

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-503637

(P2024-503637A)

(43)公表日 令和6年1月26日(2024.1.26)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 K 7/06 (2006.01)	C 0 7 K 7/06	Z N A 2 G 0 4 5
A 6 1 K 38/12 (2006.01)	A 6 1 K 38/12	4 C 0 7 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1 4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 K 51/08 (2006.01)	A 6 1 K 51/08	1 0 0 4 H 0 4 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全332頁) 最終頁に続く

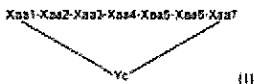
(21)出願番号	特願2023-541264(P2023-541264)	(71)出願人	511148891
(86)(22)出願日	令和4年1月7日(2022.1.7)		3ベー ファーマシューティカルズ ゲー
(85)翻訳文提出日	令和5年9月6日(2023.9.6)		エムペーハー
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/050280		ドイツ国 デー 1 2 4 8 9 ベルリン,
(87)国際公開番号	WO2022/148843		マグヌスシュトラッセ 1 1
(87)国際公開日	令和4年7月14日(2022.7.14)	(74)代理人	100118902
(31)優先権主張番号	63/134,704		弁理士 山本 修
(32)優先日	令和3年1月7日(2021.1.7)	(74)代理人	100106208
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 宮前 徹
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100196508
	最終頁に続く		弁理士 松尾 淳一
		(74)代理人	100107386
			弁理士 泉谷 玲子
		(74)代理人	100220098
			弁理士 宮脇 薫
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 線維芽細胞活性化タンパク質リガンドを含む化合物およびその使用

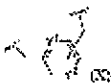
(57)【要約】

本発明は、式(I)の環状ペプチドおよびX a a 1に結合したN末端修飾基Aを含む化合物に関し、X a a 1、X a a 2、X a a 3、X a a 4、X a a 5、X a a 6、およびX a a 7のそれぞれおよびいずれか1つはアミノ酸の残基であり、Y cは式(X)の構造である。

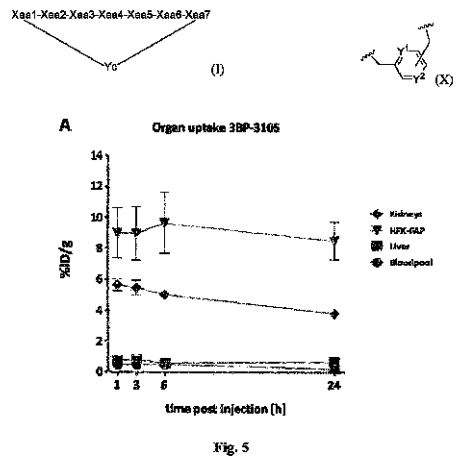
【化1】



【化2】



【選択図】 図5

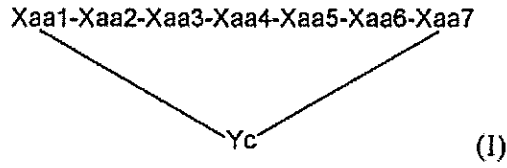


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

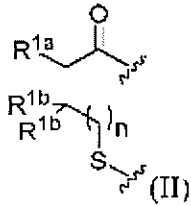
の環状ペプチド

および Xaa1 に結合した N 末端修飾基 A を含む化合物であって、

前記ペプチド配列が N 末端から C 末端へ方向に左から右に描かれ、

Xaa1 が式 (II)

【化 2】



20

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>1a</sup> が -NH- であり、

R<sup>1b</sup> が H または CH<sub>3</sub> であり、

n = 0 または 1 であり、

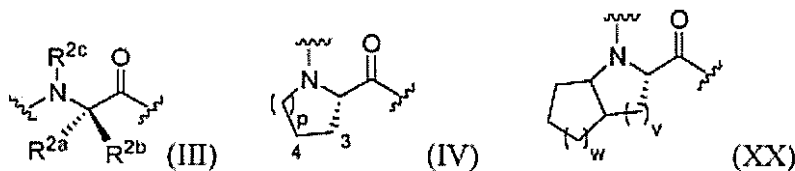
前記 N 末端修飾基 A が Xaa1 の窒素原子に共有結合しており、

Xaa1 のカルボニル基が Xaa2 の窒素に共有結合しており、かつ

Xaa1 の硫黄原子がチオエーテルとして Yc に共有結合しており、

Xaa2 が式 (III)、(IV)、または (XX)

【化 3】



40

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup> がそれぞれ独立に (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>) アルキルおよび H からなる群から選択され、前記 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>) アルキルが OH、NH<sub>2</sub>、ハロゲン、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>7</sub>) シクロアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよく、

p = 0、1、または 2 であり、

v = 1 または 2 であり、

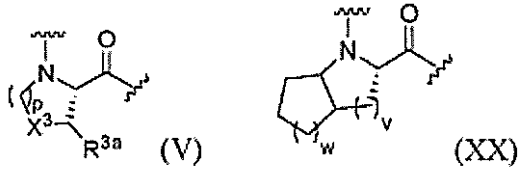
w = 1、2、または 3 であり、かつ

50

式 (IV) のアミノ酸が、指示された環の位置 3 および 4 においてメチル、OH、NH<sub>2</sub>、および F からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

X a a 3 が式 (V) または (XX)

【化 4】



10

のアミノ酸の残基であり、

X<sup>3</sup> が CH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>、CH-R<sup>3b</sup>、S、O、および NH からなる群から選択され、

p = 1 または 2 であり、

v = 1 または 2 であり、

w = 1、2、または 3 であり、

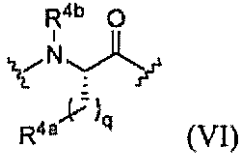
R<sup>3a</sup> が H、メチル、OH、NH<sub>2</sub>、または F であり、

R<sup>3b</sup> がメチル、OH、NH<sub>2</sub>、または F であり、

20

X a a 4 が式 (VI)

【化 5】



のアミノ酸の残基であり、

R<sup>4a</sup> が H、OH、COOH、CONH<sub>2</sub>、X<sup>4</sup>、および -NH-CO-X<sup>4</sup> からなる群から選択され、X<sup>4</sup> が (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>) アリール、および (C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>) ヘテロアリールからなる群から選択され、X<sup>4</sup> がメチル、CONH<sub>2</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、および OH からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

30

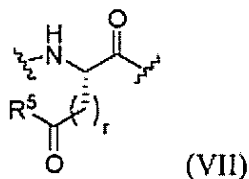
q = 1、2、または 3 であり、前記 1 つ、2 つ、または 3 つの CH<sub>2</sub>-基の 1 つまたは 2 つの水素が必要に応じてそれぞれ個別にメチル、エチル、(C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>) アリール、または (C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>) ヘテロアリールによって置換されており、

R<sup>4b</sup> がメチルまたは H であり、

X a a 5 が構造 (VII)

40

【化 6】



のアミノ酸の残基であり、

R<sup>5</sup> が OH および NH<sub>2</sub> の群から選択され、

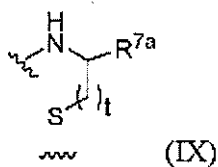
r = 1、2、または 3 であり、

50

X a a 6 が芳香族 L - - アミノ酸およびヘテロ芳香族 L - - アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X a a 7 が式 ( I X )

【化 7】



10

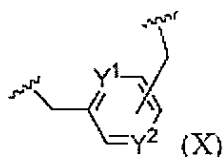
のアミノチオールまたはアミノ酸の残基であり、

R<sup>7a</sup> が - CO - 、 - COOH、 - CONH<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub> - OH、 - (CO) - NH - R<sup>7b</sup>、 - (CO) - (NR<sup>7c</sup>) - R<sup>7b</sup>、または H であり、R<sup>7b</sup> および R<sup>7c</sup> がそれぞれ独立に (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキルであり、

t が 1 または 2 であり、

Y<sup>c</sup> が式 ( X )

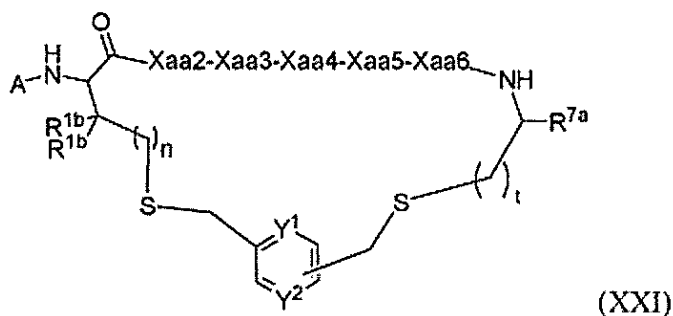
【化 8】



20

の構造であり、2つのチオエーテルリンケージの形成のもとに X a a 1 の S 原子と X a a 7 の S 原子とを連結し、それにより式 ( X X I )

【化 9】



30

の環状構造を形成し、

式 ( X ) の芳香族基の置換パターンがオルソ、メタ、またはパラであり、

n = 0 または 1 であり、

t = 1 または 2 であり、

Y<sup>1</sup> が C - H または N であり、

Y<sup>2</sup> が N または C - R<sup>c1</sup> であり、

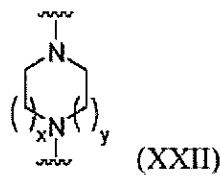
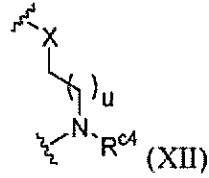
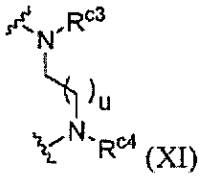
R<sup>c1</sup> が H または CH<sub>2</sub> - R<sup>c2</sup> であり、かつ

R<sup>c2</sup> が式 ( X I )、( X I I )、または ( X X I I )

40

50

## 【化 1 0】



の構造であり、

$R^{c3}$  および  $R^{c4}$  がそれぞれ独立に H および ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルからなる群から選択され、かつ

$u = 1, 2, 3, 4, 5$ 、または 6 であり、

$x$  および  $y$  がそれぞれ独立に 1, 2、または 3 であり、かつ

$X = O$  または  $S$  であり、

式 (XI) および (XXII) において窒素原子の 1 つが  $R^{c1}$  の  $-CH_2-$  に結合しており、式 (XII) において  $-X-$  が  $R^{c1}$  の  $-CH_2-$  に結合しており、かつ

前記 N 末端修飾基 A がブロッキング基 Ab1 であり、前記ブロッキング基 Ab1 が  $R^{a1} - NH - C(O) -$  であり、 $R^{a1}$  が、OH、F、COOH、( $C_3 \sim C_8$ ) シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、および ( $C_3 \sim C_8$ ) 複素環からなる群からそれぞれ独立に選択される 2 つまでの置換基によって必要に応じてそれぞれ独立に置換されている  $C_3$  アルキル、 $C_4$  アルキル、または  $C_5$  アルキルからなる群から選択され、( $C_1 \sim C_8$ ) アルキルにおいて  $-CH_2-$  基の 1 つが必要に応じて  $-S-$  または  $-O-$  によって置き換えられている、化合物。

## 【請求項 2】

$R^{a1}$  が  $C_4$  アルキルであり、好ましくは  $R^{a1}$  が n - ブチルである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

$Xaa1$  が cys、hcy、および pen からなる群から選択される D - アミノ酸残基であるか、または  $Xaa1$  が Cys、Hcy、および Pen からなる群から選択される L - アミノ酸残基であり、好ましくは  $Xaa1$  が Cys である、請求項 1 から 2 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 4】

$Xaa2$  が Pro、Gly、Nmg、およびそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、好ましくは  $Xaa2$  が Pro および Nmg からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、より好ましくは  $Xaa2$  が Pro のアミノ酸残基である、請求項 1、2、および 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

$Xaa3$  が Pro、Hyp、Tfp、Cfp、Dmp、Aze、および Pip、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、好ましくは  $Xaa3$  が Pro のアミノ酸残基である、請求項 1、2、3、および 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

$Xaa4$  が Thr、Hse、Asn、Gln、および Ser、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、好ましくは  $Xaa4$  が Thr である、請求項 1、2、3、4、および 5 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

$Xaa5$  が Gln および Glu、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、請求項 1、2、3、4、5、および 6 のいずれか一項に記載の化合物。

。

10

20

30

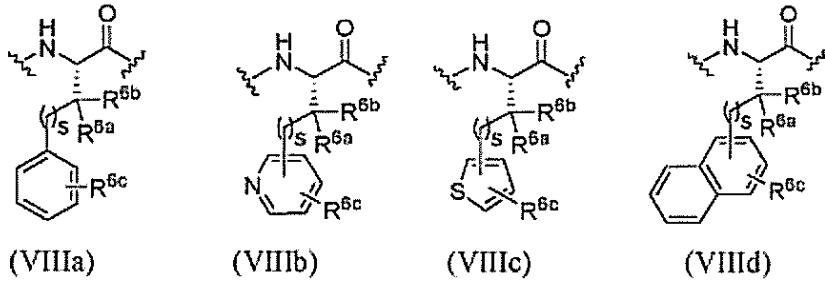
40

50

## 【請求項 8】

X a a 6 が式 ( V I I I a )、( V I I I b )、( V I I I c )、および ( V I I I d )

## 【化 1 1】



10

のうちいずれか 1 つのアミノ酸残基であり、

$R^{6a}$  および  $R^{6b}$  がそれぞれ独立に H、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、

$R^{6c}$  が 0 ~ 3 個の置換基を表し、それぞれの置換基がそれぞれ独立に Cl、F、Br、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、CN、 $CF_3$ 、OH、 $OR^{6d}$ 、および  $C_1 \sim C_4$  アルキルからなる群から選択され、

20

$R^{6d}$  がメチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、

s が 0 または 1 であり、好ましくは X a a 6 が P h e、O c f、P p a、T h i、1 N i、O t f、および M p a、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、より好ましくは X a a 6 が P h e のアミノ酸残基である、請求項 1、2、3、4、5、6、および 7 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 9】

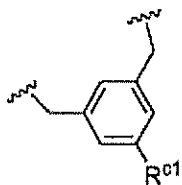
X a a 7 が C y s、C y s - O H、C y s - N H <sub>2</sub>、C y s o l、A E T、H c y、c y s、c y s - O H、c y s - N H <sub>2</sub>、および h c y からなる群から選択されるアミノチオール残基であり、好ましくは X a a 7 が C y s、C y s - O H、C y s - N H <sub>2</sub>、C y s o l、および A E T からなる群から選択されるアミノチオール残基であり、より好ましくは X a a 7 が C y s、C y s - O H、または C y s - N H <sub>2</sub> であり、最も好ましくは X a a 7 が C y s - O H のアミノチオール残基である、請求項 1、2、3、4、5、6、7、および 8 のいずれか一項に記載の化合物。

30

## 【請求項 10】

Y c が

## 【化 1 2】



40

(XIII)

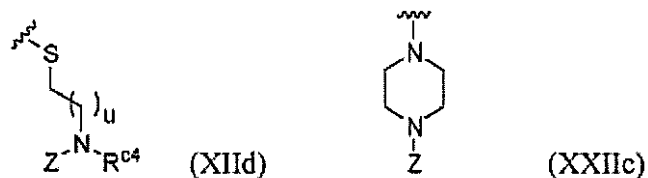
の構造であり、

$R^{c1}$  が  $CH_2 - R^{c2}$  または H であり、

$CH_2 - R^{c2}$  が式 ( X I I d ) または式 ( X X I I b )

50

## 【化 1 3】



の構造であり、

Zが必要に応じてリンカーを含むキレーターであり、

R<sup>c4</sup>がHまたはメチルであり、

u = 1、2、3、4、または5である、請求項1、2、3、4、5、6、7、8、および9のいずれか一項に記載の化合物。

10

## 【請求項11】

R<sup>c2</sup>が式(XIId)

## 【化 1 4】



20

の構造であり、

u = 1であり、

R<sup>c4</sup>がHである、請求項10に記載の化合物。

## 【請求項12】

前記リンカーがTtdsおよびO2Ocからなる群から選択される、請求項10および11のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項13】

前記キレーターZが、<sup>99m</sup>Tc(CO)<sub>3</sub>-キレーター類、CB-TE2A、CHX-A''-DTPA、DTPA、DATA、DFO、HBED、Crown、DOTAGA、DOTAM(TCMCとも称される)、FSC、H4octapa、Macropa、HEHA、HOPO、Hynic、PCTA、PSC、NETA、DOTA、NODAMPA、NODAGA、NOTP、N<sub>x</sub>S<sub>4-x</sub>(N<sub>4</sub>、N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>S)、NOPO、NOTA、Pycup、RESCA、サルコファギン、TETA、THP、およびTRAPからなる群から選択される、請求項10、11、および12のいずれか一項に記載の化合物。

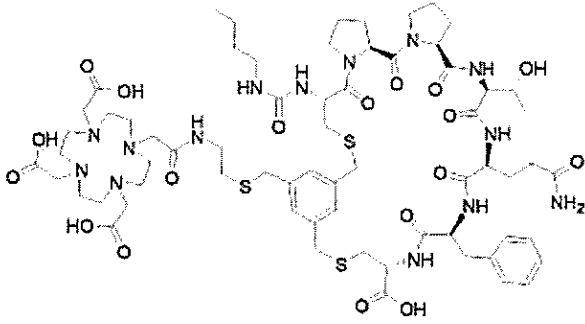
30

## 【請求項14】

以下の式

40

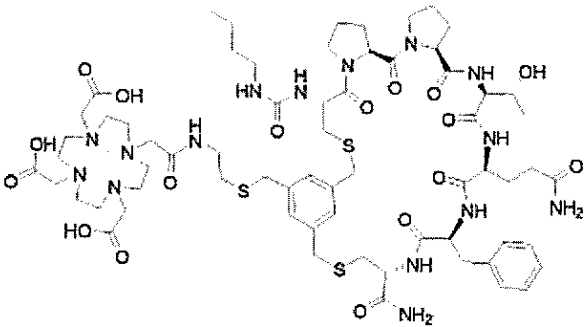
## 【化 15】



10

の化合物  $n\text{Bu-CAY1-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))]-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-OH}$  (3BP-3940)、  
以下の式

## 【化 16】

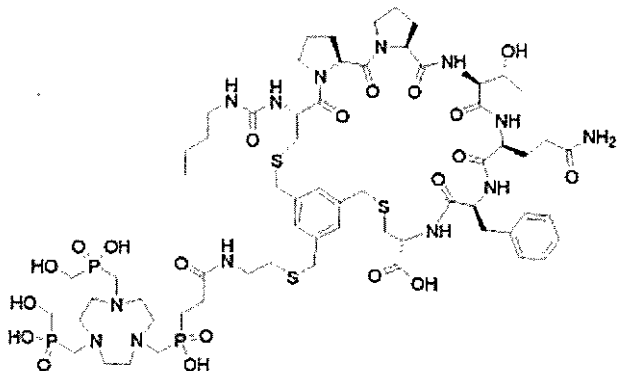


20

の化合物  $n\text{Bu-CAY1-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))]-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-NH2}$  (3BP-4560)、  
以下の式

30

## 【化 17】



40

の化合物  $n\text{Bu-CAY1-[Cys(tMeBn(NOPO-AET))]-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-OH}$  (3BP-4768)  
からなる群から選択される、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、  
12、および 13 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 15】

診断的に活性な核種または治療的に活性な核種を含む、請求項 1、2、3、4、5、6  
、7、8、9、10、11、12、13、および 14、好ましくは 10、11、12、1

50

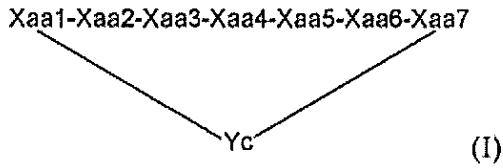


3、および14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

式(I)

【化18】



10

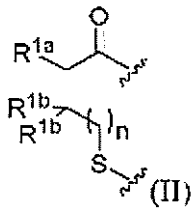
の環状ペプチド

およびXaa1に結合したN末端修飾基Aを含む化合物であって、

前記ペプチド配列がN末端からC末端への方向に左から右に描かれ、

Xaa1が式(II)

【化19】



20

のアミノ酸の残基であり、

$\text{R}^{1a}$ が-NH-であり、

$\text{R}^{1b}$ がHまたは $\text{CH}_3$ であり、

$n = 0$ または1であり、

前記N末端修飾基AがXaa1の窒素原子に共有結合しており、

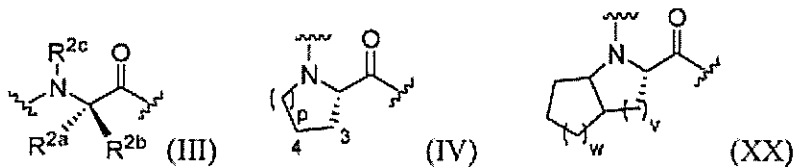
Xaa1のカルボニル基がXaa2の窒素に共有結合しており、

Xaa1の硫黄原子がチオエーテルとしてYcに共有結合しており、

Xaa2が式(III)、(IV)、または(XV)

30

【化20】



40

のアミノ酸の残基であり、

$\text{R}^{2a}$ 、 $\text{R}^{2b}$ 、 $\text{R}^{2c}$ がそれぞれ独立に( $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ )アルキルおよびHからなる群から選択され、前記( $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ )アルキルがOH、 $\text{NH}_2$ 、ハロゲン、( $\text{C}_5 \sim \text{C}_7$ )シクロアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよく、

$p = 0$ 、1、または2であり、

$v = 1$ または2であり、

$w = 1$ 、2、または3であり、かつ

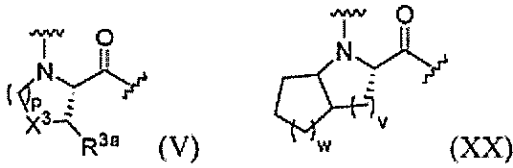
式(IV)のアミノ酸が、指示された環の位置3および4においてメチル、OH、 $\text{NH}_2$ 、およびFからなる群から選択される1つまたは2つの置換基によって置換されてい

50

てもよく、

X a a 3 が式 ( V ) または ( X X )

【化 2 1】



10

のアミノ酸の残基であり、

X<sup>3</sup> が CH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>、CH - R<sup>3b</sup>、S、O、および NH からなる群から選択され、

p = 1 または 2 であり、

v = 1 または 2 であり、

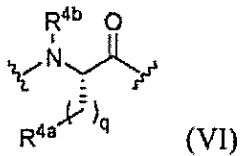
w = 1、2、または 3 であり、

R<sup>3a</sup> が H、メチル、OH、NH<sub>2</sub>、または F であり、

R<sup>3b</sup> がメチル、OH、NH<sub>2</sub>、または F であり、

X a a 4 が式 ( V I )

【化 2 2】



20

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>4a</sup> が H、OH、COOH、CONH<sub>2</sub>、X<sup>4</sup>、および -NH-CO-X<sup>4</sup> からなる群から選択され、X<sup>4</sup> が (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>) アリール、および (C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>) ヘテロアリールからなる群から選択され、X<sup>4</sup> がメチル、CONH<sub>2</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、および OH からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

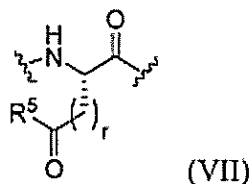
30

q = 1、2、または 3 であり、前記 1 つ、2 つ、または 3 つの CH<sub>2</sub>-基の 1 つまたは 2 つの水素が必要に応じてそれぞれ個別にメチル、エチル、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>) アリール、または (C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>) ヘテロアリールによって置換されており、

R<sup>4b</sup> がメチルまたは H であり、

X a a 5 が構造 ( V I I )

【化 2 3】



40

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>5</sup> が OH および NH<sub>2</sub> の群から選択され、

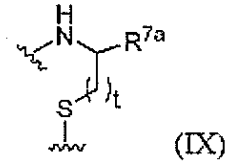
r = 1、2、または 3 であり、

X a a 6 が芳香族 L - アミノ酸およびヘテロ芳香族 L - アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸であり、

50

X a a 7 が式 ( I X )

【化 2 4】



のアミノチオールまたはアミノ酸の残基であり、

10

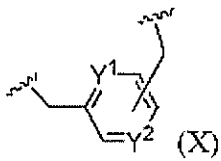
$R^{7a}$  が  $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CO)-NH$   
 $-R^{7b}$ 、 $-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}$ 、または H であり、

$R^{7b}$  および  $R^{7c}$  がそれぞれ独立に  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルであり、

$t$  が 1 または 2 であり、

$Y^c$  が式 ( X )

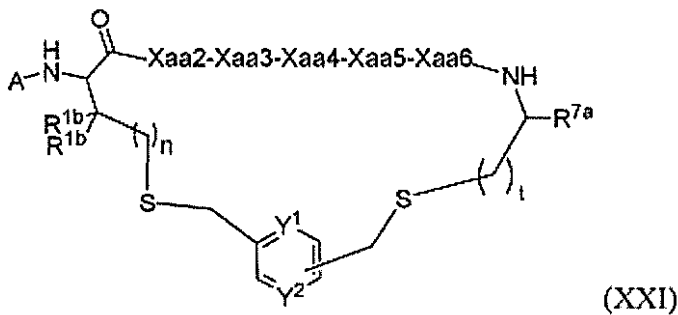
【化 2 5】



20

の構造であり、2つのチオエーテルリンケージの形成のもとに X a a 1 の S 原子と X a a 7 の S 原子とを連結し、それにより式 ( X X I )

【化 2 6】



30

の環状構造を形成し、

式 ( X ) の芳香族基の置換パターンがオルソ、メタ、またはパラ、好ましくはメタであり、

$n = 0$  または 1 であり、

40

$t = 1$  または 2 であり、

$Y^1$  が  $C-H$  であり、

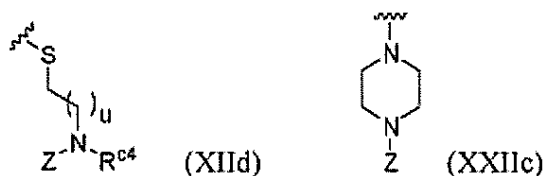
$Y^2$  が  $C-R^{c1}$  であり、

$R^{c1}$  が  $CH_2-R^{c2}$  または H であり、

$R^{c2}$  が式 ( X I I d ) または ( X X I I c )

50

## 【化 2 7】



の構造であり、

$u = 1$  であり、

$R^{c4}$  が H であり、

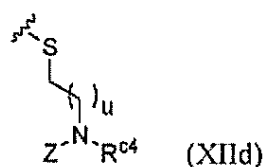
Z が必要に応じてリンカーを含むキレーターであり、

前記 N 末端修飾基 A がブロッキング基 A b 1 であり、前記ブロッキング基 A b 1 が  $R^{a1} - NH - C(O) -$  であり、 $R^{a1}$  が、OH、F、COOH、( $C_3 \sim C_8$ )シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、および( $C_3 \sim C_8$ )複素環からなる群からそれぞれ独立に選択される2つまでの置換基によって必要に応じて置換されている( $C_1 \sim C_8$ )アルキルであり、( $C_1 \sim C_8$ )アルキルにおいて  $-CH_2-$  基の1つが必要に応じて  $-S-$  または  $-O-$  によって置き換えられている、化合物。

## 【請求項 1 7】

$R^{c2}$  が式 (X I I d)

## 【化 2 8】



の構造であり、

$u = 1$  であり、

$R^{c4}$  が H であり、

Z が必要に応じてリンカーを含むキレーターである、請求項 1 6 に記載の化合物。

## 【請求項 1 8】

前記リンカーが T t d s、O 2 O c、および P E G 6、好ましくは T t d s および O 2 O c からなる群から選択される、請求項 1 7 に記載の化合物。

## 【請求項 1 9】

$R^{a1}$  が、OH、F、COOH、( $C_3 \sim C_8$ )シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、および( $C_3 \sim C_8$ )複素環からなる群からそれぞれ独立に選択される2つまでの置換基によって必要に応じてそれぞれ独立に置換されている  $C_3$  アルキル、 $C_4$  アルキル、または  $C_5$  アルキルからなる群から選択され、( $C_1 \sim C_8$ )アルキルにおいて  $-CH_2-$  基の1つが必要に応じて  $-S-$  または  $-O-$  によって置き換えられている、請求項 1 6、1 7、および 1 8 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 2 0】

$R^{a1}$  が  $C_3$  アルキル、 $C_4$  アルキル、または  $C_5$  アルキルからなる群から選択され、好ましくは  $R^{a1}$  が  $C_4$  アルキルであり、より好ましくは  $R^{a1}$  が n - ブチルである、請求項 1 9 に記載の化合物。

## 【請求項 2 1】

X a a 1 が c y s、h c y、および p e n からなる群から選択される D - アミノ酸残基であるか、または X a a 1 が C y s、H c y、および P e n からなる群から選択される L - アミノ酸残基であり、好ましくは X a a 1 が C y s である、請求項 1 6、1 7、1 8、

10

20

30

40

50

19、および20のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項22】

Xaa2がPro、Gly、Nmg、およびそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、好ましくはXaa2がProおよびNmgからなる群から選択されるアミノ酸残基であり、より好ましくはXaa2がProのアミノ酸残基である、請求項16、17、18、19、20、および21のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項23】

Xaa3がPro、Hyp、Tfp、Cfp、Dmp、Aze、およびPip、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、好ましくはXaa3がProのアミノ酸残基である、請求項16、17、18、19、20、21、および22のいずれか一項に記載の化合物。 10

【請求項24】

Xaa4がThr、Hse、Asn、Gln、およびSer、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、好ましくはXaa4がThrである、請求項16、17、18、19、20、21、22、および23のいずれか一項に記載の化合物。

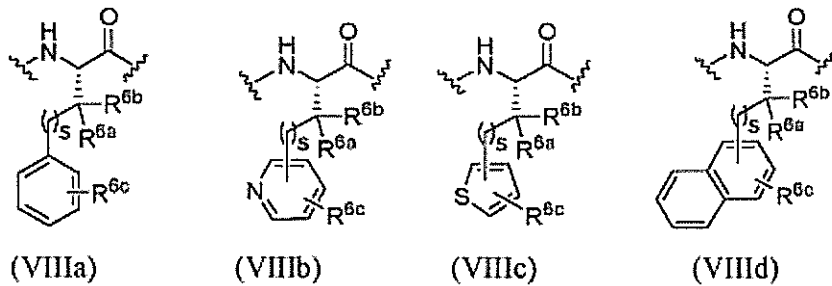
【請求項25】

Xaa5がGlnおよびGlu、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、好ましくはXaa5がGlnおよびGluからなる群から選択されるアミノ酸残基である、請求項16、17、18、19、20、21、22、23、および24のいずれか一項に記載の化合物。 20

【請求項26】

Xaa6が式(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、および(VIIId)

【化29】



30

のうちいずれか1つのアミノ酸残基であり、

R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>がそれぞれ独立にH、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、

R<sup>6c</sup>が0~3個の置換基を表し、それぞれの置換基がそれぞれ独立にCl、F、Br、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OR<sup>6d</sup>、およびC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択され、 40

R<sup>6d</sup>がメチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、

sが0または1であり、好ましくはXaa6がPhe、Ocf、Ppa、Thi、1Ni、Otf、およびMpa、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、より好ましくはXaa6がPheのアミノ酸残基である、請求項16、17、18、19、20、21、22、23、24、25のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項27】

Xaa7がCys、Cys-OH、Cys-NH<sub>2</sub>、Cysol、AET、Hcy、cys、cys-OH、cys-NH<sub>2</sub>、およびhcyからなる群から選択されるアミノチオール残基であり、好ましくはXaa7がCys、Cys-OH、Cys-NH<sub>2</sub>、Cy 50

s o l、および A E T からなる群から選択されるアミノチオール残基であり、より好ましくは X a a 7 が C y s、C y s - O H、または C y s - N H<sub>2</sub>、最も好ましくは C y s - O H のアミノチオール残基である、請求項 1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、および 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

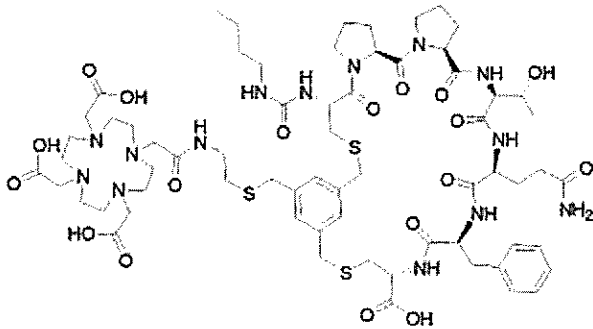
前記キレーター Z が、<sup>99m</sup>Tc(CO)<sub>3</sub>-キレーター類、C B - T E 2 A、C H X - A ” - D T P A、D T P A、D A T A、D F O、H B E D、C r o w n、D O T A G A、D O T A M ( T C M C と も 称 さ れ る )、F S C、H 4 o c t a p a、M a c r o p a、H E H A、H O P O、H y n i c、P C T A、P S C、N E T A、D O T A、N O D A - M P A A、N O D A G A、N O T P、N<sub>x</sub>S<sub>4-x</sub>(N<sub>4</sub>、N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>S)、N O P O、N O T A、P y c u p、R E S C A、サルコファギン、T E T A、T H P、および T R A P からなる群から選択される、請求項 1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、および 2 7 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 2 9】

以下の式

【化 3 0】



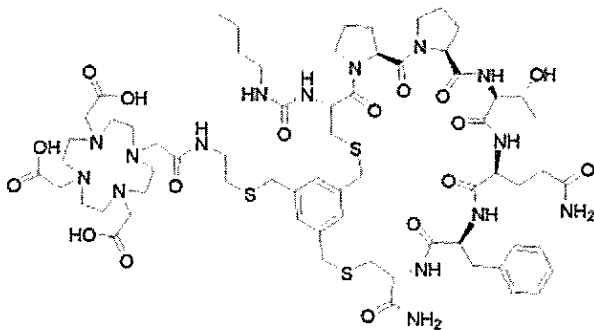
20

の化合物 n B u - C A y l - [ C y s ( t M e B n ( D O T A - A E T ) ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - O H ( 3 B P - 3 9 4 0 )、

以下の式

30

【化 3 1】

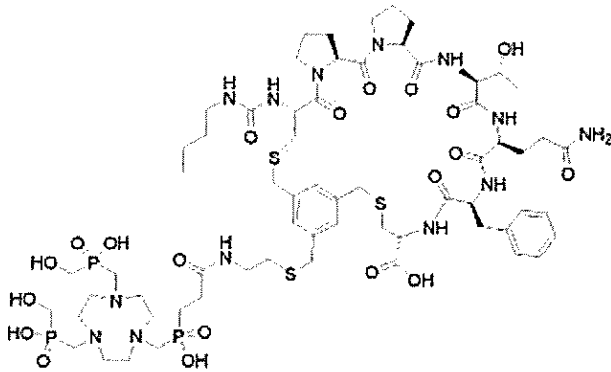


40

の化合物 n B u - C A y l - [ C y s ( t M e B n ( D O T A - A E T ) ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - N H<sub>2</sub> ( 3 B P - 4 5 6 0 )、および  
以下の式

50

## 【化 3 2】



10

の化合物  $n\text{Bu}-\text{CAYl}-[\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{NOPO}-\text{AET}))]-\text{Pro}-\text{Pro}-\text{Thr}-\text{Gln}-\text{Phe}-\text{Cys}]-\text{OH}$  (3BP-4768)

からなる群から選択される、請求項 16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、および 28 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 30】

診断的に活性な核種または治療的に活性な核種を含む、請求項 16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、および 29 のいずれか一項に記載の化合物。

20

## 【請求項 31】

式 (I)

## 【化 3 3】



(I)

30

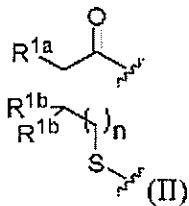
の環状ペプチド

および Xaa1 に結合した N 末端修飾基 A を含む化合物であって、

前記ペプチド配列が N 末端から C 末端への方向に左から右に描かれ、

Xaa1 が式 (II)

## 【化 3 4】



40

のアミノ酸の残基であり、

$R^{1a}$  が  $-\text{NH}-$  であり、

$R^{1b}$  が H または  $\text{CH}_3$  であり、

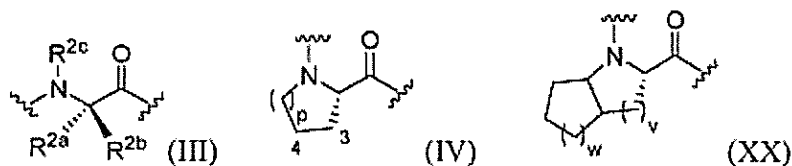
$n = 0$  または 1 であり、

前記 N 末端修飾基 A が Xaa1 の窒素原子に共有結合しており、

50

X a a 1 のカルボニル基が X a a 2 の窒素に共有結合しており、かつ  
 X a a 1 の硫黄原子がチオエーテルとして Y c に共有結合しており、  
 X a a 2 が式 ( I I I )、( I V )、または ( X X )

【化 3 5】



10

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup> がそれぞれ独立に (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>) アルキルおよび H からなる群から選択され、前記 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>) アルキルが OH、NH<sub>2</sub>、ハロゲン、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>7</sub>) シクロアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよく、

p = 0、1、または 2 であり、

v = 1 または 2 であり、

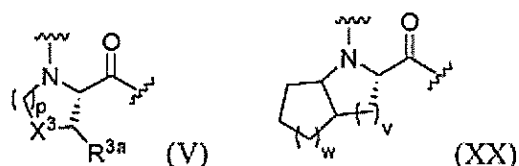
w = 1、2、または 3 であり、

式 ( I V ) のアミノ酸が、指示された環の位置 3 および 4 においてメチル、OH、NH<sub>2</sub>、および F からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

20

X a a 3 が式 ( V ) または ( X X )

【化 3 6】



30

のアミノ酸の残基であり、

X<sup>3</sup> が CH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>、CH - R<sup>3b</sup>、S、O、および NH からなる群から選択され、

p = 1 または 2 であり、

v = 1 または 2 であり、

w = 1、2、または 3 であり、

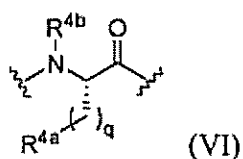
R<sup>3a</sup> が H、メチル、OH、NH<sub>2</sub>、または F であり、

R<sup>3b</sup> がメチル、OH、NH<sub>2</sub>、または F であり、

X a a 4 が式 ( V I )

40

【化 3 7】



のアミノ酸の残基であり、

R<sup>4a</sup> が H、OH、COOH、CONH<sub>2</sub>、X<sup>4</sup>、および -NH - CO - X<sup>4</sup> からなる群から選択され、X<sup>4</sup> が (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>) アリール、および (

50



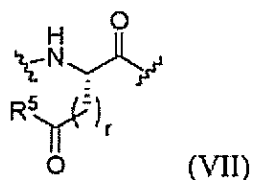
C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>)ヘテロアリールからなる群から選択され、X<sup>4</sup>がメチル、CONH<sub>2</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、およびOHからなる群から選択される1つまたは2つの置換基によって置換されているもよく、

q = 1、2、または3であり、前記1つ、2つ、または3つのCH<sub>2</sub>-基の1つまたは2つの水素が必要に応じてそれぞれ個別にメチル、エチル、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>)アリール、または(C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>)ヘテロアリールによって置換されており、

R<sup>4b</sup>がメチルまたはHであり、

X<sub>aa5</sub>が構造(VII)

【化38】



10

のアミノ酸の残基であり、

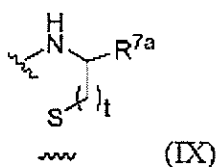
R<sup>5</sup>がOHおよびNH<sub>2</sub>の群から選択され、かつ

r = 1、2、または3であり、

X<sub>aa6</sub>が芳香族L-アミノ酸およびヘテロ芳香族L-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X<sub>aa7</sub>が式(IX)

【化39】



30

のアミノチオールまたはアミノ酸の残基であり、

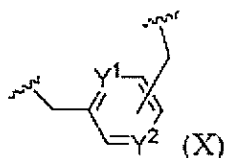
R<sup>7a</sup>が-CO-、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-OH、-(CO)-NH-R<sup>7b</sup>、-(CO)-(NR<sup>7c</sup>)-R<sup>7b</sup>、またはHであり、

R<sup>7b</sup>およびR<sup>7c</sup>がそれぞれ独立に(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキルであり、かつ

tが1または2であり、

Y<sub>c</sub>が式(X)

【化40】

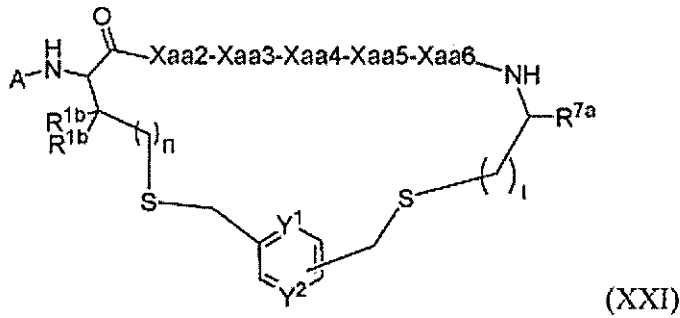


40

の構造であり、2つのチオエーテルリンケージの形成のもとにX<sub>aa1</sub>のS原子とX<sub>aa7</sub>のS原子とを連結し、それにより式(XXXI)

50

## 【化 4 1】



10

の環状構造を形成し、

式 (X) の芳香族基の置換パターンがメタであり、

$n = 0$  または  $1$  であり、

$t = 1$  または  $2$  であり、

$Y^1$  が C - H または N であり、

$Y^2$  が C -  $R^{c1}$  であり、

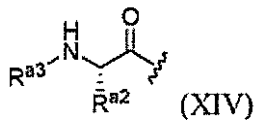
$R^{c1}$  が H であり、

前記 N 末端修飾基 A がアミノ酸 A a a であり、

前記アミノ酸 A a a が構造 (XIV)

20

## 【化 4 2】



の L - アミノ酸残基であり、

$R^{a2}$  が ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルおよび修飾された ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルからなる群から選択され、修飾された ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルにおいて 1 つの -  $CH_2$  - 基が - S - または - O - によって置き換えられており、

30

前記アミノ酸 A a a がリンカーに共有結合しており、前記リンカーがキレーター Z に共有結合しており、前記リンカーが (a) 第 1 のリンカーまたは (b) 第 1 のリンカーおよび第 2 のリンカーからなり、

前記リンカーが前記第 1 のリンカーからなっている場合には、前記第 1 のリンカーが前記キレーターおよび前記アミノ酸 A a a に共有結合しており、かつ

前記第 1 のリンカーが第 1 のリンカーおよび第 2 のリンカーからなっている場合には、前記第 1 のリンカーが前記アミノ酸 A a a および前記第 2 のリンカーに共有結合し、前記第 2 のリンカーが前記キレーターに共有結合しており、

前記第 1 のリンカーが T t d s および P E G 6 からなる群から選択され、好ましくは前記第 1 のリンカーが T t d s であり、

40

前記第 2 のリンカーが P P A c および P E G 6 からなる群から選択され、好ましくは前記第 2 のリンカーが P P A c である、化合物。

## 【請求項 3 2】

$R^{a2}$  が  $C_4$  アルキルであり、好ましくは  $R^{a2}$  が n - ブチルである、請求項 3 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3 3】

前記アミノ酸 A a a が N l e の残基である、請求項 3 1 および 3 2 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 3 4】

50

Y<sup>1</sup>がC-Hである、請求項31から33のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項35】

前記リンカーが第1のリンカーからなり、前記第1のリンカーがTtdsおよびPEG6からなる群から選択される、請求項31、32、33、および34のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項36】

前記リンカーが第1のリンカーおよび第2のリンカーからなり、前記第1のリンカーがTtdsおよびPEG6からなる群から選択され、前記第2のリンカーがPPAcおよびPEG6からなる群から選択され、好ましくはPPAcである、請求項31、32、33、34、および35のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項37】

前記第1のリンカーがTtdsであり、前記第2のリンカーがPPAcであり、好ましくは前記アミノ酸AaaがNleの残基である、請求項36に記載の化合物。

【請求項38】

Xaa1がcys、hcy、およびpenからなる群から選択されるD-アミノ酸残基であるか、またはXaa1がCys、Hcy、およびPenからなる群から選択されるL-アミノ酸残基であり、好ましくはXaa1がCysである、請求項31、32、33、34、35、36、および37のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項39】

Xaa2がPro、Gly、NmG、およびそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、好ましくはXaa2がProおよびNmGからなる群から選択されるアミノ酸残基であり、より好ましくはXaa2がProのアミノ酸残基である、請求項31、32、33、34、35、36、37、および38のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項40】

Xaa3がPro、Hyp、Tfp、Cfp、Dmp、Aze、およびPip、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、好ましくはXaa3がProのアミノ酸残基である、請求項31、32、33、34、35、36、37、38、および39のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項41】

Xaa4がThr、Hse、Asn、Gln、およびSer、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、好ましくはXaa4がThrである、請求項31、32、33、34、35、36、37、38、39、および40のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項42】

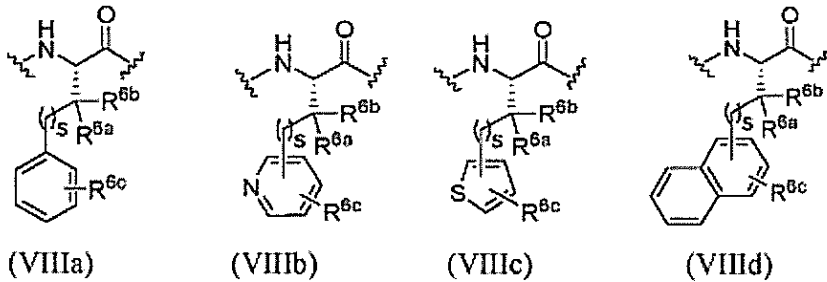
Xaa5がGlnおよびGlu、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、好ましくはXaa5がGlnおよびGluからなる群から選択されるアミノ酸残基である、請求項31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、および41のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項43】

Xaa6が式(VII Ia)、(VII Ib)、(VII Ic)、および(VII Id)

40

## 【化 4 3】



10

のうちいずれか1つのアミノ酸残基であり、

$R^{6a}$  および  $R^{6b}$  がそれぞれ独立に H、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、

$R^{6c}$  が 0 ~ 3 個の置換基を表し、それぞれの置換基がそれぞれ独立に Cl、F、Br、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OR<sup>6d</sup>、および C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルからなる群から選択され、

$R^{6d}$  がメチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、かつ

20

s が 0 または 1 であり、好ましくは X a a 6 が P h e、O c f、P p a、T h i、1 N i、O t f、および M p a、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、より好ましくは X a a 6 が P h e のアミノ酸残基である、請求項 3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、および 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 4 4】

X a a 7 が C y s、C y s - O H、C y s - N H<sub>2</sub>、C y s o l、A E T、H c y、c y s、c y s - O H、c y s - N H<sub>2</sub>、および h c y からなる群から選択されるアミノチオール残基であり、好ましくは X a a 7 が C y s、C y s - O H、C y s - N H<sub>2</sub>、C y s o l、および A E T からなる群から選択されるアミノチオール残基であり、より好ましくは X a a 7 が C y s、C y s - O H、または C y s - N H<sub>2</sub> のアミノチオール残基であり、最も好ましくは X a a 7 が C y s - O H のアミノチオール残基である、請求項 3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、および 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

30

## 【請求項 4 5】

アミノ酸が X a a 7 に結合しており、好ましくは X a a 7 に結合した前記アミノ酸が、A s p、a s p、B a l、G l y、G a b、S e r、N m g、B h f、L y s、A p e、T t d s、および B h k からなる群から選択され、より好ましくは X a a 7 に結合した前記アミノ酸が B a l または A s p である、請求項 3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、および 4 0 のいずれか一項に記載の化合物。

40

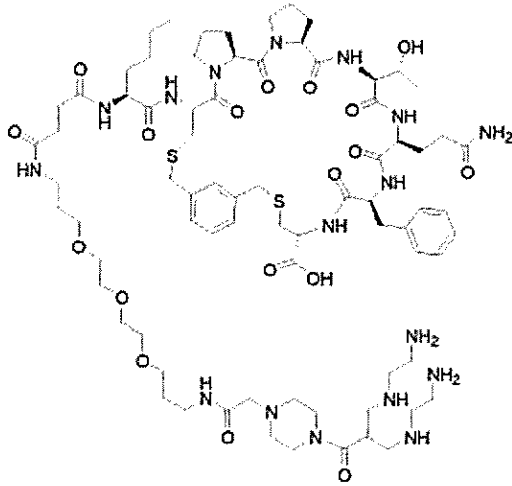
## 【請求項 4 6】

前記キレーター Z が、<sup>99m</sup>Tc(CO)<sub>3</sub>-キレーター類、C B - T E 2 A、C H X - A " - D T P A、D T P A、D A T A、D F O、H B E D、C r o w n、D O T A G A、D O T A M (T C M C と称される)、F S C、H 4 o c t a p a、M a c r o p a、H E H A、H O P O、H y n i c、P C T A、P S C、N E T A、D O T A、N O D A - M P A A、N O D A G A、N O T P、N<sub>x</sub>S<sub>4-x</sub>(N<sub>4</sub>、N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>S)、N O P O、N O T A、P y c u p、R E S C A、サルコファギン、T E T A、T H P、および T R A P からなる群から選択される、請求項 3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、および 4 5 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 4 7】

50

以下の式  
【化 4 4】



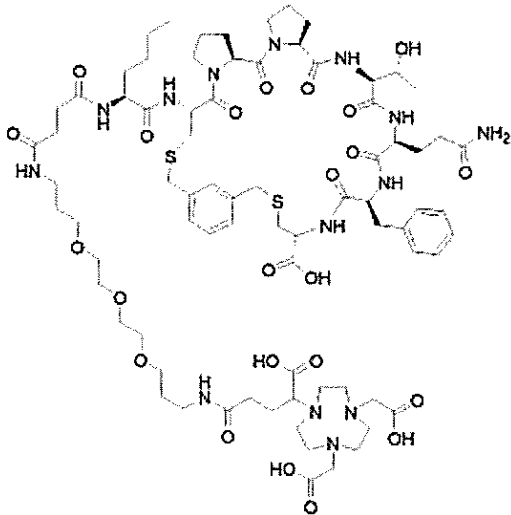
10

の化合物 N 4 A c - P P A c - T t d s - N l e - [ C y s ( 3 M e B n ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - O H ( 3 B P - 4 5 4 1 ) 、

20

以下の式

【化 4 5】



30

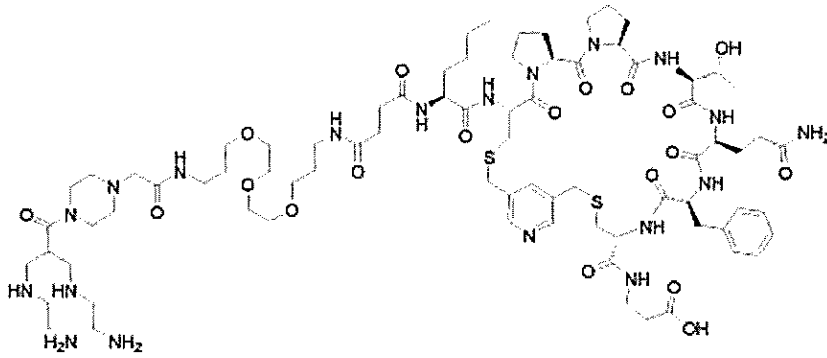
の化合物 N O D A G A - T t d s - N l e - [ C y s ( 3 M e B n ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - O H ( 3 B P - 4 7 1 3 ) 、

40

以下の式

50

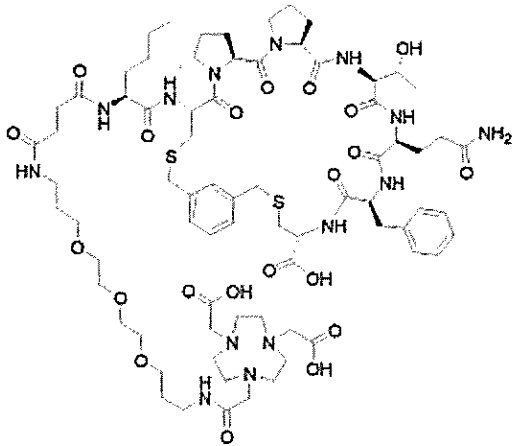
## 【化 4 6】



10

の化合物 N 4 A c - P P A c - T t d s - N l e - [ C y s ( 3 L u t ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - B a l - O H ( 3 B P - 4 9 6 1 ) 、  
以下の式

## 【化 4 7】



20

30

の化合物 N O T A - T t d s - N l e - [ C y s ( 3 M e B n ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - O H ( 3 B P - 5 2 0 1 )

からなる群から選択される、請求項 3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 5、および 4 6 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 4 8】

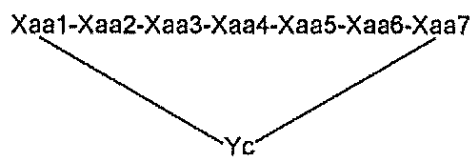
診断的に活性な核種または治療的に活性な核種を含む、請求項 3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 5、4 6、4 7、

40

## 【請求項 4 9】

式 ( I )

## 【化 4 8】



50

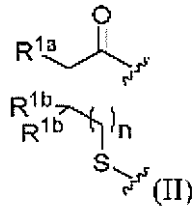
の環状ペプチド

および X a a 1 に結合した N 末端修飾基 A を含む化合物であって、

前記ペプチド配列が N 末端から C 末端への方向に左から右に描かれ、

X a a 1 が式 ( I I )

【化 4 9】



10

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>1a</sup> が - NH - であり、

R<sup>1b</sup> が H または CH<sub>3</sub> であり、

n = 0 または 1 であり、

前記 N 末端修飾基 A が X a a 1 の窒素原子に共有結合しており、

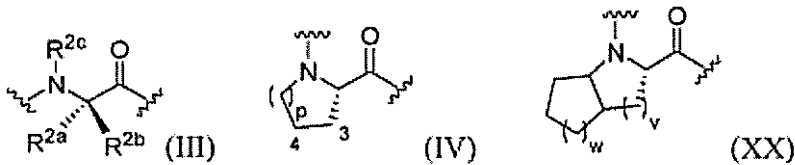
X a a 1 のカルボニル基が X a a 2 の窒素に共有結合しており、かつ

X a a 1 の硫黄原子がチオエーテルとして Y c に共有結合しており、

X a a 2 が式 ( I I I )、( I V )、または ( X X )

20

【化 5 0】



のアミノ酸の残基であり、

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup> がそれぞれ独立に (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>) アルキルおよび H からなる群から選択され、前記 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>) アルキルが OH、NH<sub>2</sub>、ハロゲン、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>7</sub>) シクロアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよく、

p = 0、1、または 2 であり、

v = 1 または 2 であり、

w = 1、2、または 3 であり、かつ

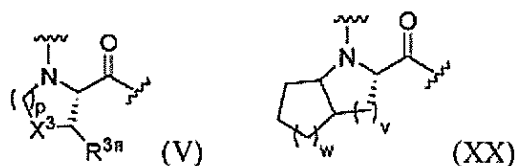
式 ( I V ) のアミノ酸が、指示された環の位置 3 および 4 においてメチル、OH、NH<sub>2</sub>、および F からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

X a a 3 が式 ( V ) または ( X X )

30

40

【化 5 1】



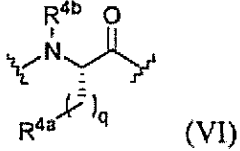
のアミノ酸の残基であり、

50

$X^3$  が  $CH_2$ 、 $CF_2$ 、 $CH-R^{3b}$ 、 $S$ 、 $O$ 、および  $NH$  からなる群から選択され、  
 $p = 1$  または  $2$  であり、  
 $v = 1$  または  $2$  であり、  
 $w = 1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり、  
 $R^{3a}$  が  $H$ 、メチル、 $OH$ 、 $NH_2$ 、または  $F$  であり、  
 $R^{3b}$  がメチル、 $OH$ 、 $NH_2$ 、または  $F$  であり、

$X^{aa4}$  が式 (VI)

【化52】



10

のアミノ酸の残基であり、

$R^{4a}$  が  $H$ 、 $OH$ 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $X^4$ 、および  $-NH-CO-X^4$  からなる群から選択され、 $X^4$  が ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_5 \sim C_6$ ) アリール、および ( $C_5 \sim C_6$ ) ヘテロアリールからなる群から選択され、 $X^4$  がメチル、 $CONH_2$ 、ハロゲン、 $NH_2$ 、および  $OH$  からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

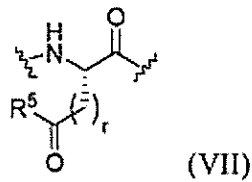
20

$q = 1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり、前記 1 つ、2 つ、または 3 つの  $CH_2$ -基の 1 つまたは 2 つの水素が必要に応じてそれぞれ個別にメチル、エチル、( $C_5 \sim C_6$ ) アリール、または ( $C_5 \sim C_6$ ) ヘテロアリールによって置換されており、

$R^{4b}$  がメチルまたは  $H$  であり、

$X^{aa5}$  が構造 (VII)

【化53】



30

のアミノ酸の残基であり、

$R^5$  が  $OH$  および  $NH_2$  の群から選択され、かつ

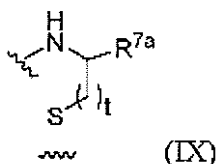
$r = 1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり、

$X^{aa6}$  が芳香族 L-アミノ酸およびヘテロ芳香族 L-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸であり、

40

$X^{aa7}$  が式 (IX)

【化54】



50



のアミノチオールまたはアミノ酸の残基であり、

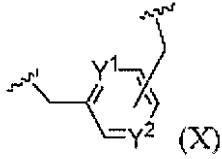
$R^{7a}$  が  $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CO)-NH$   
 $-R^{7b}$ 、 $-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}$ 、または  $H$  であり、

$R^{7b}$  および  $R^{7c}$  がそれぞれ独立に  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルであり、

$t$  が 1 または 2 であり、

$Y^c$  が式 (X)

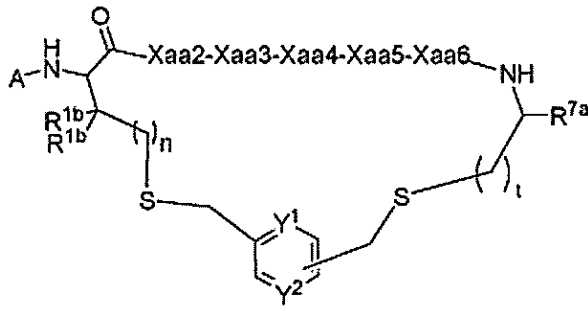
【化 5 5】



10

の構造であり、2つのチオエーテルリンケージの形成のもとに  $Xaa1$  の  $S$  原子と  $Xaa7$  の  $S$  原子とを連結し、それにより式 (XXI)

【化 5 6】



20

の環状構造を形成し、

式 (X) の芳香族基の置換パターンがメタであり、

$n = 0$  または 1 であり、

$t = 1$  または 2 であり、

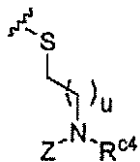
$Y^1$  が  $C-H$  であり、

$Y^2$  が  $C-R^{c1}$  であり、

$R^{c1}$  が  $CH_2-R^{c2}$  であり、

$R^{c2}$  が式 (XIIId)

【化 5 7】



(XIIId)

40

の構造であり、

$u = 1, 2, 3, 4, 5$ 、または  $6$ 、好ましくは 1 であり、

$R^{c4}$  が  $H$  または  $Me$  であり、

$Z$  が必要に応じてリンカーを含むキレーターであり、かつ

前記  $N$  末端修飾基  $A$  がブロッキング基  $Ab1$  であり、前記ブロッキング基  $Ab1$  が  $R^{a11}-C(O)-$  からなる群から選択され、 $R^{a11}$  が  $C_4$  アルキルまたは  $C_5$  アルキル

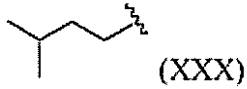
50

であり、 $C_4$ アルキルおよび $C_5$ アルキルのそれぞれおよびいずれか1つにおいて個別かつ独立に前記 $-CH_2-$ 基の1つが必要に応じて $-O-$ または $-S-$ によって置き換えられている、化合物。

【請求項50】

$R^{a11}$ が $C_5$ アルキルであり、好ましくは $R^{a11}$ が $n$ -ペンチルまたは構造(XXX)

【化58】



10

である、請求項49に記載の化合物。

【請求項51】

$R^{a11}$ が $C_4$ アルキルであり、好ましくは $R^{a11}$ が $n$ -ブチルである、請求項49に記載の化合物。

【請求項52】

$R^{a11}$ が構造(XXXI)

【化59】



20

である、請求項49に記載の化合物。

【請求項53】

$R^{a11}$ が構造(XXXII)

【化60】



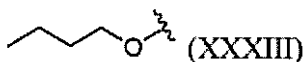
30

である、請求項49に記載の化合物。

【請求項54】

$R^{a11}$ が構造(XXXIII)

【化61】



40

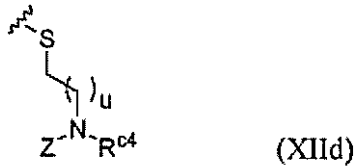
である、請求項49に記載の化合物。

【請求項55】

前記キレーターZが式(XIIId)

50

## 【化 6 2】



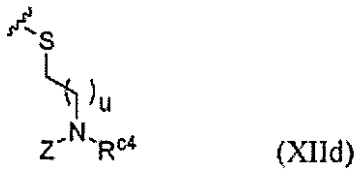
の構造の N 原子と共有結合しており、 $u = 1$  であり、かつ  $R^{c4}$  が H である、請求項 49、50、51、52、53、および 54 のいずれか一項に記載の化合物。

10

## 【請求項 56】

前記キレーター Z がリンカーを含み、前記リンカーが前記キレーターと共有結合し、かつ式 (XIId)

## 【化 6 3】



20

の構造の N 原子と共有結合している、請求項 49、50、51、52、53、54、および 55 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 57】

前記リンカーが T t d s および O 2 O c からなる群から選択される、請求項 56 に記載の化合物。

## 【請求項 58】

X a a 1 が c y s、h c y、および p e n からなる群から選択される D - アミノ酸残基であるか、または X a a 1 が C y s、H c y、および P e n からなる群から選択される L - アミノ酸残基であり、好ましくは X a a 1 が C y s である、請求項 49、50、51、52、53、54、55、56、および 57 のいずれか一項に記載の化合物。

30

## 【請求項 59】

X a a 2 が P r o、G l y、N m g、およびそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、好ましくは X a a 2 が P r o および N m g からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、より好ましくは X a a 2 が P r o のアミノ酸残基である、請求項 49、50、51、52、53、54、55、56、57、および 58 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 60】

X a a 3 が P r o、H y p、T f p、C f p、D m p、A z e、および P i p、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、好ましくは X a a 3 が P r o のアミノ酸残基である、請求項 49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、および 59 のいずれか一項に記載の化合物。

40

## 【請求項 61】

X a a 4 が T h r、H s e、A s n、G l n、および S e r、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、好ましくは X a a 4 が T h r である、請求項 49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、および 60 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 62】

X a a 5 が G l n および G l u、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、好ましくは X a a 5 が G l n および G l u からなる群から選択される

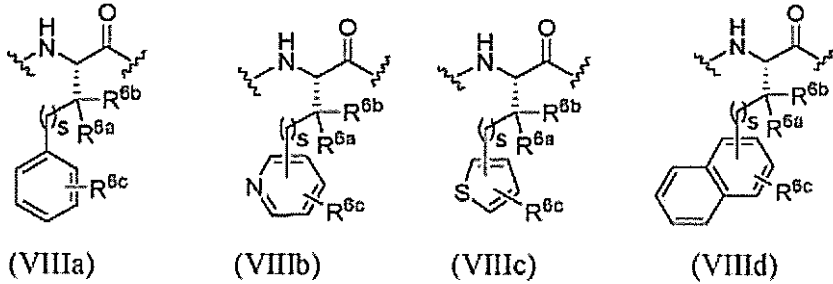
50

アミノ酸残基である、請求項 49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、および 61 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 63】

X a a 6 が式 ( V I I I a )、( V I I I b )、( V I I I c )、および ( V I I I d )

【化 6 4】



10

のうちいずれか 1 つのアミノ酸残基であり、

$R^{6a}$  および  $R^{6b}$  がそれぞれ独立に H、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、

$R^{6c}$  が 0 ~ 3 個の置換基を表し、それぞれの置換基がそれぞれ独立に Cl、F、Br、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、CN、 $CF_3$ 、OH、 $OR^{6d}$ 、および  $C_1 \sim C_4$  アルキルからなる群から選択され、

20

$R^{6d}$  がメチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、かつ

s が 0 または 1 であり、好ましくは X a a 6 が P h e、O c f、P p a、T h i、1 N i、O t f、および M p a、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、より好ましくは X a a 6 が P h e のアミノ酸残基である、請求項 49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、および 62 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 64】

X a a 7 が C y s、C y s - O H、C y s - N H <sub>2</sub>、C y s o l、A E T、H c y、c y s、c y s - O H、c y s - N H <sub>2</sub>、および h c y からなる群から選択されるアミノチオール残基であり、好ましくは X a a 7 が C y s、C y s - O H、C y s - N H <sub>2</sub>、C y s o l、および A E T からなる群から選択されるアミノチオール残基であり、より好ましくは X a a 7 が C y s または C y s - N H <sub>2</sub>、最も好ましくは C y s - O H のアミノチオール残基である、請求項 49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、および 63 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 65】

前記キレーターが、 $^{99m}Tc(CO)_3$ -キレーター類、C B - T E 2 A、C H X - A " - D T P A、D T P A、D A T A、D F O、H B E D、C r o w n、D O T A G A、D O T A M ( T C M C とも称される )、F S C、H 4 o c t a p a、M a c r o p a、H E H A、H O P O、H y n i c、P C T A、P S C、N E T A、D O T A、N O D A - M P A A、N O D A G A、N O T P、 $N_x S_4 - x$  ( $N_4$ 、 $N_2 S_2$ 、 $N_3 S$ )、N O P O、N O T A、P y c u p、R E S C A、サルコファギン、T E T A、T H P、および T R A P からなる群から選択される、請求項 49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、および 64 のいずれか一項に記載の化合物。

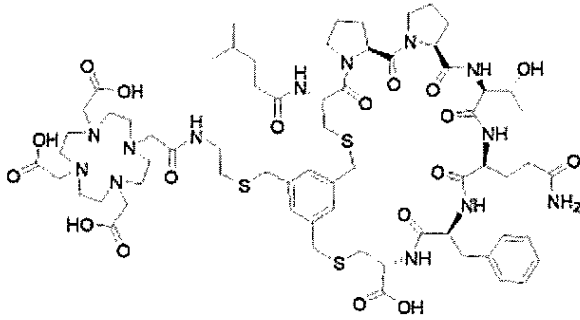
40

【請求項 66】

下記の式

50

## 【化65】

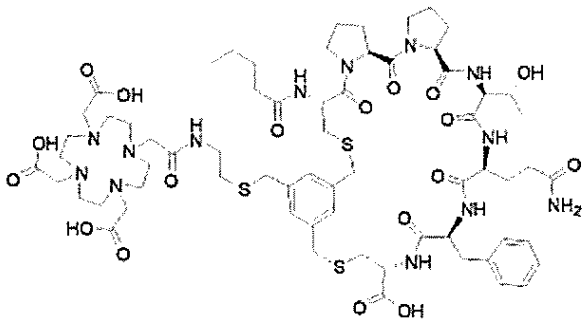


10

の化合物  $iHex - [Cys(tMeBn(DOTA - AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH$  (3BP - 3907)、

下記の式

## 【化66】

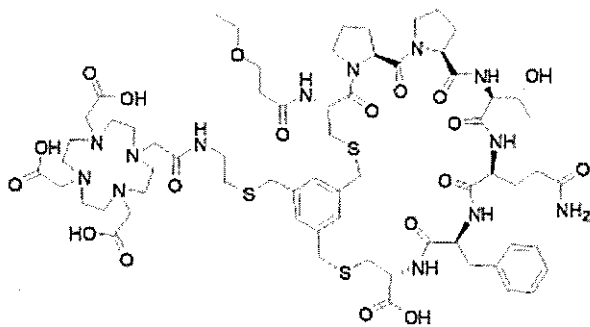


20

の化合物  $Pent - [Cys(tMeBn(DOTA - AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH$  (3BP - 3910)、

下記の式

## 【化67】



30

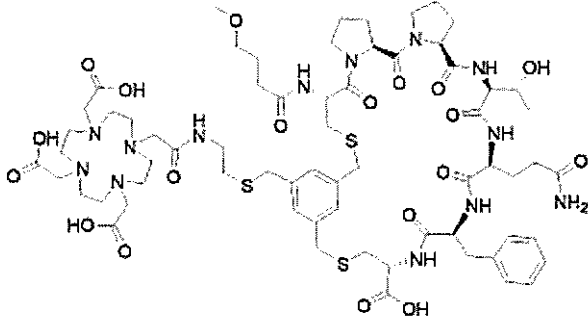
の化合物  $EtOPr - [Cys(tMeBn(DOTA - AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH$  (3BP - 3918)、

下記の式

40

50

## 【化68】

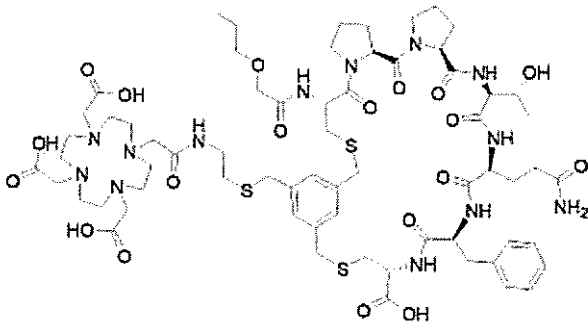


10

の化合物 MeOBut - [ Cys ( tMeBn ( DOTA - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 3937 )、

下記の式

## 【化69】

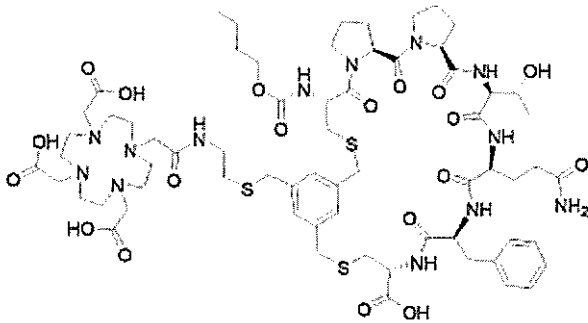


20

の化合物 ProAc - [ Cys ( tMeBn ( DOTA - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 3938 )、

下記の式

## 【化70】



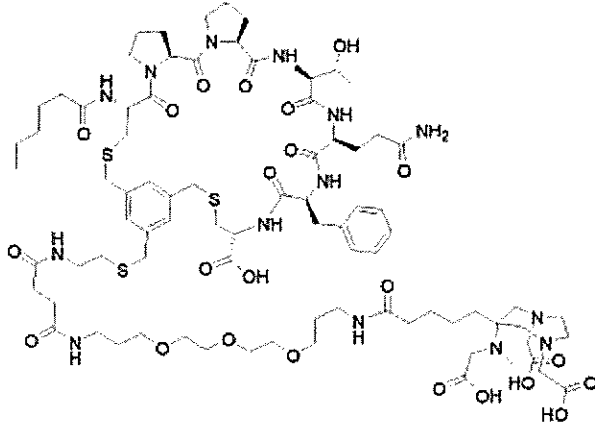
40

の化合物 nBu - COyl - [ Cys ( tMeBn ( DOTA - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 3941 )、

下記の式

50

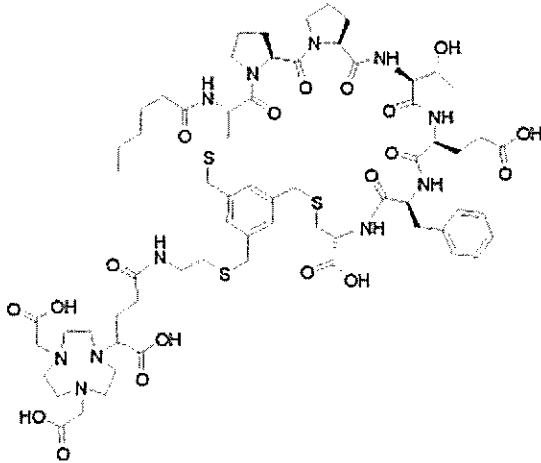
## 【化 7 1】



10

の化合物 Hex - [ Cys ( tMeBn ( DATA - Ttds - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 4384 ) 、  
下記の式

## 【化 7 2】

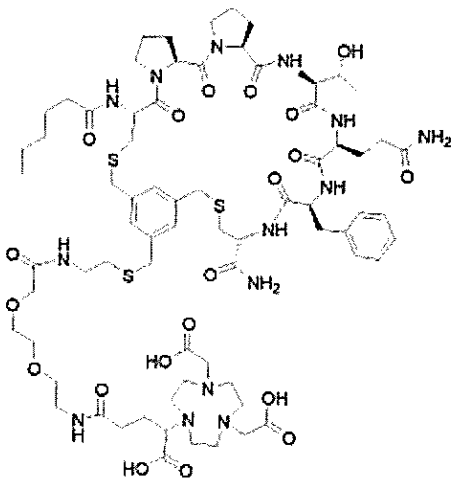


20

30

の化合物 Hex - [ Cys ( tMeBn ( NODAGA - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Glu - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 4695 ) 、  
下記の式

## 【化 7 3】



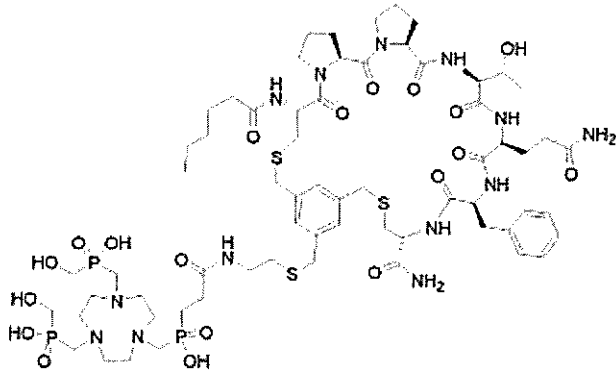
40

50

の化合物 Hex - [ Cys ( tMeBn ( NODAGA - O2Oc - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - NH<sub>2</sub> ( 3BP - 4708 )、

下記の式

【化74】

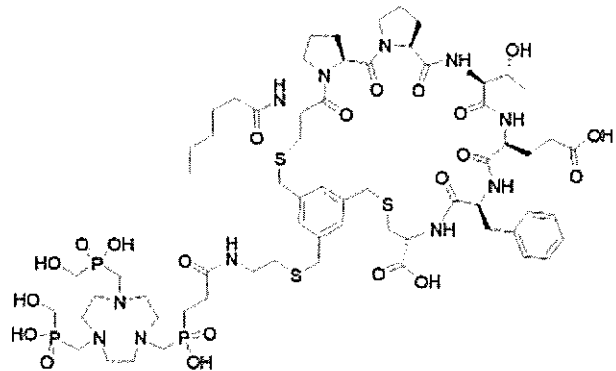


10

の化合物 Hex - [ Cys ( tMeBn ( NOPO - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - NH<sub>2</sub> ( 3BP - 4729 )、

下記の式

【化75】



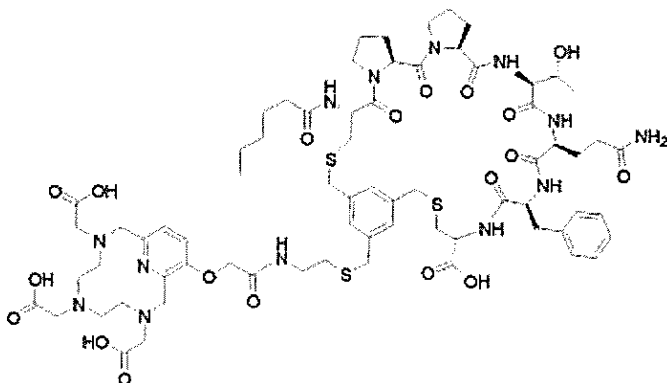
20

30

の化合物 Hex - [ Cys ( tMeBn ( NOPO - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Glu - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 4818 )、

下記の式

【化76】



40

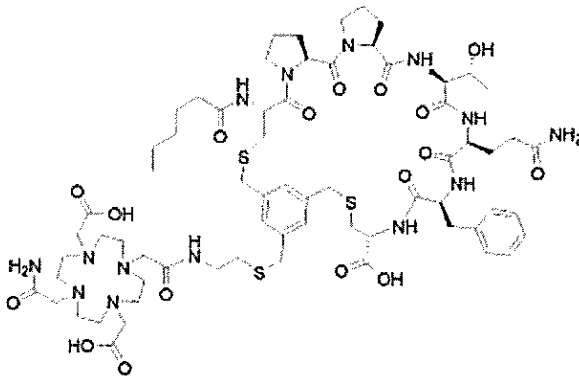
50



の化合物 Hex - [ Cys ( tMeBn ( AcPCTA - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 5273 )、

下記の式

【化77】

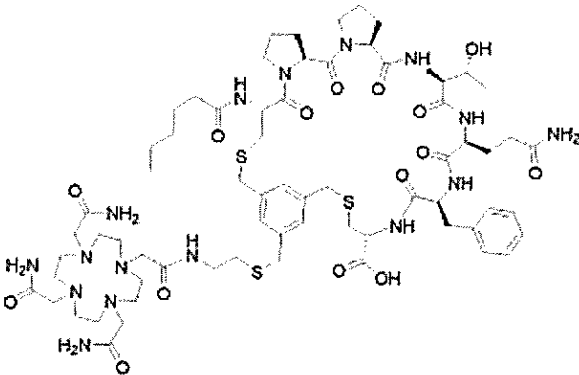


10

の化合物 Hex - [ Cys ( tMeBn ( LSC - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 5288 )、および

下記の式

【化78】



20

30

の化合物 Hex - [ Cys ( tMeBn ( DOTAM - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 5323 )

からなる群から選択される、請求項49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、および65のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項67】

診断的に活性な核種または治療的に活性な核種を含む、請求項49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、および66のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項68】

線維芽細胞活性化タンパク質 ( FAP )、好ましくは配列番号1のアミノ酸配列を有するヒトFAPまたはそのホモログと相互作用し、前記ホモログの前記アミノ酸配列が配列番号1のアミノ酸配列と少なくとも85%の同一性を有する、請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、および67のいずれか一項に記載の化合物。

50

## 【請求項 69】

線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) の阻害剤である、請求項 68 に記載の化合物。

## 【請求項 70】

疾患の診断のための方法における使用のための、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、および 70 のいずれか一項に記載の化合物。

10

## 【請求項 71】

疾患の処置のための方法における使用のための、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、および 70 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

20

## 【0001】

本発明は、化合物；線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) の阻害剤；それぞれ、化合物と阻害剤とを含む組成物；それぞれ、疾患の診断のための方法における使用のための、化合物、阻害剤および組成物；それぞれ、疾患の処置のための方法における使用のための、化合物、阻害剤および組成物；それぞれ、「診断治療 (theragnosis)」または「診断治療学 (theragnostics)」とも称される、疾患の診断および処置の方法における使用のための、化合物、阻害剤および組成物；それぞれ、FAP 発現組織にエフェクターを送達するための方法における使用のための、化合物、阻害剤および組成物；それぞれ、化合物、阻害剤および組成物を使用する疾患の診断のための方法；それぞれ、化合物、阻害剤および組成物を使用する疾患の処置のための方法；それぞれ、化合物、阻害剤および組成物を使用する、「診断治療 (theragnosis)」または「診断治療学 (theragnostics)」とも称される、疾患の診断および処置のための方法；それぞれ、化合物、阻害剤および組成物を使用する FAP 発現組織へのエフェクターの送達のための方法に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

治療選択肢の利用可能性の増加にもかかわらず、がんは、依然として世界の死因の第 2 位である。治療戦略は、治療的がん細胞薬剤の接近を制限する絶えず存在する周囲の腫瘍微小環境 (TME) を無視して、主に、悪性のがん細胞自体の標的化に焦点を合わせている (Valkenburgら、Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15 : 366)。TME は、腫瘍塊の一部であり、がん細胞の異種集団だけでなく、様々な常在および浸潤宿主細胞、分泌因子、細胞外基質タンパク質からもなる (Quailら、Nat Med, 2013, 19 : 1423)。TME 中に見出される優勢な細胞型は、がん関連線維芽細胞 (CAF) である (Kalluri, Nat Rev Cancer, 2016, 16 : 582)。例えば、線維芽細胞、間葉系幹細胞、平滑筋細胞、上皮起源の細胞、または内皮細胞などの、多くの異なる細胞型が、CAF のための供給源および起源として記載されてきた (Madarら、Trends Mol Med, 2013, 19 : 447)。CAF は、間葉のような特徴を示し、固形腫瘍塊内で優勢な細胞型であることが多い。CAF は、腫瘍進行および恒常性におけるプレーヤーとして関心が高まっている (Gascardら、Genes Dev, 2016, 30 : 1002 ; LeBlanc

40

50

ら、Dis Model Mech, 2018, 11)。

【0003】

近年では、線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) は、CAFのマーカーとしての評判は悪化してきている (Shigara, Cancers (Basel), 2015, 7: 2443; Pureら、Oncogene, 2018, 37: 4343; Jacobら、Curr Mol Med, 2012, 12: 1220)。腫瘍内のCAFおよび間質の遍在のため、FAPは、放射性医薬品診断のための好適なマーカーとして、および放射性医薬品療法のための好適な標的として発見された (Siveke, J Nucl Med, 2018, 59: 1412)。

【0004】

線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) は、II型膜貫通セリンプロテアーゼおよびS9プロリルオリゴペプチダーゼファミリーのメンバーである (Parkら、J Biol Chem, 1999, 274: 36505)。最も近いファミリーメンバーDPP4は、FAPとの53%の相同性を有する。他のDPP酵素 (DPP4、DPP7、DPP8、DPP9) と同様、FAPはポストプロリンエキソペプチダーゼ活性を有する。さらに、FAPは、プロリルオリゴペプチダーゼ/エンドペプチダーゼ (POP/PEP) と同様、エンドペプチダーゼ活性を有する。FAP遺伝子は、様々な種間で高度に保存されている。ヒトFAPの細胞外ドメインは、マウスおよびラットFAPとの90%のアミノ酸配列同一性を有する。マウスFAPは、ラットFAPとの97%の配列同一性を有する。

【0005】

構造的には、FAPは、短いN末端細胞質尾部 (6アミノ酸)、単一の膜貫通ドメイン (20アミノ酸)、および734アミノ酸の細胞外ドメインから構成される760アミノ酸の膜貫通タンパク質である (Aertgeertsら、J Biol Chem, 2005, 280: 19441)。この細胞外ドメインは、8刃のプロペラドメインおよび/ヒドロラーゼドメインからなる。触媒三残基は、Ser624、Asp702、およびHis734から構成され、プロペラドメインとヒドロラーゼドメインとの境界面に位置する。活性部位は、プロペラドメインの中心孔を介して、またはプロペラドメインとヒドロラーゼドメインとの間の狭い空洞を介して接近可能である。FAP単量体では活性ではないが、活性なホモ二量体ならびにDPP4とのヘテロ二量体を形成する (Ghersira、Cancer Res, 2006, 66: 4652)。可溶性ホモ二量体FAPも記載されている (Keaneら、FEBS Open Bio, 2013, 4: 43; Leeら、Blood, 2006, 107: 1397)。

【0006】

FAPは、二重の酵素活性を有する (Hamsonら、Proteomics Clin Appl, 2014, 8: 454)。そのジペプチジルペプチダーゼ活性は、プロリン残基後のN末端の2つのアミノ酸を切断する。そのジペプチジルペプチダーゼ活性によって迅速に切断されるFAP基質は、神経ペプチドY、ペプチドYY、サブスタンスP、およびB型ナトリウム利尿ペプチドである。コラーゲンIおよびIII、線維芽細胞増殖因子21 (FGF21)、および2-抗プラスミンは、FAPのエンドペプチダーゼ活性によって切断されることが示された。FAPは天然コラーゲンを切断することができないが、マトリックスメタロプロテイナーゼなどの他のプロテアーゼによる予備消化は、FAPによるさらなるコラーゲン切断を容易にする。コラーゲンのプロセッシングは、がん細胞の遊走能力に影響し得る。細胞外基質のリモデリングによるがん細胞の浸潤性の増大の他に、増殖および血管新生の増加を含む、いくつかの他のFAP媒介性腫瘍促進役割が提唱された。さらに、FAPの間質発現は、様々ながんにおいて免疫監視からの逃避と関連しており、抗腫瘍免疫における役割を示唆する (Pureら、Oncogene, 2018, 37: 4343)。

【0007】

FAPは、正常な発生の間に一過的に発現されるが、健康な成体組織中では稀に発現さ

10

20

30

40

50

れるに過ぎない。トランスジェニックマウスにおいて、FAPが脂肪組織、骨格筋、皮膚、骨および膵臓によって発現されることが示された(Pureら、Oncogene, 2018, 37: 4343; Robertsら、J Exp Med, 2013, 210: 1137)。しかしながら、FAPノックアウトマウスは、健康な表現型を有し、正常条件下での重複した役割を示唆する(Niedermeyerら、Mol Cell Biol, 2000, 20: 1089)。創傷治癒、線維症、関節炎、アテローム性動脈硬化症およびがんを含む、活発な組織リモデリングの部位において、FAPは間質細胞中で高度に上方調節されるようになる(Pureら、Oncogene, 2018, 37: 4343)。

【0008】

上皮癌の90%の腫瘍間質中でのFAP発現が、モノクローナル抗体F19の使用の下で1990年に初めて報告された(Garin-Chesaら、Proc Natl Acad Sci U S A, 1990, 87: 7235; Rettigら、Cancer Res, 1993, 53: 3327)。FAPを発現する間質細胞は、がん関連線維芽細胞(CAF)およびがん関連周皮細胞としてさらに特徴付けられた(Cremascoraら、Cancer Immunol Res, 2018, 6: 1472)。悪性上皮細胞上でのFAP発現も報告されたが、その有意性はまだ定まっていない(Pureら、Oncogene, 2018, 37: 4343)。Busekら(Busekら、Front Biosci (Landmark Ed), 2018, 23: 1933)から取られた、以下の表1は、腫瘍型および細胞発現を示す様々な悪性腫瘍中でのFAPの発現をまとめたものである。

【0009】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1:ヒト悪性腫瘍中での FAP 発現(Busek らから)

腫瘍型	悪性細胞中でのFAPの発現	間質細胞中でのFAPの発現	注記
基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌	-	+	がん細胞のごく近くで最も強い線維芽細胞中での発現。FAP発現は、良性上皮腫瘍中では存在せず、間質でのその陽性は、モルフェア型/浸潤性基底細胞癌と、FAP陰性線維芽細胞形成性毛包上皮腫とを識別するための有用な基準であり得る。
口腔扁平上皮癌	+	+	FAPは、負の予後診断マーカーであり、発現の上昇は、より大きい腫瘍サイズ、リンパ節転移、臨床ステージの進行、および全生存期間の悪化と関連する。
黒色腫	- ( <i>in situ</i> )	+	FAP発現は良性色素細胞性母斑の30%におけるメラニン細胞のサブセット中に存在するが、黒色腫組織における悪性黒色腫細胞中では検出不可能である。FAP陽性間質細胞の量は、ECM含量および炎症細胞浸潤と正に相関する。正常メラニン細胞は、 <i>in vitro</i> でFAPを発現する。黒色腫細胞中でのFAPに関する矛盾するデータ:いくつかのヒト黒色腫細胞系はFAPを発現し、FAPは <i>in vitro</i> でその浸潤性と拮抗するが、免疫陽性は黒色腫組織中で検出されなかった。マウス黒色腫細胞系はFAP陰性であり、マウスFAPはその酵素活性とは無関係の腫瘍抑制因子である。
食道がん	+	+	FAPは、腺癌と扁平上皮癌との両方において食道のがん細胞ならびに前癌性線維芽細胞中で発現される。
胃がん	+	+	浸潤前面でのより高い間質FAP発現は、低い腫瘍細胞分化、より進行したTNMステージ、漿膜層表面浸潤、および低い生存率と相関する。より高い間質FAPは、生存率の悪化と相関する。FAP発現は、びまん型主に、細胞間接触が少ないがん細胞、内皮細胞におけるよりも、腸管型胃がんの間質、中程度に分化したがん細胞、および内皮細胞におけるにおいて高い。腸管型胃がんにおけるより高い間質FAP発現は、肝臓およびリンパ節転移の存在と相関する。
結腸直腸がん	+	+	ステージIVの腫瘍、高FAPを有する患者ではなく、初期段階の疾患において見出されるより高い間質FAP陽性は、生存率の悪化と相関する。より高いFAP発現は、進行したデュークスステージと相関する。腫瘍中心における高いFAP発現は、負の予後因子である。化学療法後のステージII/IIIの直腸がんにおける間質FAP発現は、予後不良と相関する。より高いFAP mRNA発現は、無病生存の悪化および全生存期間の悪化傾向と相関する。
膵臓癌	+	+	癌細胞中でのFAP発現は、より大きい腫瘍サイズ、線維性病巣の存在、神経周囲の浸潤、および予後不良と相関する。間質FAP発現は、リンパ節転移および生存率の低下と相関する。それにも拘わらず、最近の後ろ向きの韓国での試験は、単変量分析に基づく、より少数のFAP+線維芽細胞と、全生存期間の減少との関係を報告する。
肝細胞癌		+	特に豊富な線維芽細胞を有する腫瘍中で検出されるFAP発現。FAP mRNA発現は、腫瘍周囲組織中で増加したが、腫瘍周囲の活性化HSCの密度と正に相関する。より高いレベルは、より頻繁な早期再発、より大きい腫瘍サイズ、血管浸潤の存在、および進行したTNMステージと相関する。
非小細胞肺癌	-/+	+	NSCLCにおける間質FAP発現の非存在(24%の症例)は、より良好な生存率と相関する。がん細胞中での発現に関する報告は一貫しない。
中皮腫	+	+	変動する程度であるが、発現は全てのサブタイプにおいて検出された。
乳癌	+	+	FAPは主に間質において陽性に検出された別の試験は、導管癌におけるがん細胞中での顕著な局在化を提唱する。Jungらは、間質が脂肪組織に富む50%の症例全ての腫瘍の約1/3)におけるがんおよび間質細胞中での発現を観察したこれらの症例では、FAP発現は、より高い腫瘍等級と相関していた。線維芽細胞を有する腫瘍では、FAP発現は実質的に存在しなかった(全ての腫瘍の2/3)。FAP発現は、導管癌よりも小葉がんにおけるがん細胞中でより高い。間質FAPおよびカルボニン陽性は、導管癌における微小浸潤を検出するための補助的マーカーであり得る。FAP発現は、葉状腫瘍の悪性進行と共に増加するが、より後の研究では、IHCによって悪性葉状腫瘍の12.5%においてのみ間質FAP発現が検出された。乳がんの生存率とのあり得る相関に関する矛盾するデータ:より小さい研究が、より高い全FAP mRNA発現は生存率の悪化と相関するが、IHCによって検出されたより高い間質FAP発現はより長い全生存期間および無病生存期間と相関すると報告した。939人の乳がん患者を含む最近のより大きい研究は、がんまたは間質細胞中でのFAP発現と、生存期間とのいかなる相関も証明しなかった。

10

20

30

【 0 0 1 0 】

40

50

【表 1 - 2】

腎がん	-	+	明細胞腎細胞癌における侵襲性のマーカーおよび生存率の悪化と相関する間質FAP発現(23%の症例において検出された)。転移性明細胞腎癌では、間質FAP発現は、原発性癌の36%および転移性癌の44%において検出され、肺癌侵襲性および生存率悪化のいくつかのパラメーターと相関していた。
前立腺がん	-	+	小さい患者コホートのみ、文献中に報告された。7/7の症例において間質細胞中での発現が検出され、最も強いのは、がん細胞に隣接する間質細胞中であった。
子宮頸がん	+	+	浸潤前の子宮頸癌前生物(CIN1、2)においてFAP発現は検出されず、CIN3における間質中では稀に陽性であり、炎症浸潤は中程度または重度であった。FAPの発現強さが、一部の微小浸潤癌および全ての浸潤癌におけるがん細胞および上皮間質細胞において見出された。
卵巣	+	+	FAP陽性は腫瘍ステージと共に増大する。FAP発現量はより長い無病生存と相関する。FAP陽性は21%の腫瘍中のがん細胞において検出され、間質陽性は61%であった。別の研究は、92%のがん組織における間質陽性と共に、悪性細胞中での非常に稀なFAP発現を報告した。また、進行した腫瘍ステージとリンパ管転移の存在との相関も報告される。FAP陽性悪性細胞は、悪性胸水および腫瘍中に存在する強い陽性は生存率の悪化と相関する。
神経鞘腫	+	+	FAP発現は神経鞘細胞において増加し、最も高い発現は間葉サプタイプおよび神経鞘肉腫において見出された。神経鞘腫神経鞘細胞中では発現は低かった。神経鞘細胞腫では、全体のFAP量は生存率と相関しない。
甲状腺がん	-	+	FAPは侵襲性甲状腺乳頭癌において上方調節された。甲状腺癌腫瘍では、腫瘍周囲および腫瘍内間質区画中でのFAP発現は、線維芽細胞の程度およびリンパ管転移の存在と相関する。
副甲状腺癌腫瘍肉腫	n.d.	+	FAP mRNA発現は、腫瘍よりも副甲状腺癌において有意に高かった。
肉腫	+	+	(注記を参照) (ユーイング肉腫) (ユーイング肉腫における反応性線維芽細胞) FAP発現は、線維肉腫、平滑筋肉腫、悪性線維性球状肉腫、低悪性度筋線維肉腫、骨肉腫における線維芽領域、類骨肉腫、および骨肉腫における悪性細胞中で見出された。FAPは「小円形細胞」表現型を有する悪性細胞(胎児性横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、または間葉軟骨肉腫)中では陽性である。骨肉腫におけるより高い発現は、より進行した臨床ステージ、遠隔転移の存在、高い組織学的等級、ならびに無進行生存および全生存の悪化と相関する。FAPは、悪性腫瘍と良性腫瘍との両方において発現され、その陽性性は、悪性能力よりもむしろその組織原性起源を反映する。
骨髄腫	-	+	FAP発現は破骨細胞、内皮細胞、脂肪細胞、線維性間質中から検出されたが、多発性骨髄腫細胞中では検出されなかった。FAPは骨髄腫細胞と同時培養された破骨細胞中で上方調節される。

