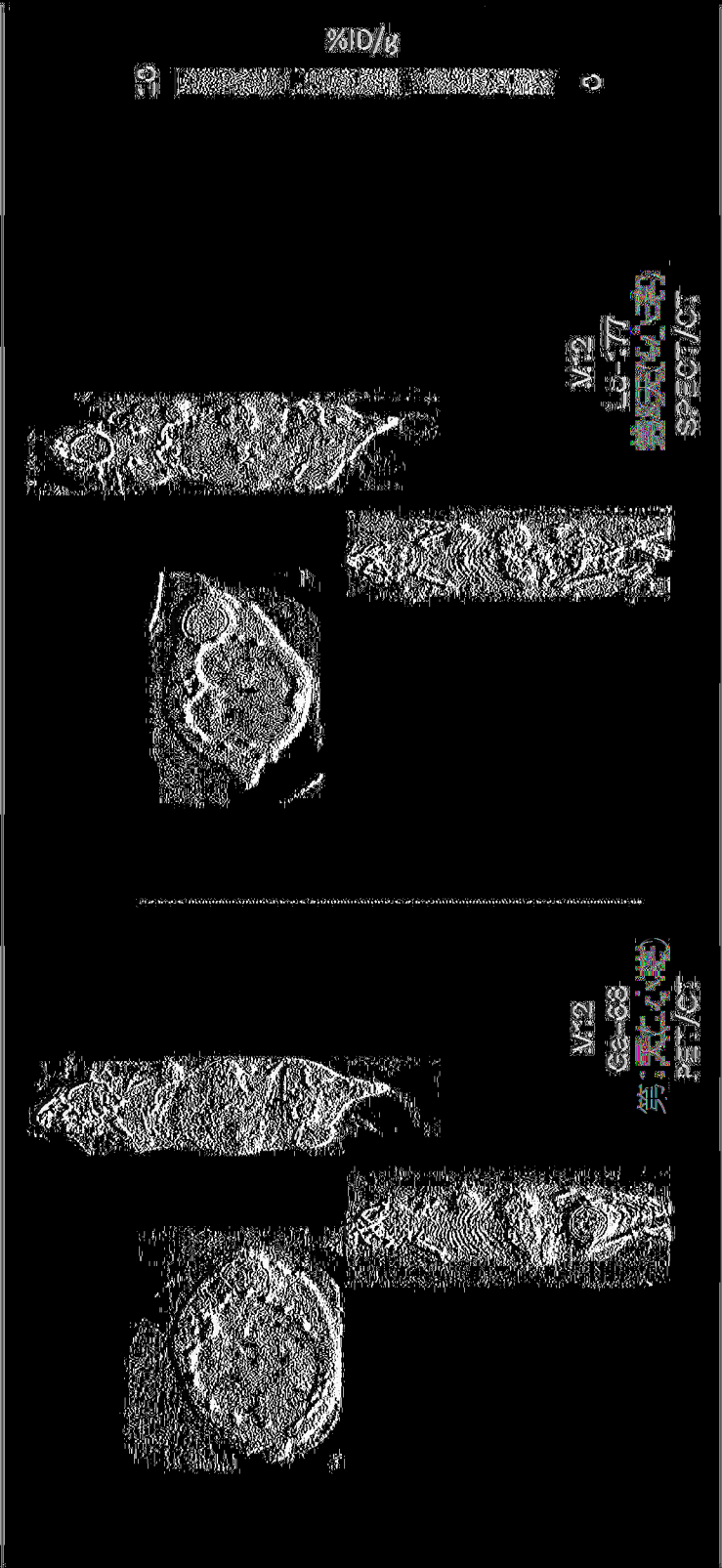
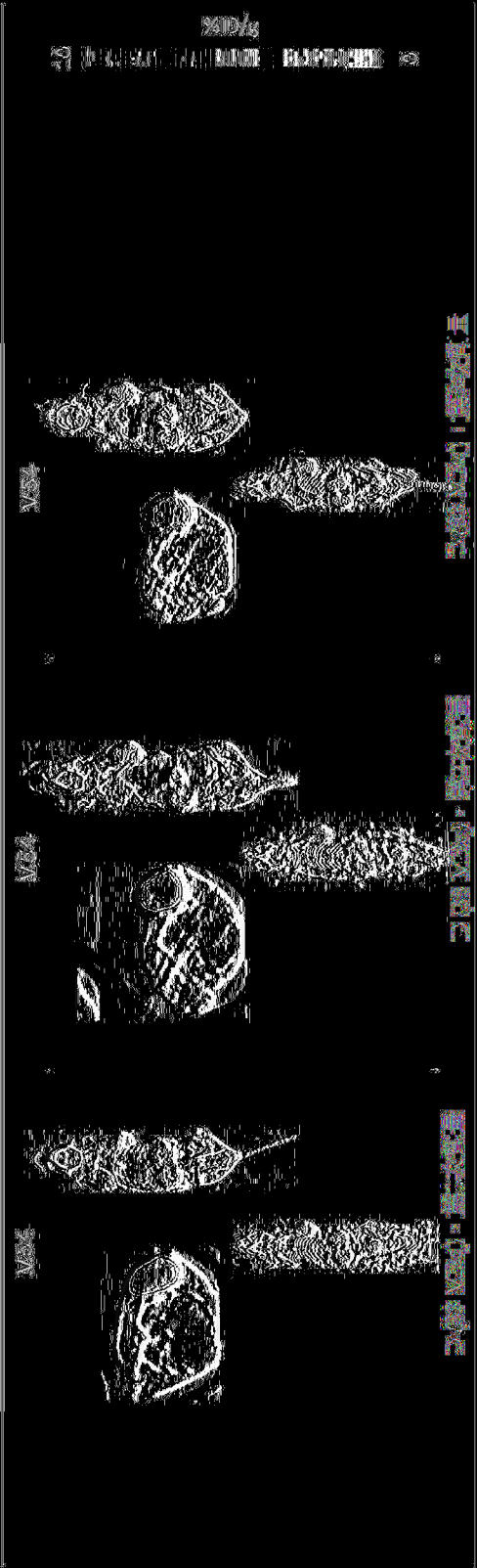
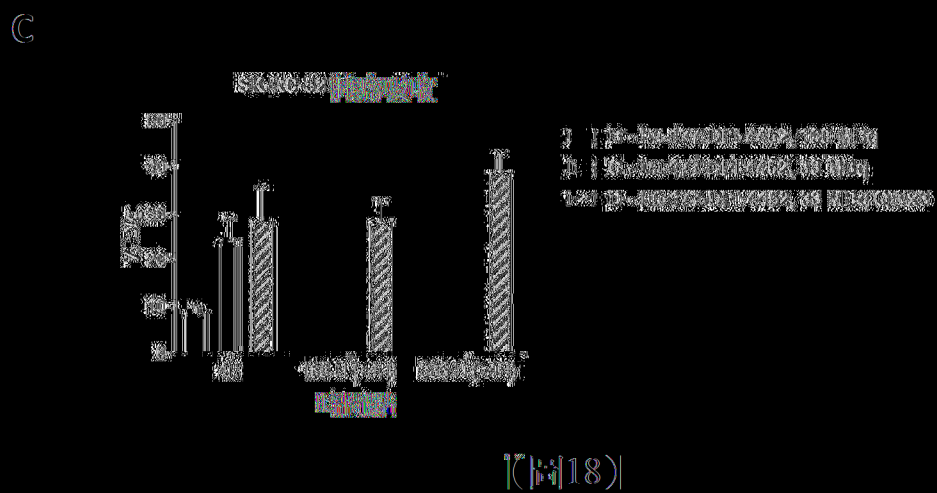
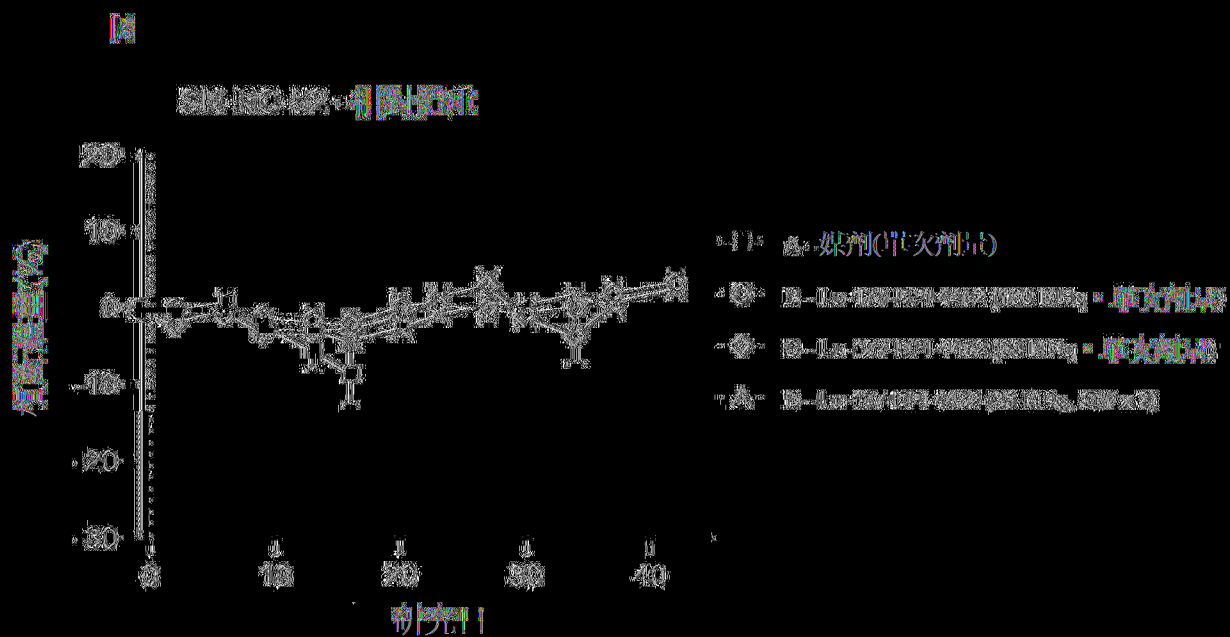
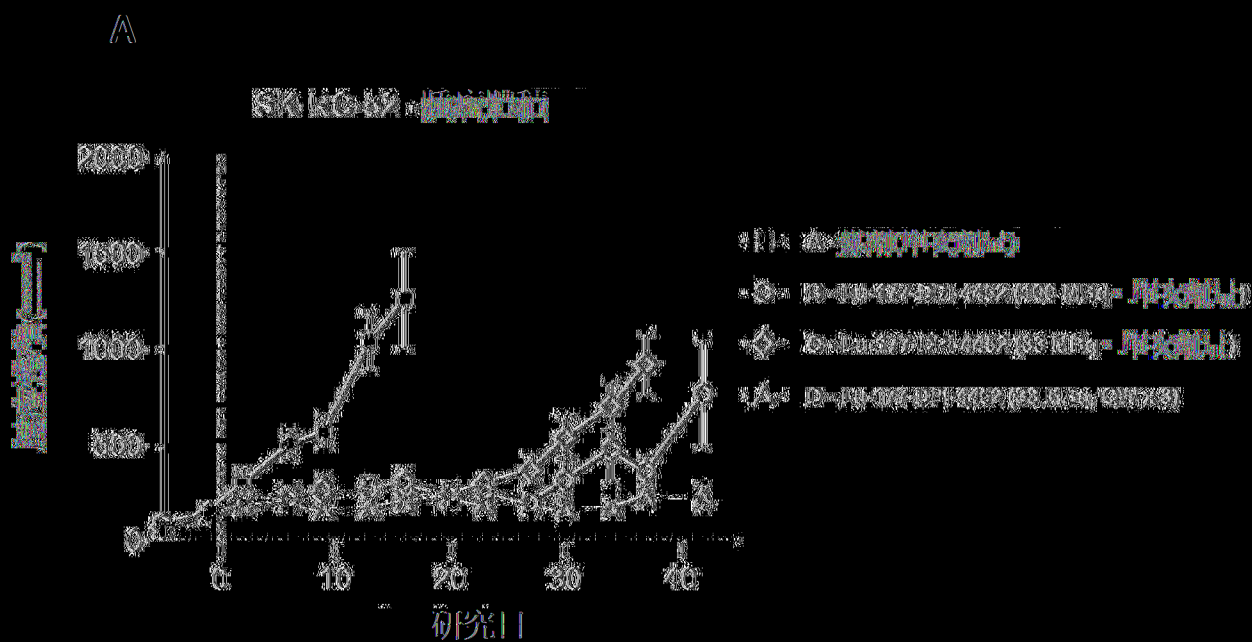