10

20

【0011】

CAF中でのFAP発現は、ほぼ全ての癌腫および肉腫について示された(Pureら、Oncogene, 2018, 37:4343; Busekら、Front Biosci (Landmark Ed), 2018, 23:1933)。さらに、CAFは、血液悪性腫瘍中に存在する(Raffaghelloら、Oncotarget, 2015, 6:2589)。したがって、治療標的としてのFAPの利用は、ある特定の腫瘍実体に限定されない。

【0012】

FAPを発現するCAFの存在量は、予後不良と相関すると記載される。様々なヒト腫瘍適応にわたって、FAP発現は、より高い腫瘍悪性度およびより悪い全生存期間と相関すると記載されている(Pureら、Oncogene, 2018, 37:4343)。

30

【0013】

上記のように、FAPならびに腫瘍微小環境中に存在するFAP発現細胞が腫瘍進行に有意に影響することが示される(Hanahanら、Cancer Cell, 2012, 21:309)。さらに、腫瘍中でのその相対的に選択的な発現のため、FAPは、以下に記載されるように治療剤および診断剤のための好適な標的と見なされる(Sivke, J Nucl Med, 2018, 59:1412; Christiansenら、Neoplasia, 2013, 15:348; Ziら、Mol Med Rep, 2015, 11:3203)。

40

【0014】

その発見後まもなく、FAPはがんにおける治療標的として利用された。現在まで、例えば、FAP酵素活性の阻害、FAP陽性細胞の除去、または細胞傷害性化合物の標的化された送達を含む様々な戦略が探索されてきた。

【0015】

2007年には、FAPおよびDPP4の阻害剤であるタラボスタット(Val-Pro, PT-100)が、Point Therapeuticsによって開発された(例えば、米国特許第6,890,904号または公開された国際特許出願WO9916864に記載された)。Pennisiら、(Pennisiら、Br J Haematol, 2009, 145:775)は、複数の骨髄腫動物モデルならびにがん同

50

系マウスモデルにおける腫瘍成長の減少を観察した。さらに、いくつかの他のプロリルポロン酸誘導体が開発され、FAPのための推定選択的阻害剤として報告された。これらの誘導体は、生理的pHで水性環境において不安定性を示し(Couttsら、J Med Chem, 1996, 39:2087)、他の酵素との非特異的反応性を示す。

【0016】

WO2008/116054は、化合物がC末端ビスアミノまたはポロン酸官能基を含むヘキサペプチド誘導体を開示した。

US2017/0066800は、FAPに対して有効な、M83などの疑似ペプチド阻害剤を開示した。これらの阻害剤を、免疫不全マウスにおいて肺および結腸がん異種移植片中で評価した。腫瘍成長の抑制が観察された(Jacksonら、Neoplasia, 2015, 17:43)。これらの疑似ペプチドは、プロリルオリゴペプチダーゼ(POP/PREP)とFAPとの両方の活性を阻害し、それによって、特異的治療的FAP阻害剤としてのそれらの使用を排除する。

10

【0017】

US2008/280856は、ナノモル濃度のポロン酸に基づく阻害剤を開示した。阻害剤は、FAPおよびPREPの二重特異的阻害を示し、それによって、特異的な治療的FAP阻害剤としてのそれらの使用を排除する。

【0018】

環状ペプチドに基づくFAP阻害剤が、例えば、WO2016/146174およびWO2006/042282に開示された。WO2016/146174は、FAPに対する特異性を示すFAPを発現する腫瘍の診断および処置のためのペプチドを開示し、密接に関連するホモログDPP4は、前記ペプチドによって認識されなかった。WO2006/042282は、黒色腫の処置のためのポリペプチドを開示した。ヌードマウスにおいて、黒色腫の成長および黒色腫の転移の阻害が示された。

20

【0019】

WO99/75151およびWO01/68708は、ヒト化FAPモノクローナル抗体、F19(シブロットズマブ)を開示した。さらに、抗FAP抗体F19およびそのヒト化バージョンが、WO99/57151およびWO01/68708に開示された。開発手法は、例えば、二価誘導体に変換された、高親和性、種交差反応性、FAP特異的s c Fvの生成を含んでいた(Brocksら、Mol Med, 2001, 7:461)。第I相および第II相臨床試験において、シブロットズマブは、特異的腫瘍濃縮を示したが、転移性結腸直腸がんを有する患者において測定可能な治療活性を示すことができず、安定疾患を有するのは17人の患者のうちわずか2人に過ぎなかった(Hofheinzら、Onkologie, 2003, 26:44)。このF19抗体は、FAPのいかなる細胞機能またはプロテアーゼ機能も遮断しないことが示されたが、これは、治療効果の欠如を説明することができる(Hofheinzら、Onkologie, 2003, 26:44; Scottら、Clin Cancer Res, 2003, 9:1639)。

30

【0020】

US2018/022822は、FAPによって誘導される疾患および状態の処置において有用なヒト由来抗体およびキメラ抗原受容体(CAR)として、ヒトFAPおよびそのエピトープに特異的に結合する新規分子を開示した。抗FAP抗体を用いた、同所同系MC38結腸直腸腫瘍を担持するマウスの処置は、腫瘍直径および転移の数を減少させた。WO2012/020006は、Fc領域中に修飾オリゴ糖を担持する糖鎖工学抗体を開示した。その後、FAPとDR5とに特異的な二重特異性抗体が、WO2014/161845の主題として開発された。これらの抗体は、FAP陽性間質を有するin vitroおよびin vivoの前臨床腫瘍モデルにおいて腫瘍細胞アポトーシスを誘発した(Brunkerら、Mol Cancer Ther, 2016, 15:946)。FAPを標的とする抗体薬物コンジュゲートおよび免疫毒素が、WO2015/118030に記載されている。腫瘍成長のin vitroでの毒性ならびにin vivoでの阻害が、抗hu/moFAP hu36:細胞溶解素ADC候補の適用後に示された。

40

50

これらの抗体がFAP活性を阻害することができたかどうかは不明である。

【0021】

関連するDPPおよびPREPに対する低いナノモル濃度の阻害効力および高い選択性を示す(4-キノリノイル)グリチル-2-シアノピロリジンに基づく低分子FAP阻害剤が、Jansenら(Jansenら、J Med Chem, 2014, 57:3053; Jansenら、ACS Med Chem Lett, 2013, 4:491)によって記載され、WO2013/107820に開示された。しかしながら、その化合物は、本発明の化合物と構造的に関連せず、FAPへの共有結合をもたらす弾頭を含む。

【0022】

近年、本明細書に例示的に記載されるいくつかのFAP標的化放射性医薬品手法が開発された。 10

WO2010/036814は、FAP酵素活性の阻害による治療剤としての、またはFAPへの結合による放射性医薬品としての使用のためのFAPの低分子阻害剤を開示した。

【0023】

WO2019/083990は、Jansenら(Jansenら、J Med Chem, 2014, 57:3053; Jansenら、ACS Med Chem Lett, 2013, 4:491)によって記載された低分子FAP阻害剤に基づくイメージングおよび放射性治療剤を開示した。さらに、いくらかの著者が、Jansenら(Jansenら、J Med Chem, 2014, 57:3053; Jansenら、ACS Med Chem Lett, 2013, 4:491)によって記載されたFAP阻害剤に基づくイメージングおよび放射性治療剤のがん患者の腫瘍中での選択的取込みを記載した(Lindnerら、J Nucl Med, 2018, 59:1415; Loktevら、J Nucl Med, 2018, 59:1423; Gieselら、J Nucl Med, 2019, 60:386; Loktevら、J Nucl Med, 2019, Mar 8 (印刷前の電子版); Gieselら、Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46:1754; Kratochwilら、J Nucl Med, 2019, 60:801)。 20

【0024】

$^{131}\text{I}$ 標識された、ヒト化形態のF19抗体(シプロツズマブ)の臨床評価により、結腸直腸癌または非小細胞肺癌を有する患者において、正常組織ではなく、腫瘍による選択的取込みが示された(Scottら、Clin Cancer Res, 2003, 9:1639)。これは、抗体を、放射性核種を含む診断、治療、または診断治療手法にとって不適切なものにする抗体の長い循環時間に起因し得る。 30

【0025】

WO2011/040972は、強力な放射性イムノコンジュゲートとしてヒトとマウスとの両方のFAP抗原を認識する高親和性抗体を開示した。ESC11 IgG1は、表面FAPの下方モジュレーションおよび内在化を誘導する(Fischerら、Clin Cancer Res, 2012, 18:6208)。WO2017/211809は、標的化部分がFAPに対する特異性を有する、組織標的化トリウム-227複合体(complex)を開示した。しかしながら、抗体の長い循環時間は、それらを、放射性核種を含む診断、治療、または診断治療手法にとって不適切なものにする。 40

【0026】

FAPはまた、腫瘍適応以外の疾患に関与すると記載されており、その例は以下に与えられる。

患者の関節リウマチ関節における線維芽細胞様滑膜細胞は、FAPの有意に増加した発現を示す(Bauerら、Arthritis Res Ther, 2006, 8:R171; Milnerら、Arthritis Res Ther, 2006, 8:R23)。関節リウマチでは、間質細胞は、細胞外基質成分を産生し、浸潤免疫細胞を動員し、炎症メディエーターを分泌することによって、関節の滑膜組織の構造を編成するのに重要 50



な役割を果たす。炎症および関節損傷の持続性の駆動におけるこれらの細胞の役割を支持するかなりの証拠が存在する (Bartokら、*Immunol Rev*, 2010, 233:233; Turnerら、*Curr Opin Rheumatol*, 2015, 27:175)。関節リウマチでは、FAPは、少なくともプロテオグリカン喪失の促進およびその後の軟骨分解による軟骨代謝回転における病理学的役割を有する (Bauerら、*Arthritis Res Ther*, 2006, 8:R171; Waldelleら、*Arthritis Res Ther*, 2015, 17:12)。したがって、それは、処置の成功の評価および追跡のための、患者の層別化のためのマーカーとして、または治療標的として役立つ (Bauerら、*Arthritis Res Ther*, 2006, 8:R171)。マウスでは、処置応答は、<sup>99m</sup>Tc標識された抗FAP抗体のSPECT/CTイメージングを使用して証明された (van der Geestら、*Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57:737; Lavermanら、*J Nucl Med*, 2015, 56:778; van der Geestら、*J Nucl Med*, 2017, 58:151)。

10

#### 【0027】

さらに、FAPは、傷害応答における活性化線維芽細胞のマーカーとしてだけでなく (Tillmannsら、*Int J Cardiol*, 2013, 168:3926)、創傷の治癒プロセスにおける重要なプレーヤーとしても認識された (Ramirez-Montagutら、*Oncogene*, 2004, 23:5435)。Jingら、ラットにおける熱傷創後のFAP発現の変化の時間依存的経過を証明した (Jingら、*Nan Fang Yi Ke Da Xue Xu Bao*, 2013, 33:615)。一般的な良性の線維増殖性網状皮膚病変であるケロイド癬痕における反応性創傷線維芽細胞におけるFAP活性の阻害は、疾患進行を防止するための治療選択肢を提供し得る (Dienusら、*Arch Dermatol Res*, 2010, 302:725)。

20

#### 【0028】

線維症において、例えば、特発性肺線維症、クローン病、および肝線維症において、FAPの上方調節された発現が観察された。過剰の、誤平衡化した細胞外基質 (ECM) 沈着を特徴とする慢性炎症性腸疾患であるクローン病に関する *ex vivo* モデルにおいて、FAP発現の上方調節が観察された。FAP阻害は、細胞外基質恒常性を再構成させた (Truffiら、*Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24:332)。肺線維症のマウスモデルの使用下でも同様の観察が Eggerら (Eggerら、*Eur J Pharmacol*, 2017, 809:64) によって為された。FAPの阻害は、線維性病理解の減少をもたらす。FAPはまた、慢性的に傷害された肝臓中の組織リモデリング領域中で発現され (Wangら、*Front Biosci*, 2008, 13:3168)、肝星細胞によるFAP発現は、肝疾患の組織学的重症度と相関する (Gorrellら、*Adv Exp Med Biol*, 2003, 524:235)。したがって、FAPは、肝線維症の処置における有望な標的でもある (Layら、*Front Biosci (Landmark Ed)*, 2019, 24:1)。

30

#### 【0029】

FAPは、アテローム性動脈硬化症病変において発現され、活性化された血管平滑筋細胞中で上方調節される (Monslowら、*Circulation*, 2013, 128:A17597)。Monslowらは、アテローム性動脈硬化症病変におけるFAPの標的化された阻害が、炎症よりも基質に富む病変を好むことによって病変構造を変更させるその能力によって、全体の病変量を減少させ、炎症細胞の帰巢を阻害し、病変安定性を増大させ得ることを示した。より重要なことに、多くのアテローム性動脈硬化症病理は、共通の病理学的特徴：アテローム性動脈硬化症病変を誘導するアテローム性動脈硬化プラークの破裂を共有する (Daviesら、*Br Heart J*, 1985, 53:363; Falk, *Am J Cardiol*, 1989, 63:114e)。進行性アテローム性動脈硬化プラーク中の線維性被膜の破裂は、心筋梗塞および突然心臓死をもたらす急性冠症候群の重要な誘発因子である。プラーク不安定性の促進における重要な事象

40

50

の1つは、下にある血栓形成ブランクコアを血流に曝露することによって、血栓症およびその後の血管閉塞を引き起こす、線維性被膜の分解である (Farbら、Circulation, 1996, 93:1354; Virmaniら、J Am Coll Cardiol, 2006, 47:C13)。Brokoppらは、FAPが線維性被膜中でのI型コラーゲン破壊に寄与することを示した (Brokoppら、Eur Heart J, 2011, 32:2713)。放射標識トレーサーが開発され、アテローム性動脈硬化症イメージングへのその適用可能性が示された (Melettaら、Molecules, 2015, 20:2081)。

【発明を実施するための形態】

【0030】

本発明の根底にある課題は、特に診断的および/または治療的に活性なエフェクターにコンジュゲートした場合に、診断薬および/または治療薬として好適な化合物を提供することである。本発明の根底にあるさらなる課題は、特に診断的および/または治療的に活性なエフェクターにコンジュゲートした場合に、診断薬および/または治療薬として好適な化合物を提供することであり、それにより化合物はFAP活性の強力な阻害剤となり、好ましくは化合物のpIC50は6.0に等しいかこれより大きい。本発明の根底にあるさらなる課題は、罹患した細胞および/または罹患した組織がFAPを発現する疾患の診断および/または治療において、特に診断的および/または治療的に活性なエフェクターにコンジュゲートした場合に、診断薬および/または治療薬として好適な化合物を提供することである。本発明の根底にあるさらなる課題は、診断的および/または治療的に有効な薬剤を、それぞれ罹患した細胞および/または罹患した組織、より具体的にはFAPを発現する罹患した細胞および/または罹患した組織に送達するために好適な化合物を提供することであり、好ましくは罹患した組織はがん関連線維芽細胞を含む、または含有する。また、本発明の根底にある課題は、疾患の診断のための方法、疾患の処置および/または防止のための方法、ならびに疾患の診断および処置の組合せのための方法を提供することであり、好ましくはそのような疾患はFAPを発現する細胞および/または組織、より具体的にはFAPを発現する罹患した細胞および/または罹患した組織が関与する疾患であり、好ましくは罹患した組織はがん関連線維芽細胞を含む、または含有する。本発明の根底にあるさらなる課題は、疾患の処置に応答する可能性が高いか、または応答しない可能性が高い対象を特定するための方法、疾患の処置に応答する可能性が高いか、または応答しない可能性が高い対象を対象の群から選択するための方法を提供することである。また、本発明の根底にある課題は、上に概要を述べた特徴を有する化合物を含む医薬組成物を提供することである。さらに、本発明の根底にある課題は、上記の方法のいずれかにおける使用に適したキットを提供することである。

【0031】

特に診断的および/または治療的に活性なエフェクターにコンジュゲートした場合に、診断薬および/または治療薬として好適な化合物に対するニーズがある。さらに、特に診断的および/または治療的に活性なエフェクターにコンジュゲートした場合に、診断薬および/または治療薬として好適な化合物であって、それにより化合物がFAP活性の強力な阻害剤となり、好ましくは化合物のpIC50が6.0に等しいかこれより大きい、化合物に対するニーズがある。さらに、罹患した細胞および/または罹患した組織がFAPを発現する疾患の診断および/または治療において、特に診断的および/または治療的に活性なエフェクターにコンジュゲートした場合に、診断薬および/または治療薬として好適な化合物に対するニーズがある。さらに、診断的および/または治療的に有効な薬剤を、それぞれ罹患した細胞および/または罹患した組織、より具体的にはFAPを発現する罹患した細胞および/または罹患した組織に送達するために好適な化合物であって、好ましくは罹患した組織ががん関連線維芽細胞を含む、または含有する、化合物に対するニーズがある。また、疾患の診断のための方法、疾患の処置および/または防止のための方法、ならびに疾患の診断および処置の組合せのための方法であって、好ましくはそのような疾患がFAPを発現する細胞および/または組織、より具体的にはFAPを発現する罹患

10

20

30

40

50

した細胞および/または罹患した組織が関与する疾患であり、好ましくは罹患した組織ががん関連線維芽細胞を含む、または含有する、方法に対するニーズがある。さらに、疾患の処置に応答する可能性が高いか、または応答しない可能性が高い対象を特定するための方法、疾患の処置に応答する可能性が高いか、または応答しない可能性が高い対象を対象の群から選択するための方法に対するニーズがある。さらに、上に概要を述べた特徴を有する化合物を含む医薬組成物に対するニーズがある。さらに、上記の方法のいずれかにおける使用に適したキットに対するニーズがある。本発明はこれらのニーズを満足する。

【0032】

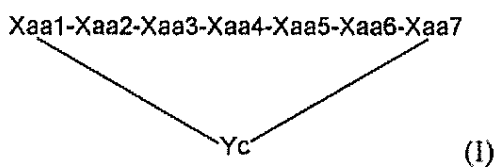
これらのおよびその他の課題は、添付した特許請求の範囲の主題によって解決される。

本発明の根底にあるこれらのおよびその他の課題は、以下の実施形態によっても解決される。

実施形態1 . 式(I)

【0033】

【化1】



20

【0034】

の環状ペプチド

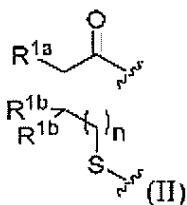
およびXaa1に結合したN末端修飾基Aを含む化合物であって、

前記ペプチド配列がN末端からC末端への方向に左から右に描かれ、

Xaa1が式(II)

【0035】

【化2】



30

【0036】

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>1a</sup>が-NH-であり、

R<sup>1b</sup>がHまたはCH<sub>3</sub>であり、

n = 0または1であり、

前記N末端修飾基AがXaa1の窒素原子に共有結合しており、

Xaa1のカルボニル基がXaa2の窒素に共有結合しており、

Xaa1の硫黄原子がチオエーテルとしてYcに共有結合しており、

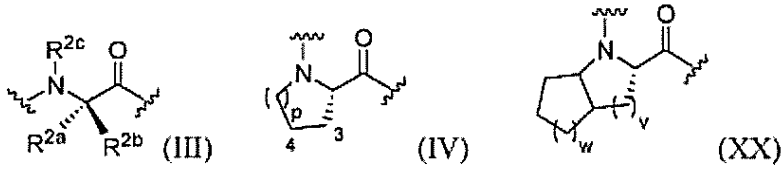
Xaa2が式(III)、(IV)、または(XX)

40

【0037】

50

## 【化3】



## 【0038】

10

のアミノ酸の残基であり、

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ がそれぞれ独立に( $C_1 \sim C_2$ )アルキルおよびHからなる群から選択され、前記( $C_1 \sim C_2$ )アルキルがOH、 $NH_2$ 、ハロゲン、( $C_5 \sim C_7$ )シクロアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよく、

$p = 0$ 、 $1$ 、または $2$ であり、

$v = 1$ または $2$ であり、

$w = 1$ 、 $2$ 、または $3$ であり、

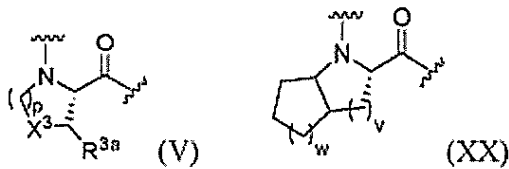
式(IV)のアミノ酸が、指示された環の位置3および4においてメチル、OH、 $NH_2$ 、およびFからなる群から選択される1つまたは2つの置換基によって置換されていてもよく、

20

$X_{aa3}$ が式(V)または(XX)

## 【0039】

## 【化4】



30

## 【0040】

のアミノ酸の残基であり、

$X^3$ が $CH_2$ 、 $CF_2$ 、 $CH-R^{3b}$ 、S、O、およびNHからなる群から選択され、

$p = 1$ または $2$ であり、

$v = 1$ または $2$ であり、

$w = 1$ 、 $2$ 、または $3$ であり、

$R^{3a}$ がH、メチル、OH、 $NH_2$ 、またはFであり、

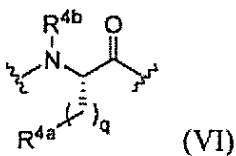
$R^{3b}$ がメチル、OH、 $NH_2$ 、またはFであり、

$X_{aa4}$ が式(VI)

40

## 【0041】

## 【化5】



## 【0042】

のアミノ酸の残基であり、

50

$R^{4a}$  が H、OH、COOH、CONH<sub>2</sub>、X<sup>4</sup>、および -NH-CO-X<sup>4</sup> からなる群から選択され、X<sup>4</sup> が (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>) アリール、および (C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>) ヘテロアリールからなる群から選択され、X<sup>4</sup> がメチル、CONH<sub>2</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、および OH からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

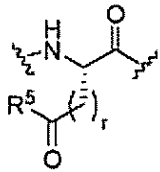
q = 1、2、または 3 であり、前記 1 つ、2 つ、または 3 つの CH<sub>2</sub>-基の 1 つまたは 2 つの水素が必要に応じてそれぞれ個別にメチル、エチル、(C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>) アリール、または (C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>) ヘテロアリールによって置換されており、

$R^{4b}$  がメチルまたは H であり、

X<sub>aa5</sub> が構造 (VII)

【0043】

【化6】



(VII)

【0044】

のアミノ酸の残基であり、

$R^5$  が OH および NH<sub>2</sub> の群から選択され、

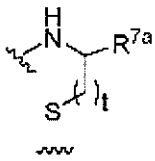
r = 1、2、または 3 であり、

X<sub>aa6</sub> が芳香族 L- - アミノ酸およびヘテロ芳香族 L- - アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X<sub>aa7</sub> が式 (IX)

【0045】

【化7】



(IX)

【0046】

のアミノチオールまたはアミノ酸の残基であり、

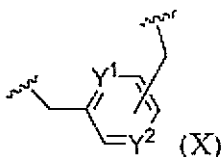
$R^{7a}$  が -CO-、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-OH、-(CO)-NH-R<sup>7b</sup>、-(CO)-(NR<sup>7c</sup>)-R<sup>7b</sup>、または H であり、 $R^{7b}$  および  $R^{7c}$  がそれぞれ独立に (C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルキルであり、

t が 1 または 2 であり、

Y<sub>c</sub> が式 (X)

【0047】

【化8】



(X)

10

20

30

40

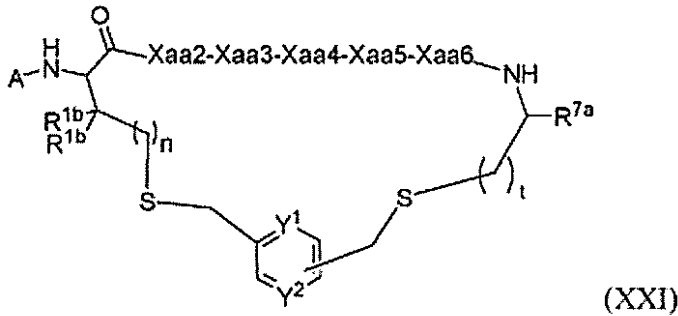
50

【 0 0 4 8 】

の構造であり、2つのチオエーテルリンケージの形成のもとに X a a 1 の S 原子と X a a 7 の S 原子とを連結し、それにより式 ( X X I )

【 0 0 4 9 】

【 化 9 】



10

【 0 0 5 0 】

の環状構造を形成し、

式 ( X ) の芳香族基の置換パターンがオルソ、メタ、またはパラであり、

$n = 0$  または  $1$  であり、

$t = 1$  または  $2$  であり、

$Y^1$  が C - H または N であり、

$Y^2$  が N または C -  $R^{c1}$  であり、

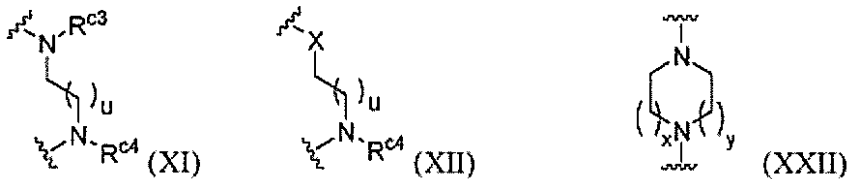
$R^{c1}$  が H または  $CH_2 - R^{c2}$  であり、

$R^{c2}$  が式 ( X I )、( X I I )、または ( X X I I )

20

【 0 0 5 1 】

【 化 1 0 】



30

【 0 0 5 2 】

の構造であり、

$R^{c3}$  および  $R^{c4}$  がそれぞれ独立に H および (  $C_1 \sim C_4$  ) アルキルからなる群から選択され、

$u = 1, 2, 3, 4, 5$ 、または  $6$  であり、

$x$  および  $y$  がそれぞれ独立に  $1, 2$ 、または  $3$  であり、

$X = O$  または  $S$  であり、

40

式 ( X I ) および ( X X I I ) において窒素原子の  $1$  つが  $R^{c1}$  の  $-CH_2-$  に結合しており、式 ( X I I ) において  $-X-$  が  $R^{c1}$  の  $-CH_2-$  に結合しており、

前記 N 末端修飾基 A がブロック基 A b 1 であり、前記ブロック基 A b 1 が  $R^{a1} - NH - C(O) -$  であり、 $R^{a1}$  が、OH、F、COOH、(  $C_3 \sim C_8$  ) シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、および (  $C_3 \sim C_8$  ) 複素環からなる群からそれぞれ独立に選択される 2 つまでの置換基によって必要に応じてそれぞれ独立に置換されている  $C_3$  アルキル、 $C_4$  アルキル、または  $C_5$  アルキルからなる群から選択され、(  $C_1 \sim C_8$  ) アルキルにおいて  $-CH_2-$  基の  $1$  つが必要に応じて  $-S-$  または  $-O-$  によって置き換えられている、化合物。

50

実施形態 2 .  $R^{a1}$  が  $C_3$  アルキル、 $C_4$  アルキル、または  $C_5$  アルキルからなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

実施形態 3 .  $R^{a1}$  が  $C_4$  アルキルである、実施形態 1 および 2 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 4 .  $R^{a1}$  が  $n$  - ブチルである、実施形態 3 に記載の化合物。

実施形態 5 .  $Xaa1$  が  $cys$ 、 $hcy$ 、および  $pen$  からなる群から選択される D - アミノ酸残基であるか、または  $Xaa1$  が  $Cys$ 、 $Hcy$ 、および  $Pen$  からなる群から選択される L - アミノ酸残基である、実施形態 1 から 4 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 6 .  $Xaa1$  が  $Cys$  である、実施形態 5 に記載の化合物。

実施形態 7 .  $Xaa2$  が  $Pro$ 、 $Gly$ 、 $Nmg$ 、およびそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 1、2、3、4、5、および 6 のいずれか一つに記載の化合物。 10

実施形態 8 .  $Xaa2$  が  $Pro$  および  $Nmg$  からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 7 に記載の化合物。

実施形態 9 .  $Xaa2$  が  $Pro$  のアミノ酸残基である、実施形態 7 および 8 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 10 .  $Xaa3$  が  $Pro$ 、 $Hyp$ 、 $Tfp$ 、 $Cfp$ 、 $Dmp$ 、 $Aze$ 、および  $Pip$ 、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 1、2、3、4、5、6、7、8、および 9 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 11 .  $Xaa3$  が  $Pro$  のアミノ酸残基である、実施形態 10 に記載の化合物。 20

実施形態 12 .  $Xaa4$  が  $Thr$ 、 $Hse$ 、 $Asn$ 、 $Gln$ 、および  $Ser$ 、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、および 11 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 13 .  $Xaa4$  が  $Thr$  である、実施形態 12 に記載の化合物。

実施形態 14 .  $Xaa5$  が  $Gln$  および  $Glu$ 、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、および 13 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 15 .  $Xaa5$  が  $Gln$  および  $Glu$  からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 14 に記載の化合物。

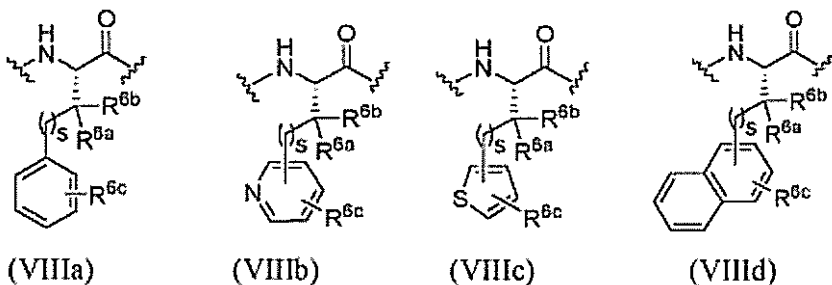
実施形態 16 .  $Xaa5$  が  $Gln$  のアミノ酸残基である、実施形態 15 に記載の化合物。 30

実施形態 17 .  $Xaa5$  が  $Glu$  のアミノ酸残基である、実施形態 15 に記載の化合物。

実施形態 18 .  $Xaa6$  が式 (VII Ia)、(VII Ib)、(VII Ic)、および (VII Id)

【0053】

【化11】



40

【0054】

のうちいずれか1つのアミノ酸残基であり、

$R^{6a}$  および  $R^{6b}$  がそれぞれ独立に H、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、

$R^{6c}$  が 0 ~ 3 個の置換基を表し、それぞれの置換基がそれぞれ独立に C1、F、Br 50

、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^{6d}$ 、および $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルからなる群から選択され、

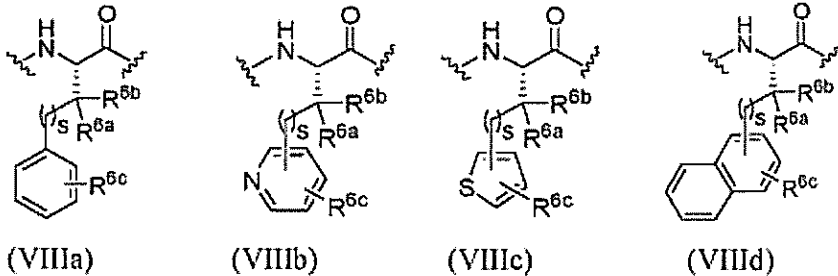
$\text{R}^{6d}$ がメチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、

$s$ が0または1である、実施形態1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、および17のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態19.  $\text{Xaa}_6$ が式(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、および(VIIId)

【0055】

【化12】



10

【0056】

のうちいずれか1つのアミノ酸残基であり、

$\text{R}^{6a}$ および $\text{R}^{6b}$ がそれぞれHであり、

$\text{R}^{6c}$ が0~2個の置換基を表し、それぞれの置換基がそれぞれ独立にCl、F、Br、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^{6d}$ 、およびメチルからなる群から選択され、

$\text{R}^{6d}$ がメチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、

$s$ が0である、実施形態18に記載の化合物。

実施形態20.  $\text{Xaa}_6$ がPhe、Ocf、Ppa、Thi、1Ni、Otf、およびMpa、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態18から19のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態21.  $\text{Xaa}_6$ がPheのアミノ酸残基である、実施形態20に記載の化合物。

実施形態22.  $\text{Xaa}_7$ がCys、Cys-OH、Cys-NH<sub>2</sub>、Cysol、AET、Hcy、cys、cys-OH、cys-NH<sub>2</sub>、およびhcyからなる群から選択されるアミノチオール残基である、実施形態1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、および21のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態23.  $\text{Xaa}_7$ がCys、Cys-OH、Cys-NH<sub>2</sub>、Cysol、およびAETからなる群から選択されるアミノチオール残基である、実施形態22に記載の化合物。

実施形態24.  $\text{Xaa}_7$ がCys、Cys-OH、またはCys-NH<sub>2</sub>、好ましくはCys-OHのアミノチオール残基である、実施形態23に記載の化合物。

実施形態25.  $\text{Xaa}_1$ がCysのアミノ酸残基であり、

$\text{Xaa}_2$ がProまたはNmgのアミノ酸残基、好ましくはProのアミノ酸残基であり、

$\text{Xaa}_3$ がProのアミノ酸残基であり、

$\text{Xaa}_4$ がThrのアミノ酸残基であり、

$\text{Xaa}_5$ がGlnまたはGluのアミノ酸残基、好ましくはGlnのアミノ酸残基であり、

$\text{Xaa}_6$ がPheのアミノ酸残基であり、

$\text{Xaa}_7$ がCysのアミノ酸残基である、実施形態1、2、3、4、5、6、7、8、9

20

30

40

50



、 10、 11、 12、 13、 14、 15、 16、 17、 18、 19、 20、 21、 22、 23、 および 24 のいずれか一つ、好ましくは実施形態 1、 2、 3、 および 4 のいずれか一つに記載の化合物。

化合物。

実施形態 26 . X a a 1 が C y s のアミノ酸残基であり、

X a a 2 が P r o のアミノ酸残基であり、

X a a 3 が P r o のアミノ酸残基であり、

X a a 4 が T h r のアミノ酸残基であり、

X a a 5 が G l n のアミノ酸残基であり、

X a a 6 が P h e のアミノ酸残基であり、

X a a 7 が C y s のアミノ酸残基である、実施形態 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9

、 10、 11、 12、 13、 14、 15、 16、 17、 18、 19、 20、 21、 22、

23、 および 24 のいずれか一つ、好ましくは実施形態 1、 2、 3、 および 4 のいずれか

一つに記載の化合物。

実施形態 27 . X a a 1 が C y s のアミノ酸残基であり、

X a a 2 が P r o のアミノ酸残基であり、

X a a 3 が P r o のアミノ酸残基であり、

X a a 4 が T h r のアミノ酸残基であり、

X a a 5 が G l u のアミノ酸残基であり、

X a a 6 が P h e のアミノ酸残基であり、

X a a 7 が C y s のアミノ酸残基である、実施形態 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9

、 10、 11、 12、 13、 14、 15、 16、 17、 18、 19、 20、 21、 22、

23、 および 24 のいずれか一つ、好ましくは実施形態 1、 2、 3、 および 4 のいずれか

一つに記載の化合物。

実施形態 28 . X a a 1 が C y s のアミノ酸残基であり、

X a a 2 が N m g のアミノ酸残基であり、

X a a 3 が P r o のアミノ酸残基であり、

X a a 4 が T h r のアミノ酸残基であり、

X a a 5 が G l n のアミノ酸残基であり、

X a a 6 が P h e のアミノ酸残基であり、

X a a 7 が C y s のアミノ酸残基である、実施形態 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9

、 10、 11、 12、 13、 14、 15、 16、 17、 18、 19、 20、 21、 22、

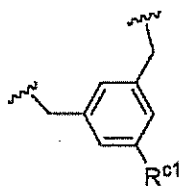
23、 および 24 のいずれか一つ、好ましくは実施形態 1、 2、 3、 および 4 のいずれか

一つに記載の化合物。

実施形態 29 . Y c が

【 0 0 5 7 】

【 化 1 3 】



(XIII)

【 0 0 5 8 】

の構造であり、

R<sup>c1</sup> が C H<sub>2</sub> - R<sup>c2</sup> または H であり、

C H<sub>2</sub> - R<sup>c2</sup> が式 ( X I I d ) または式 ( X X I I b )

10

20

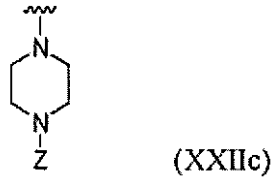
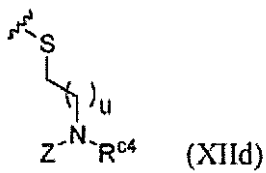
30

40

50

【 0 0 5 9 】

【 化 1 4 】



【 0 0 6 0 】

10

の構造であり、

Zが必要に応じてリンカーを含むキレーターであり、

R<sup>c4</sup>がHまたはメチルであり、

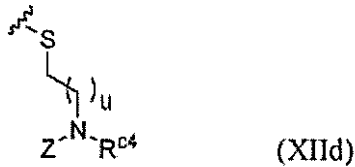
u = 1、2、3、4、または5である、実施形態1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、および28のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態30 . R<sup>c2</sup>が式(XIId)

【 0 0 6 1 】

【 化 1 5 】

20



【 0 0 6 2 】

の構造である、実施形態29に記載の化合物。

実施形態31 . R<sup>c2</sup>が式(XIId)

【 0 0 6 3 】

30

【 化 1 6 】



【 0 0 6 4 】

40

の構造であり、

u = 1であり、

R<sup>c4</sup>がHである、実施形態29および30のいずれか一つに記載の化合物。実施形態32 . R<sup>c2</sup>が式(XXIIc)

【 0 0 6 5 】

50

【化 17】



(XXIIc)

【0066】

10

の構造である、実施形態 29 に記載の化合物。

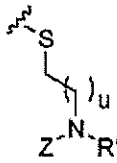
実施形態 33 . Z がリンカーを欠くキレーターである、実施形態 29、30、31、および 32 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 34 . Z がリンカーを含むキレーターである、実施形態 29、30、31、および 32 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 35 . 前記リンカーが前記キレーターと共有結合し、かつ式 (XIIId)

【0067】

【化 18】



(XIIId)

20

【0068】

の構造の N 原子と共有結合している、実施形態 34 に記載の化合物。

実施形態 36 . 前記リンカーが前記キレーターと共有結合し、かつ式 (XXIIc)

【0069】

30

【化 19】



(XXIIc)

【0070】

40

の構造の N 原子と共有結合している、実施形態 34 に記載の化合物。

実施形態 37 . 前記リンカーが T t d s および O 2 O c からなる群から選択される、実施形態 34、35、および 36 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 38 . 前記リンカーが T t d s である、実施形態 37 に記載の化合物。

実施形態 39 . 前記リンカーが O 2 O c である、実施形態 37 に記載の化合物。

実施形態 39 . R<sup>C1</sup> が H である、実施形態 29 に記載の化合物。

実施形態 40 . アミノ酸またはペプチドが X a a 7 に結合しており、このペプチドのアミノ酸の大部分が荷電しているか極性であり、前記ペプチドの正味の電荷が - 2、- 1、0、+ 1、または + 2 である、実施形態 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24

50

、 25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、および39のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態41． アミノ酸がXaa7に結合している、実施形態40に記載の化合物。

実施形態42． Xaa7に結合した前記アミノ酸が、Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf、Lys、Ape、Ttds、およびBhkからなる群から選択される、実施形態41に記載の化合物。

実施形態43． Xaa7に結合した前記アミノ酸が、Bhk、Ape、およびLysからなる群から選択される、実施形態42に記載の化合物。

実施形態44． Xaa7に結合した前記アミノ酸がBhkである、実施形態43に記載の化合物。

10

実施形態45． キレーターZが、Xaa7に結合した前記アミノ酸に共有結合している、実施形態41、42、43、および44のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態46． R<sup>C1</sup>がHである、実施形態45に記載の化合物。

実施形態47． Zが、<sup>99m</sup>Tc(CO)<sub>3</sub>-キレーター類、CB-TE2A、CHX-A''-DTPA、DTPA、DATA、DFO、HBED、Crown、DOTAGA、DOTAM(TCMCとも称される)、FSC、H4octapa、Macropa、HEHA、HOPO、Hynic、PCTA、PSC、NETA、DOTA、NODAMPA、NODAGA、NOTP、N<sub>x</sub>S<sub>4-x</sub>(N<sub>4</sub>、N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>S)、NOPO、NOTA、Pycup、RESCA、サルコファギン、TETA、THP、およびTRAPからなる群から選択されるキレーターである、実施形態29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、および46のいずれか一つに記載の化合物。

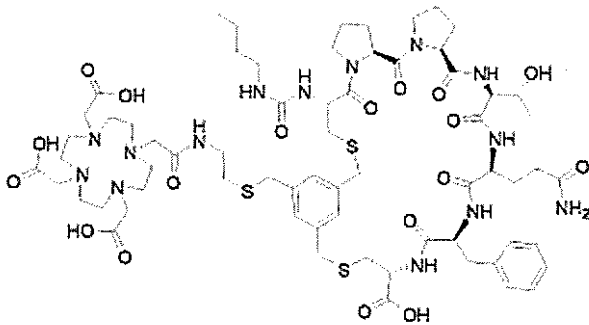
20

実施形態48． Zが、DOTAM、Macropa、PCTA、DOTA、N4Ac、NODAGA、NOPO、およびNOTAからなる群から選択されるキレーターである、実施形態47に記載の化合物。

実施形態49． 以下の式

【0071】

【化20】



30

【0072】

の化合物 nBu-CAYl-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))]-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-3940)、

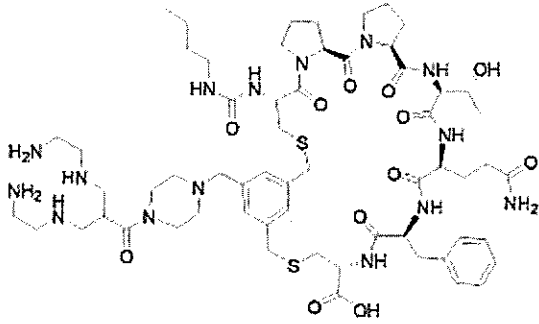
40

以下の式

【0073】

50

## 【化 2 1】



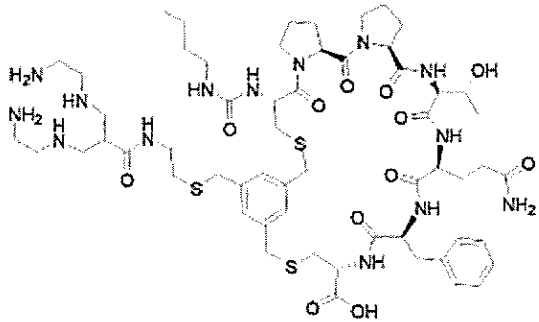
10

## 【0074】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{N4Ac} - \text{PP})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-4533)、  
以下の式

## 【0075】

## 【化 2 2】



20

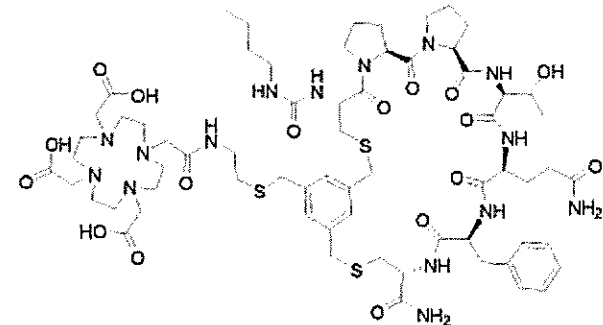
## 【0076】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{N4Ac} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-4534)、  
以下の式

30

## 【0077】

## 【化 2 3】



40

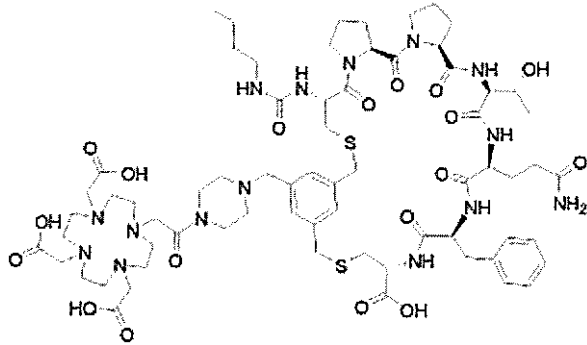
## 【0078】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{DOTA} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{NH}_2$  (3BP-4560)、  
以下の式

50

【 0 0 7 9 】

【 化 2 4 】



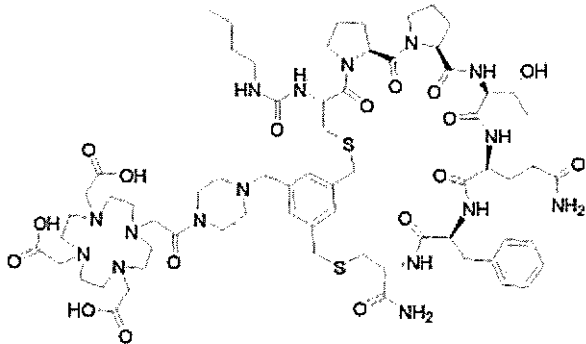
10

【 0 0 8 0 】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{DOTA} - \text{PP})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-4564)、  
以下の式

【 0 0 8 1 】

【 化 2 5 】



20

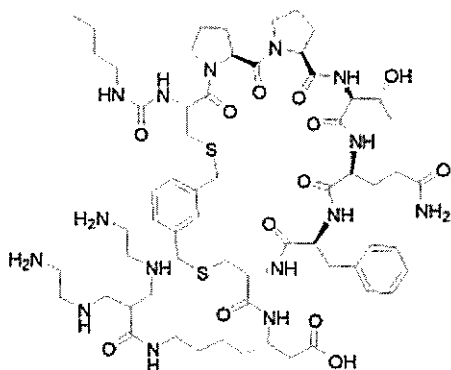
30

【 0 0 8 2 】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{DOTA} - \text{PP})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{NH}_2$  (3BP-4565)、  
以下の式

【 0 0 8 3 】

【 化 2 6 】



40

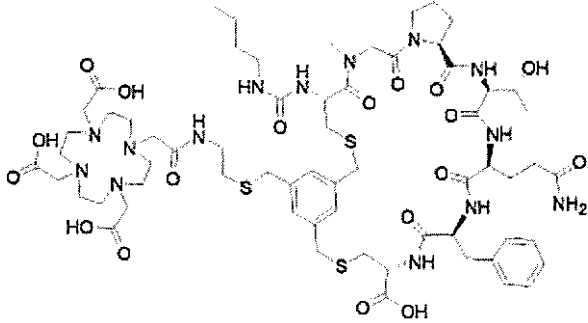
50

【0084】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(3\text{MeBn}) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{Bhk}(N4\text{Ac}) - \text{OH}(3\text{BP} - 4589)$ 、  
以下の式

【0085】

【化27】



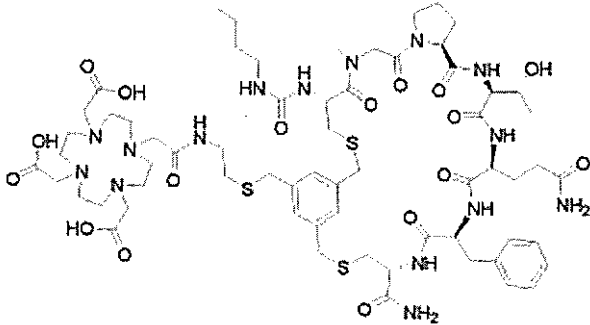
10

【0086】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(t\text{MeBn}(\text{DOTA} - \text{AET})) - \text{Nmg} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}(3\text{BP} - 4607)$ 、および  
以下の式

【0087】

【化28】



30

【0088】

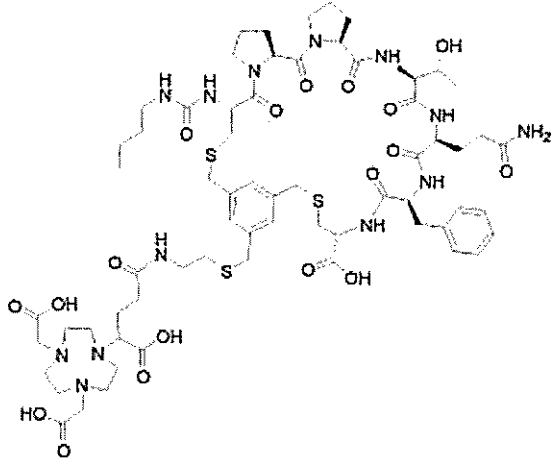
の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(t\text{MeBn}(\text{DOTA} - \text{AET})) - \text{Nmg} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{NH}_2(3\text{BP} - 4621)$ 、  
以下の式

【0089】

40

50

【化 2 9】



10

【 0 0 9 0】

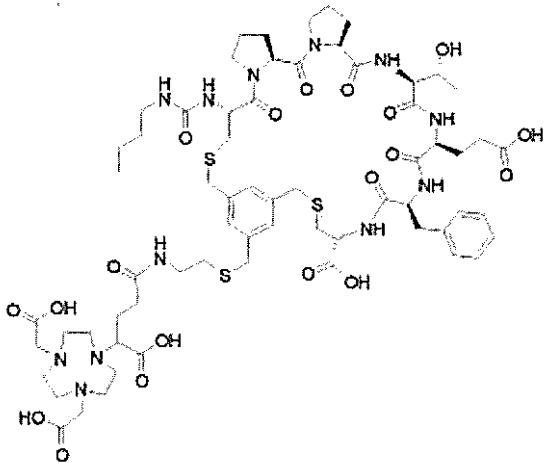
の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{NODAGA} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-4723)、

以下の式

【 0 0 9 1】

20

【化 3 0】



30

【 0 0 9 2】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{NODAGA} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Glu} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-4724)、

以下の式

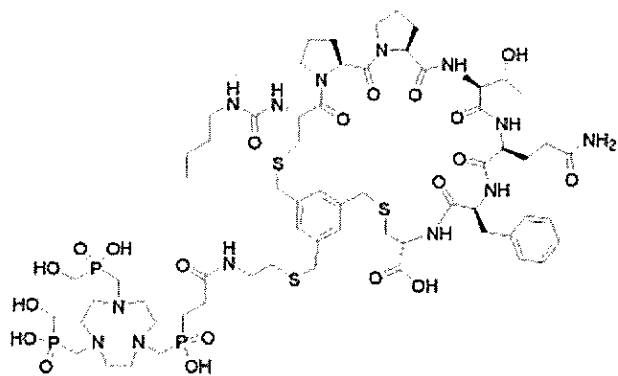
【 0 0 9 3】

40

50



【化 3 1】



10

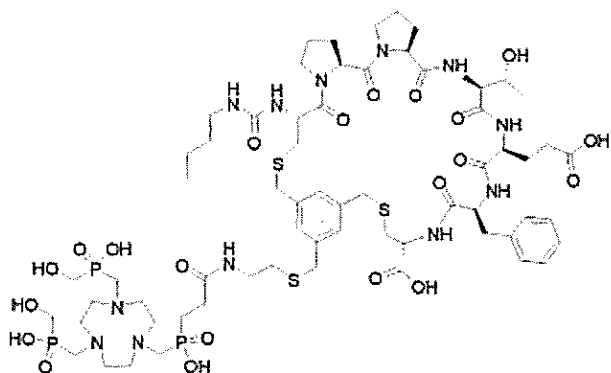
【0094】

の化合物  $n\text{Bu}-\text{CAyl}-[\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{NOPO}-\text{AET}))]-\text{Pro}-\text{Pro}-\text{Thr}-\text{Gln}-\text{Phe}-\text{Cys}]-\text{OH}$  (3BP-4768)、  
以下の式

【0095】

【化 3 2】

20



30

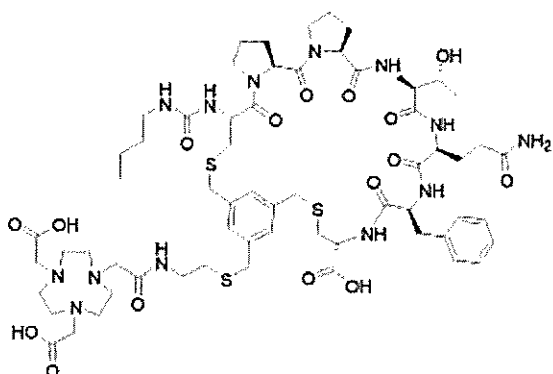
【0096】

の化合物  $n\text{Bu}-\text{CAyl}-[\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{NOPO}-\text{AET}))]-\text{Pro}-\text{Pro}-\text{Thr}-\text{Glu}-\text{Phe}-\text{Cys}]-\text{OH}$  (3BP-4778)、および  
以下の式

【0097】

【化 3 3】

40



50

## 【0098】

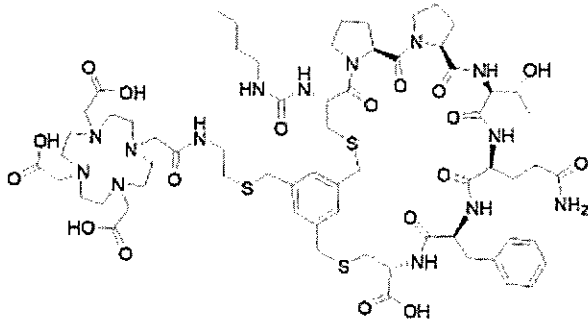
の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{NOTA} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-5210)

からなる群から選択される、実施形態 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、および 48 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 50 . 以下の式

## 【0099】

## 【化34】



10

20

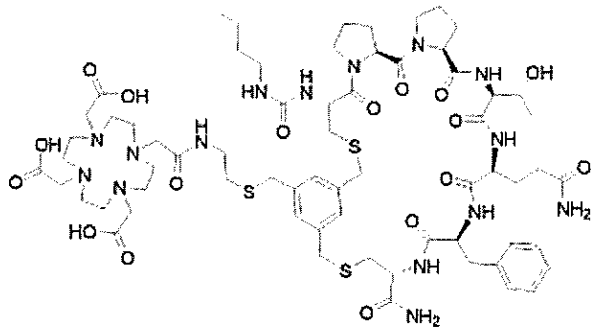
## 【0100】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{DOTA} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-3940)、

以下の式

## 【0101】

## 【化35】



30

40

## 【0102】

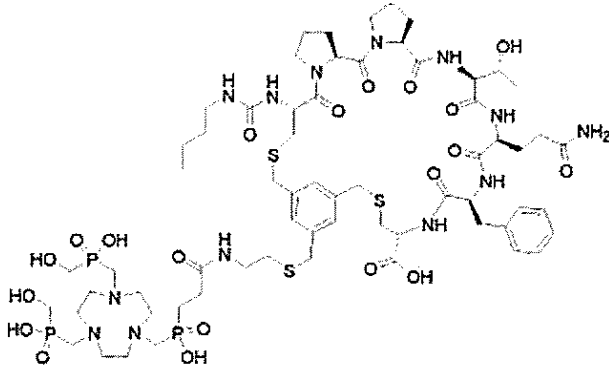
の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{DOTA} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{NH}_2$  (3BP-4560)、

以下の式

## 【0103】

50

## 【化36】



10

## 【0104】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{NOPO} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-4768)

からなる群から選択される、実施形態49に記載の化合物。

実施形態51. 前記キレーターが核種を含み、好ましくは前記核種が前記キレーターに配位結合している、実施形態29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、および50のいずれか一つに記載の化合物。

20

実施形態52. 前記核種が診断的に活性な核種または治療的に活性な核種である、実施形態51に記載の化合物。

実施形態53. 前記診断的に活性な核種が診断的に活性な放射性核種である、実施形態52に記載の化合物。

実施形態54. 前記診断的に活性な放射性核種が  $^{18}\text{F}$ 、 $^{43}\text{Sc}$ 、 $^{44}\text{Sc}$ 、 $^{51}\text{Mn}$ 、 $^{52}\text{Mn}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{86}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{94}\text{mTc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{152}\text{Tb}$ 、 $^{155}\text{Tb}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、および $^{203}\text{Pb}$ からなる群から選択される、実施形態53に記載の化合物。

30

実施形態55. 前記診断的に活性な放射性核種が、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、および $^{203}\text{Pb}$ からなる群から選択される、実施形態54に記載の化合物。

実施形態56. 前記治療的に活性な核種が治療的に活性な放射性核種である、実施形態52に記載の化合物。

実施形態57. 前記治療的に活性な放射性核種が  $^{47}\text{Sc}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{149}\text{Tb}$ 、 $^{161}\text{Tb}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{223}\text{Ra}$ 、 $^{224}\text{Ra}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{226}\text{Th}$ 、および $^{227}\text{Th}$ からなる群から選択される、実施形態56に記載の化合物。

実施形態58. 前記治療的に活性な放射性核種が  $^{90}\text{Y}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、および $^{225}\text{Ac}$ である、実施形態57に記載の化合物。

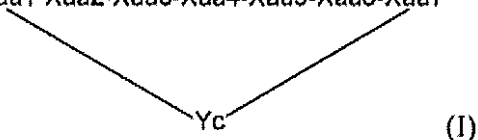
40

実施形態59. 式(I)

## 【0105】

## 【化37】

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7



(I)

## 【0106】

50

の環状ペプチド

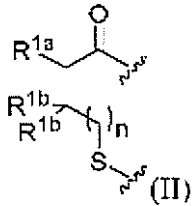
および X a a 1 に結合した N 末端修飾基 A を含む化合物であって、

前記ペプチド配列が N 末端から C 末端への方向に左から右に描かれ、

X a a 1 が式 ( I I )

【 0 1 0 7 】

【 化 3 8 】



10

【 0 1 0 8 】

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>1a</sup> が - N H - であり、

R<sup>1b</sup> が H または C H<sub>3</sub> であり、

n = 0 または 1 であり、

前記 N 末端修飾基 A が X a a 1 の窒素原子に共有結合しており、

X a a 1 のカルボニル基が X a a 2 の窒素に共有結合しており、

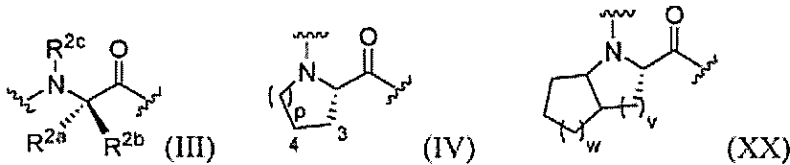
X a a 1 の硫黄原子がチオエーテルとして Y c に共有結合しており、

X a a 2 が式 ( I I I )、( I V )、または ( X X )

20

【 0 1 0 9 】

【 化 3 9 】



30

【 0 1 1 0 】

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup> がそれぞれ独立に ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ) アルキルおよび H からなる群から選択され、前記 ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ) アルキルが O H、N H<sub>2</sub>、ハロゲン、( C<sub>5</sub> ~ C<sub>7</sub> ) シクロアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよく、

p = 0、1、または 2 であり、

v = 1 または 2 であり、

w = 1、2、または 3 であり、

40

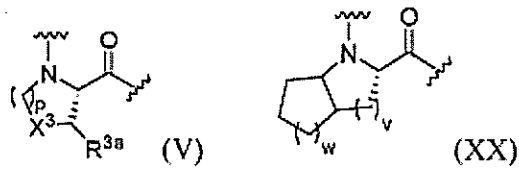
式 ( I V ) のアミノ酸が、指示された環の位置 3 および 4 においてメチル、O H、N H<sub>2</sub>、および F からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

X a a 3 が式 ( V ) または ( X X )

【 0 1 1 1 】

50

## 【化 4 0】



## 【 0 1 1 2】

10

のアミノ酸の残基であり、

$X^3$  が  $CH_2$ 、 $CF_2$ 、 $CH-R^{3b}$ 、 $S$ 、 $O$ 、および  $NH$  からなる群から選択され、

$p = 1$  または  $2$  であり、

$v = 1$  または  $2$  であり、

$w = 1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり、

$R^{3a}$  が  $H$ 、メチル、 $OH$ 、 $NH_2$ 、または  $F$  であり、

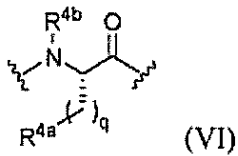
$R^{3b}$  がメチル、 $OH$ 、 $NH_2$ 、または  $F$  であり、

$X^{aa4}$  が式 (VI)

## 【 0 1 1 3】

## 【化 4 1】

20



## 【 0 1 1 4】

のアミノ酸の残基であり、

$R^{4a}$  が  $H$ 、 $OH$ 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $X^4$ 、および  $-NH-CO-X^4$  からなる群から選択され、 $X^4$  が ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_5 \sim C_6$ ) アリール、および ( $C_5 \sim C_6$ ) ヘテロアリールからなる群から選択され、 $X^4$  がメチル、 $CONH_2$ 、ハロゲン、 $NH_2$ 、および  $OH$  からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

30

$q = 1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり、前記 1 つ、2 つ、または 3 つの  $CH_2$ -基の 1 つまたは 2 つの水素が必要に応じてそれぞれ個別にメチル、エチル、( $C_5 \sim C_6$ ) アリール、または ( $C_5 \sim C_6$ ) ヘテロアリールによって置換されており、

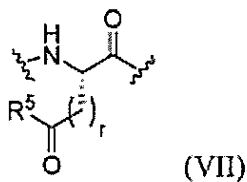
$R^{4b}$  がメチルまたは  $H$  であり、

$X^{aa5}$  が構造 (VII)

## 【 0 1 1 5】

## 【化 4 2】

40



## 【 0 1 1 6】

のアミノ酸の残基であり、

$R^5$  が  $OH$  および  $NH_2$  の群から選択され、

$r = 1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり、

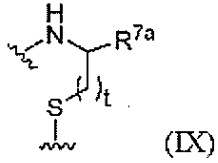
50

X a a 6 が芳香族 L - - アミノ酸およびヘテロ芳香族 L - - アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X a a 7 が式 ( I X )

【 0 1 1 7 】

【 化 4 3 】



10

【 0 1 1 8 】

のアミノチオールまたはアミノ酸の残基であり、

R<sup>7a</sup> が - CO - 、 - COOH、 - CONH<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub> - OH、 - ( CO ) - NH - R<sup>7b</sup>、 - ( CO ) - ( NR<sup>7c</sup> ) - R<sup>7b</sup>、または H であり、

R<sup>7b</sup> および R<sup>7c</sup> がそれぞれ独立に ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ) アルキルであり、

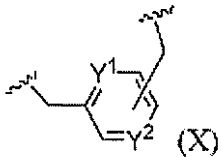
t が 1 または 2 であり、

Y<sub>c</sub> が式 ( X )

【 0 1 1 9 】

【 化 4 4 】

20



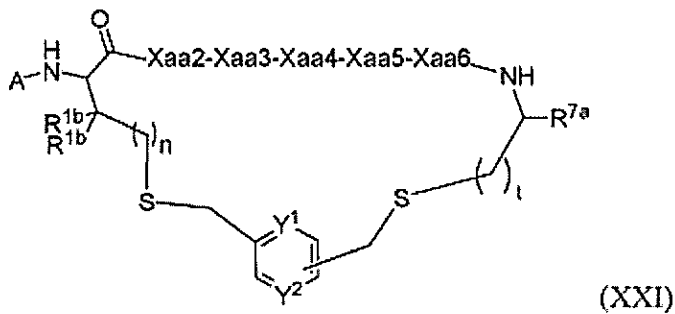
【 0 1 2 0 】

の構造であり、2つのチオエーテルリンケージの形成のもとに X a a 1 の S 原子と X a a 7 の S 原子とを連結し、それにより式 ( X X I )

【 0 1 2 1 】

【 化 4 5 】

30



40

【 0 1 2 2 】

の環状構造を形成し、

式 ( X ) の芳香族基の置換パターンがオルソ、メタ、またはパラ、好ましくはメタであり、

n = 0 または 1 であり、

t = 1 または 2 であり、

Y<sup>1</sup> が C - H であり、

Y<sup>2</sup> が C - R<sup>c1</sup> であり、

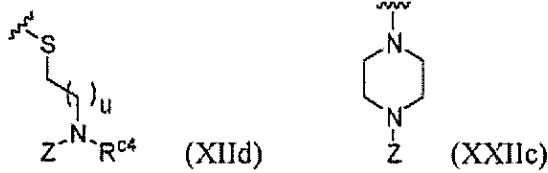
R<sup>c1</sup> が C H<sub>2</sub> - R<sup>c2</sup> または H であり、

50

R<sup>c2</sup> が式 (XIIId) または (XXIIc)

【0123】

【化46】



10

【0124】

の構造であり、

u = 1 であり、

R<sup>c4</sup> が H であり、

Z が必要に応じてリンカーを含むキレーターであり、

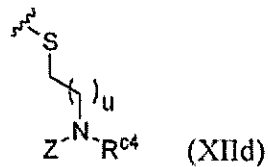
前記 N 末端修飾基 A がブロッキング基 Ab1 であり、前記ブロッキング基 Ab1 が R<sup>a1</sup> - NH - C(O) - であり、R<sup>a1</sup> が、OH、F、COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、および (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) 複素環からなる群からそれぞれ独立に選択される 2 つまでの置換基によって必要に応じて置換されている (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) アルキルであり、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) アルキルにおいて -CH<sub>2</sub>- 基の 1 つが必要に応じて -S- または -O- によって置き換えられている、化合物。

20

実施形態 60 . R<sup>c2</sup> が式 (XIIId)

【0125】

【化47】



30

【0126】

の構造であり、

u = 1 であり、

R<sup>c4</sup> が H であり、

Z が必要に応じてリンカーを含むキレーターである、実施形態 59 に記載の化合物。

実施形態 61 . Z がリンカーを欠くキレーターである、実施形態 60 に記載の化合物。

実施形態 62 . Z がリンカーを含む、実施形態 60 に記載の化合物。

40

実施形態 63 . 前記リンカーが前記キレーターを式 (XIIId) の構造の N 原子に共有結合で連結している、実施形態 62 に記載の化合物。

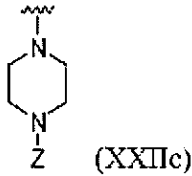
実施形態 64 . 前記リンカーが Ttds、O2Oc、および PEG6、好ましくは Ttds および O2Oc からなる群から選択される、実施形態 62 から 63 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 65 . R<sup>c2</sup> が式 (XXIIc)

【0127】

50

## 【化 4 8】



## 【 0 1 2 8】

の構造であり、

Zが必要に応じてリンカーを含むキレーターである、実施形態59に記載の化合物。

実施形態66. Zがリンカーを欠くキレーターである、実施形態65に記載の化合物。

実施形態67. Zがリンカーを含む、実施形態65に記載の化合物。

実施形態68. 前記リンカーが前記キレーターを式(XXIIc)の構造のN原子に共有結合で連結している、実施形態67に記載の化合物。

実施形態69. 前記リンカーがTtds、O2Oc、およびPEG6からなる群から選択され、好ましくは前記リンカーがTtdsおよびO2Ocからなる群から選択される、実施形態67から68のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態70.  $R^{c1}$ がHである、実施形態59に記載の化合物。

実施形態71.  $R^{a1}$ が、OH、F、COOH、( $C_3 \sim C_8$ )シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、および( $C_3 \sim C_8$ )複素環からなる群からそれぞれ独立に選択される2つまでの置換基によって必要に応じてそれぞれ独立に置換されている $C_3$ アルキル、 $C_4$ アルキル、または $C_5$ アルキルからなる群から選択され、( $C_1 \sim C_8$ )アルキルにおいて-CH<sub>2</sub>-基の1つが必要に応じて-S-または-O-によって置き換えられている、実施形態59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、および70のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態72.  $R^{a1}$ が $C_3$ アルキル、 $C_4$ アルキル、または $C_5$ アルキルからなる群から選択される、実施形態71に記載の化合物。

実施形態73.  $R^{a1}$ が $C_4$ アルキルである、実施形態71および72のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態74.  $R^{a1}$ がn-ブチルである、実施形態73に記載の化合物。

実施形態75. Xaa1がcys、hcy、およびpenからなる群から選択されるD-アミノ酸残基であるか、またはXaa1がCys、Hcy、およびPenからなる群から選択されるL-アミノ酸残基である、実施形態59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、および74のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態76. Xaa1がCysである、実施形態75に記載の化合物。

実施形態77. Xaa2がPro、Gly、NmG、およびそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、および76のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態78. Xaa2がProおよびNmGからなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態77に記載の化合物。

実施形態79. Xaa2がProのアミノ酸残基である、実施形態77および78のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態80. Xaa3がPro、Hyp、Tfp、Cfp、Dmp、Aze、およびPip、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、および79のいずれか一つに記載の化合物

10

20

30

40

50



。

実施形態 81 . X a a 3 が P r o のアミノ酸残基である、実施形態 80 に記載の化合物。

実施形態 82 . X a a 4 が T h r、H s e、A s n、G l n、および S e r、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、および 81 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 83 . X a a 4 が T h r である、実施形態 82 に記載の化合物。

実施形態 84 . X a a 5 が G l n および G l u、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、および 83 のいずれか一つに記載の化合物。

10

実施形態 85 . X a a 5 が G l n および G l u からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 84 に記載の化合物。

実施形態 86 . X a a 5 が G l n のアミノ酸残基である、実施形態 85 に記載の化合物。

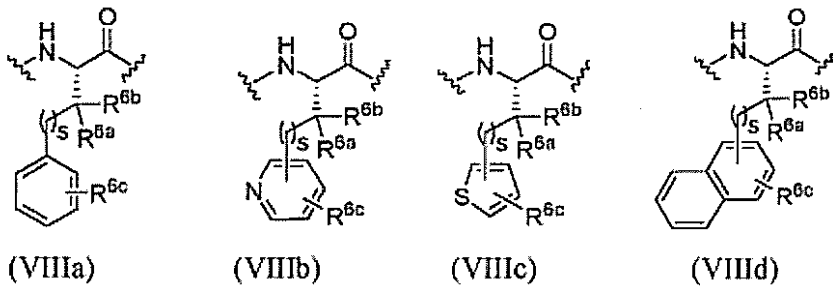
実施形態 87 . X a a 5 が G l u のアミノ酸残基である、実施形態 85 に記載の化合物。

実施形態 88 . X a a 6 が式 ( V I I I a )、( V I I I b )、( V I I I c )、および ( V I I I d )

【 0 1 2 9 】

【 化 4 9 】

20



30

【 0 1 3 0 】

のうちいずれか 1 つのアミノ酸残基であり、

R<sup>6a</sup> および R<sup>6b</sup> がそれぞれ独立に H、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、

R<sup>6c</sup> が 0 ~ 3 個の置換基を表し、それぞれの置換基がそれぞれ独立に C l、F、B r、N O<sub>2</sub>、N H<sub>2</sub>、C N、C F<sub>3</sub>、O H、O R<sup>6d</sup>、および C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルからなる群から選択され、

R<sup>6d</sup> がメチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、

s が 0 または 1 である、実施形態 59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、および 86 のいずれか一つに記載の化合物。

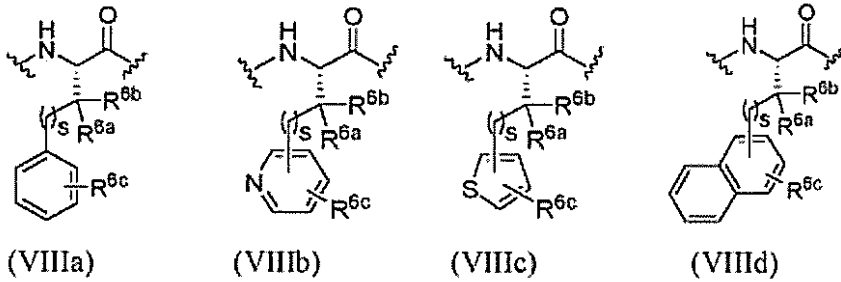
40

実施形態 89 . X a a 6 が式 ( V I I I a )、( V I I I b )、( V I I I c )、および ( V I I I d )

【 0 1 3 1 】

50

## 【化50】



10

## 【0132】

のうちいずれか1つのアミノ酸残基であり、

$R^{6a}$  および  $R^{6b}$  がそれぞれ H であり、

$R^{6c}$  が 0 ~ 2 個の置換基を表し、それぞれの置換基がそれぞれ独立に Cl、F、Br、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $OR^{6d}$ 、およびメチルからなる群から選択され、

$R^{6d}$  がメチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、  
s が 0 である、実施形態 88 に記載の化合物。

20

実施形態 90 .  $X_{aa6}$  が Phe、Ocf、Ppa、Thi、1Ni、Otf、および Mpa、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 88 から 89 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 91 .  $X_{aa6}$  が Phe のアミノ酸残基である、実施形態 90 に記載の化合物。

実施形態 92 .  $X_{aa7}$  が Cys、Cys-OH、Cys-NH<sub>2</sub>、Cysol、AET、Hcy、cys、cys-OH、cys-NH<sub>2</sub>、および hcy からなる群から選択されるアミノチオール残基である、実施形態 59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、および 81 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 93 .  $X_{aa7}$  が Cys、Cys-OH、Cys-NH<sub>2</sub>、Cysol、および AET からなる群から選択されるアミノチオール残基である、実施形態 92 に記載の化合物。

30

実施形態 94 .  $X_{aa7}$  が Cys、Cys-OH、または Cys-NH<sub>2</sub>、好ましくは Cys-OH のアミノチオール残基である、実施形態 93 に記載の化合物。

実施形態 95 .  $X_{aa1}$  が Cys のアミノ酸残基であり、

$X_{aa2}$  が Pro または Nmg のアミノ酸残基、好ましくは Pro のアミノ酸残基であり、

$X_{aa3}$  が Pro のアミノ酸残基であり、

$X_{aa4}$  が Thr のアミノ酸残基であり、

$X_{aa5}$  が Gln または Glu のアミノ酸残基、好ましくは Gln のアミノ酸残基であり

40

$X_{aa6}$  が Phe のアミノ酸残基であり、

$X_{aa7}$  が Cys のアミノ酸残基である、実施形態 59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、および 94 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 96 .  $X_{aa1}$  が Cys のアミノ酸残基であり、

$X_{aa2}$  が Pro のアミノ酸残基であり、

$X_{aa3}$  が Pro のアミノ酸残基であり、

$X_{aa4}$  が Thr のアミノ酸残基であり、

50

X a a 5 が G l n のアミノ酸残基であり、  
 X a a 6 が P h e のアミノ酸残基であり、  
 X a a 7 が C y s のアミノ酸残基である、実施形態 5 9、6 0、6 1、6 2、6 3、6 4、6 5、6 6、6 7、6 8、6 9、7 0、7 1、7 2、7 3、7 4、7 5、7 6、7 7、7 8、7 9、8 0、8 1、8 2、8 3、8 4、8 5、8 6、8 7、8 8、8 9、9 0、9 1、9 2、9 3、および 9 4 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 9 7 . X a a 1 が C y s のアミノ酸残基であり、

X a a 2 が P r o のアミノ酸残基であり、  
 X a a 3 が P r o のアミノ酸残基であり、  
 X a a 4 が T h r のアミノ酸残基であり、  
 X a a 5 が G l u のアミノ酸残基であり、  
 X a a 6 が P h e のアミノ酸残基であり、  
 X a a 7 が C y s のアミノ酸残基である、実施形態 5 9、6 0、6 1、6 2、6 3、6 4、6 5、6 6、6 7、6 8、6 9、7 0、7 1、7 2、7 3、7 4、7 5、7 6、7 7、7 8、7 9、8 0、8 1、8 2、8 3、8 4、8 5、8 6、8 7、8 8、8 9、9 0、9 1、9 2、9 3、および 9 4 のいずれか一つに記載の化合物。

10

実施形態 9 8 . X a a 1 が C y s のアミノ酸残基であり、

X a a 2 が N m g のアミノ酸残基であり、  
 X a a 3 が P r o のアミノ酸残基であり、  
 X a a 4 が T h r のアミノ酸残基であり、  
 X a a 5 が G l n のアミノ酸残基であり、  
 X a a 6 が P h e のアミノ酸残基であり、  
 X a a 7 が C y s のアミノ酸残基である、実施形態 5 9、6 0、6 1、6 2、6 3、6 4、6 5、6 6、6 7、6 8、6 9、7 0、7 1、7 2、7 3、7 4、7 5、7 6、7 7、7 8、7 9、8 0、8 1、8 2、8 3、8 4、8 5、8 6、8 7、8 8、8 9、9 0、9 1、9 2、9 3、および 9 4 のいずれか一つに記載の化合物。

20

実施形態 9 9 . アミノ酸またはペプチドが X a a 7 に結合しており、このペプチドのアミノ酸の大部分が荷電しているか極性であり、前記ペプチドの正味の電荷が - 2、- 1、0、+ 1、または + 2 である、実施形態 5 9、6 0、6 1、6 2、6 3、6 4、6 5、6 6、6 7、6 8、6 9、7 0、7 1、7 2、7 3、7 4、7 5、7 6、7 7、7 8、7 9、8 0、8 1、8 2、8 3、8 4、8 5、8 6、8 7、8 8、8 9、9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、および 9 8 のいずれか一つに記載の化合物。

30

実施形態 1 0 0 . アミノ酸が X a a 7 に結合している、実施形態 9 9 に記載の化合物。

実施形態 1 0 1 . X a a 7 に結合した前記アミノ酸が、A s p、a s p、B a l、G l y、G a b、S e r、N m g、B h f、L y s、A p e、T t d s、および B h k からなる群から選択される、実施形態 1 0 0 に記載の化合物。

実施形態 1 0 2 . X a a 7 に結合した前記アミノ酸が、B h k、A p e、および L y s からなる群から選択される、実施形態 1 0 1 に記載の化合物。

実施形態 1 0 3 . X a a 7 に結合した前記アミノ酸が B h k である、実施形態 1 0 2 に記載の化合物。

40

実施形態 1 0 4 . キレーター Z が、X a a 7 に結合した前記アミノ酸に共有結合している、実施形態 1 0 0、1 0 1、1 9 2、および 1 0 3 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 0 5 . R<sup>C1</sup> が H である、実施形態 1 0 4 に記載の化合物。

実施形態 1 0 6 . Z が、<sup>99m</sup>Tc (CO)<sub>3</sub>-キレーター類、C B - T E 2 A、C H X - A " - D T P A、D T P A、D A T A、D F O、H B E D、C r o w n、D O T A G A、D O T A M ( T C M C と称される)、F S C、H 4 o c t a p a、M a c r o p a、H E H A、H O P O、H y n i c、P C T A、P S C、N E T A、D O T A、N O D A - M P A A、N O D A G A、N O T P、N x S 4 - x ( N 4、N 2 S 2、N 3 S )、N O P O、N O T A、P y c u p、R E S C A、サルコファギン、T E T A、T H P、および T R A P からなる群から選択されるキレーターである、実施形態 5 9、6 0、6 1、6 2、

50

63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、および105のいずれか一つに記載の化合物。

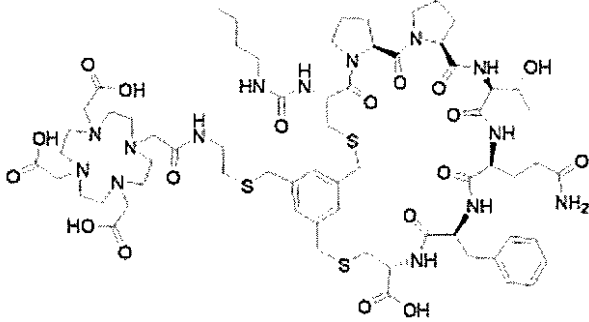
実施形態107. Zが、DOTAM、Macropa、PCTA、DOTA、N4Ac、NODAGA、NOPO、およびNOTAからなる群から選択されるキレーターである、実施形態106に記載の化合物。

実施形態108. 以下の式

【0133】

【化51】

10



20

【0134】

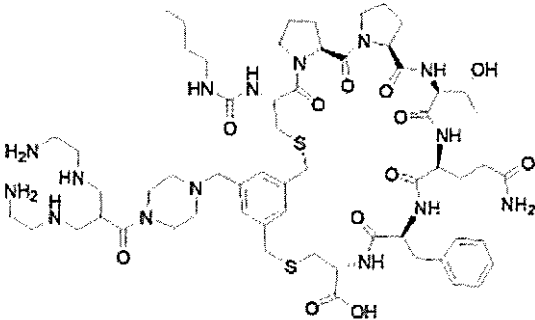
の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{DOTA} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-3940)、

以下の式

【0135】

【化52】

30



【0136】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{N4Ac} - \text{PP})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-4533)、

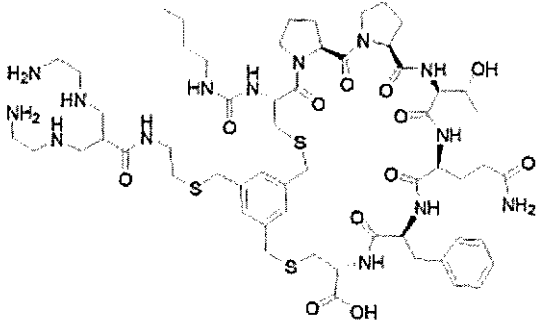
以下の式

【0137】

40

50

## 【化53】



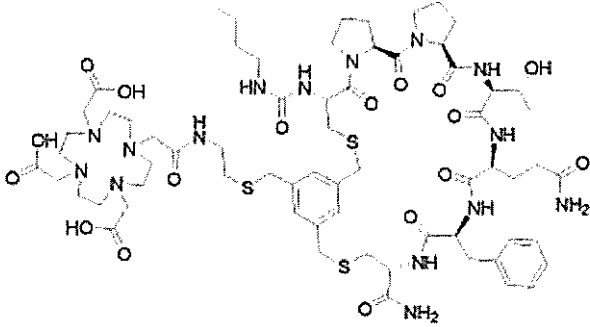
10

## 【0138】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{N4Ac} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-4534)、  
以下の式

## 【0139】

## 【化54】



20

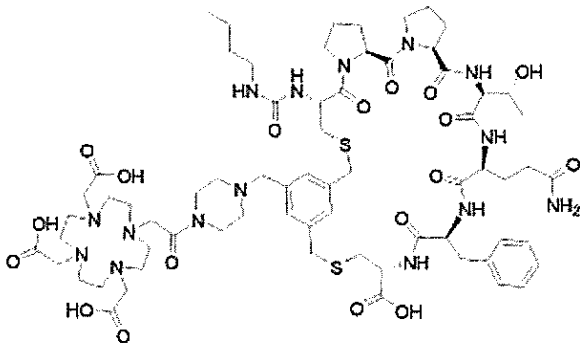
30

## 【0140】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{DOTA} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{NH}_2$  (3BP-4560)、  
以下の式

## 【0141】

## 【化55】



40

## 【0142】

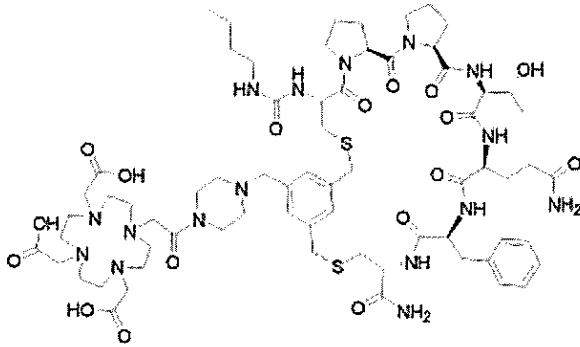
の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{DOTA} - \text{PP})) - \text{Pro} - \text{Pr}$

50

o - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3 B P - 4 5 6 4 ) 、  
以下の式

【 0 1 4 3 】

【 化 5 6 】



10

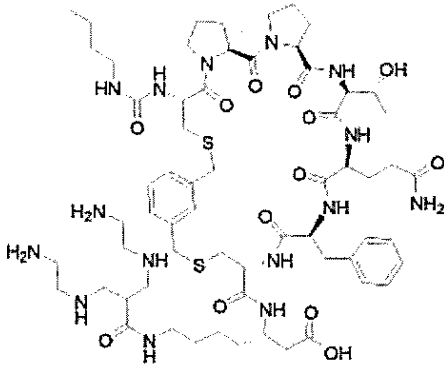
【 0 1 4 4 】

の化合物 n Bu - CAyl - [ Cys ( t Me Bn ( DOTA - PP ) ) - Pro - Pr  
o - Thr - Gln - Phe - Cys ] - NH<sub>2</sub> ( 3 B P - 4 5 6 5 ) 、

以下の式

【 0 1 4 5 】

【 化 5 7 】



30

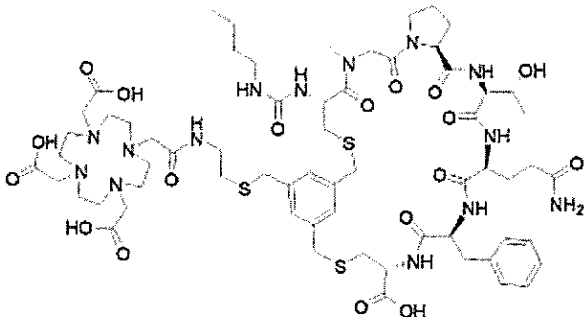
【 0 1 4 6 】

の化合物 n Bu - CAyl - [ Cys ( 3 Me Bn ) - Pro - Pro - Thr - Gln  
- Phe - Cys ] - Bhk ( N4 Ac ) - OH ( 3 B P - 4 5 8 9 ) 、

以下の式

【 0 1 4 7 】

【 化 5 8 】



40

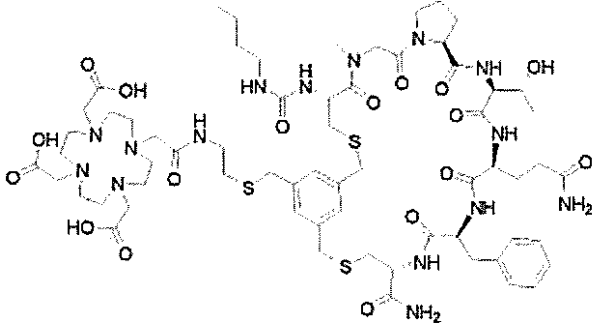
50

【0148】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{DOTA} - \text{AET})) - \text{Nm}g - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-4607)、および  
以下の式

【0149】

【化59】



10

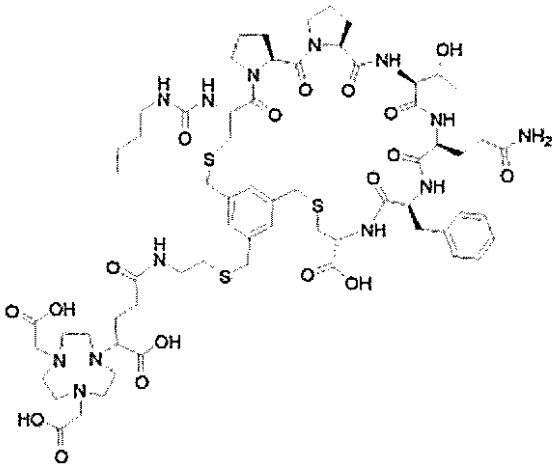
【0150】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{DOTA} - \text{AET})) - \text{Nm}g - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{NH}_2$  (3BP-4621)、  
以下の式

20

【0151】

【化60】



30

【0152】

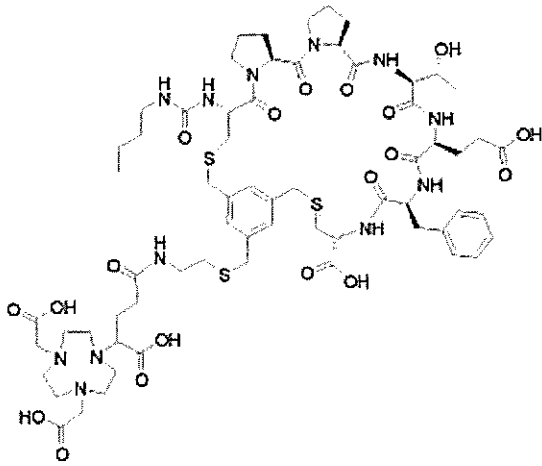
の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{NODAGA} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-4723)、  
以下の式

40

【0153】

50

## 【化 6 1】



10

## 【 0 1 5 4 】

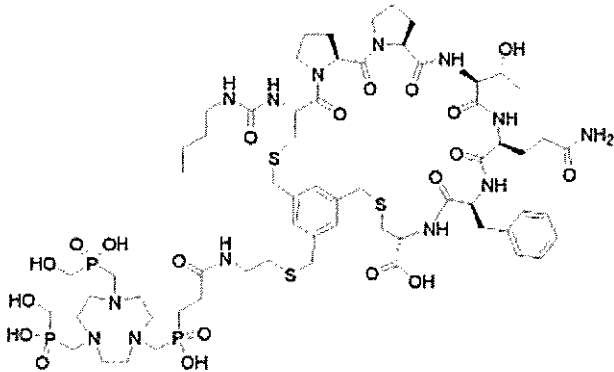
の化合物  $n\text{Bu-Cay1-[Cys(tMeBn(NODAGA-AET)) - Pro - Pro - Thr - Glu - Phe - Cys] - OH}$  (3BP-4724)、

20

以下の式

## 【 0 1 5 5 】

## 【化 6 2】



30

## 【 0 1 5 6 】

の化合物  $n\text{Bu-Cay1-[Cys(tMeBn(NOPO-AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH}$  (3BP-4768)、

40

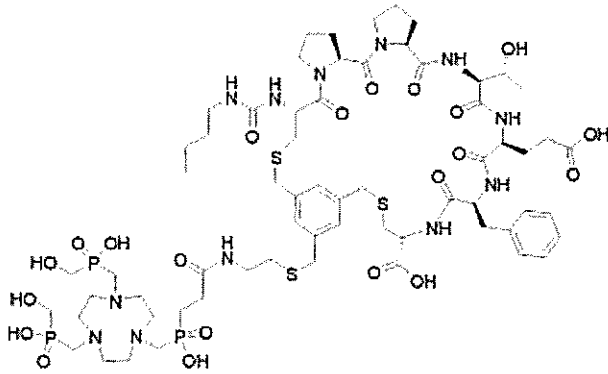
以下の式

## 【 0 1 5 7 】

50



## 【化 6 3】



10

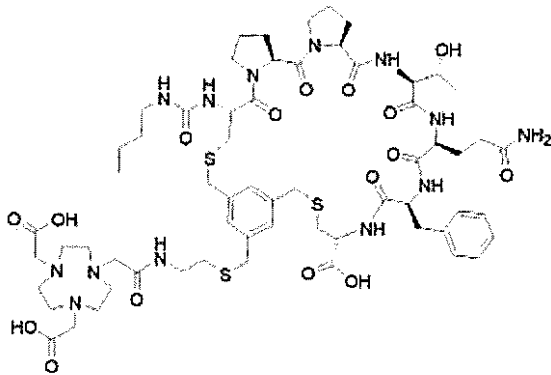
## 【0158】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{NOPO} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Glu} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-4778)、および以下の式

## 【0159】

## 【化 6 4】

20



30

## 【0160】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{NOTA} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-5210)

からなる群から選択される、実施形態 59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、および 107 のいずれか一つに記載の化合物。

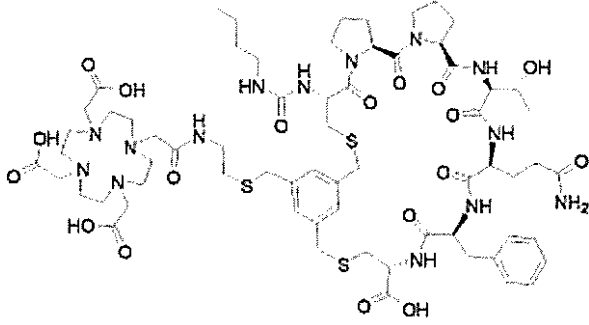
40

実施形態 109 . 以下の式

## 【0161】

50

【化65】



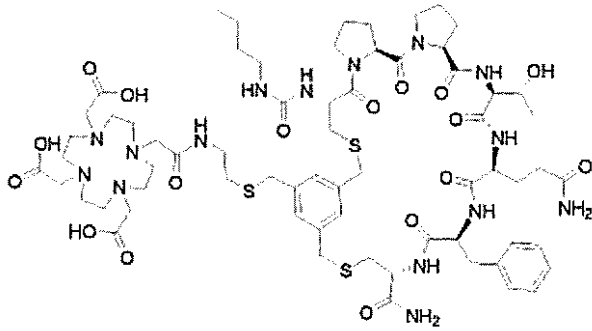
10

【0162】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{DOTA} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-3940)、  
以下の式

【0163】

【化66】



20

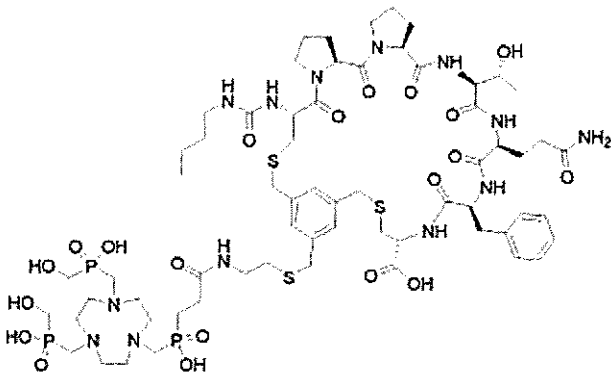
30

【0164】

の化合物  $n\text{Bu} - \text{CAyl} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{DOTA} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{NH}_2$  (3BP-4560)、および  
以下の式

【0165】

【化67】



40

【0166】

50

の化合物  $nBu-Cayl-[Cys(tMeBn(NOPO-AET))]-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-OH(3BP-4768)$

からなる群から選択される、実施形態108に記載の化合物。

実施形態110. 前記キレーターが核種を含み、好ましくは前記核種が前記キレーターに配位結合している、実施形態59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、および109のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態111. 前記核種が診断的に活性化核種または治療的に活性化核種である、実施形態110に記載の化合物。

実施形態112. 前記診断的に活性化核種が診断的に活性化放射性核種である、実施形態111に記載の化合物。

実施形態113. 前記診断的に活性化放射性核種が $^{18}F$ 、 $^{43}Sc$ 、 $^{44}Sc$ 、 $^{51}Mn$ 、 $^{52}Mn$ 、 $^{64}Cu$ 、 $^{67}Ga$ 、 $^{68}Ga$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{77}Br$ 、 $^{86}Y$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{94m}Tc$ 、 $^{99m}Tc$ 、 $^{111}In$ 、 $^{123}I$ 、 $^{124}I$ 、 $^{125}I$ 、 $^{152}Tb$ 、 $^{155}Tb$ 、 $^{177}Lu$ 、 $^{201}Tl$ 、および $^{203}Pb$ からなる群から選択される、実施形態112に記載の化合物。

実施形態114. 前記診断的に活性化放射性核種が $^{18}F$ 、 $^{68}Ga$ 、 $^{99m}Tc$ 、 $^{111}In$ 、および $^{203}Pb$ からなる群から選択される、実施形態113に記載の化合物。

実施形態115. 前記治療的に活性化核種が治療的に活性化放射性核種である、実施形態111に記載の化合物。

実施形態116. 前記治療的に活性化放射性核種が $^{47}Sc$ 、 $^{67}Cu$ 、 $^{89}Sr$ 、 $^{90}Y$ 、 $^{131}I$ 、 $^{111}In$ 、 $^{153}Sm$ 、 $^{149}Tb$ 、 $^{161}Tb$ 、 $^{177}Lu$ 、 $^{186}Re$ 、 $^{188}Re$ 、 $^{211}At$ 、 $^{212}Pb$ 、 $^{213}Bi$ 、 $^{223}Ra$ 、 $^{224}Ra$ 、 $^{225}Ac$ 、 $^{226}Th$ 、および $^{227}Th$ からなる群から選択される、実施形態115に記載の化合物。

実施形態117. 前記治療的に活性化放射性核種が $^{90}Y$ 、 $^{177}Lu$ 、 $^{212}Pb$ 、および $^{225}Ac$ である、実施形態116に記載の化合物。

実施形態118. 式(I)

【0167】

【化68】



(I)

【0168】

の環状ペプチド

およびXaa1に結合したN末端修飾基Aを含む化合物であって、

前記ペプチド配列がN末端からC末端へ方向に左から右に描かれ、

Xaa1が式(II)

【0169】

10

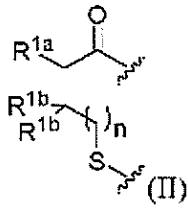
20

30

40

50

## 【化69】



10

## 【0170】

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>1a</sup>が -NH- であり、

R<sup>1b</sup>が H または CH<sub>3</sub> であり、

n = 0 または 1 であり、

前記 N 末端修飾基 A が X a a 1 の窒素原子に共有結合しており、

X a a 1 のカルボニル基が X a a 2 の窒素に共有結合しており、

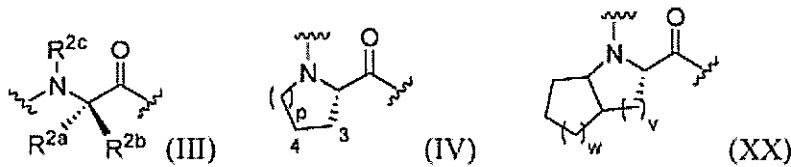
X a a 1 の硫黄原子がチオエーテルとして Y c に共有結合しており、

X a a 2 が式 (III)、(IV)、または (XX)

## 【0171】

20

## 【化70】



## 【0172】

30

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup> がそれぞれ独立に (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>) アルキルおよび H からなる群から選択され、前記 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>) アルキルが OH、NH<sub>2</sub>、ハロゲン、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>7</sub>) シクロアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよく、

p = 0、1、または 2 であり、

v = 1 または 2 であり、

w = 1、2、または 3 であり、

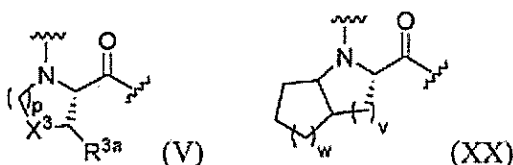
式 (IV) のアミノ酸が、指示された環の位置 3 および 4 においてメチル、OH、NH<sub>2</sub>、および F からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

40

X a a 3 が式 (V) または (XX)

## 【0173】

## 【化71】



50

## 【0174】

のアミノ酸の残基であり、

$X^3$  が  $CH_2$ 、 $CF_2$ 、 $CH-R^{3b}$ 、 $S$ 、 $O$ 、および  $NH$  からなる群から選択され、

$p = 1$  または  $2$  であり、

$v = 1$  または  $2$  であり、

$w = 1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり、

$R^{3a}$  が  $H$ 、メチル、 $OH$ 、 $NH_2$ 、または  $F$  であり、

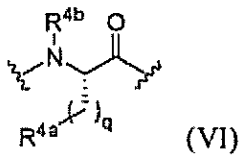
$R^{3b}$  がメチル、 $OH$ 、 $NH_2$ 、または  $F$  であり、

$X^{aa4}$  が式 (VI)

## 【0175】

10

## 【化72】



(VI)

## 【0176】

20

のアミノ酸の残基であり、

$R^{4a}$  が  $H$ 、 $OH$ 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $X^4$ 、および  $-NH-CO-X^4$  からなる群から選択され、 $X^4$  が ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_5 \sim C_6$ ) アリール、および ( $C_5 \sim C_6$ ) ヘテロアリールからなる群から選択され、 $X^4$  がメチル、 $CONH_2$ 、ハロゲン、 $NH_2$ 、および  $OH$  からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

$q = 1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり、前記 1 つ、2 つ、または 3 つの  $CH_2$ -基の 1 つまたは 2 つの水素が必要に応じてそれぞれ個別にメチル、エチル、( $C_5 \sim C_6$ ) アリール、または ( $C_5 \sim C_6$ ) ヘテロアリールによって置換されており、

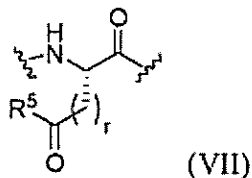
$R^{4b}$  がメチルまたは  $H$  であり、

30

$X^{aa5}$  が構造 (VII)

## 【0177】

## 【化73】



(VII)

40

## 【0178】

のアミノ酸の残基であり、

$R^5$  が  $OH$  および  $NH_2$  の群から選択され、

$r = 1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり、

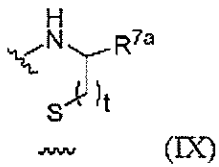
$X^{aa6}$  が芳香族 L-アミノ酸およびヘテロ芳香族 L-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸であり、

$X^{aa7}$  が式 (IX)

## 【0179】

50

## 【化 7 4】



## 【0180】

10

のアミノチオールまたはアミノ酸の残基であり、

$R^{7a}$  が  $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CO)-NH$   
 $-R^{7b}$ 、 $-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}$ 、または H であり、

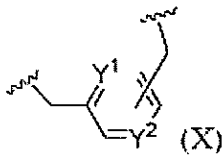
$R^{7b}$  および  $R^{7c}$  がそれぞれ独立に ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルであり、

$t$  が 1 または 2 であり、

$Y^c$  が式 (X)

## 【0181】

## 【化 7 5】



20

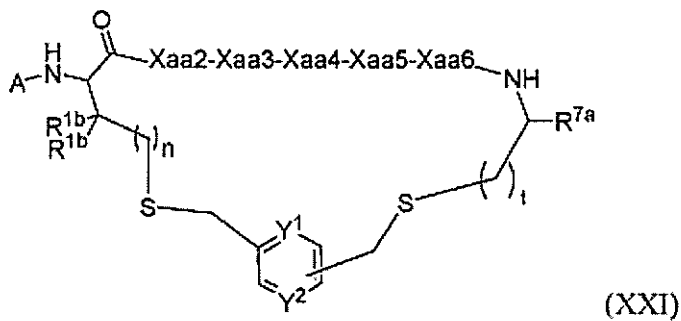
## 【0182】

の構造であり、2つのチオエーテルリンケージの形成のもとに Xaa1 の S 原子と Xaa7 の S 原子とを連結し、それにより式 (XXI)

## 【0183】

30

## 【化 7 6】



40

## 【0184】

の環状構造を形成し、

式 (X) の芳香族基の置換パターンがメタであり、

$n = 0$  または 1 であり、

$t = 1$  または 2 であり、

$Y^1$  が C-H または N であり、

$Y^2$  が C- $R^{c1}$  であり、

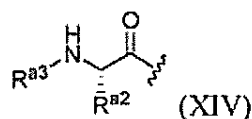
$R^{c1}$  が H であり、

50

前記 N 末端修飾基 A がアミノ酸 A a a であり、  
前記アミノ酸 A a a が構造 (XIV)

【0185】

【化77】



10

【0186】

の L - アミノ酸残基であり、

R<sup>a2</sup> が (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルおよび修飾された (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルからなる群から選択され、修飾された (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルにおいて1つの -CH<sub>2</sub>-基が -S- または -O- によって置き換えられており、

前記アミノ酸 A a a がリンカーに共有結合しており、前記リンカーがキレーター Z に共有結合しており、前記リンカーが (a) 第1のリンカーまたは (b) 第1のリンカーおよび第2のリンカーからなり、

前記リンカーが前記第1のリンカーからなっている場合には、前記第1のリンカーが前記キレーターおよび前記アミノ酸 A a a に共有結合しており、

20

前記第1のリンカーが第1のリンカーおよび第2のリンカーからなっている場合には、前記第1のリンカーが前記アミノ酸 A a a および前記第2のリンカーに共有結合し、前記第2のリンカーが前記キレーターに共有結合しており、

前記第1のリンカーが T t d s および P E G 6 からなる群から選択され、好ましくは前記第1のリンカーが T t d s であり、

前記第2のリンカーが P P A c および P E G 6 からなる群から選択され、好ましくは前記第2のリンカーが P P A c である、化合物。

実施形態 119 . R<sup>a2</sup> が C<sub>4</sub> アルキルである、実施形態 118 に記載の化合物。

実施形態 120 . 前記アミノ酸 A a a が N l e の残基である、実施形態 118 および 119 に記載の化合物。

30

実施形態 121 . Y<sup>1</sup> が C - H である、実施形態 118、119、および 120 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 122 . Y<sup>1</sup> が N である、実施形態 118、119、および 120 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 123 . 前記リンカーが第1のリンカーからなり、前記第1のリンカーが T t d s および P E G 6 からなる群から選択される、実施形態 118、119、120、121、および 122 のいずれか一つ、好ましくは実施形態 120 から 122 のいずれか一項に記載の化合物。

実施形態 124 . 前記第1のリンカーが T t d s であり、好ましくは前記アミノ酸 A a a が N l e の残基である、実施形態 123 に記載の化合物。

40

実施形態 125 . 前記第1のリンカーが P E G 6 であり、好ましくは前記アミノ酸 A a a が N l e の残基である、実施形態 123 に記載の化合物。

実施形態 126 . 前記リンカーが第1のリンカーおよび第2のリンカーからなり、前記第1のリンカーが T t d s および P E G 6 からなる群から選択され、前記第2のリンカーが P P A c および P E G 6 からなる群から選択され、好ましくは P P A c である、実施形態 118、119、120、121、および 122 のいずれか一つ、好ましくは実施形態 120、121、および 122 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 127 . 前記第1のリンカーが T t d s であり、前記第2のリンカーが P P A c であり、好ましくは前記アミノ酸 A a a が N l e の残基である、実施形態 126 に記載の化合物。

50

実施形態 128 . 前記第 1 のリンカーが T t d s であり、前記第 2 のリンカーが P E G 6 であり、好ましくは前記アミノ酸 A a a が N l e の残基である、実施形態 126 に記載の化合物。

実施形態 129 . X a a 1 が c y s 、 h c y 、 および p e n からなる群から選択される D - アミノ酸残基であるか、または X a a 1 が C y s 、 H c y 、 および P e n からなる群から選択される L - アミノ酸残基である、実施形態 118 、 119 、 120 、 121 、 122 、 123 、 124 、 125 、 126 、 127 、 および 128 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 130 . X a a 1 が C y s である、実施形態 129 に記載の化合物。

実施形態 131 . X a a 2 が P r o 、 G l y 、 N m g 、 およびそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 118 、 119 、 120 、 121 、 122 、 123 、 124 、 125 、 126 、 127 、 128 、 129 、 および 130 のいずれか一つに記載の化合物。

10

実施形態 132 . X a a 2 が P r o および N m g からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 131 に記載の化合物。

実施形態 133 . X a a 2 が P r o のアミノ酸残基である、実施形態 131 および 132 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 134 . X a a 3 が P r o 、 H y p 、 T f p 、 C f p 、 D m p 、 A z e 、 および P i p 、 ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 118 、 119 、 120 、 121 、 122 、 123 、 124 、 125 、 126 、 127 、 128 、 129 、 130 、 131 、 132 、 および 133 のいずれか一つに記載の化合物。

20

実施形態 135 . X a a 3 が P r o のアミノ酸残基である、実施形態 134 に記載の化合物。

実施形態 136 . X a a 4 が T h r 、 H s e 、 A s n 、 G l n 、 および S e r 、 ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 118 、 119 、 120 、 121 、 122 、 123 、 124 、 125 、 126 、 127 、 128 、 129 、 130 、 131 、 132 、 133 、 134 、 および 135 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 137 . X a a 4 が T h r である、実施形態 136 に記載の化合物。

30

実施形態 138 . X a a 5 が G l n および G l u 、 ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 118 、 119 、 120 、 121 、 122 、 123 、 124 、 125 、 126 、 127 、 128 、 129 、 130 、 131 、 132 、 133 、 134 、 135 、 136 、 および 137 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 139 . X a a 5 が G l n および G l u からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 138 に記載の化合物。

実施形態 140 . X a a 5 が G l n のアミノ酸残基である、実施形態 139 に記載の化合物。

実施形態 141 . X a a 5 が G l u のアミノ酸残基である、実施形態 140 に記載の化合物。

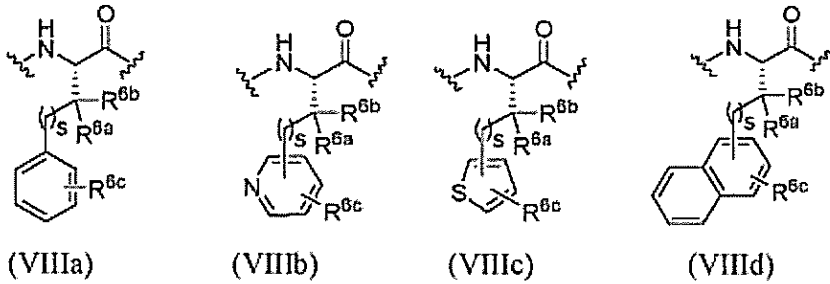
40

実施形態 142 . X a a 6 が式 ( V I I I a ) 、 ( V I I I b ) 、 ( V I I I c ) 、 および ( V I I I d )

【 0 1 8 7 】



## 【化 7 8】



10

## 【0188】

のうちいずれか1つのアミノ酸残基であり、

$R^{6a}$  および  $R^{6b}$  がそれぞれ独立に H、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、

$R^{6c}$  が 0 ~ 3 個の置換基を表し、それぞれの置換基がそれぞれ独立に Cl、F、Br、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、CN、 $CF_3$ 、OH、 $OR^{6d}$ 、および  $C_1 \sim C_4$  アルキルからなる群から選択され、

$R^{6d}$  がメチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、

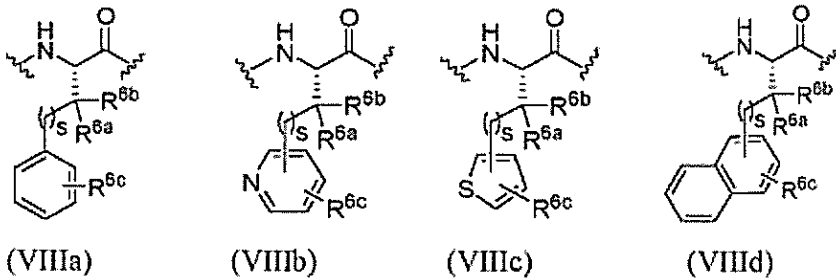
$s$  が 0 または 1 である、実施形態 118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、および 141 のいずれか一つに記載の化合物。

20

実施形態 143 .  $X_{aa6}$  が式 (VII Ia)、(VII Ib)、(VII Ic)、および (VII Id)

## 【0189】

## 【化 7 9】



30

## 【0190】

のうちいずれか1つのアミノ酸残基であり、

$R^{6a}$  および  $R^{6b}$  がそれぞれ H であり、

$R^{6c}$  が 0 ~ 2 個の置換基を表し、それぞれの置換基がそれぞれ独立に Cl、F、Br、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、CN、 $CF_3$ 、OH、 $OR^{6d}$ 、およびメチルからなる群から選択され、

40

$R^{6d}$  がメチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、

$s$  が 0 である、実施形態 142 に記載の化合物。

実施形態 144 .  $X_{aa6}$  が Phe、Ocf、Ppa、Thi、1Ni、Otf、および Mpa、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 142 から 143 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 145 .  $X_{aa6}$  が Phe のアミノ酸残基である、実施形態 144 に記載の化合物。

50

実施形態 146 . X a a 7 が C y s、C y s - O H、C y s - N H<sub>2</sub>、C y s o l、A E T、H c y、c y s、c y s - O H、c y s - N H<sub>2</sub>、および h c y からなる群から選択されるアミノチオール残基である、実施形態 118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、および 145 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 147 . X a a 7 が C y s、C y s - O H、C y s - N H<sub>2</sub>、C y s o l、および A E T からなる群から選択されるアミノチオール残基である、実施形態 146 に記載の化合物。

実施形態 148 . X a a 7 が C y s、C y s - O H、または C y s - N H<sub>2</sub>、好ましくは C y s - O H のアミノチオール残基である、実施形態 147 に記載の化合物。 10

実施形態 149 . X a a 1 が C y s のアミノ酸残基であり、  
X a a 2 が P r o または N m g のアミノ酸残基、好ましくは P r o のアミノ酸残基であり、  
X a a 3 が P r o のアミノ酸残基であり、  
X a a 4 が T h r のアミノ酸残基であり、  
X a a 5 が G l n または G l u のアミノ酸残基、好ましくは G l n のアミノ酸残基であり、

X a a 6 が P h e のアミノ酸残基であり、  
X a a 7 が C y s のアミノ酸残基である、実施形態 118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、および 148 のいずれか一つに記載の化合物。 20

実施形態 150 . X a a 1 が C y s のアミノ酸残基であり、  
X a a 2 が P r o のアミノ酸残基であり、  
X a a 3 が P r o のアミノ酸残基であり、  
X a a 4 が T h r のアミノ酸残基であり、  
X a a 5 が G l n のアミノ酸残基であり、  
X a a 6 が P h e のアミノ酸残基であり、  
X a a 7 が C y s のアミノ酸残基である、実施形態 118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、および 148 のいずれか一つに記載の化合物。 30

実施形態 151 . X a a 1 が C y s のアミノ酸残基であり、  
X a a 2 が P r o のアミノ酸残基であり、  
X a a 3 が P r o のアミノ酸残基であり、  
X a a 4 が T h r のアミノ酸残基であり、  
X a a 5 が G l u のアミノ酸残基であり、  
X a a 6 が P h e のアミノ酸残基であり、  
X a a 7 が C y s のアミノ酸残基である、実施形態 118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、および 148 のいずれか一つに記載の化合物。 40

実施形態 152 . X a a 1 が C y s のアミノ酸残基であり、  
X a a 2 が N m g のアミノ酸残基であり、  
X a a 3 が P r o のアミノ酸残基であり、  
X a a 4 が T h r のアミノ酸残基であり、 50

X a a 5 が G l n のアミノ酸残基であり、  
 X a a 6 が P h e のアミノ酸残基であり、  
 X a a 7 が C y s のアミノ酸残基である、実施形態 1 1 8、1 1 9、1 2 0、1 2 1、1  
 2 2、1 2 3、1 2 4、1 2 5、1 2 6、1 2 7、1 2 8、1 2 9、1 3 0、1 3 1、1  
 3 2、1 3 3、1 3 4、1 3 5、1 3 6、1 3 7、1 3 8、1 3 9、1 4 0、1 4 1、1  
 4 2、1 4 3、1 4 4、1 4 5、1 4 6、1 4 7、および 1 4 8 のいずれか一つに記載の  
 化合物。

実施形態 1 5 3 . アミノ酸またはペプチドが X a a 7 に結合しており、このペプチドの  
 アミノ酸の大部分が荷電しているか極性であり、前記ペプチドの正味の電荷が - 2、- 1  
 、0、+ 1、または + 2 である、実施形態 1 1 8、1 1 9、1 2 0、1 2 1、1 2 2、1  
 2 3、1 2 4、1 2 5、1 2 6、1 2 7、1 2 8、1 2 9、1 3 0、1 3 1、1 3 2、1  
 3 3、1 3 4、1 3 5、1 3 6、1 3 7、1 3 8、1 3 9、1 4 0、1 4 1、1 4 2、1  
 4 3、1 4 4、1 4 5、1 4 6、1 4 7、1 4 8、1 4 9、1 5 0、1 5 1、および 1 5  
 2 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 5 4 . アミノ酸が X a a 7 に結合している、実施形態 1 5 3 に記載の化合物。

実施形態 1 5 5 . X a a 7 に結合した前記アミノ酸が、A s p、a s p、B a l、G l  
 y、G a b、S e r、N m g、B h f、L y s、A p e、T t d s、および B h k からな  
 る群から選択される、実施形態 1 5 4 に記載の化合物。

実施形態 1 5 6 . X a a 7 に結合した前記アミノ酸が B a l または A s p である、実施  
 形態 1 5 5 に記載の化合物。

実施形態 1 5 7 . Z が、<sup>9 9</sup> m T c ( C O )<sub>3</sub> - キレート剤類、C B - T E 2 A、C H  
 X - A " - D T P A、D T P A、D A T A、D F O、H B E D、C r o w n、D O T A G  
 A、D O T A M ( T C M C と称される )、F S C、H 4 o c t a p a、M a c r o p a  
 、H E H A、H O P O、H y n i c、P C T A、P S C、N E T A、D O T A、N O D A  
 - M P A A、N O D A G A、N O T P、N<sub>x</sub> S<sub>4</sub> - x ( N<sub>4</sub>、N<sub>2</sub> S<sub>2</sub>、N<sub>3</sub> S )、N O P  
 O、N O T A、P y c u p、R E S C A、サルコファギン、T E T A、T H P、および T  
 R A P からなる群から選択されるキレート剤である、実施形態 1 1 8、1 1 9、1 2 0、  
 1 2 1、1 2 2、1 2 3、1 2 4、1 2 5、1 2 6、1 2 7、1 2 8、1 2 9、1 3 0、  
 1 3 1、1 3 2、1 3 3、1 3 4、1 3 5、1 3 6、1 3 7、1 3 8、1 3 9、1 4 0、  
 1 4 1、1 4 2、1 4 3、1 4 4、1 4 5、1 4 6、1 4 7、1 4 8、1 4 9、1 5 0、  
 1 5 1、1 5 2、1 5 3、1 5 4、1 5 5、1 5 6 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 5 8 . Z が、D O T A M、M a c r o p a、P C T A、D O T A、N 4 A c  
 、N O D A G A、N O P O、および N O T A からなる群から選択されるキレート剤である  
 、実施形態 1 5 7 に記載の化合物。

実施形態 1 5 9 . 以下の式

【 0 1 9 1 】

10

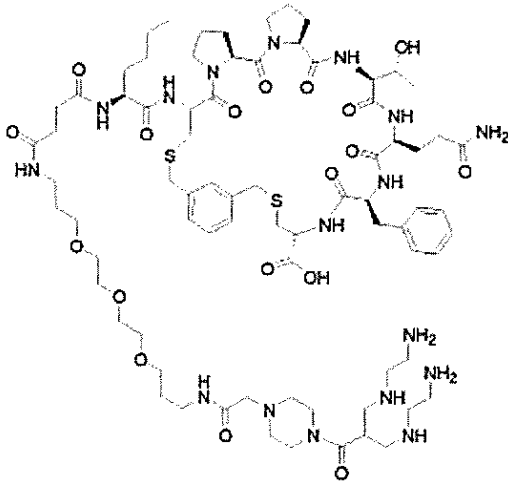
20

30

40

50

【化 8 0】



10

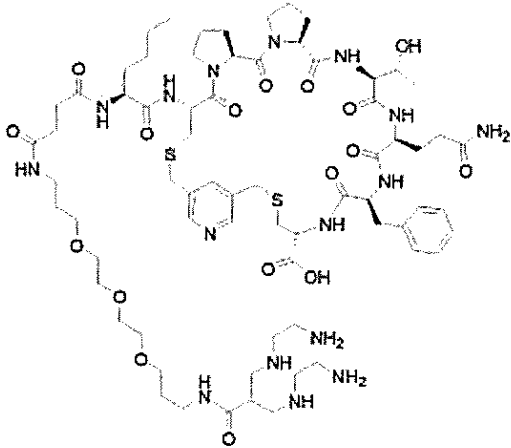
【 0 1 9 2】

の化合物 N 4 A c - P P A c - T t d s - N l e - [ C y s ( 3 M e B n ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - O H ( 3 B P - 4 5 4 1 ) 、  
以下の式

20

【 0 1 9 3】

【化 8 1】



30

【 0 1 9 4】

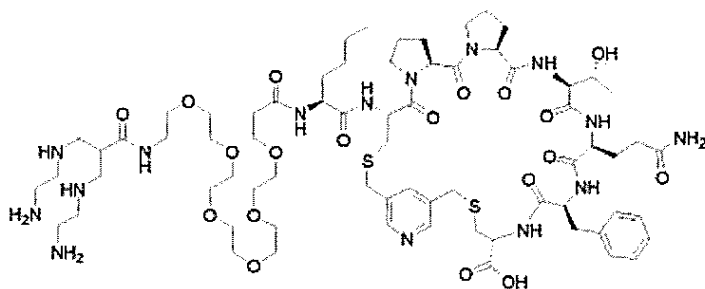
の化合物 N 4 A c - T t d s - N l e - [ C y s ( 3 L u t ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - O H ( 3 B P - 4 5 4 9 ) 、  
以下の式

40

【 0 1 9 5】

50

【化 8 2】



10

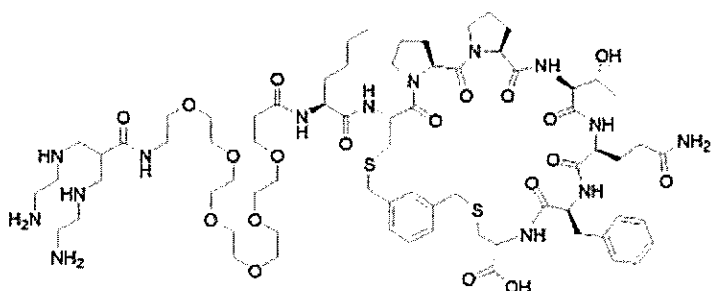
【 0 1 9 6 】

の化合物 N 4 A c - P E G 6 - N l e - [ C y s ( 3 L u t ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - O H ( 3 B P - 4 5 5 0 ) 、

以下の式

【 0 1 9 7 】

【化 8 3】



20

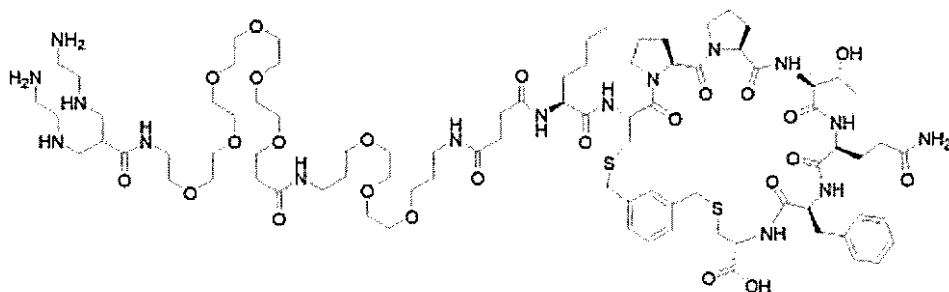
【 0 1 9 8 】

の化合物 N 4 A c - P E G 6 - N l e - [ C y s ( 3 M e B n ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - O H ( 3 B P - 4 5 5 1 ) 、

以下の式

【 0 1 9 9 】

【化 8 4】



40

【 0 2 0 0 】

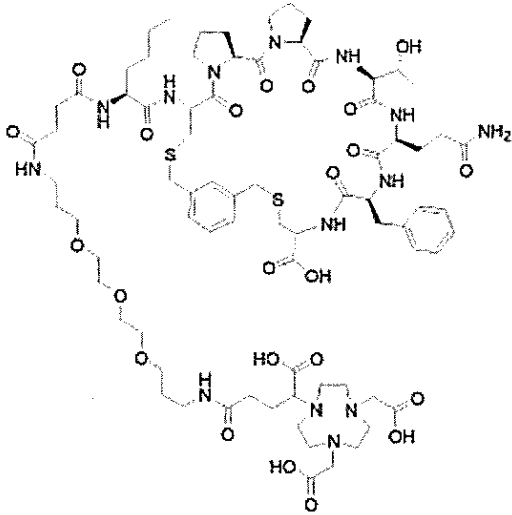
の化合物 N 4 A c - P E G 6 - T t d s - N l e - [ C y s ( 3 M e B n ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - O H ( 3 B P - 4 5 5 2 ) 、

以下の式

【 0 2 0 1 】

50

【化 8 5】



10

【 0 2 0 2】

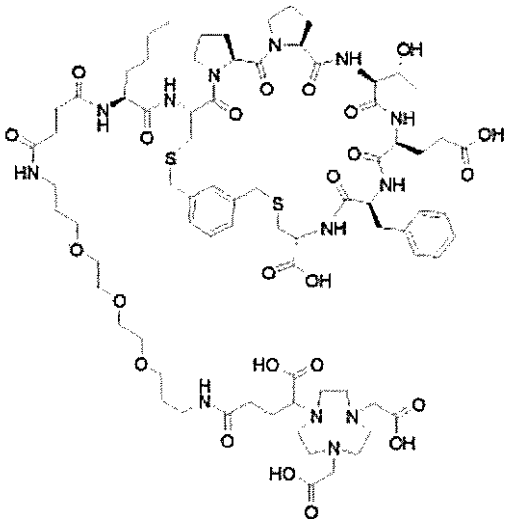
の化合物 NODAGA - Ttds - Nle - [ Cys ( 3MeBn ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 4713 )、

20

以下の式

【 0 2 0 3】

【化 8 6】



30

40

【 0 2 0 4】

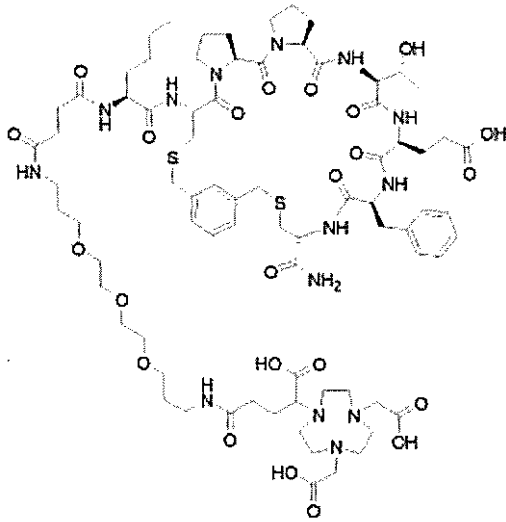
の化合物 NODAGA - Ttds - Nle - [ Cys ( 3MeBn ) - Pro - Pro - Thr - Glu - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 4714 )、

以下の式

【 0 2 0 5】

50

【化 8 7】



10

【 0 2 0 6】

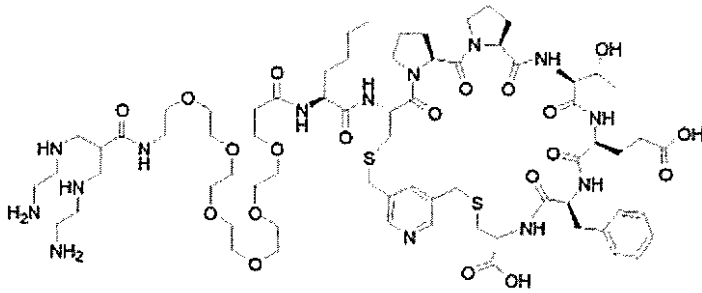
の化合物 NODAGA - Ttds - Nle - [ Cys ( 3MeBn ) - Pro - Pro - Thr - Glu - Phe - Cys ] - NH<sub>2</sub> ( 3BP - 4743 )、

20

以下の式

【 0 2 0 7】

【化 8 8】



30

【 0 2 0 8】

の化合物 N4Ac - PEG6 - Nle - [ Cys ( 3Lut ) - Pro - Pro - Thr - Glu - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 4773 )、

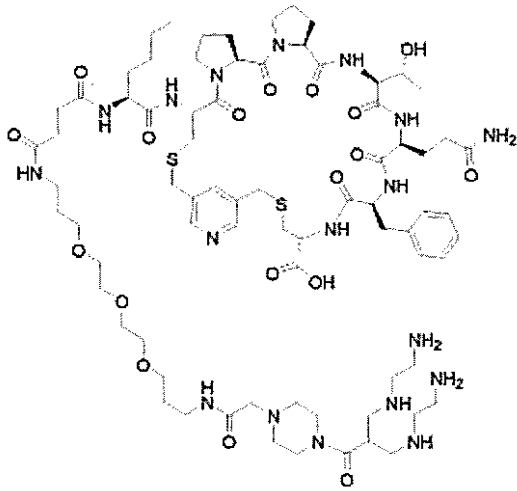
以下の式

【 0 2 0 9】

40

50

【化 8 9】



10

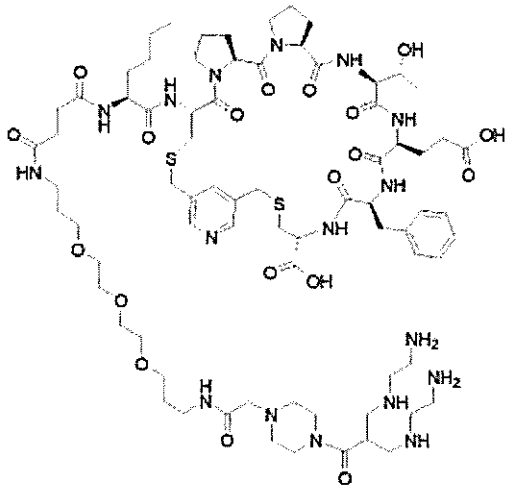
【 0 2 1 0】

の化合物 N 4 A c - P P A c - T t d s - N l e - [ C y s ( 3 L u t ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - O H ( 3 B P - 4 7 7 4 ) 、

以下の式

【 0 2 1 1】

【化 9 0】



30

40

【 0 2 1 2】

の化合物 N 4 A c - P P A c - T t d s - N l e - [ C y s ( 3 L u t ) - P r o - P r o - T h r - G l u - P h e - C y s ] - O H ( 3 B P - 4 7 7 5 ) 、

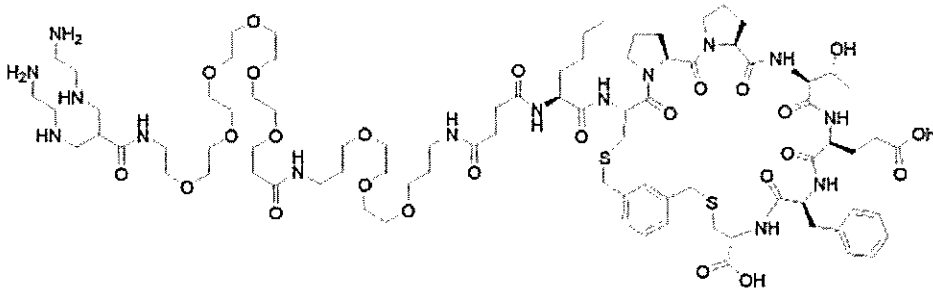
以下の式

【 0 2 1 3】

50



## 【化 9 1】



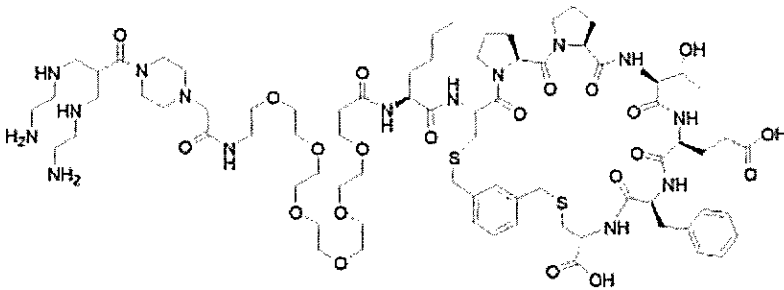
10

## 【 0 2 1 4】

の化合物 N 4 A c - P E G 6 - T t d s - N l e - [ C y s ( 3 M e B n ) - P r o - P r o - T h r - G l u - P h e - C y s ] - O H ( 3 B P - 4 7 8 0 ) 、  
以下の式

## 【 0 2 1 5】

## 【化 9 2】



20

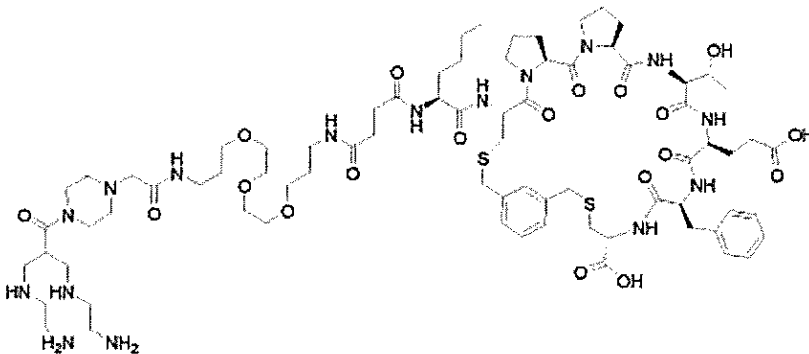
30

## 【 0 2 1 6】

の化合物 N 4 A c - P P A c - P E G 6 - N l e - [ C y s ( 3 M e B n ) - P r o - P r o - T h r - G l u - P h e - C y s ] - O H ( 3 B P - 4 7 8 1 ) 、  
以下の式

## 【 0 2 1 7】

## 【化 9 3】



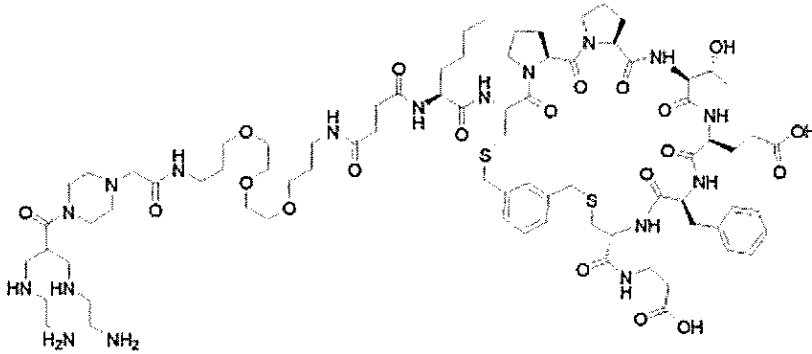
40

## 【 0 2 1 8】

の化合物 N 4 A c - P P A c - T t d s - N l e - [ C y s ( 3 M e B n ) - P r o - P r o - T h r - G l u - P h e - C y s ] - O H ( 3 B P - 4 7 8 2 ) 、

50

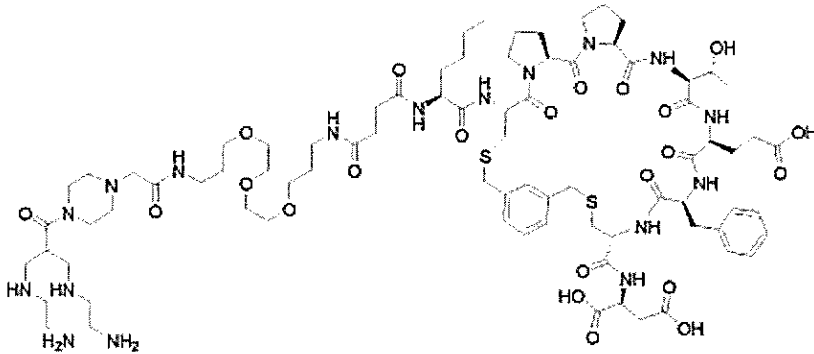
ro - Thr - Glu - Phe - Cys ] - OH ( 3 B P - 4 7 8 2 ) 、  
 以下の式  
 【 0 2 1 9 】  
 【 化 9 4 】



10

【 0 2 2 0 】  
 の化合物 N 4 A c - P P A c - T t d s - N l e - [ C y s ( 3 M e B n ) - P r o - P  
 r o - T h r - G l u - P h e - C y s ] - B a l - O H ( 3 B P - 4 7 8 4 ) 、  
 以下の式  
 【 0 2 2 1 】  
 【 化 9 5 】

20



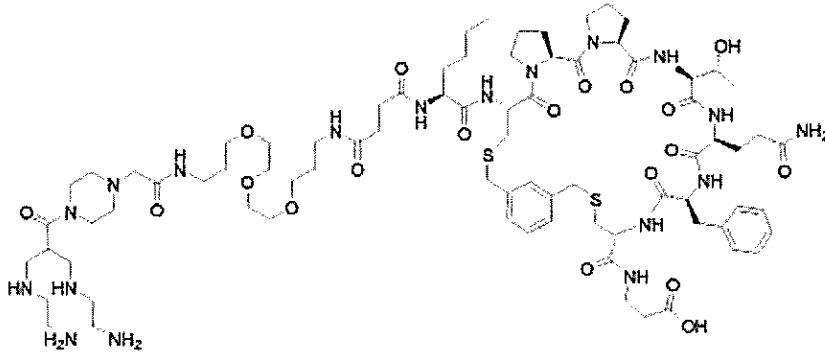
30

【 0 2 2 2 】  
 の化合物 N 4 A c - P P A c - T t d s - N l e - [ C y s ( 3 M e B n ) - P r o - P  
 r o - T h r - G l u - P h e - C y s ] - A s p - O H ( 3 B P - 4 7 8 5 ) 、  
 以下の式  
 【 0 2 2 3 】

40

50

## 【化 9 6】



10

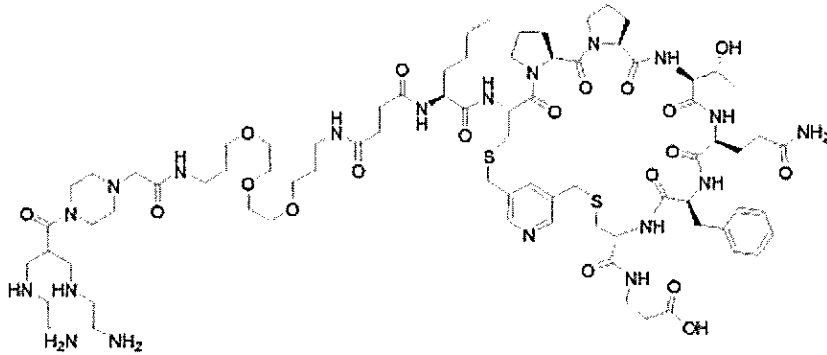
## 【 0 2 2 4】

の化合物 N 4 A c - P P A c - T t d s - N l e - [ C y s ( 3 M e B n ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - B a l - O H ( 3 B P - 4 9 6 0 )、  
以下の式

## 【 0 2 2 5】

## 【化 9 7】

20



30

## 【 0 2 2 6】

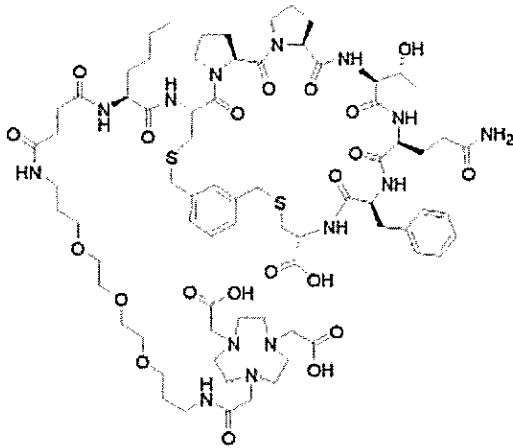
の化合物 N 4 A c - P P A c - T t d s - N l e - [ C y s ( 3 L u t ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - B a l - O H ( 3 B P - 4 9 6 1 )、および  
以下の式

## 【 0 2 2 7】

40

50

## 【化 9 8】



10

## 【0 2 2 8】

の化合物  $\text{NOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH}$  (3BP-5201)

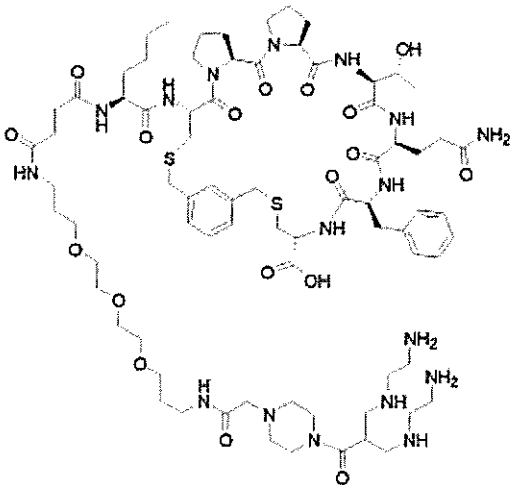
からなる群から選択される、実施形態 105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、および 158 のいずれか一つに記載の化合物。

20

実施形態 160 . 以下の式

## 【0 2 2 9】

## 【化 9 9】



30

40

## 【0 2 3 0】

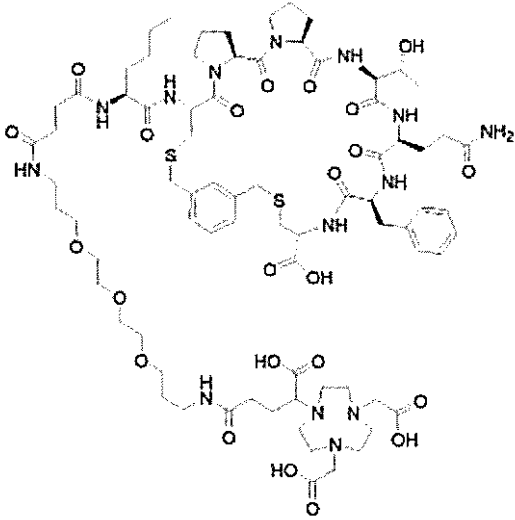
の化合物  $\text{N4Ac-PPAc-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH}$  (3BP-4541)、

以下の式

## 【0 2 3 1】

50

【化100】



10

【0232】

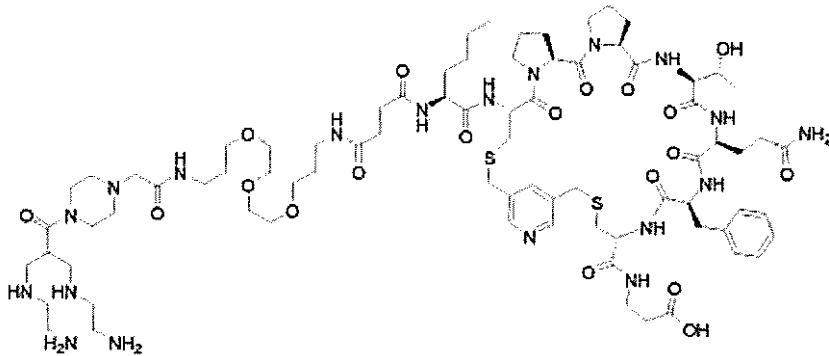
の化合物 NODAGA - Ttds - Nle - [Cys(3MeBn) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH (3BP-4713)、

20

以下の式

【0233】

【化101】



30

【0234】

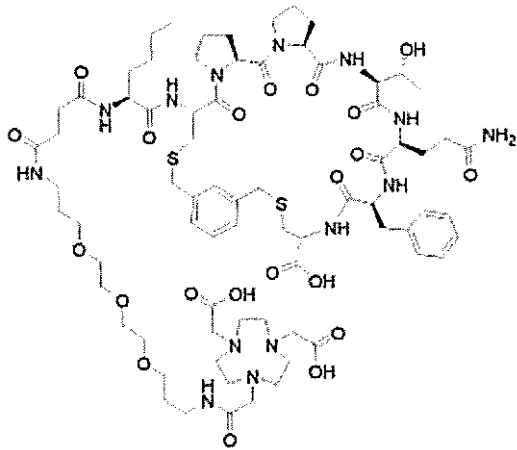
の化合物 N4Ac - PPAC - Ttds - Nle - [Cys(3Lut) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - Bal - OH (3BP-4961)、および

40

【0235】

50

## 【化 1 0 2】



10

## 【 0 2 3 6】

の化合物  $\text{NOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-5201)}$

からなる群から選択される、実施形態 159 に記載の化合物。

実施形態 161 . 前記キレーターが核種を含み、好ましくは前記核種が前記キレーターに配位結合している、実施形態 118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、および 160 のいずれか一つに記載の化合物。

20

実施形態 162 . 前記核種が診断的に活性化核種または治療的に活性化核種である、実施形態 161 に記載の化合物。

実施形態 163 . 前記診断的に活性化核種が診断的に活性化放射性核種である、実施形態 162 に記載の化合物。

30

実施形態 164 . 前記診断的に活性化放射性核種が  $^{18}\text{F}$ 、 $^{43}\text{Sc}$ 、 $^{44}\text{Sc}$ 、 $^{51}\text{Mn}$ 、 $^{52}\text{Mn}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{86}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{152}\text{Tb}$ 、 $^{155}\text{Tb}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、および  $^{203}\text{Pb}$  からなる群から選択される、実施形態 163 に記載の化合物。

実施形態 165 . 前記診断的に活性化放射性核種が  $^{18}\text{F}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、および  $^{203}\text{Pb}$  からなる群から選択される、実施形態 164 に記載の化合物。

実施形態 166 . 前記治療的に活性化核種が治療的に活性化放射性核種である、実施形態 162 に記載の化合物。

実施形態 167 . 前記治療的に活性化放射性核種が  $^{47}\text{Sc}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{149}\text{Tb}$ 、 $^{161}\text{Tb}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{223}\text{Ra}$ 、 $^{224}\text{Ra}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{226}\text{Th}$ 、および  $^{227}\text{Th}$  からなる群から選択される、実施形態 166 に記載の化合物。

40

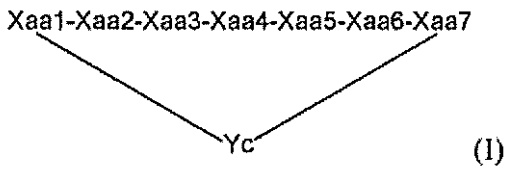
実施形態 168 . 前記治療的に活性化放射性核種が  $^{90}\text{Y}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、および  $^{225}\text{Ac}$  である、実施形態 167 に記載の化合物。

実施形態 169 . 式 (I)

## 【 0 2 3 7】

50

【化 1 0 3】



【 0 2 3 8 】

の環状ペプチド

10

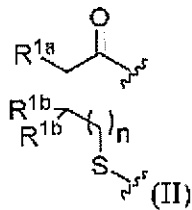
および X a a 1 に結合した N 末端修飾基 A を含む化合物であって、

前記ペプチド配列が N 末端から C 末端への方向に左から右に描かれ、

X a a 1 が式 ( I I )

【 0 2 3 9 】

【化 1 0 4】



20

【 0 2 4 0 】

のアミノ酸の残基であり、

R <sup>1 a</sup> が - N H - であり、R <sup>1 b</sup> が H または C H <sub>3</sub> であり、

n = 0 または 1 であり、

前記 N 末端修飾基 A が X a a 1 の窒素原子に共有結合しており、

X a a 1 のカルボニル基が X a a 2 の窒素に共有結合しており、

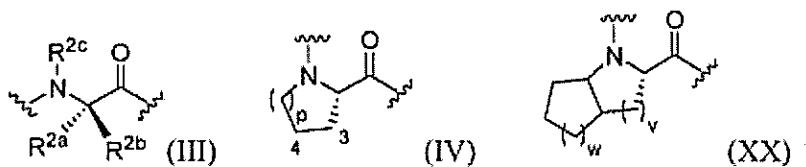
X a a 1 の硫黄原子がチオエーテルとして Y c に共有結合しており、

X a a 2 が式 ( I I I )、( I V )、または ( X X )

30

【 0 2 4 1 】

【化 1 0 5】



40

【 0 2 4 2 】

のアミノ酸の残基であり、

R <sup>2 a</sup>、R <sup>2 b</sup>、R <sup>2 c</sup> がそれぞれ独立に ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>2</sub> ) アルキルおよび H からなる群から選択され、前記 ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>2</sub> ) アルキルが O H、N H <sub>2</sub>、ハロゲン、( C <sub>5</sub> ~ C <sub>7</sub> )

シクロアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよく、

p = 0、1、または 2 であり、

v = 1 または 2 であり、

w = 1、2、または 3 であり、

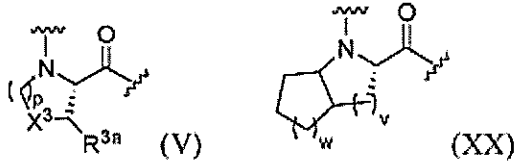
50

式 (IV) のアミノ酸が、指示された環の位置 3 および 4 においてメチル、OH、NH<sub>2</sub>、および F からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

X a a 3 が式 (V) または (XX)

【0243】

【化106】



10

【0244】

のアミノ酸の残基であり、

X<sup>3</sup> が CH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>、CH-R<sup>3b</sup>、S、O、および NH からなる群から選択され、

p = 1 または 2 であり、

v = 1 または 2 であり、

w = 1、2、または 3 であり、

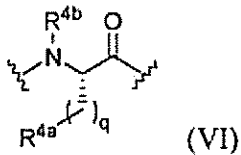
R<sup>3a</sup> が H、メチル、OH、NH<sub>2</sub>、または F であり、

R<sup>3b</sup> がメチル、OH、NH<sub>2</sub>、または F であり、

X a a 4 が式 (VI)

【0245】

【化107】



30

【0246】

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>4a</sup> が H、OH、COOH、CONH<sub>2</sub>、X<sup>4</sup>、および -NH-CO-X<sup>4</sup> からなる群から選択され、X<sup>4</sup> が (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>) アリール、および (C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>) ヘテロアリールからなる群から選択され、X<sup>4</sup> がメチル、CONH<sub>2</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、および OH からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

40

q = 1、2、または 3 であり、前記 1 つ、2 つ、または 3 つの CH<sub>2</sub>-基の 1 つまたは 2 つの水素が必要に応じてそれぞれ個別にメチル、エチル、(C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>) アリール、または (C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>) ヘテロアリールによって置換されており、

R<sup>4b</sup> がメチルまたは H であり、

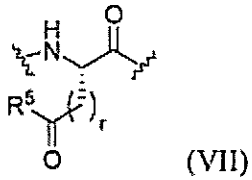
X a a 5 が構造 (VII)

【0247】

50



【化108】



【0248】

のアミノ酸の残基であり、

$R^5$  が OH および  $NH_2$  の群から選択され、

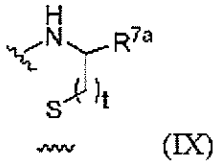
$r = 1, 2,$  または  $3$  であり、

$Xaa6$  が芳香族 L - - アミノ酸およびヘテロ芳香族 L - - アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸であり、

$Xaa7$  が式 (IX)

【0249】

【化109】



【0250】

のアミノチオールまたはアミノ酸の残基であり、

$R^{7a}$  が  $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CO)-NH$   
 $-R^{7b}$ 、 $-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}$ 、または H であり、

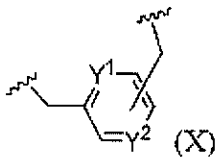
$R^{7b}$  および  $R^{7c}$  がそれぞれ独立に ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルであり、

$t$  が  $1$  または  $2$  であり、

$Yc$  が式 (X)

【0251】

【化110】



【0252】

の構造であり、2つのチオエーテルリンケージの形成のもとに  $Xaa1$  の S 原子と  $Xaa7$  の S 原子とを連結し、それにより式 (XXI)

【0253】

10

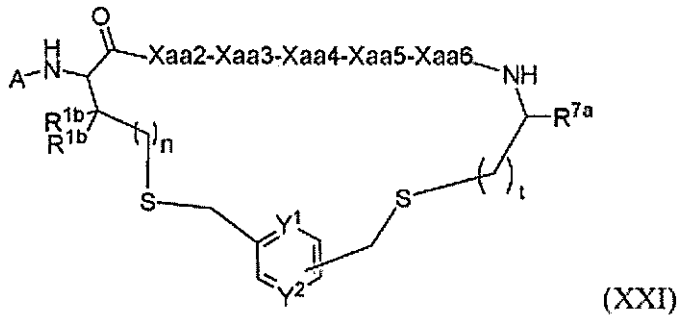
20

30

40

50

## 【化 1 1 1】



10

## 【 0 2 5 4】

の環状構造を形成し、

式 (X) の芳香族基の置換パターンがメタであり、

$n = 0$  または  $1$  であり、

$t = 1$  または  $2$  であり、

$Y^1$  が C - H であり、

$Y^2$  が C -  $R^{c1}$  であり、

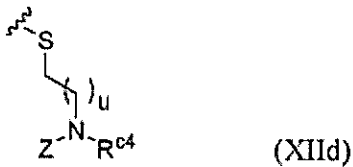
$R^{c1}$  が  $CH_2 - R^{c2}$  であり、

$R^{c2}$  が式 (X I I d)

20

## 【 0 2 5 5】

## 【化 1 1 2】



30

## 【 0 2 5 6】

の構造であり、

$u = 1, 2, 3, 4, 5,$  または  $6,$  好ましくは  $1$  であり、

$R^{c4}$  が H または メチル であり、

$Z$  が 必要に応じてリンカーを含むキレーター であり、

前記 N 末端修飾基 A がブロッキング基 A b 1 であり、前記ブロッキング基 A b 1 が  $R^{a11} - C(O) -$  からなる群から選択され、 $R^{a11}$  が  $C_4$  アルキル または  $C_5$  アルキル であり、 $C_4$  アルキル および  $C_5$  アルキルのそれぞれおよびいずれか 1 つにおいて個別かつ独立に前記  $-CH_2-$  基の 1 つが必要に応じて  $-O-$  または  $-S-$  によって置き換えられている、化合物。

40

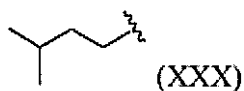
実施形態 170 .  $R^{a11}$  が  $C_5$  アルキル である、実施形態 169 に記載の化合物。

実施形態 171 .  $R^{a11}$  が  $n$  - ペンチル である、実施形態 170 に記載の化合物。

実施形態 172 .  $R^{a11}$  が構造 (X X X)

## 【 0 2 5 7】

## 【化 1 1 3】



50

【 0 2 5 8 】

である、実施形態 1 7 0 に記載の化合物。

実施形態 1 7 3 .  $R^{a11}$  が  $C_4$  アルキルである、実施形態 1 6 9 に記載の化合物。

実施形態 1 7 4 .  $R^{a11}$  が  $n$ -ブチルである、実施形態 1 7 3 に記載の化合物。

実施形態 1 7 5 .  $R^{a11}$  が構造 (XXXI)

【 0 2 5 9 】

【 化 1 1 4 】



10

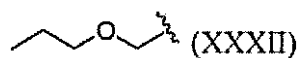
【 0 2 6 0 】

である、実施形態 1 6 9 に記載の化合物。

実施形態 1 7 6 .  $R^{a11}$  が構造 (XXXII)

【 0 2 6 1 】

【 化 1 1 5 】



20

【 0 2 6 2 】

である、実施形態 1 6 9 に記載の化合物。

実施形態 1 7 7 .  $R^{a11}$  が構造 (XXXIII)

【 0 2 6 3 】

【 化 1 1 6 】



30

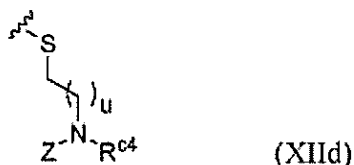
【 0 2 6 4 】

である、実施形態 1 6 9 に記載の化合物。

実施形態 1 7 8 . 前記キレーター Z が式 (XIId)

【 0 2 6 5 】

【 化 1 1 7 】



40

【 0 2 6 6 】

の構造の N 原子と共有結合している、実施形態 1 6 9 から 1 7 7 のいずれか一つに記載の化合物。

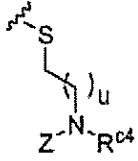
実施形態 1 7 9 .  $u = 1$  である、実施形態 1 7 0 に記載の化合物。

実施形態 1 8 0 .  $R^{c4}$  が H である、実施形態 1 7 8 および 1 7 9 のいずれか一つに記載の化合物。

50

実施形態 181 . 前記キレーター Z がリンカーを含む、実施形態 169、170、171、172、173、174、175、176、および 177 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 182 . 前記リンカーが前記キレーターと共有結合し、かつ式 (XII d)  
【0267】  
【化118】



(XII d)

10

## 【0268】

の構造の N 原子と共有結合している、実施形態 181 に記載の化合物。

実施形態 183 . u = 1 である、実施形態 182 に記載の化合物。

実施形態 184 . R<sup>c4</sup> が H である、実施形態 182 および 183 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 185 . 前記リンカーが T t d s および O 2 O c からなる群から選択される、実施形態 181、182、183、および 184 のいずれか一つに記載の化合物。

20

実施形態 186 . 前記リンカーが T t d s である、実施形態 181、182、183、および 184 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 187 . 前記リンカーが O 2 O c である、実施形態 181、182、183、および 184 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 188 . X a a 1 が c y s、h c y、および p e n からなる群から選択される D - アミノ酸残基であるか、または X a a 1 が C y s、H c y、および P e n からなる群から選択される L - アミノ酸残基である、実施形態 169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、および 187 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 189 . X a a 1 が C y s である、実施形態 188 に記載の化合物。

30

実施形態 190 . X a a 2 が P r o、G l y、N m g、およびそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、および 189 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 191 . X a a 2 が P r o および N m g からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 190 に記載の化合物。

実施形態 192 . X a a 2 が P r o のアミノ酸残基である、実施形態 190 および 191 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 193 . X a a 3 が P r o、H y p、T f p、C f p、D m p、A z e、および P i p、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、189、190、191、および 192 のいずれか一つに記載の化合物。

40

実施形態 194 . X a a 3 が P r o のアミノ酸残基である、実施形態 193 に記載の化合物。

実施形態 195 . X a a 4 が T h r、H s e、A s n、G l n、および S e r、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、189、190、191、192、193、および 194 のいずれか一つに記載の化合物。

50

実施形態 196 . X a a 4 が T h r である、実施形態 195 に記載の化合物。

実施形態 197 . X a a 5 が G l n および G l u、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、189、190、191、192、193、194、195、および 196 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 198 . X a a 5 が G l n および G l u からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 197 に記載の化合物。

実施形態 199 . X a a 5 が G l n のアミノ酸残基である、実施形態 198 に記載の化合物。

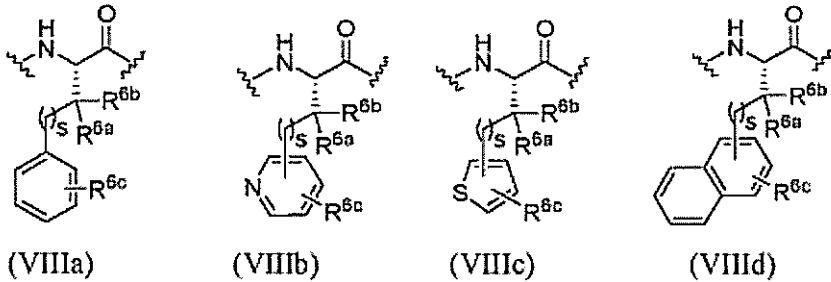
10

実施形態 200 . X a a 5 が G l u のアミノ酸残基である、実施形態 199 に記載の化合物。

実施形態 201 . X a a 6 が式 ( V I I I a )、( V I I I b )、( V I I I c )、および ( V I I I d )

【 0 2 6 9 】

【 化 1 1 9 】



20

【 0 2 7 0 】

のうちいずれか一つのアミノ酸残基であり、

R<sup>6a</sup> および R<sup>6b</sup> がそれぞれ独立に H、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、

30

R<sup>6c</sup> が 0 ~ 3 個の置換基を表し、それぞれの置換基がそれぞれ独立に Cl、F、Br、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OR<sup>6d</sup>、および C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルからなる群から選択され、

R<sup>6d</sup> がメチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、

s が 0 または 1 である、実施形態 169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、および 200 のいずれか一つに記載の化合物。

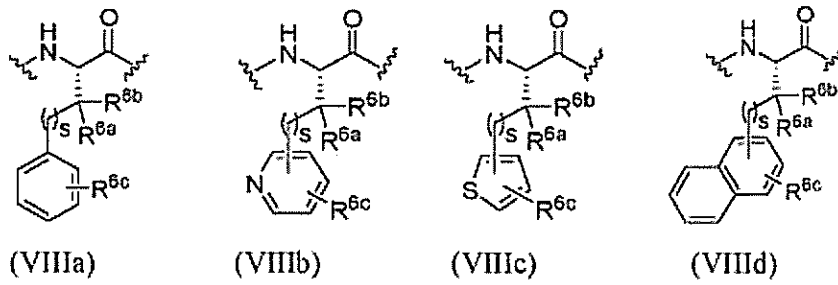
実施形態 202 . X a a 6 が式 ( V I I I a )、( V I I I b )、( V I I I c )、および ( V I I I d )

40

【 0 2 7 1 】

50

## 【化120】



10

## 【0272】

のうちいずれか1つのアミノ酸残基であり、

$R^{6a}$  および  $R^{6b}$  がそれぞれ H であり、

$R^{6c}$  が 0 ~ 2 個の置換基を表し、それぞれの置換基がそれぞれ独立に Cl、F、Br、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OR<sup>6d</sup>、およびメチルからなる群から選択され、

$R^{6d}$  がメチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群から選択され、  
s が 0 である、実施形態 201 に記載の化合物。

20

実施形態 203 .  $X_{aa6}$  が Phe、Ocf、Ppa、Thi、1Ni、Otf、および Mpa、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるアミノ酸残基である、実施形態 201 から 202 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 204 .  $X_{aa6}$  が Phe のアミノ酸残基である、実施形態 203 に記載の化合物。

実施形態 205 .  $X_{aa7}$  が Cys、Cys-OH、Cys-NH<sub>2</sub>、Cysol、AET、Hcy、cys、cys-OH、cys-NH<sub>2</sub>、および hcy からなる群から選択されるアミノチオール残基である、実施形態 169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、および 204 のいずれか一つに記載の化合物。

30

実施形態 206 .  $X_{aa7}$  が Cys、Cys-OH、Cys-NH<sub>2</sub>、Cysol、および AET からなる群から選択されるアミノチオール残基である、実施形態 205 に記載の化合物。

実施形態 207 .  $X_{aa7}$  が Cys または Cys-NH<sub>2</sub>、好ましくは Cys-OH のアミノチオール残基である、実施形態 206 に記載の化合物。

実施形態 208 .  $X_{aa1}$  が Cys のアミノ酸残基であり、

$X_{aa2}$  が Pro または Nmg のアミノ酸残基、好ましくは Pro のアミノ酸残基であり、

40

$X_{aa3}$  が Pro のアミノ酸残基であり、

$X_{aa4}$  が Thr のアミノ酸残基であり、

$X_{aa5}$  が Gl n または Gl u のアミノ酸残基、好ましくは Gl n のアミノ酸残基であり、

$X_{aa6}$  が Phe のアミノ酸残基であり、

$X_{aa7}$  が Cys のアミノ酸残基である、実施形態 169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、および 207 のいずれか一つに記載の化合物。

50

実施形態 209 . X a a 1 が C y s のアミノ酸残基であり、  
 X a a 2 が P r o のアミノ酸残基であり、  
 X a a 3 が P r o のアミノ酸残基であり、  
 X a a 4 が T h r のアミノ酸残基であり、  
 X a a 5 が G l n のアミノ酸残基であり、  
 X a a 6 が P h e のアミノ酸残基であり、  
 X a a 7 が C y s のアミノ酸残基である、実施形態 169、170、171、172、1  
 73、174、175、176、177、178、179、180、181、182、1  
 83、184、185、187、188、189、190、191、192、193、1  
 94、195、196、197、198、199、200、201、202、203、2 10  
 04、205、206、および207のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 210 . X a a 1 が C y s のアミノ酸残基であり、  
 X a a 2 が P r o のアミノ酸残基であり、  
 X a a 3 が P r o のアミノ酸残基であり、  
 X a a 4 が T h r のアミノ酸残基であり、  
 X a a 5 が G l u のアミノ酸残基であり、  
 X a a 6 が P h e のアミノ酸残基であり、  
 X a a 7 が C y s のアミノ酸残基である、実施形態 169、170、171、172、1  
 73、174、175、176、177、178、179、180、181、182、1  
 83、184、185、187、188、189、190、191、192、193、1 20  
 94、195、196、197、198、199、200、201、202、203、2  
 04、205、206、および207のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 211 . X a a 1 が C y s のアミノ酸残基であり、  
 X a a 2 が N m g のアミノ酸残基であり、  
 X a a 3 が P r o のアミノ酸残基であり、  
 X a a 4 が T h r のアミノ酸残基であり、  
 X a a 5 が G l n のアミノ酸残基であり、  
 X a a 6 が P h e のアミノ酸残基であり、  
 X a a 7 が C y s のアミノ酸残基である、実施形態 169、170、171、172、1  
 73、174、175、176、177、178、179、180、181、182、1 30  
 83、184、185、187、188、189、190、191、192、193、1  
 94、195、196、197、198、199、200、201、202、203、2  
 04、205、206、および207のいずれか一つに記載の化合物。

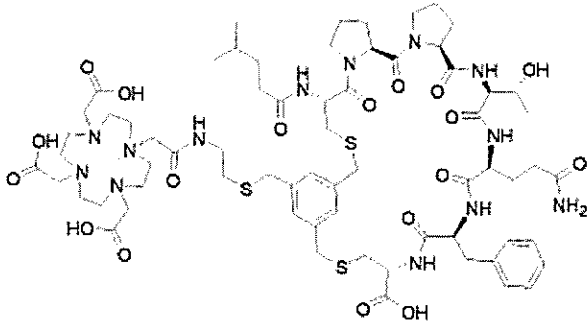
実施形態 212 . Z が、<sup>99m</sup>Tc (CO)<sub>3</sub> - キレート剤類、C B - T E 2 A、C H  
 X - A " - D T P A、D T P A、D A T A、D F O、H B E D、C r o w n、D O T A G  
 A、D O T A M ( T C M C と も 称 さ れ る )、F S C、H 4 o c t a p a、M a c r o p a  
 、H E H A、H O P O、H y n i c、P C T A、P S C、N E T A、D O T A、N O D A  
 - M P A A、N O D A G A、N O T P、N x S 4 - x ( N 4、N 2 S 2、N 3 S )、N O P  
 O、N O T A、P y c u p、R E S C A、サルコファギン、T E T A、T H P、および T  
 R A P からなる群から選択されるキレート剤である、実施形態 169、170、171、 40  
 172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、  
 182、183、184、185、187、188、189、190、191、192、  
 193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、  
 203、204、205、206、207、208、209、210、および211のい  
 ずれか一つに記載の化合物。

実施形態 213 . Z が、D O T A M、M a c r o p a、P C T A、D O T A、N 4 A c  
 、N O D A G A、N O P O、および N O T A からなる群から選択されるキレート剤である  
 、実施形態 212 に記載の化合物。

実施形態 214 . 下記の式

【0273】

【化121】



10

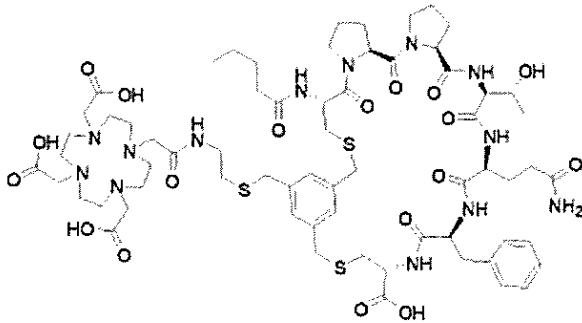
【0274】

の化合物  $i\text{Hex} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{DOTA} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-3907)、

下記の式

【0275】

【化122】



20

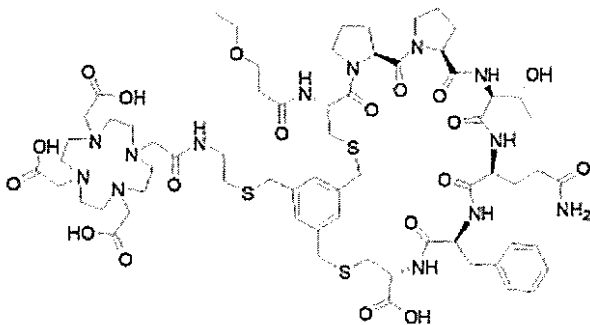
【0276】

の化合物  $\text{Pent} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{DOTA} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-3910)、

下記の式

【0277】

【化123】



40

【0278】

の化合物  $\text{EtOPr} - [\text{Cys}(\text{tMeBn}(\text{DOTA} - \text{AET})) - \text{Pro} - \text{Pro} - \text{Thr} - \text{Gln} - \text{Phe} - \text{Cys}] - \text{OH}$  (3BP-3918)、

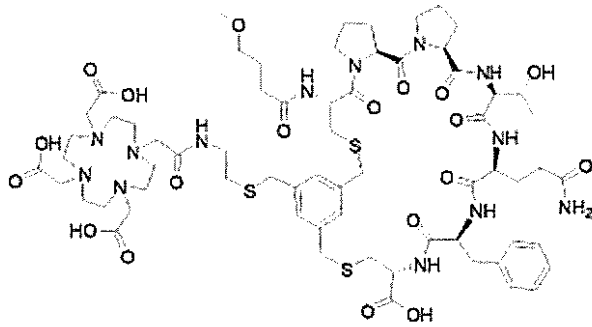
下記の式

50



【 0 2 7 9 】

【 化 1 2 4 】



10

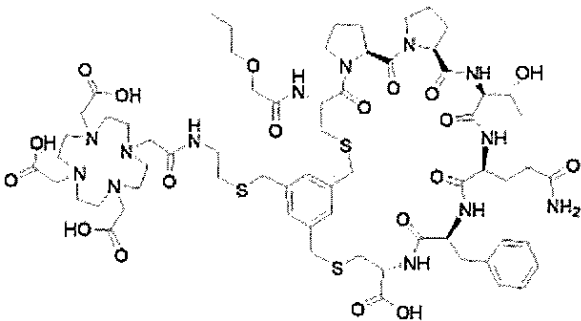
【 0 2 8 0 】

の化合物 MeOBut - [ Cys ( tMeBn ( DOTA - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 3937 )、

下記の式

【 0 2 8 1 】

【 化 1 2 5 】



20

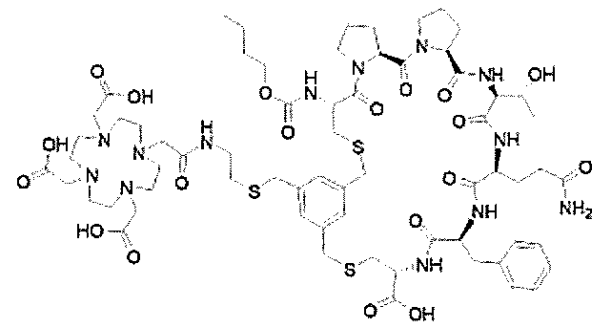
【 0 2 8 2 】

の化合物 ProAc - [ Cys ( tMeBn ( DOTA - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 3938 )、

下記の式

【 0 2 8 3 】

【 化 1 2 6 】



30

40

【 0 2 8 4 】

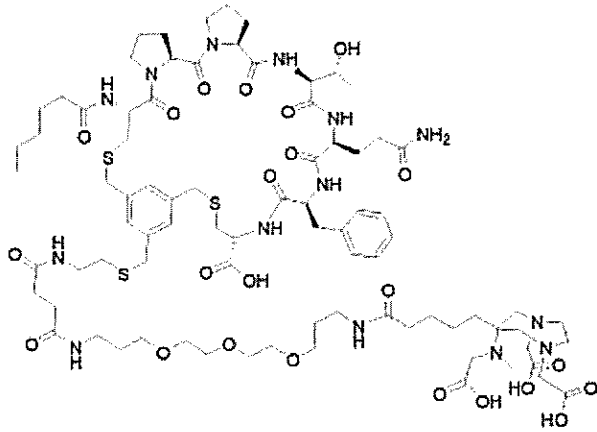
の化合物 nBu - COyl - [ Cys ( tMeBn ( DOTA - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 3941 )、

下記の式

50

【 0 2 8 5 】

【 化 1 2 7 】



10

【 0 2 8 6 】

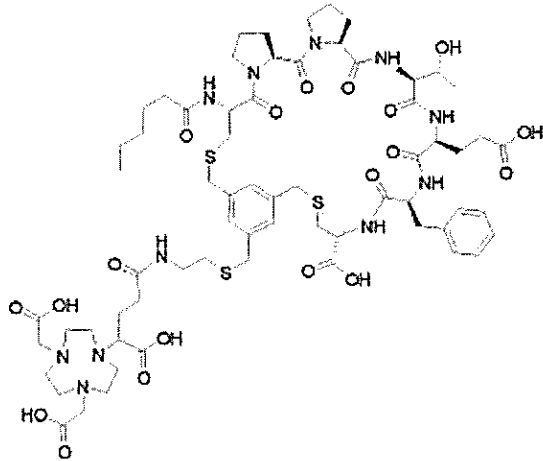
の化合物 Hex - [ Cys ( tMeBn ( DATA - Ttds - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 4384 )、

下記の式

20

【 0 2 8 7 】

【 化 1 2 8 】



30

【 0 2 8 8 】

の化合物 Hex - [ Cys ( tMeBn ( NODAGA - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Glu - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 4695 )、

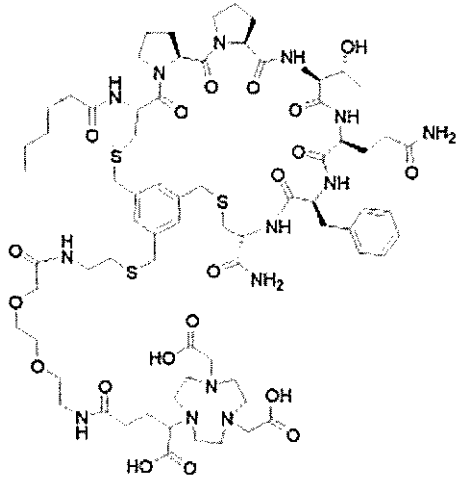
下記の式

40

【 0 2 8 9 】

50

【化129】



10

【0290】

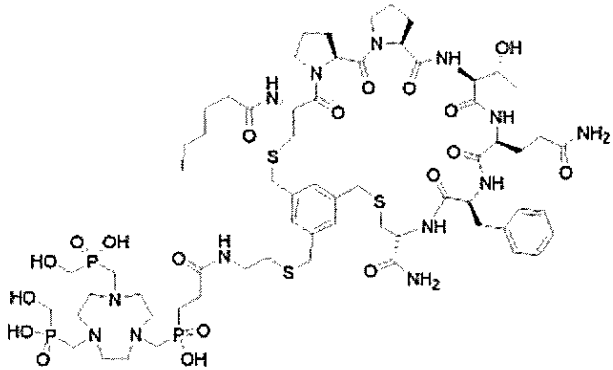
の化合物 Hex - [ Cys ( tMeBn ( NODAGA - O2Oc - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - NH2 ( 3BP - 4708 )、

20

下記の式

【0291】

【化130】



30

【0292】

の化合物 Hex - [ Cys ( tMeBn ( NOPO - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - NH2 ( 3BP - 4729 )、

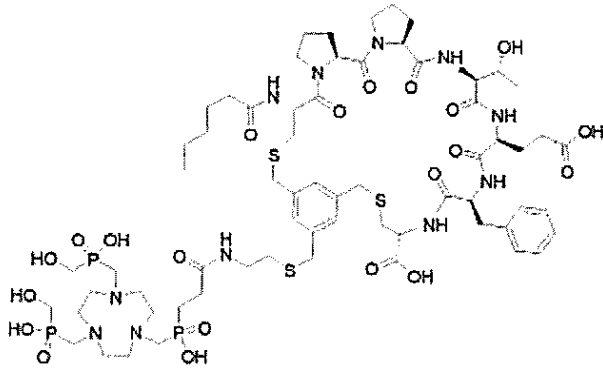
40

下記の式

【0293】

50

【化131】



10

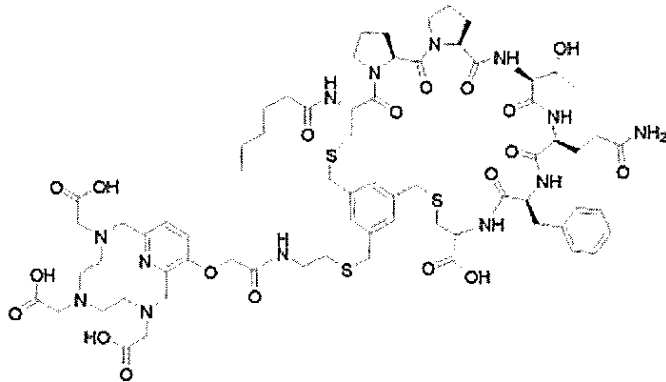
【0294】

の化合物 Hex - [ Cys ( tMeBn ( NOPO - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Glu - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 4818 ) 、

下記の式

【0295】

【化132】



20

30

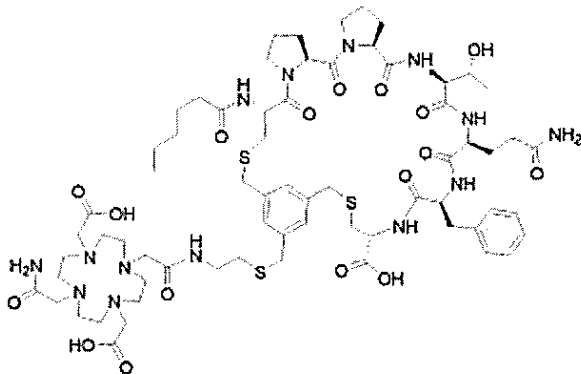
【0296】

の化合物 Hex - [ Cys ( tMeBn ( AcPCTA - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 5273 ) 、

下記の式

【0297】

【化133】



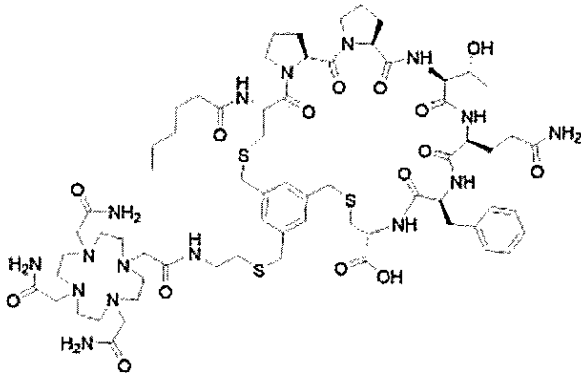
40

【0298】

50

の化合物 Hex - [ Cys ( t Me Bn ( L S C - A E T ) ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - O H ( 3 B P - 5 2 8 8 )、および  
下記の式

【 0 2 9 9 】  
【 化 1 3 4 】



10

【 0 3 0 0 】

の化合物 Hex - [ Cys ( t Me Bn ( D O T A M - A E T ) ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - O H ( 3 B P - 5 3 2 3 )

からなる群から選択される、実施形態 169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、および 213 のいずれか一つに記載の化合物。

20

実施形態 215 . 前記キレーターが核種を含み、好ましくは前記核種が前記キレーターに配位結合している、実施形態 169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、および 214 のいずれか一つに記載の化合物。

30

実施形態 216 . 前記核種が診断的に活性な核種または治療的に活性な核種である、実施形態 215 に記載の化合物。

実施形態 217 . 前記診断的に活性な核種が診断的に活性な放射性核種である、実施形態 216 に記載の化合物。

実施形態 218 . 前記診断的に活性な放射性核種が  $^{18}\text{F}$ 、 $^{43}\text{Sc}$ 、 $^{44}\text{Sc}$ 、 $^{51}\text{Mn}$ 、 $^{52}\text{Mn}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{86}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{152}\text{Tb}$ 、 $^{155}\text{Tb}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、および  $^{203}\text{Pb}$  からなる群から選択される、実施形態 217 に記載の化合物。

40

実施形態 219 . 前記診断的に活性な放射性核種が、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、および  $^{203}\text{Pb}$  からなる群から選択される、実施形態 218 に記載の化合物。

実施形態 220 . 前記治療的に活性な核種が治療的に活性な放射性核種である、実施形態 216 に記載の化合物。

実施形態 221 . 前記治療的に活性な放射性核種が  $^{47}\text{Sc}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{149}\text{Tb}$ 、 $^{161}\text{Tb}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{223}\text{Ra}$ 、 $^{224}\text{Ra}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{226}\text{Th}$ 、および  $^{227}\text{Th}$  からなる群から選択される、実施形態 220 に記載の化合物。

50

実施形態 2 2 2 . 前記治療的に活性な放射性核種が  $^{90}\text{Y}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、および  $^{225}\text{Ac}$  である、実施形態 2 2 1 に記載の化合物。

実施形態 2 2 3 . 線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP)、好ましくは配列番号 1 のアミノ酸配列を有するヒト FAP またはそのホモログと相互作用し、前記ホモログの前記アミノ酸配列が配列番号 1 のアミノ酸配列と少なくとも 85% の同一性を有する、実施形態 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、および 2 2 2 のいずれか一つに記載の化合物。

10

20

実施形態 2 2 4 . 線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) の阻害剤である、実施形態 2 2 3 に記載の化合物。

実施形態 2 2 5 . 配列番号 1 のヒト FAP に対する  $\text{pIC}_{50}$  値が 6.0 以上、好ましくは 7.0 以上、最も好ましくは 8.0 以上である、実施形態 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、および 2 2 4 のいずれか一つに記載の化合物。

30

40

実施形態 2 2 6 . 疾患の診断のための方法における使用のための、実施形態 1、2、3

50

、 4、 5、 6、 7、 8、 9、 10、 11、 12、 13、 14、 15、 16、 17、 18、 19、 20、 21、 22、 23、 24、 25、 26、 27、 28、 29、 30、 31、 32、 33、 34、 35、 36、 37、 38、 39、 40、 41、 42、 43、 44、 45、 46、 47、 48、 49、 50、 51、 52、 53、 54、 55、 56、 57、 58、 59、 60、 61、 62、 63、 64、 65、 66、 67、 68、 69、 70、 71、 72、 73、 74、 75、 76、 77、 78、 79、 80、 81、 82、 83、 84、 85、 86、 87、 88、 89、 90、 91、 92、 93、 94、 95、 96、 97、 98、 99、 100、 101、 102、 103、 104、 105、 106、 107、 108、 109、 110、 111、 112、 113、 114、 115、 116、 117、 118、 119、 120、 121、 122、 123、 124、 125、 126、 127、 128、 129、 130、 131、 132、 133、 134、 135、 136、 137、 138、 139、 140、 141、 142、 143、 144、 145、 146、 147、 148、 149、 150、 151、 152、 153、 154、 155、 156、 157、 158、 159、 160、 161、 162、 163、 164、 165、 166、 167、 168、 169、 170、 171、 172、 173、 174、 175、 176、 177、 178、 179、 180、 181、 182、 183、 184、 185、 187、 188、 189、 190、 191、 192、 193、 194、 195、 196、 197、 198、 199、 200、 201、 202、 203、 204、 205、 206、 207、 208、 209、 210、 211、 212、 213、 214、 215、 216、 217、 218、 219、 220、 221、 222、 223、 224、 および 225 のいずれか一つ、好ましくは実施形態 5 から 55、 110 から 114、 161 から 165、 および 215 から 219 のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 227 . 前記疾患が、線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP)、好ましくは線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) の上方制御された発現が関与する疾患である、実施形態 226 に記載の使用のための化合物。

実施形態 228 . 前記疾患が、線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) の上方制御された発現を示す細胞、好ましくは線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) の上方制御された発現を示す細胞を含む罹患した組織を伴い、より好ましくは腫瘍に伴う線維芽細胞が関与する疾患である、実施形態 216、 217、 218、 219、 220、 221、 222、 223、 224、 225、 226、 および 227 のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態 229 . 前記疾患が新生物、好ましくはがんまたは腫瘍である、実施形態 226、 227、 および 228 のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態 230 . 前記新生物、がん、および腫瘍が、固形腫瘍、上皮腫瘍、膀胱がん、乳がん、頸がん、結腸直腸がん、胆管癌、子宮内膜がん、食道がん、胃がん、胃腸間質腫瘍、頭頸部がん、肝がん、肺がん、黒色腫、中皮腫、神経内分泌腫瘍および癌腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎細胞癌、唾液腺癌、肉腫、扁平上皮癌、および甲状腺がんを含む群からそれぞれ個別に選択される、実施形態 229 に記載の使用のための化合物。

実施形態 231 . 前記新生物、がん、および腫瘍が、乳がん、結腸直腸がん、胆管癌、頭頸部がん、肺がん、中皮腫、神経内分泌腫瘍および癌腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、肉腫、および扁平上皮癌を含む群からそれぞれ個別に選択される、実施形態 230 に記載の使用のための化合物。

実施形態 232 . 前記疾患が、炎症性疾患、心臓血管系疾患、自己免疫疾患、および線維性疾患を含む群から選択される、実施形態 226、 227、 および 228 のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態 233 . 前記疾患が炎症性疾患である、実施形態 232 に記載の使用のための化合物。

実施形態 234 . 前記疾患がアテローム硬化症、関節炎、またはリウマチ性関節炎である、実施形態 233 に記載の使用のための化合物。

実施形態 235 . 前記疾患が心臓血管系疾患である、実施形態 232 に記載の使用のため

めの化合物。

実施形態 236 . 前記疾患がアテローム硬化性プラークを伴う心臓血管系疾患である、実施形態 235 に記載の使用のための化合物。

実施形態 237 . 前記疾患がプラークの破壊、急性冠不全症候群、心筋梗塞、血栓症、または血管閉塞によって惹起されるアテローム硬化性病変である、実施形態 236 に記載の使用のための化合物。

実施形態 238 . 前記疾患が線維性疾患である、実施形態 232 に記載の使用のための化合物。

実施形態 239 . 前記疾患が特発性肺線維症、クローン病、および肝線維症を含む群から選択される、実施形態 238 に記載の使用のための化合物。

10

実施形態 240 . 診断的に活性な核種、好ましくは診断的に活性な放射性核種を含む、実施形態 226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、および 239 のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態 241 . 前記診断的に活性な放射性核種が  $^{18}\text{F}$ 、 $^{43}\text{Sc}$ 、 $^{44}\text{Sc}$ 、 $^{51}\text{Mn}$ 、 $^{52}\text{Mn}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{86}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{152}\text{Tb}$ 、 $^{155}\text{Tb}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、および  $^{203}\text{Pb}$ 、好ましくは  $^{18}\text{F}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、および  $^{203}\text{Pb}$  からなる群から選択される、実施形態 240 に記載の使用のための化合物。

20

実施形態 242 . 前記診断のための方法がイメージング法である、実施形態 226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、および 241 のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態 243 . 前記イメージング法がシンチグラフィ、単光子放出コンピュータ断層撮影 (SPECT)、および陽電子放出断層撮影 (PET) からなる群から選択される、実施形態 242 に記載の使用のための化合物。