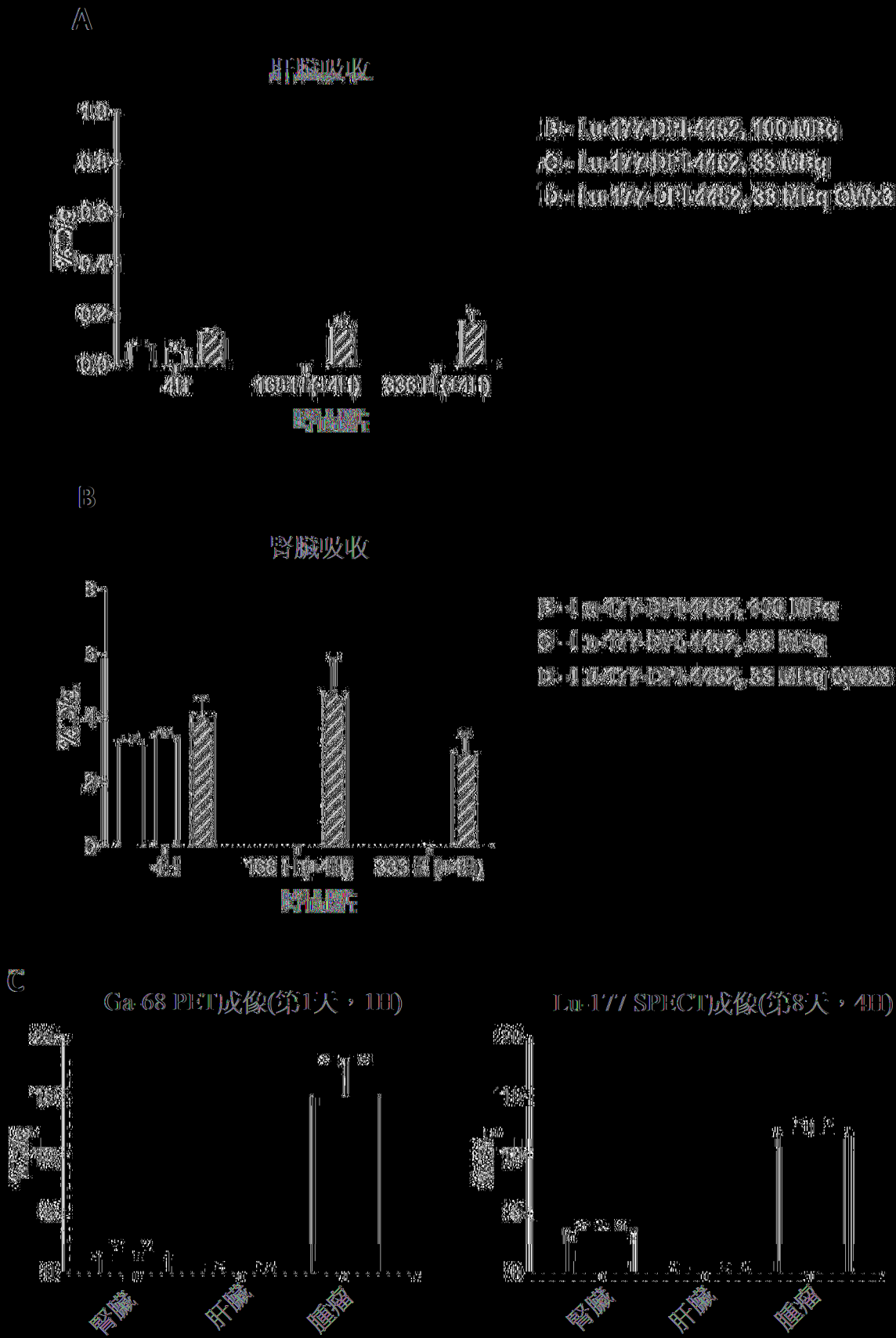
圖1

A

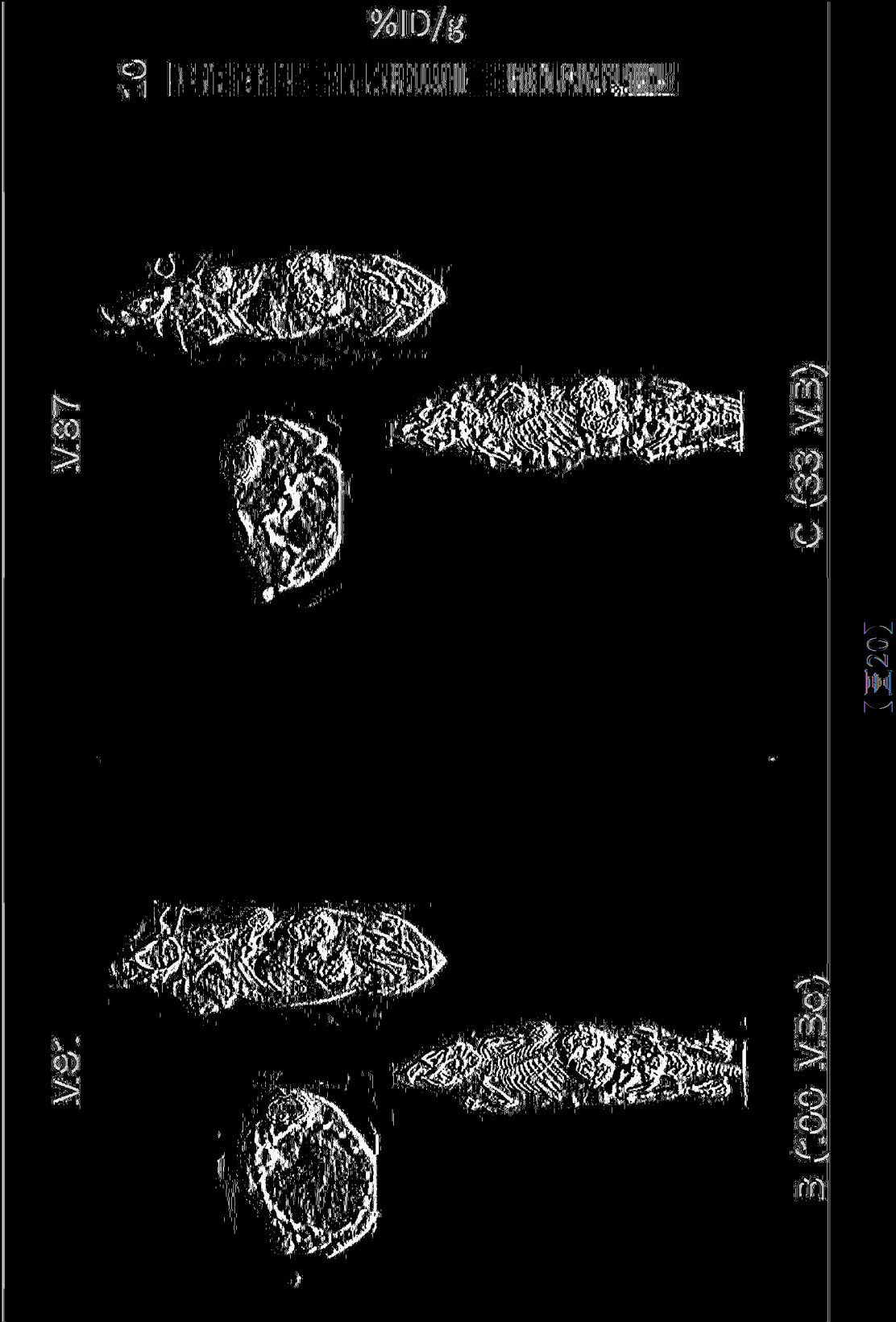


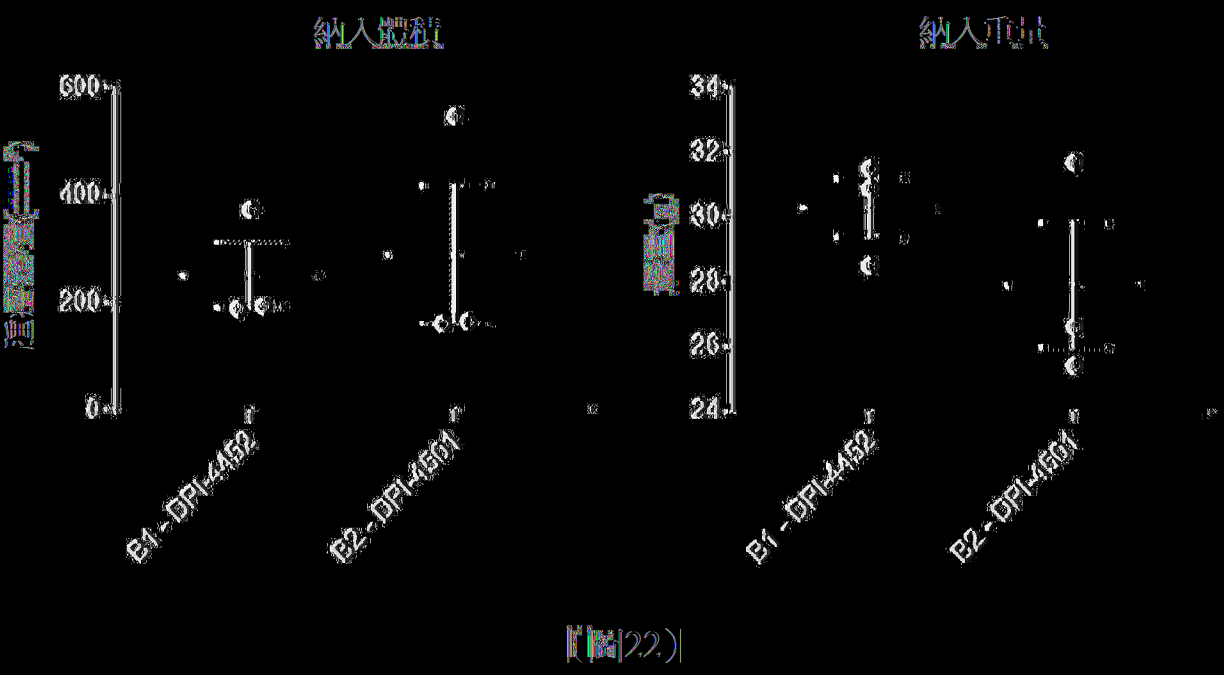
【圖 7】(續)