実施形態 244 . 前記方法が診断有効量の前記化合物を対象、好ましくは哺乳動物に投与するステップを含み、前記哺乳動物がヒト、コンパニオン動物、ペット、および家畜を含む群から選択され、より好ましくは前記対象がヒト、イヌ、ネコ、ウマ、およびウシを含む群から選択され、最も好ましくは前記対象がヒトである、実施形態 226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、および 243 のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

30

実施形態 245 . 疾患の処置のための方法における使用のための、実施形態 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、1

40

50



79、180、181、182、183、184、185、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、および225のいずれか一つ、好ましくは実施形態51、52、56から58、110、111、115から117、161、162、166から168、215、216、および220から222のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態246．前記疾患が、線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）、好ましくは線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）の上方制御された発現が関与する疾患である、実施形態245に記載の使用のための化合物。 10

実施形態247．前記疾患が線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）の上方制御された発現を示す細胞、好ましくは線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）の上方制御された発現を示す細胞を含む罹患した組織を伴い、より好ましくは腫瘍に伴う線維芽細胞が関与する疾患である、実施形態245から246のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態248．前記疾患が新生物、好ましくはがんまたは腫瘍である、実施形態245、246、および247のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態249．前記新生物、がん、および腫瘍が、固形腫瘍、上皮腫瘍、膀胱がん、乳がん、頸がん、結腸直腸がん、胆管癌、子宮内膜がん、食道がん、胃がん、胃腸間質腫瘍、頭頸部がん、肝がん、肺がん、黒色腫、中皮腫、神経内分泌腫瘍および癌腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎細胞癌、唾液腺癌、肉腫、扁平上皮癌、および甲状腺がんを含む群からそれぞれ個別に選択される、実施形態248に記載の使用のための化合物。 20

実施形態250．前記新生物、がん、および腫瘍が、乳がん、結腸直腸がん、胆管癌、頭頸部がん、肺がん、中皮腫、神経内分泌腫瘍および癌腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、肉腫、および扁平上皮癌を含む群からそれぞれ個別に選択される、実施形態249に記載の使用のための化合物。

実施形態251．前記疾患が、炎症性疾患、心臓血管系疾患、自己免疫疾患、および線維性疾患を含む群から選択される、実施形態245、246、および247のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態252．前記疾患が炎症性疾患である、実施形態251に記載の使用のための化合物。 30

実施形態253．前記疾患がアテローム硬化症、関節炎、またはリウマチ性関節炎である、実施形態252に記載の使用のための化合物。

実施形態254．前記疾患が心臓血管系疾患である、実施形態251に記載の使用のための化合物。

実施形態255．前記疾患がアテローム硬化性プラークを伴う心臓血管系疾患である、実施形態254に記載の使用のための化合物。

実施形態256．前記疾患がプラークの破壊、急性冠不全症候群、心筋梗塞、血栓症、または血管閉塞によって惹起されるアテローム硬化性病変である、実施形態255に記載の使用のための化合物。 40

実施形態257．前記疾患が線維性疾患である、実施形態251に記載の使用のための化合物。

実施形態258．前記疾患が特発性肺線維症、クローン病、および肝線維症を含む群から選択される、実施形態257に記載の使用のための化合物。

実施形態259．治療的に活性な核種、好ましくは治療的に活性な放射性核種を含む、実施形態245、246、247、および248のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態260．前記治療的に活性な核種が $^{47}\text{Sc}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{149}\text{Tb}$ 、 $^{161}\text{Tb}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{223}\text{Ra}$ 、 $^{224}\text{Ra}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{226}$  50

Th、および<sup>227</sup>Th、好ましくは<sup>90</sup>Y、<sup>177</sup>Lu、<sup>212</sup>Pb、および<sup>225</sup>Acからなる群から選択される、実施形態259に記載の使用のための化合物。

実施形態261. 前記方法が治療有効量の前記化合物を対象、好ましくは哺乳動物に投与するステップを含み、前記哺乳動物がヒト、コンパニオン動物、ペット、および家畜を含む群から選択され、より好ましくは前記対象がヒト、イヌ、ネコ、ウマ、およびウシを含む群から選択され、最も好ましくは前記対象がヒトである、実施形態245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、および260のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態262. 対象の特定のための方法における使用のための、実施形態1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、および225のいずれか一つに記載の化合物であって、前記対象が疾患の処置に応答する可能性が高いか、または応答しない可能性が高く、対象の特定のための前記方法が、実施形態のいずれかに記載の化合物を使用する診断の方法、好ましくは実施形態226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、および244のいずれか一つに記載の疾患の診断のための方法を行なうステップを含む、化合物。

実施形態263. 対象の群から対象を選択するための方法における使用のための、実施形態1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、16

7、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、および225のいずれか一つに記載の化合物であって、前記対象が疾患の処置に応答する可能性が高いか、または応答しない可能性が高く、対象の群から対象を選択するための前記方法が、実施形態1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、および225のいずれか一つに記載の化合物を使用する診断の方法、好ましくは実施形態226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、および244のいずれか一つに記載した疾患の診断のための方法を行なうステップを含む、化合物。

実施形態264. 対象の群を疾患の処置に応答する可能性が高い対象と疾患の処置に  
応答する可能性が低い対象とに層別化するための方法における使用のための、実施形態  
1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30  
、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、  
44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、5  
7、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70  
、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、  
84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、9  
7、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、  
108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、  
118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、  
128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、  
138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、  
148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、  
158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、  
168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、  
178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、

189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、および225のいずれか一つに記載の化合物であって、対象の群を層別化するための前記方法が、実施形態1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、および225のいずれか一つに記載の化合物を使用する診断の方法、好ましくは実施形態226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、および244のいずれか一つに記載した疾患の診断のための方法を行なうステップを含む、化合物。

実施形態265．前記疾患が、線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）、好ましくは線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）の上方制御された発現が関与する疾患である、実施形態262、263、および264のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態266．前記疾患が、線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）の上方制御された発現を示す細胞、好ましくは線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）の上方制御された発現を示す細胞を含む罹患した組織を伴い、より好ましくは腫瘍に伴う線維芽細胞が関与する疾患である、実施形態262、263、264、および265のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態267．前記疾患が新生物、好ましくはがんまたは腫瘍である、実施形態262、263、264、165、および266のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態268．前記新生物、がん、および腫瘍が、固形腫瘍、上皮腫瘍、膀胱がん、乳がん、頸がん、結腸直腸がん、胆管癌、子宮内膜がん、食道がん、胃がん、胃腸間質腫瘍、頭頸部がん、肝がん、肺がん、黒色腫、中皮腫、神経内分泌腫瘍および癌腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎細胞癌、唾液腺癌、肉腫、扁平上皮癌、および甲状腺がんを含む群からそれぞれ個別に選択される、実施形態267に記載の使用のための化合物。

実施形態269．前記新生物、がん、および腫瘍が、乳がん、結腸直腸がん、胆管癌、頭頸部がん、肺がん、中皮腫、神経内分泌腫瘍および癌腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、肉腫、および扁平上皮癌を含む群からそれぞれ個別に選択される、実施形態268に記載の使用のための化合物。

実施形態270．前記疾患が、炎症性疾患、心臓血管系疾患、自己免疫疾患、および線

維性疾患を含む群から選択される、実施形態 262、263、264、265、および 266 のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態 271 . 前記疾患が炎症性疾患である、実施形態 270 に記載の使用のための化合物。

実施形態 272 . 前記疾患がアテローム硬化症、関節炎、またはリウマチ性関節炎である、実施形態 271 に記載の使用のための化合物。

実施形態 273 . 前記疾患が心臓血管系疾患である、実施形態 272 に記載の使用のための化合物。

実施形態 274 . 前記疾患がアテローム硬化性プラークを伴う心臓血管系疾患である、実施形態 273 に記載の使用のための化合物。

実施形態 275 . 前記疾患がプラークの破壊、急性冠不全症候群、心筋梗塞、血栓症、または血管閉塞によって惹起されるアテローム硬化性病変である、実施形態 274 に記載の使用のための化合物。

実施形態 276 . 前記疾患が線維性疾患である、実施形態 270 に記載の使用のための化合物。

実施形態 277 . 前記疾患が特発性肺線維症、クローン病、および肝線維症を含む群から選択される、実施形態 276 に記載の使用のための化合物。

実施形態 278 . 前記診断の方法がイメージング法である、実施形態 262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、および 277 のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態 279 . 前記イメージング法がシンチグラフィ、単光子放出コンピュータ断層撮影 (SPECT)、および陽電子放出断層撮影 (PET) を含む群から選択される、実施形態 278 に記載の使用のための化合物。

実施形態 280 . 診断的に活性化核種、好ましくは診断的に活性化放射性核種を含む、実施形態 262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、および 279 のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態 281 . 前記診断的に活性化核種が、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{43}\text{Sc}$ 、 $^{44}\text{Sc}$ 、 $^{51}\text{Mn}$ 、 $^{52}\text{Mn}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{86}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{94}\text{mTc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{152}\text{Tb}$ 、 $^{155}\text{Tb}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、および  $^{203}\text{Pb}$ 、好ましくは  $^{18}\text{F}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、および  $^{203}\text{Pb}$  からなる群から選択される、実施形態 280 に記載の使用のための化合物。

実施形態 282 . エフェクターを線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP)、好ましくはヒト線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) に送達するための方法における使用のための、実施形態 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176

10

20

30

40

50

、 177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、および225のいずれか一つに記載の化合物であって、前記エフェクターが診断的に活性な薬剤および治療的に活性な薬剤を含む群から選択される、化合物。

実施形態283．前記エフェクターが診断的に活性な核種および治療的に活性な核種を含む群から選択される、実施形態282に記載の使用のための化合物。

実施形態284．前記診断的に活性な核種が診断的に活性な放射性核種である、実施形態283に記載の使用のための化合物。 10

実施形態285．前記診断的に活性な核種が、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{43}\text{Sc}$ 、 $^{44}\text{Sc}$ 、 $^{51}\text{Mn}$ 、 $^{52}\text{Mn}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{86}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{152}\text{Tb}$ 、 $^{155}\text{Tb}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、および $^{203}\text{Pb}$ 、好ましくは $^{18}\text{F}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、および $^{203}\text{Pb}$ からなる群から選択される、実施形態284に記載の使用のための化合物。

実施形態286．前記線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)が、細胞、好ましくは線維芽細胞、間葉系幹細胞、平滑筋細胞、上皮由来の細胞、または内皮細胞、より好ましくはヒトの線維芽細胞、間葉系幹細胞、平滑筋細胞、上皮由来の細胞、または内皮細胞、最も好ましくはそれぞれが線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)の上方制御された発現を示すヒトの線維芽細胞、間葉系幹細胞、平滑筋細胞、上皮由来の細胞、または内皮細胞によって発現される、実施形態282、283、284、および285のいずれか一つに記載の使用のための化合物。 20

実施形態287．前記細胞が、組織、好ましくは疾患を罹患した対象の罹患した組織に含まれているか、またはその一部である、実施形態286に記載の使用のための化合物。

実施形態288．前記疾患が、線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)の上方制御された発現を示す細胞、好ましくは線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)の上方制御された発現を示す細胞を含む罹患した組織を伴い、より好ましくは腫瘍に伴う線維芽細胞が関与する疾患である、実施形態287に記載の使用のための化合物。 30

実施形態289．前記疾患が新生物、好ましくはがんまたは腫瘍である、実施形態287から288のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態290．前記新生物、がん、および腫瘍が、固形腫瘍、上皮腫瘍、膀胱がん、乳がん、頸がん、結腸直腸がん、胆管癌、子宮内膜がん、食道がん、胃がん、胃腸間質腫瘍、頭頸部がん、肝がん、肺がん、黒色腫、中皮腫、神経内分泌腫瘍および癌腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎細胞癌、唾液腺癌、肉腫、扁平上皮癌、および甲状腺がんを含む群からそれぞれ個別に選択される、実施形態289に記載の使用のための化合物。

実施形態291．前記新生物、がん、および腫瘍が、乳がん、結腸直腸がん、胆管癌、頭頸部がん、肺がん、中皮腫、神経内分泌腫瘍および癌腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、肉腫、および扁平上皮癌を含む群からそれぞれ個別に選択される、実施形態290に記載の使用のための化合物。 40

実施形態292．前記疾患が、炎症性疾患、心臓血管系疾患、自己免疫疾患、および線維性疾患を含む群から選択される、実施形態287から288のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態293．前記疾患が炎症性疾患である、実施形態292に記載の使用のための化合物。

実施形態294．前記疾患がアテローム硬化症、関節炎、またはリウマチ性関節炎である、実施形態293に記載の使用のための化合物。

実施形態295．前記疾患が心臓血管系疾患である、実施形態292に記載の使用のための化合物。

実施形態 296 . 前記疾患がアテローム硬化性プラークを伴う心臓血管系疾患である、実施形態 295 に記載の使用のための化合物。

実施形態 297 . 前記疾患がプラークの破壊、急性冠不全症候群、心筋梗塞、血栓症、または血管閉塞によって惹起されるアテローム硬化性病変である、実施形態 296 に記載の使用のための化合物。

実施形態 298 . 前記疾患が線維性疾患である、実施形態 292 に記載の使用のための化合物。

実施形態 299 . 前記疾患が特発性肺線維症、クローン病、および肝線維症を含む群から選択される、実施形態 298 に記載の使用のための化合物。

実施形態 300 . 前記治療的に活性な核種が治療的に活性な放射性核種である、実施形態 283 に記載の使用のための化合物。

実施形態 301 . 前記治療的に活性な放射性核種が <sup>47</sup>Sc、<sup>67</sup>Cu、<sup>89</sup>Sr、<sup>90</sup>Y、<sup>131</sup>I、<sup>111</sup>In、<sup>153</sup>Sm、<sup>149</sup>Tb、<sup>161</sup>Tb、<sup>177</sup>Lu、<sup>186</sup>Re、<sup>188</sup>Re、<sup>211</sup>At、<sup>212</sup>Pb、<sup>213</sup>Bi、<sup>223</sup>Ra、<sup>224</sup>Ra、<sup>225</sup>Ac、<sup>226</sup>Th、および<sup>227</sup>Th、好ましくは<sup>90</sup>Y、<sup>177</sup>Lu、<sup>212</sup>Pb、および<sup>225</sup>Ac からなる群から選択される、実施形態 300 に記載の使用のための化合物。

実施形態 302 . 前記線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) が、細胞、好ましくは線維芽細胞、間葉系幹細胞、平滑筋細胞、上皮由来の細胞、または内皮細胞、より好ましくはヒトの線維芽細胞、間葉系幹細胞、平滑筋細胞、上皮由来の細胞、または内皮細胞、最も好ましくは線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) の上方制御された発現を示すヒトの線維芽細胞、間葉系幹細胞、平滑筋細胞、上皮由来の細胞、または内皮細胞によって発現される、実施形態 300 から 301 のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態 303 . 前記細胞が、組織、好ましくは疾患を罹患した対象の罹患した組織に含まれているか、またはその一部である、実施形態 302 に記載の使用のための化合物。

実施形態 304 . 前記疾患が、線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) の上方制御された発現を示す細胞、好ましくは線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) の上方制御された発現を示す細胞を含む罹患した組織を伴い、より好ましくは腫瘍に伴う線維芽細胞が関与する疾患である、実施形態 303 に記載の使用のための化合物。

実施形態 305 . 前記疾患が新生物、好ましくはがんまたは腫瘍である、実施形態 302、303、および 304 のいずれか一つに記載の使用のための化合物。

実施形態 306 . 前記新生物、がん、および腫瘍が、固形腫瘍、上皮腫瘍、膀胱がん、乳がん、頸がん、結腸直腸がん、胆管癌、子宮内膜がん、食道がん、胃がん、胃腸間質腫瘍、頭頸部がん、肝がん、肺がん、黒色腫、中皮腫、神経内分泌腫瘍および癌腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎細胞癌、唾液腺癌、肉腫、扁平上皮癌、および甲状腺がんを含む群からそれぞれ個別に選択される、実施形態 305 に記載の使用のための化合物。

実施形態 307 . 実施形態 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174

10

20

30

40

50

、 175、176、177、178、179、180、181、182、183、184  
、 185、187、188、189、190、191、192、193、194、195  
、 196、197、198、199、200、201、202、203、204、205  
、 206、207、208、209、210、211、212、213、214、215  
、 216、217、218、219、220、221、222、223、224、および  
225のいずれか一つに記載の化合物、ならびに薬学的に許容される賦形剤を含む組成物、好ましくは医薬組成物。

実施形態308． 先行する請求項のいずれかで定義される任意の方法における使用のための、実施形態307に記載の組成物。

実施形態309． 対象における疾患の診断のための方法であって、診断的に有効な量の

実施形態1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、  
16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、2  
9、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42  
、 43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、  
56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、6  
9、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82  
、 83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、  
96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、  
107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、  
117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、  
127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、  
137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、  
147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、  
157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、  
167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、  
177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、  
188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、  
198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、  
208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、  
218、219、220、221、222、223、224、および225のいずれか一

10

20

30

つに記載の化合物を前記対象に投与するステップを含む方法。

実施形態310． 前記化合物が診断的に活性な薬剤を含み、前記薬剤が好ましくは放射性核種である、実施形態309に記載の方法。

実施形態311． 対象における疾患の処置のための方法であって、治療有効量の実施形態1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、  
17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、3  
0、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43  
、 44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、  
57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、7  
0、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83  
、 84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、  
97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107  
、 108、109、110、111、112、113、114、115、116、117  
、 118、119、120、121、122、123、124、125、126、127  
、 128、129、130、131、132、133、134、135、136、137  
、 138、139、140、141、142、143、144、145、146、147  
、 148、149、150、151、152、153、154、155、156、157  
、 158、159、160、161、162、163、164、165、166、167  
、 168、169、170、171、172、173、174、175、176、177  
、 178、179、180、181、182、183、184、185、187、188

40

50



、 189、190、191、192、193、194、195、196、197、198  
 、 199、200、201、202、203、204、205、206、207、208  
 、 209、210、211、212、213、214、215、216、217、218  
 、 219、220、221、222、223、224、および225のいずれか一つに記  
 載の化合物を前記対象に投与するステップを含む方法。

実施形態312． 前記化合物が治療的に活性な薬剤を含み、前記薬剤が好ましくは放射性核種である、実施形態311に記載の方法。

実施形態313． 前記疾患が、線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）、好ましくは線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）の上方制御された発現が関与する疾患である、実施形態309、310、311、および312のいずれか一つに記載の方法。

実施形態314． 前記疾患が、線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）の上方制御された発現を示す細胞、好ましくは線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）の上方制御された発現を示す細胞を含む罹患した組織を伴い、より好ましくは腫瘍に伴う線維芽細胞が関与する疾患である、実施形態309、310、311、312、および313のいずれか一つに記載の方法。

実施形態315． 前記疾患が新生物、好ましくはがんまたは腫瘍、ならびに炎症性疾患、心臓血管系疾患、自己免疫疾患、および線維性疾患を含む群から選択される、実施形態309、310、311、312、313、および314のいずれか一つに記載の方法。

実施形態316． 実施形態1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225のいずれか一つに記載の化合物、必要に応じた1つまたは複数の賦形剤、ならびに必要に応じて1つまたは複数のデバイスを含むキットであって、前記デバイスが標識付けデバイス、精製デバイス、取り扱いデバイス、放射線保護デバイス、分析デバイス、または投与デバイスを含む群から選択される、キット。

実施形態317． 先行する実施形態のいずれかで定義される任意の方法における使用のための、実施形態316に記載のキット。

【0301】

より具体的には、本発明の根底にある課題は、第1の態様において、式（I）

【0302】

10

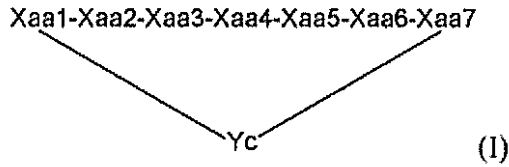
20

30

40

50

## 【化 1 3 5】



## 【0 3 0 3】

の環状ペプチド

10

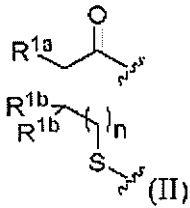
および X a a 1 に結合した N 末端修飾基 A を含む化合物であって、

前記ペプチド配列が N 末端から C 末端への方向に左から右に描かれ、

X a a 1 が式 ( I I )

## 【0 3 0 4】

## 【化 1 3 6】



20

## 【0 3 0 5】

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>1 a</sup> が - N H - であり、

R<sup>1 b</sup> が H または C H<sub>3</sub> であり、

n = 0 または 1 であり、

前記 N 末端修飾基 A が X a a 1 の窒素原子に共有結合しており、

X a a 1 のカルボニル基が X a a 2 の窒素に共有結合しており、

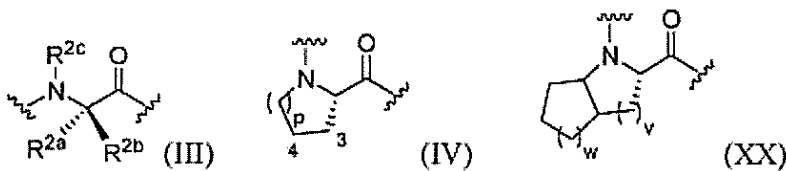
X a a 1 の硫黄原子がチオエーテルとして Y c に共有結合しており、

X a a 2 が式 ( I I I )、( I V )、または ( X X )

30

## 【0 3 0 6】

## 【化 1 3 7】



40

## 【0 3 0 7】

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>2 a</sup>、R<sup>2 b</sup>、R<sup>2 c</sup> がそれぞれ独立に ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ) アルキルおよび H からなる群から選択され、前記 ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ) アルキルが O H、N H<sub>2</sub>、ハロゲン、( C<sub>5</sub> ~ C<sub>7</sub> ) シクロアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよく、

p = 0、1、または 2 であり、

v = 1 または 2 であり、

w = 1、2、または 3 であり、

式 ( I V ) のアミノ酸が、指示された環の位置 3 および 4 においてメチル、O H、N

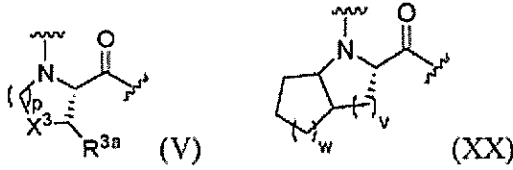
50

H<sub>2</sub>、およびFからなる群から選択される1つまたは2つの置換基によって置換されていてもよく、

X a a 3 が式 ( V ) または ( X X )

【 0 3 0 8 】

【 化 1 3 8 】



10

【 0 3 0 9 】

のアミノ酸の残基であり、

X<sup>3</sup> が CH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>、CH - R<sup>3b</sup>、S、O、およびNHからなる群から選択され、

p = 1 または 2 であり、

v = 1 または 2 であり、

w = 1、2、または3であり、

R<sup>3a</sup> が H、メチル、OH、NH<sub>2</sub>、または F であり、

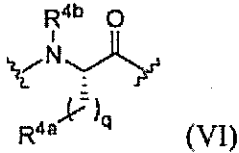
R<sup>3b</sup> がメチル、OH、NH<sub>2</sub>、または F であり、

20

X a a 4 が式 ( V I )

【 0 3 1 0 】

【 化 1 3 9 】



30

【 0 3 1 1 】

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>4a</sup> が H、OH、COOH、CONH<sub>2</sub>、X<sup>4</sup>、および -NH - CO - X<sup>4</sup> からなる群から選択され、X<sup>4</sup> が (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>) アリール、および (C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>) ヘテロアリールからなる群から選択され、X<sup>4</sup> がメチル、CONH<sub>2</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、およびOHからなる群から選択される1つまたは2つの置換基によって置換されていてもよく、

q = 1、2、または3であり、前記1つ、2つ、または3つのCH<sub>2</sub>-基の1つまたは2つの水素が必要に応じてそれぞれ個別にメチル、エチル、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>) アリール、または(C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>) ヘテロアリールによって置換されており、

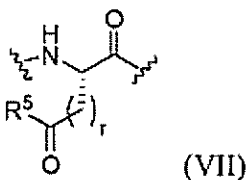
40

R<sup>4b</sup> がメチルまたはHであり、

X a a 5 が構造 ( V I I )

【 0 3 1 2 】

【 化 1 4 0 】



50

## 【0313】

のアミノ酸の残基であり、

$R^5$  が  $OH$  および  $NH_2$  の群から選択され、

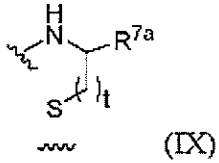
$r = 1, 2, \text{または} 3$  であり、

$Xaa6$  が芳香族  $L$ -アミノ酸およびヘテロ芳香族  $L$ -アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸であり、

$Xaa7$  が式 (IX)

## 【0314】

## 【化141】



10

## 【0315】

のアミノチオールまたはアミノ酸の残基であり、

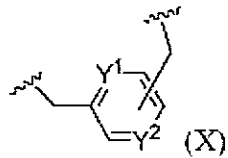
$R^{7a}$  が  $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CO)-NH$ 、 $-R^{7b}$ 、 $-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}$ 、または  $H$  であり、 $R^{7b}$  および  $R^{7c}$  がそれぞれ独立に  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルであり、

$t$  が  $1$  または  $2$  であり、

$Yc$  が式 (X)

## 【0316】

## 【化142】



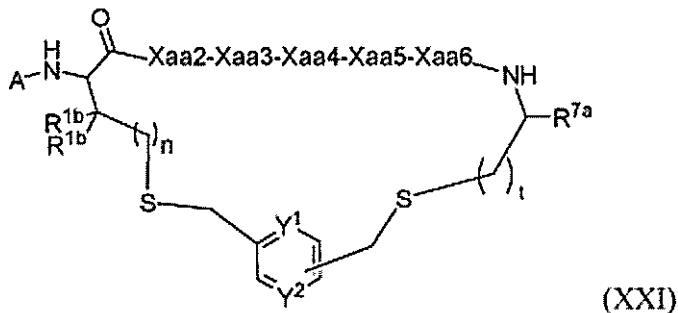
30

## 【0317】

の構造であり、2つのチオエーテルリンケージの形成のもとに  $Xaa1$  の  $S$  原子と  $Xaa7$  の  $S$  原子とを連結し、それにより式 (XXI)

## 【0318】

## 【化143】



40

## 【0319】

の環状構造を形成し、

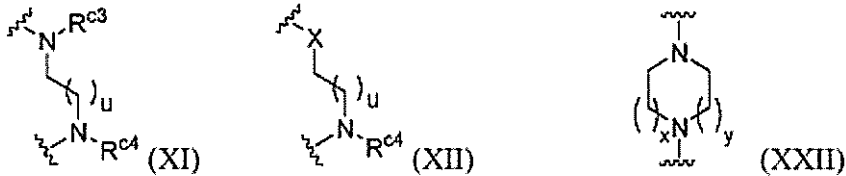
式 (X) の芳香族基の置換パターンがオルソ、メタ、またはパラであり、

50

n = 0 または 1 であり、  
 t = 1 または 2 であり、  
 $Y^1$  が C - H または N であり、  
 $Y^2$  が N または C -  $R^{c1}$  であり、  
 $R^{c1}$  が H または  $CH_2 - R^{c2}$  であり、  
 $R^{c2}$  が式 (XI)、(XII)、または (XXII)

【0320】

【化144】



10

【0321】

の構造であり、

$R^{c3}$  および  $R^{c4}$  がそれぞれ独立に H および ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルからなる群から選択され、

20

u = 1、2、3、4、5、または 6 であり、

x および y がそれぞれ独立に 1、2、または 3 であり、

X = O または S であり、

式 (XI) および (XXII) において窒素原子の 1 つが  $R^{c1}$  の  $-CH_2-$  に結合しており、式 (XII) において  $-X-$  が  $R^{c1}$  の  $-CH_2-$  に結合しており、

前記 N 末端修飾基 A がブロッキング基 Ab1 であり、前記ブロッキング基 Ab1 が  $R^{a1} - NH - C(O) -$  であり、 $R^{a1}$  が、OH、F、COOH、( $C_3 \sim C_8$ ) シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、および ( $C_3 \sim C_8$ ) 複素環からなる群からそれぞれ独立に選択される 2 つまでの置換基によって必要に応じてそれぞれ独立に置換されている  $C_3$  アルキル、 $C_4$  アルキル、または  $C_5$  アルキルからなる群から選択され、( $C_1 \sim C_8$ ) アルキルにおいて  $-CH_2-$  基の 1 つが必要に応じて  $-S-$  または  $-O-$  によって置き換えられている、化合物によって解決される。

30

【0322】

より具体的には、本発明の根底にある課題は、第 2 の態様において、式 (I)

【0323】

【化145】



$$Yc$$

(I)

40

【0324】

の環状ペプチドおよび Xaa1 に結合した N 末端修飾基 A を含む化合物であって、

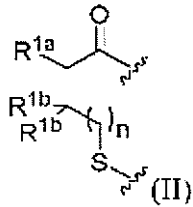
前記ペプチド配列が N 末端から C 末端への方向に左から右に描かれ、

Xaa1 が式 (II)

【0325】

50

## 【化 1 4 6】



## 【0 3 2 6】

10

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>1a</sup>が -NH- であり、

R<sup>1b</sup>が H または CH<sub>3</sub> であり、

n = 0 または 1 であり、

前記 N 末端修飾基 A が X a a 1 の窒素原子に共有結合しており、

X a a 1 のカルボニル基が X a a 2 の窒素に共有結合しており、

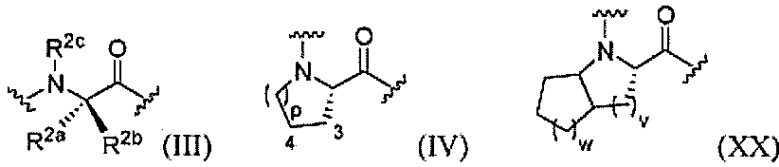
X a a 1 の硫黄原子がチオエーテルとして Y c に共有結合しており、

X a a 2 が式 ( I I I )、( I V )、または ( X X )

## 【0 3 2 7】

## 【化 1 4 7】

20



## 【0 3 2 8】

30

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup> がそれぞれ独立に (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>) アルキルおよび H からなる群から選択され、前記 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>) アルキルが OH、NH<sub>2</sub>、ハロゲン、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>7</sub>) シクロアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよく、

p = 0、1、または 2 であり、

v = 1 または 2 であり、

w = 1、2、または 3 であり、

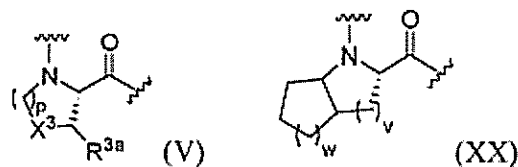
式 ( I V ) のアミノ酸が、指示された環の位置 3 および 4 においてメチル、OH、NH<sub>2</sub>、および F からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

X a a 3 が式 ( V ) または ( X X )

40

## 【0 3 2 9】

## 【化 1 4 8】



## 【0 3 3 0】

50

のアミノ酸の残基であり、

$X^3$  が  $CH_2$ 、 $CF_2$ 、 $CH-R^{3b}$ 、 $S$ 、 $O$ 、および  $NH$  からなる群から選択され、

$p = 1$  または  $2$  であり、

$v = 1$  または  $2$  であり、

$w = 1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり、

$R^{3a}$  が  $H$ 、メチル、 $OH$ 、 $NH_2$ 、または  $F$  であり、

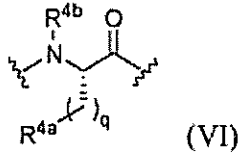
$R^{3b}$  がメチル、 $OH$ 、 $NH_2$ 、または  $F$  であり、

$X_{aa4}$  が式 (VI)

【0331】

【化149】

10



【0332】

のアミノ酸の残基であり、

$R^{4a}$  が  $H$ 、 $OH$ 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $X^4$ 、および  $-NH-CO-X^4$  からなる群から選択され、 $X^4$  が ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_5 \sim C_6$ ) アリール、および ( $C_5 \sim C_6$ ) ヘテロアリールからなる群から選択され、 $X^4$  がメチル、 $CONH_2$ 、ハロゲン、 $NH_2$ 、および  $OH$  からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

$q = 1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり、前記 1 つ、2 つ、または 3 つの  $CH_2$ -基の 1 つまたは 2 つの水素が必要に応じてそれぞれ個別にメチル、エチル、( $C_5 \sim C_6$ ) アリール、または ( $C_5 \sim C_6$ ) ヘテロアリールによって置換されており、

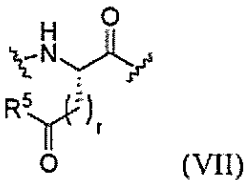
$R^{4b}$  がメチルまたは  $H$  であり、

$X_{aa5}$  が構造 (VII)

【0333】

【化150】

30



【0334】

のアミノ酸の残基であり、

$R^5$  が  $OH$  および  $NH_2$  の群から選択され、

$r = 1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり、

$X_{aa6}$  が芳香族 L-アミノ酸およびヘテロ芳香族 L-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸であり、

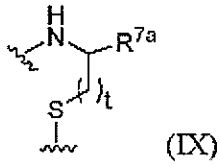
$X_{aa7}$  が式 (IX)

【0335】

40

50

## 【化151】



## 【0336】

のアミノチオールまたはアミノ酸の残基であり、

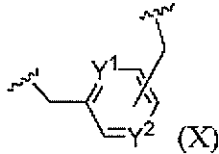
$R^{7a}$  が  $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CO)-NH$   
 $-R^{7b}$ 、 $-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}$ 、または H であり、 $R^{7b}$  および  $R^{7c}$  がそ  
 れぞれ独立に ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルであり、

$t$  が 1 または 2 であり、

$Y^c$  が式 (X)

## 【0337】

## 【化152】

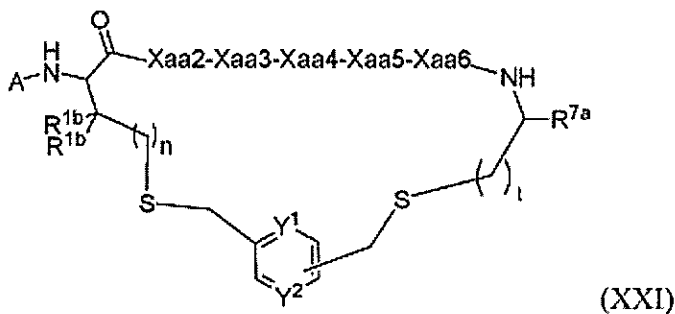


## 【0338】

の構造であり、2つのチオエーテルリンケージの形成のもとに Xaa1 の S 原子と Xaa7 の S 原子とを連結し、それにより式 (XXI)

## 【0339】

## 【化153】



## 【0340】

の環状構造を形成し、

式 (X) の芳香族基の置換パターンがオルソ、メタ、またはパラ、好ましくはメタであり、

$n = 0$  または 1 であり、

$t = 1$  または 2 であり、

$Y^1$  が  $C-H$  であり、

$Y^2$  が  $C-R^{c1}$  であり、

$R^{c1}$  が  $CH_2-R^{c2}$  または H であり、

$R^{c2}$  が式 (XII d) または (XII c)

10

20

30

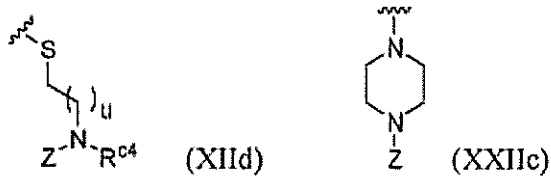
40

50



【 0 3 4 1 】

【 化 1 5 4 】



【 0 3 4 2 】

の構造であり、

u = 1 であり、

R<sup>C4</sup> が H であり、

Z が必要に応じてリンカーを含むキレーターであり、

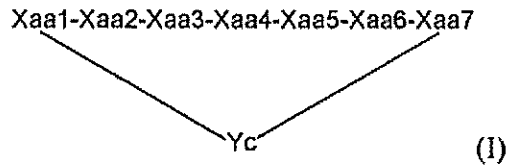
前記 N 末端修飾基 A がブロッキング基 A b 1 であり、前記ブロッキング基 A b 1 が R<sup>a1</sup> - NH - C ( O ) - であり、R<sup>a1</sup> が、OH、F、COOH、( C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、および ( C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> ) 複素環からなる群からそれぞれ独立に選択される 2 つまでの置換基によって必要に応じて置換されている ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> ) アルキルであり、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> ) アルキルにおいて - C H<sub>2</sub> - 基の 1 つが必要に応じて - S - または - O - によって置き換えられている、化合物によって解決される。

【 0 3 4 3 】

より具体的には、本発明の根底にある課題は、第 3 の態様において、式 ( I )

【 0 3 4 4 】

【 化 1 5 5 】



【 0 3 4 5 】

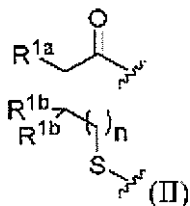
の環状ペプチドおよび X a a 1 に結合した N 末端修飾基 A を含む化合物であって、

前記ペプチド配列が N 末端から C 末端への方向に左から右に描かれ、

X a a 1 が式 ( I I )

【 0 3 4 6 】

【 化 1 5 6 】



【 0 3 4 7 】

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>1a</sup> が - NH - であり、R<sup>1b</sup> が H または C H<sub>3</sub> であり、

n = 0 または 1 であり、

前記 N 末端修飾基 A が X a a 1 の窒素原子に共有結合しており、

10

20

30

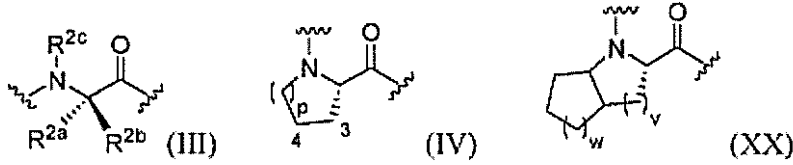
40

50

X a a 1 のカルボニル基が X a a 2 の窒素に共有結合しており、  
 X a a 1 の硫黄原子がチオエーテルとして Y c に共有結合しており、  
 X a a 2 が式 ( I I I )、( I V )、または ( X X )

【 0 3 4 8 】

【 化 1 5 7 】



10

【 0 3 4 9 】

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup> がそれぞれ独立に (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>) アルキルおよび H からなる群から選択され、前記 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>) アルキルが OH、NH<sub>2</sub>、ハロゲン、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>7</sub>) シクロアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよく、

p = 0、1、または 2 であり、

v = 1 または 2 であり、

w = 1、2、または 3 であり、

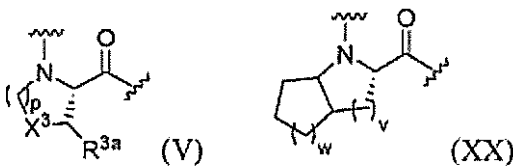
20

式 ( I V ) のアミノ酸が、指示された環の位置 3 および 4 においてメチル、OH、NH<sub>2</sub>、および F からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

X a a 3 が式 ( V ) または ( X X )

【 0 3 5 0 】

【 化 1 5 8 】



30

【 0 3 5 1 】

のアミノ酸の残基であり、

X<sup>3</sup> が CH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>、CH-R<sup>3b</sup>、S、O、および NH からなる群から選択され、

p = 1 または 2 であり、

v = 1 または 2 であり、

w = 1、2、または 3 であり、

R<sup>3a</sup> が H、メチル、OH、NH<sub>2</sub>、または F であり、

40

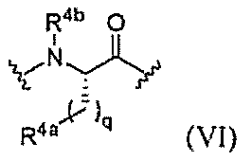
R<sup>3b</sup> がメチル、OH、NH<sub>2</sub>、または F であり、

X a a 4 が式 ( V I )

【 0 3 5 2 】

50

## 【化 1 5 9】



## 【 0 3 5 3】

のアミノ酸の残基であり、

$R^{4a}$  が H、OH、COOH、CONH<sub>2</sub>、X<sup>4</sup>、および -NH-CO-X<sup>4</sup> からなる群から選択され、X<sup>4</sup> が (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>) アリール、および (C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>) ヘテロアリールからなる群から選択され、X<sup>4</sup> がメチル、CONH<sub>2</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、および OH からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

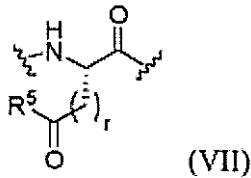
q = 1、2、または 3 であり、前記 1 つ、2 つ、または 3 つの CH<sub>2</sub>-基の 1 つまたは 2 つの水素が必要に応じてそれぞれ個別にメチル、エチル、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>) アリール、または (C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub>) ヘテロアリールによって置換されており、

$R^{4b}$  がメチルまたは H であり、

X<sup>4</sup> が構造 (VII) であり、

## 【 0 3 5 4】

## 【化 1 6 0】



## 【 0 3 5 5】

のアミノ酸の残基であり、

$R^5$  が OH および NH<sub>2</sub> の群から選択され、

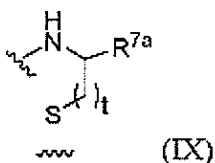
r = 1、2、または 3 であり、

X<sup>5</sup> が芳香族 L-アミノ酸およびヘテロ芳香族 L-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸であり、

X<sup>5</sup> が式 (IX) であり、

## 【 0 3 5 6】

## 【化 1 6 1】



## 【 0 3 5 7】

のアミノチオールまたはアミノ酸の残基であり、

$R^{7a}$  が -CO-、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-OH、-(CO)-NH-R<sup>7b</sup>、-(CO)-(NR<sup>7c</sup>)-R<sup>7b</sup>、または H であり、 $R^{7b}$  および  $R^{7c}$  がそれぞれ独立に (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキルであり、

10

20

30

40

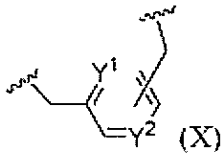
50

t が 1 または 2 であり、

Y c が式 ( X )

【 0 3 5 8 】

【 化 1 6 2 】



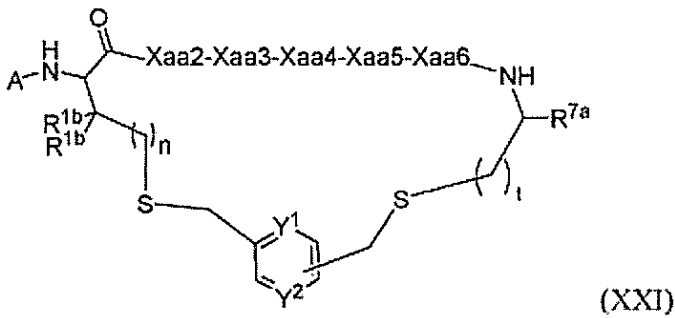
10

【 0 3 5 9 】

の構造であり、2つのチオエーテルリンケージの形成のもとに X a a 1 の S 原子と X a a 7 の S 原子とを連結し、それにより式 ( X X I )

【 0 3 6 0 】

【 化 1 6 3 】



20

【 0 3 6 1 】

の環状構造を形成し、

式 ( X ) の芳香族基の置換パターンがメタであり、

n = 0 または 1 であり、

t = 1 または 2 であり、

Y<sup>1</sup> が C - H または N であり、

Y<sup>2</sup> が C - R<sup>c 1</sup> であり、

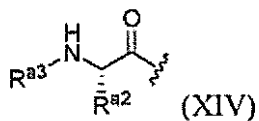
R<sup>c 1</sup> が H であり、

前記 N 末端修飾基 A がアミノ酸 A a a であり、

アミノ酸 A a a が構造 ( X I V )

【 0 3 6 2 】

【 化 1 6 4 】



40

【 0 3 6 3 】

の L - アミノ酸残基であり、

R<sup>a 2</sup> が ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルおよび修飾された ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルからなる群から選択され、

修飾された ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルにおいて 1 つの - C H<sub>2</sub> - 基が - S - または - O -

50

によって置き換えられており、

前記アミノ酸 A a a がリンカーに共有結合しており、前記リンカーがキレーター Z に共有結合しており、前記リンカーが ( a ) 第 1 のリンカーまたは ( b ) 第 1 のリンカーおよび第 2 のリンカーからなり、

前記リンカーが前記第 1 のリンカーからなっている場合には、前記第 1 のリンカーが前記キレーターおよび前記アミノ酸 A a a に共有結合しており、

前記第 1 のリンカーが第 1 のリンカーおよび第 2 のリンカーからなっている場合には、前記第 1 のリンカーが前記アミノ酸 A a a および前記第 2 のリンカーに共有結合し、前記第 2 のリンカーが前記キレーターに共有結合しており、

前記第 1 のリンカーが T t d s および P E G 6 からなる群から選択され、好ましくは前記第 1 のリンカーが T t d s であり、 10

前記第 2 のリンカーが P P A c および P E G 6 からなる群から選択され、好ましくは前記第 2 のリンカーが P P A c である、化合物によって解決される。

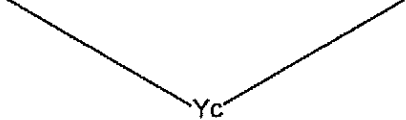
【 0 3 6 4 】

より具体的には、本発明の根底にある課題は、第 4 の態様において、式 ( I )

【 0 3 6 5 】

【 化 1 6 5 】

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7



(I)

20

【 0 3 6 6 】

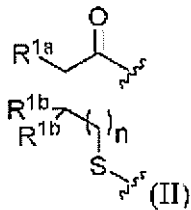
の環状ペプチドおよび X a a 1 に結合した N 末端修飾基 A を含む化合物であって、

前記ペプチド配列が N 末端から C 末端への方向に左から右に描かれ、

X a a 1 が式 ( I I )

【 0 3 6 7 】

【 化 1 6 6 】



(II)

30

【 0 3 6 8 】

のアミノ酸の残基であり、

R<sup>1 a</sup> が - N H - であり、

40

R<sup>1 b</sup> が H または C H<sub>3</sub> であり、

n = 0 または 1 であり、

前記 N 末端修飾基 A が X a a 1 の窒素原子に共有結合しており、

X a a 1 のカルボニル基が X a a 2 の窒素に共有結合しており、

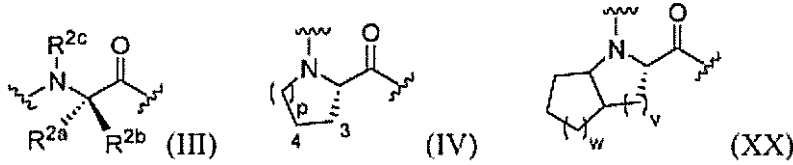
X a a 1 の硫黄原子がチオエーテルとして Y c に共有結合しており、

X a a 2 が式 ( I I I )、( I V )、または ( X X )

【 0 3 6 9 】

50

## 【化 1 6 7】



## 【 0 3 7 0】

のアミノ酸の残基であり、

10

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$  がそれぞれ独立に ( $C_1 \sim C_2$ ) アルキルおよび H からなる群から選択され、前記 ( $C_1 \sim C_2$ ) アルキルが OH、 $NH_2$ 、ハロゲン、( $C_5 \sim C_7$ ) シクロアルキルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよく、

$p = 0$ 、 $1$ 、または  $2$  であり、

$v = 1$  または  $2$  であり、

$w = 1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり、

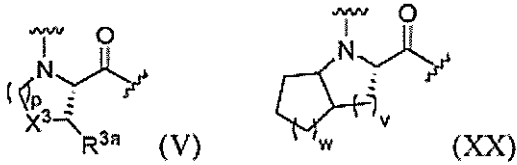
式 (IV) のアミノ酸が、指示された環の位置 3 および 4 においてメチル、OH、 $NH_2$ 、および F からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換されていてもよく、

$X_{aa3}$  が式 (V) または (XX)

20

## 【 0 3 7 1】

## 【化 1 6 8】



## 【 0 3 7 2】

30

のアミノ酸の残基であり、

$X^3$  が  $CH_2$ 、 $CF_2$ 、 $CH-R^{3b}$ 、S、O、および NH からなる群から選択され、

$p = 1$  または  $2$  であり、

$v = 1$  または  $2$  であり、

$w = 1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり、

$R^{3a}$  が H、メチル、OH、 $NH_2$ 、または F であり、

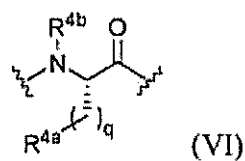
$R^{3b}$  がメチル、OH、 $NH_2$ 、または F であり、

$X_{aa4}$  が式 (VI)

## 【 0 3 7 3】

## 【化 1 6 9】

40



## 【 0 3 7 4】

のアミノ酸の残基であり、

$R^{4a}$  が H、OH、COOH、CONH<sub>2</sub>、 $X^4$ 、および  $-NH-CO-X^4$  からな

50

る群から選択され、 $X^4$ が( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、( $C_5 \sim C_6$ )アリール、および( $C_5 \sim C_6$ )ヘテロアリールからなる群から選択され、 $X^4$ がメチル、 $CONH_2$ 、ハロゲン、 $NH_2$ 、および $OH$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基によって置換されていてもよく、

$q = 1, 2$ 、または3であり、前記1つ、2つ、または3つの $CH_2$ -基の1つまたは2つの水素が必要に応じてそれぞれ個別にメチル、エチル、( $C_5 \sim C_6$ )アリール、または( $C_5 \sim C_6$ )ヘテロアリールによって置換されており、

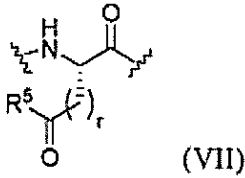
$R^{4b}$ がメチルまたは $H$ であり、

$X^{aa5}$ が構造(VII)

【0375】

10

【化170】



【0376】

20

のアミノ酸の残基であり、

$R^5$ が $OH$ および $NH_2$ の群から選択され、

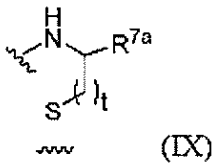
$r = 1, 2$ 、または3であり、

$X^{aa6}$ が芳香族L-アミノ酸およびヘテロ芳香族L-アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸であり、

$X^{aa7}$ が式(IX)

【0377】

【化171】



30

【0378】

のアミノチオールまたはアミノ酸の残基であり、

$R^{7a}$ が $-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CO)-NH$ 、 $-R^{7b}$ 、 $-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}$ 、または $H$ であり、 $R^{7b}$ および $R^{7c}$ がそれぞれ独立に( $C_1 \sim C_4$ )アルキルであり、

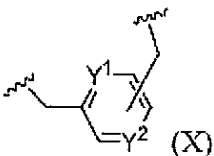
40

$t$ が1または2であり、

$Y_c$ が式(X)

【0379】

【化172】



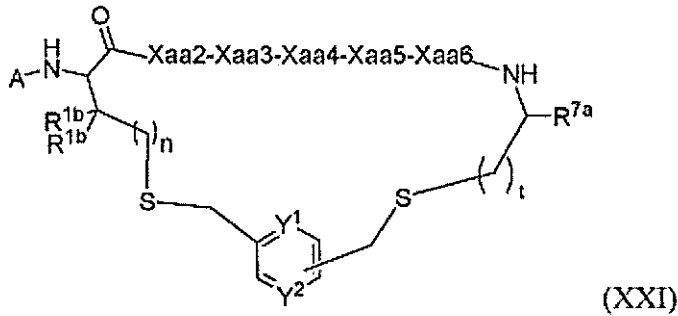
50

【0380】

の構造であり、2つのチオエーテルリンケージの形成のもとにXaa1のS原子とXaa7のS原子とを連結し、それにより式(XXI)

【0381】

【化173】



10

【0382】

の環状構造を形成し、

式(X)の芳香族基の置換パターンがメタであり、

n = 0または1であり、

t = 1または2であり、

Y<sup>1</sup>がC-Hであり、

Y<sup>2</sup>がC-R<sup>C1</sup>であり、

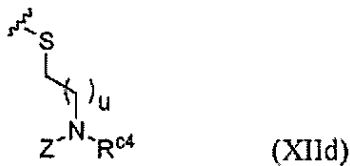
R<sup>C1</sup>がCH<sub>2</sub>-R<sup>C2</sup>であり、

R<sup>C2</sup>が式(XIIId)

20

【0383】

【化174】



30

【0384】

の構造であり、

u = 1、2、3、4、5、または6、好ましくはu = 1であり、

R<sup>C4</sup>がHまたはメチルであり、

Zが必要に応じてリンカーを含むキレーターであり、

前記N末端修飾基Aがプロッキング基Ab1であり、前記プロッキング基Ab1がR<sup>a11</sup>-C(O)-からなる群から選択され、R<sup>a11</sup>がC<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>5</sub>アルキルであり、C<sub>4</sub>アルキルおよびC<sub>5</sub>アルキルのそれぞれおよびいずれか1つにおいて個別かつ独立に前記-CH<sub>2</sub>-基の1つが必要に応じて-O-または-S-によって置き換えられている、化合物によって解決される。

40

【0385】

より具体的には、第5の態様において、本発明の根底にある課題は、疾患の診断のための方法における使用のための、任意の実施形態を含む第1の態様、第2の態様、第3の態様、および第4の態様に記載の化合物によって解決される。

【0386】

より具体的には、第6の態様において、本発明の根底にある課題は、疾患の処置のための方法に使用するための、任意の実施形態を含む第1の態様、第2の態様、第3の態様、および第4の態様に記載の化合物によって解決される。

50



## 【0387】

より具体的には、第7の態様において、本発明の根底にある課題は、対象の特定のための方法であって、対象が疾患の処置に応答する可能性が高いかまたは応答しない可能性が高く、対象の特定のための方法が、任意の実施形態を含む第1の態様、第2の態様、第3の態様、および第4の態様に記載の化合物を使用する診断の方法を行うステップを含む、方法に使用するための、任意の実施形態を含む第1の態様、第2の態様、第3の態様、および第4の態様に記載の化合物によって解決される。

## 【0388】

より具体的には、第8の態様において、本発明の根底にある課題は、対象の集団から対象を選択する方法であって、対象が疾患の処置に応答する可能性が高いかまたは応答しない可能性が高く、対象の集団から対象を選択する方法は、任意の実施形態を含む第1の態様、第2の態様、第3の態様、および第4の態様に記載の化合物を使用する診断の方法を行うステップを含む、方法に使用するための、任意の実施形態を含む第1の態様、第2の態様、第3の態様、および第4の態様に記載の化合物によって解決される。

10

## 【0389】

より具体的には、第9の態様において、本発明の根底にある課題は、対象の集団を、疾患の処置に応答する可能性が高い対象と、疾患の処置に応答する可能性が低い対象とに層別化する方法であって、対象を層別化するための方法は、任意の実施形態を含む第1の態様、第2の態様、第3の態様、および第4の態様による化合物を使用する診断の方法を行うステップを含む、方法に使用するための、任意の実施形態を含む第1の態様、第2の態様、第3の態様、および第4の態様に記載の化合物によって解決される。

20

## 【0390】

より具体的には、第10の態様において、本発明の根底にある課題は、任意の実施形態を含む第1の態様、第2の態様、第3の態様、および第4の態様に記載の化合物、薬学的に許容される賦形剤を含む組成物、好ましくは医薬組成物によって解決される。

## 【0391】

より具体的には、第11の態様において、本発明の根底にある課題は、対象における疾患の診断の方法であって、任意の実施形態を含む第1の態様、第2の態様、第3の態様、および第4の態様に記載の化合物の診断上有効な量を対象に投与するステップを含む方法によって解決される。

30

## 【0392】

より具体的には、第12の態様において、本発明の根底にある課題は、対象における疾患の処置のための方法であって、任意の実施形態を含む第1の態様、第2の態様、第3の態様、および第4の態様に記載の化合物の治療有効量を対象に投与するステップを含む方法によって解決される。

## 【0393】

より具体的には、第13の態様において、本発明の根底にある課題は、任意の実施形態を含む第1の態様、第2の態様、第3の態様、および第4の態様に記載の化合物、1つまたは複数の任意の賦形剤（複数可）、および場合により1つまたは複数のデバイス（複数可）を含むキットであって、デバイス（複数可）が、標識デバイス、精製デバイス、操作デバイス、放射性保護デバイス、分析デバイスまたは投与デバイスを含む群から選択される、キットによって解決される。

40

## 【0394】

当業者は、本発明のある化合物または該化合物が、限定されないが、上記の実施形態のいずれかおよび以下の実施形態のいずれかに記載される任意の化合物を含む、本明細書に開示される任意の化合物であることを認識する。

## 【0395】

当業者は、本発明のある方法または該方法が、限定されないが、上記の実施形態のいずれかおよび以下の実施形態のいずれかに記載される任意の方法を含む、本明細書に開示される任意の方法であることを認識する。

50

## 【0396】

当業者は、本発明のある組成物または該組成物が、限定されないが、上記の実施形態のいずれかおよび以下の実施形態のいずれかに記載される任意の組成物を含む、本明細書に開示される任意の組成物であることを認識する。

## 【0397】

当業者は、本発明のあるキットまたは該キットが、限定されないが、上記の実施形態のいずれかおよび以下の実施形態のいずれかに記載される任意のキットを含む、本明細書に開示される任意のキットであることを認識する。

## 【0398】

本発明に関連して、本発明の任意の態様の任意の実施形態が、任意の実施形態を含む本発明の他の任意の態様の実施形態であってもよいことが認識される。 10

ナノモル親和性を有する線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) に特異的な環状ペプチドベースの阻害剤がこれまでに記載されていないため、本発明は、本発明の化合物、より具体的には、その環状ペプチドが、そのような環状ペプチドを含む化合物の FAP への高度に特異的な結合を提供するという、本発明者らの驚くべき発見に基づく。

## 【0399】

さらに、本発明は、キレーターが、直接的または間接的に、すなわちリンカーを用いて、3つの異なる位置で上記環状ペプチドに結合され得るという驚くべき発見に基づいている。第1の位置は、式 (X) の構造を有する Yc であり、Xaa1 の S 原子と Xaa7 の S 原子とを連結し、したがって、2つのチオエーテルリンケージを形成する；第2の位置 20 は、式 (I) の環状ペプチドの Xaa1 に結合した Aaa であり、第3の位置は、Xaa7 に結合したアミノ酸またはペプチドである。驚くべきことに、このようなキレーターの結合は、それぞれ、本発明の化合物の FAP への結合、および本発明の化合物の FAP に対する阻害特性に有意な影響を及ぼさない。一実施形態では、本発明は、キレーター (Z 基) が上記で定義された第1、第2、または第3の位置のうちの1つのみに結合している式 (I) の環状ペプチドに関する。また、キレーターが、上記で定義した第1、第2、および第3の位置の任意の組合せで式 (I) の環状ペプチドに結合されることは本発明の範囲内である。より具体的には、本発明はまた、Z 基が上記で定義された第1と第2の位置の両方に結合している式 (I) の化合物、Z 基が上記で定義された第1と第3の位置の両方に結合している式 (I) の化合物、Z 基が上記で定義した第2と第3の位置の両方に結合している式 (I) の化合物、および Z 基が上記で定義した第1、第2および第3の位置に結合している式 (I) の化合物に関する。2つまたは3つの Z 基を含むこれらの化合物は、本明細書に開示される本発明の任意の実施形態では実現することができる。 30

## 【0400】

最後に、本発明者らは、本発明の化合物が血漿中で驚くほど安定であり、イメージング剤として驚くほど有用であり、腫瘍を縮小させるのに有効であることを見出した。

本明細書において好ましく用いられる「アルキル」という表現は、それぞれ個別に、飽和、直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指し、通常、それが含有し得る炭素原子数を指定する修飾子を伴う。例えば、式 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルという表現は、それぞれ個別に、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、1-メチル-ブチル、1-エチル-プロピル、3-メチル-ブチル、1,2-ジメチル-プロピル、2-メチル-ブチル、1,1-ジメチル-プロピル、2,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、1,1-ジメチル-ブチル、および6個の飽和炭素原子を含むアルキル基の任意の他のアイソフォームを意味する。 40

## 【0401】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルキルは、それぞれ個別に、メチルおよびエチルのいずれかを意味する。

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルとは、それぞれ個別に、メチル、エチル、n-プロピル、およびイソプロピルを意味する。

## 【0402】

ある実施形態では、および好ましくは本明細書で使用される場合、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルとは、それぞれ個別に、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルいずれかを意味する。

【0403】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルとは、それぞれ個別に、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-ペンチル、2-メチル-ブチル、3-メチル-ブチル、3-ペンチル、3-メチル-ブタ-2-イル、2-メチル-ブタ-2-イル、2,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、2-ヘキシル、2-メチル-ペンチル、3-メチル-ペンチル、4-メチル-ペンチル、3-ヘキシル、2-エチル-ブチル、2-メチル-ペンタ-2-イル、2,2-ジメチル-ブチル、3,3-ジメチル-ブチル、3-メチル-ペンタ-2-イル、4-メチル-ペンタ-2-イル、2,3-ジメチル-ブチル、3-メチル-ペンタ-3-イル、2-メチル-ペンタ-3-イル、2,3-ジメチル-ブタ-2-イルおよび3,3-ジメチル-ブタ-2-イルのいずれかを意味する。

10

【0404】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルとは、1~8個の炭素原子を有する飽和または不飽和、直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。代表的な(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル基には、限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-ペンチル、2-メチル-ブチル、3-メチル-ブチル、3-ペンチル、3-メチル-ブタ-2-イル、2-メチル-ブタ-2-イル、2,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、2-ヘキシル、2-メチル-ペンチル、3-メチル-ペンチル、4-メチル-ペンチル、3-ヘキシル、2-エチル-ブチル、2-メチル-ペンタ-2-イル、2,2-ジメチル-ブチル、3,3-ジメチル-ブチル、3-メチル-ペンタ-2-イル、4-メチル-ペンタ-2-イル、2,3-ジメチル-ブチル、3-メチル-ペンタ-3-イル、2-メチル-ペンタ-3-イル、2,3-ジメチル-ブタ-2-イル、3,3-ジメチル-ブタ-2-イル、n-ヘプチル、2-ヘプチル、2-メチル-ヘキシル、3-メチル-ヘキシル、4-メチル-ヘキシル、5-メチル-ヘキシル、3-ヘプチル、2-エチル-ペンチル、3-エチル-ペンチル、4-ヘプチル、2-メチル-ヘキサ-2-イル、2,2-ジメチル(dimethyl)-ペンチル、3,3-ジメチル(dimethyl)-ペンチル、4,4-ジメチル(dimethyl)-ペンチル、3-メチル-ヘキサ-2-イル、4-メチル-ヘキサ-2-イル、5-メチル-ヘキサ-2-イル、2,3-ジメチル-ペンチル、2,4-ジメチル-ペンチル、3,4-ジメチル-ペンチル、3-メチル-ヘキサ-3-イル、2-エチル-2-メチル-ブチル、4-メチル-ヘキサ-3-イル、5-メチル-ヘキサ-3-イル、2-エチル-3-メチル-ブチル、2,3-ジメチル-ペンタ-2-イル、2,4-ジメチル-ペンタ-2-イル、3,3-ジメチル-ペンタ-2-イル、4,4-ジメチル-ペンタ-2-イル、2,2,3-トリメチル-ブチル、2,3,3-トリメチル-ブチル、2,3,3-トリメチル-ブタ-2-イル、n-オクチル、2-オクチル、2-メチル-ヘプチル、3-メチル-ヘプチル、4-メチル-ヘプチル、5-メチル-ヘプチル、6-メチル-ヘプチル、3-オクチル、2-エチル-ヘキシル、3-エチル-ヘキシル、4-エチル-ヘキシル、4-オクチル、2-プロピル-ペンチル、2-メチル-ヘプタ-2-イル、2,2-ジメチル-ヘキシル、3,3-ジメチル-ヘキシル、4,4-ジメチル-ヘキシル、5,5-ジメチル-ヘキシル、3-メチル-ヘプタ-2-イル、4-メチル-ヘプタ-2-イル、5-メチル-ヘプタ-2-イル、6-メチル-ヘプタ-2-イル、2,3-ジメチル-ヘキサ-1-イル、2,4-ジメチル-ヘキサ-1-イル、2,5-ジメチル-ヘキサ-1-イル、3,4-ジメチル-ヘキサ-1-イル、3,5-ジメチル-ヘキサ-1-イル、3,5-ジメチル-ヘキサ-1-イル、3-メチル-ヘプタ-3-イル、2-エチル-2-メチル-1-イル、3-エチル-3-メチル-1-イル、4-メチル-ヘプタ-3-イル、5-メチル-ヘ

20

30

40

50

プタ - 3 - イル、6 - メチル - ヘプタ - 3 - イル、2 - エチル - 3 - メチル - ペンチル、  
 2 - エチル - 4 - メチル - ペンチル、3 - エチル - 4 - メチル - ペンチル、2, 3 - ジメ  
 チル - ヘキサ - 2 - イル、2, 4 - ジメチル - ヘキサ - 2 - イル、2, 5 - ジメチル - ヘ  
 キサ - 2 - イル、3, 3 - ジメチル - ヘキサ - 2 - イル、3, 4 - ジメチル - ヘキサ - 2  
 - イル、3, 5 - ジメチル - ヘキサ - 2 - イル、4, 4 - ジメチル - ヘキサ - 2 - イル、  
 4, 5 - ジメチル - ヘキサ - 2 - イル、5, 5 - ジメチル - ヘキサ - 2 - イル、2, 2,  
 3 - トリメチル - ペンチル、2, 2, 4 - トリメチル - ペンチル、2, 3, 3 - トリメチ  
 ル - ペンチル、2, 3, 4 - トリメチル - ペンチル、2, 4, 4 - トリメチル - ペンチル  
 、3, 3, 4 - トリメチル - ペンチル、3, 4, 4 - トリメチル - ペンチル、2, 3, 3  
 - トリメチル - ペンタ - 2 - イル、2, 3, 4 - トリメチル - ペンタ - 2 - イル、2, 4  
 , 4 - トリメチル - ペンタ - 2 - イル、3, 4, 4 - トリメチル - ペンタ - 2 - イル、2  
 , 2, 3, 3 - テトラメチル - ブチル、3, 4 - ジメチル - ヘキサ - 3 - イル、3, 5 -  
 ジメチル - ヘキサ - 3 - イル、4, 4 - ジメチル - ヘキサ - 3 - イル、4, 5 - ジメチル  
 - ヘキサ - 3 - イル、5, 5 - ジメチル - ヘキサ - 3 - イル、3 - エチル - 3 - メチル -  
 ペンタ - 2 - イル、3 - エチル - 4 - メチル - ペンタ - 2 - イル、3 - エチル - ヘキサ -  
 3 - イル、2, 2 - ジエチル - ブチル、3 - エチル - 3 - メチル - ペンチル、4 - エチル  
 - ヘキサ - 3 - イル、5 - メチル - ヘプタ - 3 - イル、2 - エチル - 3 - メチル - ペンチ  
 ル、4 - メチル - ヘプタ - 4 - イル、3 - メチル - ヘプタ - 4 - イル、2 - メチル - ヘプ  
 タ - 4 - イル、3 - エチル - ヘキサ - 2 - イル、2 - エチル - 2 - メチル - ペンチル、2  
 - イソプロピル - ペンチル、2, 2 - ジメチル - ヘキサ - 3 - イル、2, 2, 4 - トリメ  
 チル - ペンタ - 3 - イルおよび 2 - エチル - 3 - メチル - ペンチルのいずれかが含まれる  
 。(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル基は、未置換であるか、または限定されないが、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>  
 )アルキル、-O-[ (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル]、-アリール、-CO-R'、-O-C  
 O-R'、-CO-OR'、-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NHR'、-CO-NR<sub>2</sub>'、-NH  
 -CO-R'、-SO<sub>2</sub>-R'、-SO-R'、-OH、-ハロゲン、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-  
 NHR'、-NR<sub>2</sub>'および-CNを含む1つまたは複数の基で置換され得、それぞれのR  
 'は、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよびアリールから独立に選択される。

#### 【0405】

本明細書で好ましく使用される「アルキリデン」という表現は、2つの置換点が特定さ  
 れる、飽和直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。2つの置換点がメタン - 1, 1 - ジイル  
 、エタン - 1, 2 - ジイル、プロパン - 1, 3 - ジイル、ブタン - 1, 4 - ジイルおよび  
 ペンタン - 1, 5 - ジイルのように互いに最大距離にある単純なアルキル鎖はまた、メチ  
 レン(メタン - 1, 1 - ジイルとも呼ばれる)、エチレン(エタン - 1, 2 - ジイルとも  
 呼ばれる)、プロピレン(プロパン - 1, 3 - ジイルとも呼ばれる)、ブチレン(ブタン  
 - 1, 4 - ジイルとも呼ばれる)およびペンチレン(ペンタン - 1, 5 - ジイルとも呼ば  
 れる)とも呼ばれる。

#### 【0406】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>)アルキリ  
 デンとは、それぞれ個別に、メチレン、エタン - 1, 2 - ジイル、プロパン - 1, 3 - ジ  
 イル、プロパン - 1, 2 - ジイル、ブタン - 1, 4 - ジイル、ブタン - 1, 3 - ジイル、  
 ブタン - 1, 2 - ジイル、2 - メチル - プロパン - 1, 2 - ジイル、2 - メチル - プロパ  
 ン - 1, 3 - ジイル、ペンタン - 1, 5 - ジイル、ペンタン - 1, 4 - ジイル、ペンタン  
 - 1, 3 - ジイル、ペンタン - 1, 2 - ジイル、ペンタン - 2, 3 - ジイル、ペンタン -  
 2, 4 - ジイル、5炭素原子を有する任意の他の異性体、ヘキサン - 1, 6 - ジイル、6  
 炭素原子を有する任意の他の異性体、ヘプタン - 1, 7 - ジイル、7炭素原子を有する任  
 意の他の異性体、オクタン - 1, 8 - ジイル、8炭素原子を有する任意の他の異性体、ノ  
 ナン - 1, 9 - ジイル、9炭素原子を有する任意の他の異性体、デカン - 1, 10 - ジイ  
 ルおよび10個の炭素原子を有する任意の他の異性体のいずれかを意味し、好ましくは(C  
<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>)アルキリデンとは、それぞれ個別に、メチレン、エタン - 1, 2 - ジイル  
 、プロパン - 1, 3 - ジイル、ブタン - 1, 4 - ジイル、ペンタン - 1, 5 - ジイル、ヘ

キサン - 1 , 6 - ジイル、ヘプタン - 1 , 7 - ジイル、オクタン - 1 , 8 - ジイル、ノナン - 1 , 9 - ジイルおよびデカン - 1 , 10 - ジイルのいずれかを意味する。( C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ) アルキリデン基は、未置換であるか、または限定されないが、( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) アルキル、- O - [ ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) アルキル ]、- アリール、- CO - R'、- O - CO - R'、- CO - OR'、- CO - NH<sub>2</sub>、- CO - NHR'、- CO - NR<sub>2</sub>'、- NH - CO - R'、- SO<sub>2</sub> - R'、- SO - R'、- OH、- ハロゲン、- N<sub>3</sub>、- NH<sub>2</sub>、- NHR'、- NR<sub>2</sub>'および - CNを含む1つまたは複数の基で置換され得、それぞれの R' は、( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) アルキルおよびアリールから独立に選択される。

【0407】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキルとは、それぞれ個別に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルのいずれかを意味する。 10

【0408】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、( C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> ) シクロアルキルとは、それぞれ個別に、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルのいずれかを意味する。

【0409】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) 炭素環 ( carbocycle ) は、3、4、5、6、7もしくは8員の飽和または不飽和非芳香族炭素環を指す。代表的な( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) 炭素環は、限定されないが、- シクロプロピル、- シクロブチル、- シクロペンチル、- シクロペンタジエニル、- シクロヘキシル、- シクロヘキセニル、- 1,3 - シクロヘキサジエニル、- 1,4 - シクロヘキサジエニル、- シクロヘプチル、- 1,3 - シクロヘプタジエニル、- 1,3,5 - シクロヘプタトリエニル、- シクロオクチル、および - シクロオクタジエニルのいずれかを含む。( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) 炭素環基は、限定されないが、未置換であるか、または限定されないが、( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) アルキル、- O - [ ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) アルキル ]、- アリール、- CO - R'、- O - CO - R'、- CO - OR'、- CO - NH<sub>2</sub>、- CO - NHR'、- CO - NR<sub>2</sub>'、- NH - CO - R'、- SO<sub>2</sub> - R'、- SO - R'、- OH、- ハロゲン、- N<sub>3</sub>、- NH<sub>2</sub>、- NHR'、- NR<sub>2</sub>'および - CNを含む1つまたは複数の基で置換され得、それぞれの R' は、( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) アルキルおよびアリールから独立に選択される。 20 30

【0410】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) カルボシクロとは、上記で定義された( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) 炭素環基を指し、炭素環基水素原子の1つが結合で置換されている。

【0411】

ある実施形態では、好ましくは本明細書中で使用される場合、「アリール」とは炭素環式芳香族基を指す。アリール基の例としては、限定されないが、フェニル、ナフチルおよびアントラセニルが挙げられる。

【0412】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、( C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> ) アリールとは、5または6個の炭素原子を含む炭素環式芳香族基を指す。炭素環式芳香族基は、未置換であるか、または限定されないが、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) アルキル、- O - [ ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) アルキル ]、- アリール、- CO - R'、- O - CO - R'、- CO - OR'、- CO - NH<sub>2</sub>、- CO - NHR'、- CO - NR<sub>2</sub>'、- NH - CO - R'、- SO<sub>2</sub> - R'、- SO - R'、- OH、- ハロゲン、- N<sub>3</sub>、- NH<sub>2</sub>、- NHR'、- NR<sub>2</sub>'および - CNで置換され得、それぞれの R' は、( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) アルキルおよびアリールから独立に選択される。 40

【0413】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」とは、複素環式芳香族基を指す。ヘテロアリール基の例としては、限定されないが、フラン、チ 50

オフエン、ピリジン、ピリミジン、ベンゾチオフエン、ベンゾフランおよびキノリンが挙げられる。

【0414】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)ヘテロアリアルとは、少なくとも1つの原子が炭素、好ましくは窒素、硫黄または酸素と異なる5または6個の環原子からなる複素環式芳香族基を指す。複素環式芳香族基は、未置換であるか、または限定されないが、-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、-O-[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル]、アリアル、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-NH-CO-NHR'、-CO-NR<sub>2</sub>'、-NH-CO-R'、-SO<sub>2</sub>-R'、-SO-R'、-OH、-ハロゲン、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-NR<sub>2</sub>'および-CNを含む1つまたは複数の基で置換され得、それぞれのR'は、-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルおよびアリアルから独立に選択される。

【0415】

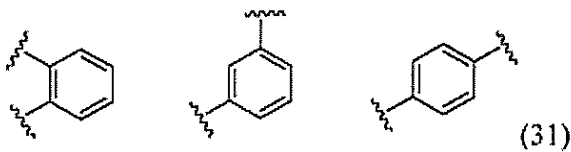
ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)ヘテロシクロは、上記で定義された(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)ヘテロ環基を指し、炭素環基の水素原子の1つが結合で置換されているものを指す。(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)ヘテロシクロは、未置換であるか、または(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、-O-[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル]、アリアル、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-NH-CO-NHR'、-CO-NR<sub>2</sub>'、-NH-CO-R'、-SO<sub>2</sub>-R'、-SO-R'、-OH、-ハロゲン、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-NR<sub>2</sub>'および-CNを含む最大6個の基で置換され得、それぞれのR'は、-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルおよびアリアルから独立に選択される。

【0416】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、アリーレンとは、2つの共有結合を有し、以下の構造：

【0417】

【化175】



【0418】

に示されるようにオルト、メタ、またはパラ配置であり得るアリーレン基を指し、式中、フェニル基は、未置換であるか、または限定されないが、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、-O-[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル]、アリアル、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NHR'、-CO-NR<sub>2</sub>'、-NH-CO-R'、-SO<sub>2</sub>-R'、-SO-R'、-OH、-ハロゲン、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-NR<sub>2</sub>'および-CNを含む最大4個の基で置換され得、それぞれのR'は、-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルおよびアリアルから独立に選択される。

【0419】

任意の実施形態を含むそれぞれおよびいずれかの態様の実施形態において、酸化することができる任意のS原子、好ましくはチオエーテル基のS原子は、-S-、-S(O)-、もしくは-S(O<sub>2</sub>)-、またはそれらの混合物として存在する。

【0420】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、任意の構造式において、または特許請求の範囲を含む本明細書の任意の文脈において、特定されていない原子質量番号を有する原子は、特定されていない同位体組成物、天然に存在する同位体混合物、または個々の同位体のいずれかである。これは、特に、炭素、酸素、窒素、硫黄、リン、ハロゲンおよび金属原子、例えば、限定されないが、C、O、N、S、F、P、Cl、Br、

A t、S c、C r、M n、C o、F e、C u、G a、S r、Z r、Y、M o、T c、R u、R h、P d、P t、A g、I n、S b、S n、T e、I、P r、P m、D y、S m、G d、T b、H o、D y、E r、Y b、T m、L u、S n、R e、R d、O s、I r、A u、P b、B i、P o、F r、R a、A c、T hおよびF mにあてはまる。

【0421】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、キレーターは、キレートを形成することができる化合物であり、それによりキレーターは、電子ギャップまたは孤立電子対を有する金属または部分が環の形成に關与する化合物、好ましくは環状化合物である。より好ましくは、キレーターは、単一の配位子が中心原子において1を超える配位部位を占めるこの種の化合物である。

10

【0422】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、診断的に活性な化合物は、疾患の診断に適しているかまたは有用である化合物である。

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、診断剤または診断的活性剤は、疾患の診断に適しているかまたは有用である化合物である。

【0423】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、治療的に活性な化合物は、疾患の治療に適しているかまたは有用である化合物である。

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、治療剤または治療的活性剤は、疾患の治療に適しているかまたは有用である化合物である。

20

【0424】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、診断治療的に活性な化合物は、疾患の診断と治療の両方に適しているかまたは有用である化合物である。

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、診断治療剤または診断治療的活性剤は、疾患の診断と治療の両方に適しているかまたは有用である化合物である。

【0425】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、診断治療学は、疾患の組み合わせた診断および治療のための方法であり、好ましくは、診断治療学に使用される組み合わせた診断的および治療的に活性な化合物は放射性標識される。

【0426】

ある実施形態では、個の本明細書で使用される場合、疾患の処置は、疾患の処置および/または予防である。

30

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、FAPを伴う疾患は、限定されないが、FAPを発現する、好ましくは上方制御された様式で発現する線維芽細胞を含む細胞、およびFAPを発現するか、またはそれぞれ上方制御された様式で、好ましくはFAPを発現する、線維芽細胞などの細胞を含有するもしくは含む組織が、疾患および/もしくは疾患の症状の1つのもしくは唯一の原因であり、または疾患の基礎にある病理の一部である疾患である。好ましいFAP発現細胞は、がん関連線維芽細胞(CAF)である。疾患の実施形態では、好ましくは疾患の処置、処置することおよび/または治療と関連して使用される場合、それぞれ細胞、組織および病理学への影響は、疾患のおよび/または疾患の症状の治療、処置または改善をもたらす。疾患の実施形態では、好ましくは疾患の診断および/または診断することに関連して使用される場合、FAP発現細胞および/またはFAP発現組織の標識は、上記細胞および/または上記組織を、健全なもしくはFAPを発現しない細胞および/または健全なまたはFAPを発現しない組織から識別または区別することができる。より好ましくは、このような識別または区別は、それぞれ上記診断および診断することの基礎を形成する。その実施形態では、標識は、FAP発現細胞および/またはFAP発現組織もしくはこのようなFAP発現細胞を含む組織と直接的または間接的に検出可能な標識の相互作用を意味し、より好ましくは、このような相互作用は、標識またはこのような標識を有する化合物とFAPとの相互作用を伴うかまたはそれに基づく。

40

50

## 【 0 4 2 7 】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、標的細胞は、FAPを発現し、疾患および/もしくは疾患の症状の1つのもしくは唯一の原因であるか、あるいは疾患の基礎にある病理の一部である細胞である。

## 【 0 4 2 8 】

ある実施形態では、および好ましくは本明細書で使用される場合、非標的細胞は、FAPを発現しておらず、および/または疾患および/もしくは疾患の症状の1つのもしくは唯一の原因ではなく、あるいは疾患の基礎にある病理の一部でもない細胞である。

## 【 0 4 2 9 】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、新生物は、細胞の異常な新規増殖である。新生物中の細胞は、正常細胞よりも急速に増殖し、処置しなければ増殖を続ける。新生物は良性または悪性であり得る。

10

## 【 0 4 3 0 】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、腫瘍は、良性または悪性であり得る塊状病変である。

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、癌は悪性新生物である。

## 【 0 4 3 1 】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、リンケージは、2つの独立した部分の2つの原子の結合である。好ましいリンケージは、化学結合または複数の化学結合である。より好ましくは、化学結合は、共有結合または複数の化学結合である。最も好ましくは、リンケージは共有結合または配位結合である。好ましくは本明細書で使用される場合、配位結合のある実施形態は、金属がキレーターによって結合した場合に実現される結合または結合群である。連結している原子の種類およびそれらの原子環境に応じて、異なるタイプのリンケージが作られる。これらのタイプのリンケージは、リンケージによって作られる原子配列のタイプによって定義される。例えば、アミンを含む部分とカルボン酸を含む部分との連結は、アミドと呼ばれるリンケージ(アミドリンケージ、 $-CO-N-$ 、 $-N-CO-$ とも呼ばれる)をもたらす。当業者は、このおよびリンケージを作る以下の例が、単にプロトタイプの例であり、本出願の範囲を決して制限するものではないことを認識する。当業者は、アミンを含む部分とイソチオシアナートを含む部分との結合が、チオ尿素(チオ尿素リンケージ、 $-N-CS-N-$ とも呼ばれる)をもたらすこと、C原子を含む部分とチオール基( $-C-SH$ )を含む部分との結合は、チオエーテル(チオエーテルリンケージ、 $-C-S-C-$ とも呼ばれる)をもたらすことを認識する。好ましくは本発明のキレーターおよびリンカーに関連して使用されるリンケージの非限定的なリスト、およびそれらの特徴的なタイプの原子配列を表2に提示する。

20

30

## 【 0 4 3 2 】

40

50



【表 2】

表2:

リンケージ	特徴的な原子配列
アミド	
スルホンアミド	
尿素	
チオエーテル	
ジスルフィド	
エーテル	
エステル	
カルバメート	
チオ尿素	
トリアゾール	
ピラジン	
ジヒドロピラジン	

10

20

30

40

## 【0433】

本発明の一部の実施形態では、キレーターとリンカーの間のリンケージ合の形成、またはキレーターと本発明の化合物の間の直接的な結合の形成に使用される反応基の例を表3に要約する。しかしながら、本発明のコンジュゲートを形成するための実施形態では実現することができるリンケージは、表3のものに限定されず、また、このようなリンケージを形成する反応基にも限定されないことは、当業者によって理解される。

## 【0434】

50

## 【表 3】

表3:

第1の反応基	第2の反応基	リンケージ(リンケージタイプ)
アミノ	カルボン酸	アミド
アミノ	活性化カルボン酸	アミド
カルボン酸	アミノ	アミド
スルフヒドリル	マイケルアクセプター(例えばマレイミド)	チオエーテル
ブロモ	スルフヒドリル	チオエーテル
イソチオシアネート	アミノ	チオ尿素
ヒドロキシル	カルボン酸	エステル
アジド	アルキン	トリアゾール
スルフヒドリル	スルフヒドリル	ジスルフィド
スルフヒドリル	2-ピリジン-ジスルフィド	ジスルフィド
イソシアネート	アミノ	カルバメート
ブロモ	ヒドロキシル	エーテル

10

20

30

## 【0435】

以下は、本発明のコンジュゲートの実施形態では使用される、部分間または構造間のリンケージを形成するために利用されるかまたは適している反応基および官能基である。

第1級または第2級アミノ、カルボン酸、活性化カルボン酸、クロロ、ブロモ、ヨード、スルフヒドリル、ヒドロキシル、スルホン酸、活性化スルホン酸、メシレートまたはトシレートのようなスルホン酸エステル、マイケルアクセプター、トランスシクロオクテン、イソシアネート、イソチオシアネート、アジド、アルキンおよびテトラジンのような歪んだアルケン。

## 【0436】

好ましくは本明細書で使用される場合、用語「活性化カルボン酸」とは、一般式  $-CO-X$  を有するカルボン酸基を指し、 $X$  は脱離基である。例えば、カルボン酸基の活性化形態は、限定されないが、塩化アシル、対称または非対称の無水物、およびエステルを含み得る。一部の実施形態では、活性化カルボン酸基は、脱離基としてペンタフルオロフェノール、ニトロフェノール、ベンゾトリアゾール、アザベンゾトリアゾール、チオフェノールまたは  $N$ -ヒドロキシルスクシンイミド (NHS) を有するエステルである。

40

## 【0437】

好ましくは本明細書で使用される場合、用語「活性化スルホン酸」は、一般式  $-SO_2-X$  を有するスルホン酸基を指し、 $X$  は脱離基である。例えば、スルホン酸の活性化形態は、限定されないが、スルホニルクロリドまたはスルホン酸無水物を含み得る。一部の実施形態では、活性化スルホン酸基は、脱離基として塩化物を含むスルホニルクロリドであ

50

る。

【0438】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、用語「リンケージを媒介する」とは、リンケージまたはリンケージタイプが確立され、好ましくは2つの部分間のリンケージが確立されることを意味する。好ましい実施形態では、リンケージおよびリンケージタイプは、本明細書において定義される通りである。

【0439】

本出願において、例えば1~4などの、より低い整数およびより高い整数によって示される範囲に言及される範囲内で、このような範囲は、より低い整数、より高い整数およびより低い整数とより高い整数の間の任意の整数の表現である。その限りにおいて、この範囲は、実際には、上記整数の個別化された開示である。上記の例では、1~4の範囲は1、2、3、および4を意味する。

10

【0440】

本発明の化合物は、典型的には、本明細書において提供されるアミノ酸配列を含む。従来のアミノ酸は、天然アミノ酸とも呼ばれ、表4に記載されるように、それらの標準的な3文字表記および1文字略号に従って特定される。

【0441】

【表4】

表4:慣用アミノ酸とそれらの略語

20

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

30

40

【0442】

非慣用アミノ酸は、非天然アミノ酸とも呼ばれ、アミノ基およびカルボキシル基を含み、慣用アミノ酸ではない任意の種類の非オリゴマー化合物である。

50

本発明の構築化合物に使用される非慣用ミノ酸および他のビルディングブロックの例は、表5に見出されるそれらの略号または名称に従って特定される。いくつかのビルディングブロックの構造は、ビルディングブロックをペプチドに導入するための例示的な試薬（例えば、カルボン酸様）で記述されるか、またはこれらのビルディングブロックは、ペプチドまたはアミノ酸のような別の構造に完全に結合された残基として示される。アミノ酸の構造は明示的なアミノ酸として示されており、ペプチド配列にインプリメンテーションされた後に、どのようにしてそれらが提示されるかはアミノ酸の残基として示されていない。1を超える部分からなるいくつかの大きな化学部分もまた明確性の理由で示される。

【0443】

【表5 - 1】

10

表5: 非天然アミノ酸および他の構成要素および化学部分の略語、名称および構造

略語	名称	構造
1Ni	3-(1-ナフチル)アラニン	
2Lut	2,6-ルチジリデン(2,6-ルチジン由来)	
2Ni	3-(2-ナフチル)アラニン	
3Lut	3,5-ルチジリデン(3,5-ルチジン由来)	
3MeBn	3-メチルベンジリデン	
4Amc	4-トランス-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸/トラネキサム酸	
4Ap	(2S,4S)-4-アミノ-ピロリジン-2-カルボン酸	
4Dfp	4,4-ジフルオロプロリン	
4Pya	2-(ピリジン-4-イル)酢酸	
4Tfp	4-トランス-フルオロプロリン	
Aad	(S)-ホモグルタミン酸	
Abu	(S)-2-アミノ酪酸	
AET	2-アミノエタンチオール	

20

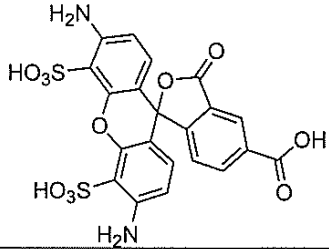

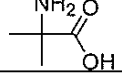
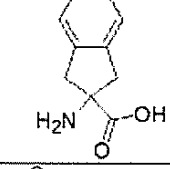
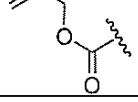
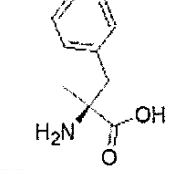
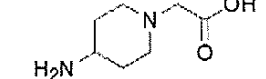
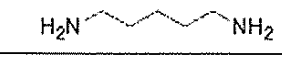
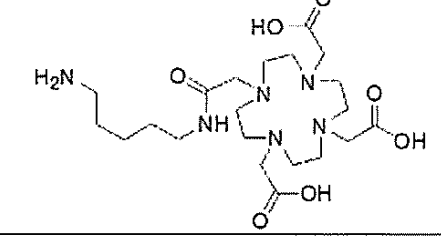
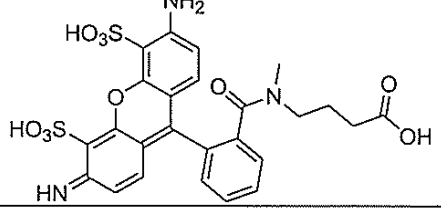
30

40

50

【 0 4 4 4 】

【 表 5 - 2 】

AF488	Alexa Fluor 488 色素		
Ahx	6-アミノヘキサン酸		10
Aib	2-アミノイソ酪酸		
Aic	2-アミノインダン-2-カルボン酸		
Alloc-	アリルオキシカルボニル-		20
Amf	(S)-α-メチルフェニルアラニン		
APAc	2-(4-(アミノ)ピペリジン-1-イル)酢酸		
Ape	1,5-ジアミノペンタン		
Ape(DOTA)	4-[[[5-アミノペンチルカルバモイルト-メチル]-7,10-ビス-カルボキシメチル-1,4,7,10-テトラアザ-シクロドデカ-1-イル]-酢酸		30
ATTO488	Atto 488 色素		40

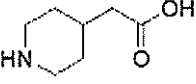
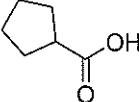
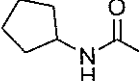
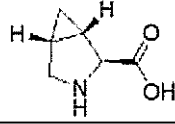
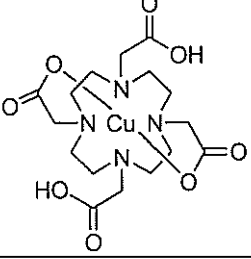
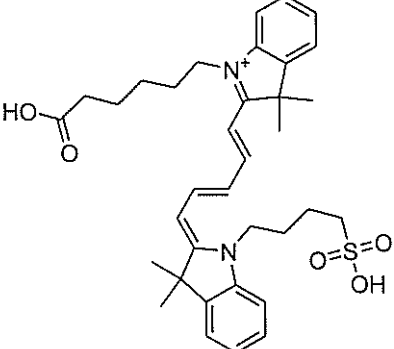
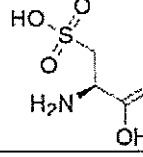
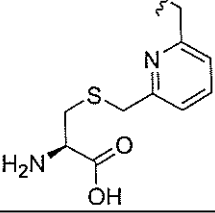
【 0 4 4 5 】

【表 5 - 3】

Ava	5-アミノペンタン酸		
Aze	(S)-アゼチジン-2-カルボン酸		
Bal	β-アラニン		
Bhf	(S)-β-ホモフェニルアラニン		10
Bhk	(S)-β-ホモリシン		
Bio	D(+)-ビオチン		
Bip	(S)-ビフェニルアラニン		20
Bulloc-	ブタ-3-エニルオキシカルボニル-		
Cfp	4-シス-フルオロプロリン		
Chg	(S)-シクロヘキシルグリシン		30
Chex	シクロヘキシルカルボン酸		
Chy	(2S,4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸		
Cit	(S)-シトルリン		40

【 0 4 4 6 】

【表 5 - 4】

Cmp	4-カルボキシメチルピペリジン	
Cp	シクロペンチルカルボン酸	
Cpentyl-CAyl-	シクロペンチルアミノカルボニル-	
Cpp	トランス-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸	
CuDOTA	銅錯体化 DOTA	
Cy5SO3	Cy5 色素(モノ SO3)	
Cya	(R)-システイン酸	
Cys(2Lut)		

10

20

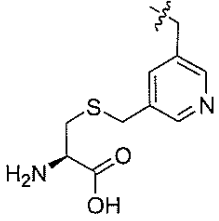
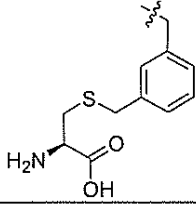
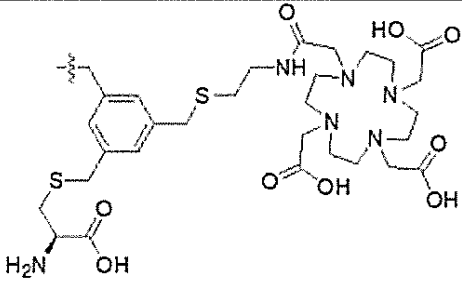
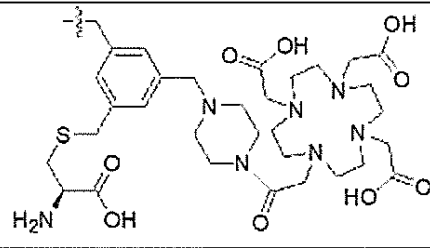
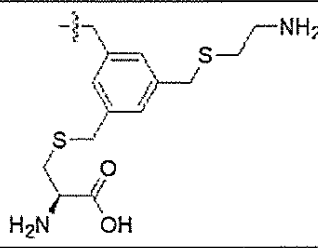
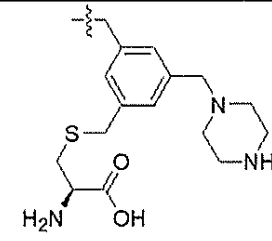
30

40

【 0 4 4 7 】

50

【表 5 - 5】

Cys(3Lut)		
Cys(3MeBn)		
Cys(tMeBn (DOTA-AET))		
Cys(tMeBn (DOTA-PP))		
Cys(tMeBn (H-AET))		
Cys(tMeBn (H-PP))		

10

20

30

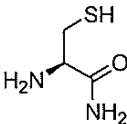
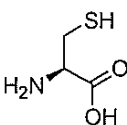
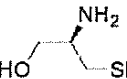
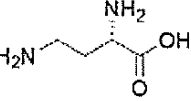
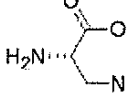
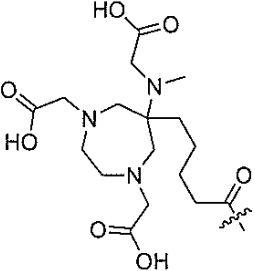
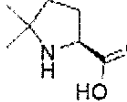
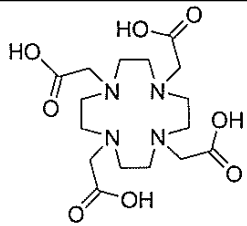
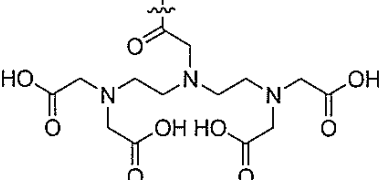
40

【 0 4 4 8 】

50

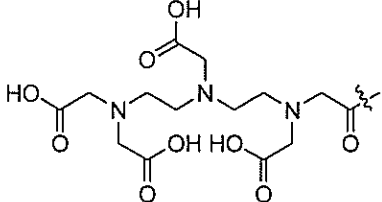
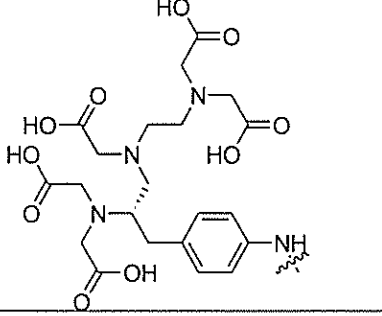
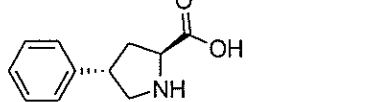
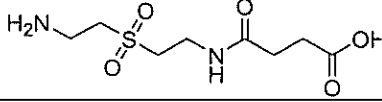
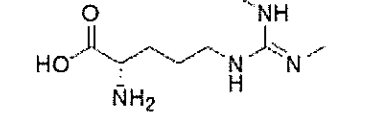
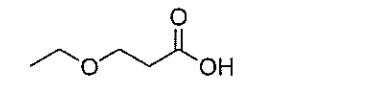
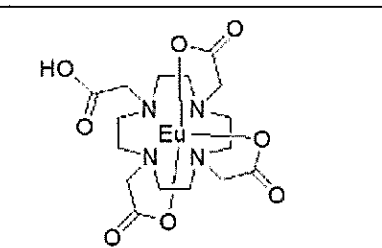
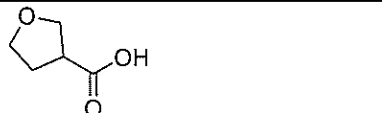
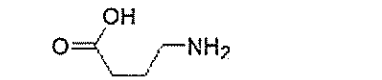


【表 5 - 6】

Cys-NH <sub>2</sub>	カルボキサミドとして修飾されたシステイン		
Cys-OH	遊離カルボン酸を有するシステイン		
Cysol	(R)-システイノール		10
Dab	(S)-2,4-ジアミノ酪酸		
Dap	(S)-2,3-ジアミノプロピオン酸		
DATA	(6-ペンタン酸)-6-(アミノ)メチル-1,4-ジアゼピン三酢酸		20
Dmp	(S)-5,5-ジメチル-プロリン		
DOTA	1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸		30
DTPA	ジエチレントリアミン五酢酸		40

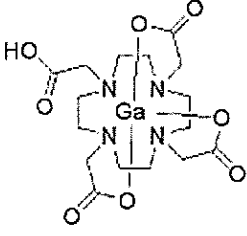
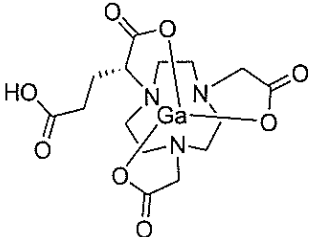
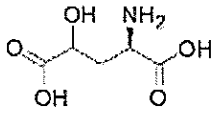
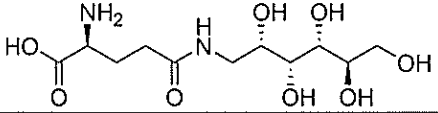
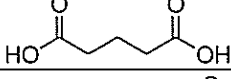
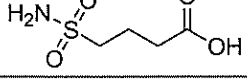
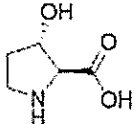
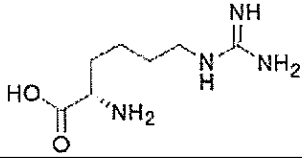
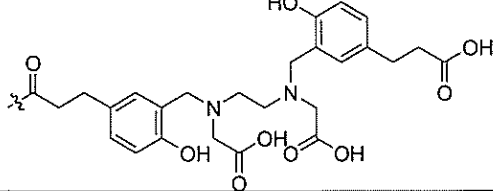
【 0 4 4 9 】

【表 5 - 7】

DTPA2	ジエチレントリアミン五酢酸		
DTPABzl	(S)-2-(4-アミノベンジル)-ジエチレントリアミン五酢酸		10
Eay	(2S,4S)-4-フェニル-ピロリジン-2-カルボン酸		
Efa	N-[2-(2-アミノ-エタンスルホニル)-エチル]-コハク酸		20
Egd	(S)-ω,ω-ジメチル-アルギニン		
EtOPr	3-エトキシ-プロピオン酸		
EuDOTA	ユーロピウム錯体化 DOTA		30
Fur	テトラヒドロフラン-3-カルボン酸		
Gab	γ-アミノ酪酸		40

【 0 4 5 0 】

【表 5 - 8】

GaDOTA	ガリウム錯体化 DOTA	
GaNODAGA	ガリウム錯体化 NODAGA	
Ghg	(S)- $\gamma$ -ヒドロキシ-グルタミン酸	
Glu(AGLU)		
Glutar	グルタル酸	
H2NSO2-But	4-スルファモイル酪酸	
H3p	(2S,3S)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸	
Har	(S)-ホモアルギニン	
HBED	<i>N,N</i> -ビス(2-ヒドロキシベンジル)エチレンジアミン- <i>N,N</i> -二酢酸	

10

20

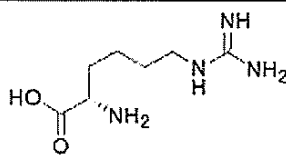
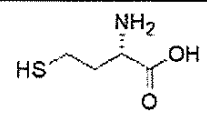
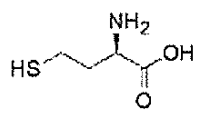
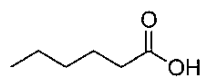
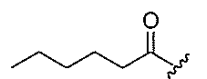
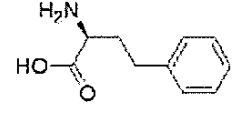
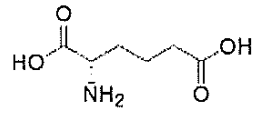
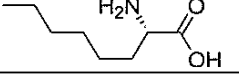
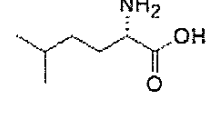
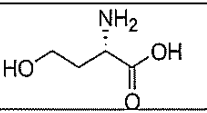
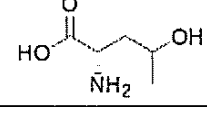
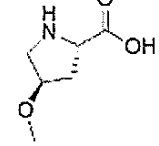
30

40

【 0 4 5 1 】

50

【表 5 - 9】

Hci	(S)-ホモシトルリン	
Hcy	(S)-ホモシステイン	
hcy	(R)-ホモシステイン	
Hex	ヘキサン酸	
Hex-	ヘキサノイル	
Hfe	(S)-ホモフェニルアラニン	
Hga	(S)-ホモグルタミン酸	
Hgl	(S)-n-ヘキシルグリシン	
Hle	(S)-ホモロイシン	
Hse	(S)-ホモセリン	
Hth	(S)-ホモスレオニン	
Hym	(2S,4R)-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸	

10

20

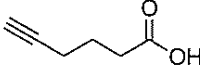
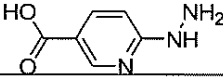
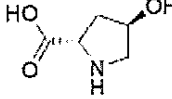
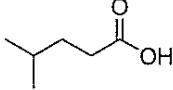
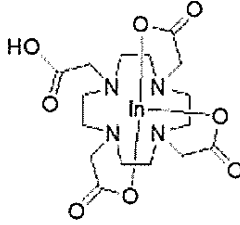

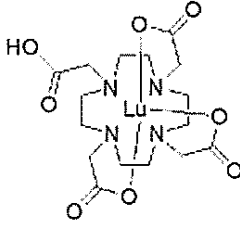
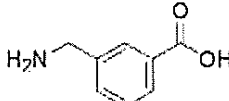
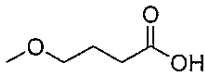
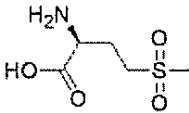
30

40

【 0 4 5 2 】

50

【表 5 - 1 0】

Hyn	ヘキサ-5-イン酸	
HYNIC	ヒドラジノニコチン酸	
Hyp	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸	
iHex	4-メチルペンタン酸	
InDOTA	インジウム錯体化 DOTA	
Inp	イソニペコチン酸	
LuDOTA	ルテチウム錯体化 DOTA	
Mamb	3-アミノメチル安息香酸	
MeOBut	4-メトキシ酪酸	
Moo	(S)-メチオニンスルホン	

10

20

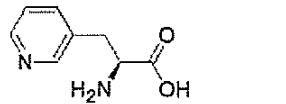
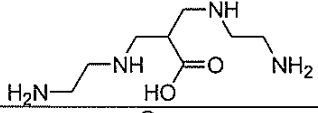
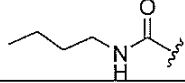
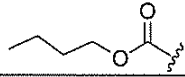
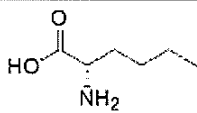
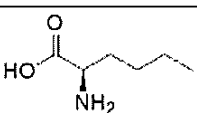
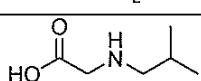
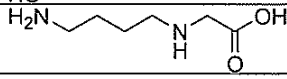
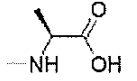
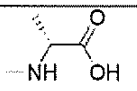
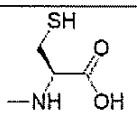
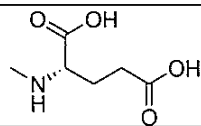
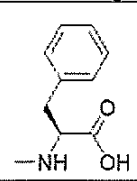
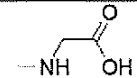
30

40

【 0 4 5 3】

50

【表 5 - 1 1】

Mpa	3-ピリジル-アラニン	
N4Ac	6-カルボキシ-1,4,8,11-テトラアザウンデカン; α N4-キレーター	
nBu-CAyl-	n-ブチルアミノカルボニル	
nBu-COyl-	n-ブチルオキシカルボニル	
Nle	(S)-ノルロイシン	
nle	(R)-ノルロイシン	
Nleu	N-(イソブチル)-グリシン	
Nlys	4-アミノブチル-グリシン	
Nma	(S)-N-メチル-アラニン	
nma	(R)-N-メチル-アラニン	
Nmc	(R)-N-メチル-システイン	
Nme	(S)-N-メチル-グルタミン酸	
Nmf	(S)-N-メチル-フェニルアラニン	
Nmg	N-メチル-グリシン	

10

20

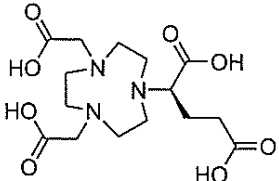
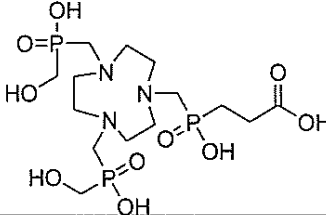
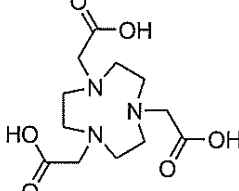
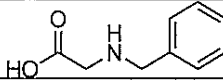
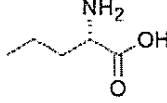
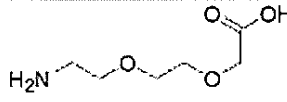
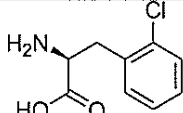
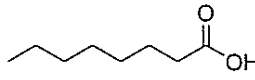
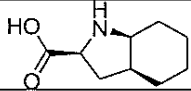
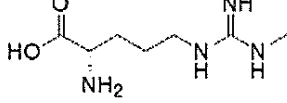
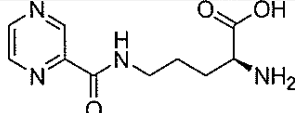
30

40

【 0 4 5 4 】

50

【表 5 - 1 2】

NODAGA	1,4,7-トリアザシクロノナン,1-グルタル酸-4,7-酢酸		
NOPO	3-(((4,7-ビス((ヒドロキシ(ヒドロキシメチル)ホスホリル)メチル)-1,4,7-トリアゾナン-1-イル)メチル)(ヒドロキシ)ホスホリル)プロパン酸		10
NOTA	2,2,2''-(1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4,7-トリイル)三酢酸		
Nphe	N-ベンジルグリシン		20
Nva	(S)-ノルバリン		
O2Oc	3,6-ジオキサオクタン酸		
Ocf	(S)-2-クロロ-フェニルアラニン		
Oct	オクタン酸		30
Oic	(S)-オクタヒドロインドールカルボン酸		
Omr	(S)-ω-メチル-アルギニン		
Opc	(S)-N-(ピラジニルカルボニル)-オルニチン		40

【 0 4 5 5 】

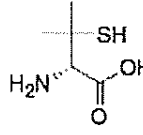
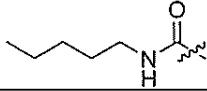
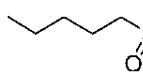
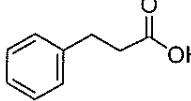
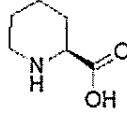
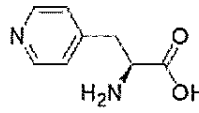
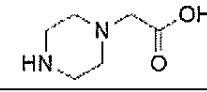
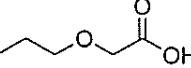
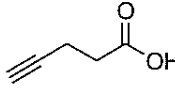
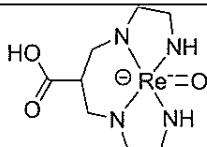
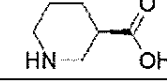
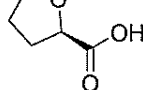
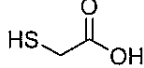
【表 5 - 1 3】

Orn	(S)-オルニチン		
Otf	(S)-2-トリフルオロメチル-フェニルアラニン		
Peet	ペンタ-4-エノイン酸		10
Pent	ペンタン酸		
PP	ピペラジニリデン		
Pamb	4-アミノメチル-安息香酸		
Pcf	(S)-4-クロロ-フェニルアラニン		20
PCTA	3,6,9,15-テトラアザビシクロ [9.3.1]ペンタデカ-1(15),11,13-トリエン-3,6,9-三酢酸		
PEG12			30
PEG6			
Pen	(R)-ペニシラミン		40

【 0 4 5 6】

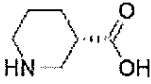
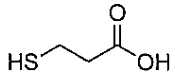
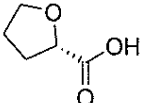
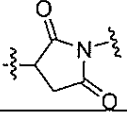
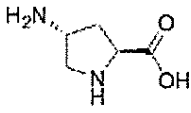
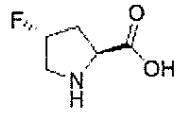
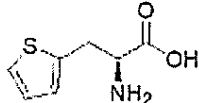
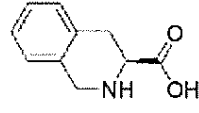
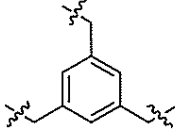
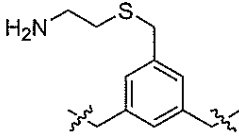
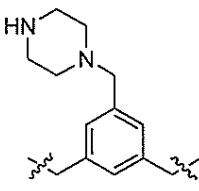


【表 5 - 1 4】

pen	(S)-ペニシラミン		
PentylNH-urea			
Pentyl-SO2-	ペンチルスルホニル		10
Php	3-フェニルプロピオン酸		
Pip	(S)-ピペリジン-2-カルボン酸		
Ppa	(S)-4-ピリジル-アラニン		20
PPAc	4-カルボキシメチルピペラジン		
PrOAc	プロポキシ酢酸		
Pyn	ペンタ-4-イノイン酸		
ReON4Ac	N4Ac のオキソ-レニウム(V)錯体		30
Rni	(R)-ニペコチン酸		
Rth	(R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸		
SAc	メルカプト酢酸		40

【 0 4 5 7 】

【表 5 - 1 5】

Sni	(S)-ニペコチン酸	
Spa	3-メルカプトプロピオン酸	
Sth	(S)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸	
-Succ-	-スクシンイミド-	
Tap	(2S,4R)-4-アミノ-ピロリジン-2-カルボン酸	
Tfp	(2S,4R)-4-フルオロ-ピロリジン-2-カルボン酸	
Thi	(S)-β-(2-チエニル)-アラニン	
Tic	(S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸	
tMeBn	1,3,5-トリメチルベンジリデン	
tMeBn(H-AET)		
tMeBn(H-PP)		

10

20

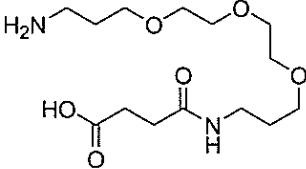
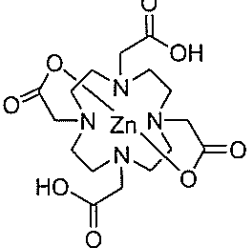
30

40

【 0 4 5 8 】

50

【表 5 - 1 6】

Ttcds	1,13-ジアミノ-4,7,10-トリオキサトリデカン-コハク酸	
ZnDOTA	DOTA の亜鉛錯体	

10

## 【0459】

本明細書において提供されるペプチドのアミノ酸配列は、当業者によって理解されるように、典型的なペプチド配列フォーマットで記述される。例えば、慣用アミノ酸の3文字表記、または非慣用アミノ酸の表記、または付加的なビルディングブロックの略語は、ペプチド配列内の特定の位置にアミノ酸またはビルディングブロックが存在することを示す。各アミノ酸の表記またはビルディングブロックは、(典型的にはアミドリンケージを表す)ハイフンによって、配列中の次のおよび/もしくは前のアミノ酸の表記またはビルディングブロックに接続される。

20

## 【0460】

アミノ酸が1を超えるアミノ酸および/またはカルボキシ基を含む場合、このアミノ酸の全ての配向は原則として可能であるが、-アミノ酸においては、-アミノおよび-カルボキシ基の利用が好ましく、さもなければ好ましい配向が明示的に特定される。

## 【0461】

アミノ酸については、それらの略号において、最初の文字は、該当する場合、C-原子の立体化学を示す。例えば、大文字の最初の文字は、アミノ酸のL型がペプチド配列中に存在することを示し、一方、小文字の最初の文字は、対応するアミノ酸のD型がペプチド配列中に存在することを示す。

30

## 【0462】

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、芳香族L-アミノ酸は、アリール基を含む任意の種類のアミノ酸である。

ある実施形態では、好ましくは本明細書で使用される場合、ヘテロ芳香族L-アミノ酸は、ヘテロアリール基を含む任意の種類のアミノ酸である。

## 【0463】

当業者は、このような立体中心が、アミノ酸部分の一部であるかまたは本発明の化合物の任意の他の一部または部分であるかどうかにかかわらず、本明細書において開示される化合物中に立体中心が存在するかどうかを認識する。したがって、本発明は、可能な立体異性体の両方を含み、ラセミ化合物だけでなく、個々の鏡像異性体および/またはジアステレオマーも同様に含む。化合物が単一のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして所望される場合、それは、立体特異的合成によるか、または最終生成物もしくは任意の好都合な中間体の分割により得ることができる。最終生成物、中間体または出発物質の分割能は、当該技術分野において公知である任意の適切な方法によって影響され得る。例えば、E. L. Eliel、S. H. Wilen、およびL. N. Mander (Wiley-Interscience、1994年)による「有機化合物の立体化学 (Stereochemistry of Organic Compounds)」を参照されたい。

40

## 【0464】

50

本出願において、化合物の構造式は、場合によっては便宜上、ある種の異性体を表すが、本発明は、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などの全ての異性体を含む。本明細書において、化合物の構造式は、場合によっては便宜上、ある種の異性体を表すが、本発明は、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などの全ての異性体を含む。

【 0 4 6 5 】

別段の指示がない限り、アミノ酸配列は、本明細書ではN末端からC末端方向に提示される。

本発明のペプチドを構成するアミノ酸の誘導体は、表6に記載され得る。任意の実施形態では、本発明の化合物の1つまたは複数のアミノ酸は、対応する好ましいアミノ酸の誘導体で置換される。

10

【 0 4 6 6 】

20

30

40

50

## 【表 6 - 1】

表 6:本発明の化合物に含まれる好ましいアミノ酸の例示的な誘導体

アミノ酸	例示的な誘導体
Ala	Aib, Bal, Abu, Gly, Nva, Nle
Cys	Hcy, Nmc
Asp	Glu, Asn, Gln, Cya
Glu	Asp, Asn, Gln, Cya, ホモグルタミン酸, $\gamma$ -ヒドロキシ-グルタミン酸
Phe	Hfe, Phg, Bhf, Thi, Bta, ブロモフェニルアラニン, ヨードフェニルアラニン, クロロフェニルアラニン, メチルフェニルアラニン, ニトロフェニルアラニン, Tyr, Trp, ナフチルアラニン, トリフルオロメチルフェニルアラニン
Gly	Ala, ala, Nmg
Nmg	Pro, Ala, ala, Gly, Nma, nma
His	1-メチルヒスチジン, 3-メチルヒスチジン, Thi
Ile	Leu, Val, Hle, Nva, Nle, Chg
Lys	Arg, Dab, Dap, Har, Egd, Omr, Hci, Cit
Leu	Ile, Val, Hle, Nle, Nva, Moo
Met	Ile, Val, Hle, Nle, Nva, Moo
Nle	Ile, Val, Hle, Met, Nva, Moo
Asn	Asp, Glu, Gln, Cya, Thr
Pro	Aze, Pip, Hyp, Tfp, Cfp, Dmp, Tap, H3p, 4Ap, Cpp, Hym, Chy, Dfp
Gln	Asp, Asn, Glu, Cya, Thr, Hse
Arg	Arg, Dab, Dap, Har, Egd, Omr, Hci, Cit
Ser	Thr, Hse, $\alpha$ -スレオニン

10

20

30

40

## 【 0 4 6 7 】

50

【表 6 - 2】

Thr	Ser, ホモスレオニン, アロ-スレオニン
Val	Leu, Ile, Hle, Nva, Nle
Trp	Hfe, Phg, Bhf, Thi, Bta, ブロモフェニルアラニン, ヨードフェニルアラニン, クロロフェニルアラニン, メチルフェニルアラニン, ニトロフェニルアラニン, Tyr, Trp, ナフチルアラニン, トリフルオロメチルフェニルアラニン
Tyr	Hfe, Phg, Bhf, Thi, Bta, ブロモフェニルアラニン, ヨードフェニルアラニン, クロロフェニルアラニン, メチルフェニルアラニン, ニトロフェニルアラニン, Tyr, Trp, ナフチルアラニン, トリフルオロメチルフェニルアラニン

10

【0468】

直鎖状ペプチド

20

一般的な直鎖状ペプチドは、典型的には、以下に示されるように、N末端からC末端方向に記述される：

NT - X a a 1 - X a a 2 - X a a 3 - X a a 4 - . . . . . X a a n - CT ;

そこでは、

1 . X a a x は、表 5 に示されるように、特定の配列位置 x におけるアミノ酸またはビルディングブロックの略語、記述子または記号であり、

2 . NT は、N末端基、例えば、「H」（遊離のN末端アミノ基では水素）、または酢酸では「Ac」のような特定の末端カルボン酸については略語、またはハイフンを介してN末端アミノ酸表記（X a a 1）に連結された他の化学基もしくは化学基の構造式、および

30

3 . CT は、典型的には「OH」または「NH<sub>2</sub>」（末端カルボン酸またはアミドとして）であるC末端基、またはハイフンを介してC末端アミノ酸表記に連結した特定の末端アミン（X a a n）の略語である。

特定のビルディングブロックまたはペプチドによって修飾された側鎖を有する分岐したペプチド

一般的な直鎖状の分岐したペプチドは、下記に示されるN末端からC末端方向に記述される：

NT - X a a 1 - X a a 2 - X a a 3 ( NT - X a b 1 - X a b 2 - . . . . . X a b n ) - . . . . . X a a n - CT

そこでは、分岐したペプチドの主鎖における X a a x、NT および CT の仕様について直鎖状ペプチドの記載の説明 1 . - 3 . を適用する。

40

【0469】

分岐の位置は、X a a x の略語の後に括弧で指定される。分岐は、典型的にはリシン（Lys）残基（または類似のもの）で起こり、これは分岐がアミド結合を介してリシンの側鎖 - アミノ官能基に結合していることを意味する。

【0470】

括弧内の内容は、ペプチド分岐「NT - X a b 1 - X a b 2 - . . . . . X a b n」の配列 / 構造を記載する。ここで、

1 . X a b x は、表 3 に示されるように、分岐の特定の配列位置 x におけるアミノ酸またはビルディングブロックの略語、記述子または記号であり、

50

2. NTは、N末端基であり、例えば、酢酸の「Ac」のような特定の末端カルボン酸については略語、またはハイフンを介してN末端アミノ酸表記(Xaa1)に連結された他の化学基もしくは化学基の構造式、および

3. 分岐Xa<sub>n</sub>の最後のビルディングブロックであって、リシン(または類似した残基)の側鎖アミノ機能と独自のカルボキシル機能を有するアミド結合を形成することにより、分岐を主鎖に連結するビルディングブロック。

#### 環状ペプチド

N-末端からC-末端方向に記載された例示的な一般的な環状ペプチドを以下に示す：

NT - Xaa1 - [ Xaa2 - Xaa3 - Xaa4 - . . . . . Xaan ] - CT ;  
 ここでは、環状ペプチドの主鎖におけるXaa<sub>x</sub>、NTおよびCTの仕様について直鎖状ペプチドの記載の説明1. - 3.を適用する。ペプチドサイクルの特徴は、角括弧で示す。

10

#### 【0471】

1. 開いている四角の括弧は、サイクルが開始される側鎖(サイクル開始残基)でビルディングブロックを示し、

2. 閉じた四角の括弧は、サイクルが終わる側鎖(サイクル終了残基)でビルディングブロックを示す。

#### 【0472】

これら2つの残基間の接続の化学的性質は、以下の通りである。

1. 示された残基のうち、1つの残基がその側鎖においてアミノ官能基(例えば、Lys)を含み、一方、他がその側鎖においてカルボキシル官能基(例えば、Glu)を含む場合のアミド結合、または

20

2. 示された残基/アミノ酸がスルフヒドリル部分(例えば、Cys)を含む場合のジスルフィド結合。

#### 付加環化エレメント(Yc)を含む環状ペプチド

N-末端からC-末端方向に記述された一般的な伸長された環状ペプチドを以下に示す：

NT - Xaa1 - [ Xaa2 (Yc) - Xaa3 - Xaa4 - . . . . . Xaan ] - CT ;

ここでは、環状ペプチドの主鎖におけるXaa<sub>x</sub>、NTおよびCTの仕様について直鎖状ペプチドの記載の説明1. - 3.を適用する。さらに、Ycは環化エレメントである。環状ペプチドの場合と同様に、サイクルの特徴は、サイクル開始残基およびサイクル終了残基を示す角括弧により特定される。

30

#### 【0473】

サイクル開始残基に隣接する括弧の中は、伸長されたペプチドサイクル内の環化エレメントYcを特定する。Ycエレメントは、上記残基の側鎖に連結されている。さらに、Ycエレメントは、サイクル終了残基の側鎖に連結されている。これらの残基のいずれかと、Ycエレメントとの間のリンケージの化学的性質は、対応するアミノ酸Xaanの側鎖官能性に依存する。Xaanの側鎖がスルフヒドリル基(例えば、Cys)を含む場合、リンケージはチオエーテルである。

40

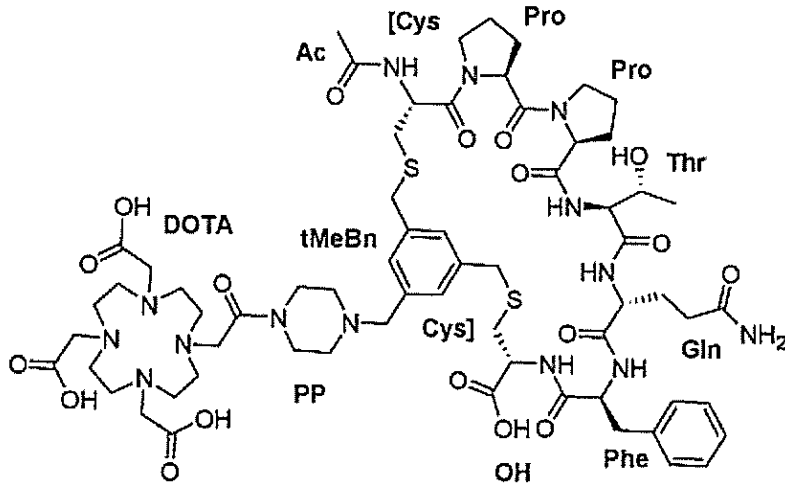
#### 【0474】

非限定的な例として、Ac - [ Cys ( tMeBn ( DOTA - PP ) ) - Pro - Pro - Thr - Glu - Phe - Cys ] - OHの構造を以下に記述する。

#### 【0475】

50

## 【化 176】



10

## 【0476】

そこでは、

1. Ac は、一般式では NT に対応する。

2. Cys、Pro、Pro、Thr、Gln、Phe、および Cys は、一般式では Xaa1 ~ Xaa7 に対応する。

20

## 【0477】

3. OH は、一般式では CT に対応する。

4. 配列中の N 末端システインに隣接する開いた四角の括弧 ( , [ ' ) は、この残基でサイクルが開始されることを示す (サイクル開始残基)。

## 【0478】

5. 配列中の N 末端システインに隣接する閉じた四角の括弧 ( , ] ' ) は、この残基でサイクルが終了することを示す (サイクル終了残基)。

6. 開始残基として示される Cys に隣接する括弧内の tMeBn は環化エレメント Yc を特定する。それはさらに、サイクル終了残基として示される Cys に結合する。Yc エレメントは、チオエーテルリンケージを介して上記残基に連結される。

30

## 【0479】

7. tMeBn 残基の残りの接続点には、DOTA キレーターが PP リンカーを介して作用する。「Cys ( tMeBn ( DOTA - PP ) 」のような明確な用語は、表 2 の化学構造のリストに含まれている。

## 【0480】

本発明の実施形態では、アミノ酸またはペプチドは Xaa7 に結合され、このペプチドのアミノ酸の大部分は電荷を帯びているかまたは極性であり、ペプチドの正味電荷は - 2、- 1、0、+ 1 または + 2 である。

## 【0481】

ペプチド正味電荷の計算では、負に電荷を帯びたアミノ酸は、それらの側鎖に - COOH または - SO<sub>3</sub>H のような酸性基を有するアミノ酸であり、それらの正味電荷は酸性基の数に対応し、例えば、Asp または Glu は正味電荷が - 1 である。

40

## 【0482】

この計算では、正に電荷を帯びたアミノ酸は、それらの側鎖にアミノまたは - グアニジノのような塩基性基を有するアミノ酸であり、それらの正味電荷は塩基性基の数に対応し、例えば、Lys または Arg は正味電荷が + 1 である。

## 【0483】

極性アミノ酸は、それらの側鎖に極性基を有するアミノ酸である。極性基は、CONH<sub>2</sub>、OH、F、Cl、CN、および、例えばヒスチジン中のイミダゾールのような複素環

50



などである。

【0484】

極性アミノ酸は、正味電荷が0である。一部の窒素含有複素環については、環境のpHに依存して平衡状態でプロトン化され、したがってある程度、正に電荷を帯びることが認められているが、正味電荷は計算上0と見なされる。

【0485】

このペプチドのアミノ酸の大部分(50%以上)は電荷を帯びているかまたは極性である。

好ましくは、正電荷または負電荷は、極性または非極性のアミノ酸によって分けられることがある。

【0486】

一部の実施形態では、負に電荷を帯びたアミノ酸の存在がXaa10では好ましい。

一部の実施形態では、正に電荷を帯びたアミノ酸の存在がXaa13、好ましくはArgおよびargでは好ましい。

【0487】

本発明によれば、本発明の化合物はZ基を含むことができる。Z基は、キレーターおよび場合によりリンカーを含む。好ましくは使用される場合、リンカーは、分子の2つの部分を分けるエレメント、部分、または構造である。本発明では、リンカー基は、キレーター基と、Zが結合している本発明の化合物のそれぞれの部分の両方と共有結合を形成する。リンカー基は、原則として、キレーター基と本発明の化合物の一部の両方と、特定の位置で結合を形成することができる任意の化学基であり得る。

【0488】

リンカーの重要な特性または特徴は、それが本発明の化合物のキレーターおよび環状ペプチド部分を離間することである。これは、環状ペプチドの標的結合能がキレーターの近接により損なわれる場合に特に重要である。しかしながら、その最も伸長された配座異性体中の全体的なリンカー長は、200を超えてはならず、好ましくは150以下、最も好ましくは100以下であるべきである。

【0489】

好ましい実施形態では、リンカーは $-[X]_a-$ であり、aは1~10の整数であり、各Xは、アミドリソルゲージ、尿素リンケージ、カルバメートリンケージ、エステルリンケージ、エーテルリンケージ、チオエーテルリンケージ、スルホンアミド、トリアゾールおよびジスルフィドリソルゲージを含むものから選択される官能基により、配列中のその隣接部に独立に接続される個々のビルディングブロックである。

【0490】

$X_1$ は、キレーター-に接続され、存在する場合は $X_2$ に接続されるか、または特定の位置で本発明の化合物に接続される。 $X_a$ は、存在する場合は $X_{a-1}$ に接続され、特定の位置で本発明の化合物に接続される。

【0491】

より好ましいクラスのリンカー基は、 $-[X]_a-$ で表され、aは1~10の整数であり、好ましくは1~8、1~6、1~5、1~4または1~3の整数であり、各Xは、アミドリソルゲージ、尿素リンケージ、カルバメートリンケージ、エステルリンケージ、エーテルリンケージ、チオエーテルリンケージ、スルホンアミドリソルゲージ、トリアゾールリンケージおよびジスルフィドリソルゲージを含む群から選択される官能基により、配列中のその隣接部に独立に接続される個々のビルディングブロックである。

【0492】

ある実施形態では、ビルディングブロックXは、一般式(8)

【0493】

10

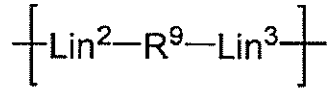
20

30

40

50

【化177】



(8)

【0494】

のものであり、式中、

存在する場合の断片  $\text{Lin}^2$ 、および存在する場合の断片  $\text{Lin}^3$  は、それぞれ個別に、および独立に、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{スクシンイミド}$  および  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NR}^{10}-$  を含む群から選択され；ただし、 $\text{Lin}^2$  または  $\text{Lin}^3$  の少なくとも1つは、炭素原子を有する  $\text{R}^9$  に連結され、全ての窒素を含有する断片の窒素原子は、 $\text{R}^9$  に連結され；

$\text{R}^{10}$  は、水素および  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  アルキルからなる群から選択され；および

$\text{R}^9$  は、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$  アルキリデン-、 $-(\text{C}_3 - \text{C}_8)$  カルボシクロ-、 $-\text{アリーレン}-$ 、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$  アルキリデン-アリーレン-、 $-\text{アリーレン}-(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$  アルキリデン-、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$  アルキリデン-アリーレン- $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$  アルキリデン-、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$  アルキリデン- $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$  カルボシクロ-、 $-(\text{C}_3 - \text{C}_8)$  カルボシクロ- $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$  アルキリデン-、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$  アルキリデン- $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$  カルボシクロ- $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$  アルキリデン-、 $-(\text{C}_3 - \text{C}_8)$  ヘテロシクロ-、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$  アルキリデン- $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$  ヘテロシクロ-、 $-(\text{C}_3 - \text{C}_8)$  ヘテロシクロ- $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$  アルキリデン-、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$  アルキリデン- $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$  ヘテロシクロ- $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$  アルキリデン-、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r-$ 、および  $-(\text{CH}_2)_s-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r-(\text{CH}_2)_t-$  から選択され；

$r$  は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10からの任意の整数であり；

$s$  は、0、1、2、3、および4からの任意の整数であり；

$t$  は、0、1、2、3、および4からの任意の整数である。

【0495】

好ましくは、 $X_1$  とキレーターの間のリンケージとは別に、リンケージはアミドリンケージである。より好ましくは、ビルディングブロック  $X_2 \sim X_a$  は、アミノ酸、ジカルボン酸およびジアミンを含む群から独立に選択され、それぞれのリンケージはアミドである。

【0496】

ある実施形態では、ビルディングブロック  $X_2 \sim X_a$  は、好ましくはアミノ酸であり、アミノ酸は、慣用アミノ酸および非慣用アミノ酸を含む群から選択される。ある実施形態では、アミノ酸は、 $-\text{アミノ酸}$ 、 $-\text{アミノ酸}$ 、 $-\text{アミノ酸}$ 、 $-\text{アミノ酸}$  および  $-\text{アミノ酸}$  を含む群から選択されるものである。さらなる実施形態では、アミノ酸は、環状アミノ酸または直鎖状アミノ酸である。不斉中心を有するアミノ酸の場合には、全ての立体異性体形態をビルディングブロック  $X$  において使用することができることは当業者には理解される。

【0497】

ある実施形態では、ビルディングブロック  $X_2 \sim X_a$  は、好ましくはアミノ酸であり、アミノ酸は、カルボキシル基からのアミノ基の間隔に関して異なるアミノ酸を含む群から選択される。この種類のアミノ酸は一般に下記

【0498】

10

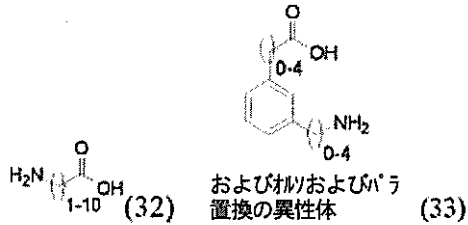
20

30

40

50

## 【化 1 7 8】



10

## 【0 4 9 9】

のように表すことができる。

このようなアミノ酸がさらに置換されないことは、本発明の範囲内である。しかしながら、このようなアミノ酸はさらに置換されており、好ましくはこのような置換が C O - N H<sub>2</sub> および / または A c - N H - であることはまた本発明の範囲内である。

## 【0 5 0 0】

ビルディングブロック X として使用することができるこの種のアミノ酸（構造 3 2）の代表的なものは、グリシン（G l y）、 $\alpha$ -アラニン（B a l）、 $\gamma$ -アミノ酪酸（G A B A）、アミノペンタン酸、アミノヘキサン酸、および最大 1 0 個の C H<sub>2</sub> 基を有する同族体である。

20

## 【0 5 0 1】

ビルディングブロック X としてより好ましく使用されるこの種のアミノ酸（構造 3 3）の代表的なものは、3 - アミノメチル安息香酸、4 - アミノメチル安息香酸、アントラニル酸、3 - アミノ安息香酸および 4 - アミノ安息香酸である。

## 【0 5 0 2】

関連するビルディングブロックは、N H<sub>2</sub> を C O O H で置換することによってアミノ酸（構造 3 2 + 3 3）から誘導されるジアミンであり、これらは好ましくは、ビルディングブロック X として使用され、ジアミノエタン、1, 3 - ジアミノプロパン、1, 4 - ジアミノブタン、1, 5 - ジアミノペンタン、3 - アミノメチル - アニリン、4 - アミノメチル - アニリン、1, 2 - ジアミノベンゼン、1, 3 - ジアミノベンゼンおよび 1, 4 - ジアミノベンゼンである。

30

## 【0 5 0 3】

関連する構成単位は、C O O H を N H<sub>2</sub> で置換することによってアミノ酸（構造 3 2 + 3 3）から誘導されるジカルボン酸であり、構成単位 X としてより好ましく使用されるものは、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、フタル酸、テレフタル酸、イソフタル酸および 2, 3 または 4 カルボキシフェニル酢酸である。

## 【0 5 0 4】

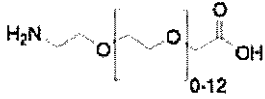
さらなる実施形態では、アミノ酸は、好ましくは骨格としてポリエーテルを含有するアミノ酸である。好ましくは、このようなポリエーテルはポリエチレングリコールであり、最大 3 0 モノマー単位からなる。好ましくは、このようなポリエーテルを含むアミノ酸は、このようなポリエーテルを含まないアミノ酸と比較して親水性の増加を示す。ビルディングブロック X、最終的にはリンカー基 [ X ]<sub>a</sub> に組み込まれると、典型的には親水性が増大する結果となる。この種のアミノ酸の好ましい実施形態は、以下に記述され、このようなアミノ酸は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1 または 1 2 個の酸化エチレン部分：

40

## 【0 5 0 5】

50

## 【化179】



(34)

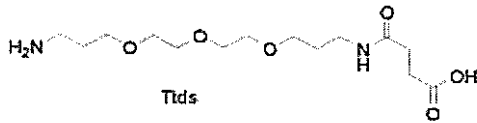
## 【0506】

を含み得ることが認められる。

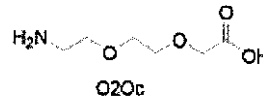
アミノ酸を含む好ましいエチレングリコールは、Ttds (N-(3-{2-[2-[2-(3-アミノ-プロポキシ)-エトキシ]-エトキシ]-プロピル)-コハク酸) およびO2Oc ([2-(2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ)-酢酸)であり、その式は以下の通りである。

## 【0507】

## 【化180】



(35)



(36)

## 【0508】

好ましい実施形態では、リンカーは、Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12、PEG-アミノ酸の群から選択されるただ1つの特定のアミノ酸のオリゴマーまたはモノマーを含み、より好ましくはリンカーは単量体のものである。

## 【0509】

別の好ましい実施形態では、リンカーは、Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、PEG6、PEG12およびPEG-アミノ酸の群から選択される1つのビルディングブロックX<sub>2</sub>と、X<sub>2</sub>のアミノ-窒素に直接的に結合し、アミドリンケージ、尿素リンケージ、カルバメートリンケージ、エステルリンケージ、エーテルリンケージ、チオエーテルリンケージ、スルホンアミド、トリアゾールおよびジスルフィドリンケージからなる群から選択されるリンケージによりキレーターに直接的に結合される第2のビルディングブロックX<sub>1</sub>とを含む。X<sub>1</sub>は、この場合、X<sub>1</sub>がキレーターのリンケージに関連する相補的官能基を提供するという意味において、キレーターによってアミノ酸X<sub>2</sub>の窒素原子に提供される異なる種類の結合官能基のリンケージを仲介するアダプターとして作用する。

## 【0510】

しかしながら、リンカーの使用は、通常、目的に従う。ある状況では、高い生物活性を保持するために、生物活性分子とは別のより大きな部分を空ける必要がある。他の状況では、リンカーの導入は、極性または複数の電荷の導入によって分子の物理化学的特性を調整する機会を開く。特定の状況では、キレーターを、このようなリンカーを必要とせずに生物活性化合物と組み合わせることができる場合、それは強さおよび達成であり得る。特に、キレーターが、2つのチオエーテルリンケージの形成下で、Xaa1のS原子およびXaa7のS原子を連結する式(X)のYcに結合されている本発明の化合物においては、典型的には、いずれの専用リンカーも使用せずに、優れた性能を発揮する。

10  
20  
30  
40  
50

## 【0511】

ある実施形態では、本発明の化合物はキレーターを含む。好ましくは、キレーターは、本発明の化合物の一部であり、それによってキレーターは、本発明の化合物に結合したリンカーによるなどの直接的または間接的なものである。好ましいキレーターは、好ましくは少なくとも1つの放射性金属を含む金属キレート形成するキレーターである。少なくとも1つの放射性金属は、好ましくは、診断的および/または治療的および/または診断治療的な使用において有用であるか、あるいはより好ましくはイメージングおよび/または放射線療法に有用であるかまたは適している。

## 【0512】

原則として、疾患の診断および/または治療を含む本発明の実施に有用でありおよび/または適しているキレーターは、当業者に公知である。広範な種々のそれぞれのキレーターは入手可能であり、例えば、Banerjeeら (Banerjeeら, Dalton Trans, 2005年, 24巻: 3886頁)、およびその中の参考文献 (Priceら, Chem Soc Rev, 2014年, 43巻: 260頁; Wadasら, Chem Rev, 2010年, 110巻: 2858頁) によって概説されている。このようなキレーターは、限定されないが、米国特許第5,367,080A号、米国特許第5,364,613A号、米国特許第5,021,556A号、米国特許第5,075,099A号および米国特許第5,886,142A号に開示されている直鎖状、環状、大環状、テトラピリジン、N3S、N2S2およびN4キレーターを含む。

## 【0513】

本発明の実施において好適な、本明細書においてキレーターとも称される代表的なキレート剤およびそれらの誘導体は、限定されないが、99mTc(CO)3-キレーター類、AAZTA、BAT、CDTA、DTA、DTPA、CY-DTA、DTCBP、CHX-A"-DTPA、CTA、cyclam、cyclen、TETA、サルコファギン、CPTA、TEAMA、Crown、Cyclen、DO3A、DO2A、TRITA、DATA、DFO、DATA(M)、DATA(P)、DATA(Ph)、DATA(PPh)、DEDPA、H4octapa、H2dedpa、H5decapa、H2azapa、H2CHX DEDPA、DFO-Chx-MAL、DFO-p-SCN、DFO-1AC、DFO-BAC、p-SCN-Bn-DFO、DFO-pPhe-NCS、DFO-HOPO、DFC、ジホスフィン、DOTA、DOTAGA、DOTA-MF 30  
CO、DOTAM-一酸、ニトロ-DOTA、ニトロ-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-DO 40  
TA、3,4,3-(Li-1,2-HOPO)、TREN(Me-3,2-HOPO)、TCE-DOTA、DOTP、DOXP、p-NCS-DOTA、p-NCS-TRITA、TRITA、TETA、3p-C-DEPA、3p-C-DEPA-NCS、p-NH2-BN-OXO-DO3A、p-SCN-BN-TCMC、TCMC、4-アミノブチル-DOTA、アジド-モノ-アミド-DOTA、BCN-DOTA、ブチン-DO 40  
TA、BCN-DOTA-GA、DOA3P、DO2a2p、DO2A(トランス-H2do2a)、DO3A、DO3A-チオール、DO3AtBu-N-(2-アミノエチル)エタンアミド、DO2AP、CB-DO2A、C3B-DO2A、HP-DO3A、DOTA-NHS-エステル、マレイミド-DOTA-GA、マレイミド-モノ-アミド- 50  
DOTA(Maleimido-mono-amide-DOTA)、マレイミド-DOTA、NH2-DO 50  
TA-GA、NH2-PEG4-DOTA-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、FSC、H2ATSM、H2PTSM、Dp44mT、DpC、Bp44mT、QT、ハイブリッドチオセミカルバゾン-ベンゾチアゾール、チオセミカルバゾン-スチリルピリジントラデンテート配位子H2L2-4、HBED、HBE

10

20

30

40

50

D - CC、dmHBED、dmeHPG、HBED - nn、SHBED、Br - Me<sub>2</sub>HBED、BPCA、HEHA、BF - HEHA、Deferiprone、THP、HOPO、HYNIC (2 - ヒドラジノニコチンアミド)、NHS - HYNIC、HYNIC - Kp - DPPB、HYNIC - Ko - DPPB、(HYNIC) (トリシン) 2、(HYNIC) (EDDA) Cl、p - EDDHA、AIM、AIM A、IAM B、MAMA、MAMA - DGal、MAMA - MGal、MAMA - DA、MAMA - HAD、Macropa、Macropaquin、Macroquin - SO<sub>3</sub>、NxS<sub>4</sub> - x、N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>S、N<sub>4</sub>、MAG3B、NOTA、NODAGA、SCN - Bz - NOTA - R、NOT - P (NOTMP)、NOTAM、p - NCS - NOTA、TACN、TACN - TM、NETA、NETA - モノアミン、p - SCN - PhPr - NE<sub>3</sub>TA、C - NE<sub>3</sub>TA - NCS、C - NETA - NCS、3p - C - NETA、NODASA、NOPO、NODA、NO<sub>2</sub>A、N - ベンジル - NODA、NODA - MPAA、C - NOTA、BCNOT - モノアミン、マレイミド - モノ - アミド - NOTA、NO<sub>2</sub>A - アジド、NO<sub>2</sub>A - ブチン、NO<sub>2</sub>AP、NO<sub>3</sub>AP、N - NOTA、Oxo - DO<sub>3</sub>A、p - NH<sub>2</sub> - Bn - NOTA、p - NH<sub>2</sub> - Bn - oxo - DO<sub>3</sub>A、p - NO<sub>2</sub> - Bn - Cyclen、PSC、p - SCN - Bn - NOTA、NOTP、p - SCN - Bn - オキソ - DO<sub>3</sub>A、TRAP、PEPA、BF - PEPA、Pycup、Pycup<sub>2</sub>A、pycup<sub>1</sub>A<sub>1</sub>Bn、pycup<sub>2</sub>Bn、RESCA、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、H<sub>3</sub>THP、THPN、CB - TE<sub>2</sub>A、PCB - TE<sub>1</sub>A<sub>1</sub>P、TETA - NHS、CPTA、CPTA - NHS、CB - TE<sub>1</sub>K<sub>1</sub>P、CB - TE<sub>2</sub>A、TE<sub>2</sub>A、H<sub>2</sub>CB - TE<sub>2</sub>A、TE<sub>2</sub>P、CB - TE<sub>2</sub>P、MM - TE<sub>2</sub>A、DM - TE<sub>2</sub>A、2C - TETA、6C - TETA、BAT、BAT - 6、NHS - BATエステル、SSBAT、SCN - CHX - A - DTPA - P、SCN - TETA、TMT - アミン、p - BZ - HTCPPを含む。

【0514】

米国特許第5,720,934号に開示されているHYNIC、DTPA、EDTA、DOTA、TETA、ビスアミノビスチオール (BAT) ベースのキレーター; (Douliaら、Free Radic Biol Med、2003年、35巻:719頁) に開示されているデスフェリオキサミン (DFO); 米国特許第5,367,080A号、米国特許第5,364,613A号、米国特許第5,021,556A号、米国特許第5,075,099A号、米国特許第5,886,142A号に開示されているようなテトラピリジンおよびN<sub>3</sub>S、N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>およびN<sub>4</sub>キレーター、参考文献の全ては参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる; 6 - アミノ - 6 - メチルペルヒドロ - 1,4 - ジアゼピン - N, N', N'', N''' - 四酢酸 (AAZTA) は、Pfisterら (Pfisterら、EJNMI Res、2015年、5巻:74頁) に開示され、Deferiprone、1,2 - ジメチル - 3,4 - ヒドロキシピリジノンおよびヘキサデントートリス (3,4 - ヒドロキシピリジノン) THPは、Cusnirら (Cusnirら、Int J Mol Sci、2017年、18巻) に開示され、モノアミン - モノアミドジチオール (MAMA) ベースのキレーターは、Demoiraら (Demoiraら、Nucl Med Biol、2016年、43巻:802頁) に開示され、MACROPAおよび類似体は、Thielerら (Thielerら、Angew Chem Int Ed Engl、2017年、56巻:14712頁) に開示され、1,4,7,10,13,16 - ヘキサアザシクロヘキサデカン - N, N', N'', N''', N''''、N'''' - ヘキサ酢酸 (HEHA) およびPEPA類似体は、PriceおよびOrvig (Priceら、Chem Soc Rev、2014年、43巻:260頁) に開示され、Pycupおよび類似体は、Borosら (Borosら、Mol Pharm、2014年、11巻:617頁) に開示され、N, N - ビス (2 - ヒドロキシベンジル) エチレンジアミン - N, N - 二酢酸 (HBED)、1,4,7,10 - テトラキス (カルバモ

イルメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン (TCM)、2 - [(カルボキシメチル)] - [5 - (4 - ニトロフェニル - 1 - [4, 7, 10 - トリス - (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1 - イル]ペンタン - 2 - イル) - アミノ]酢酸 (3p - C - DEPA)、CB - TE2A、TE2A、TE1A1P、Diamsar、1 - N - (4 - アミノベンジル) - 3, 6, 10, 13, 16, 19 - ヘキサアザピシクロ [6.6.6] - エイコサン - 1, 8 - ジアミン (Sarar)、NETA、N, N0, N00, トリス (2 - メルカプトエチル) - 1, 4, 7 - トリアザシクロノナン (TACN - TM)、{ 4 - [2 - (ビス - カルボキシメチル - アミノ) - エチル] - 7 - カルボキシメチル - [1, 4, 7] トリアゾナン - 1 - イル} - 酢酸 (NETA)、ジエチレントリアミン五酢酸 (DTP)、3 - ( { 4, 7 - ビス - [ ( 2 - カルボキシ - エチル) - ヒドロキシ - ホスフィノイルメチル] - [1, 4, 7] トリアゾナン - 1 - イルメチル} - ヒドロキシ - ホスフィノイル) - プロピオン酸 (TRAP)、NOPO、H4octapa、SHBED、BPCA、3, 6, 9, 15 - テトラアザピシクロ [9.3.1] - ペンタデカ - 1 (15)、11, 13 - トリエン - 3, 6, 9、- 三酢酸 (PCTA)、1, 4, 7, 10, 13 - ペンタアザシクロペンタデカン - N, N', N'', N''', N'''' - 五酢酸 (PEPA) は、Price および Orvig (Price & Orvig, Chem Soc Rev, 2014年、43巻: 260頁) に開示され、1 - ヒドロキシ - 2 - ピリドンリガンド (HOPO) は、Allottら (Allottら, Chem Commun (Camb), 2017年、53巻: 8529頁) に開示され、[4 - カルボキシメチル - 6 - (カルボキシメチル - メチル - アミノ) - 6 - メチル - [1, 4] ジアゼパム - 1 - イル] - 酢酸 (DATA) は、Torneselloら (Torneselloら, Molecules, 2017年、22巻: 1282頁) に開示され、テトラキス (アミノメチル) メタン (TAM) および類似体は、McAuley 1988年 (McAuleyら, Canadian Journal of Chemistry, 1989年、67巻: 1657頁) に開示され、ヘキサデンテートトリス (3, 4 - ヒドロキシピリジノン) (THP) および類似体は、Maら (Maら, Dalton Trans, 2015年、44巻: 4884頁) に開示されている。

#### 【0515】

上記キレーターのうちのいくつかの診断的および/または治療的使用は、先行技術に記載されている。例えば、2 - ヒドラジノニコチンアミド (HYNIC) は、<sup>99m</sup>Tc および <sup>186</sup>, <sup>188</sup>Re の取り込みのための共配位子の存在下で広く使用されている (Schwartzら, Bioconj Chem, 1991年、2巻: 333頁; Babichら, J Nucl Med, 1993年、34巻: 1964頁; Babichら, Nucl Med Biol, 1995年、22巻: 25頁); DTPA は、<sup>111</sup>In の錯体化 (complexing) のために Octreoscan (登録商標) において使用され、いくつかの修飾が文献に記載されている (Liら, Nucl Med Biol, 2001年、28巻: 145頁; Brechbielら, Bioconj Chem, 1991年、2巻: 187頁); 放射線治療応用のための DOTA 型キレーターは、Tweedleらによって報告されている (米国特許第 4, 885, 363 号); 三価同位体金属を錯体化するための他のポリアザマクロ環状体は、Eisenwienerらによって報告されている (Eisenwienerら, Biocoung Chem, 2002年、13巻: 530頁); および <sup>99m</sup>Tc - N<sub>4</sub> - キレーターなどの N<sub>4</sub> - キレーターは、CKK - 2 受容体を標的とするためのミニガストリンの場合のペプチド標識に使用されている (Nockら, J Nucl Med, 2005年、46巻: 1727頁)。

#### 【0516】

ある実施形態では、金属キレーターは、限定されないが、DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA - MPAA、HBED、TETA、CB - TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、サルコファジン、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N<sub>x</sub>S<sub>4-x</sub> (N<sub>4</sub>、N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>S)、Hynic、<sup>99m</sup>Tc (CO)<sub>3</sub> - キレーター類、およびそ

これらの類似体を含む群から選択され、

DOTAは、1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸を表し、

DOTAGAは、1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドセカン, 1 - (グルタル酸) - 4, 7, 10 - 三酢酸を表し、

NOTAは、1, 4, 7 - トリアザシクロノナン三酢酸を表し、

NODAGAは、1, 4, 7 - トリアザシクロノナン - N - グルタル酸 - N', N'' - 二酢酸を表し、

NODA - MPAAは、1, 4, 7 - トリアザシクロノナン - 1, 4 - ジアセテート - メチルフェニル酢酸を表し、

10

HBEDは、ビス(2 - ヒドロキシベンジル)エチレンジアミン二酢酸を表し、

TETAは、1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 8, 11 - 四酢酸を表し、

CB - TE2Aは、4, 11 - ビス - (カルボキシメチル) - 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロ[6.6.2] - ヘキサデカンを表し、

DTPAは、ジエチレントリアミン五酢酸を表し、

DFOは、キレーターのデスフェラルまたはデスフェリオキサミン型基を表し、非限定的な例の化学名は、N - [5 - ( { 3 - [5 - (アセチル - ヒドロキシ - アミノ) - ペンチルカルバモイル] - プロピオンル } - ヒドロキシ - アミノ) - ペンチル] - N' - (5 - アミノ - ペンチル) - N' - ヒドロキシ - スクシニアミドである。

20

#### 【0517】

Macropaは、N, N' - ビス[ (6 - カルボキシ - 2 - ピリジル)メチル] - 4, 13 - ジアザ - 18 - クラウンを表し、

HOPHは、キレーターのオクタデンテートヒドロキシピリジノン型基を表し、非限定的な例の構造を以下に示す。

#### 【0518】

TRAPは、3 - ( { 4, 7 - ビス - [ (2 - カルボキシ - エチル) - ヒドロキシ - ホスフィニルメチル] - [1, 4, 7] トリアゾナン - 1 - イルメチル } - ヒドロキシ - ホスフィニル) - プロピオン酸を表し、

30

THPは、ヘキサデンテートトリス(3, 4 - ヒドロキシピリジノン)を表し、

DATAは、[4 - カルボキシメチル - 6 - (カルボキシメチル - メチル - アミノ) - 6 - メチル - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル] - 酢酸を表し、

NOTPは、1, 4, 7 - トリアザシクロノナン - N, N', N'' - トリス(メチレンホスホン)酸を表し、

サルコファジンは、3, 6, 10, 13, 16, 19 - ヘキサアザシクロ[6.6.6]イコサンを表し、

FSCは、3, 15, 27 - トリアミノ - 7, 19, 31 - トリヒドロキシ - 10, 22, 34 - トリメチル - 1, 13, 25 - トリオキサ - 7, 19, 31 - トリアザ - シクロヘキサトリアコンタ - 9, 21, 33 - トリエン - 2, 8, 14, 20, 26, 32 - ヘキサオンを表し、

40

NETAは、{ 4 - [2 - (ビス - カルボキシメチル - アミノ) - エチル] - 7 - カルボキシメチル - [1, 4, 7] トリアゾナン - 1 - イル } - 酢酸を表し、

H4octapaは、N, N' - (6 - カルボキシ - 2 - ピリジルメチル) - N, N'' - 二酢酸 - 1, 2 - ジアミノエタンを表し、

Py cupは、1, 8 - (2, 6 - ピリジンジメチレン) - 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロ - テトラデカンを表し、

N<sub>x</sub>S<sub>4-x</sub> (N<sub>4</sub>, N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>S)は、Tc錯体(complexes)、特にTc(V) - オキソ錯体を安定化するドナーとして、N原子(塩基性アミンまたは非塩基性アミド)およびチオールを有する一群のテトラデンテートキレーターを表す。1つの代表的な非限定的な例であるMAG3の構造を以下に示す。

50



## 【 0 5 1 9 】

M A G 3 は、{ 2 - [ 2 - ( 3 - メルカプト - プロピオニルアミノ ) - アセチルアミノ ] - アセチルアミノ } - 酢酸を表し、

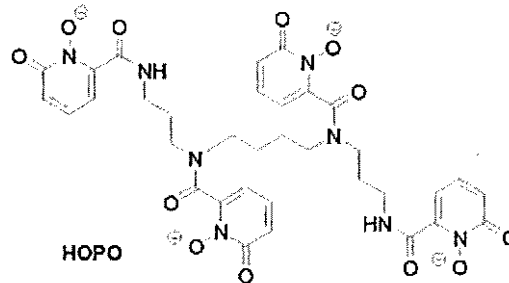
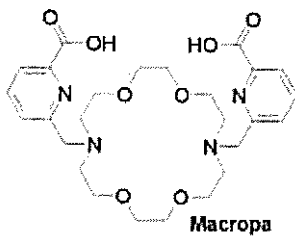
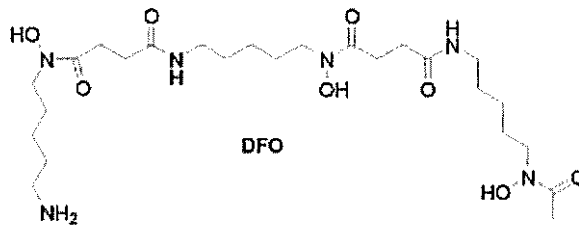
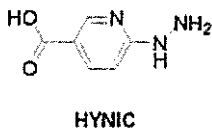
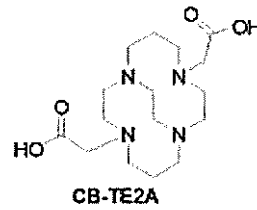
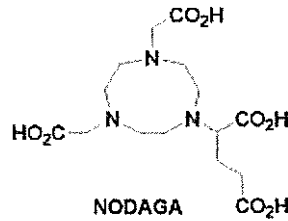
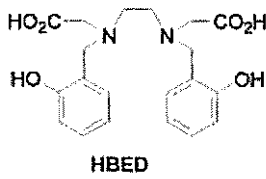
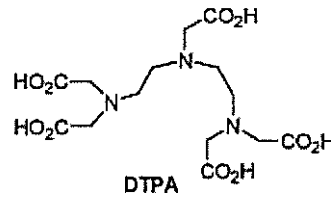
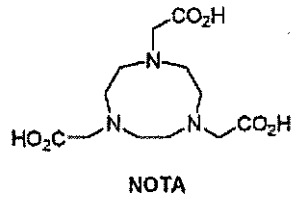
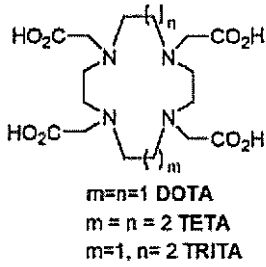
H Y N I C は、6 - ヒドラジノ - ニコチン酸を表し、

$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$  - キレーター類は、テクネチウムトリカルボニル断片と安定な錯体を形成することができるパイまたはトリデンデートキレーター類を表し、

それらの化学構造は、以下の通りである。

## 【 0 5 2 0 】

## 【 化 1 8 1 - 1 】



## 【 0 5 2 1 】

10

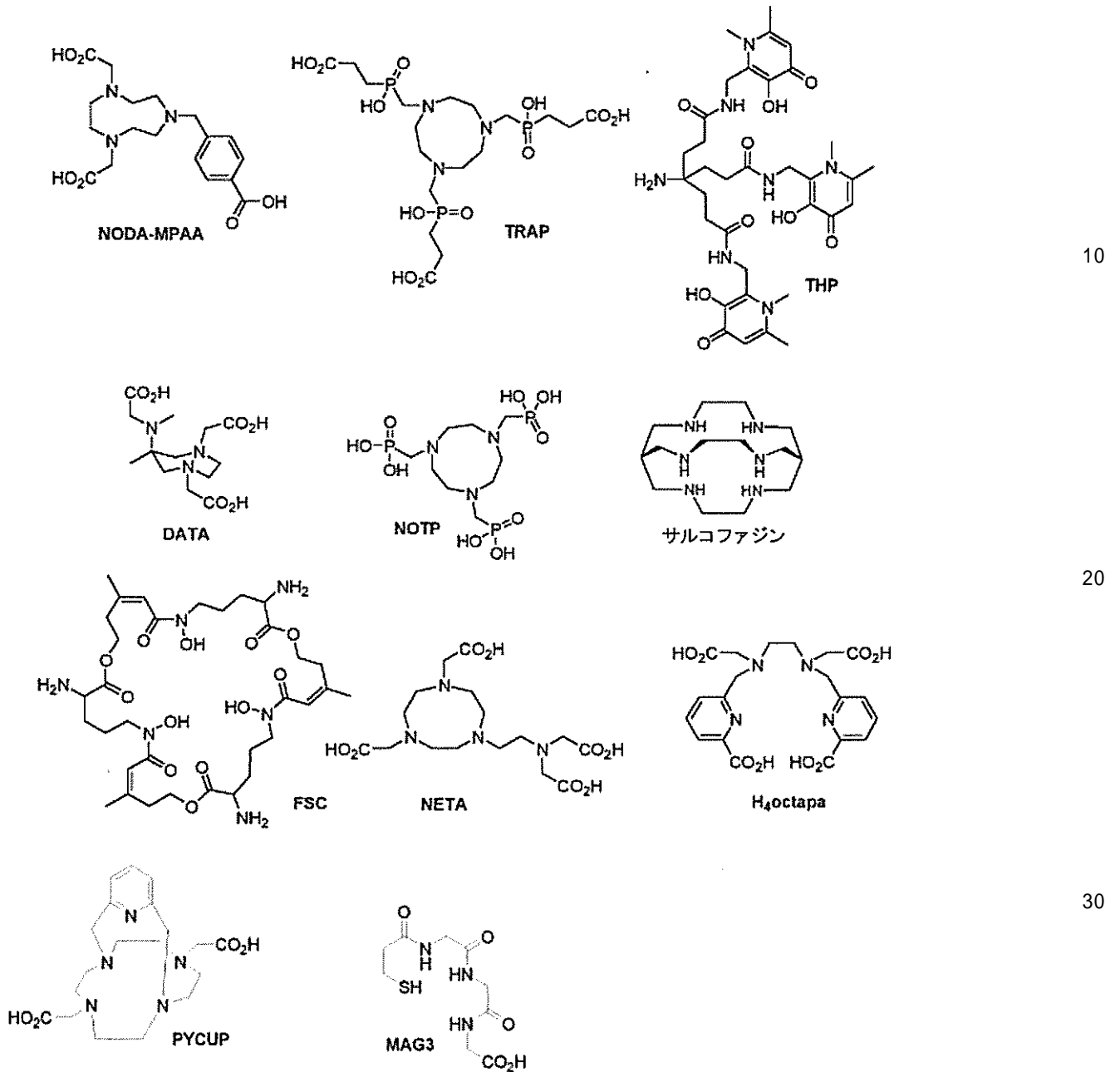
20

30

40

50

## 【化181-2】



## 【0522】

好ましい実施形態では、金属キレーターは、DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、CB-TE2A、ДФO、THP、N4およびそれらの類似体からなる群から選択される。

## 【0523】

より好ましい実施形態では、金属キレーターは、DOTA、DOTAGA、NOTA、N4AcおよびNODAGA、ならびにそれらの類似体からなる群から選択される。

当業者は、キレーターが、本発明の化合物が診断または治療に使用されるかまたは適切であるかどうかにかかわらず、原則として使用され得ることを認識する。このような原理は、とりわけ国際公開第2009/109332A1号に概説されている。

## 【0524】

さらに、当業者は、本発明の化合物中のキレーターの存在が、特に述べられていない場合、キレーターが任意の金属錯体パートナー、すなわち、原則として、キレーターによっ

て錯体化され得る任意の金属に錯体化される可能性を含むことを認識する。本発明の化合物の明示的に記載されたキレーターまたは本発明の化合物に関連する一般用語のキレーターは、このように錯体化されていないキレーター、またはいずれかの金属錯体パートナーが結合したキレーターを指し、金属錯体パートナーはいずれかの放射性または非放射性的金属錯体パートナーである。好ましくは、金属キレーター錯体、すなわち、金属錯体パートナーが結合するキレーターは、安定な金属キレーター錯体である。

**【0525】**

非放射性金属キレーター錯体は、例えば、他の点では決定することが困難である安定性または活性のような特性を評価するためのいくつかの用途を有する。一態様は、金属錯体パートナーの放射性バージョンのコールドバリエーション（例えば、実施例に記載される非放射性ガリウム、ルテチウムまたはインジウム錯体）が、放射性化合物の代用物として作用し得ることである。さらに、それらは、*in vitro*または*in vivo*で代謝物を特定するための、ならびに本発明の化合物の毒性特性を評価するための価値あるツールである。加えて、金属キレーター錯体は、異なる配位子（例えば、ユーロピウム塩）を有するいくつかの金属錯体の蛍光特性を利用する結合アッセイにおいて使用することができる。

10

**【0526】**

キレーターは、ペプチドまたはアミノ酸へのコンジュゲーションのために、多種多様な（おそらく既に活性化された）基を用いて合成することができ、または市販されている。本発明のそれぞれの化合物のアミノ-窒素へのキレーターの直接的なコンジュゲーションは、DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、ДФO、DATA、サルコファジン、N4、MAG3およびHynic、好ましくはDOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、CB-TE2A、およびN4からなる群から選択されるキレーターについて十分に可能である。この点において好ましいリンケージはアミドリリンケージである。

20

**【0527】**

キレーターのアミノ-窒素への直接的なコンジュゲーションのための理想的な前駆体であるキレーターにおける官能基は、当業者に公知であり、限定されないが、カルボン酸、活性化カルボン酸、例えば、活性エステル、例えば、NHS-エステル、ペンタフルオロフェノール-エステル、HOBt-エステルおよびHOAt-エステル、イソチオシアネートを含む。

30

**【0528】**

キレーターのペプチドのカルボキシル基への直接的なコンジュゲーションのための理想的な前駆体であるキレーターにおける官能基は、当業者に公知であり、限定されないが、アルキルアミノおよびアリアルアミノ窒素を含む。それぞれのキレーター試薬は、市販されているいくつかのキレーター用、例えば、アルキルアミノまたはアリアルアミノ窒素のいずれかを有するDOTA用である。

**【0529】**

本発明の化合物に結合されているかまたは結合されるべき放射性核種は、それぞれ、処置されるべきおよび/もしくは診断されるべき疾患、ならびに/またはそれぞれ、処置されるべきおよび診断されるべき患者の集団および患者群の特殊性を考慮して選択されることは、当業者によって認識される。

40

**【0530】**

本発明の実施形態では、放射性核種（radioactive nuclide）はまた放射性核種（radionuclide）とも呼ばれる。放射性崩壊は、不安定な原子の原子核が電離粒子（電離放射線）を放出することによってエネルギーを喪失するプロセスである。放射性崩壊には様々なタイプがある。崩壊、すなわちエネルギーの喪失は、親の放射性核種と呼ばれる1種類の核を有する原子が、別の状態の原子核を有する原子に、または陽子と中性子の異なる数を含む異なる原子核に変換されることによって生じる。こ

50

これらの生成物のいずれも娘核種と称される。一部の崩壊では、親と娘は異なる化学元素であり、したがって、崩壊プロセスは核変換（新しい元素の原子の作製）を生じさせる。例えば、放射性崩壊は、アルファ崩壊、ベータ崩壊、およびガンマ崩壊であり得る。アルファ崩壊は、核がアルファ粒子（ヘリウム核）を放出するときに起こる。これは核子を放出する最も一般的なプロセスであるが、稀なタイプの崩壊では、核はプロトン、または他の元素の特異的な核を放出する（クラスター崩壊とよばれるプロセスにおける）。ベータ崩壊は、陽子を中性子に変化させるプロセスまたはその逆のプロセスにおいて、核が電子（ $\beta^-$ -崩壊）または陽電子（ $\beta^+$ -崩壊）とニュートリノの一種を放出するときに起こる。対照的に、変異を生じない放射性崩壊プロセスが存在する。励起された核のエネルギーは、ガンマ崩壊においてガンマ線として放出されるか、または内部変換と呼ばれるプロセスにおいて励起された核との相互作用により軌道電子を放出するために使用されるか、または電子殻から内部原子電子を吸収するために使用され、それによって核陽子の中性子への変化が電子捕獲（EC）と呼ばれるプロセスにおいて電子ニュートリノの放出を引き起こすことができ、あるいは異性体遷移（IT）と呼ばれるプロセスにおいて陽子および中性子の数を変化させることなく放出され得る。別の形態の放射性崩壊、自発核分裂（SF）は、より小さな核と少数の孤立した核粒子に自然に分解をもたらす、非常に重い化学元素にのみ見出される。

10

#### 【0531】

本発明の好ましい実施形態では、放射性核種は、本発明の化合物の標識に使用することができる。

20

本発明の実施形態では、放射性核種は、キレーターとの錯体形成に適しており、放射性核種キレート錯体をもたらす。

#### 【0532】

さらなる実施形態では、本発明の化合物の1つまたは複数の原子は、非天然の同位体組成物であり、好ましくは、これらの原子は放射性核種であり、より好ましくは、炭素、酸素、窒素、硫黄、リンおよびハロゲンの放射性核種である：これらの放射性原子は、典型的には、アミノ酸の一部であり、場合によっては、ハロゲンを含むアミノ酸、および/またはビルディングブロックであり、場合によっては、本発明の化合物の各々のハロゲン化ビルディングブロックである。

#### 【0533】

本発明の好ましい実施形態では、放射性核種は、診断的および/または治療的医学的使用を可能にする半減期を有する。具体的には、半減期は1分~100日である。

30

本発明の好ましい実施形態では、放射性核種は、診断的および/または治療的医学的使用を可能にする崩壊エネルギーを有する。具体的には、発光同位体については、崩壊エネルギーは、診断的使用として0.004~10 MeV、好ましくは0.05~4 MeVである。陽電子放出同位体については、崩壊エネルギーは、診断的使用として0.6~13.2 MeV、好ましくは1~6 MeVである。粒子放出同位体については、崩壊エネルギーは、治療的使用として0.039~10 MeV、好ましくは0.4~6.5 MeVである。

#### 【0534】

本発明の好ましい実施形態では、放射性核種は、医学的使用について産業的に製造される。具体的には、放射性核種は、GMP品質で入手可能である。

40

本発明の好ましい実施形態では、放射性核種の放射性崩壊後の娘核種（複数可）は、診断的および/または治療医学的使用と適合する。さらに、娘核種は、診断的および/または治療的医学的使用を妨害せず、または支持さえしない方法で安定であるかまたはさらに崩壊する。本発明に関連して使用され得る代表的な放射性核種を表7に要約する。

#### 【0535】

50

【表 7 - 1】

表 7:関連する放射性核種の主要特性-半減期、崩壊型および崩壊エネルギー

放射性核種	半減期 (分)	半減期 (時)	半減期 (日)	崩壊	エネルギー (MeV)	追加減衰 (エネルギー[MeV])
<b>炭素</b>						
C-11	20.4	0.34		ECβ+	1.982	
<b>窒素</b>						
N-13	9.97	0.17		ECβ+	2.220	
<b>酸素</b>						
O-15	2.00			ECβ+	2.754	
<b>フッ素</b>						
F-18	110	1.83		β+	1.656	
Mg-28		20.9		β-	1.832	
<b>アルミニウム</b>						
Al-28	2.24	0.04		β-	4.642	
Al-29	6.56			β-	3.690	
<b>ケイ素</b>						
Si-31	157	2.62		β-	1.492	
<b>リン</b>						
P-30	2.50	0.04		β+	4.232	
P-32			14.3	β-	1.170	
P-33			25.4	β-	0.077	
<b>硫黄</b>						
S-35			87.4	β-	0.167	
S-37	5.00	0.08				
S-38		2.80		β-	2.937	
<b>塩素</b>						
Cl-34m1	32.0	0.53		EC	5.693	
Cl-38	37.2	0.62		β-	4.917	
Cl-39	55.6	0.93		β-	3.422	
<b>スカンジウム</b>						
Sc-43		3.89		EC	2.221	
Sc-44		3.97		β+	0.632	
Sc-44m1		58.6	2.44	IT	0.271	98.8% IT (0.27086), 1.2% EC (3.924)
Sc-46			83.8	β-	2.367	
Sc-47		80.4	3.35	β-	0.601	
Sc-48		43.7	1.82	β-	3.988	
Sc-49	57.4	0.96		β-	2.002	

【 0 5 3 6 】

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

<b>チタン</b>						
Ti-45	185	3.08		EC	2.062	
Ti-51	5.76			$\beta^-$	2.472	
<b>バナジウム</b>						
V-47	32.6	0.54		$\beta^+$	2.931	
V-48			16.2	EC	4.013	
V-49			330	EC	0.602	
V-52	3.74			$\beta^-$	3.975	
<b>クロム</b>						
Cr-48		23.0		EC	1.655	
Cr-49	42.1	0.70		$\beta^+$	2.628	
Cr-51			27.7	EC	0.753	
Cr-55	3.50			$\beta^-$	2.603	
Cr-56	5.94			$\beta^-$	1.630	
<b>マンガン</b>						
Mn-51	46.2	0.77		$\beta^+$	2.185	
Mn-52m1	21.1	0.35		EC	5.091	98.25% EC (5.091), 1.75% IT (0.3796)
Mn-52			5.59	$\beta^+$	3.689	
Mn-54			312	EC	1.377	
Mn-56		2.58		$\beta^-$	3.696	
<b>鉄</b>						
Fe-52		8.28		EC	2.375	
Fe-53m1		2.54		IT	3.042	
Fe-53		8.51		EC	3.742	
Fe-59			44.5	$\beta^-$	1.565	
Fe-61		5.98		$\beta^-$	3.977	
<b>コバルト</b>						
Co-55		17.5		EC	3.451	
Co-56			78.8	EC	4.567	
Co-57			271	EC	0.836	
Co-58m1		9.15		IT	0.026	
Co-58			70.8	EC	2.308	
Co-60m1	10.5	0.17		IT	0.059	99.76% IT (0.05932), 0.24% $\beta^-$ (2.882)
Co-61		1.65		$\beta^-$	1.324	
Co-62m1	13.9	0.23		$\beta^-$	5.337	
<b>ニッケル</b>						
Ni-56		146	6.10	EC	2.133	
Ni-57		36.1	1.50	$\beta^+$	3.262	

10

20

30

40

【 0 5 3 7 】

50

【表 7 - 3】

Ni-63				β-	0.067	
Ni-65		2.52		β-	2.138	
Ni-66		54.6	2.28	β-	0.252	
<b>銅</b>						
Cu-60	23.2	0.39		EC	6.128	
Cu-61		3.41		EC	2.238	
Cu-62	9.74	0.16		EC	3.959	
Cu-64		12.7		β+	0.653	61.5% EC (1.674), 38.5% β- (0.5797)
Cu-66	5.10	0.09		β-	2.641	
Cu-67			2.58	β-	0.580	
Cu-68m1	3.75			IT	0.722	84% IT (0.72163), 16% β- (5.162)
Cu-69	2.85			β-	2.681	
<b>亜鉛</b>						
Zn-60	2.38			EC	4.171	
Zn-62		9.26		EC	1.620	
Zn-63	38.1	0.64		EC	3.366	
Zn-65			244	EC	1.352	
Zn-69m1		13.8		IT	0.438	99.997% IT (0.43818), 0.003% β- (1.348)
Zn-69	57.0	0.95		β-	0.910	
Zn-71m1		3.92		β-	2.970	99.95% β- (2.97), 0.05% IT (0.15986)
Zn-71	2.45			β-	2.810	
Zn-72		46.5	1.94	β-	0.443	
<b>ガリウム</b>						
Ga-65	15.2	0.25		EC	3.255	
Ga-66		9.40		EC	5.175	
Ga-67		78.2	3.26	EC	1.001	
Ga-68	68.0	1.13		β+	2.921	
Ga-70	21.1	0.35		β-	1.652	99.59% β- (1.652), 0.41% EC (0.65456)
Ga-72		14.1		β-	3.998	
Ga-73		4.91		β-	1.598	
Ga-74	8.12	0.14		β-	5.373	
<b>セレン</b>						
Se-70	41.0	0.68		β+	2.412	
Se-72	504	8.40		EC	0.362	
Se-73m	39.0	0.65		IT	2.761	27.4% EC (2.761), 72.6% IT (0.03608)

10

20

30

40

【 0 5 3 8 】

50

【表 7 - 4】

Se-73	429	7.15		EC	2.725	
Se-75			120	EC	0.865	
Se-79m1	3.92			IT	0.096	99.94% IT (0.09622), 0.06% (0.247)
Se-81m1	57.2	0.95		IT	0.103	99.95% IT (0.10253), 0.05% $\beta^-$ (1.689)
Se-81	18.5	0.31		$\beta^-$	1.587	
Se-83	22.3	0.37		$\beta^-$	3.673	
Se-84	3.26			$\beta^-$	1.836	
<b>臭素</b>						
Br-73	3.40			EC	4.580	
Br-74m1	41.5	0.69		EC	9.921	
Br-74	25.3	0.42		EC	6.925	
Br-75	98.0	1.63		EC	3.062	
Br-76		16.2		$\beta^+$	3.941	
Br-77		57.0	2.38	$\beta^+$	0.342	
Br-78	6.64	0.11		EC	3.574	99.99% EC (3.574), 0.01% $\beta^-$ (0.72746)
Br-80m1	265.20	4.42		IT	0.085	
Br-80	17.40	0.29		EC	1.870	1,87 (EC), 2,004 ( $\beta^-$ ), EC = 91,7, $\beta^-$ = 8,3
Br-82		35.30	1.47	$\beta^-$	3.090	
Br-83	143.40	2.39		$\beta^-$	0.972	
Br-84	31.80	0.53		$\beta^-$	4.656	
Br-84m1	6.00			$\beta^-$	4.960	
Br-85	2.90			$\beta^-$	2.905	
<b>イットリウム</b>						
Y-83	7.08			EC	4.470	
Y-83m1	2.85			EC	4.532	4.532 (EC $\beta^+$ ), 0.062 (IT), EC $\beta^+$ = 60, IT = 40
Y-84						
Y-84m1	39.50	0.66		EC	6.490	
Y-85	160.80	2.68		EC	3.250	
Y-85m1	291.60	4.86		EC	3.270	
Y-86m1	48.00	0.80		IT	0.218	
Y-86		14.74		EC $\beta^+$	4.22	
Y-87m1		13.37		IT	0.381	0.381 (IT), 2.243 (EC $\beta^+$ ), IT = 98,43, EC $\beta^+$ = 1,57
Y-87		80.30	3.35	EC $\beta^+$	1.862	
Y-88			106.64	EC $\beta^+$	3.623	

10

20

30

40

【 0 5 3 9 】

50



【表 7 - 5】

Y-90m1		3.19		IT	0.682	
Y-90		64.08	2.67	$\beta^-$	2.280	
Y-91m1	49.71	0.83		IT		
Y-91			58.51	$\beta^-$		
Y-92		3.54		$\beta^-$	3.639	
Y-93		10.10		$\beta^-$	2.893	
Y-94	19.10	0.32		$\beta^-$	4.919	
Y-95	10.70	0.18		$\beta^-$	4.420	
<b>ジルコニウム</b>						
Zr-84	25.90			EC $\beta^+$		
Zr-85	7.86			EC $\beta^+$	4.690	
Zr-86		16.50		EC $\beta^+$	1.480	
Zr-87	100.80	1.68		EC $\beta^+$	3.665	
Zr-88			83.40	EC	0.670	
Zr-89m1	4.18			IT	0.588	3.420 (EC $\beta^+$ ), 0.588 (IT), EC $\beta^+$ = 6,23, IT = 93,77
Zr-89		78.43	3.27	$\beta^+$	0.9	
Zr-95			63.98	$\beta^-$	1.125	
Zr-97		16.90		$\beta^-$	2.658	
<b>ニオブ</b>						
Nb-87	2.60			EC $\beta^+$	5.170	
Nb-87m1	3.70			EC $\beta^+$	5.170	
Nb-88	14.50	0.24		EC $\beta^+$	7.200	
Nb-88m1	7.80			EC $\beta^+$	7.200	
Nb-89	114.00	1.90		EC $\beta^+$	4.290	
Nb-89m1	70.80	1.18		EC $\beta^+$	4.290	
Nb-90		14.60		EC $\beta^+$	6.111	
Nb-91m1			60.86	IT	0.104	0.104 (IT), 1.357 (EC $\beta^+$ ), IT = 93, EC $\beta^+$ = 7
Nb-95m1		86.60	3.61	IT	0.236	
Nb-95			35.15	$\beta^-$	0.926	
Nb-96		23.35		$\beta^-$	3.187	
Nb-97	72.10	1.20		$\beta^-$	1.934	
Nb-98m1	51.50	0.86		$\beta^-$	4.586	
<b>モリブデン</b>						
Mo-88	8.00			EC $\beta^+$	3.720	
Mo-89	2.04			EC $\beta^+$	5.580	
Mo-90		5.67		EC $\beta^+$	2.489	
Mo-91	15.49			EC $\beta^+$	4.434	
Mo-93m1		6.85		IT, EC $\beta^+$	2.830	IT = 99.88, EC $\beta^+$ = 0.12

10

20

30

40

【 0 5 4 0 】

50

【表 7 - 6】

Mo-99		66.00	2.75	β-	1.375	
Mo-101	14.62	0.24		β-	2.824	
Mo-102	11.30			β-	1.010	
<b>テクネチウム</b>						
Tc-91	3.14	0.05		ECβ+	6.220	
Tc-91m1	3.30	0.06		ECβ+	6.570	6.57 (ECβ+), 0.35 (IT); ECβ+ ≈ 100, IT < 1
Tc-92	4.23	0.07		ECβ+	7.870	
Tc-93m1	43.50	0.73		IT	0.392	3.593 (ECβ+), 0.392 (IT), IT = 76.6, ECβ+ = 23.4
Tc-93		2.75		EC	3.201	
Tc-94m1	52.00	0.87		β+	2.36	1.730 (ECβ+), 0.075 (IT); ECβ+ ≈ 100, IT < 0.1
Tc-94		4.90		ECβ+	4.256	
Tc-95m1			61.00	ECβ+	1.730	1.730 (ECβ+), 0.039 (IT); ECβ+ = 96.12, IT = 3.88
Tc-95		20.00		EC	1.691	
Tc-96m1	51.50	0.86		IT	0.034	3.007 (ECβ+), 0.034 (IT), IT = 98.0, ECβ+ = 2.0
Tc-96		102.72	4.28	EC	2.973	
Tc-97m1			87.00	IT	0.097	
Tc-99m1		6.02		IT	0.143	
Tc-101	14.20	0.24		β-	1.614	
Tc-102m1	4.35			β-	4.530	4.53 (β-), 0.0 (IT), β- = 98, IT = 2
Tc-104	18.20	0.30		β-	5.600	
Tc-105	7.60	0.13		β-	3.640	
<b>ルテニウム</b>						
Ru-92	3.65			ECβ+	4.500	
Ru-94	51.80	0.86		EC	1.593	
Ru-95		1.64		ECβ+	2.572	
Ru-97		69.60	2.90	EC	1.115	
Ru-103			39.28	β-	0.763	
Ru-105		4.44		β-	1.917	
Ru-106			368.20	β-	0.039	
Ru-107	3.76	0.06		β-	2.940	
Ru-108	4.55	0.08		β-	1.360	
<b>ロジウム</b>						
Rh-95	5.02	0.08		ECβ+	5.110	
Rh-95m1	1.96	0.03		IT	0.543	5.653 (ECβ+), 0.543 (IT); % ECβ+ = 12, IT = 88

10

20

30

40

【 0 5 4 1 】

50

【表 7 - 7】

Rh-96	9.90	0.17		ECβ+	6.446	
Rh-97	30.70	0.51		ECβ+	3.520	
Rh-97m1	46.20	0.77		ECβ+	3.779	3.779 (ECβ+), 0.259 (IT); ECβ+ = 94.4, IT = 5.6
Rh-98	8.70	0.15		ECβ+	5.057	
Rh-98m1	3.50	0.06		ECβ+	5.057	5.057 (ECβ+), 0.0 (IT); ECβ+ > 0
Rh-99m1		4.70		ECβ+	2.167	2.167 (ECβ+), 0.064 (IT), ECβ+ > 99.84, IT < 0.16
Rh-99			16.00	ECβ+	2.130	
Rh-100		20.80		ECβ+	3.630	
Rh-101m1		104.16	4.34	EC	0.699	0.699 (EC), 0.157 (IT), EC = 92.8, IT = 7.2
Rh-102			207.00	ECβ+	2.323	2.323 (ECβ+), 1.150 (β-), ECβ+ = 80, β- = 20
Rh-103m1	56.12	0.94		IT	0.040	
Rh-104m1	4.34			IT	0.129	0.129 (IT), 2.570 (β-), IT = 99.87, β- = 0.13
Rh-105		35.36	1.47	β-	0.567	
Rh-106m1	132.00	2.20		β-	3.678	
Rh-107	21.70	0.36		β-	1.511	
Rh-108m1	6.00			β-	4.510	
<b>パラジウム</b>						
Pd-97	3.10			ECβ+	4.800	
Pd-98	17.70			ECβ+	1.873	
Pd-99	21.40			ECβ+	3.365	
Pd-100		87.12	3.63	EC	0.361	
Pd-101		8.27		ECβ+	1.980	
Pd-103			16.96	EC	0.543	
Pd-109		13.43		β-	1.116	
Pd-109m1	4.70			IT	0.189	
Pd-111	23.40	0.39		β-	2.190	
Pd-111m1		5.50		IT	0.172	0.172 (IT), 2.362 (β-); IT = 73, β- = 27
Pd-112		21.03		β-	0.288	
Pd-114	2.42	0.04		β-	1.451	
<b>銀</b>						
Ag-100	2.01			ECβ+	7.050	
Ag-100m1	2.24			ECβ+	7.066	7.066 (ECβ+), 0.015 (IT)
Ag-101	11.10			ECβ+	4.200	

10

20

30

40

【 0 5 4 2 】

50

【表 7 - 8】

Ag-102	12.90	0.22		ECβ+	5.920	
Ag-102m1	7.70			ECβ+	5.929	5.929 (ECβ+), 0.009 (IT), ECβ+ = 51, IT = 49
Ag-103	65.70	1.10		ECβ+	2.688	
Ag-104m1	33.50	0.56		ECβ+	4.286	4.286 (ECβ+), 0.007 (IT), ECβ+ ≈ 100, IT < 0,07
Ag-104	69.20	1.15		ECβ+	4.279	
Ag-105			41.00	ECβ+	1.346	
Ag-106m1		201.84	8.41	EC	3.055	
Ag-106	23.96	0.40		ECβ+	2.965	2.965 (ECβ+), 0.195 (β-), ECβ+ = 99.5, β- < 1
Ag-108	2.37	0.04		β-	1.649	1.649 (β-), 1.918 (ECβ+), β- = 97.15, ECβ+ = 2.85
Ag-110m1			249.90	β-	3.010	3.010 (β-), 0.188 (IT), β- = 98.64, IT = 1.,36
Ag-111		178.80	7.45	β-	0.810	
Ag-112	187.20	3.12		β-	3.956	
Ag-113	322.20	5.37		β-	2.016	
Ag-115	20.00	0.33		β-	3.100	
Ag-116	2.68			β-	6.160	
<b>カドミウム</b>						
Cd-102	5.50			ECβ+	2.587	
Cd-103	7.30			ECβ+	4.142	
Cd-104	57.70	0.96		ECβ+	1.136	
Cd-105	55.50			ECβ+	2.739	
Cd-107		6.49		ECβ+	1.417	
Cd-111	48.54			IT	0.396	
Cd-115m1			44.60	β-	1.627	
Cd-115		53.46	2.23	β-	1.446	
Cd-117m1	201.60	3.36		β-	2.653	
Cd-117	149.40	2.49		β-	2.517	
Cd-118	50.30			β-	0.520	
Cd-119	2.69			β-	3.800	
Cd-119m1	2.20			β-	3.947	
<b>インジウム</b>						
In-105	5.07			ECβ+	4.85	
In-106	6.20			ECβ+	6.52	
In-106m1	5.20			ECβ+	6.55	
In-107	32.40			ECβ+	3.43	
In-108	58.00			ECβ+	5.15	