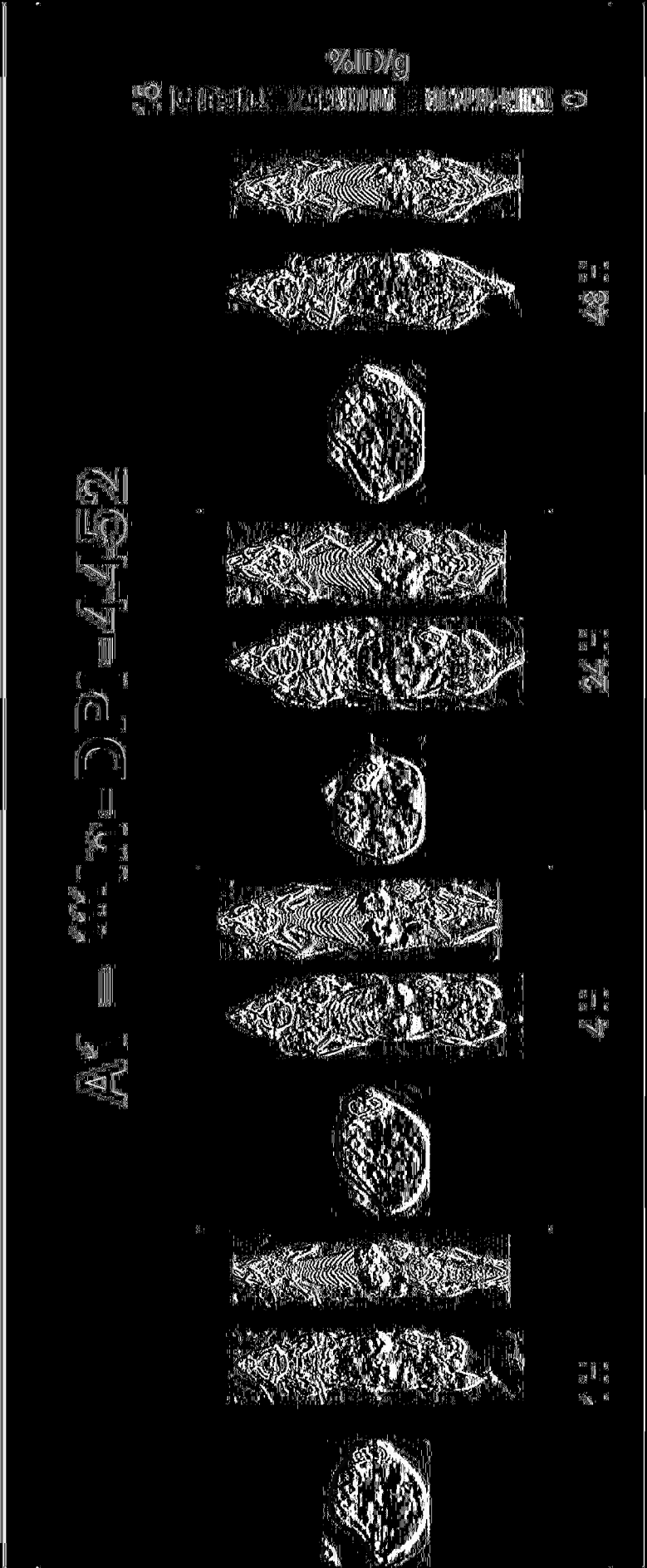




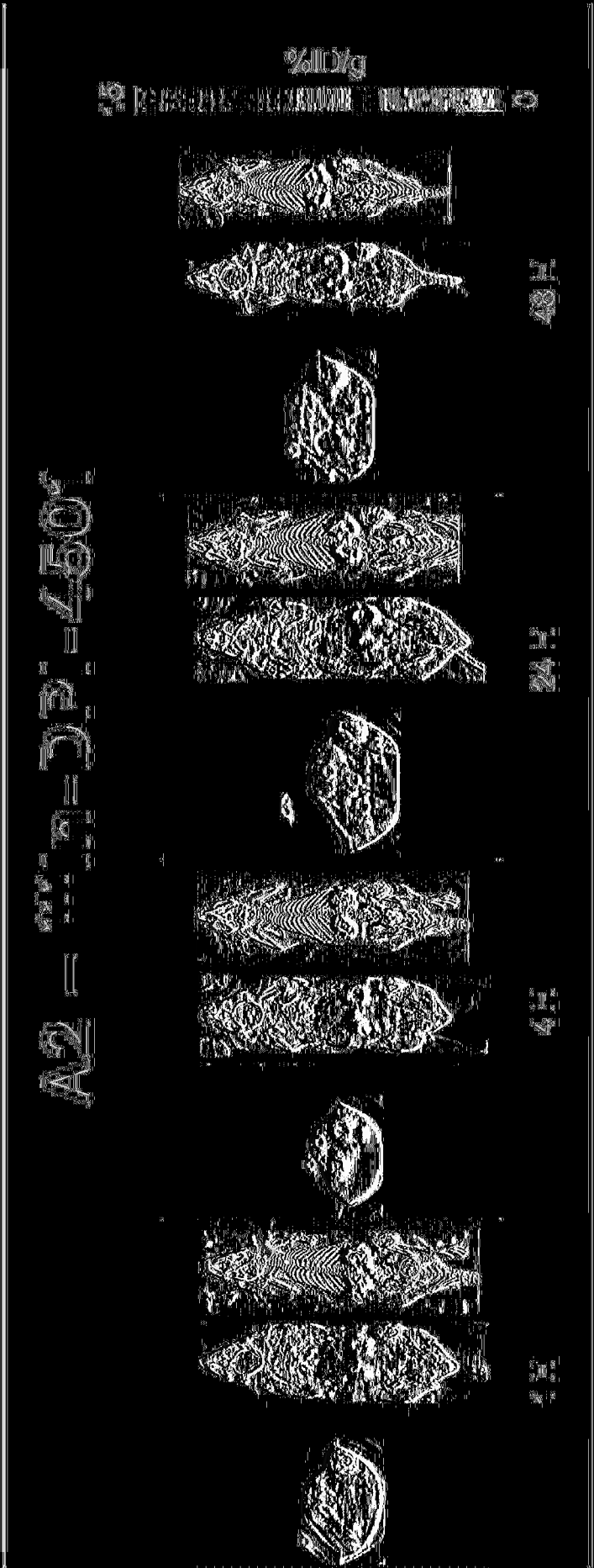
[(圖]19)]



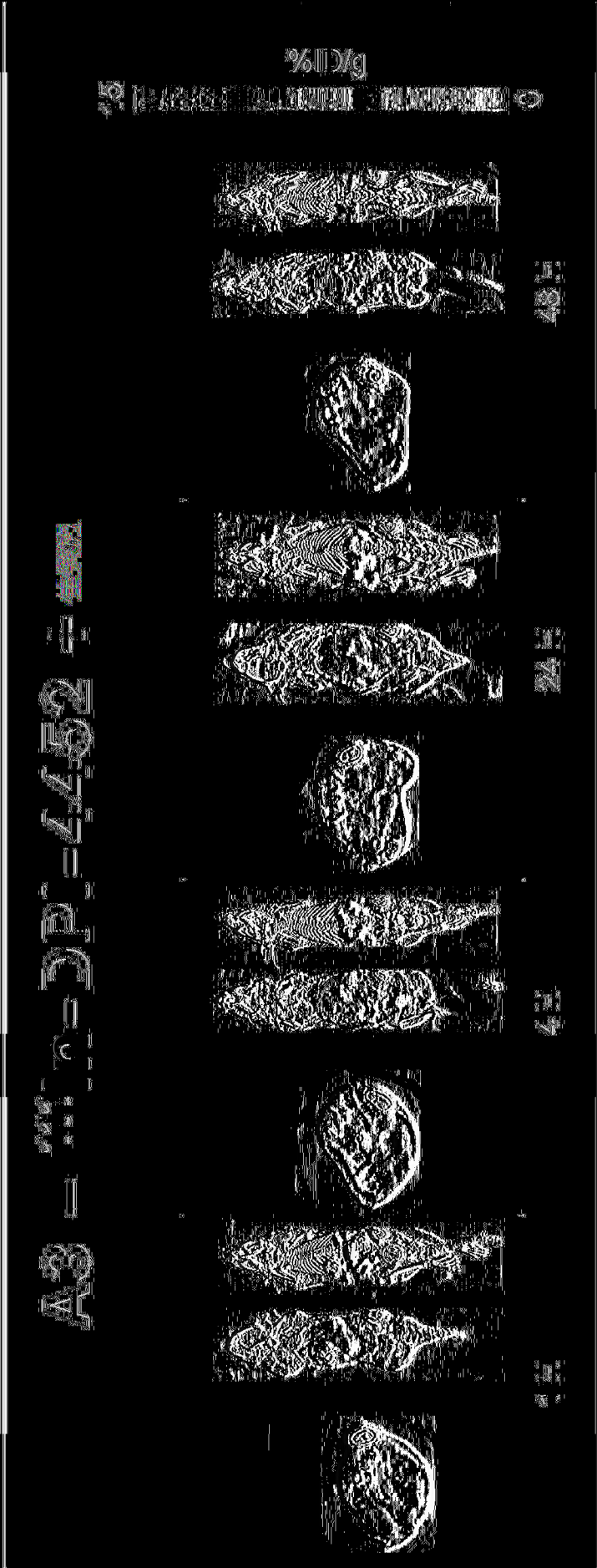




【圖23】



【圖24】



100mm



圖 26

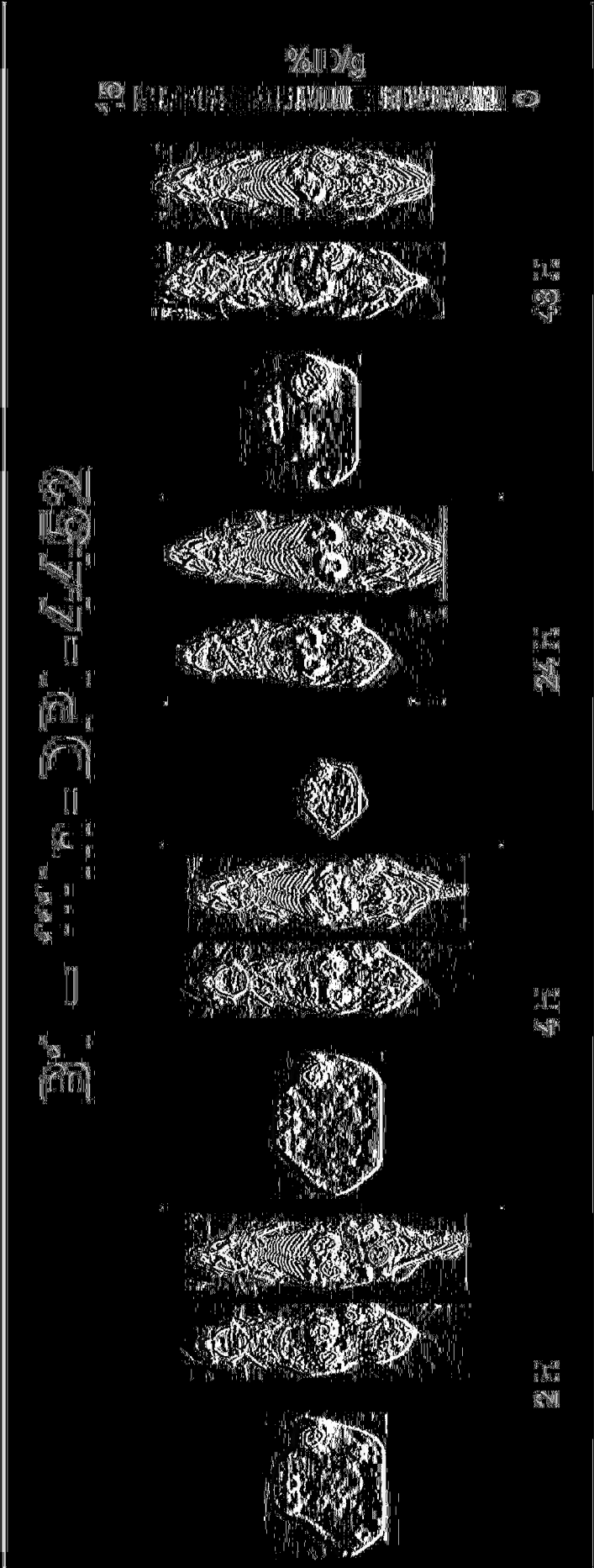
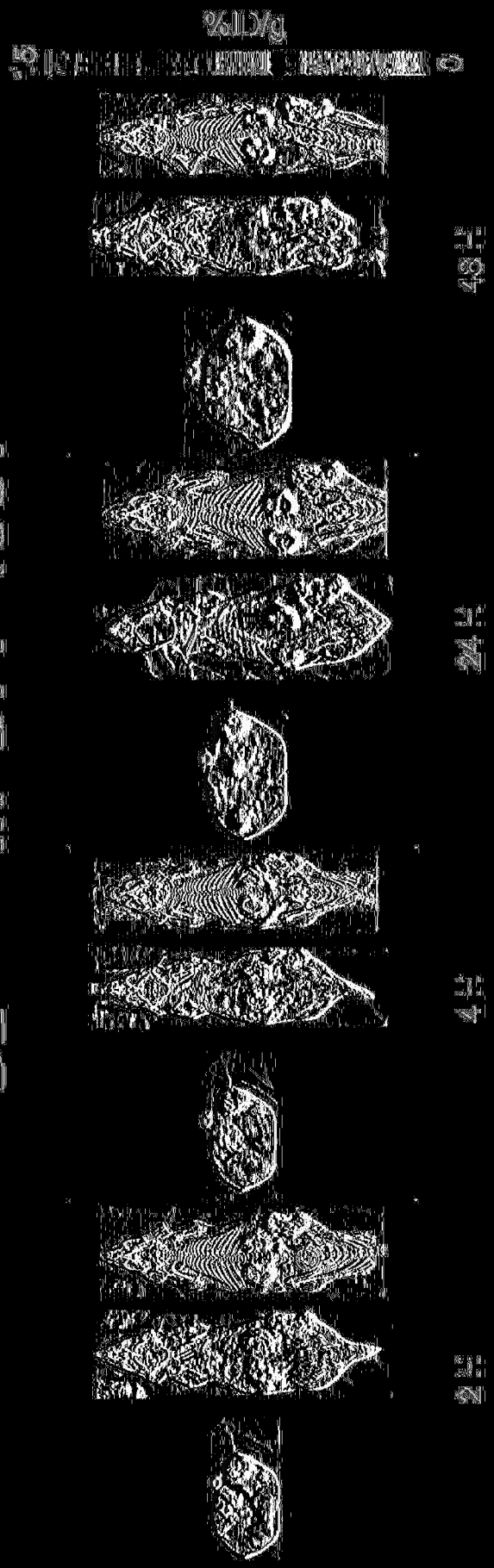
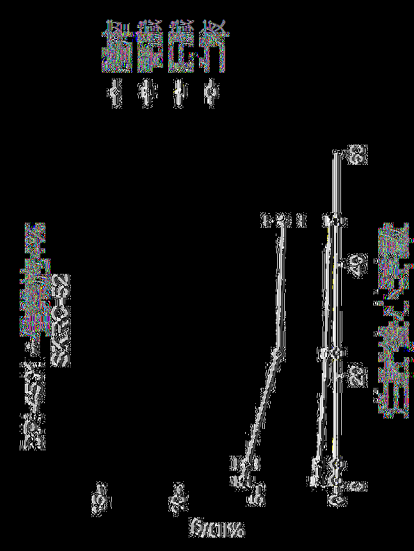
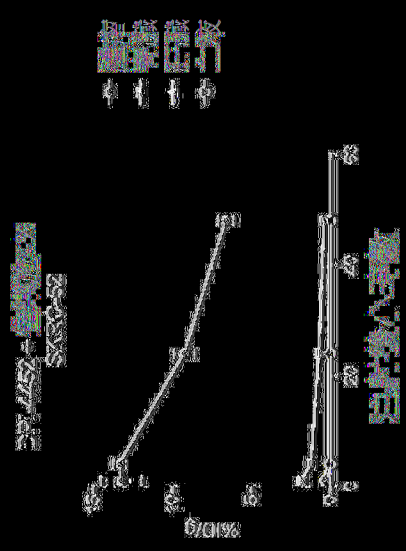
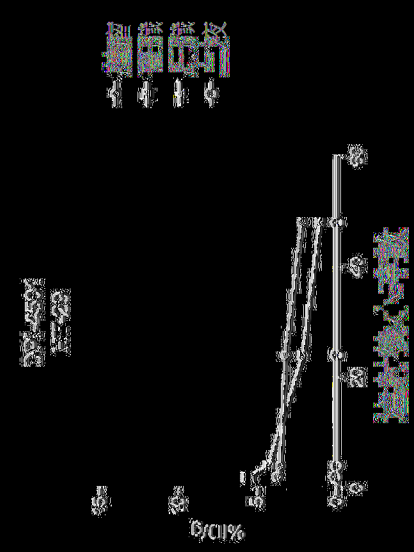
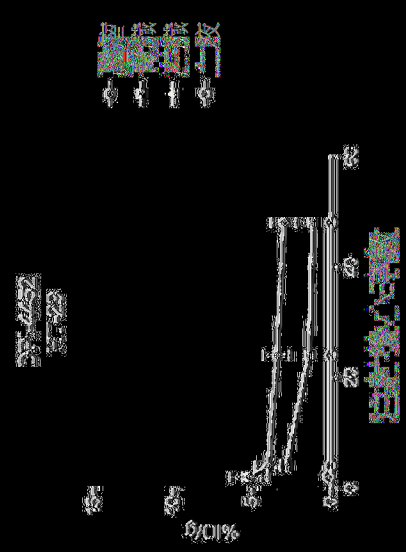