10

20

30

40

【 0 5 4 3 】

50

【表 7 - 9】

In-108m1	39.60			ECβ+	5.18	
In-109		4.20		ECβ+	2.020	
In-110		4.9		ECβ+	3.878	
In-110m1	69.10	1.15		ECβ+	3.940	
In-111		67.92	2.83	EC	0.245	
In-112	14.40	0.24		ECβ+	2.586	2.586 (ECβ+), 0.664 (β-); ECβ+ = 56, β- = 44
In-113m1		1.66		IT	0.392	
In-114m1			49.51	IT	0.190	0.190 (IT), 1.642 (ECβ+), IT = 96.75, ECβ+ = 3.25
In-115m1		4.49		IT	0.336	0.336 (IT), 0.831 (β-), IT = 95.0, β- = 5.0
In-116m1	54.15	0.90		β-	3.401	
In-117m1	116.50	1.94		β-	1.770	1.770 (β-), 0.315 (IT); β- = 52.9, IT = 47.1
In-117	43.80	0.73		β-	1.455	
In-118m1	4.45			β-	4.483	
In-119m1	18.00	0.30		β-	2.675	2.675 (β-), 0.311 (IT); β- = 94.4, IT = 5.6
In-119	2.40	0.04		β-	2.364	
In-121m1	3.88	0.06		β-	3.674	3.674 (β-), 0.314 (IT), β- = 98.8, IT = 1.2
スズ						
Sn-107	2.90			ECβ+	5.01	
Sn-108	10.30			ECβ+	2.092	
Sn-109	18.00			ECβ+	3.85	
Sn-110		4.11		EC	0.638	
Sn-111	35.30	0.59		ECβ+	2.445	
Sn-113m1		21.40		ECβ+	1.113	0.077 (IT), 1.113 (ECβ+), IT = 91.1, ECβ+ = 8.9
Sn-113			115.09	ECβ+	1.036	
Sn-117m1			13.61	IT	0.135	
Sn-119m1			293.00	IT	0.090	
Sn-121		27.06	1.13	β-	0.388	
Sn-123m1	40.08	0.67		β-	1.429	
Sn-123			129.20	β-	1.404	
Sn-125		231.36	9.64	β-	2.364	
Sn-125m1	9.52			β-	2.364	
Sn-127		2.10		β-	3.20	
Sn-127m1	4.13			β-	3.21	

10

20

30

40

【 0 5 4 4 】

50

【表 7 - 1 0】

Sn-128	59.10	0.99		$\beta^-$	1.27	
Sn-129	2.23			$\beta^-$	4.00	
Sn-129m1	6.90			$\beta^-$	4.04	4.035 ( $\beta^-$ ), 0.035 (IT), $\beta^- \approx 100$ , IT $\approx 2 \cdot 10^{-4}$
Sn-130	3.72			$\beta^-$	2.15	
<b>アンチモン</b>						
Sb-113	6.67	0.11		$\beta^+$	3.905	
Sb-114	3.49	0.06		$\beta^+$	5.880	
Sb-155	32.10	0.54		$\beta^+$	3.030	
Sb-116	15.80	0.26		$\beta^+$	4.707	
Sb-116m1	60.30	1.01		$\beta^+$	5.090	
Sb-117	62.80	2.80		$\beta^+$	1.757	
Sb-118	3.60	0.06		$\beta^+$	3.657	
Sb-18m1		5.00		$\beta^+$	3.907	
Sb-119		38.19	1.59	EC	0.594	
Sb-120m1		138.24	5.76	EC	2.681	
Sb-120	15.89	0.26		EC $\beta^+$	2.681	
Sb-122		65.28	2.72	$\beta^-$	1.979	1.979 ( $\beta^-$ ), 1.620 (EC $\beta^+$ ), $\beta^- = 97.59$ , EC $\beta^+ = 2.41$
Sb-122m2	4.19	0.07		IT	0.164	
Sb-124m2	20.20	0.34		IT	0.037	
Sb-124			60.20	$\beta^-$	2.905	
Sb-126m1	19.15	0.32		$\beta^-$	3.688	3.688 ( $\beta^-$ ), 0.016 (IT), $\beta^- = 86$ , IT = 14
Sb-126			12.40	$\beta^-$	3.670	
Sb-127		92.40	3.85	$\beta^-$	1.581	
Sb-128		9.01		$\beta^-$	4.380	
Sb-128m1	10.40	0.17		$\beta^-$	4.380	4.380 ( $\beta^-$ ), 0.0 (IT), $\beta^- = 96.4$ , IT = 3.6
Sb-129	259.20	4.32		$\beta^-$	2.380	
Sb-129m1	17.70	0.30		$\beta^-$	4.231	4.231 ( $\beta^-$ ), 1.851 (IT), $\beta^- = 85$ , IT = 15
Sb-130	40.00	0.67		$\beta^-$	4.960	
Sb-130m1	6.30	0.11		$\beta^-$	4.960	
Sb-131	23.00	0.38		$\beta^-$	3.190	
Sb-132	2.79			$\beta^-$	5.290	
Sb-132m1	4.15	0.07		$\beta^-$	5.290	
Sb-133	2.50	0.04		$\beta^-$	4.003	
<b>テルル</b>						

10

20

30

40

【 0 5 4 5 】

50

【表 7 - 1 1】

Te-112	2.00			ECβ+	4.35	
Te-114	15.20			ECβ+	2.8	
Te-115	5.80			ECβ+	4.64	
Te-115m1	6.70			ECβ+	4.66	4.66 (ECβ+), 0.02 (IT), ECβ+ < 100
Te-116		2.49		EC	1.510	
Te-117	62.00	1.00		ECβ+	3.535	
Te-118	360.00	6		EC	0.278	
Te-119	961.80	16.03		ECβ+	2.293	
Te-119m1	282.00	4.7		ECβ+	2.554	2.554 (ECβ+), 0.261 (IT), ECβ+ ≈ 100, IT < 0.008
Te-121m1			154.00	IT	0.294	0.294 (IT), 1.334 (ECβ+), IT = 88.6, ECβ+ = 11.4
Te-121			17.00	EC	1.040	
Te-123m1			119.70	IT	0.248	
Te-125m1			58.00	IT	0.145	
Te-127m1			109.00	IT	0.088	0.088 (IT), 0.786 (β-), IT = 97.6, β- = 2.4
Te-127		9.35		β-	0.698	
Te-129m1			33.60	IT	0.105	0.105 (IT), 1.604 (β-), IT = 63, β- = 37
Te-129	69.60	1.16		β-	1.498	
Te-131m1		30.00	1.25	β-	2.415	
Te-131	25.00	0.42		β-	2.233	
Te-132		78.20	3.26	β-	0.493	
Te-133m1	55.40	0.92		β-	3.254	3.254 (β-), 0.334 (IT), β- = 82.5, IT = 17.5
Te-133	12.45	0.21		β-	2.920	
Te-134	41.80	0.70		β-	1.560	
ヨウ素						
I-117	2.22			ECβ+	4.67	
I-118	13.70			ECβ+	7.04	
I-118m1	8.50			ECβ+	7.14	7.144 (ECβ+), 0.104 (IT), ECβ+ < 100, IT > 0
I-119	19.10			ECβ+	3.51	
I-120m1	53.00	0.88		ECβ+	5.615	
I-120	81.00	1.35		ECβ+	5.615	
I-121	127.20	2.12		ECβ+	2.270	
I-122	3.62	0.06		ECβ+	4.234	
I-123		13.20		EC	0.159	

10

20

30

40

【 0 5 4 6 】

50

【表 7 - 1 2】

I-124		100.32	4.18	$\beta+$	2.14	
I-125			59.408	EC	0.035	
I-126			13.02	EC $\beta+$	2.155	2.155 (EC $\beta+$ ), 1.258 ( $\beta-$ ), EC $\beta+$ = 56.3, $\beta-$ = 43.7
I-128	24.99	0.42		$\beta-$	2.118	2.118 ( $\beta-$ ), 1.251 (EC $\beta+$ ), $\beta-$ = 93.1, EC $\beta+$ = 6.9
I-130		12.36		$\beta-$	2.949	
I-130m1	9.00			IT	0.040	0.040 (IT), 2.989 ( $\beta-$ ), IT = 84, $\beta-$ = 16
I-131		192.96	8.04	$\beta-$	0.806	
I-132m1	83.60	1.39		IT	0.120	0.120 (IT), 3.697 ( $\beta-$ ), IT = 86, $\beta-$ = 14
I-132		2.30		$\beta-$	3.577	
I-133		20.80		$\beta-$	1.770	
I-134	52.60	0.88		$\beta-$	4.170	
I-134m1	3.60			IT	0.316	0.316 (IT), 4.486 ( $\beta-$ ), IT = 97.7, $\beta-$ = 2.3
I-135		6.61		$\beta-$	2.648	
<b>ランタン</b>						
La-127	5.10			EC $\beta+$	4.69	
La-127m1	3.70			EC $\beta+$	4.705	
La-827	5.00			EC $\beta+$	6.7	
La-129	11.60			EC $\beta+$	3.72	
La-130	8.70			EC $\beta+$	5.6	
La-131	59.00	0.98		EC $\beta+$	2.960	
La-132		4.80		EC $\beta+$	4.710	
La-132m1	24.30			IT	0.188	0.188 (IT), 4.898 (EC $\beta+$ ), IT = 76, EC $\beta+$ = 24
La-133	234.72	3.912		EC $\beta+$	2.23	
La-134	6.67	0.11		EC $\beta+$	6.450	
La-135		19.50		EC $\beta+$	1.200	
La-136	9.87			EC $\beta+$	2.87	
La-140		40.27	1.68	$\beta-$	3.762	
La-141		3.93		$\beta-$	2.502	
La-142	92.50	1.54		$\beta-$	4.505	
La-143	14.23	0.24		$\beta-$	3.425	
<b>セリウム</b>						
Ce-129	3.50	0.06		EC $\beta+$	5.05	
Ce-130	25.00	0.42		EC $\beta+$	2.2	
Ce-131	10.20	0.17		EC $\beta+$	4	

10

20

30

40

【 0 5 4 7 】

50



【表 7 - 1 3】

Ce-131m1	5.00			ECβ+	4	
Ce-132	210.60	3.51		ECβ+	1.29	1.29 (ECβ+), 2.341 (IT)
Ce-133	97.00	1.62		ECβ+	2.9	
Ce-133m1	294.00	4.9		ECβ+	2.937	
Ce-134		72.00	3.00	EC	0.500	
Ce-135		17.60		ECβ+	2.026	
Ce-137m1		34.40	1.43	IT	0.254	0.254 (IT), 1.476 (ECβ+), IT = 99.22, ECβ+ = 0.78
Ce-137	540.00	9.00		EC	1.222	
Ce-139			137.66	EC	0.278	
Ce-141			32.50	β-	0.581	
Ce-143		33.00	1.38	β-	1.462	
Ce-144			284.30	β-	0.319	
Ce-145	3.01			β-	2.54	
Ce-146	13.52			β-	1.04	
<b>プラセオジウム</b>						
Pr-133	6.50			ECβ+	4.3	
Pr-134	17.00			ECβ+	6.2	
Pr-134m1	11.00			ECβ+	6.2	
Pr-135	24.00			ECβ+	3.72	
Pr-136	13.10	0.22		ECβ+	5.126	
Pr-137	76.60	1.28		ECβ+	2.702	
Pr-138m1		2.10		ECβ+	4.801	
Pr-139		4.51		ECβ+	2.129	
Pr-140	3.39			ECβ+	3.388	
Pr-142m1	14.60	0.24		IT	0.004	
Pr-142		19.12		β-	2.162	β- ≈ 100, EC = 0.0164
Pr-143			13.56	β-	0.934	
Pr-144m1	7.20	0.12		IT	0.059	IT ≈ 100, β- = 0.07
Pr-144	17.28	0.29		β-	2.997	
Pr-145		5.98		β-	1.805	
Pr-146	24.15			β-	4.2	
Pr-147	13.60	0.23		β-	2.69	
Pr-148	2.27			β-	4.93	
Pr-148m1	2.00			β-	5.02	
Pr-149	2.26			β-	3.397	
<b>ネオジウム</b>						
Nd-134	8.50			ECβ+	2.77	

10

20

30

40

【 0 5 4 8 】

50

【表 7 - 1 4】

Nd-135	12.40			ECβ+	4.8	
Nd-135m1	5.50			ECβ+	4.856	
Nd-136	50.65	0.84		ECβ+	2.210	
Nd-137	38.50			ECβ+	3.69	
Nd-138	302.40	5.04		EC	1.1	
Nd-139m1	330.00	5.50		ECβ+	3.021	3.021 (ECβ+), 0.231 (IT), ECβ+ = 88.2, IT = 11.8
Nd-139	29.70	0.50		ECβ+	2.79	
Nd-140	202.20	3.37		EC	0.222	
Nd-141		2.49		ECβ+	1.823	
Nd-147			10.98	β-	0.896	
Nd-149		1.73		β-	1.691	
Nd-151	12.44	0.21		β-	2.442	
Nd-152	11.40			β-	1.11	
<b>プロメチウム</b>						
Pm-137	2.40			ECβ+		
Pm-138m1	3.24			ECβ+, IT	6.9	
Pm-139	4.15			ECβ+	4.52	
Pm-140m1	5.95			ECβ+	6.09	
Pm-140m2	5.95			ECβ+		
Pm-141	20.90	0.35		ECβ+	3.715	
Pm-143			265.00	EC	1.041	
Pm-148m1			41.30	β-	2.606	2.606 (β-), 0.138 (IT), β- = 95.0, IT = 5.0
Pm-148		128.88	5.37	β-	2.468	
Pm-149		53.08	2.21	β-	1.071	
Pm-150		2.68		β-	3.454	
Pm-151		28.40	1.18	β-	1.187	
Pm-152	4.12			β-	3.5	
Pm-152m1	7.52			β-	3.56	
Pm-152m2	13.80			β-		β- < 100, IT > 0
Pm-153	5.25			β-	1.9	
Pm-154m1	2.68			β-	4.05	
<b>サマリウム</b>						
Sm-138	3.10	0.05		ECβ+	3.900	
Sm-139	2.57	0.04		ECβ+	5.460	
Sm-140	14.80	0.25		ECβ+	3.020	
Sm-141m1	22.60	0.38		ECβ+	4.719	4.719 (ECβ+), 0.176 (IT); ECβ+ = 99.69, IT = 0.31
Sm-141	10.20	0.17		ECβ+	4.543	

10

20

30

40

【 0 5 4 9 】

50

【表 7 - 1 5】

Sm-142	72.49	1.21		ECβ+	2.090	
Sm-143	8.83			ECβ+	3.443	
Sm-145			340.00	EC	0.617	
Sm-153		46.80	1.95	β-	0.810	
Sm-155	22.30	0.37		β-	1.627	
Sm-156		9.40		β-	0.722	
Sm-158	5.30	0.09		β-	1.999	
<b>ユーロピウム</b>						
Eu-143	2.63			ECβ+	5.275	
Eu-145		142.56	5.94	ECβ+	2.660	
Eu-146		110.64	4.61	ECβ+	3.878	
Eu-147			24.10	ECβ+	1.722	
Eu-148			54.50	ECβ+	3.107	
Eu-149			93.10	EC	0.692	
Eu-150		12.62		β-	1.013	ECβ+ = 11, β- = 89, IT < 5-10-8
Eu-152m 1		9.32		β-	1.865	ECβ+ = 28, β- = 72, 1.920 (ECβ+), 1.865 (β-)
Eu-152m2	96.00	1.6		IT	0.148	
Eu-154m1	46.30	0.77		IT	0.145	
Eu-156			15.19	β-	2.451	
Eu-157		15.15		β-	1.363	
Eu-158	45.90	0.77		β-	3.490	
Eu-159	18.10			β-	2.514	
<b>ガドリニウム</b>						
Gd-144	4.50			ECβ+	3.74	
Gd-145	22.90	0.38		ECβ+	5.050	
Gd-146			48.30	EC	1.030	
Gd-147		38.10	1.59	ECβ+	2.187	
Gd-149		225.60	9.40	ECβ+	1.314	
Gd-151			120.00	EC	0.464	
Gd-153			242.00	EC	0.485	
Gd-159		18.49		β-	0.971	
Gd-161	3.66			β-	1.956	
Gd-162	8.40			β-	1.39	
<b>テルビウム</b>						
Tb-147		1.65		ECβ+	4.609	
Tb-148		1.00		ECβ+	5.690	
Tb-148m1	2.20			ECβ+	5.78	
Tb-149		4.15		β+	2.62	3.636 (ECβ+), 4.113 (α); ECβ+ = 83.3, α = 16.7

10

20

30

40

【 0 5 5 0 】

50

【表 7 - 1 6】

Tb-149m1	4.16			ECβ+	3.672	3.672 (ECβ+), 4.077 (α), ECβ+ = 99.978, α = 0.022
Tb-150		3.27		ECβ+	4.656	
Tb-150m1	5.80			ECβ+	5.13	
Tb-151		17.60		β+	1.54	2.565 (ECβ+), 3.497 (α); ECβ+ ≈ 100, α = 9.5·10 <sup>-3</sup>
Tb-152m1	4.20			IT	0.052	0.502 (IT), 4.492 (ECβ+), IT = 78.8, ECβ+ = 21.2
Tb-152		17.50		ECβ+	3.990	3,990 (ECβ+), 3.090 (α); ECβ+ ≈ 100, α < 7·10 <sup>-7</sup>
Tb-153		56.16	2.34	ECβ+	1.570	
Tb-154		21.40		ECβ+	3.560	3.56 (ECβ+), 0.25 (β-), ECβ+ ≈ 100, β- < 0.1
Tb-154m1		9.4		ECβ+	3.560	3.56 (ECβ+), 0.0 (IT), 0.25 (β-), ECβ+ = 78.2, IT = 21.8, β- < 0.1
Tb-154m2		22.7		ECβ+	3.560	3.56 (ECβ+), 0.0 (IT), ECβ+ = 98.2, IT = 1.8
Tb-155		127.68	5.32	EC	0.821	
Tb-156m1		24.40		IT	0.050	
Tb-156m2		5.00		IT	0.088	0.088 (IT), 2.532 (ECβ+)
Tb-156		128.40	5.35	ECβ+	2.444	2.444 (ECβ+), 0.434 (β-); ECβ+ ≈ 100, β- = ?
Tb-160			72.30	β-	1.835	
Tb-161		165.84	6.91	β-	0.593	
Tb-162	7.60	0.13		β-	2.510	
Tb-163	19.50	0.33		β-	1.785	
Tb-164	3.00			β-	3.89	
Tb-165	2.11			β-	3	
<b>ジスプロシウム</b>						
Dy-148	3.10	186		ECβ+	2.678	
Dy-149	4.20	252		ECβ+	3.812	
Dy-150	7.17	430.2		ECβ+	1.794	4.351 (α), 1.794 (ECβ+), α = 36, ECβ+ = 64
Dy-151	17.90			ECβ+	2.870	2.87 (ECβ+), 4.180 (α), ECβ+ = 94.4, α = 5.6
Dy-152		2.38		ECβ+	0.600	0.60 (ECβ+), 3.727 (α), EC(?) = 99.900, α = 0.100
Dy-153		6.4		ECβ+	2.170	2.17 (ECβ+), 3.559 (α), ECβ+ ≈ 100, α = 0.0094

10

20

30

40

【 0 5 5 1 】

50

【表 7 - 1 7】

Dy-155		9.90		ECβ+	2.095	
Dy-157		8.14		ECβ+	1.341	
Dy-159			144.40	EC	0.366	
Dy-165		2.33		β-	1.290	
Dy-166		81.60	3.40	β-	0.486	
Dy-167	6.20			β-	2.35	
Dy-168	8.70			β-	1.6	
<b>ホルムミウム</b>						
Ho-153	2.01			ECβ+	4.129	4.129 (ECβ+), 4.015 (α), ECβ+ = 99.949, α = 0.051
Ho-153m1	9.30			ECβ+	4.179	4.179 (ECβ+), 4.119 (α), ECβ+ = 99.82, α = 0.18
Ho-154	11.76			ECβ+	5.751	5.751 (ECβ+), 4.042 (α), ECβ+ = 99.981, α = 0.019
Ho-154m1	3.10			ECβ+	6.071	6.071 (ECβ+), 4.362 (α), 0.320 (IT), ECβ+ ≈ 100, α < 0.001, IT ≈ 0
Ho-155	48.00	0.80		ECβ+	3.102	
Ho-156	56.00	0.93		ECβ+	5.060	
Ho-157	12.60	0.21		ECβ+	2.540	
Ho-158	11.30			ECβ+	4.23	
Ho-158m1	28.00			IT	0.067	4.297 (ECβ+), 0.067 (IT), ECβ+ < 19, IT > 81
Ho-158m2	21.30			ECβ+	4.410	4.41 (ECβ+), 0.18 (IT), ECβ+ > 93, IT < 7
Ho-159	33.00	0.55		ECβ+	1.838	
Ho-160	25.60			ECβ+	3.29	
Ho-160m1	301.20	5.02		IT	0.060	0.06 (IT), 3.35 (ECβ+), IT = 65, ECβ+ = 35
Ho-161	150.00	2.50		EC	0.895	
Ho-162m1	67.00	1.12		IT	0.106	0.106 (IT), 2.246 (ECβ+), IT = 62, ECβ+ = 38
Ho-162	15.00	0.25		ECβ+	2.140	
Ho-164m1	37.50	0.63		IT	0.140	
Ho-164	29.00	0.48		EC	0.987	0.987 (EC), 0.962 (β-); EC = 60, β- = 40
Ho-166		26.80	1.12	β-	1.855	
Ho-167		3.10		β-	1.007	
Ho-168	2.99			β-	2.91	
Ho-169	4.70			β-	2.124	

10

20

30

40

【 0 5 5 2 】

50

【表 7 - 1 8】

Ho-170	2.76			$\beta^-$	3.87	
<b>エルビウム</b>						
Er-154	3.73			EC $\beta^+$	2.032	2.032 (EC $\beta^+$ ), 4.280 ( $\alpha$ ), EC $\beta^+$ = 99.53, $\alpha$ = 0.47
Er-155	5.30			EC $\beta^+$	3.84	3.84 (EC $\beta^+$ ), 4.12 ( $\alpha$ ), EC $\beta^+$ = 99.978, $\alpha$ = 0.022
Er-156	19.50			EC $\beta^+$	1.37	
Er-157	18.65			EC $\beta^+$	3.5	3.50 (EC $\beta^+$ ), 3.30 ( $\alpha$ ), EC $\beta^+$ $\approx$ 100, $\alpha$ < 0.02
Er-158	137.40	2.29		EC	0.9	
Er-159	36.00			EC $\beta^+$	2.769	
Er-160		28.58		EC	0.33	
Er-161	192.60	3.21		EC $\beta^+$		
Er-163	75.00	1.25		EC $\beta^+$	1.21	
Er-165	621.60	10.36		EC	0.376	
Er-169		223.20	9.30	$\beta^-$	0.340	
Er-171	451.20	7.52		$\beta^-$	1.490	
Er-172		49.30	2.05	$\beta^-$	0.891	
Er-174	3.30			$\beta^-$	1.8	
<b>ツリウム</b>						
Tm-157	3.63			EC $\beta^+$	4.48	
Tm-158	3.98			EC $\beta^+$	6.6	
Tm-159	9.13			EC $\beta^+$	3.85	
Tm-160	9.40			EC $\beta^+$	5.6	
Tm-161	33.00			EC $\beta^+$	3.16	
Tm-162	21.70	0.36		EC $\beta^+$	4.810	
Tm-163	108.60	1.81		EC $\beta^+$	2.439	
Tm-164	2.00			EC $\beta^+$	3.962	
Tm-164m1	5.10			EC $\beta^+$	3.962	
Tm-165		30.06		EC $\beta^+$	1.592	
Tm-166	462.00	7.70		EC $\beta^+$	3.040	
Tm-167		221.76	9.24	EC	0.748	
Tm-168			93.10	EC $\beta^+$	1.679	1.679 (EC $\beta^+$ ), 0.257 ( $\beta^-$ ), EC $\beta^+$ = 99.990, $\beta^-$ = 0.010
Tm-170			128.60	$\beta^-$	0.968	0.314 (EC $\beta^+$ ), 0.968 ( $\beta^-$ ), EC, $\beta^-$ -(99%)
Tm-172		63.60	2.65	$\beta^-$	1.880	
Tm-173		8.24		$\beta^-$	1.298	
Tm-174	5.40			$\beta^-$	3.08	
Tm-175	15.20	0.25		$\beta^-$	2.39	
Tm-176	1.90			$\beta^-$	3.88	

10

20

30

40

【 0 5 5 3 】

50

【表 7 - 1 9】

イッテルビウム						
Yb-160	4.80			ECβ+	2.3	
Yb-161	4.20			ECβ+	4.15	
Yb-162	18.90	0.32		EC	1.660	
Yb-163	11.05			ECβ+	3.37	
Yb-164	75.80			EC	1	
Yb-165	9.90			ECβ+	2.762	
Yb-166		56.70	2.36	EC	0.304	
Yb-167	17.50	0.29		ECβ+	1.954	
Yb-169			32.01	EC	0.909	
Yb-175		100.56	4.19	β-	0.47	
Yb-177		1.90		β-	1.399	
Yb-178	74.00	1.23		β-	0.645	
Yb-179	8.00			β-	2.4	
Yb-180	2.40			β-		
ルテチウム						
Lu-162m2	1.90			ECβ+		
Lu-164	3.14			ECβ+	6.25	
Lu-165	10.74			ECβ+	3.92	
Lu-166	2.65			ECβ+	5.48	
Lu-166m2	2.12			ECβ+	5.523	5.523 (ECβ+), 0.043 (IT), ECβ+ > 80, IT < 20
Lu-167	51.50	0.86		ECβ+	3.130	
Lu-168	5.50			ECβ+	4.48	
Lu-168m1	6.70			ECβ+	4.700	4.70 (ECβ+), 0.220 (IT), ECβ+ > 95, IT < 5
Lu-169		34.06	1.42	ECβ+	2.293	
Lu-170		48.00	2.00	ECβ+	3.459	
Lu-171		197.28	8.22	ECβ+	1.479	
Lu-172		160.80	6.70	ECβ+	2.519	
Lu-174m1			142.00	IT	0.171	0.171 (IT), 1.545 (EC), IT = 99.38, EC = 0.62
Lu-176m1		3.68		β-	1.316	1.316 (β-), 0.229 (EC), β- = 99.905, EC = 0.095
Lu-177m1			160.90	β-	1.468	1.468 (β-), 0.970 (IT), β- = 78.3, IT = 21.7
Lu-177			6.71	β-	0.490	
Lu-178m1	22.70	0.38		β-	2.219	
Lu-178	28.40	0.47		β-	2.099	
Lu-179		4.59		β-	1.405	

10

20

30

40

【 0 5 5 4 】

50

【表 7 - 2 0】

Lu-180	5.70			$\beta^-$	3.1	
Lu-181	3.50			$\beta^-$	2.5	
Lu-182	2.00			$\beta^-$		
<b>ハフニウム</b>						
Hf-166	6.77			EC $\beta^+$	2.3	
Hf-167	2.05			EC $\beta^+$	4	
Hf-168	25.95			EC $\beta^+$	1.8	
Hf-169	3.24			EC $\beta^+$	3.27	
Hf-170		16.01		EC	1.1	
Hf-171		12.1		EC $\beta^+$	2.4	
Hf-173		23.60	0.98	EC $\beta^+$	1.610	
Hf-175			70.00	EC	0.686	
Hf-177m1	51.40	0.86		IT	2.740	
Hf-179m2			25.10	IT	1.106	
Hf-180m1		5.50		IT	1.141	1.141 (IT), 1.287 ( $\beta^-$ ), IT = 99.7, $\beta^- = 0.3$
Hf-181			42.40	$\beta^-$	1.027	
Hf-182m1	61.50	1.03		$\beta^-$	1.546	1.546 ( $\beta^-$ ), 1.173 (IT), $\beta^- = 58$ , IT = 42
Hf-183	64.00	1.07		$\beta^-$	2.010	
Hf-184		4.12		$\beta^-$	1.340	
Hf-185	3.50			$\beta^-$		
<b>タンタル</b>						
Ta-168	2.00			EC $\beta^+$	6.7	
Ta-169	4.90			EC $\beta^+$	4.44	
Ta-170	6.76			EC $\beta^+$	6	
Ta-171	23.30			EC $\beta^+$	3.7	
Ta-172	36.80	0.61		EC $\beta^+$	4.920	
Ta-173		3.65		EC $\beta^+$	2.790	
Ta-174		1.20		EC $\beta^+$	3.850	
Ta-175		10.50		EC $\beta^+$	2.000	
Ta-176		8.08		EC $\beta^+$	3.110	
Ta-177		56.60	2.36	EC	1.166	
Ta-178m1		2.36		EC	1.910	
Ta-178	9.31	0.16		EC	1.910	
Ta-180		8.15		EC	0.854	0.854 (EC), 0.708 ( $\beta^-$ ), EC = 86, $\beta^- = 14$
Ta-182m1	15.84	0.26		IT	0.52	
Ta-182			115.00	$\beta^-$	1814.000	
Ta-183		122.40	5.10	$\beta^-$	1.070	

10

20

30

40

【 0 5 5 5 】

50



【表 7 - 2 1】

Ta-184		8.70		$\beta^-$	2.870	
Ta-185	49.00	0.82		$\beta^-$	1.992	
Ta-186	10.50	0.18		$\beta^-$	3.000	
<b>タングステン</b>						
W-170	2.42			EC $\beta^+$	3	
W-171	2.38			EC $\beta^+$	4.6	
W-172	6.60			EC $\beta^+$	2.5	
W-173	7.60			EC $\beta^+$	4	
W-174	31.00			EC $\beta^+$	1.9	
W-175	35.20			EC $\beta^+$	2.91	
W-176		2.50		EC	0.790	
W-177	135.00	2.25		EC $\beta^+$	2.000	
W-178			21.70	EC	0.091	
W-179m1	6.40			IT	0.222	0.222 (IT), 1.282 (EC $\beta^+$ ), IT = 99.72, EC $\beta^+$ = 0.28
W-181			121.20	EC	0.188	
W-185			75.10	$\beta^-$	0.433	
W-187		23.72	0.99	$\beta^-$	1.311	
W-188			69.40	$\beta^-$	0.349	
W-189	11.50			$\beta^-$	2.5	
W-190	30.00			$\beta^-$	1.27	
<b>レニウム</b>						
Re-173	1.98			EC $\beta^+$	4.8	
Re-174	2.40			EC $\beta^+$	6.5	
Re-175	5.89			EC $\beta^+$	4.3	
Re-176	5.30			EC $\beta^+$	5.6	
Re-177	14.00	0.23		EC $\beta^+$	3.400	
Re-178	13.20	0.22		EC $\beta^+$	13.200	
Re-179	19.50			EC $\beta^+$	2.71	
Re-180	2.43	0.04		EC $\beta^+$	3.800	
Re-181		20.00		EC $\beta^+$	1.739	
Re-182		64.00		EC	2.800	
Re-182m1		12.70		EC $\beta^+$	2.800	
Re-183			70.00	EC	0.556	
Re-184m1			169.00	IT	0.188	0.188 (IT), 1.671 (EC), IT = 75.4, EC = 24.6
Re-184			38.00	EC $\beta^+$	1.483	
Re-186		90.48	3.72	$\beta^-$	1.07	0.582 (EC), 1.069 ( $\beta^-$ ); EC = 7.47, $\beta^-$ = 92.53
Re-188m1	18.60	0.31		IT	0.172	

10

20

30

40

【 0 5 5 6 】

50

【表 7 - 2 2】

Re-188		16.98		$\beta^-$	2.120	
Re-189		24.30	1.01	$\beta^-$	1.009	
Re-190	3.10			$\beta^-$	3.15	
Re-190m1	192.00	3.2		$\beta^-$	3.269	3.269 ( $\beta^-$ ), 0.119 (IT), $\beta^- = 54.4$ , IT = 45.6
Re-191	9.80			$\beta^-$	2.045	
<b>オスミウム</b>						
Os-176	3.60			EC $\beta^+$	3.2	
Os-177	2.80			EC $\beta^+$	4.5	
Os-178	5.00			EC $\beta^+$	2.3	
Os-179	6.50			EC $\beta^+$	3.68	
Os-180	22.00	0.37		EC $\beta^+$	1.470	
Os-181	105.00	1.75		EC $\beta^+$	2.930	
Os-181m1	2.70			EC $\beta^+$	2.979	
Os-182		22.00		EC	0.91	
Os-183	13.00			EC $\beta^+$	2.13	
Os-183m1	9.90			EC $\beta^+$	2.301	2.301 (EC $\beta^+$ ), 0.171 (IT), EC $\beta^+ = 85$ , IT = 15
Os-185			94.00	EC	1.013	
Os-189m1		6.00		IT	0.031	
Os-190m1	9.90	0.17		IT	1.705	
Os-191m1		13.03		IT	0.074	
Os-191			15.40	$\beta^-$	0.314	
Os-193		30.00	1.25	$\beta^-$	1.140	
Os-195	6.50			$\beta^-$	2	
Os-196	34.90			$\beta^-$	1.16	
<b>イリジウム</b>						
Ir-181	4.90			EC $\beta^+$	4.07	
Ir-182	15.00	0.25		EC $\beta^+$	5.61	
Ir-183	58.00			EC $\beta^+$	3.45	
Ir-184		3.02		EC $\beta^+$	4.600	
Ir-185		14.00		EC $\beta^+$	2.370	
Ir-186		15.80		EC $\beta^+$	3.831	
Ir-186m1		1.90		EC $\beta^+$	3.831	3.831 (EC $\beta^+$ ), 0 (IT), EC $\beta^+ \approx 75$ , IT $\approx 25$
Ir-187		10.50		EC	1.502	
Ir-188		41.50	1.73	EC $\beta^+$	2.809	
Ir-189			13.30	EC	0.532	
Ir-190m2		3.25		EC $\beta^+$	2.149	2.149 (EC $\beta^+$ ), 0.140 (IT), EC $\beta^+ = 94.4$ , IT = 5.6

10

20

30

40

【 0 5 5 7 】

50

【表 7 - 2 3】

Ir-190m1		1.20		IT	0.026	
Ir-190			12.10	ECβ+	2.000	
Ir-192			73.83	β-	1.460	1.46 (β-), 1.046 (EC), β- = 95.24, EC = 4.76
Ir-193m1			10.53	IT	0.08	
Ir-194m1			171.00	β-	2.437	
Ir-194		19.15		β-	2.247	
Ir-195m1		3.80		β-	1.220	1.22 (β-), 0.10 (IT), β- = 95, IT = 5
Ir-195		2.50		β-	1.120	
Ir-196m1	84.00	1.4		β-	3.620	
Ir-197	5.80			β-	2.155	
Ir-197m1	8.90			β-	2.270	2.27 (β-), 0.115 (IT), β- = 99.75, IT = 0.25
<b>白金</b>						
Pt-182	3.00			ECβ+	2.850	2.85 (ECβ+), 4.943 (α), ECβ+ = 99.969, α = 0.031
Pt-183	6.50			ECβ+	4.600	
Pt-184	17.30			ECβ+	2.300	
Pt-185	70.90	1.1817		ECβ+	3.800	
Pt-185m1	33.00			ECβ+	3.903	3.903 (ECβ+), 0.103 (IT), 4.643 (α), ECβ+ = 99, IT < 2
Pt-186		2.00		ECβ+	1.380	
Pt-188			10.20	EC	0.507	
Pt-187		2.35		ECβ+	3.11	
Pt-189		10.87		ECβ+	1.971	
Pt-191		67.20	2.80	EC	1.019	
Pt-193m1		103.92	4.33	IT	0.150	
Pt-195m1		96.48	4.02	IT	0.259	
Pt-197m1	95.41	1.59		IT	0.399	0.399 (IT) 1.119 (β-), IT = 96.7, β- = 3.3
Pt-197		18.30		β-	0.719	
Pt-199	30.80	0.51		β-	1.702	
Pt-200		12.50		β-	0.660	
Pt-201	2.50			β-	2.66	
Pt-202		44		β-		
<b>金</b>						
Au-185	4.25			ECβ+	4.71	4.71 (ECβ+), 5.18 (α), ECβ+ = 99.74, α = 0.26
Au-185m1	6.80			ECβ+	4.71	

10

20

30

40

【 0 5 5 8 】

50

【表 7 - 2 4】

Au-186	10.70			ECβ+	6.04	
Au-187	8.40			ECβ+	3.6	3,6 (ECβ+), 4,79 (α), ECβ+ = 99,997, α = 0,003
Au-188	8.84			ECβ+	5.3	
Au-189	28.70			ECβ+	2.85	ECβ+ ≈ 100, α < 3·10 <sup>-5</sup>
Au-189m1	4.59			ECβ+	3.097	ECβ+ ≈ 100, IT > 0
Au-190	42.80			ECβ+	4.442	ECβ+ ≈ 100, α < 1·10 <sup>-6</sup>
Au-191	3.18			ECβ+	1.83	
Au-192	4.94			ECβ+	3.516	
Au-193		17.65		EC	1.069	
Au-194		398.02	16.58	ECβ+	2.492	
Au-195			183.00	EC	0.227	
Au-196		148.39	6.18	ECβ+	1.500	1.506 (ECβ+), 0.686 (β-), ECβ+ = 92.80, β- = 7.20
Au-196m2		9.60		IT	0.596	
Au-198m1		55.20	2.30	IT	0.812	
Au-198		64.70	2.70	β-	1.372	
Au-199		75.34	3.14	β-	0.453	
Au-200m1		18.70		β-	3.202	3.202 (β-), 0.962 (IT), β- = 82, IT = 18
Au-200	48.40	0.81		β-	2.240	
Au-201	26.40	0.44		β-	1.275	
<b>タリウム</b>						
Tl-189	2.30			ECβ+	5.18	
Tl-190	2.60			ECβ+	7	
Tl-190m1	3.70			ECβ+	7	
Tl-191				ECβ+	4.49	
Tl-191m1	5.22			ECβ+	4.789	
Tl-192	9.60			ECβ+	6.12	
Tl-192m1	10.80			ECβ+	6.12	
Tl-193	21.60			ECβ+	3.64	
Tl-193m1	2.11			IT	0.365	0.365 (IT), 4.005 (ECβ+), IT = 75, ECβ+ = 25
Tl-194m1	32.80	0.55		ECβ+	5.280	
Tl-194	33.00	0.55		EC	5.280	
Tl-195		1.16		ECβ+	2.810	
Tl-196		1.84		ECβ+	4.38	
Tl-196m1		1.41		ECβ+	4.774	4.774 (ECβ+) 0.394 (IT), ECβ+ = 95.5, IT = 4.5
Tl-197		2.84		ECβ+	2.180	

10

20

30

40

【 0 5 5 9 】

50

【表 7 - 2 5】

TI-198m1		1.87		ECβ+	4.004	4.004 (ECβ+), 0.544 (IT), ECβ+ = 54, IT = 46
TI-198		5.30		ECβ+	3.460	
TI-199		7.42		ECβ+	1.440	
TI-200		26.10	1.09	ECβ+	2.456	
TI-201			3.04	EC	0.483	
TI-202			12.23	ECβ+	1.365	
TI-206	4.20	0.07		β-	1.533	
TI-206m1	3.74			IT	2.643	
TI-207	4.77	0.08		β-	1.423	
TI-208	3.07	0.05		β-	5.001	
TI-209	2.20	0.04		β-	3.980	
鉛						
Pb-191m1	2.10			ECβ+	6.038	
Pb-192	3.50			ECβ+	3.400	3.4 (ECβ+), 5.221 (α), ECβ+ = 99.9941, α = 0.0059
Pb-193	2.00			ECβ+		
Pb-193m1	5.80			ECβ+	5.200	
Pb-194	12.00			ECβ+	2.700	
Pb-195	15.00			ECβ+	4.500	
Pb-195m1	15.80	0.26		ECβ+	4.500	
Pb-196	37.00			ECβ+	2.050	2.05 (ECβ+), 4.2 (α), ECβ+ ≈ 100, α < 3·10 <sup>-5</sup>
Pb-197	8.00			ECβ+	3.58	
Pb-197m1	43.00			ECβ+	3.889	3.889 (ECβ+), 0.319 (IT), ECβ+ = 81, IT = 19
Pb-198		2.40		ECβ+	1.410	
Pb-199	90.00	1.50		ECβ+	2.880	
Pb-199m1	12.20			IT	0.425	0.425 (IT), 3.305 (ECβ+), IT = 93, ECβ+ = 7
Pb-200		21.50		EC	0.811	
Pb-201		9.33		ECβ+	1.900	
Pb-202m1		3.53		IT	2.710	
Pb-203		51.87	2.16	EC	0.975	
Pb-204m1	67.20	1.12		IT	2.186	
Pb-209		3.25		β-	0.644	
Pb-211	36.10	0.60		β-	1.373	
Pb-212		10.64		β-	0.574	
Pb-213	10.20	0.17		β-	2.070	
Pb-214	26.80	0.45		β-	1.024	

10

20

30

40

【 0 5 6 0 】

50

【表 7 - 2 6】

ビスマス						
Bi-197	9.33			ECβ+	5.200	5.2 (ECβ+), 5.39 (α), ECβ+ ≈ 100, α = 1·10 <sup>-4</sup>
Bi-197m1	5.04			α	5.890	5.89 (α), 5,7 (ECβ+), 0.50 (IT), α = 55, ECβ+ = 45, IT < 0.3
Bi-198	10.30			ECβ+	6.56	
Bi-198m1	11.60			ECβ+	6.56	
Bi-199	27.00			ECβ+	4.34	
Bi-199m1	24.70			ECβ+	5.020	5.02 (ECβ+), 5.64 (α), 0.68 (IT), ECβ+ = 99, α ≈ 0.01, IT < 2
Bi-200	36.40			ECβ+	5.89	
Bi-200m1	31.00			ECβ+	5.89	ECβ+ > 90, IT < 10
Bi-201	108.00	1.80		EC	3.84	
Bi-201m1	59.10	0.99		EC	4.686	4.686 (EC), 5.346 (IT), 5.346 (α), EC > 93, IT < 6.8, α ≈ 0.3
Bi-202		1.67		ECβ+	5.150	5.15 (ECβ+), 4.29 (α), ECβ+ ≈ 100, α < 1·10 <sup>-5</sup>
Bi-203		11.76		ECβ+	3.253	3.253 (ECβ+), 4.15 (α), ECβ+ ≈ 100, α ≈ 1·10 <sup>-5</sup>
Bi-204		11.22		ECβ+	4.438	
Bi-205			15.31	ECβ+	2.708	
Bi-206		149.83	6.24	ECβ+	3.758	
Bi-210		120.29	5.01	β-	1.163	
Bi-211	2.14	0.04		α	6.751	6.751 (α), 0.579 (β-), α = 99.724, β- = 0.276
Bi-212	60.55	1.01		β-	2.254	2.254 (β-), 6.207 (α), 11.208 (β+α); β- = 64.06, α = 35.94
Bi-212m1	25.00			α	6.457	6.457 (α), 2.504 (β-), α = 67, β- = 33, β-α = 30
Bi-212m2	7.00			β-	4.164	
Bi-213	45.6	0.76		α	5.98	1.464 (β-), 5.982 (α); β- = 97.91, α = 2.09
Bi-214	19.90	0.33		β-	3.272	3.272 (β-), 5.617 (α); β- = 99.979, α = 0.021
Bi-215	7.60			β-	2.25	
Bi-216	3.60			β-	4	

10

20

30

40

【 0 5 6 1 】

50

【表 7 - 2 7】

<b>ポロニウム</b>						
Po-199	5.48			ECβ+	5.600	5.6 (ECβ+), 6.074 (α), ECβ+ = 88, α = 12
Po-199m1	4.13			ECβ+	5.910	5.91 (ECβ+), 6.384 (α), 0.310 (IT), ECβ+ = 59, α = 39, IT = 2.1
Po-200	11.50			ECβ+	3.350	3.35 (ECβ+), 5.982 (α), ECβ+ = 88.9, α = 11.1
Po-201	15.30			ECβ+	4.880	4.88 (ECβ+), 5.799 (α), ECβ+ = 98.4, α = 1.6
Po-201m1	8.90			IT	0.424	0.424 (IT), 5.304 (ECβ+), 6.223 (α), IT = 56, EC = 41, α ≈ 2.9
Po-202	44.70	0.75		ECβ+	2.820	2.82 (ECβ+), 5.701 (α), ECβ+ = 98.08, α = 1.92
Po-203	36.70	0.61		ECβ+	4.230	4.23 (ECβ+), 5.496 (α), ECβ+ = 99.89, α = 0.11
Po-204		3.53		ECβ+	2.340	2.34 (ECβ+), 5.485 (α), ECβ+ = 99.34, α = 0.66
Po-205		1.66		ECβ+	3.530	3.53 (ECβ+), 5.324 (α), ECβ+ = 99.96, α = 0.04
Po-206		8.8		ECβ+	1.846	1.846 (ECβ+), 5.326 (α), ECβ+ = 94.55, α = 5.45
Po-207		5.8		ECβ+	2.909	2.909 (ECβ+), 5.216 (α), ECβ+ = 99.979, α = 0.021
Po-210			138.38	α	5.307	
Po-218	3.05	0.05		α	6.115	6.115 (α), 0.265 (β-), α = 99.980, β- = 0.020
<b>アスタチン</b>						
At-203	7.40			ECβ+	5.060	5.06 (ECβ+), 6.21 (α), ECβ+ = 69, α = 31
At-204	9.20			ECβ+	6.480	6.48 (ECβ+), 6.07 (α), ECβ+ = 96.2, α = 3.8
At-205	26.20	0.44		ECβ+	4.540	4.54 (ECβ+), 6.02 (α), ECβ+ = 90, α = 10
At-206	30.00	0.50		ECβ+	5.720	5.72 (ECβ+), 5.888 (α), ECβ+ = 99.11, α = 0.89
At-207		1.80		ECβ+	3.910	3.91 (ECβ+), 5.873 (α), ECβ+ = 91.4, α = 8.6
At-208		1.63		ECβ+	4.973	4.973 (ECβ+), 5.751 (α), ECβ+ = 99.45, α = 0.55

10

20

30

40

【 0 5 6 2 】

【表 7 - 2 8】

At-209		5.41		ECβ+	3.486	3.486 (ECβ+), 5.757 (α), ECβ+ = 95.9, α = 4.1
At-210		8.1		ECβ+	3.981	3.981 (ECβ+), 5.631 (α), ECβ+ = 99.825, α = 0.175
At-211		7.21		α+	5.98	0.786 (ECβ+), 5.982 (α), EC = 58.2, α = 41.8
At-220	3.71			β-		α = 8, β- = 92, 3.65 (ECβ+), 6.05 (α)
At-221	2.30			β-		
<b>ラドン</b>						
Rn-205	2.80			ECβ+	5.240	5.24 (ECβ+), 6.39 (α), ECβ+ = 77, α = 23
Rn-206	5.67			α	6.384	6.384 (α), 3.31 (ECβ+), α = 63, ECβ+ = 37
Rn-207	9.25			ECβ+	4.610	4.61 (ECβ+), 6.251 (α), ECβ+ = 79, α = 21
Rn-208	24.35	0.41		α	6.260	6.26 (α), 2.85 (ECβ+), α = 62, ECβ+ = 38
Rn-209	28.50	0.48		ECβ+	3.930	3.93 (ECβ+), 6.155 (α), ECβ+ = 83, α = 17
Rn-210		2.40		α	6.159	6.159 (α), 2.374 (ECβ+), α = 96, ECβ+ = 4
Rn-211		14.60		EC	2.892	2.892 (ECβ+), 5.965 (α), EC = 72.6, α = 27.4
Rn-212	23.90	0.40		α	6.385	
Rn-221	25.00			β-	1.220	1.22 (β-), 6.146 (α), β- = 78, α = 22
Rn-222			3.82	α	5.590	
Rn-223	23.20			β-		β- ≈ 100, α = 0.0004
Rn-224	107.00			β-	0.8	
Rn-225	4.50			β-		
Rn-226	7.40			β-	1.4	
<b>フランシウム</b>						
Fr-210	3.18			α	6.700	6.7 (α), 6.262 (ECβ+), α = 60, ECβ+ = 40
Fr-211	3.10			α	6.660	6.66 (α), 4.605 (ECβ+), α > 80, EC < 20
Fr-212	20.00	0.33		ECβ+	5.117	5.117 (ECβ+), 6.529 (α), ECβ+ = 57, α = 43
Fr-221	4.80	0.08		α	6.458	α ≈ 100, β- = ?, <sup>14</sup> C = 8.8-10

10

20

30

40

【 0 5 6 3 】

50



【表 7 - 2 9】

Fr-222	14.40	0.24		$\beta^-$	2.033	
Fr-223	21.80	0.36		$\beta^-$	1.149	
Fr-224	3.33			$\beta^-$	2.83	
Fr-225	4.00			$\beta^-$	1.866	
Fr-227	2.47			$\beta^-$	2.49	
<b>ラジウム</b>						
Ra-213	2.74			$\alpha$	6.859	6.859 ( $\alpha$ ), 3.88 (EC $\beta^+$ ), $\alpha = 80$ , EC $\beta^+ = 20$
Ra-223			11.43	$\alpha$	5.979	
Ra-224		87.84	3.66	$\alpha$	5.789	
Ra-225			14.80	$\beta^-$	0.357	
Ra-227	42.20	0.70		$\beta^-$	1.325	
Ra-229	4.00			$\beta^-$	1.76	
Ra-230	93.00	1.55		$\beta^-$	0.990	
<b>アクチニウム</b>						
Ac-223	2.10	0.04		$\alpha$	6.783	
Ac-224		2.90		$\alpha$	1.403	1.403 (EC), 6.327 ( $\alpha$ ), 0.232 ( $\beta^-$ ), EC = 90.9, $\alpha = 9.1$ , $\beta^- < 1.6$
Ac-225			10.00	$\alpha$	5.935	
Ac-226		29.00	1.21	$\beta^-$	1.117	1.117 ( $\beta^-$ ), 0.64 (EC), 5.563 ( $\alpha$ ), $\beta^- \approx 83$ , EC = 17, $\alpha = 6 \cdot 10^{-3}$
Ac-228		6.13		$\beta^-$	2.127	
Ac-229	62.70			$\beta^-$	1.1	
Ac-231	7.50			$\beta^-$	2.1	
<b>トリウム</b>						
Th-225	8.72			$\alpha$	6.922	6.922 ( $\alpha$ ), 0.675 (EC), $\alpha \approx 90$ , EC $\approx 10$
Th-226	30.90	0.52		$\alpha$	6.451	
Th-227			18.72	$\alpha$	6.051	
Th-231		25.52	1.06	$\beta^-$	0.389	
Th-233	22.30			$\beta^-$	1.245	
Th-234			24.10	$\beta^-$	0.273	
Th-235	7.10			$\beta^-$	1.93	
Th-236	37.00	0.62		$\beta^-$		
Th-237	5.00			$\beta^-$		

10

20

30

40

【 0 5 6 4 】

50

【表 7 - 3 0】

プロトアクチ ニウム						
Pa-227	38.30	0.64		$\alpha$	6.580	6.580 ( $\alpha$ ), 1.019 (EC), $\alpha = 85$ , EC = 15
Pa-228		22.00		EC $\beta$ +	2.148	2.148 (EC $\beta$ +), 6.265 ( $\alpha$ ), EC $\beta$ + = 98.0, $\alpha = 2.0$
Pa-229		36.00	1.50	EC	0.316	
Pa-230			17.40	EC $\beta$ +	1.310	1.310 (EC $\beta$ +), 0.563 ( $\beta$ -), 5.439 ( $\alpha$ ), EC $\beta$ + = 91.6, $\beta$ - = 8.4, $\alpha = 0.0032$
Pa-232		31.44	1.31	$\beta$ -	1337.000	
Pa-233			27.00	$\beta$ -	0.571	
Pa-234		6.70		$\beta$ -	2.197	
Pa-235	24.50			$\beta$ -	1.41	
Pa-236	9.10			$\beta$ -	2.9	
Pa-237	8.70			$\beta$ -	2.25	
Pa-238	2.30			$\beta$ -	3.46	
ウラン						
U-228	9.10			$\alpha$	6.801	6.804 ( $\alpha$ ), 0.307 (EC), $\alpha > 95$ , EC < 5
U-229	58.00	0.97		EC $\beta$ +	1.309	1.309 (EC $\beta$ +), 6.475 ( $\alpha$ ), EC $\beta$ + $\approx 80$ , $\alpha \approx 20$
U-230			20.80	$\alpha$	5.993	
U-231		100.80	4.20	EC	0.360	
U-235m1	25.00			IT		
U-237		162.00	6.75	$\beta$ -	0.519	
U-239	23.54	0.39		$\beta$ -	1.265	
U-240		14.10		$\beta$ -	0.338	
U-242	16.80			$\beta$ -		
ネプツニウム						
Np-229	4.00			$\alpha$	2.560	7.01 ( $\alpha$ ), 2.56 (EC), $\alpha > 50$ , EC < 50
Np-230	4.60			EC $\beta$ +	3.610	3.61 (EC $\beta$ +), 6.78 ( $\alpha$ ), EC $\beta$ + < 97, $\alpha > 3$
Np-231	48.80			EC $\beta$ +	1.840	1.84 (EC), 6.37 ( $\alpha$ ), EC = 98, $\alpha = 2$
Np-232	14.70	0.25		EC $\beta$ +	2.700	
Np-233	36.20	0.60		EC	1.230	
Np-234		105.60	4.40	EC $\beta$ +	1.810	
Np-236m1		22.50		EC	1.000	1.00 (EC), 0.55 ( $\beta$ -), EC = 52, $\beta$ - = 48

10

20

30

40

【 0 5 6 5 】

50

【表 7 - 3 1】

Np-238		50.81	2.12	$\beta^-$	1.292	
Np-239		56.52	2.36	$\beta^-$	0.722	
Np-240m1	7.40	0.12		$\beta^-$	2.200	
Np-240	65.00	1.08		$\beta^-$	2.200	
Np-241	13.90			$\beta^-$	1.31	
Np-242	5.50			$\beta^-$	2.7	
Np242m1	2.20			$\beta^-$	2.7	
Np-244	2.29			$\beta^-$		
<b>プルトニウム</b>						
Pu-231	8.60			EC $\beta^+$ , $\alpha$		
Pu-232	34.10			EC $\beta^+$	1.06	1.06 (EC $\beta^+$ ), 6.716 ( $\alpha$ ), EC = 77, $\alpha = 23$
Pu-233	20.90	0.35		EC $\beta^+$	1.900	
Pu-234		8.80		EC	0.388	0.388 (EC $\beta^+$ ), 6.31 ( $\alpha$ ), EC $\approx 94$ , $\alpha \approx 6$
Pu-235	25.30	0.42		EC $\beta^+$	1.170	
Pu-237			45.30	EC	0.220	
Pu-243		4.96		$\beta^-$	0.528	
Pu-245		10.50		$\beta^-$	1.205	
Pu-246			10.85	$\beta^-$	0.401	
Pu-247			2.27	$\beta^-$		
<b>アメリシウム</b>						
Am-234	2.32					EC $\approx 100$ , $\alpha = 0.039$ , ECSF = 0.0066
Am-235	15.00					
Am-237	73.00	1.22		EC	1.730	
Am-238	98.00	1.63		EC	2.260	
Am-239		11.90		EC	0.803	
Am-240		50.80	2.12	EC	1.379	
Am-242		16.02		$\beta^-$	0.665	0.665 ( $\beta^-$ ), 0.751 (EC), $\beta^- = 82.7$ , EC = 17.3
Am-244m1	26.00	0.43		$\beta^-$	1.516	
Am-244		10.10		$\beta^-$	1.428	
Am-245		2.05		$\beta^-$	0.894	
Am-246m1	25.00	0.42		$\beta^-$	2.376	
Am-246	39.00	0.65		$\beta^-$	2.376	
Am-247	23.00			$\beta^-$	1.7	
Am-248				$\beta^-$	3.1	
<b>キュリウム</b>						

10

20

30

40

【 0 5 6 6 】

50

【表 7 - 3 2】

Cm-236	10.00			ECβ+	1.710	
Cm-237	20.00					
Cm-238		2.40		EC	0.970	0.97 (EC), 6.62 (α), EC = 96.16, α = 3.84
Cm-239		2.90		EC	1.700	
Cm-240			27.00	α	6.397	
Cm-241			32.80	EC	0.767	
Cm-242			162.80	α	6.216	
Cm-249	64.15	1.07		β-		
Cm-251	16.80			β-	1.42	
Cm-252			2	β-		
バークリウム						
Bk-240	4.80			ECβ+	3.94	
Bk-242	7.00	0.12		ECβ+	3.000	
Bk-243		4.50		EC	1.508	
Bk-244		4.35		EC	2.260	
Bk-245		118.56	4.94	EC	0.810	
Bk-246		43.92	1.83	EC	1.350	1.35 (EC), 6.07 (α), EC = 100, α < 0,2
Bk-248m1		23.7		β-	0.870	β- = 70, EC = 30, α < 0.001, 0,87 (β-), 0.717 (EC), 5.803 (α)
Bk-249			320.00	β-	0.125	
Bk-250		3.22		β-	1.780	
Bk-251	55.60			β-	1.093	β- ≈ 100, α ≈ 1·10 <sup>-5</sup>
カリホルニウム						
Cf-241	3.78			EC	3.300	EC ≈ 75, α ≈ 25, 3.3 (EC), 7.66 (α)
Cf-242	3.49			α	7.516	α = 65, SF < 1,4·10 <sup>-2</sup>
Cf-243	10.70			EC	2.220	EC ≈ 86, α ≈ 14, 2.22 (EC), 7.39 (α)
Cf-244	19.40	0.32		α	7.329	
Cf-245	45.00	0.75		EC	1.569	EC = 64, α = 36, 1.569 (EC), 7.256 (α)
Cf-246		35.70	1.49	α	6.862	α ≈ 100, SF = 2,3·10 <sup>-4</sup> , EC < 5·10 <sup>-4</sup>
Cf-247		3.11		EC	0.646	EC ≈ 100, α = 0.035
Cf-248			333.50	α	6.361	
Cf-253			17.81	β-	0.285	
Cf-254			60.50	SF	5.926	

10

20

30

40

【 0 5 6 7 】

50

【表 7 - 3 3】

Cf-255	85.00			$\beta^-$	0.700	
Cf-256	12.30			$\alpha$	5.600	SF = 100, $\beta^- < 1$ , $\alpha \approx 1 \cdot 10^{-6}$
<b>アインスタイニウム</b>						
Es-246	7.70			EC	3.880	EC = 90.1, $\alpha = 9.9$ , ECSF = 0.003
Es-247	4.55			EC	2.480	2.48 (EC), 7.49 ( $\alpha$ ), EC $\approx$ 93, $\alpha \approx 7$
Es-248	27.00	0.45		EC		
Es-249	102.00	1.70		EC	1.450	
Es-250		8.60		EC	2.100	
Es-250m1	132.00	2.2		EC	2.100	2.10 (EC), 6.88 ( $\alpha$ ), EC $\approx$ 100, $\alpha < 1$
Es-251		33.00	1.38	EC	0.376	
Es-253			20.47	$\alpha$	6.739	
Es-254m1		39.30	1.64	$\alpha, \beta^-$		
Es-254			275.70	$\alpha$	6.618	
Es-255			39.80	$\beta^-$	0.288	
Es-256	25.40			$\beta^-$	1.67	
Es-256m1	456.00	7.6		$\beta^-$	1.67	$\beta^- \approx 100$ , SF = 0.002
Es-257			7.8			
<b>フェルミウム</b>						
Fm-249	2.60			EC	2.440	EC $\approx$ 85, $\alpha \approx 15$ , 2.44 (EC), 7.81 ( $\alpha$ )
Fm-250	30.00	0.50		$\alpha$	7.557	7.557 ( $\alpha$ ), 0.8 (EC), $\alpha > 90$ , EC $< 10$ , SF = 0.0069
Fm-251		5.30		EC	1.474	1.474 (EC), 7.425 ( $\alpha$ ), EC = 98.20, $\alpha = 1.80$
Fm-252		22.70		$\alpha$	7.425	
Fm-253		72.00	3.00	EC	0.333	0.333 (EC), 7.197 ( $\alpha$ ), EC = 88, $\alpha = 12$
Fm-254		3.24		$\alpha$	7.307	$\alpha \approx 100$ , SF = 0.0592
Fm-255		20.07		$\alpha$	7.241	
Fm-256	157.60	2.60		$\alpha$	7.027	SF = 91.9, $\alpha = 8.1$
Fm-257			100.50	$\alpha$	6.864	
<b>メンデレビウム</b>						
Md-251	4.00			EC	3.070	3.07 (EC), 8.02 ( $\alpha$ ), EC $> 90$ , $\alpha < 10$
Md-252	2.30			EC	3.89	EC $> 50$ , $\alpha < 50$
Md-253	6.00			EC $\beta^+$	1.96	

10

20

30

40

【 0 5 6 8 】

50

【表 7 - 3 4】

Md-254	10.00			EC	2.68	EC < 100
Md-254m1	28.00			EC		EC < 100
Md-255	27.00			EC	1.043	1.043 (EC), 7.907 ( $\alpha$ ), EC = 92, $\alpha$ = 8, SF < 1.4
Md-256	78.10			EC	2.130	2.13 (EC), 7.897 ( $\alpha$ ), EC = 90.7, $\alpha$ = 9.3, SF < 2.8
Md-257		5.52		EC	0.406	0.406 (EC), 7.271 ( $\alpha$ ), EC = 85, $\alpha$ = 15, SF < 1
Md-258			51.50	$\alpha$	7.241	7.271 ( $\alpha$ ), 1.23 (EC), $\alpha$ $\approx$ 100, SF < 0.003, $\beta^-$ < 0.003, EC < 0.003
Md-258m1		57.00		EC	1.230	EC > 70, SF < 30, $\alpha$ < 1.2, $\beta^-$ < 30
Md-259	96.00	1.60		$\alpha$	7.100	SF > 73, $\alpha$ < 25, $\beta^-$ < 10, 7.0 ( $\alpha$ ), 1.0 ( $\beta^-$ )
Md-260			27.80	$\alpha$	7.000	SF > 73, $\alpha$ < 25, $\beta^-$ < 10
ノーベリウム						
No-255	3.10			$\alpha$	8.445	$\alpha$ = 61.4, EC = 38.w6
No-259	58.00			$\alpha$	7.910	$\alpha$ $\approx$ 100, EC = 25, SF < 10
ローレンチウム						
Lr-261	39.00			SF		SF < 100
Lr-262	216.00			EC	2.1	EC > 10, SF < 10
ラザホージウム						
Rf-263	15.00			SF		
シーボーギウム						
Sg-271	2.40			$\alpha$ , SF		$\alpha$ > 50, SF < 50
ハッシウム						
Hs-278	11.00			SF		
マイトネリウム						
Mt-278	30.00			$\alpha$	9.1	
レントゲニウム						
Rg-282	4.00			$\alpha$ , SF	9.4	
ニホニウム						
Nh-285	2.00			$\alpha$ , SF	10	
Nh-286	5.00			$\alpha$	9.7	
Nh-287	20.00			$\alpha$ , SF	9.3	

10

20

30

40

## 【 0 5 6 9】

本発明の実施形態では、放射性核種は診断に使用される。好ましくは、放射性同位元素は、限定されないが、 $^{43}\text{Sc}$ 、 $^{44}\text{Sc}$ 、 $^{51}\text{Mn}$ 、 $^{52}\text{Mn}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{86}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{152}\text{Tb}$ 、 $^{155}\text{Tb}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{203}\text{Pb}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ を含む群から選択される。より好ましくは、放射性核種は、 $^{43}\text{Sc}$ 、 $^{44}\text{Sc}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{86}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{152}\text{Tb}$ 、 $^{155}\text{Tb}$ 、 $^{203}\text{Pb}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ を含む群から選択される。さらにより好ましくは、放射性核種は、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、

50

$^{89}\text{Zr}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、および $^{124}\text{I}$ を含む群から選択される。しかしながら、上記放射性核種の使用は、診断目的に限定されるものではなく、本発明の化合物にコンジュゲートされた場合の治療および診断治療学におけるそれらの使用を包含することも、当業者によって認識される。

#### 【0570】

本発明の実施形態では、放射性核種は治療に使用される。好ましくは、放射性同位元素は、 $^{47}\text{Sc}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{149}\text{Tb}$ 、 $^{161}\text{Tb}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{223}\text{Ra}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{226}\text{Th}$ 、 $^{227}\text{Th}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{211}\text{At}$ を含む群から選択される。より好ましくは、放射性同位元素は、 $^{47}\text{Sc}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{227}\text{Th}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{211}\text{At}$ を含む群から選択される。さらにより好ましくは、放射性核種は、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{227}\text{Th}$ 、 $^{131}\text{I}$ および $^{211}\text{At}$ を含む群から選択される。しかしながら、上記放射性核種の使用は、治療目的に限定されるものではなく、本発明の化合物にコンジュゲートされた場合の診断および診断治療学におけるそれらの使用を包含することも、当業者によって認識される。

10

#### 【0571】

ある実施形態では、本発明の化合物は、薬学的に許容される塩として存在する。

本発明の化合物の「薬学的に許容される塩」は、好ましくは、過度の毒性または発がん性なしに、好ましくは刺激、アレルギー反応なしに、または他の問題もしくは合併症なしに、ヒトまたは動物の組織と接触して使用するのに適していると当該技術分野において一般的に考えられている酸塩または塩基塩である。このような塩には、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩および有機酸塩、ならびにカルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩が含まれる。本発明の化合物は、薬学的に許容される塩でもある内部塩を形成することができる。

20

#### 【0572】

適切な薬学的に許容される塩としては、限定されないが、塩酸、リン酸、臭素酸、リンゴ酸、グリコール酸、フマル酸、硫酸、スルファミン酸、スルファニル酸、ギ酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエチルスルホン酸、硝酸、安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、ステアリン酸、サリチル酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、パモ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、プロピオン酸、ヒドロキシマレイン酸、ヨウ化水素酸、フェニル酢酸、アルカン酸、例えば、酢酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  ( $n$ は0~4の任意の整数であり、すなわち、0、1、2、3、または4である)などの酸の塩が挙げられる。同様に、薬学的に許容される陽イオンとしては、限定されないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムおよびアンモニウムが挙げられる。当業者は、本明細書に提供される化合物についてさらなる薬学的に許容される塩を認識する。一般に、薬学的に許容される酸または塩基塩は、任意の従来化学的方法によって、塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。簡単に述べると、このような塩は、これらの化合物の遊離酸または遊離塩基の形態を、水中もしくは有機溶媒中で、またはこれら2つの混合物中で、化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製することができる。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体の使用が好ましい。

30

40

#### 【0573】

本発明の化合物の「薬学的に許容される溶媒和物」は、好ましくは、1つまたは複数の溶媒分子の、本発明の化合物の1つまたは複数の分子への会合によって形成される本発明の化合物の溶媒和物である。好ましくは、溶媒は、過度の毒性または発がん性なしに、好ましくは刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしに、ヒトまたは動物の組織と接触して使用するのに適していると当該技術分野において一般的に考えられているものである。このような溶媒は、アルコール、エーテル、エステルおよびアミンなどの

50

有機溶媒を含む。

【0574】

本発明の化合物の「水和物」は、1つまたは複数の水分子の、本発明の化合物の1つまたは複数の分子への会合によって形成される。このような水和物には、限定されないが、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物および四水和物が含まれる。水和物組成とは無関係に、全ての水和物は、一般に、薬学的に許容されると考えられる。

【0575】

本発明の化合物は、FAPに対する高い結合親和性およびFAPに対する高い阻害活性を有する。この高い結合親和性のために、本発明の化合物は、標的化剤として、および別の部分にコンジュゲートされた場合、標的化部分として、有効であり、有用であり、および/または適切である。本明細書において好ましくは、標的化剤は、本件において上記FAPである標的分子と相互作用する薬剤である。したがって、本発明の化合物によって標的化された細胞および組織に関して、それぞれ、上記FAPを発現する任意の細胞および組織が標的化されるかまたは標的化でされ得る。

10

【0576】

ある実施形態では、化合物は、繊維芽細胞活性化タンパク質(FAP)、好ましくは配列番号1のアミノ酸配列を有するヒトFAPまたはその相同体と相互作用し、相同体のアミノ酸配列は、配列番号1のアミノ酸配列の少なくとも85%であるFAPの同一性を有する。好ましい実施形態では、同一性は90%、好ましくは95%、96%、97%、98%または99%である。

20

【0577】

2つの核酸分子間の同一性は、当業者に公知であるように決定することができる。より具体的には、配列比較アルゴリズムを使用して、指定されたプログラムパラメーターに基づいて、参照配列に対する試験配列(複数可)の配列相同性パーセントを計算することができる。試験配列は、好ましくは、異なるタンパク質またはペプチドに対して同一であると言われるか、または同一であるかどうか、もしそうであれば、どの程度同一であるかを試験されるべきである配列またはタンパク質またはポリペプチドであり、それにより、このような異なるタンパク質またはポリペプチドもまた参照配列と呼ばれ、好ましくは、野生型のタンパク質またはポリペプチド、より好ましくは配列番号1のヒトFAPである。

【0578】

比較のための配列の最適アラインメントは、例えば、Smith & Waterman (Smithら、Advances in Applied Mathematics、1981年、2巻：482頁)の局所相同アルゴリズムによって、Needleman & Wunsch (Needlemanら、J Mol Biol、1970年、48巻：443頁)の相同アラインメントアルゴリズムによって、Pearson & Lipman (Pearsonら、Proc Natl Acad Sci USA、1988年、85巻：2444頁)の類似性法の検索によって、またはこれらのアルゴリズム (Wisconsin GeneticsソフトウェアパッケージのGAP、BESTFIT、FASTA、およびTFASTA、Genetics Computer Group、575 Science Dr., Madison, Wis.)のコンピュータ化インプリメンテーションによって、または目視検査によって行うことができる。

30

【0579】

配列同一性パーセントを決定するのに適したアルゴリズムの一例は、Basic Local Alignment Search Tool (以下、「BLAST」という)で使用されるアルゴリズムである。例えば、Altschulら、1990年 (Altschulら、J Mol Biol、1990年、215巻：403頁)、およびAltschulら、1997年 (Altschulら、Nucleic Acids Res、1997年、25巻：3389頁)を参照されたい。BLAST分析を行うためのソフトウェアは、National Center for Biotechnology Information (以下、「NCBI」という)を通じて公衆に利用可能である。

40

50



N C B I から入手可能なソフトウェア、例えば、B L A S T N (ヌクレオチド配列用) および B L A S T P (アミノ酸配列用) を使用して配列同一性を決定する際に使用されるデフォルトパラメーターは、M c G i n n i s ら (M c G i n n i s ら、N u c l e i c A c i d s R e s、2004年、32巻: W20) に記載されている。

【0580】

本発明の化合物が、本明細書に開示される疾患の処置のための方法において使用されるか、または使用のためのものであることは本発明の範囲内にある。そのような方法は、好ましくは、治療有効量の本発明の化合物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む。そのような方法は、限定されるものではないが、治癒的またはアジュバントがん処置を含む。それは、治癒が可能でなく、その目的が、局部疾患制御もしくは症状軽減のためのものである場合、緩和的処置として、または療法が生存利益を有し、それが治癒的であり得る場合、治療的処置として使用される。

10

【0581】

本明細書に開示される疾患の処置のための方法は、腫瘍およびがんを含む、本明細書に開示される疾患の処置を含み、第1の療法として、または第2、第3、第4もしくは最後の療法として使用することができる。また、本発明の化合物と、さらなる治療手法とを組み合わせることも本発明の範囲内にある。治癒的、アジュバント、ネオアジュバント、治療的、または緩和的処置の意図を含む、正確な処置の意図が、腫瘍のタイプ、位置、およびステージ、ならびに患者の一般的健康に依存することは、当業者には周知である。

【0582】

本発明の実施形態では、疾患は、特定不能型新生物、良性新生物、良性か悪性か不明の新生物、悪性新生物、転移性新生物、原発性か転移性か不明の新生物、良性腫瘍細胞、良性か悪性か不明の腫瘍細胞、悪性腫瘍細胞、小細胞型悪性腫瘍、巨細胞型悪性腫瘍、紡錘状細胞型悪性腫瘍、特定不能型上皮新生物、良性上皮腫瘍、特定不能型 *i n s i t u* 癌、特定不能型転移性癌、癌腫症、良性上皮腫、悪性上皮腫、特定不能型大細胞癌、特定不能型未分化型癌、特定不能型異型性型癌、多形性癌、巨細胞および紡錘細胞癌、巨細胞癌、紡錘細胞癌、偽肉腫性癌、多形性細胞癌、球状細胞癌、多発小腫瘍、特定不能型小細胞癌、燕麦細胞癌、小細胞癌、紡錘状細胞型、乳頭および扁平上皮新生物、特定不能型乳頭腫、*i n s i t u* 乳頭癌、特定不能型乳頭癌、いぼ状乳頭腫、特定不能型いぼ状癌、扁平上皮乳頭腫、扁平上皮癌、内反乳頭腫、特定不能型乳頭腫症、特定不能型 *i n s i t u* 扁平上皮癌、特定不能型扁平上皮癌、特定不能型転移性扁平上皮癌、扁平上皮癌、特定不能型角化型、大細胞非角化型扁平上皮癌、小細胞非角化型扁平上皮癌、紡錘細胞型扁平上皮癌、アデノイド扁平上皮癌、間質浸潤が疑われる *i n s i t u* 扁平上皮癌、微小浸潤性扁平上皮癌、ケイラー赤色肥厚症、ボーエン病、リンパ上皮癌、基底細胞新生物、基底細胞腫瘍、特定不能型基底細胞癌、多中心性基底細胞癌、限局性強皮症型基底細胞癌、線維上皮型基底細胞癌、基底有棘細胞癌、変型性癌、ヤダゾーン型表皮内上皮腫、毛包上皮腫、毛包腫、毛根鞘腫、石灰化上皮腫、移行上皮乳頭腫および癌、特定不能型移行上皮乳頭腫、尿路上皮乳頭腫、*i n s i t u* 移行上皮癌、特定不能型移行上皮癌、シュナイダー乳頭腫、内反型移行上皮乳頭腫、シュナイダー癌、紡錘細胞型移行上皮癌、類基底細胞癌、総排泄腔癌、乳頭状移行上皮癌、腺腫および腺癌、特定不能型腺腫、特定不能型気管支腺腫、*i n s i t u* 腺癌、特定不能型腺癌、特定不能型転移性腺癌、スキルス腺癌、形成性胃線維炎、表在拡大型腺癌、腸型腺癌、びまん型癌、単形性腺腫、基底細胞腺腫、島細胞腺腫、島細胞癌、特定不能型インスリノーマ、悪性インスリノーマ、特定不能型グルカゴノーマ、悪性グルカゴノーマ、特定不能型ガストリノーマ、悪性ガストリノーマ、島細胞および外分泌腺混合型腺癌、胆管腺腫、胆管癌、胆管嚢胞腺腫、胆管嚢胞腺癌、肝細胞腺腫、特定不能型肝細胞癌、良性肝細胞胆管腫、混合型肝細胞癌および胆管癌、索状腺腫、索状腺癌、胚性腺腫、エクリン皮膚円柱腫、腺様嚢胞癌、篩状癌、特定不能型腺腫性ポリープ、腺腫性ポリープにおける腺癌、特定不能型管状腺腫、管状腺癌、大腸腺腫様ポリポーシス、大腸腺腫様ポリポーシスにおける腺癌、多発性腺腫性ポリープ、特定不能型固形癌、単純癌、特定不能型カルチノイド腫瘍、悪性カルチノイド腫瘍、特定不能型

20

30

40

50

銀親和性カルチノイド腫瘍、悪性銀親和性カルチノイド腫瘍、特定不能型非銀親和性カルチノイド腫瘍、悪性非銀親和性カルチノイド腫瘍、悪性粘液カルチノイド腫瘍、複合カルチノイド、肺腺腫症、細気管支 - 肺胞腺癌、胞状腺腫、胞状腺癌、特定不能型乳頭状腺腫、特定不能型乳頭腺癌、特定不能型絨毛腺腫、絨毛腺腫における腺癌、絨毛腺癌、管状絨毛腺腫、色素嫌性腺腫、色素嫌性癌、好酸性腺腫、好酸性癌、好酸性 - 好塩基性混合型腺腫、好酸性 - 好塩基性混合型癌、好酸性腺腫、好酸性腺癌、好塩基性腺腫、好塩基性癌、明細胞腺腫、特定不能型明細胞腺癌、副腎様腫瘍、腎細胞癌、明細胞腺線維腫、顆粒細胞癌、主細胞腺腫、水様明細胞腺腫、水様明細胞腺癌、混合細胞腺腫、混合細胞腺癌、脂肪腺腫、小胞状腺腫、特定不能型小胞状腺癌、高分化型小胞状腺癌、索状型小胞状腺癌、小濾胞状腺腫、大濾胞状腺腫、乳頭状および濾胞状腺癌、非被包性硬化性癌、多発性内分泌腺腫、傍系球体腫瘍、特定不能型副腎皮質腺腫、副腎皮質細胞癌、コンパクト細胞型副腎皮質腺腫、重度着色異型副腎皮質腺腫、明細胞型副腎皮質腺腫、球状帯細胞型副腎皮質腺腫、混合細胞型副腎皮質腺腫、特定不能型類子宮内膜腺腫、類子宮内膜腺腫、境界悪性腫瘍、類子宮内膜癌、特定不能型子宮内膜腺線維腫、境界悪性腫瘍子宮内膜腺線維腫、悪性子宮内膜腺線維腫、皮膚付属器新生物、皮膚付属器腺腫、皮膚付属器癌、汗腺腫、特定不能型汗腺腫瘍、汗腺腺癌、アポクリン腺腫、アポクリン腺癌、エクリン先端汗腺腫、エクリンらせん腺腫、汗腺嚢腫、乳頭状汗腺腫、乳頭汗腺腫、特定不能型汗管腫、脂腺腺腫、脂腺腺癌、耳垢腺腫、耳垢腺癌、粘膜表皮新生物、粘膜表皮腫瘍、粘膜表皮癌嚢胞性、粘液性、および漿液性新生物、特定不能型嚢胞腺腫、特定不能型嚢胞腺癌、特定不能型漿液性嚢胞腺腫、漿液性嚢胞腺腫境界悪性腫瘍、特定不能型漿液性嚢胞腺癌、特定不能型乳頭状嚢胞腺腫、乳頭状嚢胞腺腫境界悪性腫瘍、特定不能型乳頭状嚢胞腺癌、特定不能型乳頭状漿液性嚢胞腺腫、乳頭状漿液性嚢胞腺腫境界悪性腫瘍、乳頭状漿液性嚢胞腺癌、特定不能型漿液性表在性乳頭腫、漿液性表在性乳頭腫境界悪性腫瘍、漿液性表在性乳頭癌、特定不能型粘液性嚢胞腺腫、粘液性嚢胞腺腫境界悪性腫瘍、特定不能型粘液性嚢胞腺癌、特定不能型乳頭状粘液性嚢胞腺腫、乳頭状粘液性嚢胞腺腫境界悪性腫瘍、乳頭状粘液性嚢胞腺癌、粘液腺腫、粘液腺癌、腹膜偽粘液腫、ムチン産生腺癌、印環細胞癌、転移性印環細胞癌、管状、小葉、および髓様新生物、特定不能型非浸潤性腺管内癌、浸潤性腺管癌、面疱癌、特定不能型非浸潤性面疱癌、若年性胸部癌、管内乳頭腫、非浸潤性管内乳頭腺癌、嚢胞内乳頭状腺腫、非浸潤性嚢胞内癌、特定不能型乳管内乳頭腫症、乳輪下乳管乳頭腫症、特定不能型髓様癌、アミロイド間質随伴髓様癌、リンパ球間質随伴髓様癌、in situ 小葉癌、特定不能型小葉癌、浸潤性乳管癌、炎症性癌、乳房ページェット病、ページェット病および浸潤性乳管癌、乳房外ページェット病、腺房細胞新生物、腺房細胞腺腫、腺房細胞腫瘍、腺房細胞癌、複合上皮新生物、腺扁平上皮癌、腺リンパ腫、扁平上皮化生腺癌、軟骨化生および骨化生腺癌、紡錘細胞化生腺癌、アポクリン化生腺癌、良性胸腺腫、悪性胸腺腫、特殊性腺新生物、性索間質腫瘍、特定不能型卵胞膜細胞腫、卵胞膜細胞癌、特定不能型黄体腫、特定不能型顆粒膜細胞腫、悪性顆粒膜細胞腫、顆粒膜細胞 - 卵胞膜細胞腫、良性男性胚細胞腫、特定不能型男性胚細胞腫、悪性男性胚細胞腫、セルトリ - ライディッヒ細胞腫、卵巢男性胚細胞腫、特定不能型管状男性胚細胞腫、セルトリ細胞癌、脂質蓄積性管状男性胚細胞腫、良性ライディッヒ細胞腫、特定不能型ライディッヒ細胞腫、悪性ライディッヒ細胞腫、門細胞腫、卵巢脂質細胞腫、副腎静止腫瘍、傍神経節腫およびグロムス腫瘍、特定不能型傍神経節腫、悪性傍神経節腫、交感神経傍神経節腫、副交感神経傍神経節腫、頸静脈小体腫瘍、大動脈体腫瘍、頸動脈球腫瘍、特定不能型副腎外傍神経節腫、悪性副腎外傍神経節腫、特定不能型褐色細胞腫、悪性褐色細胞腫、血管球血管肉腫、グロムス腫瘍、グロムス血管腫、母斑および黒色腫、特定不能型色素性母斑、特定不能型悪性黒色腫、結節型黒色腫、気球細胞母斑、気球細胞黒色腫、暈状母斑、鼻の線維性丘疹、神経母斑、巨細胞性母斑、非色素性母斑、メラニン欠乏性黒色腫、接合部母斑、接合部母斑における悪性黒色腫、特定不能型前がん性黒色症、前がん性黒色症における悪性黒色腫、ハッチンソン黒色斑、ハッチンソン黒色斑における悪性黒色腫、表在拡大型黒色腫、真皮内母斑、複合母斑、巨大色素性母斑、巨大色素性母斑における悪性黒色腫、類上皮母斑および紡錘細胞母斑、類上皮黒色腫、特定不能型紡錘細胞黒色種、紡錘細胞黒色種 a

10

20

30

40

50

型、紡錘細胞黒色種 b 型、混合型類上皮および紡錘細胞黒色種、特定不能型青色母斑、悪性青色母斑、細胞増殖型青色母斑、特定不能型軟部組織腫瘍および肉腫、良性軟部組織腫瘍、特定不能型肉腫、特定不能型肉腫症、紡錘細胞肉腫、巨細胞肉腫、小細胞肉腫、類上皮細胞肉腫、線維腫性新生物、特定不能型線維腫、特定不能型線維肉腫、粘液線維腫、線維粘液肉腫、骨膜線維腫、骨膜性線維肉腫、筋膜線維腫、筋膜線維肉腫、乳児型線維肉腫、弾性線維腫、侵襲性線維腫症、腹部線維腫症、類腱線維腫、特定不能型線維性組織球腫、非定型線維性組織球腫、悪性線維性組織球腫、特定不能型線維黄色腫、非定型線維黄色腫、悪性線維黄色腫、特定不能型皮膚線維腫、隆起性皮膚線維腫、特定不能型皮膚線維肉腫、粘液腫性新生物、特定不能型粘液腫、粘液肉腫、脂肪腫性新生物、特定不能型脂肪腫、特定不能型脂肪肉腫、線維脂肪腫、高分化型脂肪肉腫、線維粘液脂肪腫、粘液性脂肪肉腫、円形細胞脂肪肉腫、多形型脂肪肉腫、混合型脂肪肉腫、筋肉内脂肪腫、紡錘細胞脂肪腫、血管筋脂肪腫、血管筋脂肪肉腫、特定不能型血管脂肪腫、浸潤性血管脂肪腫、骨髓脂肪腫、冬眠腺腫、脂肪芽細胞腫症、筋腫性新生物、特定不能型平滑筋腫、血管内平滑筋腫症、特定不能型平滑筋肉腫、類上皮平滑筋腫、類上皮平滑筋肉腫、細胞性平滑筋腫、変形平滑筋腫、血管筋腫、血管筋肉腫、筋腫、筋肉腫、特定不能型横紋筋腫、特定不能型横紋筋肉腫、多形性横紋筋肉腫、混合型横紋筋肉腫、胎児性横紋筋腫、成人型横紋筋腫、胎児性横紋筋肉腫、胞巢状横紋筋肉腫、複合混合型および間質性新生物、子宮内膜間質肉腫、内リンパ間質性子宮内膜症、腺筋腫、多形腺腫、特定不能型悪性混合腫瘍、ミューラー管混合腫瘍、中胚葉性混合腫瘍、中胚葉性腎腫、特定不能型腎芽細胞腫、上皮腎芽細胞腫、間葉性腎芽細胞腫、肝芽腫、特定不能型癌肉腫、胎児型癌肉腫、筋上皮腫、良性間葉腫、特定不能型間葉腫、悪性間葉腫、胎児性肉腫、線維上皮性新生物、特定不能型ブレンナー腫瘍、ブレンナー腫瘍境界悪性腫瘍、悪性ブレンナー腫瘍、特定不能型線維腺腫、特定不能型管内性線維腺腫、管周囲性線維腺腫、特定不能型腺線維腫、漿液性腺線維腫、粘液性腺線維腫、細胞性小管内線維腺腫、特定不能型葉状嚢肉腫、悪性葉状嚢肉腫、若年性線維腺腫、滑膜新生物、良性滑液腫瘍、特定不能型滑膜肉腫、紡錘細胞型滑膜肉腫、類上皮細胞型滑膜肉腫、二相型滑膜肉腫、腱および腱膜の明細胞肉腫、中皮新生物、良性中皮腫、悪性中皮腫、良性線維性中皮腫、悪性線維性中皮腫、良性類上皮中皮腫、悪性類上皮中皮腫、良性二相型中皮腫、悪性二相型中皮腫、特定不能型類腺腫瘍、胚細胞新生物、未分化胚細胞腫、特定不能型精上皮腫、未分化型精上皮腫、精母細胞性精上皮腫、胚細胞腫、特定不能型胎生期癌、内胚葉洞腫瘍、多胎芽腫、性腺芽腫、良性奇形腫、特定不能型奇形腫、特定不能型悪性奇形腫、奇形癌、未分化型悪性奇形腫、中間型悪性奇形腫、皮様嚢腫、悪性形質転換性皮様嚢腫、特定不能型卵巣甲状腺腫、悪性卵巣甲状腺腫、甲状腺腫カルチノイド、栄養膜新生物、特定不能型胞状奇胎、侵入胞状奇胎、絨毛癌、奇形腫を伴う絨毛癌、悪性栄養膜奇形腫、中腎腫、良性中腎腫、中腎腫瘍、悪性中腎腫、卵管内膜腫、血管腫瘍、特定不能型血管腫、血管肉腫、海綿状血管腫、静脈性血管腫、つる状血管腫、クッパー細胞肉腫、良性血管内皮腫、特定不能型血管内皮腫、悪性血管内皮腫、毛細血管腫、筋肉内血管腫、カボジ肉腫、被角血管腫、いぼ状被角血管腫、良性血管周囲細胞腫、特定不能型血管周囲細胞腫、悪性血管周囲細胞腫、特定不能型血管線維腫、血管芽細胞腫、リンパ管腫瘍、特定不能型リンパ管腫、リンパ管肉腫、毛細血管リンパ管腫、海綿状リンパ管腫、嚢胞性リンパ管腫、リンパ管筋腫症、リンパ管筋腫症、血管リンパ管腫、骨腫および骨肉腫、特定不能型骨腫、特定不能型骨肉腫、軟骨芽細胞骨肉腫、線維芽細胞骨肉腫、血管拡張性骨肉腫、骨のページェット病における骨肉腫、傍骨性骨肉腫、特定不能型類骨骨腫、骨芽細胞腫、軟骨性新生物、骨軟骨腫、特定不能型骨軟骨腫症、特定不能型軟骨腫、特定不能型軟骨腫、特定不能型軟骨肉腫、傍骨性軟骨腫、傍骨性軟骨肉腫、特定不能型軟骨芽細胞腫、悪性軟骨芽細胞腫、間葉性軟骨肉腫、軟骨粘液線維腫、巨細胞腫瘍、特定不能型骨巨細胞腫瘍、悪性骨巨細胞腫瘍、特定不能型軟部巨細胞腫瘍、悪性軟部巨細胞腫瘍、混合型骨腫瘍、ユーイング肉腫、長骨アダマンチノーマ、骨化性線維腫、歯原性腫瘍、良性歯原性腫瘍、特定不能型歯原性腫瘍、悪性歯原性腫瘍、象牙質腫、特定不能型セメント腫、良性セメント芽細胞腫、セメント質形成線維腫、巨大型セメント質腫、特定不能型歯牙腫、集合性歯牙腫、複雑性歯牙腫、エナメル上皮線維歯牙腫、エナメル上皮肉腫、腺

10

20

30

40

50

様歯原性腫瘍、石灰化歯原性嚢胞、特定不能型エナメル上皮腫、悪性エナメル上皮腫、歯  
 牙エナメル上皮腫、扁平歯原性腫瘍、歯原性粘液腫、特定不能型歯原性線維腫、エナメル  
 上皮線維腫、エナメル上皮線維肉腫、歯原性石灰化上皮腫、混合型腫瘍、頭蓋咽頭腫、松  
 果体腫、松果体細胞腫、松果体芽細胞腫、黒色性神経外胚葉性腫瘍、脊索腫、神経膠腫、  
 悪性神経膠腫、大脳神経膠腫症、混合性神経膠腫、上衣下神経膠腫、上衣下巨細胞性星状  
 細胞腫、特定不能型脈絡叢乳頭腫、悪性脈絡叢乳頭腫、特定不能型上衣腫、未分化型上衣  
 腫、乳頭状上衣腫、粘液乳頭状上衣腫、特定不能型星状細胞腫、未分化型星状細胞腫、原  
 形質性星状細胞腫、肥胖細胞性星状細胞腫、線維性星状細胞腫、毛様細胞性星状細胞腫、  
 特定不能型海綿芽細胞腫、極性海綿芽細胞腫、星状芽細胞腫、特定不能型膠芽細胞腫、巨  
 細胞膠芽細胞腫、肉腫性要素を有する膠芽細胞腫、原始極性海綿芽細胞腫、特定不能型乏  
 突起膠腫、未分化型乏突起膠腫、乏突起神経膠芽細胞腫、特定不能型髓芽腫、線維形成性  
 髓芽腫、髓筋芽腫、特定不能型小脳肉腫、奇形細胞肉腫、偽上皮腫性新生物、神経節細胞  
 腫、神経節芽細胞腫、神経節神経腫症、特定不能型神経芽細胞腫、特定不能型髓様上皮腫  
 、類奇形髓様上皮腫、特定不能型神経上皮腫、海綿神経芽腫、神経節膠腫、神経細胞腫、  
 パチ二腫瘍、特定不能型網膜芽細胞腫、分化型網膜芽細胞腫、未分化型網膜芽細胞腫、嗅  
 神経腫瘍、感覚神経細胞腫、鼻腔神経芽細胞腫、嗅神経上皮腫、髄膜腫、特定不能型髄膜  
 腫、特定不能型髄膜腫症、悪性髄膜腫、髄膜性髄膜腫、線維性髄膜腫、砂粒腫性髄膜腫、  
 血管腫性髄膜腫、血管芽細胞性髄膜腫、血管周囲細胞性髄膜腫、移行型髄膜腫、乳頭状髄  
 膜腫、髄膜肉腫症、神経鞘腫瘍、特定不能型神経線維腫、特定不能型神経線維腫症、神経  
 線維肉腫、メラニン性神経線維腫、叢状神経線維腫、特定不能型神経鞘腫、神経鞘腫症、  
 悪性神経鞘腫、特定不能型神経腫、顆粒細胞腫および胞巣状軟部肉腫、特定不能型顆粒細  
 胞腫、悪性顆粒細胞腫、胞巣状軟部肉腫、特定不能型またはびまん性リンパ腫、良性リン  
 パ腫様腫瘍、特定不能型悪性リンパ腫、非ホジキン型悪性リンパ腫、特定不能型未分化型  
 悪性リンパ腫、幹細胞型悪性リンパ腫、特定不能型回旋細胞型悪性リンパ腫、特定不能型  
 リンパ肉腫、リンパ形質細胞型悪性リンパ腫、免疫芽球型悪性リンパ腫、特定不能型混合  
 リンパ球 - 組織球性悪性リンパ腫、中心芽細胞中心細胞性びまん性悪性リンパ腫、特定不  
 能型濾胞中心細胞性悪性リンパ腫、特定不能型高分化型リンパ球性悪性リンパ腫、特定不  
 能型中分化型リンパ球性悪性リンパ腫、特定不能型分割型中心細胞性悪性リンパ腫濾胞中  
 心細胞悪性リンパ腫、特定不能型低分化型リンパ球性悪性リンパ腫、前リンパ球性リンパ  
 肉腫、特定不能型中心芽球型悪性リンパ腫、特定不能型非分割型濾胞中心細胞性悪性リン  
 パ腫、細網肉腫、特定不能型細網肉腫、多形細胞型細網肉腫、結節性細網肉腫、ホジキン  
 病、特定不能型ホジキン病、リンパ球優位型ホジキン病、混合細胞型ホジキン病、特定不  
 能型リンパ球枯渇型ホジキン病、リンパ球枯渇型びまん性線維腫症型ホジキン病、リンパ  
 球枯渇型網状型ホジキン病、特定不能型結節硬化型ホジキン病、細胞相結節硬化型ホジキ  
 ン病、ホジキン側肉芽腫、ホジキン肉芽腫、ホジキン肉腫、結節性リンパ腫または特定不  
 能型濾胞性結節性悪性リンパ腫、結節性混合型リンパ球 - 組織球性悪性リンパ腫、中心芽  
 細胞性中心細胞性濾胞性悪性リンパ腫、結節性高分化型リンパ球性悪性リンパ腫、結節性  
 中分化型リンパ球性悪性リンパ腫、濾胞性切断型濾胞中心細胞性悪性リンパ腫、結節性低  
 分化型リンパ球性悪性リンパ腫、濾胞性非分割型濾胞性中心細胞性悪性リンパ腫中心芽細  
 胞型悪性リンパ腫、菌状息肉腫、菌状息肉腫、セザリー病、混合型細網内系新生物、小膠  
 細胞腫、悪性組織球増殖症、組織球性髄様細網症、レテラー・ジーベ病、形質細胞腫瘍、  
 形質細胞性骨髓腫、良性形質細胞腫瘍、特定不能型形質細胞腫、悪性形質細胞腫瘍、肥満  
 細胞腫瘍、特定不能型肥満細胞腫、肥満細胞肉腫、悪性肥満細胞症、パーキット腫瘍、パ  
 ーキット腫瘍、白血病群、特定不能型白血病群、特定不能型白血病、特定不能型急性白血  
 病、特定不能型亜急性白血病、特定不能型慢性白血病、特定不能型非白血性白血病、複合  
 性白血病群、複合性白血病、リンパ性白血病群、特定不能型リンパ性白血病、急性リンパ  
 性白血病、亜急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、非白血病性リンパ性白血病、前  
 リンパ球性白血病、形質細胞白血病群、形質細胞白血病、赤白血病群、赤白血病、急性赤  
 血病、慢性赤血病、リンパ肉腫細胞性白血病群、リンパ肉腫細胞性白血病、骨髓性白血病  
 群、特定不能型骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、亜急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血

10

20

30

40

50

病、非白血病性骨髄性白血病、好中球性白血病、急性前骨髄球性白血病、好塩基球性白血病群、好塩基球性白血病、好酸球性白血病群、好酸球性白血病、単球性白血病群、特定不能型単球性白血病、急性単球性白血病、亜急性単球性白血病、慢性単球性白血病、非白血病性単球性白血病、混合型白血病群、肥満細胞白血病、巨核球性白血病、巨核球性骨髄症、骨髄性肉腫、ヘアリー細胞白血病、混合型骨髄増殖性リンパ増殖性障害、真性赤血球増加症、急性汎骨髄症、慢性骨髄増殖性疾患、骨髄様化生症を合併する骨髄硬化症、特発性血小板血症、慢性リンパ増殖性疾患を含む群から選択される。

【 0 5 8 3 】

本発明の実施形態では、疾患は、腓腫瘍、腓臓腺癌、腓頭部、腓体部、腓尾部、腓管、ランゲルハンス島、腓臓頸部の腫瘍、前立腺腫瘍、前立腺癌、前立腺、神経内分泌腫瘍、乳がん、乳房中央部、乳房の上内側の四分の一、乳房の下内側の四分の一、乳房の上外側の四分の一、乳房の下外側の四分の一、乳房の腋窩突起、乳房の重複病変の腫瘍、若年性乳癌、副甲状腺腫瘍、骨髄腫、肺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、主気管支、肺上葉、肺中葉、肺下葉の腫瘍、結腸直腸癌、上行結腸、結腸肝湾曲部、横行結腸、結腸脾湾曲部、下行結腸、S状結腸、結腸の重複病変、小腸の腫瘍、肝腫瘍、肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝細胞胆管腫、肝細胞癌と胆管癌との混合型 ( o m b i n e d )、肝芽腫、卵巣癌、肉腫、骨肉腫、線維肉腫、消化管間質腫瘍、消化管、胃癌、甲状腺癌、甲状腺髄様癌、甲状腺、腎細胞癌、腎盂、膀胱腫瘍、膀胱癌、膀胱三角部、膀胱頂部、膀胱側壁、膀胱後壁、尿管口、尿管の腫瘍、膀胱の重複病変、基底細胞癌、基底細胞新生物、基底細胞腫瘍、基底細胞癌、多中心性基底細胞癌、類基底細胞癌、基底細胞腺腫、扁平上皮癌、口腔扁平上皮癌、喉頭扁平上皮癌、子宮頸癌、子宮頸外部、子宮頸部の重複病変、子宮頸部、子宮峡部の腫瘍、子宮腫瘍、卵巣腫瘍、頸部食道、胸部食道、腹部食道、食道上部三分の一、食道中部三分の一、食道下部三分の一、食道の重複病変の腫瘍、子宮内膜癌、頭頸部がん、リンパ腫、悪性中皮腫、中皮新生物、中皮腫、線維性中皮腫、線維性中皮腫、類上皮性中皮腫、上皮型中皮腫、十二指腸癌、神経内分泌腫瘍、肺の神経内分泌腫瘍、膵臓の神経内分泌腫瘍、前腸の神経内分泌腫瘍、中腸の神経内分泌腫瘍、後腸の神経内分泌腫瘍、胃腸膵神経内分泌腫瘍、神経内分泌癌、乳房の神経内分泌腫瘍、卵巣の神経内分泌腫瘍、精巣がん、胸腺癌、胃、胃底部、胃体部、胃前庭部、幽門部、胃小彎部、胃大彎部、胃の重複病変の腫瘍、傍神経節腫、神経節腫、黒色腫、悪性黒色腫、結節型黒色腫、メラニン欠乏性黒色腫、表在拡大型黒色腫、類上皮細胞黒色腫、紡錘細胞黒色腫、混合型類上皮細胞および紡錘細胞黒色腫を含む群から選択される。

【 0 5 8 4 】

さらなる実施形態では、上記症状は、外側上唇、外側下唇、特定不能型外側口唇、上唇粘膜、下唇粘膜、特定不能の口唇粘膜、唇交連、口唇の重複病変、特定不能の舌根部、特定不能の舌背面、舌縁、特定不能の舌腹面、特定不能の舌の前部 2 / 3、舌へんとう、舌の重複病変、特定不能の舌、上歯肉、下歯肉、特定不能の歯肉、口前底、口側底、口底の重複病変、特定不能の口底、硬口蓋、特定不能の軟口蓋、口蓋垂、口蓋の重複病変、特定不能の口蓋、頬粘膜、口腔前庭、臼後部、口腔のその他および特定不能部分の重複病変、特定不能の口腔、耳下腺、顎下腺、舌下腺、大唾液腺の重複病変、特定不能の大唾液腺、へんとう窩、へんとう柱、へんとう腺の重複病変、特定不能のへんとう腺、窩、喉頭蓋の前面、中咽頭側壁、中咽頭後壁、鰓裂、中咽頭の重複病変、特定不能の中咽頭、鼻咽頭上壁、鼻咽頭後壁、鼻咽頭側壁、鼻咽頭前壁、鼻咽頭の重複病変、特定不能の鼻咽頭、梨状陥凹、輪状後部、披裂喉頭蓋ひだの下咽頭面、下咽頭後壁、下咽頭の重複病変、特定不能の下咽頭、特定不能の咽頭、咽喉頭、ワルダイヤー輪、口唇、口腔および咽頭の重複病変、頸部食道、胸部食道、腹部食道、食道の上部三分の一、食道の中部三分の一、食道の下部三分の一、食道の重複病変、特定不能の食道、特定不能の噴門部、胃底部、胃体部、胃前庭部、幽門部、特定不能の胃小彎部、特定不能の胃大彎部、胃の重複病変、特定不能の胃、十二指腸、空腸、回腸、メッケル憩室、小腸の重複病変、特定不能の小腸、盲腸、虫垂、上行結腸、結腸肝湾曲部、横行結腸、結腸脾湾曲部、下行結腸、S状結腸、結腸の重複病変、特定不能の結腸、直腸S状結腸移行部、特定不能の直腸、特定不能の肛門、肛門

管、総排泄腔層、直腸肛門および肛門管の重複病変、肝臓、肝内胆管、胆嚢、肝外胆管、ファーター膨大部、胆道の重複病変、特定不能の胆道、膵頭部、膵体部、膵尾部、膵管、ランゲルハンス島、膵頸部、膵臓の重複病変、特定不能の膵臓、特定不能の腸管、消化器系の重複病変、特定不能の胃腸管、鼻腔、中耳、上顎洞、篩骨洞、前頭洞、蝶形骨洞、副洞の重複病変、特定不能の副洞、声門、声門上部、声門下部、喉頭軟骨、喉頭の重複病変、特定不能の喉頭、気管、主気管支、肺上葉、肺中葉、肺下葉、肺の重複病変、特定不能の肺、胸腺、心臓、縦隔前部、縦隔後部、特定不能の縦隔、特定不能の胸膜、心臓縦隔および胸膜の重複病変、特定不能の上気道、呼吸器系および胸腔内臓器の重複病変、特定不能の気道、上肢長骨関節、上肢短骨関節、下肢長骨関節、下肢短骨関節、四肢の骨関節および関節軟骨の重複病変、特定不能の肢骨、頭蓋骨および顔面骨、下顎、脊柱、肋骨胸骨鎖骨、骨盤骨、骨関節および関節軟骨の重複病変、特定不能の骨、血液、骨髄、脾臓、特定不能の細網内皮系、特定不能の造血系、特定不能の皮膚口唇、特定不能の眼瞼、外耳、顔面の皮膚、頭皮頸部の皮膚、胴体の皮膚、上肢の皮膚、下肢の皮膚、頭頸部の末梢神経、肩腕の末梢神経、脚の末梢神経、胸部の末梢神経、腹部の末梢神経、骨盤の末梢神経、胴体の末梢神経、末梢神経および自律神経系の重複病変、特定不能の自律神経系、後腹膜、腹膜、特定不能の腹膜、後腹膜および腹膜の重複病変、頭部の結合組織、腕の結合組織、脚の結合組織、胸部の結合組織、腹部の結合組織、骨盤の結合組織、特定不能の胴体の結合組織、皮下結合組織および他の軟部組織の重複病変、特定不能の結合組織、乳首、乳房の中心部分、乳房の上内側の四分の一、乳房の下内側の四分の一、乳房の上外側の四分の一、乳房の下外側の四分の一、乳房の腋窩突起、乳房の重複病変、特定不能の乳房、大陰唇、小陰唇、陰核、外陰部の重複病変、特定不能の外陰部、特定不能の膣、子宮頸部、子宮外頸部、子宮頸部の重複病変、子宮頸部、子宮峡部、子宮内膜、子宮筋層、子宮底、子宮体部の重複病変、子宮体部、特定不能の子宮、卵巣、ファローピウス管、子宮広靱帯、円靱帯、子宮傍結合組織、子宮付属器、ウォルフ体、女性生殖器の重複病変、特定不能の女性生殖管、陰茎包皮、陰茎亀頭、陰茎体、陰茎の重複病変、特定不能の陰茎、前立腺、停留精巣、下降精巣、特定不能の精巣、精巣上体、精索、特定不能の陰嚢、精巣鞘膜、男性生殖器の重複病変、特定不能の男性生殖器、特定不能の腎臓、腎盂、尿管、膀胱三角部、膀胱頂部、膀胱側壁、膀胱後壁、尿管口、尿管管、膀胱の重複病変、特定不能の膀胱、尿道、副尿管腺、泌尿器の重複病変、特定不能の泌尿器系、結膜、特定不能の角膜、網膜、脈絡膜、毛様体、涙腺、特定不能の眼窩、眼および付属器の重複病変、特定不能の眼、脳髄膜、脊髄膜、特定不能の髄膜、大脳、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、特定不能の脳室、特定不能の小脳、脳幹、脳の重複病変、特定不能の脳、脊髄、馬尾、嗅神経、視神経、聴神経、特定不能の脳神経、脳および中枢神経系の重複病変、特定不能の神経系、甲状腺、副腎皮質、副腎髄質、特定不能の副腎、副甲状腺、下垂体、頭蓋咽頭管、松果腺、頸動脈小体、大動脈体、内分泌腺および関連構造の重複病変、特定不能の内分泌腺、特定不能の顔面または頸部、特定不能の胸部、特定不能の腹部、特定不能の骨盤、特定不能の上肢、特定不能の下肢、他の不定部位、不定部位の重複病変、顔面頭頸部のリンパ節、胸腔内リンパ節、腹腔内リンパ節、腋窩腕リンパ節、鼠径部脚リンパ節、骨盤リンパ節、複数領域のリンパ節、特定不能のリンパ節、不明の原発部位を含む群から選択される臓器および組織中で生じ得る。

【0585】

本明細書に開示され、特許請求される化合物で処置される対象を、他の非外科的な抗増殖（例えば、抗がん）薬物療法と組み合わせて処置することができる。一実施形態では、化合物を、細胞増殖抑制化合物などの抗がん化合物と組み合わせて投与してもよい。細胞増殖抑制化合物は、細胞成長および/または増殖を抑制する化合物（例えば、低分子、核酸、またはタンパク質）である。一部の実施形態では、細胞増殖抑制化合物は、腫瘍の悪性細胞に対して向けられる。さらに他の実施形態では、細胞増殖抑制化合物は、血管平滑筋細胞または線維芽細胞の成長および/または増殖を阻害するものである。

【0586】

本明細書に開示され、特許請求される化合物と共に使用される好適な抗増殖薬または細

10

20

30

40

50

胞増殖抑制化合物としては、抗がん薬物が挙げられる。使用することができるいくつかの抗がん薬物が周知であり、限定されるものではないが、アシピシン；アクリルピシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；アメタントロン酢酸塩；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；パチマスタット；ベンゾデパ；ビカルタミド；ビスアントレン塩酸塩；ジメシル酸ビスナフィド；ビゼレシン；ブレオマイシン硫酸塩；ブレキナルナトリウム；プロピリミン；プスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；カルピシン塩酸塩；カルゼレシン；セデフィンゴール；クロラムブシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリピン；メシル酸クリスナトール；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダクチノマイシン；ダウノルピシン塩酸塩；デシタピン；デキソルマプラチン；デザグアニン；メシル酸デザグアニン；ジアジクオン；ドセタキセル；ドキシソルピシン；ドキシソルピシン塩酸塩；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシン；エダトレキサート；エフロルニチン塩酸塩；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；エピルピシン塩酸塩；エルプロゾール；エソルピシン塩酸塩；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；エトプリン；ファドロゾール塩酸塩；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタピン；フォスキドン；フォストリエシンナトリウム；ゲムシタピン；ゲムシタピン塩酸塩；ヒドロキシウレア；イダルピシン塩酸塩；イホスファミド；イルモフォシン；インターフェロンアルファ - 2 a；インターフェロンアルファ - 2 b；インターフェロンアルファ - n 1；インターフェロンアルファ - n 3；インターフェロンベータ - 1 a；インターフェロンガンマ - 1 b；イプロプラチン；イリノテカン塩酸塩；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；リアロゾール塩酸塩；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；ロソキサントロン塩酸塩；マソプロコール；マイタンシン；メクロレタミン塩酸塩；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトギリン；ミトマルシン；マイトマイシン；ミトスパー；ミトタン；ミトキサントロン塩酸塩；ミコフェノール酸；ニラパリブ；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルパリブ；オルマプラチン；オキシスラン；パクリタキセル；ペグアスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペントムスチン；硫酸ペプロマイシン；パーフォスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；ピロキサントロン塩酸塩；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジン塩酸塩；ピューロマイシン；ピューロマイシン塩酸塩；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；ルカパリブ；サフィンゴール；サフィンゴール塩酸塩；セムスチン；シムトラゼン；スパルホサートナトリウム；スパルソマイシン；スピロゲルマニウム塩酸塩；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タラゾパリブ；タリソマイシン；タキソール；タキソテール；テコガランナトリウム；テガフル；テロキサントロン塩酸塩；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；トポテカン塩酸塩；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；ツプロゾール塩酸塩；ウラシルマスタード；ウレデパ；パブレオチド；ペラパリブ；ベルテポルフィン；硫酸ピンブラスチン；硫酸ピンクリスチン；ピンデシン；硫酸ピンデシン；硫酸ピネピジン；硫酸ピングリシネート；硫酸ピンロイロシン；酒石酸ピノレルピン；硫酸ピンロシジン；硫酸ピンゾリジン；ポロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；およびゾルピシン塩酸塩が挙げられる。

10

20

30

40

【 0 5 8 7 】

他の抗がん薬物としては、限定されるものではないが、20 - エピ - 1 , 25 ジヒドロ

50

キシビタミンD3；5-エチニルウラシル；アピラテロン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；ALL-TKアンタゴニスト；アンバムスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレブリン酸；アムルピシン；アナグレリド；アンドログラホリド；血管新生阻害剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリクス；抗背方化形態形成タンパク質-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)；抗エストロゲン剤；アンチネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィジコリングリシネート；アポトーシス遺伝子モジュレーター；アポトーシス調節因子；アプリン酸；ara-CDP-DL-PTBA；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン1；アキシナスタチン2；アキシナスタチン3；アザセトロン；アザトキシシン；アザチロシン；バッカチンIII誘導体；バラノール；パチマスタット；BCR/ABLアンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；ベータラクタム誘導体；ベータ-アレチン；ベタクラマイシンB；ベツリン酸；bFGF阻害剤；ビスアジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ピストラテンA；プレフレート；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシポトリオール；カルホスチンC；カンプトテシン誘導体；カナリア痘IL-2；カペシタピン；カルボキサミド-アミノ-トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；CaRest M3；CARN 700；軟骨由来阻害剤；カゼインキナーゼ阻害剤(ICOS)；カスタノスペルミン；セクロピンB；セトロレリクス；クロリン；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；cis-ポルフィリン；クロミフェンアナログ；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンプレタスタチンA4；コンプレタスタチンアナログ；コナゲニン；クランベサイジン816；クリスナトール；クリプトフィシン8；クリプトフィシンA誘導体；キュラシンA；シクロペンタアントラキノン；シクロプラタム；サイペマイシン；シタラピンオクホスフェート；細胞溶解因子；サイトスタチン；ダクリキシマブ；デヒドロジデムニンB；デスロレリン；デキシホスファミド；デクスラゾキサニル；デクスベラパミル；ジデムニンB；ジドックス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ-5-アザシチジン；9-ジヒドロタキソール(dihydrotaxol, 9-)；ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドコサノール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロナビノール；デュオカルマイシンSA；エブセレン；エコムスチン；エデルフォシン；エドレコロマブ；エフロミチン；エレメン；エミテフル；エピルピシン；エプリステリド；エストラムスチンアナログ；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；リン酸エトポシド；エキセメスタン；フィルグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラピン；フルオロダウノルニシン塩酸塩；フォルフェニメクス；ホルメスタン；フォテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタピン；ガニレリクス；ゼラチナーゼ阻害剤；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファミン；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；イドキシフェン；イドラマントン；イルモフォシン；イロマスタット；イミダゾアクリドン；イミキモド；免疫賦活ペプチド；インスリン様成長因子-I受容体阻害剤；インターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；イオベンガン；ヨードドキシソルピシン；4-イポメアノール(ipomeanol, 4-)；イリノテカン；イロブラクト；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソホモハリコンドリンB；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハラリドF；ラメラリン-Nトリアセテート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；硫酸レンチナン；レプトルスタチン；白血病抑制因子；白血球アルファインターフェロン；ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン；リュープロレリン；レバミソール；リアロゾール；直鎖ポリアミンアナログ；親油性二糖ペプチド；親油性白金化合物；リソクリナミド7；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロキソリピン；ルートテカン；ルテチウムテキサフィリン；リソフィリン；溶解性ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリライシン阻害剤；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤；メルパロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；MIF阻害剤；

10

20

30

40

50



ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモスチム；ミスマッチ二本鎖RNA；ミトグアゾ  
 ン；ミトラクトール；マイトマイシンアナログ；ミトナフィド；ミトトキシ線維芽細胞  
 成長因子-サボリン；モファロテン；モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン；  
 モノホスホリルリピドA+マイコバクテリウム(myobacterium)細胞壁sk  
 ；モビダモール；多剤耐性遺伝子阻害剤；多発性腫瘍抑制因子1に基づいた療法；マスタ  
 ード抗がん化合物；マイカペルオキシドB；マイコバクテリア細胞壁抽出物；マイリアポ  
 ロン；N-アセチルジナリン；N-置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスティップ  
 ；ナロキソン+ペンタゾシン；ナパビン；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネダブラチ  
 ン；ネモルピシン；ネリドロロン酸；中性エンドペプチダーゼ；ニルタミド；ニサマイシン  
 ；一酸化窒素モジュレーター；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン；O6-ベンジルグア  
 ニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オンダンセ  
 トロン；オンダンセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘導剤；オサテロン；オキサリ  
 プラチン；オキサノマイシン；パクリタキセルアナログ；パクリタキセル誘導體；パラ  
 ウアミン；パルミトイルリゾキシシン；パミドロロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン  
 ；パラバクチン；バゼリブチン；ペグアスパルガーゼ；ベルデシン；ペントサンポリ硫酸  
 ナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルホスファミド；ペ  
 リリルアルコール；フェナジノマイシン；フェニルアセテート；ホスファターゼ阻害剤；  
 ピシバニール；ピロカルピン塩酸塩；ピラルピシン；ピリトレキシム；プラセチンA；プ  
 ラセチンB；プラスミノゲン活性化因子阻害剤；白金錯体；白金化合物；白金-トリア  
 ミン錯体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プロピルビス-アクリドン；  
 プロスタグランジンJ2；プロテアソーム阻害剤；プロテインAに基づく免疫モジュレー  
 ター；プロテインキナーゼC阻害剤；プロテインキナーゼC阻害剤(複数)；微細藻類；  
 タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；  
 ブルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレンコン  
 ジュゲート；rafアンタゴニスト；ラルチトレキシド；ラモセトロン；rasファルネ  
 シルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；ras阻害剤；ras-GAP阻害剤；脱メ  
 チル化レテリブチン；エチドロロン酸レニウム(Re186)；リゾキシシン；リボザイム；  
 RIIレチンアミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビギノンB1；ルボ  
 キシル；サイントピン；SarCNU；サクロフィトールA；サルグラモスチム；Sdi  
 1ミメティック；老化由来阻害剤1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；  
 シグナル伝達モジュレーター；単鎖抗原結合タンパク質；シゾフラン；ソブゾキサシン；ナ  
 トリウムボロカブテート；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメジン結合タ  
 ンパク質；ソネルミン；スパルホシン酸；スピカマイシンD；スピロムスチン；スプレノ  
 ペンチン；スポンギスタチン1；スクアラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分裂阻害剤；スチ  
 ピアミド；ストロメライシン阻害剤；スルフィノシン；超活性血管作用性腸管ペプチドア  
 ンタゴニスト；スラジスタ；スラミン；スウェインソニン；合成グリコサミノグリカン；  
 タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナ  
 トリウム；テガフル；テルラピリリウム；テロメラゼ阻害剤；テモゾロミド；テトラ  
 クロロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン；サリドマイド；チオコラリン；ト  
 ロンボポエチン；ترونボポエチンミメティック；チマルファシン；サイモポエチン受容  
 体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；エチルエチオプルプリンスズ；二塩  
 化チタノセン；トブセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノ  
 イン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシン  
 キナーゼ阻害剤；チロホスチン；UBC阻害剤；ウベニメックス；泌尿生殖洞由来増殖抑制  
 因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バリオリンB；ベクター系、赤血球遺伝子療  
 法；ベラレソル；ベラミン；ベルジン；ビノレルピン；ピンキサルチン；ピタキシシン；ザ  
 ノテロン；ジラスコルブ；およびジノスタチンスチマラーが挙げられる。

【0588】

本明細書に開示され、特許請求される化合物を、以下の処置のいずれかと組み合わせて  
 使用することもできる：

10

20

30

40

50

DNA 損傷修復が欠損したがんを標的とする化学療法剤のクラスである、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害剤と組み合わせた療法(Yuanら、Expert Opin Ther Pat, 2017, 27:363)。そのようなPARP阻害剤としては、限定されるものではないが、オラパリブ、ルパカリブ、ベラパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、パミパリブ、イニパリブ、E7449、およびA-966492が挙げられる。

【0589】

例えば、核因子-カッパBシグナル伝達として、DNA一本鎖および二本鎖切断の修復をもたらすシグナル伝達経路およびメカニズムの阻害剤と組み合わせた療法(Piliéら、Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16:81; Zhangら、Clin J Cancer, 2012, 31:359)。そのような阻害剤としては、限定されるものではないが、ATMおよびATRキナーゼ、チェックポイントキナーゼ1および2、DNA依存的タンパク質キナーゼ、ならびにWEE1キナーゼの阻害剤が挙げられる(Piliéら、Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16:81)。

【0590】

免疫モジュレーター(Khalilら、Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13:394)、がんワクチン(Hollingsworthら、NPJ Vaccines, 2019, 4:7)、免疫チェックポイント阻害剤(例えば、PD-1、PD-L1、CTLA-4阻害剤)(Weiら、Cancer Discov, 2018, 8:1069)、サイクリンDキナーゼ4/6阻害剤(Goelら、Trends Cell Biol, 2018, 28:911)、腫瘍細胞および/または転移に結合することができ、抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導することができる抗体(Kellnerら、Transfus Med Hemother, 2017, 44:327)、T細胞またはNK細胞エンゲージャー(例えば、二重特異性抗体)(Yuら、J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145:941)、拡大された自家または同種異系間免疫細胞(例えば、キメラ抗原受容体T(CAR-T)細胞)を使用する細胞療法(Khalilら、Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13:394)と組み合わせた療法。免疫チェックポイント阻害剤としては、限定されるものではないが、ニボルマブ、イピリムマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、およびセミプリマブが挙げられる。

【0591】

本発明によれば、化合物を、他の抗がん化合物の前に、それと同時に、またはその後投与することができる。投与スケジュールは、交互様式で異なる薬剤を投与することを含んでもよい。他の実施形態では、化合物を、他の療法を用いる処置の前と間、または間と後、または前と後に送達してもよい。一部の場合、化合物は、他の抗増殖処置の投与の24時間より前に投与される。他の実施形態では、1つより多い抗増殖療法を対象に投与することができる。例えば、対象は、外科手術と、少なくとも1つの他の抗増殖化合物との両方と組み合わせて、本発明の化合物を受けてもよい。あるいは、化合物を、1つより多い抗がん薬物と組み合わせて投与してもよい。

【0592】

ある実施形態では、本発明の化合物は、FAPを過剰発現する細胞および組織を検出するために使用され、それにより、そのような検出は、検出可能な標識、好ましくは、検出可能な放射性核種を本発明の化合物にコンジュゲートすることによって達成される。好ましい実施形態では、検出される細胞および組織は、疾患を有する細胞および組織である、ならびに/または疾患および/もしくは疾患の症状の1つのもしくは唯一の原因である、もしくは疾患の基礎にある病理の一部である。さらに好ましい実施形態では、疾患を有する細胞および組織は、腫瘍適応(例えば、新生物、腫瘍、およびがん)または非腫瘍適応(例えば、炎症疾患、心血管疾患、自己免疫疾患、および線維性疾患)を引き起こす、および/またはその一部である。

【0593】

別の実施形態では、本発明の化合物は、FAPを過剰発現する細胞および組織を処置するために使用される。好ましい実施形態では、処置される細胞および組織は、疾患を有する細胞および組織である、ならびに/または疾患および/もしくは疾患の症状の1つのもしくは唯一の原因である、もしくは疾患の基礎にある病理の一部である。さらに好ましい実施形態では、疾患を有する細胞および組織は、腫瘍適応(例えば、新生物、腫瘍、およびがん)を引き起こす、および/またはその一部であり、治療活性は、治療的に活性なエフェクター、好ましくは、治療的に活性な放射性核種を、本発明の化合物にコンジュゲートすることによって達成される。さらに好ましい実施形態では、疾患を有する細胞および組織は、非腫瘍適応(例えば、炎症疾患、心血管疾患、自己免疫疾患、および線維性疾患)を引き起こす、および/またはその一部であり、治療活性は、FAPの酵素活性の阻害

10

**【0594】**

さらなる実施形態では、特に、疾患が非腫瘍疾患または非腫瘍適応(例えば、炎症疾患、心血管疾患、自己免疫疾患、および線維性疾患)である場合、本発明の化合物は、治療有効量で投与される;好ましくは、本発明の化合物は、治療的に活性な核種を含まない。有効量は、化合物が投与される対象において治療的または医学的に望ましい結果または効果をもたらすのに十分な化合物の投与量である。有効量は、処置される特定の状態、処置される対象の年齢および身体状態、状態の重症度、処置の持続期間、同時または併用療法(もしあれば)の性質、特定の投与経路ならびに医療関係者の知識および専門知識の範囲内にある因子に応じて変化するであろう。例えば、異常な細胞増殖を特徴とする状態を有する対象の処置に向けた方法と関連して、増殖を阻害するための有効量は、例えば、腫瘍などの細胞塊の発生または進行を減速させる、または停止させるために異常な細胞増殖を減少させるか、または完全に停止させるのに十分な量であろう。この実施形態で使用される場合、「阻害する」とは、上記の全てを包含する。

20

**【0595】**

他の実施形態では、治療有効量は、微小転移の休眠を延長するか、または外科もしくは薬物療法後の残存する原発腫瘍細胞を安定化するのに必要な量であろう。一般的に、治療的に活性な放射性核種を含まない非コンジュゲート化合物を使用する場合、治療有効量は、対象の年齢、状態、および性別、ならびに対象における疾患の性質および程度に応じて変化する、当業者であれば、それらを全て決定することができる。投与量は、特に、合併症の事象において、個々の医師または獣医師によって調整され得る。治療有効量は、典型的には、限定されるものではないが、1または複数の日数にわたって、1日あたり、1または複数の用量の投与において、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 2000 \text{mg}/\text{kg}$ 、または $1.0 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 1000 \text{mg}/\text{kg}$ 、または $0.1 \text{mg}/\text{kg} \sim 500 \text{mg}/\text{kg}$ 、または $1.0 \text{mg}/\text{kg} \sim 100 \text{mg}/\text{kg}$ の範囲の量である。必要に応じて、活性化合物の有効1日用量を、必要に応じて、単位剤形において、例えば、1日を通して適切な間隔で別々に投与される、2、3、4、5、6、またはそれより多い下位用量として投与してもよい。一部の実施形態では、化合物は、7日より長く、10日より長く、14日より長く、および20日より長く投与される。さらに他の実施形態では、化合物は、数週間、または数ヶ月間にわたって投与される。さらに他の実施形態では、化合物は、1日置きに送達される。例えば、薬剤は、2日毎に、または3日毎に、または4日毎に、または5日毎に、または6日毎に、または毎週、または毎月送達される。

30

40

**【0596】**

好ましい実施形態では、本発明の化合物は、疾患の処置および/または防止における使用のためのものであり、それによって、そのような処置は放射性核種療法である。好ましくは、放射性核種療法は、放射性核種によって放出される異なる形態の放射線を利用する、またはそれに基づくものである。そのような放射線は、例えば、光子の放射線、限定されるものではないが、 $\alpha$ 粒子およびオージェ電子を含む電子の放射線、プロトンの放射線、ニュートロンの放射線、ポジトロンの放射線、 $\beta$ 粒子の放射線またはイオンビームのうちのいずれか1つであってもよい。前記放射性核種によって放出される粒子ま

50

たは放射線の種類に応じて、放射線核種療法は、例えば、光子放射性核種療法、電子放射性核種療法、プロトン放射性核種療法、ニュートロン放射性核種療法、ポジトロン放射性核種療法、粒子放射性核種療法またはイオンビーム放射性核種療法と区別することができる。これらの形態の放射性核種療法は全て、本発明によって包含され、これらの形態の放射性核種療法は全て、好ましくは、本発明の化合物に結合した放射性核種が、より好ましくは、エフェクターとして、この種類の放射線を提供するという条件下で、本発明の化合物によって実現することができる。

【0597】

放射性核種療法は、好ましくは、細胞のDNAを損傷させることによって機能する。損傷は、DNA鎖を構成する原子を直接的または間接的にイオン化する、光子、電子、プロトン、ニュートロン、ポジトロン、粒子またはイオンビームによって引き起こされる。間接的イオン化は、水のイオン化の結果として起こり、フリーラジカル、顕著には、ヒドロキシルラジカルを形成した後、DNAを損傷させる。

10

【0598】

最も一般的な形態の放射性核種療法では、放射線の効果の多くは、フリーラジカルによるものである。細胞は、DNA損傷を修復するためのメカニズムを有するため、両方の鎖上でのDNAの切断は、細胞特性の改変における最も有意な技術であることがわかる。がん細胞は一般的には、未分化で幹細胞状であるため、それらはより多く複製し、多くの健康に分化した細胞と比較して、致死量未満の損傷を修復する能力が減退している。DNA損傷は、細胞分裂を介して受け継がれ、がん細胞に損傷を蓄積させ、それらの死滅またはより遅い複製を引き起こす。

20

【0599】

酸素は、強力な放射線増感剤であり、DNA損傷性フリーラジカルを形成することによって所与の用量の放射線の有効性を増大させる。したがって、高压酸素タンク、大量の酸素を運搬する代用血液、ミソニダゾールおよびメトロニダゾールなどの低酸素細胞放射線増感剤、ならびにチラパザミンなどの低酸素細胞毒素の使用を適用することができる。

【0600】

放射活性用量を選択する場合に考慮される他の因子としては、患者が化学療法を受けているかどうか、放射線療法が外科手術の前または後に投与されるかどうか、および外科手術の成功の程度が挙げられる。

30

【0601】

合計放射活性用量を、いくつかの重要な理由から、分割することができる、すなわち、1または複数の処置として時間的に広げることができる。分割は、正常細胞が回復するための時間を与えるが、腫瘍細胞は一般的には、分割用量間の修復の効率がより低い。分割はまた、1回の処置中に細胞周期の相対的に放射線耐性期にあった腫瘍細胞を、次の分割用量が与えられる前に細胞の感受性期に循環させる。同様に、慢性的または急性的に低酸素状態にあり、したがって、より放射線耐性にあった腫瘍細胞は、分割の間で再酸化し、腫瘍細胞殺傷を改善し得る。

【0602】

異なるがんは放射線療法に示差的に応答することが一般に公知である。がんの放射線に対する応答は、その放射線感受性によって記載される。放射線感受性が高いがん細胞は、中用量の放射線によって迅速に殺傷される。これらのものとしては、白血病、多くはリンパ腫、および胚細胞腫瘍が挙げられる。

40

【0603】

ある程度、検査測定値である特定の腫瘍の放射線感受性を、実際の臨床業務における内部送達される放射活性用量によるがんの「治癒可能性」から区別することが重要である。例えば、白血病は、体内に散在するため、一般的には放射線療法で治癒可能ではない。リンパ腫は、身体の一部の領域に局在化する場合、放射線で治癒可能であり得る。同様に、多くの一般的な中程度に放射線応答性の腫瘍は、それらが初期段階にある場合、治癒用量の放射活性を用いて処置することができる。これは、例えば、非黒色腫皮膚がん、頭頸部

50

がん、非小細胞肺癌、子宮頸がん、肛門がん、前立腺がんには当てはまる。

【0604】

放射線療法に対する腫瘍の応答は、そのサイズとも関連する。複雑な理由から、非常に大きな腫瘍は、小さい腫瘍または顕微鏡的疾患よりも放射線に対する応答性が低い。様々な戦略が、この効果を克服するために使用される。最も一般的な技術は、放射線療法前の外科的切除である。これは、広い局部切除または乳腺切除を用いた乳がんの処置、次いで、アジュバント放射線療法において最も一般的に見られる。別の方法は、放射性核種療法の前にネオアジュバント化学療法を用いて腫瘍を縮小させることである。第3の技術は、放射線療法の経過中にある特定の薬物を与えることによってがんの放射線感受性を増強することである。放射線増感薬の例としては、限定されるものではないが、シスプラチン、ニモラゾール、およびセツキシマブが挙げられる。

10

【0605】

術中放射線療法は、がんの外科的除去の直後に送達される特殊な型の放射線療法である。この方法は、乳がん（標的術中放射線療法）、脳腫瘍および直腸がんにおいて用いられてきた。

【0606】

放射性核種療法は、それ自体、無痛である。多くの低用量緩和処置は、効果が最小限であるか、または効果がない。より高用量の処置は、処置中に（急性副作用）、処置後、数ヶ月もしくは数年以内に（長期副作用）、または最処置の後に（累積副作用）、変化する副作用を引き起こし得る。副作用の性質、重症度、および持続性は、放射線を受ける臓器、処置自体（放射性核種の種類、用量、分割、同時的化学療法）、および患者に依存する。

20

【0607】

本発明の疾患の処置のための方法が、当業界でそのようなものとして公知であり、本発明のさらなる実施形態を構成する限りにおいて、上記戦略のそれぞれおよびいずれかを実現することができることは、本発明の範囲内にある。

【0608】

また、本発明の化合物が、本明細書に開示される疾患の診断のために方法において使用されることも本発明の範囲内にある。そのような方法は、好ましくは、診断有効量の本発明の化合物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む。

30

【0609】

本発明によれば、イメージング法は、シンチグラフィ、単光子放出コンピュータ断層撮影（SPECT）およびポジトロン放出（PET）からなる群から選択される。

本発明の好ましい実施形態では、N4キレーターファミリーに由来する、より好ましくは、Tc放射性核種をキレート化するキレーターを含む本発明による化合物が、SPECTを使用する方法および手順における使用にとって特に好適である。その実施形態では、N4キレーターファミリーに由来するキレーターは、N4Acである。

【0610】

本発明の好ましい実施形態では、NODAGAキレーターを含む、より好ましくは、Ga放射性核種をキレート化する本発明による化合物が、PETを使用する方法および手順における使用にとって特に好適である。

40

【0611】

シンチグラフィは、放射性医薬品が、細胞、組織および/または臓器によって内在化され、好ましくは、in vivoで内在化され、前記内在化された放射性医薬品によって放出される放射線が、2次元画像を形成し、表示するための外部検出器（ガンマカメラ）によって捕捉される、核医学において使用される診断検査または方法の形態である。それとは対照的に、SPECTおよびPETは、3次元画像を形成し、表示する。このため、SPECTおよびPETは、シンチグラフィとは別の技術として分類されるが、それらもまた内部放射線を検出するためにガンマカメラを使用する。シンチグラフィは、外部放射線が体内を通過して画像を形成する診断的X線とは異なる。

50

## 【0612】

単光子放出断層撮影（SPECT）走査は、ガンマ線を使用する核イメージング技術の種類である。それらはガンマカメラを使用する従来の核医学2次元イメージングと非常に類似している。SPECT走査の前に、患者は、スキャナーによって検出することができる放射標識された化学放出ガンマ線を注入される。コンピュータが、ガンマカメラからの情報を収集し、これを2次元横断面に変換する。これらの横断面を加え合わせて復元し、臓器または組織の3次元画像を形成させることができる。SPECTは、単一に、および連続的に、放射標識された化学物質によって提供される放射性核種によって放出されたガンマ線の検出を含む。SPECT画像を獲得するために、ガンマカメラを、患者の周囲に回転させる。回転中の規定の点で、典型的には、3～6°毎に、投影画像を獲得する。多くの場合、最適な再構成を得るために、完全な360°の回転が使用される。それぞれの投影画像を得るためにかかる時間も変動的であるが、15～20秒が典型的である。これは、15～20分の合計走査時間を与える。多頭ガンマカメラがより速い。SPECT獲得は2次元ガンマカメライメージングと非常に類似するため、同じ放射性医薬品を使用することができる。

10

## 【0613】

ポジトロン放出断層撮影（PET）は、ヒト体内の細胞の生化学的状態または代謝活性を測定するための非侵襲的な診断イメージング技術である。PETは、体内の基本的生化学または機能の画像を生成するため、ユニークである。X線、CTスキャン、またはMRIなどの伝統的な診断技術は、身体の生体構造または構造の画像を生成する。これらの技術の前提は、疾患と関連する構造または生体構造における変化を見ることができるということである。生化学的プロセスは、疾患によっても変更され、生体構造における全体的変化の前に起こり得る。PETは、これらの初期の生化学的変化の一部を可視化することができるイメージング技術である。PETスキャナーは、画像を作成するために患者から放出される放射線に依拠する。それぞれの患者は、身体によって使用される天然物質を非常に似ているか、または受容体もしくは分子構造に特異的に結合する微量の放射性医薬品を与えられる。放射性同位体がポジトロン放出崩壊（ベータプラス崩壊としても知られる）を受けるにつれて、それは電子の反粒子対応物である陽電子を放出する。最大で数ミリメートル移動した後、陽電子は電子に遭遇し、対消滅し、反対方向に移動する、一对の対消滅（ガンマ）光子を生成する。これらのものは、それらが走査デバイス中のシンチレーション材料に到達する時に検出され、一斉の光を生じ、これが光電子増倍管またはシリコンアバランシェフォトダイオードによって検出される。この技術は、光子対の同時的または一致的検出に依存する。対として、すなわち、数ナノ秒以内に到着しない光子は、無視される。全ての一致は、画像処理ユニットに前送りされ、そこで最終画像データが画像再構成手順を使用して生産される。

20

30

## 【0614】

SPECT/CTおよびPET/CTは、SPECTおよびPETと、コンピュータ断層撮影（CT）との組合せである。これらのモダリティを組み合わせる重要な利益は、読者の信頼性および精度を改善することである。伝統的なPETおよびSPECTに関しては、異常領域から放出される限定数の光子は、その領域に解剖学的に局在化させるのが難しい非常に低レベルのバックグラウンドをもたらす。CTの追加は、解剖学的視点から異常領域の位置を決定し、これが疾患を表す可能性を分類するのを助ける。

40

## 【0615】

本発明の疾患の診断のための方法が、当業界でそのようなものとして公知であり、本発明のさらなる実施形態を構成する限りにおいて、上記戦略のそれぞれおよびいずれかを実現することができることは、本発明の範囲内にある。

## 【0616】

本発明の化合物は、患者を層別化する、すなわち、患者が所与の薬物にどのように応答するかに関する詳細な情報を提供する患者集団内のサブセットを作成するのに有用である。層別化は、新規療法に応答する可能性が最も高い集団のサブセットを同定することによ

50

って、陰性または中性の結果に由来する臨床試験を、陽性の結果を有するものに変換するための重要な成分であり得る。

【0617】

層別化は、患者の最適な管理を選択し、リスク評価、リスク防止および最適な処置の結果の達成に関してあり得る最良の結果を達成するための「生物学的」特徴を共有する患者群の同定を含む。

【0618】

本発明の化合物を、できるだけ速く特定の疾患（診断的使用である）、疾患を発症するリスク（罹患性/リスク的使用である）、無痛性対侵攻性を含む疾患の進展（予後診断的使用である）を評価するか、または検出するために使用することができ、それを使用して、所与の処置に対する応答および毒性を予測することができる（予測的使用である）。

【0619】  
また、本発明の化合物が診断治療的方法において使用されることも本発明の範囲内にある。診断治療の概念は、治療剤と、治療薬の臨床使用を増加させることができる対応する診断検査とを組み合わせることである。診断治療の概念は、ますます魅力的になってきており、所与の療法から利益を得る患者を同定し、したがって、不必要な処置を回避するように医師を助けることによって、薬物処置の効率を改善するための鍵と広く考えられる。

【0620】

診断治療の概念は、治療剤と、医師が所与の療法から最も利益を得る患者を同定するのを可能とする診断検査とを組み合わせることである。実施形態では、また、本明細書で好ましく使用されるように、本発明の化合物は、患者の診断、すなわち、原発腫瘍ならびに潜在的な局部および遠隔転移の同定および局在化のために使用される。さらに、腫瘍体積を、特に、SPECTまたはPETなどの3次元診断モダリティを使用して決定することができる。FAP陽性腫瘍塊を有し、したがって、所与の療法から利益を得る患者だけが、特定の療法のために選択され、したがって、不必要な処置が回避される。好ましくは、そのような療法は、本発明の化合物を使用するFAP標的療法である。1つの特定の実施形態では、化学的に同一の腫瘍標的診断、好ましくは、シンチグラフィー、PETまたはSPECTのためのイメージング診断および放射性治療が適用される。そのような化合物は、放射性核種においてのみ異なり、したがって、通常、同一の薬物動態プロファイルでなくても、非常に類似している。これを、キレーターおよび診断用または治療用放射性金属を使用して実現することができる。あるいは、これを、放射標識化のための前駆体および診断用または治療用放射性核種を用いた放射標識化を使用して実現することができる。一実施形態では、診断イメージングは、好ましくは、診断用放射性核種の放射線の定量、当業者には公知であるその後の線量測定および脆弱な副作用臓器と比較した、腫瘍中の薬物濃度の予測によって使用される。かくして、患者のための真に個別化された薬物投与療法が達成される。

【0621】

実施形態では、また、本明細書で好ましく使用されるように、診断治療法は、診断的に検出可能な放射線（例えば、陽電子またはガンマ線）ならびに治療的に有効な放射線（例えば、電子またはアルファ粒子）を放出する放射性核種で標識された本発明の化合物などの、ただ1つの診断治療的に活性な化合物を用いて実現される。

【0622】

本発明はまた、対象においてFAPを発現する疾患組織を術中に同定/開示する方法も企図する。そのような方法は、本発明の化合物を使用し、それによって、そのような本発明の化合物は、好ましくは、エフェクターとして診断的に活性な薬剤を含む。

【0623】

本発明のさらなる実施形態によれば、本発明の化合物は、特に、放射性核種と複合体化（complexed）した場合、多くの単離された固形がんの処置の第1の方法としての外科手術、小線源療法の状態にある密閉された内部光源または外部光源を使用してがんの症状を治癒または改善する試みにおけるイオン化放射線の使用を含む放射線療法、アルキル化

10

20

30

40

50

剤、代謝拮抗剤、アントラサイクリン、植物アルカロイド、トポイソメラーゼ阻害剤、および他の抗腫瘍剤などの化学療法、腫瘍細胞を直接攻撃することなく、これらの細胞の挙動をモジュレートするホルモン処置、モノクローナル抗体およびチロシンキナーゼ阻害剤を含む、ある特定の型のがんにおける分子異常を直接標的とする標的薬剤、血管新生阻害剤、免疫療法、がんワクチン接種、患者の生活の質を改善するための身体的、感情的、精神的、および心理社会的苦難を軽減するための活動を含む緩和ケア、ならびに医療制度、実務、および従来薬の一部ではない製品の多様な群を含む代替処置を含む、他のいずれかの腫瘍処置に対する付属物またはアジュバントとして用いることができる。

#### 【0624】

本発明の方法の実施形態では、対象は、患者である。実施形態では、患者は、疾患に罹患していると診断された、疾患に罹患していることが疑われる、または疾患に罹患するか、もしくは疾患を発症するリスクがある対象であり、それによって、疾患は、本明細書に記載される疾患、好ましくは、FAPを含む疾患である。 10

#### 【0625】

放射性核種が使用され、より具体的には、本発明の化合物に結合されるか、またはその一部である、それぞれ、処置および診断のための方法の実施において用いられる投与量は、例えば、処置しようとする特定の状態、例えば、腫瘍型の既知の放射線感受性、腫瘍の体積および望ましい療法に応じて変化するであろう。一般的には、用量は、それぞれの臓器への放射活性分布および観察される標的取込みに基づいて算出される。放出複合体を、診断イメージングのために1回または複数回投与してもよい。動物においては、指示される用量範囲は、例えば、 $1 \sim 200 \text{ MBq}$ の $^{111}\text{In}$ または $^{89}\text{Zr}$ と複合体化した、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 5 \text{ mg}/\text{kg}$ の本発明の化合物であってもよい。本発明の化合物の放出複合体を、いくつかの時点で、例えば、1～3週間またはそれより長い期間にわたって投与することができる。動物においては、指示される投与量範囲は、例えば、 $1 \sim 200 \text{ MBq}$ の $^{90}\text{Y}$ または $^{177}\text{Lu}$ と複合体化した、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 5 \text{ mg}/\text{kg}$ の本発明の化合物であってもよい。より大きい動物、例えば、ヒトにおいては、指示される投与量範囲は、例えば、 $10 \sim 400 \text{ MBq}$ の $^{111}\text{In}$ または $^{89}\text{Zr}$ と複合体化した、 $0.1 \sim 100 \mu\text{g}/\text{kg}$ の本発明の化合物である。より大きい動物、例えば、ヒトにおいては、指示される投与量範囲は、例えば、 $10 \sim 5000 \text{ MBq}$ の $^{90}\text{Y}$ または $^{177}\text{Lu}$ と複合体化した、 $0.1 \sim 100 \mu\text{g}/\text{kg}$ の本発明の化合物である。 20 30

#### 【0626】

さらなる態様では、本発明は、特に、本発明の化合物を含む組成物および医薬組成物に関する。

本発明の医薬組成物は、少なくとも1つの本発明の化合物と、必要に応じて、1つまたは複数の担体物質、賦形剤および/またはアジュバントを含む。医薬組成物は、例えば、水、例えば、中性緩衝食塩水もしくはリン酸緩衝食塩水などの緩衝剤、エタノール、鉱物油、植物油、ジメチルスルホキシド、例えば、グルコース、マンノース、スクロースもしくはデキストランなどの炭水化物、マンニトール、タンパク質、アジュバント、ポリペプチドもしくはグリシンなどのアミノ酸、抗酸化剤、EDTAもしくはグルタチオンなどのキレート剤および/または保存剤をさらに含んでもよい。さらに、必須ではないが、1つまたは複数の他の活性成分を、本発明の医薬組成物中に含有させてもよい。 40

#### 【0627】

本発明の医薬組成物を、例えば、経皮または眼、経口、頬、経鼻、経膈、直腸または非経口投与などの局所投与を含む、任意の適切な投与経路のために製剤化することができる。本明細書で使用される場合の用語「非経口」は、皮下、皮内、例えば、静脈内などの血管内、筋肉内、髄腔内および腹腔内注射、ならびに任意の同様の注射または輸注技術を含む。好ましい投与経路は、静脈内投与である。

#### 【0628】

本発明の実施形態では、放射性核種を含む本発明の化合物は、任意の従来経路によって、特に、静脈内的に、例えば、注射可能な溶液または懸濁液の形態で投与される。また 50



、本発明の化合物を、有利には、輸注、例えば、30～60minの輸注によって投与してもよい。

【0629】

腫瘍の部位に応じて、本発明の化合物を、例えば、カテーテルを用いて、できるだけ腫瘍部位の近くで投与することができる。そのような投与を、腫瘍組織中に、または周囲組織中に、または求心性血管中に直接的に実行することができる。本発明の化合物を、用量、好ましくは、分割用量中で反復的に投与することもできる。

【0630】

本発明の好ましい実施形態によれば、本発明の医薬組成物は、安定剤、例えば、本発明の化合物の自己放射線分解を阻害する、フリーラジカルスカベンジャーを含む。好適な安定剤としては、例えば、血清アルブミン、アスコルビン酸、レチノール、ゲンチシン酸もしくはその誘導体、または好ましくは、電解質およびグルコースを含まない、例えば、非経口タンパク質供給のために使用されるアミノ酸輸注溶液、例えば、Proteinsteril (登録商標) KENephroなどの商業的に利用可能なアミノ酸輸液が挙げられる。アスコルビン酸およびゲンチシン酸が好ましい。

10

【0631】

本発明の医薬組成物は、さらなる添加剤、例えば、pHを7.2～7.4に調整するための薬剤、例えば、酢酸ナトリウムもしくはアンモニウムまたは $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ を含んでもよい。好ましくは、安定剤は、本発明の非放射活性化合物に添加され、放射性核種の導入、例えば、放射性核種との複合体化は、安定剤の存在下、室温で、または好ましくは、40～120の温度で実施される。複合体化は、空気を含まない条件下で、例えば、 $\text{N}_2$ またはAr下で都合良く実施することができる。さらなる安定剤を、複合体化後に組成物に添加してもよい。

20

【0632】

特に、エフェクターが放射性核種である場合、本発明の化合物の排出は、本質的には、腎臓を介して起こる。放射活性蓄積からの腎臓のさらなる保護を、特に、エフェクターが放射性核種である場合、本発明の化合物の注射の前またはそれと同時に、リシンもしくはアルギニンまたは高含量のリシンおよび/もしくはアルギニンを有するアミノ酸溶液、例えば、Synthamin (登録商標) - 14もしくは-10などの商業的に利用可能なアミノ酸溶液の投与によって達成することができる。腎臓の保護を、アミノ酸輸注の代わりに、またはそれに加えて、例えば、ゲロフシンなどの血漿増量剤の投与によって達成することもできる。腎臓の保護を、排尿の速度を上昇させる強制利尿の手段を提供する利尿剤の投与によって達成することもできる。そのような利尿剤としては、高シーリンググループ利尿剤、チアジド、カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤、カリウム保持性利尿剤、カルシウム保持性利尿剤、浸透圧利尿剤および低シーリング利尿剤が挙げられる。本発明の医薬組成物は、本発明の化合物とは別に、腎臓保護、好ましくは本発明の化合物が投与される対象の腎臓保護を意図されるか、またはそれにとって好適な少なくとも1つのこれらのさらなる化合物を含有してもよい。

30

【0633】

本発明の化合物が様々な方法における使用のために本明細書に開示されることが当業者によって理解されるであろう。本発明の組成物および本発明の医薬組成物を、前記の様々な方法において同等に使用することができることが当業者によってさらに理解されるであろう。また、本発明の組成物および医薬組成物が様々な方法における使用のために本明細書に開示されることも当業者によって理解されるであろう。本発明の化合物を前記の様々な方法において同等に使用することができることが当業者によって同様に理解されるであろう。

40

【0634】

本発明の組成物および本発明の医薬組成物が、本発明の化合物に加えて1つまたは複数のさらなる化合物を含有することが当業者によって認識されるであろう。そのような1つまたは複数のさらなる化合物が、本発明の組成物および/または本発明の医薬組成物の一

50

部であるとして本明細書に開示される程度で、そのような1つまたは複数のさらなる化合物を、本発明の化合物とは別々に、曝露される対象または本発明の方法の対象に投与することができることが理解されるであろう。1つまたは複数のさらなる化合物のそのような投与を、本発明の化合物の投与の前に、それと同時に、またはその後実施することができる。また、本発明の方法において、本発明の化合物とは別に、1つまたは複数のさらなる化合物を対象に投与してもよいことが当業者によって認識されるであろう。1つまたは複数のさらなる化合物のそのような投与を、本発明の化合物の投与の前に、それと同時に、またはその後実施することができる。そのような1つまたは複数のさらなる化合物が、本発明の方法の一部として投与されると本明細書に開示される程度で、そのような1つまたは複数のさらなる化合物が、本発明の化合物および/または本発明の医薬組成物の一部であることが理解されるであろう。本発明の化合物および1つまたは複数のさらなる化合物を同じか、または異なる製剤中に含有させることができることは、本発明の範囲内にある。また、本発明の化合物および1つまたは複数のさらなる化合物は同じ製剤中に含有されないが、本発明の化合物を含む第1の製剤と、1つまたは複数のさらなる化合物を含む第2の製剤とを含有する同じパッケージ中に含有され、それによって、製剤の型が同じか、または異なってもよいことも本発明の範囲内にある。

10

**【0635】**

1より多い型の本発明の化合物が、本発明の組成物および/または本発明の医薬組成物中に含有されることは本発明の範囲内にある。また、1より多い型の本発明の化合物が、本発明の方法において使用される、好ましくは、投与されることも本発明の範囲内にある。

20

**【0636】**

本発明の組成物および本発明の医薬組成物を従来の様式で製造することができることが認識されるであろう。

放射性医薬品は、放射性崩壊の結果として、時間と共に減少する含量の放射活性を有する。放射性核種の物理的半減期は、放射性医薬品診断にとって短いことが多い。これらの場合、最終調製は、患者への投与の直前に行われなければならない。これは、特に、断層撮影のためのポジトロン放出放射性医薬品（PET放射性医薬品）についての場合である。それは、放射性核種生成装置、放射性前駆体およびキットなどの半製品の使用をもたらすことが多い。

30

**【0637】**

好ましくは、本発明のキットは、本発明の1つまたは1つより多い化合物とは別に、典型的には、以下：使用のための使用説明書、最終調製物および/または品質対照、1つまたは複数の必要に応じた賦形剤、標識化手順のための1つまたは複数の必要に応じた試薬、必要に応じて、遮蔽容器を含む、または含まない1つまたは複数の放射性核種、および必要に応じて、デバイスが、標識付けデバイス、精製デバイス、分析デバイス、取り扱いデバイス、放射線保護デバイスまたは投与デバイスを含む群から選択される、1つまたは複数のデバイスのうちの少なくとも1つを含む。

**【0638】**

放射性医薬品容器の一般的な取り扱いおよび輸送のための「銑鉄」として知られる遮蔽容器は、ボトル、バイアル、シリンジなどの放射性医薬品容器を保持するための様々な構成の形式がある。1つの形態は、保持された放射性医薬品溶液へのアクセスを可能にする取り外し可能なカバーを含むことが多い。銑鉄カバーが適所にある場合、放射線曝露は許容可能である。

40

**【0639】**

標識付けデバイスは、開いた反応器、閉じた反応器、マイクロ流体システム、ナノ反応器、カートリッジ、圧力容器、バイアル、温度制御可能な反応器、混合または振とう反応器およびそれらの組合せの群から選択される。

**【0640】**

精製デバイスは、好ましくは、イオン交換クロマトグラフィーカラムまたはデバイス、

50

サイズ排除クロマトグラフィーカラムまたはデバイス、親和性クロマトグラフィーカラムまたはデバイス、ガスまたは液体クロマトグラフィーカラムまたはデバイス、固相抽出カラムまたはデバイス、濾過デバイス、遠心分離バイアルカラムまたはデバイスの群から選択される。

【0641】

分析デバイスは、好ましくは、同一性、放射化学純度、放射性核種純度、放射活性の含量および放射標識化合物の特異的放射活性を決定するための検査デバイスの群から選択される。

【0642】

取り扱いデバイスは、好ましくは、放射性医薬品を混合する、希釈する、分配する、標識する、注入する、および対象に投与するためのデバイスからなる群から選択される。 10

放射線保護デバイスは、治療用または診断用放射性核種を使用する場合に放射線から医師および他の個人を防御するために使用される。放射線保護デバイスは、好ましくは、アルミニウム、プラスチック、木材、鉛、鉄、鉛ガラス、水、ゴム、プラスチック、布からなる群から選択される放射線吸収材料の防御障壁を有するデバイス、放射線源からの十分な距離を確保するデバイス、放射性核種への曝露時間を減少させるデバイス、体内への放射性材料の吸入、摂取、または他の進入様式を制限するデバイスおよびこれらの手段の組合せを提供するデバイスからなる群から選択される。

【0643】

投与デバイスは、好ましくは、シリンジ、防護シリンジ、針、ポンプ、および輸注デバイスの群から選択される。シリンジ防護は、一般的には、シリンジの円筒状本体を収容し、鉛または取り扱う人がシリンジプランジャーおよびシリンジ内の液体容量を見ることが 20  
できる鉛ガラスウィンドウを含むタングステンから構成される、中空円筒構造である。

【0644】

これより、本発明を、下記の図面および実施例を参照してさらに説明し、これらから、さらなる特徴、実施形態、および利点を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【0645】

【図1】図1は、合成直後に分析した、100 mg/mL アスコルビン酸塩および5 mg/mL L-メチオニンを含む製剤緩衝剤中の<sup>177</sup>Lu-3BP-3407のラジオクロマトグラムを示す。 30

【図2】図2は、合成後6日で分析した、100 mg/mL アスコルビン酸塩および5 mg/mL L-メチオニンを含む製剤緩衝剤中の<sup>177</sup>Lu-3BP-3407のラジオクロマトグラムを示す。

【図3】図3は、合成直後に分析した、100 mg/mL アスコルビン酸塩および5 mg/mL L-メチオニンを含む製剤緩衝剤中の<sup>177</sup>Lu-3BP-3554のラジオクロマトグラムを示す。

【図4】図4は、合成後6日で分析した、100 mg/mL アスコルビン酸塩および5 mg/mL L-メチオニンを含む製剤緩衝剤中の<sup>177</sup>Lu-3BP-3554のラジオクロマトグラムを示す。 40

【図5】図5は、マウスモデルへの注射後1時間、3時間、6時間、および24時間での<sup>111</sup>In-3BP-3105 (A) および<sup>111</sup>In-3BP-3168 (B) のSPECTイメージングにより決定した場合の、腎臓、肝臓、血液プール、およびHEK-FAP腫瘍における組織1グラム当たりの注射用量のパーセンテージ(%ID/g)の取り込みを示す。

【図6】図6は、マウスモデルへの注射後1時間、3時間、6時間、および24時間での<sup>111</sup>In-3BP-3320 (A) および<sup>111</sup>In-3BP-3321 (B) のSPECTイメージングにより決定した場合の、腎臓、肝臓、血液プール、およびHEK-FAP腫瘍における組織1グラム当たりの注射用量のパーセンテージ(%ID/g)の取り込みを示す。 50

【図 7】図 7 は、マウスモデルへの注射後 1 時間、3 時間、6 時間、および 24 時間での  $^{111}\text{In} - 3\text{BP} - 3275$  (A) および  $^{111}\text{In} - 3\text{BP} - 3397$  (B) の SPECT イメージングにより決定した場合の、腎臓、肝臓、血液プール、および HEK - FAP 腫瘍における組織 1 グラム当たりの注射用量のパーセンテージ (% ID / g) の取り込みを示す。

【図 8】図 8 は、マウスモデルへの注射後 1 時間、3 時間、6 時間、および 24 時間での  $^{111}\text{In} - 3\text{BP} - 3398$  (A) および  $^{111}\text{In} - 3\text{BP} - 3407$  (B) の SPECT イメージングにより決定した場合の、腎臓、肝臓、血液プール、および HEK - FAP 腫瘍における組織 1 グラム当たりの注射用量のパーセンテージ (% ID / g) の取り込みを示す。

10

【図 9】図 9 は、マウスモデルへの注射後 1 時間、3 時間、6 時間、および 24 時間での  $^{111}\text{In} - 3\text{BP} - 3554$  (A) および  $^{111}\text{In} - 3\text{BP} - 3652$  (B) の SPECT イメージングにより決定した場合の、腎臓、肝臓、血液プール、および HEK - FAP 腫瘍における組織 1 グラム当たりの注射用量のパーセンテージ (% ID / g) の取り込みを示す。

【図 10】図 10 は、マウスモデルへの注射後 1 時間、3 時間、6 時間、および 24 時間での  $^{111}\text{In} - 3\text{BP} - 3654$  (A) および  $^{111}\text{In} - 3\text{BP} - 3656$  (B) の SPECT イメージングにより決定した場合の、腎臓、肝臓、血液プール、および HEK - FAP 腫瘍における組織 1 グラム当たりの注射用量のパーセンテージ (% ID / g) の取り込みを示す。

20

【図 11】図 11 は、マウスモデルへの注射後 1 時間、3 時間、6 時間、および 24 時間での  $^{111}\text{In} - 3\text{BP} - 3659$  (A) および  $^{111}\text{In} - 3\text{BP} - 3678$  (B) の SPECT イメージングにより決定した場合の、腎臓、肝臓、血液プール、および HEK - FAP 腫瘍における組織 1 グラム当たりの注射用量のパーセンテージ (% ID / g) の取り込みを示す。

【図 12】図 12 は、マウスモデルへの注射後 1 時間、3 時間、6 時間、および 24 時間での  $^{111}\text{In} - 3\text{BP} - 3692$  (A) および  $^{111}\text{In} - 3\text{BP} - 3767$  (B) の SPECT イメージングにより決定した場合の、腎臓、肝臓、血液プール、および HEK - FAP 腫瘍における組織 1 グラム当たりの注射用量のパーセンテージ (% ID / g) の取り込みを示す。

30

【図 13】図 13 は、HEK - FAP 腫瘍を有するマウスへの注射後 1 時間、3 時間、6 時間、24 時間、および 48 時間での  $^{111}\text{In} - 3\text{BP} - 3554$  の SPECT イメージを示す。

【図 14】図 14 は、HEK - FAP 腫瘍を有するマウスへの注射後 1 時間、3 時間、6 時間、24 時間、および 48 時間での  $^{111}\text{In} - 3\text{BP} - 3767$  の SPECT イメージを示す。

【図 15】図 15 A は、ビヒクル、冷化合物  $^{nat}\text{Lu} - 3\text{BP} - 3554$ 、30 MBq (低用量)  $^{177}\text{Lu} - 3\text{BP} - 3554$ 、および 60 MBq (高用量)  $^{177}\text{Lu} - 3\text{BP} - 3554$  で処置した、HEK FAP 腫瘍を有するマウスにおける経時的な腫瘍成長を示す。図 15 B は、ビヒクル、冷化合物  $^{nat}\text{Lu} - 3\text{BP} - 3554$ 、30 MBq (低用量)  $^{177}\text{Lu} - 3\text{BP} - 3554$ 、および 60 MBq (高用量)  $^{177}\text{Lu} - 3\text{BP} - 3554$  で処置した、HEK - FAP 腫瘍を有するマウスにおける経時的な体重変化のパーセントを示す。

40

【図 16】図 16 A は、HEK - FAP 腫瘍を有するマウスにおける、60 MBq  $^{177}\text{Lu} - 3\text{BP} - 3554$  の体内分布の経時的な SPECT / CT イメージの代表を示す。図 16 B は、HEK - FAP 腫瘍を有するマウスにおける、30 MBq  $^{177}\text{Lu} - 3\text{BP} - 3554$  の体内分布の経時的な SPECT / CT イメージの代表を示す。

【図 17】図 17 A は、 $^{111}\text{In} - 3\text{BP} - 3554$  投与後 3 時間での 4 種の異なる肉腫 PDX モデルの代表的な SPECT / CT イメージを示す。図 17 B は、注射後 3 時間での 4 種の異なる肉腫 PDX モデルにおける  $^{111}\text{In} - 3\text{BP} - 3554$  の % ID / g

50

取り込みを示す。

【図18】図18Aは、ビヒクル、冷化合物 $^{nat}Lu-3BP-3554$ 、 $30MBq$  $^{177}Lu-3BP-3554$ 、または $60MBq$  $^{177}Lu-3BP-3554$ で処置した、*Sarc4809* PDX腫瘍を有するマウスにおける経時的な腫瘍成長を示す。図18Bは、ビヒクル、冷化合物 $^{nat}Lu-3BP-3554$ 、 $30MBq$  $^{177}Lu-3BP-3554$ 、または $60MBq$  $^{177}Lu-3BP-3554$ で処置した、肉腫*Sarc4809* PDX腫瘍を有するマウスにおける経時的な体重変化を示す。

【図19】図19は、ヒト線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)(配列番号1)、ヒトジペプチジルペプチダーゼ4(DPP4)(配列番号2)、およびヒトプロリルエンドペプチダーゼ(PREP)(配列番号3)のアミノ酸配列を示す。

【図20】図20は、マウスモデルへの注射後1時間、3時間、6時間、および24時間での $^{111}In-3BP-3940$ のSPECTイメージングにより決定した場合の、腎臓、肝臓、血液プール、およびHEK-FAP腫瘍における組織1グラム当たりの注射量のパーセンテージ(%ID/g)の取り込みを示す。

【図21】図21は、HEK-FAP腫瘍を有するマウスへの注射後1時間、3時間、6時間、24時間、および48時間での $^{111}In-3BP-3940$ のSPECTイメージを示す。

【図22】図22は、HEK-FAP腫瘍を有するマウスにおける注射後1時間、3時間、および6時間での $^{99m}Tc-3BP-4219$ の体内分布の代表的なSPECT/CTイメージを示す。

【図23】図23は、HEK-FAP腫瘍を有するマウスにおける注射後1時間、3時間、および6時間での $^{99m}Tc-3BP-4221$ の体内分布の代表的なSPECT/CTイメージを示す。

【図24】図24は、HEK-FAP腫瘍を有するマウスにおける注射後1時間、3時間、および6時間での $^{99m}Tc-3BP-4541$ の体内分布の代表的なSPECT/CTイメージを示す。

【図25】図25は、HEK-FAP腫瘍を有するマウスにおける注射後1時間、3時間、および6時間での $^{99m}Tc-3BP-4961$ の体内分布の代表的なSPECT/CTイメージを示す。

【図26】図26は、HEK-FAP腫瘍を有するマウスにおける注射後0.25時間、1時間、および3時間での $^{68}Ga-3BP-4768$ の体内分布の代表的なPET/CTイメージを示す。

【図27】図27は、HEK-FAP腫瘍を有するマウスにおける注射後0.25時間、1時間、および3時間での $^{68}Ga-3BP-5201$ の体内分布の代表的なPET/CTイメージを示す。

【図28】図28は、HEK-FAP腫瘍を有するマウスにおける注射後1時間、3時間、および6時間、24時間、および48時間での $^{111}In-3BP-4560$ の体内分布の代表的なSPECT/CTイメージを示す。

#### 【0646】

下記の実施例では、本開示の主題の代表的な実施形態を当業者が実行するためのガイドンスを提供するために含まれている。本開示および当技術分野のスキルの一般的なレベルを考慮して、下記の実施例は、例示的であることのみが意図されていること、ならびに本開示の主題の範囲から逸脱することなく多数の変化、改変、および変更を採用し得ることを、当業者は理解し得る。下記の合成の説明および具体例は、説明の目的が意図されたのみであり、他の方法により本開示の化合物を製造することをいかなる方法でも限定すると解釈されてはならない。

#### 【実施例】

#### 【0647】

本出願および特に下記の実施例で使用される略語は、下記の通りである：

4PLは、4パラメーターロジスティック曲線フィッティングを意味する。

10

20

30

40

50

は、オングストロームを意味する。

## 【0648】

ACNは、アセトニトリルを意味する。

Ahxは、6 - アミノヘキサ酸を意味する。

AMCは、7 - アミノ - 4 - メチルクマリンを意味する。

## 【0649】

amuは、原子質量単位を意味する。

aq. は、水性を意味する。

AUC<sub>inf</sub>は、無限に外挿された曲線下の面積を意味する。

## 【0650】

BPSは血液プール代用物を意味する。

BSAは、ウシ血清アルブミンを意味する。

C<sub>0</sub>は、化合物の最初の濃度を意味する。

## 【0651】

CAFは、がん関連線維芽細胞を意味する。

CLは、クリアランスを意味する。

CMは、ChemMatrix (商標) を意味する。

## 【0652】

CTは、コンピュータ断層撮影を意味する。

Cy5は、シアニン - 5 を意味する。

DADは、ダイオードアレイ検出器を意味する。

## 【0653】

DCMは、ジクロロメタンを意味する。

Ddeは、N - ( 1 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソシクロヘキシリデン ) エチル ) を意味する。

## 【0654】

DEGは、ジエチレングリコールジメタクリレートを意味する。

DICは、N , N' - ジイソプロピルカルボジイミドを意味する。

DICOMは、薬におけるデジタルイメージングおよびコミュニケーションを意味する。

## 【0655】

DIPEAは、ジイソプロピルエチルアミンを意味する。

DMFは、N , N - ジメチルホルムアミドを意味する。

DMSOは、ジメチルスルホキシドを意味する。

## 【0656】

DOTAは、1 , 4 , 7 , 10 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 , 10 - 四酢酸を意味する。

DOTA ( tBu )<sub>3</sub> - OHは、トリ - tert - ブチル - 1 , 4 , 7 , 10 - テトラアザシクロ - ドデカン - 1 , 4 , 7 , 10 - テトラアセテートを意味する。

## 【0657】

DPPは、ジペプチジルペプチダーゼを意味する。

ECは、電子捕捉を意味する。

EC<sub>50</sub>は、半分最大興奮濃度を意味する。

## 【0658】

ECACCは、欧州認証細胞培養株保存機関 ( European Collection of Authenticated Cell Cultures ) を意味する。

EDCは、1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミドを意味する。

## 【0659】

EMEMは、イーグル最小必須培地を意味する。

10

20

30

40

50

- e q または e q . は、当量を意味する。  
 E S I は、エレクトロスプレーイオン化を意味する。
- 【0660】  
 E t <sub>2</sub> O は、ジエチルエーテルを意味する。  
 E t O A c は、エチルアセテートを意味する。  
 F A C S は、蛍光活性化細胞選別を意味する。
- 【0661】  
 F A P は、線維芽細胞活性化タンパク質を意味する。  
 F b は、バックグラウンド蛍光強度を意味する。  
 F B S は、ウシ胎仔血清を意味する。 10
- 【0662】  
 F G F 2 1 は、線維芽細胞増殖因子 2 1 を意味する。  
 F I T C は、5 ( 6 ) - フルオレセインイソチオシアネートを意味する。  
 F m o c は、9 - フルオレニルメトキシカルボニルを意味する。
- 【0663】  
 F R E T は、蛍光共鳴エネルギー移動を意味する。  
 F t は、蛍光強度を意味する。  
 G a b は、ガンマ - アミノ酪酸を意味する。
- 【0664】  
 G A B A は、ガンマ - アミノ酪酸を意味する。 20  
 h は、時間を意味する。  
 H A T U は、O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを意味する。
- 【0665】  
 H B S T は、S P R ランニング緩衝剤を意味する。  
 H E K - F A P は、ヒト F A P を発現するヒト胚腎臓 2 9 3 細胞を意味する。  
 H E P E S は、4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸を意味する。
- 【0666】  
 H F I P は、ヘキサフルオロ - 2 - イソパノールを意味する。 30  
 H O A c は、酢酸を意味する。  
 H O A t は、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾールを意味する。
- 【0667】  
 H P L C は、高速液体クロマトグラフィーを意味する。  
 H P L C / M S は、高速液体クロマトグラフィー / 質量分析を意味する。  
 I C <sub>50</sub> は、半分最大阻害濃度を意味する。
- 【0668】  
 I D / g は、1 グラム当たりの注射された用量を意味する。  
 I S は、核異性体転移を意味する。  
 i T L C - S G は、インスタント薄層クロマトグラフィー - シリカゲルを意味する。 40
- 【0669】  
 K 2 E D T A は、エチレンジアミン四酢酸二カリウムを意味する。  
 K <sub>D</sub> は、解離定数を意味する。  
 k D a は、1 0 0 0 ダルトンを意味する。
- 【0670】  
 K <sub>i</sub> は、阻害定数を意味する。  
 k <sub>o f f</sub> は、解離速度を意味する。  
 k <sub>o n</sub> は、会合速度を意味する。
- 【0671】  
 L C / T O F - M S は、液体クロマトグラフィー / 飛行時間 / 質量分析を意味する。 50

LC - MS は、質量分析を伴う高速液体クロマトグラフィーを意味する。

LDH は、乳酸デヒドロゲナーゼを意味する。

【0672】

Leu は、ロイシンを意味する。

LiOH は、水酸化リチウムを意味する。

M は、モル濃度または 1 リットル当たりの mol を意味する。

【0673】

m/z は、電荷で除算された質量を意味する。

max. は、最大を意味する。

MeOH は、メタノールを意味する。

10

【0674】

MeV は、メガ電子ボルトを意味する。

min は、分を意味する。

MMP は、マトリックスメタロプロテイナーゼを意味する。

【0675】

MRM は、多重反応モニタリングを意味する。

MTBE は、メチル - tert - ブチルエーテルを意味する。

Mtt は、メチルトリチルを意味する。

【0676】

MTV は、平均腫瘍体積を意味する。

20

MW は、分子量を意味する。

n.d. は、未決定を意味する。

【0677】

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> は、硫酸ナトリウムを意味する。

NaCl は、塩化ナトリウムを意味する。

NaHCO<sub>3</sub> は、炭酸水素ナトリウムを意味する。

【0678】

NCA は、ノンコンパートメント解析を意味する。

NHS は、N - ヒドロキシスクシンイミドを意味する。

NMP は、1 - メチル - 2 - ピロリドン

30

【0679】

NOS は、特定不能を意味する。

Oic は、L - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸を意味する。

p.a. は、分析目的用 (品質グレード) を意味する。

【0680】

p.i. は、注射後を意味する。

Pbf は、2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - スルホニルを意味する。

【0681】

PBS は、リン酸緩衝食塩水を意味する。

40

PDX は、患者由来異種移植片を意味する。

PET は、ポジトロン放射断層撮影を意味する。

【0682】

pIC<sub>50</sub> は、モル濃度に変換された場合の IC<sub>50</sub> 値の負の対数を意味する。

POP は、プロリルオリゴペプチダーゼを意味する。

ppm は、100 万分の 1 を意味する。

【0683】

PREP は、プロリルエンドペプチダーゼを意味する。

prep. は、分取を意味する。

PS は、ポリスチレンを意味する。

50



## 【0684】

Q - T O F は、四重極飛行時間を意味する。

R e f は、参照を意味する。

R F U は、相対蛍光単位を意味する。

## 【0685】

R L B は、放射性リガンド結合アッセイを意味する。

R M C E は、リコンビナーゼ媒介カセット交換を意味する。

R P は、逆相を意味する。

## 【0686】

R<sub>t</sub> は、保持時間を意味する。

10

R T は、室温を意味する。

R U は、共鳴単位を意味する。

## 【0687】

S A R は、構造活性相関を意味する。

s a t . は、飽和を意味する。

S C I D は、重症複合免疫不全症を意味する。

## 【0688】

S C K は、シングルサイクルキネティクスを意味する。

s e c または s は、秒を意味する。

S F は、自発核分裂を意味する。

20

## 【0689】

S P E C T は、単一光子放出型コンピュータ断層撮影を意味する。

S P P S は、固相ペプチド合成を意味する。

t<sub>1/2</sub> は、終末期半減期を意味する。

## 【0690】

t B u は、t e r t . ブチルを意味する。

T F A は、トリフルオロアセテートまたはトリフルオロ酢酸を意味する。

T G は、T e n t a G e l を意味する。

## 【0691】

T G I は、腫瘍成長阻害を意味する。

30

T H F は、テトラヒドロフランを意味する。

T I P S は、トリイソプロピルシランを意味する。

## 【0692】

T L C は、薄層クロマトグラフィーを意味する。

T M E は、腫瘍微小環境を意味する。

t<sub>R</sub> は、保持時間を意味する。

## 【0693】

U H P L C は、超高速液体クロマトグラフィーを意味する。

U V は、紫外を意味する。

V<sub>ss</sub> は、定常状態での分布容積を意味する。

40

## 【0694】

V<sub>Z</sub> は、最終相での分布容積を意味する。

## 実施例 1

## 材料および方法

材料および方法、ならびに一般的な方法を、下記の実施例によりさらに説明する。

## 【0695】

## 溶媒：

溶媒を、さらに精製することなく指定の品質で使用した。アセトニトリル ( S u p e r G r a d i e n t 、 H P L C 、 V W R - 分析目的用 ; P r e p S o l v , M e r c k - 分取目的用 ) ; ジクロロメタン ( 合成、 R o t h ) ; 酢酸エチル ( 合成グレード、 R o t h

50

); N, N - ジメチルホルムアミド (ペプチド合成グレード、Biosolve); 1 - メチル - 2 - ピロリドン (ペプチドグレード、IRIS BioTech) 1, 4 - ジオキサソ (reinst, Roth); メタノール (p.a., Merck)。

【0696】

水: Milli-Q Plus、Millipore、脱塩済。

化学物質:

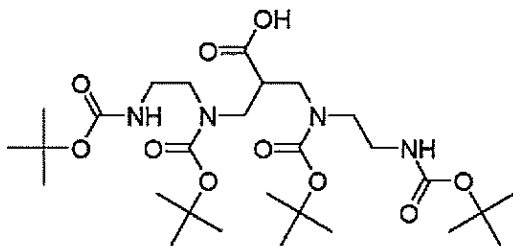
化学物質を、文献の手順に従って合成したか、または文献の手順と同様に合成したが、またはSigma-Aldrich-Merck (Deisenhofen, Germany)、Bachem (Bubendorf, Switzerland)、VWR (Darmstadt, Germany)、Novabiochem (Merck Group, Darmstadt, Germany)、Acros Organics (販売会社 Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Germany)、Iris Biotech (Marktredwitz, Germany)、Amatek Chemical (Jiangsu, China)、Roth (Karlsruhe, Deutschland)、Molecular Devices (Chicago, USA)、Biochrom (Berlin, Germany)、Peptech (Cambridge, MA, USA)、Synthetech (Albany, OR, USA)、Pharmacore (High Point, NC, USA)、PCAS Biomatrix Inc (Saint-Jean-sur-Richelieu, Quebec, Canada)、Alfa Aesar (Karlsruhe, Germany)、Tianjin Nankai Hecheng S&T Co., Ltd (Tianjin, China)、Chematech (Dijon, France)、および Anaspec (San Jose, CA, USA)、もしくは他の会社から購入し、さらに精製することなく指定の品質で使用した。

【0697】

Boc<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Ac-OHを、文献の手順 (Maেকে et al. Chem. Eur. J., 2010, 16, 7, 2115) に従って合成した。

【0698】

【化182】



【0699】

細胞:

HT29 (ECACCカタログ番号91072201) およびWI-38 (ECACCカタログ番号90020107) をECACCから購入し、ヒトFAPを発現するHEK293細胞 (Q12884) を、リコンビナーゼ媒介カセット交換 (RMCE) を使用してInSCREENeX GmbH (Braunschweig, Germany) により製造した。RMCEの手順は、Nehlsen他 (Nehlsen, et al., BMC Biotechnol, 2009, 9: 100) により説明されている。

HPLC / MS分析

HPLC / MS分析を、試料の溶液5 µlを注入し、全てのクロマトグラムに関して2段階勾配 (12分で5から65% B、続いて0.5分で65から90%、A: 水中の0.1% TFA、およびB: ACN中の0.1% TFA) を使用することにより実施した

。RPカラムは、Agilent (Type Poroshell 120、 $2.7\ \mu\text{m}$ 、EC-C18、 $50 \times 3.00\ \text{mm}$ 、流量 $0.8\ \text{ml}$ 、室温でHPLC)製であり；質量分析計：Agilent 6230 LC/TOF-MS、ESIイオン化。Mass Hunter Qualitative Analysis B.07.00 SP2を、ソフトウェアとして使用した。 $\lambda = 230\ \text{nm}$ でUV検出を行なった。保持時間( $R_t$ )は10進法で示され(例えば、 $1.9\ \text{分} = 1\ \text{分}54\ \text{秒}$ )、UV分光計での検出を指している。観察された化合物の質量の評価のために、「Find Compounds by Formula」機能を使用した。具体的には、個々の「化合物の中性質量(単位：ダルトン)」値と、対応する同位体分布パターンとを使用して、化合物の同一性を確認した。質量分析計の精度は、約 $\pm 5\ \text{ppm}$ であった。

10

**【0700】**

分取HPLC：

固定相として逆相カラム(Phenomenex製のKinetex  $5\ \mu\ \text{XB-C}18\ 100$ 、 $150 \times 30\ \text{mm}$ 、またはRLRP-S  $8\ \mu$ 、 $100$ 、 $150 \times 25\ \text{mm}$ )を使用して、分取HPLC分離を行なった。移動相として、水中の $0.1\%$  TFA(A)およびACN中の $0.1\%$  TFA(B)を使用し、これらを線形バイナリ勾配(linear binary gradient)で混合した。この勾配は「30分で10から40%」と説明されており、これは、 $10\%$  B(および対応する $90\%$  A)から $40\%$  B(および対応する $60\%$  A)の線形勾配を30分以内に実行したことを意味する。流速は、 $30 \sim 50\ \text{ml/分}$ の範囲内であった。本発明の化合物の精製のための典型的な勾配は、 $5 \sim 25\%$  Bで始まり、 $30 \sim 50\%$  Bで30分後に終了し、終了時と開始時との間のBのパーセンテージの差違は、少なくとも $10\%$ であった。一般に使用される勾配は、「30分で15から $40\%$  B」であった。

20

**【0701】**

自動化/半自動化固相合成の一般的な手順：

ペプチドおよびポリアミドの自動化固相を、 $50\ \mu\text{mol}$ および $100\ \mu\text{mol}$ のスケールで、Tetras Peptide Synthesizer (Advanced ChemTech)により実施した。手動の工程を、フリットを備えたプラスチック製シリンジ(材質PE、Roland Vetter Laborbedarf OHG, Ammerbuch, Germany)中で実施した。説明されているプロトコールでの試薬の量は、別途述べない限り、 $100\ \mu\text{mol}$ スケールに対応している。

30

**【0702】**

固相合成を、ポリスチレン(1,4-ジビニルベンゼン(PS)またはジ(エチレングリコール)ジメタクリレート(DEG)と架橋してる)樹脂、ChemMatrix(CM)樹脂、またはTentaGel(TG)樹脂で実施した。樹脂リンカーは、トリチル、wang、およびリンクアミドであった。

**【0703】**

樹脂充填：

トリチルリンカーの場合には、第1のビルディングブロックの結合(樹脂充填)を、下記のように実施した。樹脂(ポリスチレン(PS)トリチルクロリド、最初の充填量： $1.8\ \text{mmol/g}$ )を、30分にわたりDCM( $5\ \text{ml}$ )中で膨潤させ、続いてDCM( $3\ \text{ml}$ 、 $1\ \text{分}$ )で洗浄した。次いで、この樹脂を、1時間にわたり、対応するビルディングブロック( $0.5\ \text{mmol}$ 、 $5\ \text{eq.}$ )と、DCM( $4\ \text{ml}$ )中のDIPEA( $350\ \mu\text{l}$ 、 $3.5\ \text{mmol}$ 、 $35\ \text{eq.}$ )との混合物で処理した。その後、樹脂をメタノール( $5\ \text{ml}$ 、 $5\ \text{分}$ )およびDMF( $3\ \text{ml}$ 、 $2\ \text{回} \times 1\ \text{分}$ )で洗浄した。

40

**【0704】**

Wangリンカーの場合には、予め充填された樹脂(ポリスチレン(PS)およびTentaGel(TG))を用いた。

リンクアミドリンカーの場合には、第1の残留物の樹脂(CM、DEG)への結合を、下記で説明する鎖構築の場合と同一の手順により実施した。

50

## 【0705】

A l l o c / アリル脱保護 :

D M F 中での膨潤後、樹脂を D M F および D C M で洗浄した。攪拌した溶媒に窒素のストリームを通すことにより、D C M を脱酸素化した。酸素フリー溶媒を使用して、樹脂を 2 回 ( t r i c e ) 洗浄した。次いで、この樹脂に、酸素フリー D C M 中のバルビツール酸の 2 M 溶液 2 m l と、酸素フリー D C M 中のテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) の 2 5 μ M 溶液 1 m l とを添加した。この樹脂を 1 時間にわたり攪拌し、次いで、D C M 、 M e O H 、 D M F 、 D M F 中の 5 % D I P E A 、 D M F 中の 5 % ジチオカルバメート、D M F 、および D C M で洗浄した ( 各洗浄工程を、3 m l 、1 分で 3 回繰り返した ) 。

10

## 【0706】

F m o c 脱保護 :

D M F 中での膨潤後、樹脂を D M F で洗浄し、次いでピペリジン / D M F ( 1 : 4 、 3 m l 、 2 および 2 0 分 ) で処理し、続いて D M F ( 3 m l 、 5 回 × 1 分 ) で洗浄した。

## 【0707】

D d e 脱保護 :

D M F 中での膨潤後、樹脂を D M F で洗浄し、次いでヒドラジン水和物 / D M F ( 2 / 9 8 、 3 m l 、 2 回 × 1 0 分 ) で処理し、続いて D M F ( 3 m l 、 5 回 × 1 分 ) で洗浄した。

20

## 【0708】

M t t 脱保護 :

D C M 中での膨潤後、樹脂を D C M で洗浄し、次いで H F I P / D C M ( 7 / 3 、 4 ~ 6 m l 、 4 時間 ) で処理し、続いて D C M ( 3 m l 、 3 回 × 1 分 ) 、 D M F ( 3 m l 、 3 回 × 1 m l ) 、および D I P E A ( D M F 中に 0 . 9 M 、 3 m l 、 1 分 ) で洗浄した。

## 【0709】

試薬の溶液 :

ビルディングブロック ( D M F または N M P 中に 0 . 3 M ) 、 D I P E A ( D M F 中に 0 . 9 M ) 、 H A T U ( D M F 中に 0 . 4 M ) 、 無水酢酸 ( D M F 中に 0 . 7 5 M )

カップリング : ビルディングブロック / アミノ酸のカップリング ( 鎖構築 ) :

別途述べない限り、ビルディングブロックのカップリングを、下記のように実施した : 対応するビルディングブロック ( 1 . 7 m l 、 5 e q . ) の溶液、D I P E A 溶液 ( 1 . 1 5 m l 、 1 0 e q . ) 、および H A T U 溶液 ( 1 . 2 5 m l 、 5 e q . ) のその後の添加後、樹脂を 4 5 分にわたり振盪した。必要に応じて、この樹脂を D M F ( 3 m l 、 1 分 ) で洗浄し、このカップリング工程を繰り返した。

30

## 【0710】

末端アセチル化 :

D I P E A 溶液 ( 1 . 7 5 m l 、 1 6 e q . ) および無水酢酸溶液 ( 1 . 7 5 m l 、 1 3 e q . ) の添加後、樹脂を 1 0 分にわたり振盪した。その後、この樹脂を D M F ( 3 m l 、 6 回 × 1 分 ) で洗浄した。

## 【0711】

開裂方法 A : 高酸不安定性樹脂からの保護された断片の開裂 :

配列の構築の完了後、樹脂を最後に D C M ( 3 m l 、 4 回 × 1 分 ) で洗浄し、次いで真空中で乾燥させた。次いで、この樹脂を H F I P / D C M ( 7 / 1 、 4 m l 、 4 時間 ) で処理し、回収した溶液を蒸発乾固させた。残留物を、分取 H P L C で精製したか、またはさらに精製することなく使用した。

40

## 【0712】

開裂方法 B : 保護されていない断片の開裂 ( 完全な樹脂開裂 ) :

配列の構築の完了後、樹脂を最後に D C M ( 3 m l 、 4 回 × 1 分 ) で洗浄し、一晚真空中で乾燥させ、( 別途述べない限り ) 2 時間にわたり T F A 、 E D T 、水、および T I P S ( 9 4 / 2 . 5 / 2 . 5 / 1 ) で処理した。その後、この開裂溶液を、M T B E とシク

50

ロヘキサンとの冷混合物（1/1、開裂溶液の体積に対して10倍過剰）に注ぎ、5分にわたり4 で遠心分離し、沈殿物を回収して真空中で乾燥させた。残留物を、水/アセトニトリルから凍結乾燥させた後、精製またはさらなる改変を行なった。

【0713】

開裂方法C：溶液中でのペプチドの保護基の開裂

保護された/部分的に保護された化合物を、（別途述べない限り）2時間にわたり、THF、水、およびTIPS（95/2.5/2.5）に溶解させた。その後、この開裂溶液を、MTBEとシクロヘキサンとの冷混合物（1/1、開裂溶液の体積に対して10倍過剰）に注ぎ、5分にわたり4 で遠心分離し、沈殿物を回収して真空中で乾燥させた。残留物を、水/アセトニトリルから凍結乾燥させた後、精製またはさらなる改変を行なった。

10

【0714】

より適切なFmoc固相ペプチド合成方法は、“Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis” Editors W. Chan, P. White, Oxford University Press, USA, 2000で詳細に説明されている。化合物を、必要に応じてMestrelab Novaバージョン12 Mnova IUPAC Nameプラグイン（Mestrelab Research, S.L.）またはAutoNomバージョン2.2（Beilstein Informationssysteme Copyright（登録商標）1988-1998, Beilstein Institut fuer Literatur der Organischen Chemie licensed to Beilstein Chemiedaten and Software GmbH）を使用して命名した。

20

【0715】

化合物の調製：

本発明の化合物の調製の具体的な実施形態は、下記の実施例で提供される。別途指定されない限り、全ての出発材料および試薬は、標準的な商用グレードであり且つさらに精製することなく使用されるか、または通常の方法により、そのような材料から容易に調製される。有機合成の当業者は、本発明により包含される化合物を製造するために用いられる追加の工程を含む出発材料および反応条件を変更し得ることを、本開示を考慮して認識するだろう。

30

【0716】

本発明の化合物の一般的な合成経路の1つは、下記を含む：

1. 2個のチオール部分を有する線形ペプチド前駆体の固相ペプチド合成（SPPS）

【0717】

2. 下記による、この線形ペプチド前駆体のチオール部位特異的環化

- a. ビス（プロモメチル）ベンゼン誘導体

または

- b. トリス（プロモメチル）ベンゼン誘導体。

【0718】

3. トリス（プロモメチル）ベンゼン誘導体による環化の場合には、この環化反応で形成された中間体と、キレターの結合を可能にするリンカーとをさらに反応させた。

40

実施例2

Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Nmf-Arg-Asp-NH<sub>2</sub>(3BP-3188)の合成配列(Ac-Met-Cys-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys-Asp-His-Nmf-Arg-Asp-NH<sub>2</sub>)のペプチドを、Rinkアミド樹脂により、50μmolスケールで、「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」に従って構築した。「開裂方法B」の工程を実施した後、凍結乾燥させた粗ペプチド残留物を、炭酸水素アンモニウム溶液(50mM、pH=8.5)とアセトニトリルとの1:1混合物