圖 27

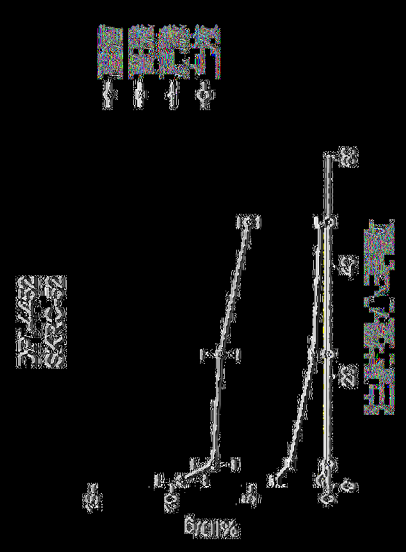
32-33-34-35-36-37-38-39-40



【圖28】



【圖 22】



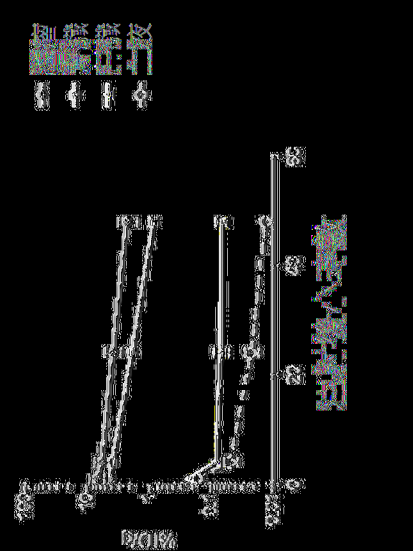
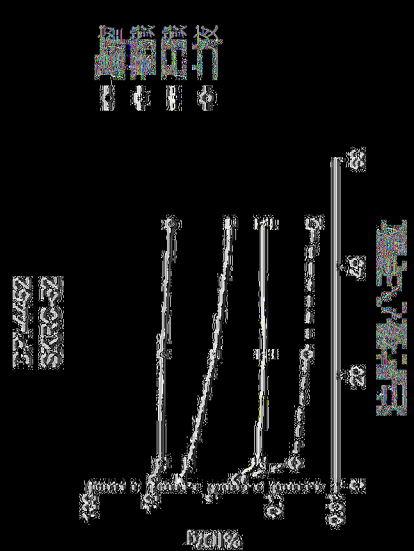
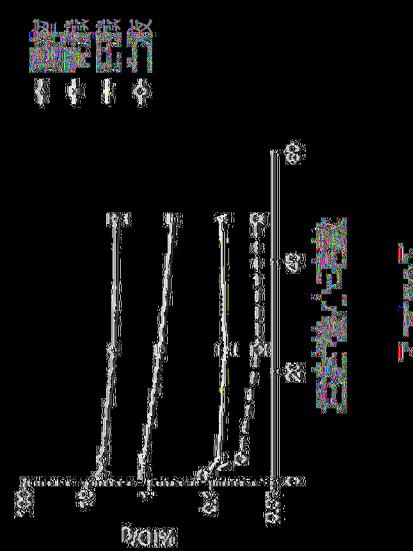
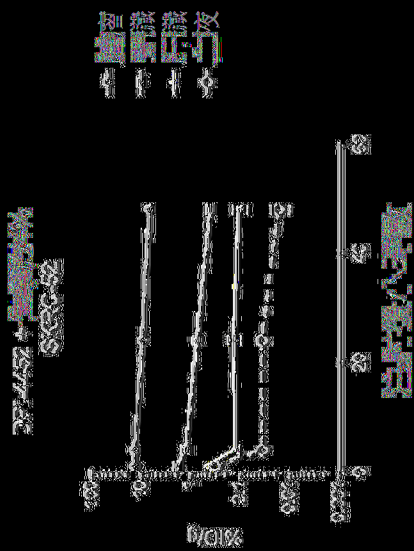
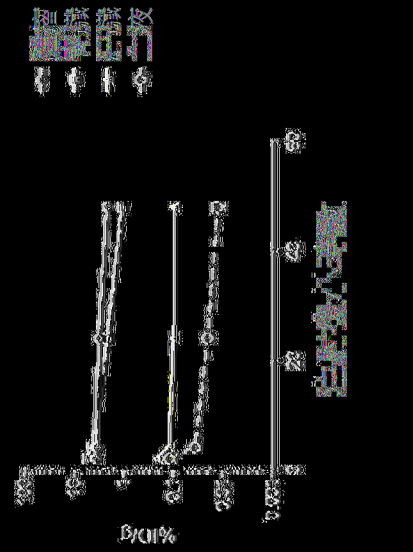
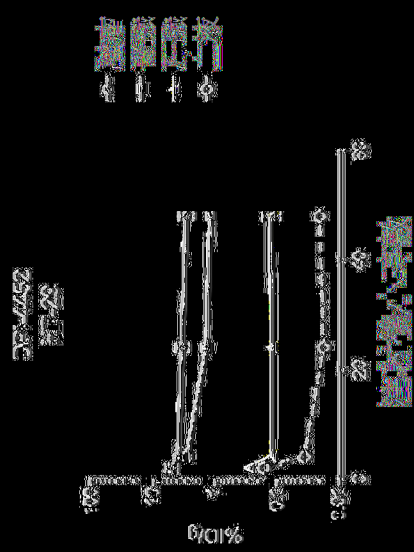
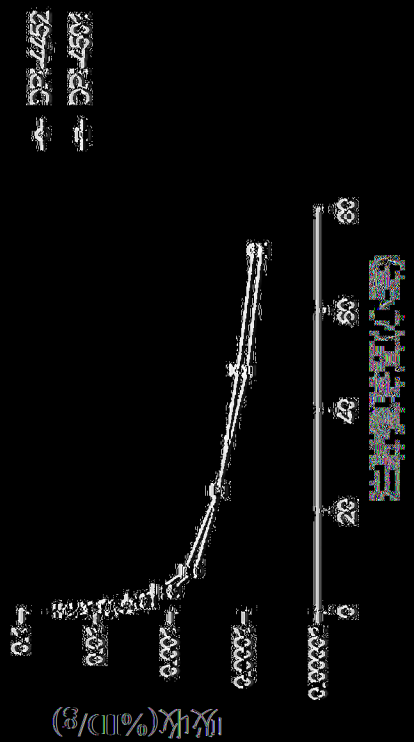


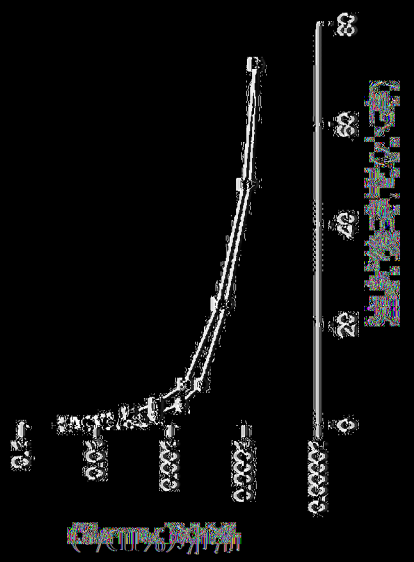
圖 16

202340226

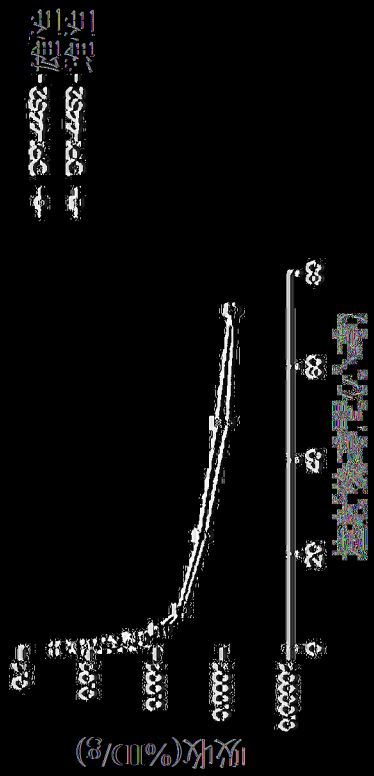


[圖 31]

202340226

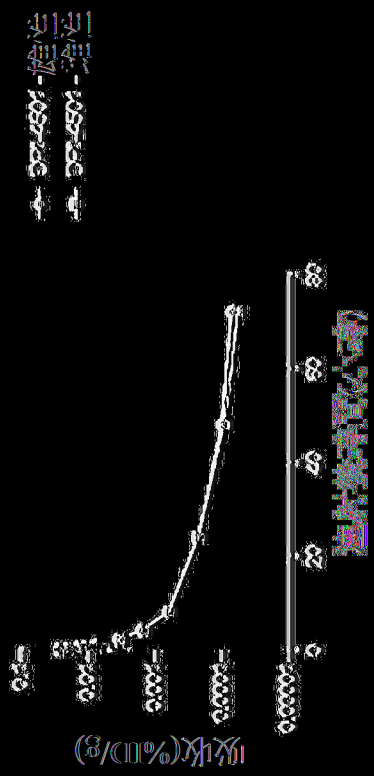


202340226

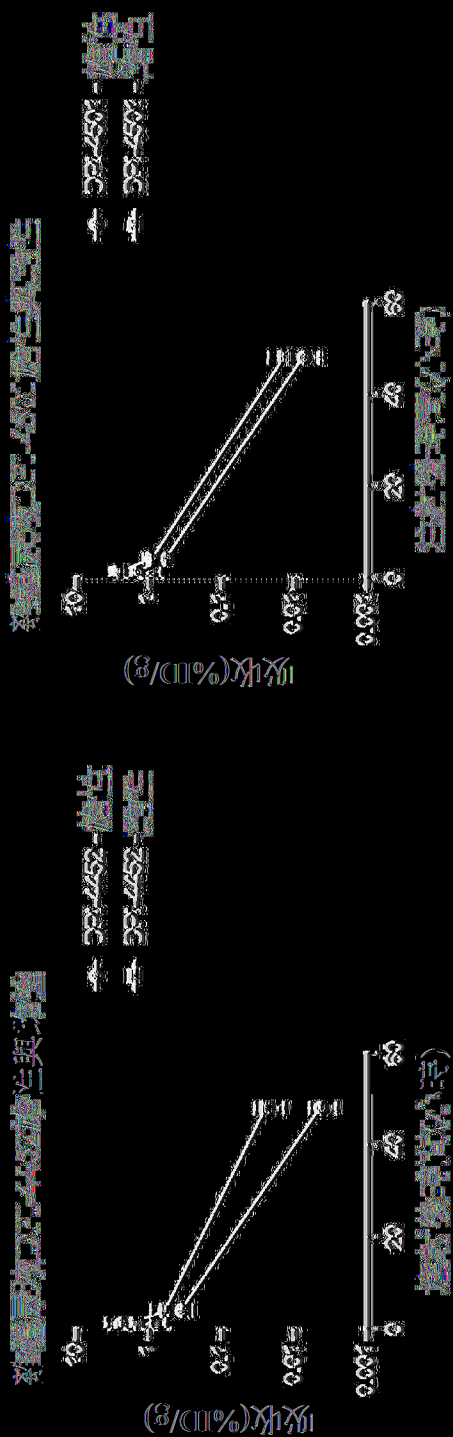


[圖 33]

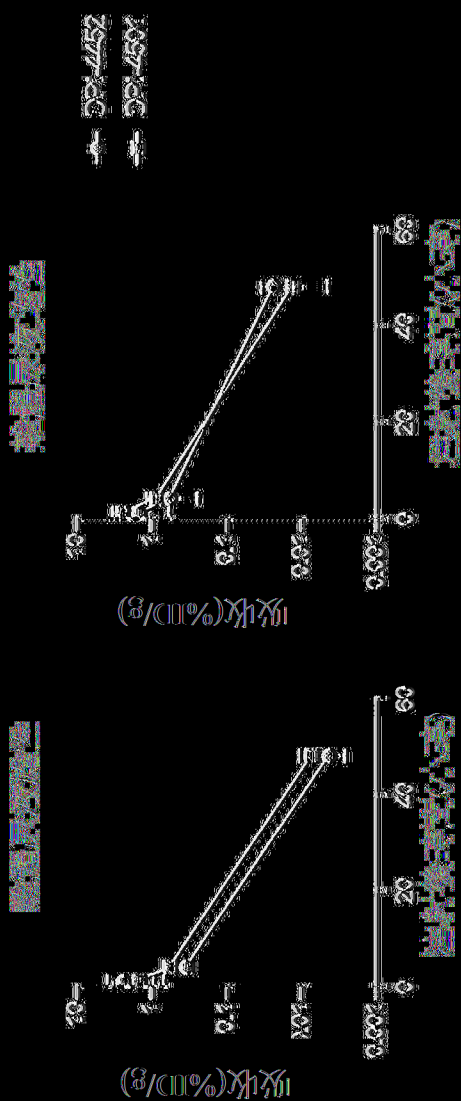
202340226

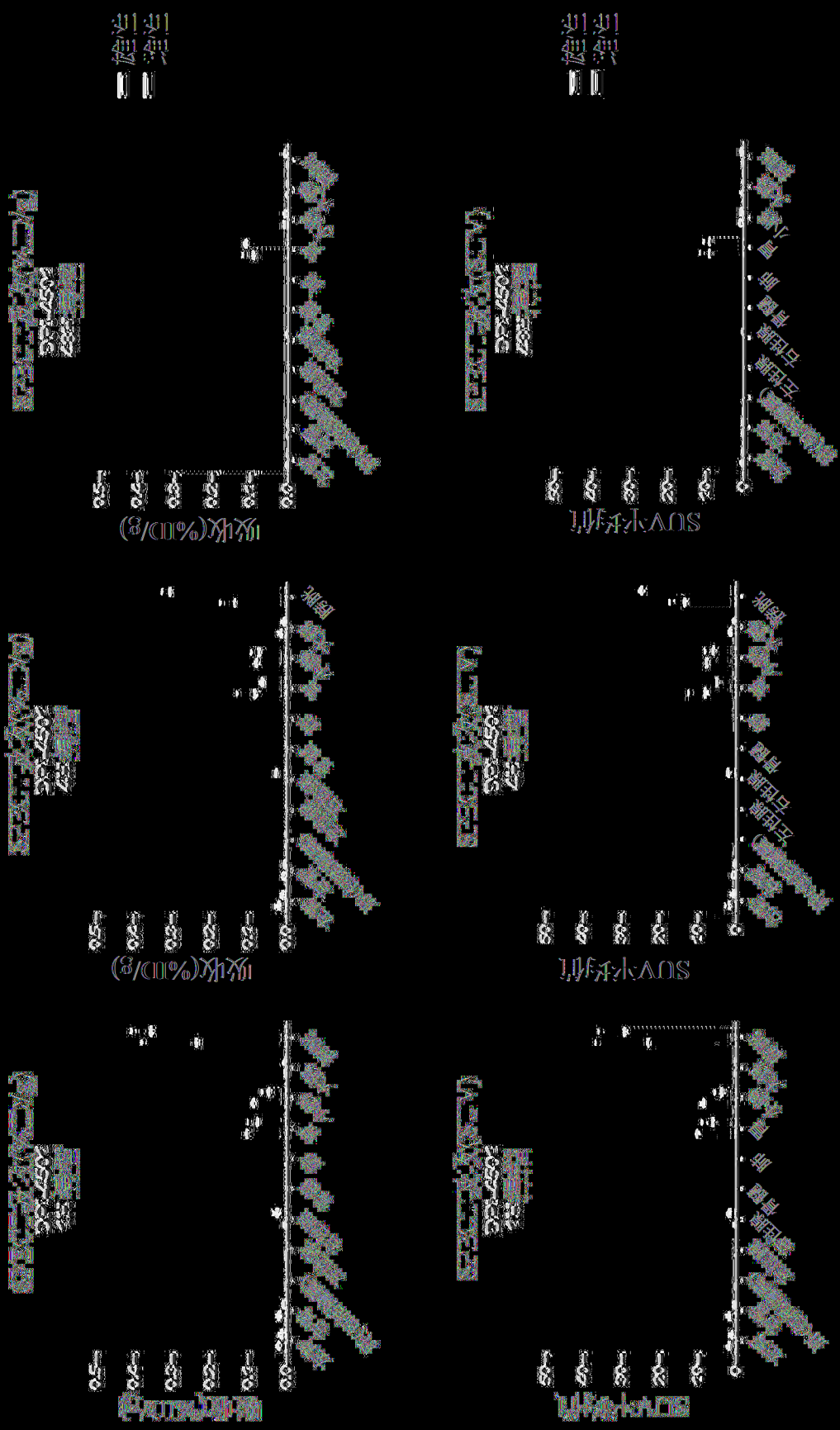


【表 1】

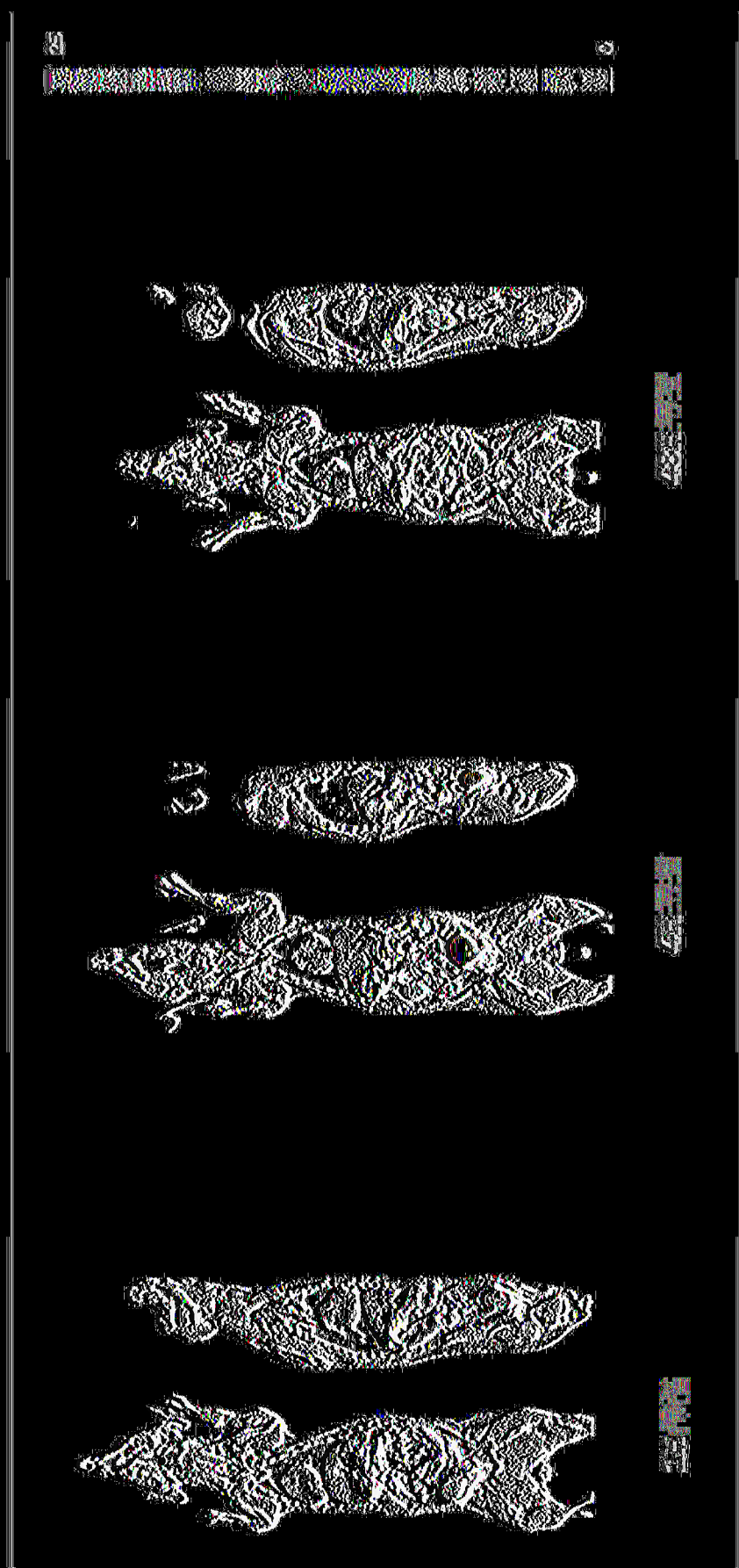


【表 2】





【圖3】



[圖37]



圖 1

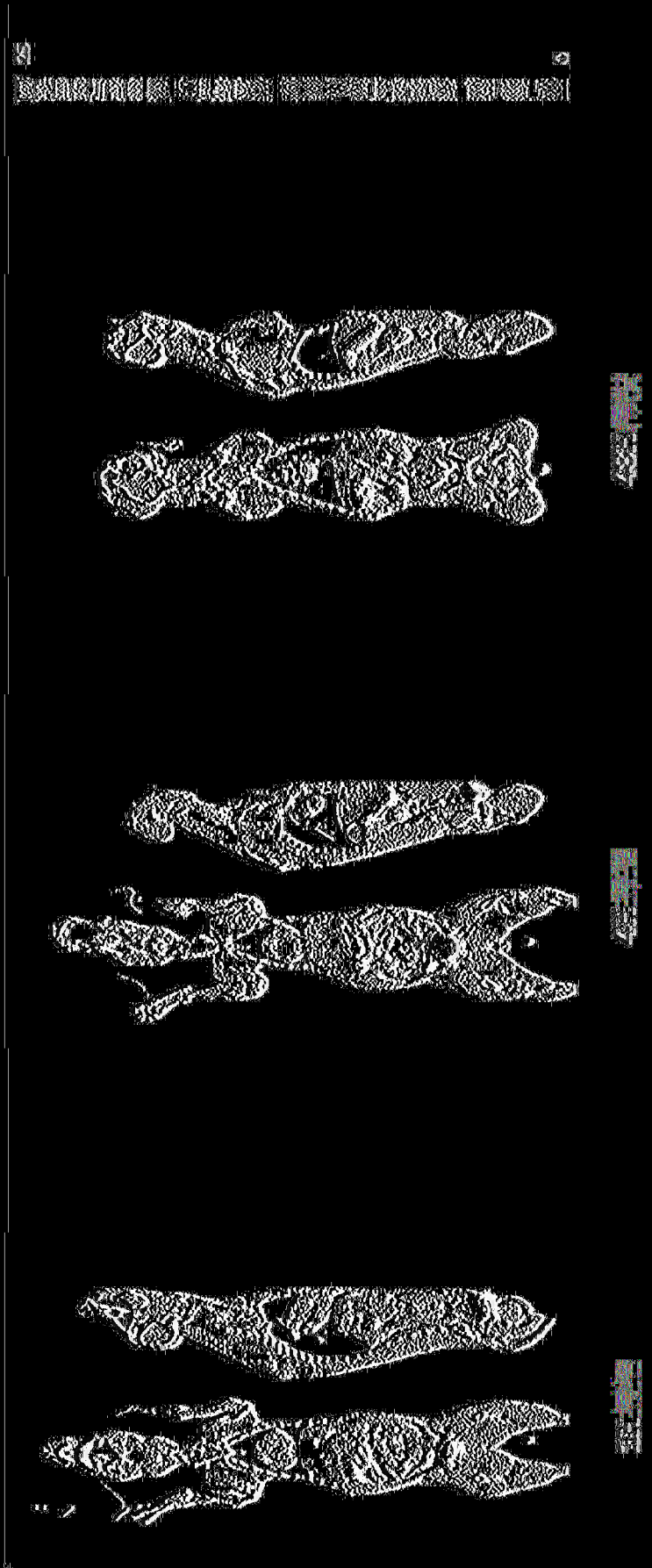


圖 1



圖 40

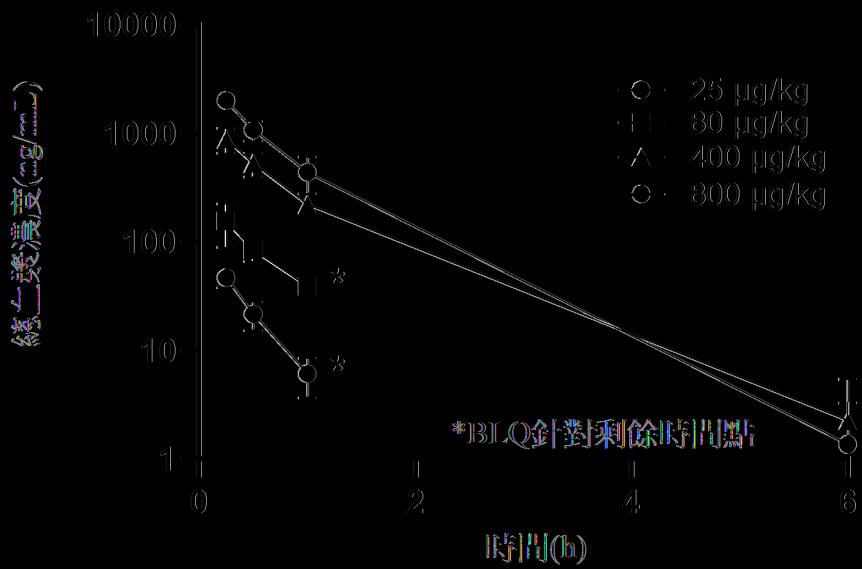


Figure 41

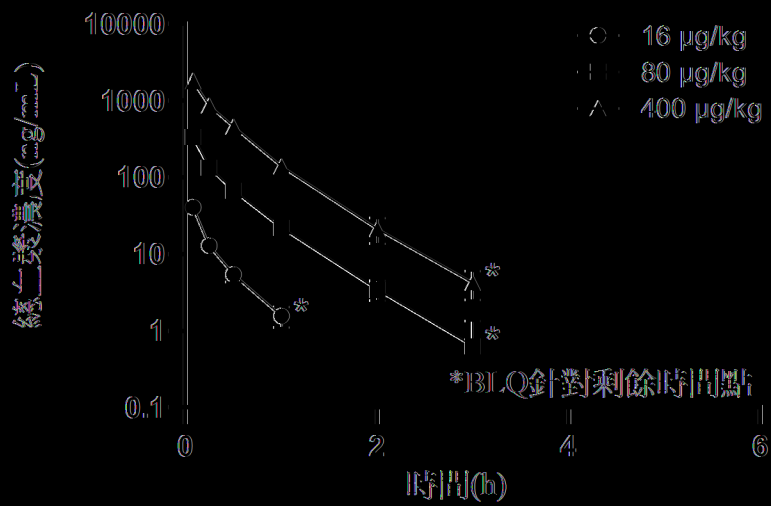
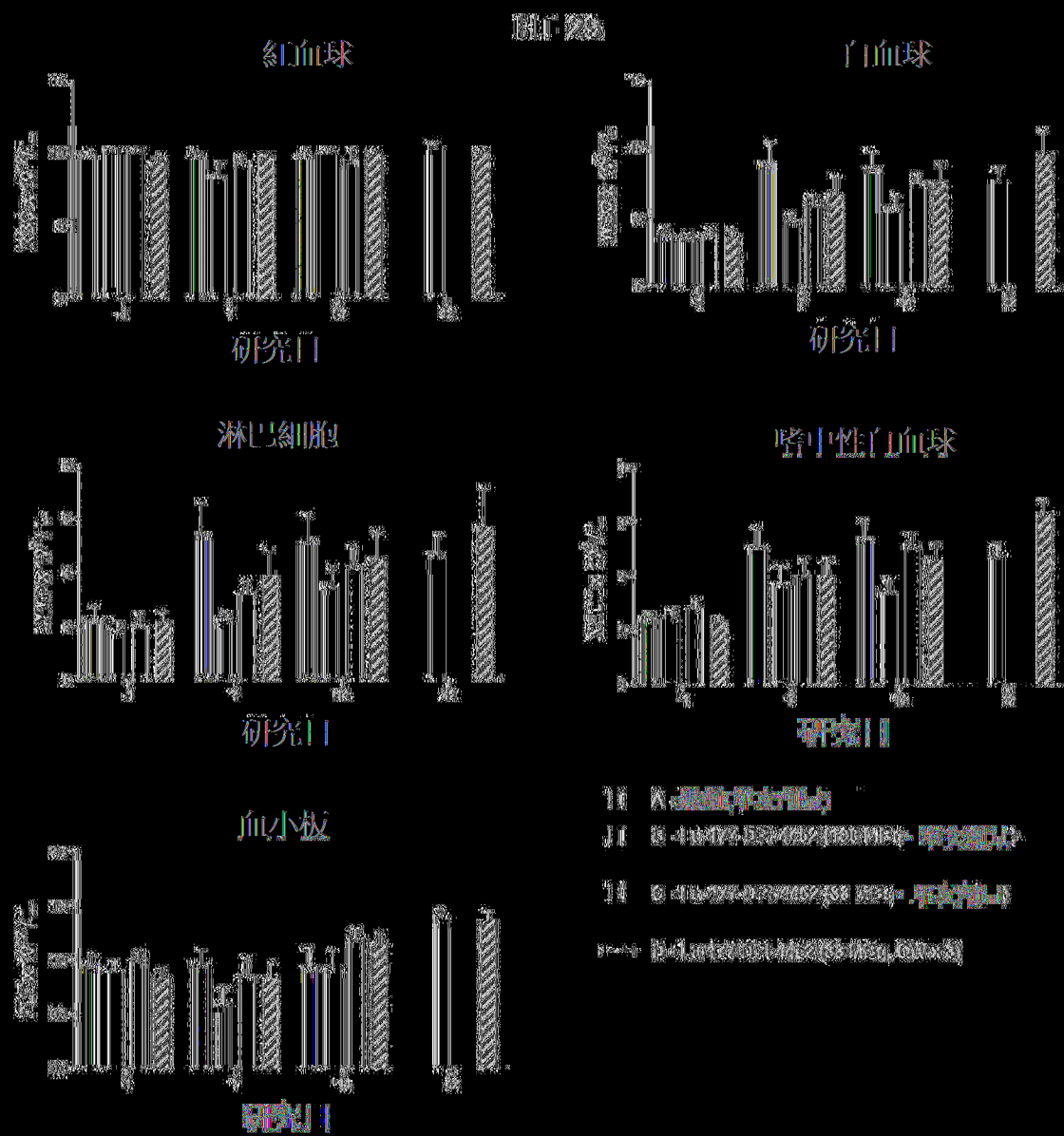
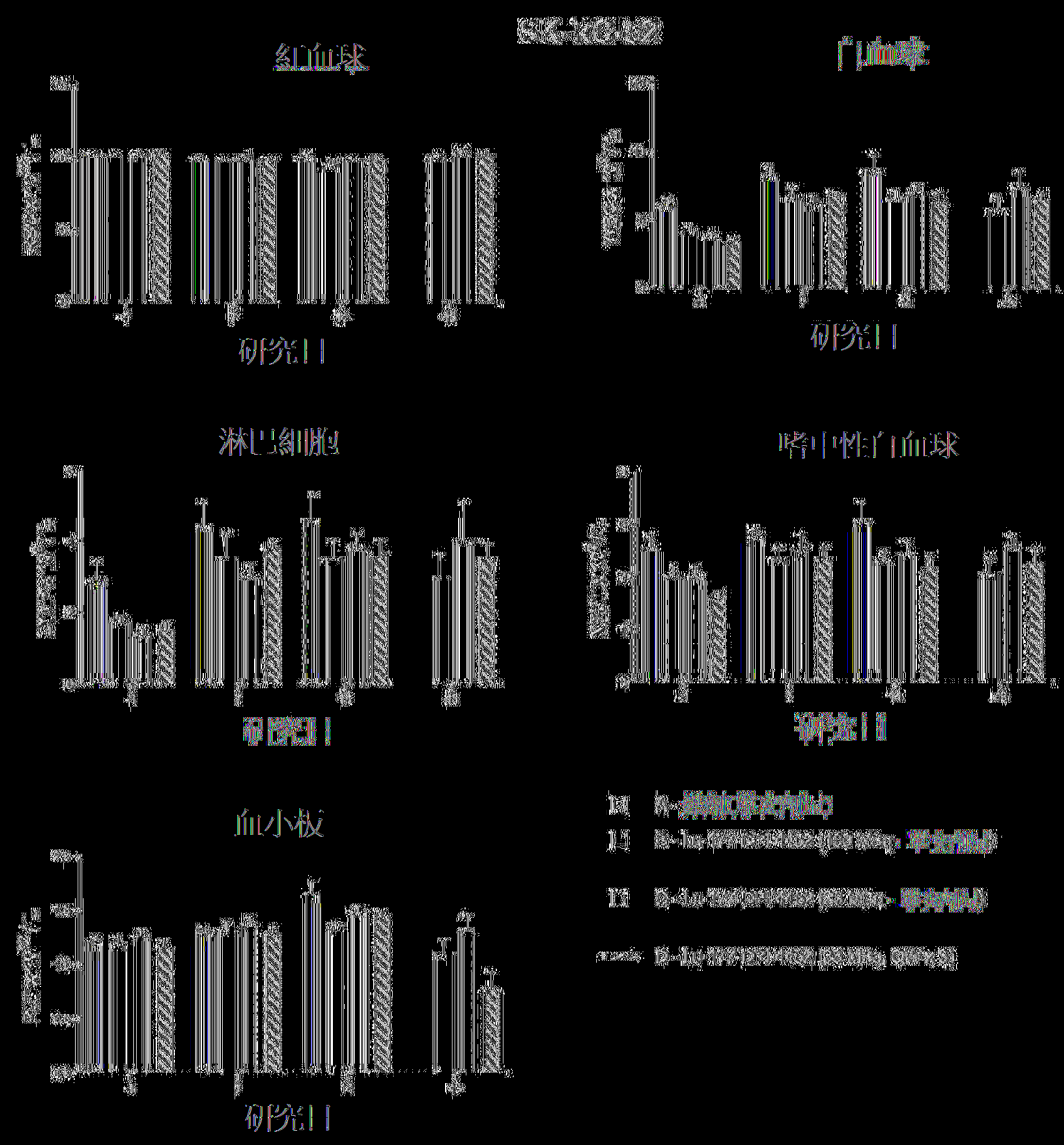


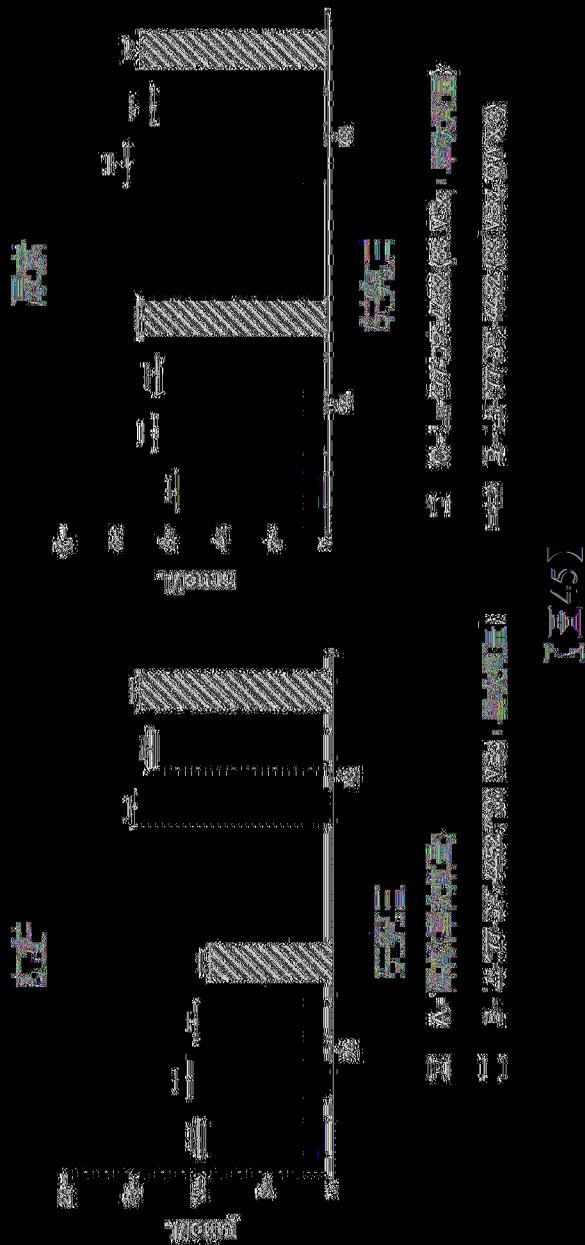
Figure 42



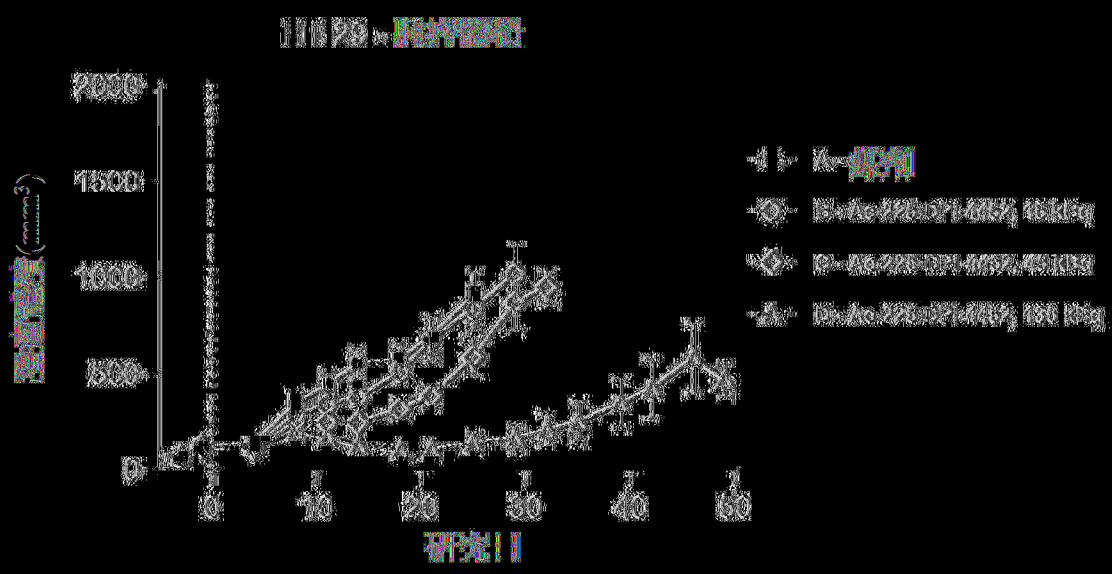
|(14.3)|



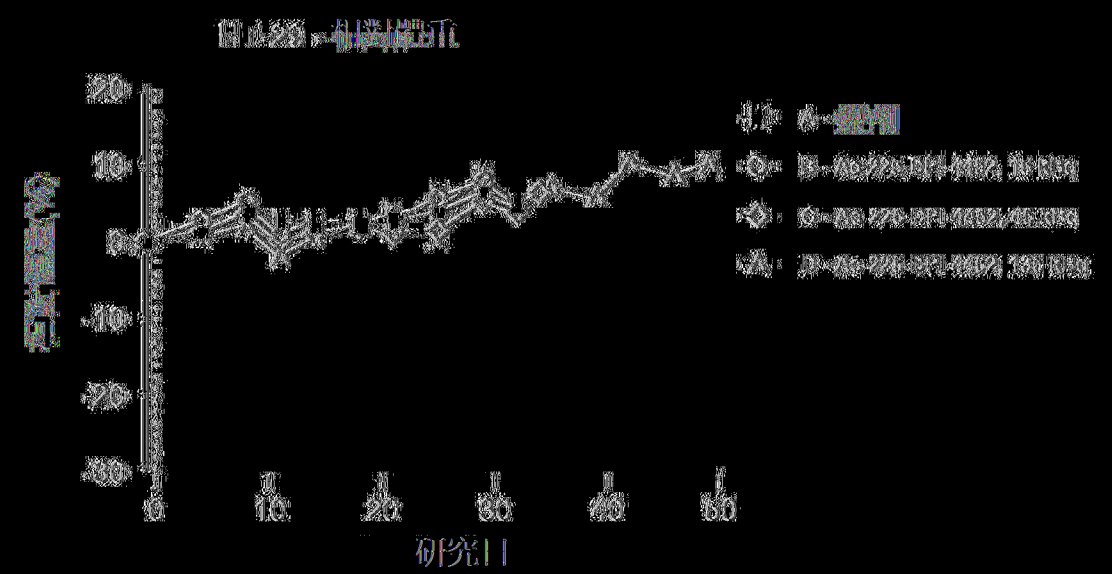
(圖44)



A

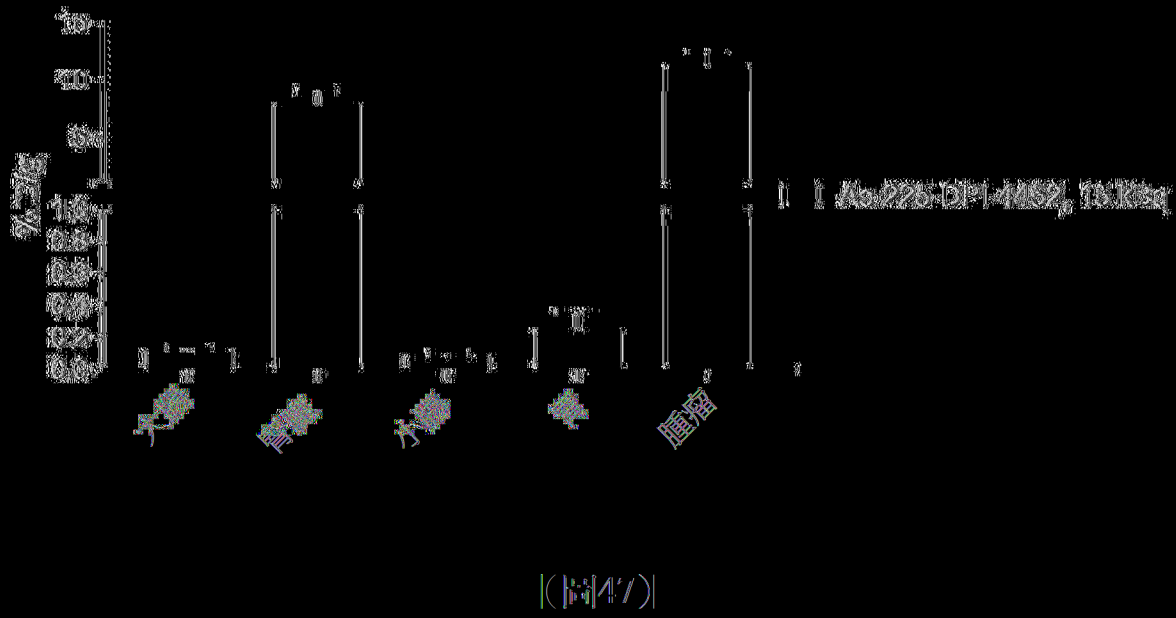


B



(圖 46)

圖 29 離體生物分佈(4b)



(continued)

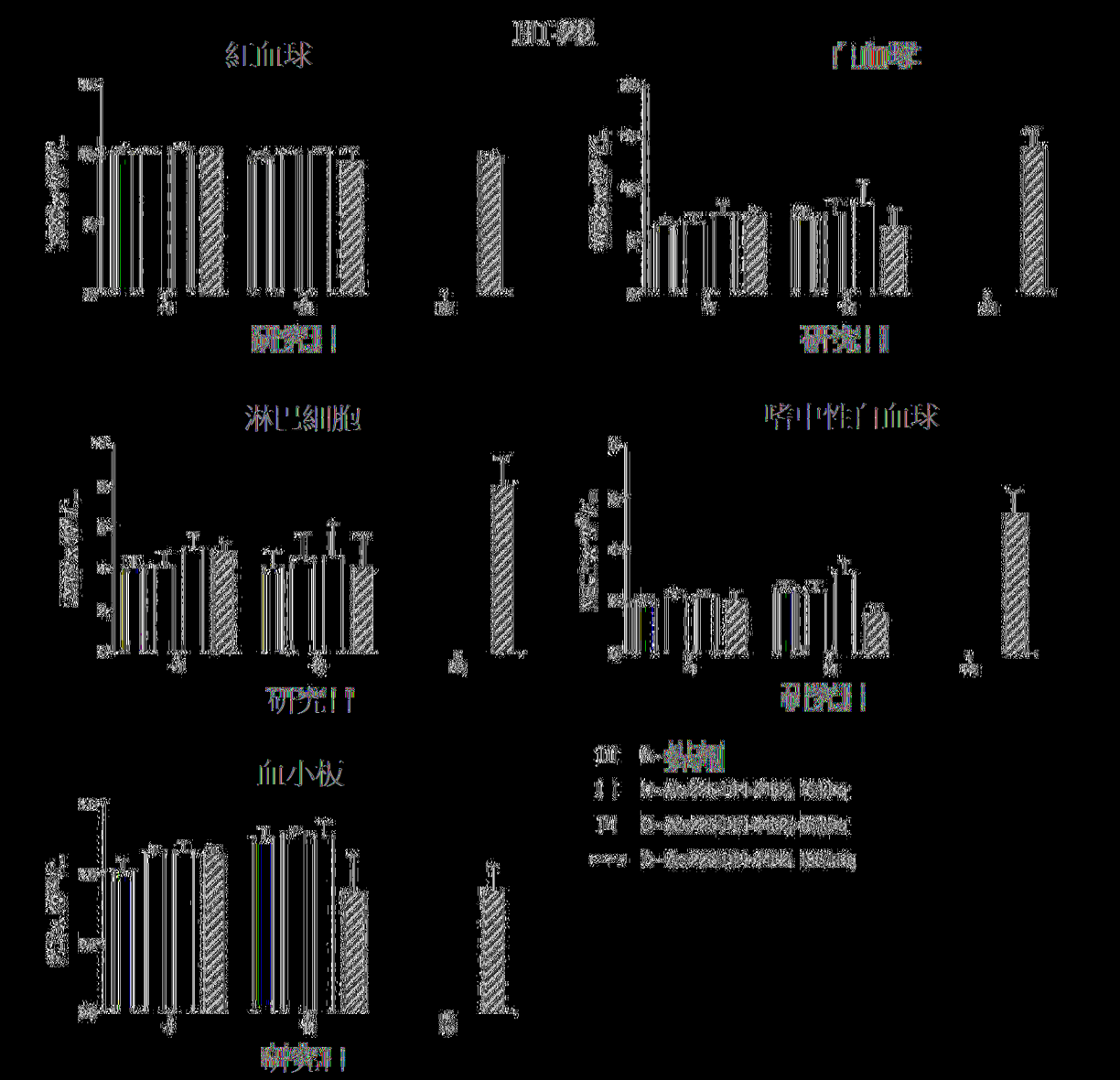
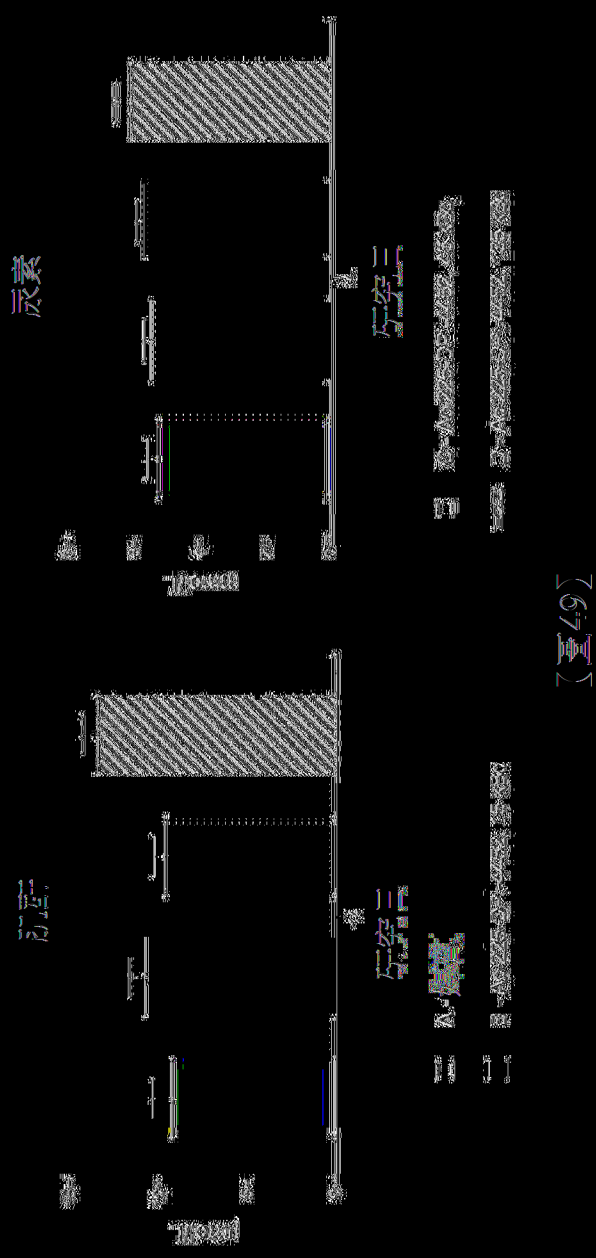
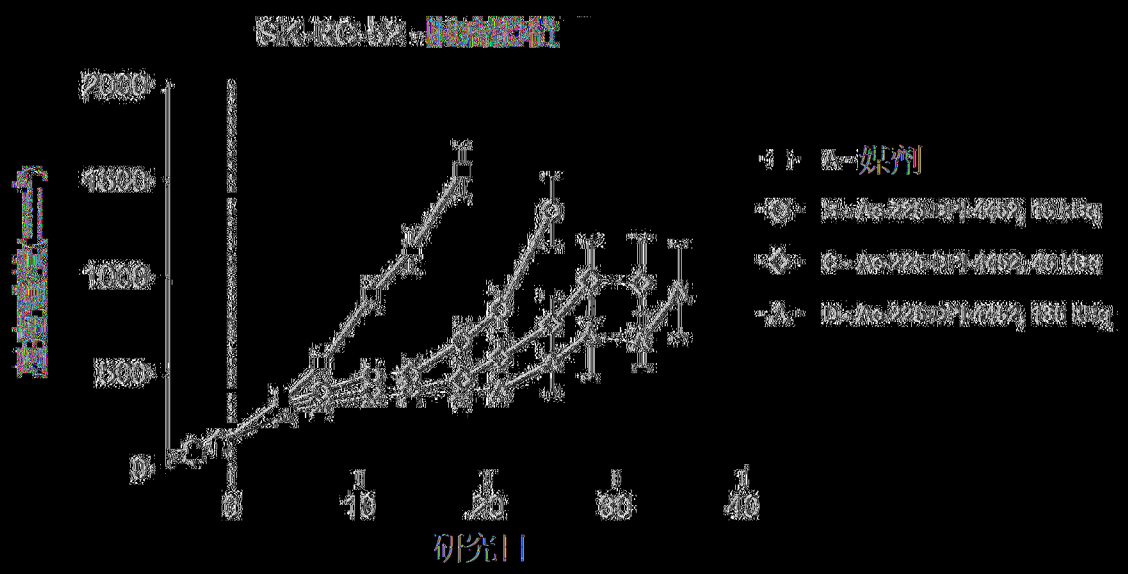


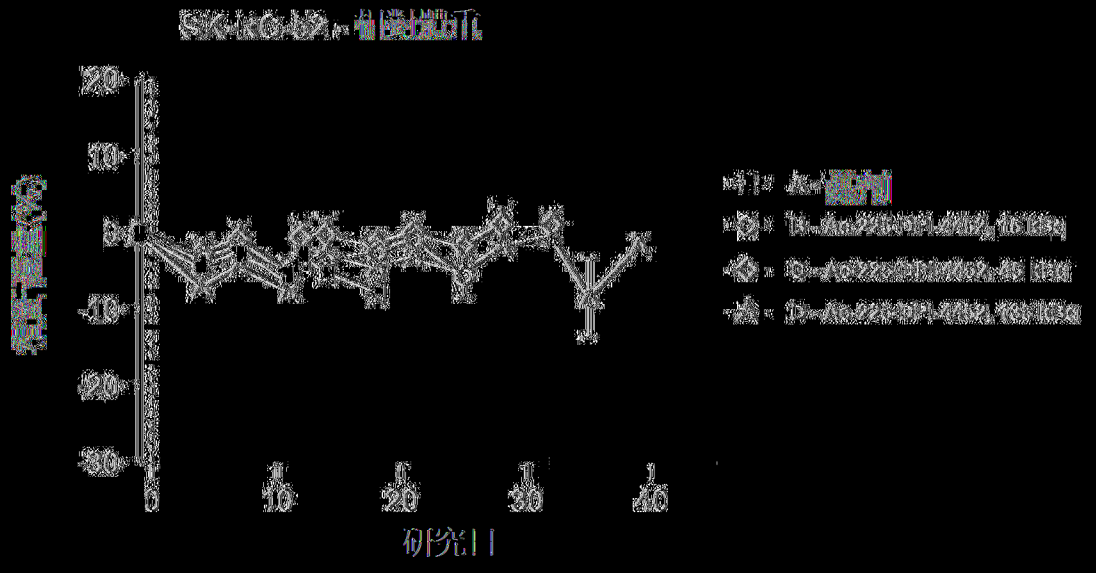
圖48



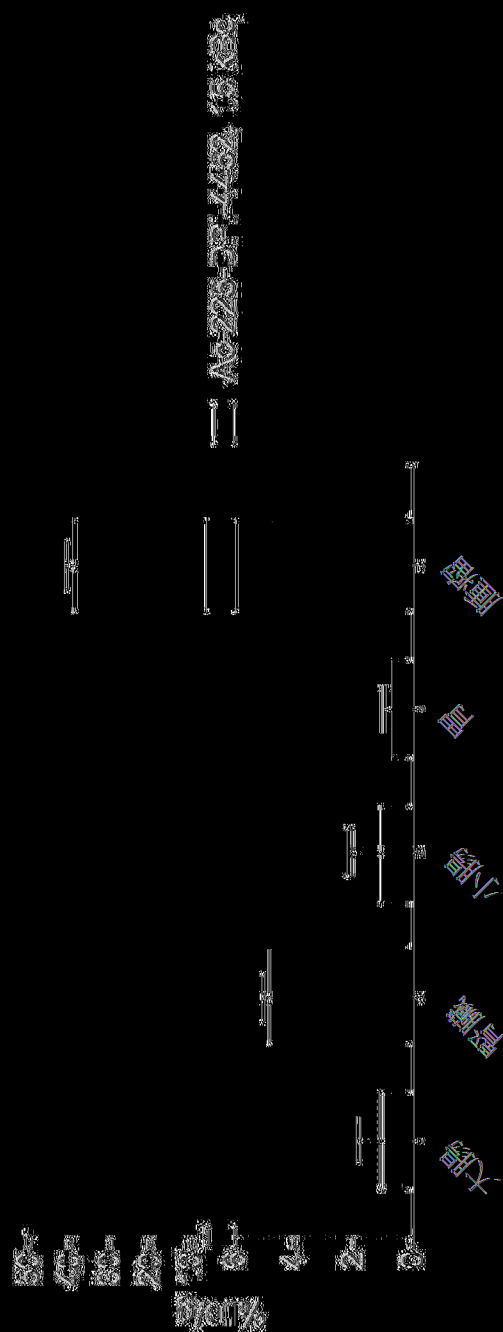
11



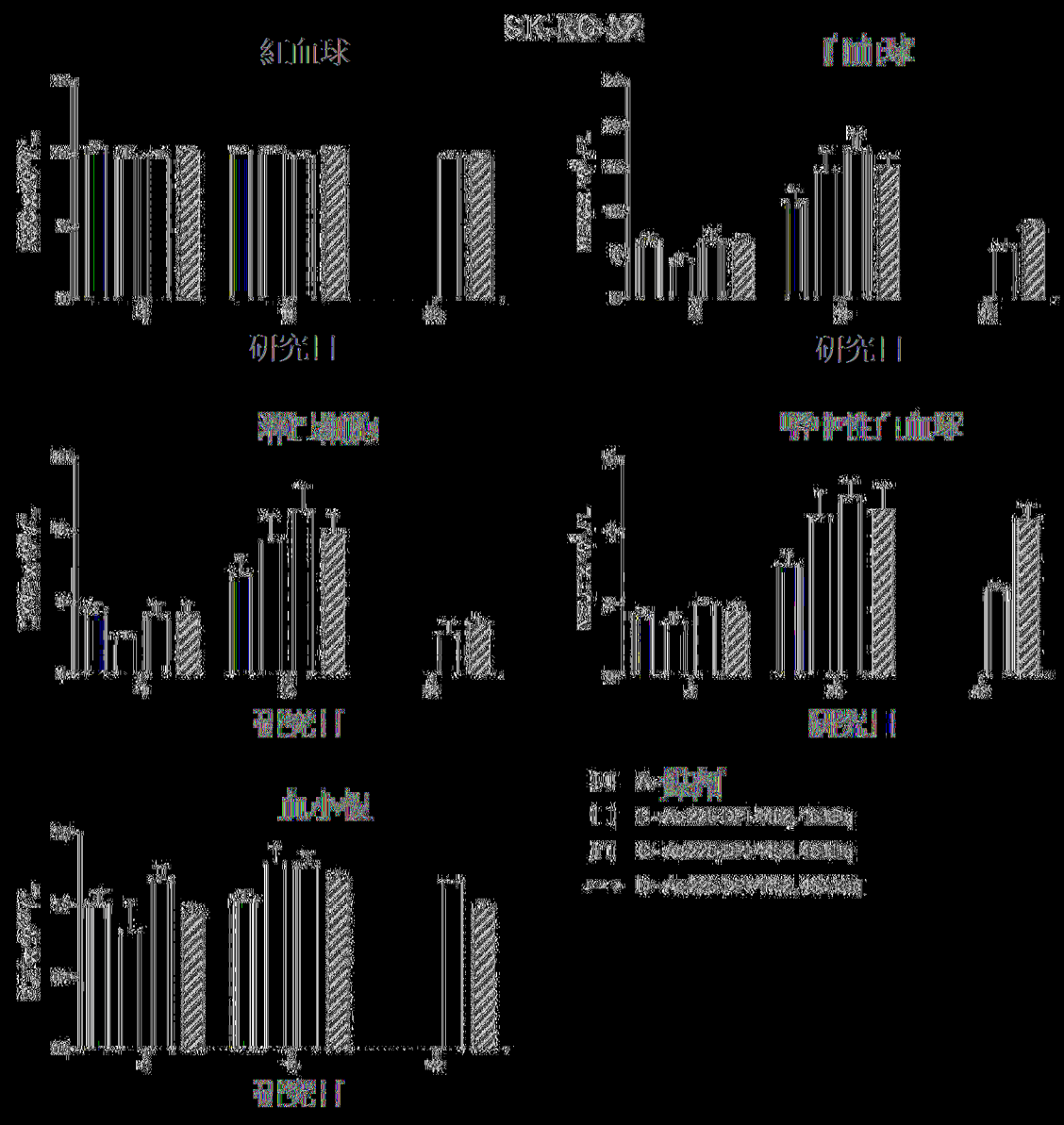
13



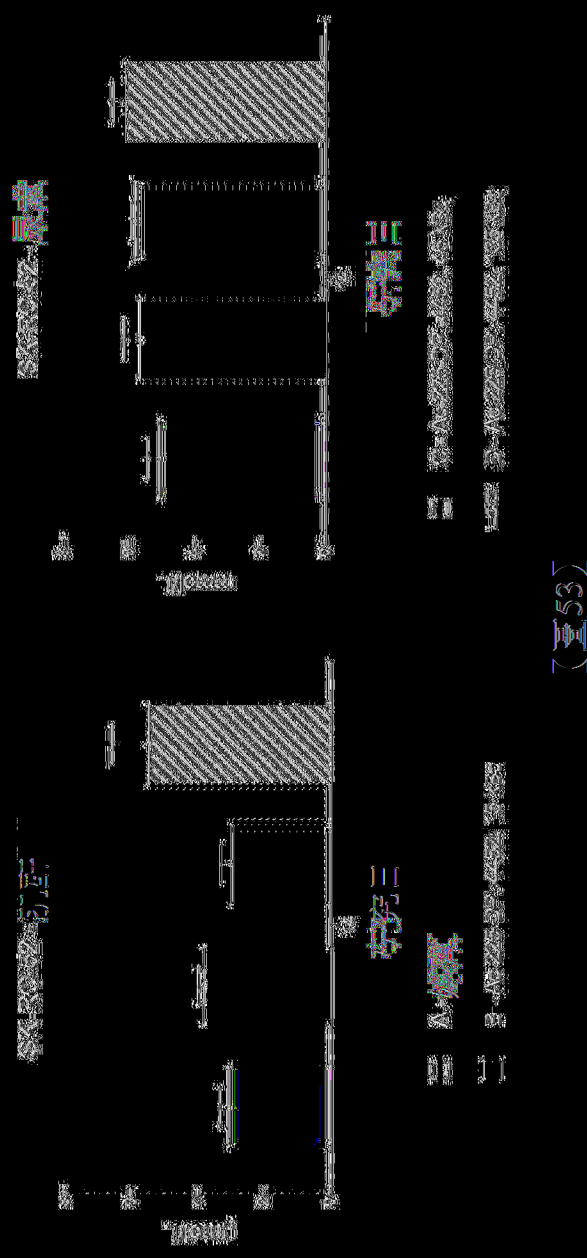
[(同50)]

$$SK-RC-52 = \text{轮盘生物分法(4.2)}$$


【参考文献】



[(圖52)]



(圖 53)