50

60 ml に溶解させた。この混合物に、 $\alpha$ ,  $\beta$ -ジプロモ-m-キシレン 14.5 mg (55  $\mu$ mol、最初の樹脂充填量に対して1.1 eq) のアセトニトリル 0.5 ml 溶液を添加した。環化反応の完了時に TFA 50  $\mu$ l を添加し、凍結乾燥により溶媒を除去した。残留物を HPLC 精製 (30 分で 15 から 45 % B - KineteX) に供して、純粋な表題の化合物 8.61 mg (9.8 %) を得た。HPLC:  $R_t$  = 5.87 分、LC/TOF-MS: 正確な質量 1753.716 (計算値 1753.705)、 $C_{79}H_{107}N_{19}O_{21}S_3$  (MW = 1755.011)。

【0719】

#### 実施例 3

DOTA - Ttds - Leu - [Cys (3MeBn) - Pro - Pro - Thr - Glu - Phe - Cys] - Asp - His - Phe - Arg - Asp - NH<sub>2</sub> (3BP - 3172) の合成 10

配列 (DOTA - Ttds - Leu - Cys - Pro - Pro - Thr - Glu - Phe - Cys - Asp - His - Phe - Arg - Asp - NH<sub>2</sub>) のペプチドを、Rink アミド樹脂により、50  $\mu$ mol スケールで、「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」に従って構築した。「開裂方法 B」の工程を実施した後、凍結乾燥させた粗ペプチド残留物を、炭酸水素アンモニウム溶液 (50 mM、pH = 8.5) とアセトニトリルとの 1:1 混合物 60 ml に溶解させた。この混合物に、 $\alpha$ ,  $\beta$ -ジプロモ-m-キシレン 14.5 mg (55  $\mu$ mol、最初の樹脂充填量に対して1.1 eq) のアセトニトリル 0.5 ml 溶液を添加した。環化反応の完了時に TFA 50  $\mu$ l を添加し、凍結乾燥により溶媒を除去した。残留物を HPLC 精製 (30 分で 20 から 45 % B - KineteX) に供し、純粋な表題の化合物 35.46 mg (29.8 %) を得た。HPLC:  $R_t$  = 5.9 分、LC/TOF-MS: 正確な質量 2368.091 (計算値 2368.087)、 $C_{107}H_{157}N_{25}O_{32}S_2$  (MW = 2369.676)。

【0720】

#### 実施例 4

Hex - [Cys (3MeBn) - Pro - Pro - Thr - Glu - Phe - Cys] - Asp - His - Ppa - arg - Ttds - Lys (DOTA) - NH<sub>2</sub> (3BP - 3277) の合成 30

配列 (Hex - Cys - Pro - Pro - Thr - Glu - Phe - Cys - Asp - His - Ppa - arg - Ttds - Lys (Mtt) - NH<sub>2</sub>) のペプチドを、Rink アミド樹脂により、50  $\mu$ mol スケールで、「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」に従って構築した。次いで、「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」で説明されている「Mtt 脱保護」を実施して、このペプチド樹脂の C 末端リシン残基の  $\alpha$ -アミノ官能基を遊離させた。DOTA (tBu)<sub>3</sub>-OH (143.3 mg、250  $\mu$ mol、最初の樹脂充填量に対して 5 eq) を、DMF 中の HATU の 0.4 M 溶液 0.6 ml および DMF 中の DIPEA の 0.9 M 0.65 ml に溶解させた。この混合物を 1 分にわたり放置して予め活性化させた後、樹脂に添加した。1 時間後、DMF 中の DIC の 3.2 M 0.2 ml を添加し、さらに 1 時間にわたり樹脂を緩やかに攪拌し続けた。この樹脂を完全に洗浄し、「開裂方法 B」プロトコールに供した。凍結乾燥させた残留物 (線形の分枝ペプチド Hex - Cys - Pro - Pro - Thr - Glu - Phe - Cys - Asp - His - Ppa - arg - Ttds - Lys (DOTA) - NH<sub>2</sub>) を、炭酸水素アンモニウム溶液 (50 mM、pH = 8.5) とアセトニトリルとの 1:1 混合物 60 ml に溶解させた。この混合物に、 $\alpha$ ,  $\beta$ -ジプロモ-m-キシレン 14.5 mg (55  $\mu$ mol、最初の樹脂充填量に対して1.1 eq) のアセトニトリル 0.5 ml 溶液を添加した。環化反応の完了時に TFA 50  $\mu$ l を添加し、凍結乾燥により溶媒を除去した。残留物を HPLC 精製 (30 分で 15 から 40 % B - KineteX) に供して、純粋な表題の化合物 17.18 mg (14.5 %) を得た。HPLC:  $R_t$  = 5.8 分、LC/TOF-MS: 正確な質量 2367.150 (計算値 2367.139)、 $C_{108}H_{162}N_{26}O_{30}S_2$  (MW = 2368.735)。

50

## 【0721】

## 実施例5

N4Ac-Glu(AGLU)-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4246)の合成

配列(N4Ac-Glu(OAll)-Ttds-Nle-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-OH)のペプチドを、Fmoc-Cys(Trt)WANG Tentagel樹脂により、50 $\mu$ molスケールで、「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」に従って構築した。「Alloc/アリル脱保護」を実施して、アリルエステル保護基を除去した。3,4;5,6-ジ-O-イソプロピリデン-1-アミノ-1-デオキシ-D-グルシトール(J.Org.Chem.,2002,75,3685)(52.2mg、200 $\mu$ mol、4eq.)、Oxyma(28.4mg、200 $\mu$ mol、4eq.)、およびDIC(31 $\mu$ L、200 $\mu$ mol、4eq.)を、DMF(1.5mL)に溶解させ、この溶液を樹脂に添加し、この樹脂を90分にわたり攪拌した。この樹脂を洗浄し、アミノ-グルシトールビルディングブロックのカップリングをもう1回繰り返した。この樹脂を洗浄し、乾燥させ、最後に、2時間にわたりTFA、水、TIPS、および1,3-ジメトキシベンゾール(90/2.5/2.5/5、3mL)で処理して、この樹脂からの脱離および側鎖保護基の除去を行なった。水/アセトニトリルからの沈殿および凍結乾燥の後、粗線形ペプチドを、炭酸水素アンモニウム溶液(50mM、pH=8.5)とアセトニトリルとの1:1混合物60mLに溶解させた。この混合物に、1,3-ジプロモ-m-キシレン14.5mg(55 $\mu$ mol、最初の樹脂充填量に対して1.1eq)のアセトニトリル0.5mL溶液を添加した。環化反応の完了時にTFA50 $\mu$ Lを添加し、凍結乾燥により溶媒を除去した。残留物をHPLC精製(30分で15から40%B-Kinetex)に供して、純粋な表題の化合物8.97mg(10%)を得た。HPLC:R<sub>t</sub>=5.5分.LC/TOF-MS:正確な質量1789.901(計算値1789.899).C<sub>81</sub>H<sub>131</sub>N<sub>17</sub>O<sub>24</sub>S<sub>2</sub>(MW=1791.142)。

10

20

## 【0722】

## 実施例6

ペンチル-SO<sub>2</sub>-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH<sub>2</sub>(3BP-3692)の合成

配列(H-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-Asp-NH<sub>2</sub>)のペプチドを、Rinkアミド樹脂により、50 $\mu$ molスケールで、「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」に従って構築した。樹脂に結合したペプチドの、n-ペンチルスルホニルクロリド(42.7 $\mu$ L、300 $\mu$ mol、6eq)および2,4,6-コリジン(29.7 $\mu$ L、225 $\mu$ mol、4.5eq)の溶液による処理によって、N末端スルホンアミドを結合させた。一晚の攪拌の後、樹脂を完全に洗浄し、「開裂方法B」プロトコールに供した。凍結乾燥させた残留物(線形のペプチドペンチル-SO<sub>2</sub>-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-Asp-NH<sub>2</sub>)を、炭酸水素アンモニウム溶液(50mM、pH=8.5)とアセトニトリルとの1:1混合物60mLに溶解させた。この混合物に、1,3,5-トリス(プロモメチル)ベンゼン26.8mg(75 $\mu$ mol、最初の樹脂充填量に対して1.5eq)のアセトニトリル0.5mL溶液を添加した。1時間にわたるこの溶液の攪拌の後、ピペラジン43mg(500 $\mu$ mol、最初の樹脂充填量に対して10eq)を添加した。2時間後、TFA50 $\mu$ Lを添加し、凍結乾燥により溶媒を除去した。残留物をHPLC精製(30分で15から40%B-Kinetex)に供して、ペプチド中間体ペンチル-SO<sub>2</sub>-[Cys(tMeBn(H-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH<sub>2</sub>9.15mg(7.4 $\mu$ mol)(14.7%)を得た。このペプチド中間体のDMSO150 $\mu$ L溶液にDIPEA2.5 $\mu$ Lを添加して、pH値を約7.5~8に調整した。次いで、DMSO100 $\mu$ L中のDOTA-NHS8.4mg(11 $\mu$ mol、ペプチド中間体に対して1.5eq)を添加した。LC/TOF-M

30

40

50

Sによりモニタリングする反応の経過中にDIPEA 2.5 μlを3回添加して、pH値を開始時の値に再調整した。反応完了後に、溶液をHPLC精製(30分で15から45% B - Kinetex)に供して、純粋な表題の化合物 7.09 mg (全収率8.7%)を得た。HPLC: R<sub>t</sub> = 6.0分、LC/TOF-MS: 正確な質量1628.706 (計算値1628.704)、C<sub>72</sub>H<sub>108</sub>N<sub>16</sub>O<sub>21</sub>S<sub>3</sub> (MW = 1629.924)。

### 【0723】

#### 実施例7

Hex - [Cys(tMeBn(H-AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH (3BP - 4089) の合成

10

#### 実施例7a

2種の異なる方法によるHex - [Cys(tMeBn(H-AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH (3BP - 4089) の合成

表題の化合物の合成を、最初に固相で線形ペプチド前駆体を合成し、続いて溶液相(非水溶液(方法A)もしくは水溶液(方法B)のいずれか)で環化させることにより実施したか、または全ての工程を固相で実施することにより実施した。後者のアプローチ(実施例7b)は、さらなる誘導体化の出発点としての役割を果たした。

### 【0724】

第1のアプローチ(実施例7a)のために、Fmoc - Cys(Trt) - OHを、50 μmolスケールで、「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」で説明されているようにトリチル樹脂上に充填した。この樹脂上に、配列(Hex - Cys - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys - OH)のペプチドを、「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」に従って構築した。「開裂方法B」の工程を実施した後、粗ペプチドを凍結乾燥させ、2種の代替方法により溶液中で環化させた。

20

### 【0725】

#### 環化方法A:

粗ペプチド(50 μmol樹脂充填量をベースとする)を、エタノールとアセトニトリルとの1:1混合物 10 mlに溶解させた。この混合物に、最初にDIPEA 35 μlを添加し、次いで1, 3, 5 - トリス(プロモメチル)ベンゼン 23.7 mg (66.6 μmol、最初の樹脂充填量に対して1.3 eq)を添加した。この溶液を1時間にわたり攪拌し、次いでシステアミン 42.8 mg (555 μmol、最初の樹脂充填量に対して1.1 eq)を添加した。1時間後、溶媒を真空中で除去し、アセトニトリルと水との1:1混合物 25 ml (TFA 50 μlを含む)を添加した。凍結乾燥により溶媒を除去した。残留物をHPLC精製(30分で15から45% B - Kinetex)に供して、中間体Hex - [Cys(tMeBn(H-AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH 17.8 mg (16.4 μmol) (32.8%)を得た。

30

### 【0726】

#### 環化方法B:

粗ペプチド(50 μmol樹脂充填量をベースとする)を、炭酸水素アンモニウム溶液(50 mM、pH = 8.5)とアセトニトリルとの1:1混合物 60 mlに溶解させた。この混合物に、1, 3, 5 - トリス(プロモメチル)ベンゼン 26.8 mg (75 μmol、最初の樹脂充填量に対して1.5 eq)のアセトニトリル0.5 ml溶液を添加した。この溶液を1時間にわたり攪拌し、次いでシステアミン 38.6 mg (500 μmol、最初の樹脂充填量に対して1.0 eq)を添加した。2時間後、TFA 50 μlを添加し、凍結乾燥により溶媒を除去した。残留物をHPLC精製(30分で15から45% B - Kinetex)に供して、Hex - [Cys(tMeBn(H-AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH 19.47 mg (18 μmol) (35.9%)を得た。

40

### 【0727】

50



両方の溶液ベースの環化方法の性能は類似しており、同等の収率および同等の純度が達成される。

#### 実施例 7 b

Hex - [ Cys ( tMeBn ( H - AET ) ) - Pro - Pro - Thr ( tBu ) - Gln ( Trt ) - Phe - Cys ] - O - WANG - Tentagel ( ペプチド樹脂に結合した 3BP - 4089 ) の合成

樹脂が結合した表題の化合物の合成のために、出発材料として Fmoc - Cys ( Trt ) - WANG Tentagel 樹脂を使用した。この樹脂上に、配列 ( Hex - Cys ( Trt ) - Pro - Pro - Thr ( tBu ) - Gln ( Trt ) - Phe - Cys - OH ) のペプチドを、1 mmol スケールで、「自動化 / 半自動化固相合成の一般的な手順」に従って構築した。配列構築の完了後に、この樹脂を DCM ( 3 回 × 1 分 ) で洗浄した。次いで、TFA、TIPS、および DCM の溶液 ( 5 / 5 / 590、5 回 × 5 分 ) による処理によって、この樹脂からトリチル保護基を選択的に除去した。この樹脂を、DCM、DMF、DMF 中の 0.9 M DIPEA、DMF、DCM ( 3 / 3 / 2 / 3 / 3 ) で洗浄し、真空中で乾燥させた。下記の環化を、200 μmol 部で実施した。このために、この樹脂を DMF 中で膨潤させ、次いで、90 分にわたり 50 で、DMF 2 mL 中の 1, 3, 5 - トリス ( プロモメチル ) ベンゼン ( 86 mg、240 μmol、1.2 eq )、DIPEA ( 235 μL、1 mmol、5 eq ) の溶液で処理した。この溶液を除去し、樹脂を DMF で洗浄し、次いで、この樹脂にシステアミンの溶液 ( 154.3 mg、2 mmol、10 eq ) を添加した。この樹脂を、50 でさらに 90 分に渡り攪拌した。この樹脂の DMF および DCM ( 3 / 3 ) による洗浄の後、ペプチド樹脂 ( Hex - [ Cys ( tMeBn ( H - AET ) ) - Pro - Pro - Thr ( tBu ) - Gln ( Trt ) - Phe - Cys ] - O - WANG - Tentagel ) を乾燥させ、さらなる誘導体化用に保管した。この手順により、グルタミンでのトリチル基が部分的かまたは完全に脱保護されることが起こる場合がある。いずれの場合でも、このことは、AET の遊離アミノ基の必要に応じた誘導体化を妨げない。

#### 【 0728 】

##### 実施例 8 a )

Hex - [ Cys ( tMeBn ( DOTA - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 3554 ) の合成

Hex - [ Cys ( tMeBn ( H - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 19.5 mg、18 μmol、3BP - 4089 - 実施例 7 a で説明されている ) の DMSO 300 μl 溶液に DIPEA 5 μl を添加して、pH 値を約 7.5 ~ 8 に調整した。次いで、DMSO 200 μl 中の DOTA - NHS 20.5 mg ( 27 μmol、ペプチド中間体に対して 1.5 eq ) を添加した。LC / TOF - MS によりモニタリングする反応の経過中に DIPEA 5 μl を 3 回添加して、pH 値を開始時の値に再調整した。反応完了後に、溶液を HPLC 精製 ( 30 分で 15 から 45 % B - Kinex ) に供して、純粋な表題の化合物 20.44 mg ( 収率 77.4 % ) を得た。HPLC : R<sub>t</sub> = 5.9 分、LC / TOF - MS : 正確な質量 1469.640 ( 計算値 1469.639 )、C<sub>67</sub>H<sub>99</sub>N<sub>13</sub>O<sub>18</sub>S<sub>3</sub> ( MW = 1470.780 )。

#### 【 0729 】

##### 実施例 8 b )

nBu - CAyl - [ Cys ( tMeBn ( DOTA - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 3940 ) の合成

標題の化合物の合成に、3BP - 3554 ( 実施例 7 a、環化方法 A および実施例 8 a ) の合成と同様の方法を用いた。唯一の相違は、線形ペプチド配列の構築の後、DMF 中、室温でブチルイソシアネート ( 5 eq ) と DIPEA ( 10 eq ) の終夜の反応によって末端尿素部分を導入したことであった。環化ステップと DOTA の導入は、同一の方法で実施した。

10

20

30

40

50

## 【0730】

HPLCによる精製(30分で15から40% B-Kinetex)の後、純粋な標題の化合物 28.28 mg (収率 25.6%) が単離された。HPLC:  $R_t = 5.8$  分、LC/TOF-MS: 正確な質量 1470.644 (計算値 1470.635)。 $C_{66}H_{98}N_{14}O_{18}S_3$  (MW = 1471.768)。

## 【0731】

## 実施例 9

Hex - [Cys - (tMeBn (NODAGA - AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH (3BP - 4162) の合成  
 (R) - NODA - GA (tBu)<sub>3</sub> - OH (50 mg、92  $\mu$ mol、1 eq)、HATU (35 mg、92  $\mu$ mol、1 eq)、および DIPEA (32  $\mu$ L、184  $\mu$ mol、2 eq) を、DMF 0.4 mL に溶解させた。この混合物を 2 分にわたり攪拌して、キレタービルディングブロックを確実に予め活性化させた。次いで、この混合物を、Hex - [Cys (tMeBn (H - AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH (100 mg、92  $\mu$ mol、3BP - 4089 - 実施例 7a で説明されている) の DMF 2 mL 溶液に添加し、DIPEA 20  $\mu$ L を添加して、このペプチド溶液の pH 値を約 7.5 ~ 8 に調整した。90 分後、全ての揮発性物質を真空中で除去し、残留物を凍結乾燥に供した。「開裂方法 C」の工程を実施した後、粗ペプチドを凍結乾燥させ、続いて HPLC 精製(30分で15から45% B-Kinetex)に供して、純粋な表題の化合物 48.54 mg (収率 33.7%) を得た。HPLC:  $R_t = 6.8$  分、LC/TOF-MS: 正確な質量 1440.613 (計算値 1440.613)。 $C_{66}H_{96}N_{12}O_{18}S_3$  (MW = 1441.739)。

## 【0732】

## 実施例 10

Hex - [Cys - (tMeBn (DTPA - AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH (3BP - 4214) の合成  
 DTPA (tBu)<sub>4</sub> - OH (ジエチレントリアミン - N, N, N', N' - テトラ - tert - ブチルアセテート - N' - 酢酸) (28.5 mg、46  $\mu$ mol、1 eq)、HATU (17.5 mg、46  $\mu$ mol、1 eq)、および DIPEA (16  $\mu$ L、92  $\mu$ mol、2 eq) を、DMF 100  $\mu$ L に溶解させた。この混合物を 2 分にわたり攪拌して、キレタービルディングブロックを確実に予め活性化させた。次いで、この混合物を、Hex - [Cys (tMeBn (H - AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH (50 mg、46  $\mu$ mol、3BP - 4089 - 実施例 7a で説明されている) の DMF 600  $\mu$ L 溶液に添加し、DIPEA 10  $\mu$ L を添加して、このペプチド溶液の pH 値を約 7.5 ~ 8 に調整した。180 分後、全ての揮発性物質を真空中で除去し、残留物を凍結乾燥に供した。「開裂方法 C」の工程を実施した後、粗ペプチドを凍結乾燥させ、続いて HPLC 精製(30分で15から45% B-Kinetex)に供して、純粋な表題の化合物 15.4 mg (収率 22.9%) を得た。HPLC:  $R_t = 6.5$  分、LC/TOF-MS: 正確な質量 1458.587 (計算値 1458.587)。 $C_{65}H_{94}N_{12}O_{20}S_3$  (MW = 1459.711)。

## 【0733】

## 実施例 11

Hex - [Cys - (tMeBn (N4Ac - O2Oc - AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH (3BP - 4088) の合成  
 Fmoc - O2Oc - OH を、100  $\mu$ mol スケールで、「自動化 / 半自動化固相合成の一般的な手順」で説明されているようにトリチル樹脂上に充填した。この樹脂上に、配列 Boc<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Ac - OH を、「自動化 / 半自動化固相合成の一般的な手順」に従ってカップリングさせた。「開裂方法 A」の工程を実施した後、粗保護コンジュゲートを凍結乾燥させ(粗収量 154 mg)、次の工程で、精製することなく使用した。Boc<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Ac - O2Oc - OH (75 mg、100  $\mu$ mol、1.2 eq)、HATU (38 mg

、100  $\mu\text{mol}$ 、1.2 eq)、およびDIPEA (68  $\mu\text{L}$ 、400  $\mu\text{mol}$ 、4 eq)を、DMF 500  $\mu\text{L}$ に溶解させた。この混合物を2分にわたり攪拌して、キレーター-リンカービルディングブロックを確実に予め活性化させた。次いで、この混合物を、Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (90 mg、83  $\mu\text{mol}$ 、3 BP-4089-実施例7aで説明されている)のDMF 2 mL溶液に添加し、DIPEA 20  $\mu\text{L}$ を添加して、このペプチド溶液のpH値を約7.5~8に調整した。60分後、全ての揮発性物質を真空中で除去し、残留物を凍結乾燥に供した。「開裂方法C」の工程を実施した後、粗ペプチドを凍結乾燥させ、続いてHPLC精製(30分で20から45% B-Kinetex)に供して、純粋な表題の化合物 67.4 mg (収率55%)を得た。HPLC:  $R_t = 6.0$ 分。LC/TOF-MS: 正確な質量1414.681 (計算値1414.681)。 $\text{C}_{65}\text{H}_{102}\text{N}_{14}\text{O}_{15}\text{S}_3$  (MW = 1415.791)。

10

## 【0734】

## 実施例12

Hex-[Cys-(tMeBn(ReON4Ac-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (3 BP-4147)の合成

エタノール(3 mL)中のHex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (25 mg、17.7  $\mu\text{mol}$ 、1 eq)およびトリクロロオキソピス(トリフェニルホスフィン)-レニウム(V) (14.7 mg、17.7  $\mu\text{mol}$ 、1 eq)の溶液に、DIPEA 10  $\mu\text{L}$ を添加した。この混合物を、50 で一晩攪拌した。反応溶媒体積を約0.5 mLまで減少させた後、同量の水を添加し、得られた溶液をHPLC精製(30分で15から45% B、TFA調節剤を含まない溶出剤-Kinetex)に供して、純粋な表題の化合物 6.1 mg (収率21%)を得た。HPLC:  $R_t = 6.0$ 分。LC/TOF-MS: 正確な質量1612.606 (計算値1612.608)。 $\text{C}_{65}\text{H}_{98}\text{N}_{14}\text{O}_{16}\text{ReS}_3$  (MW = 1613.968)。

20

## 【0735】

## 実施例13

Hex-[Cys-(tMeBn(Bio-Ttds-Ttds-Ttds-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (3 BP-4170)の合成

Fmoc-Ttds-OHを、100  $\mu\text{mol}$ スケールで、「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」で説明されているようにトリチル樹脂上に充填した。この樹脂上に、配列(Bio-Ttds-Ttds-Ttds-Ttds-OH)を、「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」に従って構築した。「開裂方法B」の工程を実施した後、残留物を凍結乾燥させ、HPLC精製に供して、精製済中間体生成物 116.8 g (80%)を得た。Bio-Ttds-Ttds-Ttds-Ttds-OH (86 mg、59  $\mu\text{mol}$ 、1 eq)、HATU (22.4 mg、59  $\mu\text{mol}$ 、1 eq)、およびDIPEA (20.5  $\mu\text{L}$ 、120  $\mu\text{mol}$ 、2 eq)を、DMF 1 mLに溶解させた。この混合物を2分にわたり攪拌して、ビオチン-リンカーコンジュゲートビルディングブロックを確実に予め活性化させた。次いで、この混合物を、Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (64 mg、59  $\mu\text{mol}$ 、3 BP-4089-実施例7aで説明されている)のDMF 2 mL溶液に添加し、DIPEA 20  $\mu\text{L}$ を添加して、このペプチド溶液のpH値を約7.5~8に調整した。120分後、全ての揮発性物質を真空中で除去し、残留物を凍結乾燥に供した。残留物をHPLC精製(30分で20から45% B-Kinetex)に供して、純粋な表題の化合物 27.46 mg (収率18%)を得た。HPLC:  $R_t = 7.3$ 分。LC/TOF-MS: 正確な質量2518.274 (計算値2518.273)。 $\text{C}_{117}\text{H}_{191}\text{N}_{19}\text{O}_{33}\text{S}_4$  (MW = 2520.145)。

40

## 【0736】

50

## 実施例 14

Hex - [ Cys - ( tMeBn ( DTPA - O2Oc - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 4224 ) の合成  
 Boc - O2Oc - OH ( ジシクロヘキシルアミン塩 ) ( 20.5 mg、46 μmol、1 eq )、OxyMa ( 9.8 mg、69 μmol、1.5 eq )、および DIC ( 10.7 μL、69 μmol ) を DMF に溶解させ、5 分にわたり攪拌してリンカービルディングブロックを確実に予め活性化させた。次いで、この混合物を、Hex - [ Cys ( tMeBn ( H - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 50 mg、46 μmol、3BP - 4089 - 実施例 7a で説明されている ) の DMF 2 mL 溶液に添加し、DIPEA 20 μL を添加して、このペプチド溶液の pH 値を約 7.5 ~ 8 に調整した。4 時間後、別の一部の Boc - O2Oc - OH ( 上記と同量 ) を予め活性化させ、このペプチド反応溶液に添加した。この混合物を一晩攪拌した。次いで、全ての揮発性物質を真空中で除去し、残留物を、水 / アセトニトリルから凍結乾燥させた。凍結乾燥させた粗生成物を「開裂方法 C」に供して Boc 保護基を除去し、続いて分取 HPLC ( 30 分で 15 から 45 % B - Kinetex ) により精製して、純粋な中間体ペプチド Hex - [ Cys ( tMeBn ( H - O2Oc - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH 16.25 mg ( 収率 29 % ) を得た。次の工程のために、DTPA ( tBu )<sub>4</sub> - OH ( ジエチレントリアミン - N, N, N', N' - テトラ - tert - ブチルアセテート - N' - 酢酸 ) ( 8.2 mg、13.2 μmol、1 eq )、HATU ( 5 mg、13.2 μmol、1 eq )、および DIPEA ( 4.6 μL、26.4 μmol、2 eq ) を、DMF 100 μL に溶解させた。2 分にわたり攪拌してキレータービルディングブロックを確実に予め活性化させた後、この混合物を、中間体ペプチド 16.25 mg ( 13.2 μmol ) の溶液に添加し、この pH 値を、DIPEA 5 μL の添加により約 7.5 ~ 8 に調整した。180 分後、全ての揮発性物質を真空中で除去し、残留物を HPLC 精製 ( 30 分で 35 から 75 % B - Kinetex ) に供して、純粋な保護中間体ペプチド Hex - [ Cys ( tMeBn ( DTPA ( tBu )<sub>4</sub> - O2Oc - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH 12.76 mg ( 7 μmol ) ( 収率 53 % ) を得た。このペプチドを「開裂方法 C」に供し、全ての揮発性物質を真空中で除去し、残留物を HPLC 精製 ( 30 分で 15 から 45 % B - Kinetex ) に供して、純粋な表題の化合物 5.9 mg ( 3.7 μmol ) ( 収率 53 % - 全収率 : 8 % ) を得た。HPLC : R<sub>t</sub> = 6.6 分。LC / TOF - MS : 正確な質量 1603.661 ( 計算値 1603.661 )。C<sub>71</sub>H<sub>105</sub>N<sub>13</sub>O<sub>23</sub>S<sub>3</sub> ( MW = 1604.868 )。

【 0737 】

## 実施例 15

Hex - [ Cys - ( tMeBn ( H - HYNIC - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 4342 ) の合成  
 Boc - HYNIC - OH ( 9.2 mg、36 μmol、1.3 eq )、HATU ( 13.7 mg、36 μmol、1.3 eq )、および DIPEA ( 12.2 μL、72 μmol、2.6 eq ) を、DMF 250 μL に溶解させた。この混合物を 2 分にわたり攪拌して、キレーター - リンカービルディングブロックを確実に予め活性化させた。次いで、この混合物を、Hex - [ Cys ( tMeBn ( H - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 30 mg、27.8 μmol、1 eq、3BP - 4089 - 実施例 7a で説明されている ) の DMF 400 μL 溶液に添加し、DIPEA 10 μL を添加して、このペプチド溶液の pH 値を約 7.5 ~ 8 に調整した。60 分後、全ての揮発性物質を真空中で除去し、残留物を DMSO に溶解させ、この溶液を HPLC 精製 ( 30 分で 25 から 55 % B - Kinetex ) に供して、中間体保護ペプチド 17.8 mg ( 13.5 μmol、48.5 % ) を得た。このペプチドの HCl ( 37 %、40 μL ) による処置によって、Boc 保護基の除去を達成した。得られた混合物を酢酸ナトリウム緩衝剤 ( pH 4.5、1.8 mL ) およびアセトニトリル ( 0.2 mL

に溶解させ、この溶液をHPLC精製(30分で20から50%B(0.1% TFAの代わりに0.02% ギ酸) - Kinetex)に供して、純粋な表題の化合物 1.15 mg (0.9 μmol) (7%収率 - 全収率: 3.4%)を得た。HPLC:  $R_t = 6.9$ 分. LC/TOF-MS: 正確な質量 1218.505 (計算値 1218.502).  $C_{57}H_{78}N_{12}O_{12}S_3$  (MW = 1219.503)。

## 【0738】

## 実施例16

Hex - [Cys - (tMeBn (NOTA - AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH (3BP - 4310)の合成

表題の化合物の合成の出発点は、実施例7bからの3BP - 4089ペプチド樹脂 (Hex - [Cys (tMeBn (H - AET)) - Pro - Pro - Thr (tBu) - Gln (Trt) - Phe - Cys] - O - WANG - Tentagel)であり、これを100 μmolスケールで使用した。「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」に従って、NOTA (tBu)<sub>2</sub> - OH (2 - (4, 7 - ビス(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) - 1, 4, 7 - トリアゾナン - 1 - イル)酢酸)をカップリングさせた。乾燥後、この樹脂を「開裂方法B」に供した。粗ペプチドを凍結乾燥させ、その後に分取HPLC (30分で20から45%B - Kinetex)により精製して、純粋な表題の化合物 5.6 mg (4.1 μmol) (4%)を得た。HPLC:  $R_t = 6.8$ 分. LC/TOF-MS: 正確な質量 1368.592 (計算値 1368.592).  $C_{63}H_{92}N_{12}O_{16}S_3$  (MW = 1369.676)。

10

20

## 【0739】

## 実施例17

Hex - [Cys - (tMeBn (DTPA2 - AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH (3BP - 4309)の合成

表題の化合物の合成の出発点は、実施例7bからの3BP - 4089ペプチド樹脂 (Hex - [Cys (tMeBn (H - AET)) - Pro - Pro - Thr (tBu) - Gln (Trt) - Phe - Cys] - O - WANG - Tentagel)であり、これを100 μmolスケールで使用した。「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」に従って、DTPA2 (tBu)<sub>4</sub> - OH (3, 6, 9 - トリス(2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) - 13, 13 - ジメチル - 11 - オキソ - 12 - オキサ - 3, 6, 9 - トリアザテトラデカン - 1 - オイック酸)をカップリングさせた。乾燥後、樹脂を「開裂方法B」に供した。粗ペプチドを凍結乾燥させ、その後に分取HPLC (30分で20から45%B - Kinetex)により精製して、純粋な表題の化合物 5.8 mg (3.9 μmol) (3.9%)を得た。HPLC:  $R_t = 6.5$ 分. LC/TOF-MS: 正確な質量 1458.587 (計算値 1458.587).  $C_{65}H_{94}N_{12}O_{20}S_3$  (MW = 1459.711)。

30

## 【0740】

## 実施例18

Hex - [Cys - (tMeBn (NODAGA - O2Oc - AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH (3BP - 4251)の合成

表題の化合物の合成の出発点は、実施例7bからの3BP - 4089ペプチド樹脂 (Hex - [Cys (tMeBn (H - AET)) - Pro - Pro - Thr (tBu) - Gln (Trt) - Phe - Cys] - O - WANG - Tentagel)であり、これを50 μmolスケールで使用した。「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」に従って、連続してFmoc - O2Oc - OHおよび(R) - NODA - GA (tBu)<sub>3</sub> - OHをカップリングさせた。乾燥後、樹脂を「開裂方法B」に供した。粗ペプチドを凍結乾燥させ、その後に分取HPLC (30分で15から45%B - Kinetex)により精製して、純粋な表題の化合物 4.31 mg (2.7 μmol) (5.4%)を得た。HPLC:  $R_t = 6.7$ 分. LC/TOF-MS: 正確な質量 1585.687 (計算値 1585.687).  $C_{72}H_{107}N_{13}O_{21}S_3$  (MW = 1586.896)。

40

50

## 【0741】

## 実施例19

Hex - [ Cys - ( tMeBn ( NOTA - Ttds - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 4344 ) の合成

表題の化合物の合成の出発点は、実施例7bからの3BP-4089ペプチド樹脂 ( Hex - [ Cys ( tMeBn ( H - AET ) ) - Pro - Pro - Thr ( tBu ) - Gln ( Trt ) - Phe - Cys ] - O - WANG - Tentagel ) であり、これを100 $\mu$ lスケールで使用した。「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」に従って、連続してFmoc - Ttds - OHおよびNOTA ( tBu )<sub>2</sub> - OH ( 2 - ( 4 , 7 - ビス ( 2 - ( tert - ブトキシ ) - 2 - オキソエチル ) - 1 , 4 , 7 - トリアゾナン - 1 - イル ) 酢酸 ) をカップリングさせた。乾燥後、樹脂を「開裂方法B」に供した。粗ペプチドを凍結乾燥させ、その後に分取HPLC ( 30分で20から45% B - Kinete x ) により精製して、純粋な表題の化合物 10.1mg ( 6.0 $\mu$ mol ) ( 6% ) を得た。HPLC : R<sub>t</sub> = 6.8分 . LC / TOF - MS : 正確な質量1670.776 ( 計算値1670.776 ) . C<sub>77</sub>H<sub>118</sub>N<sub>14</sub>O<sub>21</sub>S<sub>3</sub> ( MW = 1672.043 ) 。

10

## 【0742】

## 実施例20

Hex - [ Cys - ( tMeBn ( DTPA2 - Ttds - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 4352 ) の合成

表題の化合物の合成の出発点は、実施例7bからの3BP-4089ペプチド樹脂 ( Hex - [ Cys ( tMeBn ( H - AET ) ) - Pro - Pro - Thr ( tBu ) - Gln ( Trt ) - Phe - Cys ] - O - WANG - Tentagel ) であり、これを100 $\mu$ molスケールで使用した。「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」に従って、Fmoc - Ttds - OHおよびDTPA2 ( tBu )<sub>4</sub> - OH ( 3 , 6 , 9 - トリス ( 2 - ( tert - ブトキシ ) - 2 - オキソエチル ) - 13 , 13 - ジメチル - 11 - オキソ - 12 - オキサ - 3 , 6 , 9 - トリアザテトラデカン - 1 - オイック酸 ) をカップリングさせた。乾燥後、樹脂を「開裂方法B」に供した。粗ペプチドを凍結乾燥させ、その後に分取HPLC ( 30分で20から45% B - Kinete x ) により精製して、純粋な表題の化合物 6.87g ( 3.9 $\mu$ mol ) ( 3.9% ) を得た。HPLC : R<sub>t</sub> = 6.7分 . LC / TOF - MS : 正確な質量1760.771 ( 計算値1760.771 ) . C<sub>79</sub>H<sub>120</sub>N<sub>14</sub>O<sub>25</sub>S<sub>3</sub> ( MW = 1762.078 ) 。

20

30

## 【0743】

## 実施例21

Hex - [ Cys - ( tMeBn ( H - SAc - Ser - Ser - Ser - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 4301 ) の合成

表題の化合物の合成の出発点は、実施例7bからの3BP-4089ペプチド樹脂 ( Hex - [ Cys ( tMeBn ( H - AET ) ) - Pro - Pro - Thr ( tBu ) - Gln ( Trt ) - Phe - Cys ] - O - WANG - Tentagel ) であり、これを100 $\mu$ molスケールで使用した。「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」に従って、Fmoc - Ser ( tBu ) - OHを3回カップリングさせ、続いてトリチルメルカプト酢酸をカップリングさせた。乾燥後、樹脂を「開裂方法B」に供した。粗ペプチドを凍結乾燥させ、その後に分取HPLC ( 30分で20から45% B - Kinete x ) により精製して、純粋な表題の化合物 5.25mg ( 3.7 $\mu$ mol ) ( 3.7% ) を得た。

40

## 【0744】

HPLC : R<sub>t</sub> = 6.8分 . LC / TOF - MS : 正確な質量1418.553 ( 計算値1418.538 ) . C<sub>62</sub>H<sub>90</sub>N<sub>12</sub>O<sub>18</sub>S<sub>4</sub> ( MW = 1419.714 ) 。

## 実施例22

Hex - [ Cys - ( tMeBn ( H - Asp - Asp - Cys - Ttds - AET ) )

50

- Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 4302 ) の合成

表題の化合物の合成の出発点は、実施例 7b からの 3BP - 4089 ペプチド樹脂 ( Hex - [ Cys ( tMeBn ( H - AET ) ) - Pro - Pro - Thr ( tBu ) - Gln ( Trt ) - Phe - Cys ] - O - WANG - Tentagel ) であり、これを 100  $\mu\text{mol}$  スケールで使用した。「自動化 / 半自動化固相合成の一般的な手順」に従って、Fmoc - Ttds - OH、Fmoc - Cys ( Trt ) - OH、および Fmoc - Asp ( OtBu ) - OH ( 2 回 ) をカップリングさせた。乾燥後、樹脂を「開裂方法 B」に供した。粗ペプチドを凍結乾燥させ、その後に分取 HPLC ( 30 分で 20 から 45 % B - Kinetex ) により精製して、純粋な表題の化合物 5.52 mg ( 3.2  $\mu\text{mol}$  ) ( 3.2 % ) を得た。HPLC :  $R_t = 6.8$  分 . LC / TOF - MS : 正確な質量 1718.705 ( 計算値 1718.706 ) .  $C_{76}H_{114}N_{14}O_{23}S_4$  ( MW = 1720.066 ) 。

10

【 0745 】

実施例 23

Hex - [ Cys - ( tMeBn ( DTPABzl - Glutar - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 4366 ) の合成

表題の化合物の合成の出発点は、実施例 7b からの 3BP - 4089 ペプチド樹脂 ( Hex - [ Cys ( tMeBn ( H - AET ) ) - Pro - Pro - Thr ( tBu ) - Gln ( Trt ) - Phe - Cys ] - O - WANG - Tentagel ) であり、これを 100  $\mu\text{mol}$  スケールで使用した。グルタル酸無水物 ( 57 mg、0.5 mmol、5 eq. ) および DIPEA ( 165  $\mu\text{L}$ 、1 mmol、10 eq. ) を DMF ( 3 mL ) に溶解させ、この溶液を樹脂に添加し、この樹脂を 1 時間にわたり攪拌した。p - NH<sub>2</sub> - Bn - DTPA ( OtBu ) 5 ( S - 2 - ( 4 - アミノベンジル ) - ジエチレントリアミン ペンタ - tert - ブチルアセテート、155 mg、200  $\mu\text{mol}$ 、2 eq. )、Oxyma ( 27.2 mg、200  $\mu\text{mol}$ 、2 eq. )、DIPEA ( 70  $\mu\text{L}$ 、400  $\mu\text{mol}$ 、4 eq. ) および DIC ( 31  $\mu\text{L}$ 、200  $\mu\text{mol}$ 、2 eq. ) を DMF ( 1.7 mL ) に溶解させ、この溶液を樹脂に添加し、この樹脂を 50 で 90 分にわたり攪拌した。DIC の添加を繰り返し、50 での樹脂の攪拌をさらに 90 分にわたり繰り返した。その後、別の一部の DIC を添加し、この樹脂を一晩室温で攪拌した。次に、DIC の添加およびその後の 50 での攪拌を、さらに 3 回繰り返した。次いで、樹脂を洗浄し、「開裂方法 B」に供した。粗ペプチドを凍結乾燥させ、その後に分取 HPLC ( 30 分で 20 から 40 % B - Kinetex ) により精製して、純粋な表題の化合物 10.53 mg ( 6.3  $\mu\text{mol}$  ) ( 6.3 % ) を得た。HPLC :  $R_t = 7.0$  分 . LC / TOF - MS : 正確な質量 1677.688 ( 計算値 1677.676 ) .  $C_{77}H_{107}N_{13}O_{23}S_3$  ( MW = 1678.948 ) 。

20

30

【 0746 】

実施例 24

Hex - [ Cys ( tMeBn ( DOTA - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - AET ] ( 3BP - 3654 ) の合成

この合成を、線形ペプチド前駆体 Hex - Cys - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - AET の構築に市販の予め充填されたアミノエタンチオールトリチル樹脂を使用したという事実を除いて、実施例 7a で説明された 3BP - 3554 の合成のように実施した。実施例 7 で説明された全ての工程を実施した後、HPLC 精製 ( 30 分で 15 から 45 % B - Kinetex ) により、純粋な表題の化合物 21.25 mg ( 全収率 29.8 % ) を最終的に得た。HPLC :  $R_t = 6.2$  分 . LC / TOF - MS : 正確な質量 1425.661 ( 計算値 1425.649 ) .  $C_{66}H_{99}N_{13}O_{16}S_3$  ( MW = 1426.771 ) 。

40

【 0747 】

実施例 25

50

Hex - [ Cys ( t Me Bn ( D O T A - A E T ) ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s o l ] ( 3 B P - 3 7 6 2 ) の合成

この合成を、Fmoc - Cysteino1 ( Trt ) - OHをトリチル樹脂上に充填したという事実を除いて、実施例7aで説明された3BP - 3554の合成のように実施した。「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」での説明とは異なり、このことを、下記のように達成した：トリチル樹脂 50  $\mu$ molをTHF中で膨潤させ、その後に乾燥THF ( 3回 ) で洗浄した。次いで、この樹脂を、60 で20時間にわたり、乾燥THF ( 1ml ) 中のFmoc - Cysteino1 ( Trt ) - OH ( 57mg、100  $\mu$ mol、2 eq ) およびピリジン ( 16.1  $\mu$ l、200  $\mu$ mol、4 eq ) の溶液で処理した。この樹脂を完全に洗浄した後 ( THF、MeOH、DCM、DMF、3ml、3回 x 1分 )、線形ペプチド前駆体Hex - Cys - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cysolを、「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」で説明されているように構築した。実施例7で説明された全ての工程を実施した後、HPLC精製 ( 30分で15から45% B - Kinetex ) により、純粋な表題の化合物 7.8mg ( 全収率10.7% ) を最終的に得た。HPLC : R<sub>t</sub> = 5.9分、LC / TOF - MS : 正確な質量1455.666 ( 計算値1455.660 )、C<sub>67</sub>H<sub>101</sub>N<sub>13</sub>O<sub>17</sub>S<sub>3</sub> ( MW = 1456.797 )。

10

【0748】

実施例26

Hex - [ Cys ( t Me Bn ( D O T A - P P ) ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - A s p - N H<sub>2</sub> ( 3 B P - 3 4 0 7 ) の合成

20

a) 2種の異なる環化方法による中間体Hex - [ Cys ( t Me Bn ( H - P P ) ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - A s p - N H<sub>2</sub>の合成

配列 ( Hex - Cys - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys - Asp - N H<sub>2</sub> ) のペプチドを、Rinkアミド樹脂により、50  $\mu$ molスケールで、「自動化/半自動化固相合成の一般的な手順」に従って構築した。「開裂方法B」の工程を実施した後、粗ペプチドを凍結乾燥させ、2種の代替方法により環化させた。

【0749】

環化方法A :

粗ペプチド ( 50  $\mu$ mol樹脂充填量をベースとする ) を、エタノールとアセトニトリルとの1 : 1混合物 10mlに溶解させた。この混合物に、最初にDIPEA 30  $\mu$ lを添加し、次いで1, 3, 5 - トリス ( プロモメチル ) ベンゼン 26.8mg ( 75  $\mu$ mol、最初の樹脂充填量に対して1.5 eq ) を添加した。この溶液を45分にわたり攪拌した後、エタノール / アセトニトリルの1 : 1混合物 200  $\mu$ l中のピペラジン 43mg ( 500  $\mu$ mol、最初の樹脂充填量に対して10 eq ) の溶液を添加した。1時間後、溶媒を真空中で除去し、アセトニトリルと水との1 : 1混合物 25ml ( TFA 50  $\mu$ lを含む ) を添加し、凍結乾燥により溶媒を除去した。残留物をHPLC精製 ( 30分で15から40% B - Kinetex ) に供して、ペプチド中間体Hex - Cys ( t Me Bn ( H - P P ) ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - A s p - N H<sub>2</sub> 15.3mg ( 12.7  $\mu$ mol ) ( 25.3% ) を得た。

30

40

【0750】

環化方法B :

粗ペプチド ( 50  $\mu$ mol樹脂充填量をベースとする ) を、炭酸水素アンモニウム溶液 ( 50mM、pH = 8.5 ) とアセトニトリルとの1 : 1混合物 60mlに溶解させた。この混合物に、1, 3, 5 - トリス ( プロモメチル ) ベンゼン 26.8mg ( 75  $\mu$ mol、最初の樹脂充填量に対して1.5 eq ) を添加した。この溶液を1時間にわたり攪拌し、ピペラジン 43mg ( 500  $\mu$ mol、最初の樹脂充填量に対して10 eq ) を添加した。6時間後、TFA 100  $\mu$ lを添加し、凍結乾燥により溶媒を除去した。残留物をHPLC精製 ( 30分で15から40% B - Kinetex ) に供して、ペプチド中間体Hex - Cys ( t Me Bn ( H - P P ) ) - P r o - P r o - T h r - G l n

50



- P h e - C y s ] - A s p - N H <sub>2</sub> 17.2 mg (14.2 μmol) (28.4%) を得た。

【0751】

両方の環化方法の性能は類似しており、同等の収率および同等の純度が達成される。

b) H e x - [ C y s ( t M e B n ( D O T A - P P ) ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - A s p - N H <sub>2</sub> (3BP-3407) の合成の最終工程：D O T A カップリングおよび精製

D M S O 200 μl 中の中間体（環化方法 B により得た）の溶液に D I P E A 2.5 μl を添加して、pH 値を約 7.5 ~ 8 に調整した。次いで、D M S O 100 μl 中の D O T A - N H S 16.3 mg (21.4 μmol、ペプチド中間体に対して 1.5 eq.) を添加した。L C / T O F - M S によりモニタリングする反応の経過中に D I P E A 2.5 μl を 5 回添加して、pH 値を開始時の値に再調整した。反応完了後に、溶液を H P L C 精製 (30 分で 15 から 40% B - K i n e t e x) に供して、純粋な表題の化合物 19.1 mg (12.0 μmol) (85%) を得た。H P L C : R<sub>t</sub> = 5.70 分。L C / T O F - M S : 正確な質量 1592.737 (計算値 1592.737) . C<sub>73</sub>H<sub>108</sub>N<sub>16</sub>O<sub>20</sub>S<sub>2</sub> (MW = 1593.866)。

【0752】

実施例 27

H e x - [ C y s ( 3 M e B n ) - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s ] - A s p - N H <sub>2</sub> (3BP-3476) の合成

配列 (H e x - C y s - P r o - P r o - T h r - G l n - P h e - C y s - A s p - N H <sub>2</sub>) のペプチドを、R i n k アミド樹脂により、50 μmol スケールで、「自動化 / 半自動化固相合成の一般的な手順」に従って構築した。「開裂方法 B」の工程を実施した後、粗ペプチドを凍結乾燥させ、2 種の代替方法により環化させた。

【0753】

環化方法 A :

粗ペプチド (50 μmol 樹脂充填量をベースとする) を、エタノールとアセトニトリルとの 1 : 1 混合物 10 ml に溶解させた。この混合物に、最初に D I P E A 25 μl を添加し、次いでアセトニトリル / エタノール 1 : 1 60 μl 中の 1, 3, 5 - トリス (プロモメチル) ベンゼン 15.9 mg (60 μmol、最初の樹脂充填量に対して 1.2 eq) の溶液を添加した。この溶液を 90 分にわたり攪拌し、次いでジチオスレイトール 77 mg (500 μmol、最初の樹脂充填量に対して 10 eq) を添加した。一晩攪拌した後、溶媒を真空中で除去し、アセトニトリルと水との 1 : 1 混合物 30 ml (T F A 50 μl を含む) を添加した。凍結乾燥により溶媒を除去した。残留物を H P L C 精製 (30 分で 15 から 40% B - K i n e t e x) に供して、純粋な表題の化合物 16.0 mg (14.4 μmol) (28.8%) を得た。H P L C : R<sub>t</sub> = 7.36 分。L C / T O F - M S : 正確な質量 1108.476 (計算値 1108.472) . C<sub>52</sub>H<sub>72</sub>N<sub>10</sub>O<sub>13</sub>S<sub>2</sub> (MW = 1109.320)。

【0754】

環化方法 B :

凍結乾燥させた粗ペプチド (50 μmol 樹脂充填量をベースとする) を、炭酸水素アンモニウム溶液 (50 mM、pH = 8.5) とアセトニトリルとの 1 : 1 混合物 60 ml に溶解させた。この混合物に、ジプロモ - m - キシレン 15.8 mg (60 μmol、最初の樹脂充填量に対して 1.2 eq) のアセトニトリル 0.5 ml 溶液を添加した。環化反応の完了時に T F A 50 μl を添加し、凍結乾燥により溶媒を除去した。残留物を H P L C 精製 (30 分で 20 から 45% B - K i n e t e x) に供し、純粋な表題の化合物 16.9 mg (15.2 μmol) (30.4%) を得た。H P L C : R<sub>t</sub> = 7.24 分。L C / T O F - M S : 正確な質量 1108.476 (計算値 1108.472) . C<sub>52</sub>H<sub>72</sub>N<sub>10</sub>O<sub>13</sub>S<sub>2</sub> (MW = 1109.320)。

【0755】

10

20

30

40

50

両方の環化方法（AおよびB）は、収率および純度に関して同様に有効であり、したがって両方とも適用可能である。

#### 実施例 28

本発明の化合物のDOTA-遷移金属複合体の調製

A. 複合体を形成していないDOTAを含む対応するペプチドからの、DOTA-遷移金属複合体を含むペプチドの調製の一般的な手順

・ 0.4 M 酢酸ナトリウム、pH = 5（緩衝剤A）（Cu（II）、Zn（II）、In（III）、Lu（III）、もしくはGa（III）複合体の場合）中か  
または

・ 0.1 M 酢酸アンモニウム、pH = 8（緩衝剤B）（Eu（III）複合体の場合）中の

複合体を形成していないDOTAで構成されているペプチドの0.1 mM溶液を、水中の対応する金属塩の0.1 mM溶液で希釈し、それによりペプチド対金属のモル比を1:3に調整した。この溶液を、

・ 20分にわたり50（本明細書では条件Aとも称される）（In（III）、Lu（III）、Ga（III）、Zn（II）、もしくはCu（II）複合体の場合）で  
または

・ 一晚室温（本明細書では条件Bとも称される）（Eu（III）複合体の場合）  
で攪拌した。

#### 【0756】

次いで、この溶液を、

・ HPLC精製（本明細書では精製Aとも称される）に適用したか、

または

・ 固相抽出（本明細書では精製Bとも称される）に適用した。

固相抽出の場合には、Varian Bondesil-ENV 250 mgを15 mlポリスチレンシリンジに入れ、メタノール（1回×5 ml）および水（2回×5 ml）で予め洗浄した。次いで、このカラムに反応溶液をアプライした。その後、水（2回×5 ml - 過剰な塩を除去するため）、最初の画分としての水中の50% ACN 5 mlで溶出を実施し、次の画分のそれぞれを、0.1% TFAを含む水中の50% ACN 5 mlで溶出させた。

#### 【0757】

いずれの場合（HPLC精製または固相抽出）においても、純粋な生成物を含む画分をプールして凍結乾燥させた。

B. Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH<sub>2</sub> (3BP-3590)のインジウム複合体

この複合体を、緩衝剤Aに溶解させたペプチド3BP-3407 25 mg (15.7 μmol)から出発して調製し、InCl<sub>3</sub>×4H<sub>2</sub>Oの溶液で希釈し、条件Aで処理した。精製工程では、「精製A」を用いて（30分で15から40% B-RLRP-S）、純粋な表題の化合物 18.24 mg (収率68.1%)を得た。HPLC: R<sub>t</sub> = 5.6分. LC/TOF-MS: 正確な質量1702.622 (計算値1702.617). C<sub>73</sub>H<sub>105</sub>InN<sub>16</sub>O<sub>20</sub>S<sub>2</sub> (MW = 1705.663)。

#### 【0758】

C. Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH<sub>2</sub> (3BP-3592)のガリウム複合体

この複合体を、緩衝剤Aに溶解させたペプチド3BP-3407 25 mg (15.7 μmol)から出発して調製し、Ga(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>×H<sub>2</sub>Oの溶液で希釈し、条件Aで処理した。精製工程では、「精製A」を用いて（30分で15から40% B-RLRP-S）、純粋な表題の化合物 16.78 mg (収率69.3%)を得た。HPLC: R<sub>t</sub> = 5.7分. LC/TOF-MS: 正確な質量1658.664 (計算値1658.639)

) .  $C_{73}H_{105}GaN_{16}O_{20}S_2$  (MW = 1660.568)。

【0759】

D . Hex - [ Cys ( tMeBn ( DOTA - PP ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - Asp - NH<sub>2</sub> ( 3BP - 3591 ) のルテチウム複合体

この複合体を、緩衝剤Aに溶解させたペプチド3BP - 3407 25 mg ( 15 . 7 μmol ) から出発して調製し、LuCl<sub>3</sub>の溶液で希釈し、条件Aで処理した。精製工程では、「精製A」を用いて ( 30分で15から40% B - RLRP - S )、純粋な表題の化合物 16 . 66 mg ( 収率60 . 1% ) を得た。HPLC : R<sub>t</sub> = 5 . 6分 . LC / TOF - MS : 正確な質量1764 . 654 ( 計算値1764 . 654 ) .  $C_{73}H_{105}LuN_{16}O_{20}S_2$  (MW = 1765 . 812)。

10

【0760】

E . Hex - [ Cys ( tMeBn ( DOTA - PP ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - Asp - NH<sub>2</sub> ( 3BP - 3661 ) のユーロピウム複合体

この複合体を、緩衝剤Bに溶解させたペプチド3BP - 3407 9 . 5 mg ( 6 μmol ) から出発して調製し、EuCl<sub>3</sub> × 6H<sub>2</sub>Oの溶液で希釈し、条件Bで処理した。精製工程では、「精製B」を用いて、純粋な表題の化合物 8 . 24 mg ( 収率79 . 3% ) を得た。HPLC : R<sub>t</sub> = 5 . 7分 . LC / TOF - MS : 正確な質量1740 . 636 ( 計算値1740 . 633 ) .  $C_{73}H_{105}EuN_{16}O_{20}S_2$  (MW = 1742 . 809)。

20

【0761】

F . Hex - [ Cys ( tMeBn ( DOTA - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 3623 ) のインジウム複合体

この複合体を、緩衝剤Aに溶解させたペプチド3BP - 3554 6 mg ( 4 . 1 μmol ) から出発して調製し、InCl<sub>3</sub> × 4H<sub>2</sub>Oの溶液で希釈し、条件Aで処理した。精製工程では、「精製B」を用いて、純粋な表題の化合物 5 . 26 mg ( 収率81% ) を得た。HPLC : R<sub>t</sub> = 5 . 8分 . LC / TOF - MS : 正確な質量1579 . 524 ( 計算値1579 . 520 ) .  $C_{67}H_{96}InN_{13}O_{18}S_3$  (MW = 1582 . 574)。

【0762】

G . Hex - [ Cys ( tMeBn ( DOTA - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 3624 ) のルテチウム複合体

この複合体を、緩衝剤Aに溶解させたペプチド3BP - 3554 6 mg ( 4 . 1 μmol ) から出発して調製し、LuCl<sub>3</sub>の溶液で希釈し、条件Aで処理した。精製工程では、「精製B」を用いて、純粋な表題の化合物 5 . 5 mg ( 収率82% ) を得た。HPLC : R<sub>t</sub> = 5 . 9分 . LC / TOF - MS : 正確な質量1641 . 560 ( 計算値1641 . 557 ) .  $C_{67}H_{96}LuN_{13}O_{18}S_3$  (MW = 1642 . 723)。

30

【0763】

H . Hex - [ Cys ( tMeBn ( DOTA - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 3949 ) のガリウム複合体

この複合体を、緩衝剤Aに溶解させたペプチド3BP - 3554 7 . 9 mg ( 5 . 4 μmol ) から出発して調製し、Ga ( NO<sub>3</sub> )<sub>3</sub> × H<sub>2</sub>Oの溶液で希釈し、条件Aで処理した。精製工程では、「精製B」を用いて、純粋な表題の化合物 4 . 2 mg ( 収率51% ) を得た。HPLC : R<sub>t</sub> = 6 . 6分 . LC / TOF - MS : 正確な質量1535 . 543 ( 計算値1535 . 541 ) .  $C_{67}H_{96}GaN_{13}O_{18}S_3$  (MW = 1537 . 479)。

40

【0764】

I . Hex - [ Cys ( tMeBn ( DOTA - AET ) ) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys ] - OH ( 3BP - 3662 ) のユーロピウム複合体

この複合体を、緩衝剤Bに溶解させたペプチド3BP - 3554 3 . 4 mg ( 2 . 3 μmol ) から出発して調製し、EuCl<sub>3</sub> × 6H<sub>2</sub>Oの溶液で希釈し、条件Bで処理し

50

た。精製工程では、「精製 B」を用いて、純粋な表題の化合物 3.1 mg (収率 83%) を得た。HPLC:  $R_t = 5.9$  分。LC/TOF-MS: 正確な質量 1617.541 (計算値 1617.536)。 $C_{67}H_{96}EuN_{13}O_{18}S_3$  (MW = 1619.721)。

【0765】

J. Hex - [Cys (tMeBn (DOTA - AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH (3BP - 4293) の銅 (II) 複合体

この複合体を、緩衝剤 A に溶解させたペプチド 3BP - 3554 18 mg (12.2  $\mu$ mol) から出発して調製し、Cu(OAc)<sub>2</sub> の溶液で希釈し、条件 A で処理した。精製工程では、「精製 B」を用いて、純粋な表題の化合物 16.5 mg (収率 88%) を得た。HPLC:  $R_t = 6.5$  分。LC/TOF-MS: 正確な質量 1530.553 (計算値 1530.553)。 $C_{67}H_{97}CuN_{13}O_{18}S_3$  (MW = 1532.310)。

10

【0766】

K. Hex - [Cys (tMeBn (DOTA - AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH (3BP - 4343) の亜鉛複合体

この複合体を、緩衝剤 A に溶解させたペプチド 3BP - 3554 20 mg (13.6  $\mu$ mol) から出発して調製し、ZnCl<sub>2</sub> の溶液で希釈し、条件 A で処理した。精製工程では、「精製 B」を用いて、純粋な表題の化合物 16.1 mg (収率 77%) を得た。HPLC:  $R_t = 6.4$  分。LC/TOF-MS: 正確な質量 1531.553 (計算値 1531.553)。 $C_{67}H_{97}N_{13}O_{18}S_3Zn$  (MW = 1534.160)。

20

【0767】

L. Hex - [Cys (tMeBn (NODAGA - AET)) - Pro - Pro - Thr - Gln - Phe - Cys] - OH (3BP - 4184) のガリウム複合体

この複合体を、緩衝剤 A に溶解させたペプチド 3BP - 4162 7.4 mg (5.1  $\mu$ mol) から出発して調製し、Ga(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> × H<sub>2</sub>O の溶液で希釈し、条件 A で処理した。精製工程では、「精製 B」を用いて、純粋な表題の化合物 6.3 mg (収率 80%) を得た。HPLC:  $R_t = 6.5$  分。LC/TOF-MS: 正確な質量 1506.515 (計算値 1506.515)。 $C_{66}H_{93}GaN_{12}O_{18}S_3$  (MW = 1508.438)。

30

【0768】

実施例 29

血漿安定性アッセイ

ヒトおよびマウスの血漿中での本発明の選択された化合物の安定性を決定するために、血漿安定性アッセイを実行した。そのような血漿安定性アッセイにより、血漿中での本発明の化合物の分解が測定される。これは化合物の重要な特徴である。プロドラッグを除き、血漿中で急速に分解される化合物は一般には *in vivo* での低い有効性を示すからである。この結果は、これらの化合物は、ヒトおよびマウスの血漿中で非常に安定していることを示す。この安定性は、本発明に係るこれらの化合物の診断的使用、治療的使用、および診断治療的使用に十分である。

40

【0769】

血漿安定性試料を、血漿アリコート (全て K<sub>2</sub>EDTA) 50  $\mu$ l と DMSO 中の 0.5 mM 化合物ストック溶液 1  $\mu$ l とを混合することにより調製した。ボルテックスした後、試料を、0、4、および 24 時間にわたり 37 °C にて Thermomixer 中でインキュベートした。インキュベーション後、試料を、さらなる処理までに氷上で保存した。全ての試料を二重に調製した。

【0770】

各試料に適切な内部標準を添加した (DMSO 中の 0.5 mM ストック溶液 1  $\mu$ l)。表 8 に示されている化合物条件に応じて、下記の 2 種の異なる方法を使用してタンパク質の沈殿を実施した。

50

## 【0771】

A) 1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル 250  $\mu$ l を添加した。30分にわたる室温でのインキュベーション後、遠心分離により沈殿物を分離し、上清 150  $\mu$ l を、1%水性ギ酸 150  $\mu$ l で希釈した。

## 【0772】

B) 78% 0.1 M 硫酸亜鉛と22% アセトニトリルとを含む硫酸亜鉛沈殿剤 150  $\mu$ l を添加した。30分にわたる室温でのインキュベーション後、遠心分離により沈殿物を分離した。化合物が遊離DOTA部分を含む場合には、上清 100  $\mu$ l に1%ギ酸 10  $\mu$ l を添加し、続いて10分にわたり60 でさらにインキュベートして、亜鉛キレートの形成を完了させた。

10

## 【0773】

クリーン試料溶液中での分析物の決定を、Agilent 6530 Q-TOF 質量分析計と組み合わされたAgilent 1290 UPLCシステムで実施した。クロマトグラフィー分離を、溶出剤Aとしての水中の0.1%ギ酸と溶出剤Bとしてのアセトニトリルとの混合物を使用する勾配溶出(7分で2%Bから41%へ、800  $\mu$ l / 分、40 )により、Phenomenex BioZen XB-C18 HPLCカラム(50 x 2 mm、粒径1.7  $\mu$ m)で実行した。質量分析検出を、2/秒のサンプリング速度でm/z 50 ~ 3000の質量範囲を走査することにより、陽イオンESIモードで実施した。

## 【0774】

質量分析の生データから、化合物と内部標準との両方に関して、二重または三重の荷電モノアイソトピックシグナルのイオン電流を抽出した。

20

積分された分析物シグナルを使用する、内部標準による外部マトリックス較正によって、定量を実施した。

## 【0775】

加えて、ある特定の量の化合物による処理後に、内部標準のみを含む純粋な血漿試料を添加することにより、回収率を決定した。

最高較正試料後のブランク試料(20% アセトニトリル)の分析により、キャリーオーバーを評価した。

## 【0776】

本発明に係る化合物の一部に対して実施したこのアッセイの結果を、下記の表8に示す。結果を、「4時間後または24時間後に残存する無傷の化合物の%」として示し、この実験の開始時の物質量から、LC-MS定量により、示された割合がこの実験の終了時に無変化の物質として検出されることを意味する。全ての化合物は少なくとも4時間後に50%超が無傷であることから、これらの化合物は、診断および治療への応用に十分な安定性があると考えられる。

30

## 【0777】

40

50

## 【表 8】

表 8:血漿安定性アッセイの結果

化合物	タンパク質調製 方法	4/24hインキュベーション後に残存する無傷の 化合物%		
		ヒト血漿	マウス血漿	ラット血漿
3BP-2974	A		92% (4 h)	
3BP-2975	A		100% (4 h)	
3BP-2976	A		93% (4 h)	
3BP-3086	A		79% (4 h)	
3BP-3105	A		55% (4 h)	
3BP-3168	A		100% (4 h)	
3BP-3177	A		79% (4 h)	
3BP-3181	A		100% (4 h)	
3BP-3183	A		98% (4 h)	
3BP-3187	A		100% (4 h)	
3BP-3188	A		97% (4 h)	
3BP-3189	A		100% (4 h)	
3BP-3190	A		88% (4 h)	
3BP-3191	A		100% (4 h)	
3BP-3196	A		87% (4 h)	
3BP-3202	A		78% (4 h)	
3BP-3203	A		100% (4 h)	
3BP-3210	A		100% (4 h)	
3BP-3211	A		85% (4 h)	
3BP-3212	A		80% (4 h)	
3BP-3275	A		94% (4 h)	
3BP-3319	A		100% (4 h)	
3BP-3320	A		75% (4 h)	
3BP-3321	A		94% (4 h)	
3BP-3397	A	100% (24 h)	92% (24 h)	
3BP-3398	A	99% (24 h)	94% (24 h)	
3BP-3407	A	100% (24 h)	79% (24 h)	100% (24 h)
3BP-3426	B		73% (24 h)	
3BP-3554	B	100% (24 h)	85% (24 h)	100% (24 h)
3BP-3555	B		88% (24 h)	
3BP-3590	B	94% (24 h)	100% (24 h)	100% (24 h)
3BP-3623	B	100% (24 h)	100% (24 h)	100% (24 h)
3BP-3624	B	100% (24 h)	100% (24 h)	100% (24 h)

10

20

30

40

## 【 0 7 7 8 】

実施例 3 0

## F A C S 結合アッセイ

F A P 発現細胞への本発明に係る化合物の結合を決定するために、競合的 F A C S 結合アッセイを確立した。

## 【 0 7 7 9 】

F A P 発現ヒト W I - 3 8 線維芽細胞 ( F C A C C ) を、 1 5 % ウシ胎仔血清、 2 m M L - グルタミン、 および 1 % 非必須アミノ酸を含む E M E M で培養した。細胞を A c c u t a s e ( B i o l e g e n d , # B L D - 4 2 3 2 0 1 ) で剥離させ、 F A C S

50

緩衝剤（１％ FBSを含むPBS）で洗浄した。細胞を、1ml当たり100,000個の細胞の最終濃度までFACS緩衝剤で希釈し、細胞懸濁液 200 $\mu$ lを、U字型の非結合96ウェルプレート（Greiner）に移した。細胞を氷冷FACS緩衝剤で洗浄し、1時間にわたり4 で、ペプチドの濃度を上昇させつつ3nMのCy5標識化合物（H-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-Ttds-Lys(Cy5SO<sub>3</sub>)-NH<sub>2</sub>）と共にインキュベートした。細胞をFSCS緩衝剤で2回洗浄し、FACS緩衝剤 200 $\mu$ lに再懸濁させた。細胞を、Attune NxTフローサイトメータで分析した。蛍光強度の中央値（Cy5チャンネル）をAttune NxTソフトウェアにより算出し、ペプチド濃度に対してプロットした。4パラメーターロジスティック（4PL）曲線フィッティングおよびpIC<sub>50</sub>の算出を、ActivityBaseソフトウェアを使用して実施した。本発明に係る各化合物に関するこのアッセイの結果および実施例31の対象となるFAPプロテアーゼ活性アッセイの結果を、（実施例31に示す）表9に示す。pIC<sub>50</sub>カテゴリーAは8.0超のpIC<sub>50</sub>値を表し、カテゴリーBは7.1~8.0のpIC<sub>50</sub>値を表し、カテゴリーCは6.1~7.0のpIC<sub>50</sub>値を表し、カテゴリーDは6.0以下のpIC<sub>50</sub>値を表す。

10

## 【0780】

## 実施例31

## FAPプロテアーゼ活性アッセイ

FAP発現細胞に対する本発明に係る化合物の阻害活性を決定するために、FRETベースのFAPプロテアーゼ活性アッセイを確立した。

20

## 【0781】

組換えヒトFAP（R&D systems, #3715-SE）を、アッセイ緩衝剤（50mM Tris、1M NaCl、1mg/mL BSA、pH7.5）で、3.6nMの濃度まで希釈した。このFAP溶液 25 $\mu$ lと、試験化合物の3倍連続希釈液 25 $\mu$ lとを混合し、白色96ウェルProxiPlate（Perkin Elmer）中で5分にわたりインキュベートした。特異的FAP基質として、FRET-ペプチドHiLyteFluor（商標）488-VS（D-）PSQGK（QXL（登録商標）520）-NH<sub>2</sub>を使用した（Bainbridge, et al., Sci Rep, 2017, 7:12524）。アッセイ緩衝剤で希釈した30 $\mu$ M基質溶液 25 $\mu$ lを添加した。全ての溶液を、使用前に37 で平衡化した。基質の開裂および蛍光（485nmでの励起および538nmでの発光）の増加を、SPECTRAMax M5プレートリーダーで37 にて5分にわたりキネティックモードで測定した。RFU/秒を、SoftMax Proソフトウェアにより算出してペプチド濃度に対してプロットした。4パラメーターロジスティック（4PL）曲線フィッティングおよびpIC<sub>50</sub>の算出を、ActivityBaseソフトウェアを使用して実施した。本発明に係る各化合物に関するこのアッセイの結果を、表9に示す。pIC<sub>50</sub>カテゴリーAは、8.0超のpIC<sub>50</sub>値を示し、カテゴリーBは7.1~8.0のpIC<sub>50</sub>値を表し、カテゴリーCは6.1~7.0のpIC<sub>50</sub>値を表し、カテゴリーDは6.0以下のpIC<sub>50</sub>値を表す。

30

40

## 【0782】

表9から明らかのように、本発明の化合物は、FACS結合アッセイおよびFAPプロテアーゼ活性アッセイの両方において、驚くべきことに優れた結果を示す。

このことに加えて、キレーターとコンジュゲートしている化合物は、キレーターを含まないが同様のペプチド配列を有する化合物と活性が非常に類似していることを示すSAR-データを容易に見出し得る。例として、3BP-3168および3BP-3169は、C末端でキレーターおよびリンカーを有しており（DOTA-Ttds-Nle/Met）、pIC<sub>50</sub>>8の最高活性カテゴリーに含まれる。N末端でキレーターおよびリンカーを有しない対応する化合物（N末端でHex-を有する3BP-2974、N末端でAc-Metを有する3BP-2975、およびN末端でH-metを有する3BP-29

50

76) は全て、キレーターを含む化合物 3BP-3168 および 3BP-3169 と比較して同様の活性を示す。

【0783】

このことは、キレーターフリーの化合物の活性データからキレーターを含む化合物の活性が予測されることを意味する。加えて、この現象はまた、キレーターを、他の2種の特定の可能性に従って本発明の化合物にコンジュゲートさせた場合にも観察される。C末端へのキレーターの結合と、キレーターを含まない対応する化合物とを比較した例は同一の傾向を示し、3BP-3105 対 3BP-2974、3BP-3395 または 3BP-3397 対 3BP-3476 であり、Y<sub>c</sub> へのキレーターの結合と、キレーターを含まない対応する化合物とを比較した例は、3BP-3407 対 3BP-3476、または 3BP-3426 対 3BP-3476 である。

10

20

30

40

50



## 【表 9 - 1】

表9: 化合物ID、配列、正確な算出質量、正確な実測質量、HPLCにより決定した場合の保持時間(分)、ならびにFACS結合およびFAP活性アッセイのpIC50カテゴリー

ID	配列	正確な質量(算出値)	正確な質量(実測値)	R <sub>t</sub> (HPLC)	pIC50 カテゴリー (FACS)	pIC50 カテゴリー (活性)
3BP-2881	H-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-Ttds-Lys(Bio)-NH <sub>2</sub>	2354.036	2354.046	5.51	A	A
3BP-2974	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1664.712	1664.718	7.19	A	A
3BP-2975	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1739.689	1739.692	6.12	A	A
3BP-2976	H-met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1697.679	1697.679	5.58	A	A
3BP-3088	DOTA-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	2065.903	2065.903	5.44	C	C
3BP-3105	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH <sub>2</sub>	2481.171	2481.171	6.78	A	A
3BP-3168	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	2368.087	2368.093	6.00	A	A
3BP-3169	DOTA-Ttds-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	2386.043	2386.050	5.74	A	A
3BP-3170	DOTA-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	2083.859	2083.852	5.37	C	C
3BP-3171	DOTA-Ttds-Phe-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	2402.071	2402.075	6.00	B	B
3BP-3172	DOTA-Ttds-Leu-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	2368.087	2368.091	5.90	A	A

【 0 7 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

3BP-3173	DOTA-Ttds-Glu-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	2384.045	2384.049	5.19	B	B
3BP-3174	DOTA-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1952.819	1952.822	4.86	C	C
3BP-3175	Ac-Met-[cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1739.689	1739.696	5.85	A	A
3BP-3176	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1739.689	1739.693	6.20	C	C
3BP-3177	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1739.689	1739.689	5.85	B	B
3BP-3178	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1739.689	1739.692	5.61	B	B
3BP-3179	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1739.689	1739.692	5.98	B	C
3BP-3180	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1739.689	1739.693	5.97	C	C
3BP-3181	Ac-Met-[cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1739.689	1739.695	6.24	B	B
3BP-3182	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1739.689	1739.695	6.12	B	B
3BP-3183	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1739.689	1739.694	6.00	B	B
3BP-3187	Ac-met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1739.689	1739.695	6.34	A	A
3BP-3188	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Nmf-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1753.705	1753.716	5.87	A	A
3BP-3189	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Tic-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1751.689	1751.697	5.71	A	A
3BP-3190	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Aic-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1751.689	1751.701	6.38	A	A

10

20

30

40

【 0 7 8 6 】

50

【表 9 - 3】

3BP-3191	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Ppa-Arg-Asp-NH2	1740.685	1740.696	5.00	A	A
3BP-3192	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Mpa-Arg-Asp-NH2	1740.685	1740.696	5.08	A	A
3BP-3193	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Thi-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1745.646	1745.650	6.03	A	A
3BP-3194	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Ala-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1695.700	1695.703	6.16	B	B
3BP-3195	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Ala-Phe-Arg-Asp-NH2	1673.668	1673.670	6.97	A	B
3BP-3196	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Ala-Arg-Asp-NH2	1663.658	1663.661	5.43	A	A
3BP-3197	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Ala-Asp-NH2	1654.625	1654.634	6.51	C	C
3BP-3198	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Ala-NH2	1695.700	1695.711	6.30	A	A
3BP-3199	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-NH2	1468.561	1468.570	6.64	C	B
3BP-3200	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-NH2	1624.663	1624.669	6.31	A	A
3BP-3202	Ac-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1608.649	1608.659	5.82	A	A
3BP-3203	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Amf-Arg-Asp-NH2	1753.705	1753.705	6.47	A	A
3BP-3204	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Aib-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1727.689	1727.700	6.51	B	B
3BP-3210	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-his-Phe-Arg-Asp-NH2	1739.689	1739.694	6.10	A	A
3BP-3211	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-phe-Arg-Asp-NH2	1739.689	1739.692	5.77	A	A

【 0 7 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 9 - 4】

3BP-3212	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1739.689	1739.692	5.88	A	A
3BP-3213	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-asp-NH <sub>2</sub>	1739.689	1739.693	6.16	A	A
3BP-3214	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Gly-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1699.658	1699.662	5.71	A	A
3BP-3215	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-ala-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1713.674	1713.677	5.99	C	C
3BP-3216	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Oic-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1793.736	1793.739	6.91	C	C
3BP-3217	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Oic-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	1793.736	1793.740	6.83	C	C
3BP-3264	DOTA-Bal-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Nmf-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	2037.871	2037.875	4.71	B	B
3BP-3265	DOTA-Inp-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Nmf-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	2077.903	2077.902	4.83	C	C
3BP-3266	DOTA-Ahx-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Nmf-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	2079.918	2079.923	4.95	C	C
3BP-3267	DOTA-O2Oc-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Nmf-Arg-Asp-NH <sub>2</sub>	2111.908	2111.909	4.93	C	C
3BP-3275	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Nmf-Arg-Ttds-Lys(DOTA)-NH <sub>2</sub>	2380.160	2380.167	6.57	A	A
3BP-3276	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-phe-Arg-Ttds-Lys(DOTA)-NH <sub>2</sub>	2366.144	2366.151	6.47	A	A
3BP-3277	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Ppa-arg-Ttds-Lys(DOTA)-NH <sub>2</sub>	2367.139	2367.150	5.79	A	A
3BP-3287	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	994.429	994.432	7.59	C	B
3BP-3288	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1109.456	1109.458	7.42	A	A

10

20

30

40

【 0 7 8 8 】

50

【表 9 - 5】

3BP-3299	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Arg-NH <sub>2</sub>	1265.557	1265.562	7.30	A	A
3BP-3300	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Gab-Arg-NH <sub>2</sub>	1350.610	1350.611	7.29	A	A
3BP-3301	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Pamb-Arg-NH <sub>2</sub>	1398.610	1398.616	7.38	A	A
3BP-3302	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Cmp-Arg-NH <sub>2</sub>	1390.641	1390.641	7.21	A	A
3BP-3303	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Pamb-Arg-NH <sub>2</sub>	1283.583	1283.588	7.68	B	A
3BP-3319	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1697.804	1697.810	5.81	B	B
3BP-3320	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1812.831	1812.841	5.75	B	A
3BP-3321	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Pamb-Arg-NH <sub>2</sub>	2101.985	2101.993	5.49	A	A
3BP-3324	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Mamb-Arg-NH <sub>2</sub>	1398.610	1398.614	7.40	A	A
3BP-3345	Hex-[Cys(3MeBn)-Gly-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	954.398	954.402	7.32	C	B
3BP-3346	Hex-[Cys(3MeBn)-Ala-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	968.414	968.415	7.46	D	C
3BP-3347	Hex-[Cys(3MeBn)-Nmg-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	968.414	968.416	7.37	C	B
3BP-3348	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Ala-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	936.424	936.426	7.75	D	D
3BP-3349	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	993.445	993.449	7.41	B	A
3BP-3350	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Ala-Cys]-NH <sub>2</sub>	918.398	918.398	6.49	D	C

10

20

30

40

【 0 7 8 9 】

50

【表 9 - 6】

3BP-3351	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Pen]-NH <sub>2</sub>	1022.461	1022.463	7.84	D	C
3BP-3352	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-4Tfp-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1012.420	1012.422	7.72	C	B
3BP-3353	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Eay-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1070.461	1070.464	9.10	D	C
3BP-3354	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Ala-Glu-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	964.419	964.418	7.63	D	D
3BP-3355	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Opc-Glu-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1113.478	1113.480	7.63	D	C
3BP-3356	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Moo-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1028.417	1028.419	7.75	D	D
3BP-3357	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Nme-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1008.445	1008.448	7.82	D	D
3BP-3358	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Nmf-Cys]-NH <sub>2</sub>	1008.445	1008.445	8.12	D	C
3BP-3359	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Tic-Cys]-NH <sub>2</sub>	1006.429	1006.431	8.11	D	C
3BP-3360	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Nphe-Cys]-NH <sub>2</sub>	994.429	994.432	7.85	D	D
3BP-3361	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-1Ni-Cys]-NH <sub>2</sub>	1044.445	1044.448	8.50	B	B
3BP-3362	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-2Ni-Cys]-NH <sub>2</sub>	1044.445	1044.449	8.46	C	C
3BP-3363	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Bip-Cys]-NH <sub>2</sub>	1070.461	1070.464	9.04	D	D
3BP-3365	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-4Dfp-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1030.410	1030.414	8.01	D	C
3BP-3366	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Hyp-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1010.424	1010.428	7.18	B	B

10

20

30

40

【 0 7 9 0 】

50

【表 9 - 7】

3BP-3367	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Tap-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1009.440	1009.445	6.87	D	C
3BP-3368	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Ocf-Cys]-NH <sub>2</sub>	1028.390	1028.394	7.95	C	B
3BP-3369	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Pcf-Cys]-NH <sub>2</sub>	1028.390	1028.394	8.14	C	C
3BP-3370	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	995.413	995.417	7.79	B	B
3BP-3371	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Bal-OH	1066.450	1066.453	7.58	A	B
3BP-3372	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Om(Ac)-Glu-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1049.471	1049.475	7.33	D	C
3BP-3395	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH <sub>2</sub>	1924.931	1924.943	6.60	A	A
3BP-3396	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH <sub>2</sub>	1925.915	1925.916	6.73	A	A
3BP-3397	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bhk(DOTA)-OH	1522.720	1522.714	6.69	A	A
3BP-3398	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bal-OH	1768.842	1768.842	5.72	A	A
3BP-3399	DOTA-Ttds-Hcl-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bal-OH	1826.858	1826.858	4.78	D	D
3BP-3400	DOTA-Ttds-Hgl-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bal-OH	1796.873	1796.873	6.58	D	B
3BP-3401	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1811.847	1811.855	5.62	A	A
3BP-3403	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ape-NH-DOTA'	1579.741	1579.742	6.61	A	A
3BP-3404	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Ape-NH-DOTA'	1881.926	1881.933	6.73	A	A

10

20

30

40

【 0 7 9 1 】

50

【表 9 - 8】

3BP-3407	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1592.737	1592.737	5.70	A	A
3BP-3408	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub>	1032.456	1032.457	7.58	B	B
3BP-3409	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Otf-Cys]-NH <sub>2</sub>	1061.433	1061.437	8.08	B	A
3BP-3417	Oct-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1136.503	1136.508	8.46	B	B
3BP-3418	Phb-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1156.472	1156.475	7.73	C	C
3BP-3419	[3MeBn-Spa-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	995.388	995.392	6.05	C	C
3BP-3425	Pentyl/NH-urea-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1123.483	1123.485	7.22	B	A
3BP-3426	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1583.682	1583.692	5.87	A	A
3BP-3472	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu(NH-Apr-DOTA')-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1551.710	1551.713	6.57	D	D
3BP-3473	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu(NH-Apr-O <sub>2</sub> Oc-DOTA')-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1696.784	1696.793	6.64	C	C
3BP-3476	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1108.472	1108.476	7.24	A	A
3BP-3489	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bhk(DOTA-Tfds)-OH	1824.904	1824.922	6.66	A	A
3BP-3514	Pentyl-SO <sub>2</sub> -[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1144.439	1144.442	7.79	A	A
3BP-3518	Hex-[Cys(2Lut)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1109.467	1109.469	5.54	A	A
3BP-3519	Hex-[Cys(3Lut)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1109.467	1109.469	5.27	A	A

【 0 7 9 2 】

10

20

30

40

50



【表 9 - 9】

3BP-3554	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1469.639	1469.640	5.89	A	A
3BP-3555	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1478.694	1478.699	5.37	B	A
3BP-3556	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-NH))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1523.679	1523.669	5.71	B	B
3BP-3590	Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1702.617	1702.622	5.59	A	A
3BP-3591	Hex-[Cys(tMeBn(LuDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1764.654	1764.654	5.65	A	A
3BP-3592	Hex-[Cys(tMeBn(GaDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1658.639	1658.644	5.75	A	A
3BP-3623	Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1579.520	1579.524	5.75	A	A
3BP-3624	Hex-[Cys(tMeBn(LuDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1641.557	1641.560	5.81	A	A
3BP-3650	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-1Ni-Cys]-OH	1519.655	1519.667	5.64	A	A
3BP-3651	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bal-OH	1540.676	1540.686	5.81	A	A
3BP-3652	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1468.655	1468.667	5.85	A	A
3BP-3653	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1469.639	1469.639	5.96	A	A
3BP-3654	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-AET]	1425.649	1425.661	6.16	A	A
3BP-3656	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Gly-OH	1526.661	1526.665	5.88	A	A
3BP-3657	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Gab-OH	1554.692	1554.697	5.98	A	A

10

20

30

40

【 0 7 9 3 】

50

【表 9 - 1 0】

3BP-3658	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Ser-OH	1556.671	1556.670	5.78	A	A
3BP-3659	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Nmg-OH	1540.676	1540.682	5.88	A	A
3BP-3660	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bhf-OH	1630.723	1630.728	6.85	A	A
3BP-3661	Hex-[Cys(tMeBn(EuDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1740.633	1740.636	5.72	A	A
3BP-3662	Hex-[Cys(tMeBn(EuDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1617.540	1617.541	5.83	A	A
3BP-3664	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Mpa-Cys]-OH	1470.635	1470.638	4.84	A	A
3BP-3665	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-OH	1584.666	1584.666	5.83	A	A
3BP-3678	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Nmg-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1443.624	1443.624	5.84	A	A
3BP-3679	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Hyp-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1485.634	1485.645	5.69	A	A
3BP-3680	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Of-Cys]-OH	1537.627	1537.626	6.46	A	A
3BP-3681	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-asp-NH <sub>2</sub>	1583.682	1583.697	5.84	A	A
3BP-3682	Ac-met-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1544.617	1544.633	4.97	B	B
3BP-3690	Pentyl-SO <sub>2</sub> -[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1505.606	1505.610	6.23	A	A
3BP-3691	Pentyl-SO <sub>2</sub> -[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1506.590	1506.593	6.40	A	B
3BP-3692	Pentyl-SO <sub>2</sub> -[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1628.704	1628.706	5.99	A	A

10

20

30

40

【 0 7 9 4 】

50

【表 9 - 1 1】

3BP-3693	Hex-[Cys(tMeBn(Cy5SO3-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1793.851	1793.850	8.94		B
3BP-3694	Hex-[Cys(tMeBn(Cy5SO3-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1670.754	1670.752	9.58		C
3BP-3712	Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	1578.536	1578.539	5.60	A	A
3BP-3713	Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-AET]	1535.530	1535.533	6.01	A	A
3BP-3714	Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Gly-OH	1636.541	1636.546	5.60	A	A
3BP-3715	Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Nmg-OH	1650.557	1650.569	5.64	A	A
3BP-3716	Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Nmg-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1553.504	1553.517	5.69	A	A
3BP-3717	Pentyl-SO2-[Cys(tMeBn(InDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1738.584	1738.588	5.97	A	A
3BP-3736	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bal-NH2	1539.692	1539.691	5.66	A	A
3BP-3737	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Nmg-NH2	1539.692	1539.690	5.70	A	A
3BP-3739	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Ala-Phe-Cys]-Asp-NH2	1535.715	1535.721	5.88	C	C
3BP-3744	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Nmg-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	1442.640	1442.640	5.66	A	A
3BP-3745	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Ala-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1562.726	1562.732	5.44	C	C
3BP-3746	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Ala-Ala-Phe-Cys]-Asp-NH2	1505.705	1505.705	5.62	D	C
3BP-3747	Hex-[Cys(3MeBn)-Nlys-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	1024.487	1024.490	6.28	D	D

10

20

30

40

【 0 7 9 5 】

50

【表 9 - 1 2】

3BP-3748	Hex-[Cys(3MeBn)-Nphe-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1043.461	1043.462	8.64	D	D
3BP-3749	Hex-[Cys(3MeBn)-Nieu-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1009.477	1009.479	8.32	D	D
3BP-3759	H-Ahx-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1008.456	1008.456	4.77	D	D
3BP-3760	H-Ava-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	994.440	994.441	4.66	D	D
3BP-3761	H-Gab-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	980.425	980.425	4.60	D	D
3BP-3762	4Pya-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1014.409	1014.415	4.74	D	C
3BP-3763	Ac-Hse-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1038.430	1038.430	4.83	D	C
3BP-3764	Ac-Aad-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1080.441	1080.440	5.11	D	D
3BP-3765	HO-Glutar-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1009.404	1009.403	5.33	C	C
3BP-3767	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]OH	1455.660	1455.666	5.91	A	A
3BP-3770	Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]OH	1588.574	1588.579	5.30	A	A
3BP-3771	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Nmg-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]OH	1452.678	1452.678	5.12	A	A
3BP-3854	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Thr-Pro-Phe-Gln-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1592.737	1592.759	5.35	D	D
3BP-3855	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Phe-Gln-Thr-Pro-Pro-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1592.737	1592.737	5.67	D	D
3BP-3856	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Thr-Gln-Pro-Phe-Pro-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1592.737	1592.749	5.10	D	D

【 0 7 9 6 】

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 3】

3BP-3857	Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Gln-Phe-Pro-Thr-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1592.737	1592.737	5.37	C	C
3BP-3860	H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -But-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1044.387	1044.401	5.18	D	D
3BP-3949	Hex-[Cys-(tMeBn(GaDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1535.541	1535.541	6.58	A	A
3BP-3967	Hex-[Cys-(tMeBn(H-O <sub>2</sub> Oc-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1351.631	1351.648	6.1	A	A
3BP-3980	H-Ahx-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1538.751	1538.758	6.3	A	A
3BP-3981	Hex-[Cys-(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1197.502	1197.508	6.7	B	A
3BP-4003	Hex-[Cys-(tMeBn(H-O <sub>2</sub> Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	1342.576	1342.578	6.5	A	A
3BP-4004	H-Ahx-Ttds-Nle-[Cys-(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH <sub>2</sub>	2023.016	2023.029	5.2	B	A
3BP-4063	Hex-[Cys-(tMeBn(N <sub>4</sub> Ac-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1269.607	1269.612	6.0	A	A
3BP-4088	Hex-[Cys-(tMeBn(N <sub>4</sub> Ac-O <sub>2</sub> Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1414.681	1414.691	6.0	A	A
3BP-4089	Hex-[Cys-(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1083.459	1083.472	6.9	C	B
3BP-4109	Hex-[D-Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1469.639	1469.646	6.3	A	A
3BP-4110	Hex-[D-Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-D-Cys]-OH	1469.639	1469.647	6.6	B	B
3BP-4111	Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-D-Cys]-OH	1469.639	1469.646	6.0	B	B
3BP-4147	Hex-[Cys-(tMeBn(ReON <sub>4</sub> Ac-O <sub>2</sub> Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1612.606	1612.620	6.6	A	A

10

20

30

40

【 0 7 9 7 】

50

【表 9 - 1 4】

3BP-4148	Hex-[Cys-(tMeBn(ReON4Ac-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1467.532	1467.543	6.8	A	A
3BP-4161	N4Ac-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1498.756	1498.765	5.8	A	A
3BP-4162	Hex-[Cys-(tMeBn(NODAGA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1440.613	1440.623	6.8	A	A
3BP-4168	Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1278.662	1278.669	5.5	A	A
3BP-4169	Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-O2Oc-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1423.736	1423.741	5.4	B	A
3BP-4170	Hex-[Cys-(tMeBn(Bio-Ttds-Ttds-Ttds-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	2518.273	2518.291	7.3	B	B
3BP-4181	Hex-[Cys-(tMeBn(H-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1092.514	1092.524	5.8	B	B
3BP-4182	Hex-[Cys-(tMeBn(ATTO488-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1654.531	1654.530	6.9	B	B
3BP-4184	Hex-[Cys-(tMeBn(GaNODAGA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1506.515	1506.522	6.6	A	A
3BP-4186	Hex-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	994.429	994.431	7.9	B	B
3BP-4214	Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1458.587	1458.594	6.5	B	B
3BP-4219	N4Ac-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1497.772	1497.780	5.7	B	A
3BP-4220	N4Ac-APAc-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1336.667	1336.674	5.4	D	D
3BP-4221	N4Ac-PEG6-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1531.767	1531.779	5.9	B	B
3BP-4222	N4Ac-Glu-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1627.799	1627.810	5.7	B	B

10

20

30

40

【 0 7 9 8 】

50

【表 9 - 1 5】

3BP-4223	N4Ac-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Ppa-Cys]-OH	1499.752	1499.768	4.6	C	C
3BP-4224	Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1603.661	1603.656	6.6	B	B
3BP-4228	N4Ac-O2Oc-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1341.646	1341.642	5.4	D	C
3BP-4229	DTPA-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1687.736	1687.749	6.4	C	B
3BP-4230	N4Ac-gGlu-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1325.615	1325.610	5.5	D	D
3BP-4231	N4Ac-Ttds-Glu(AGLU <sup>+</sup> )-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1790.883	1790.909	5.4	D	D
3BP-4233	N4Ac-Ttds-Glu-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1514.715	1514.715	5.0	C	D
3BP-4243	N4Ac-Efa-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1430.640	1430.643	5.7	B	B
3BP-4244	N4Ac-gGlu-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1324.631	1324.635	5.4	D	D
3BP-4245	N4Ac-gGlu-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1626.815	1626.821	5.7	B	B
3BP-4246	N4Ac-Glu(AGLU <sup>+</sup> )-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1789.899	1789.901	5.5	B	B
3BP-4247	N4Ac-gGlu-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1627.799	1627.805	5.9	B	B
3BP-4248	N4Ac-Ttds-Glu(AGLU <sup>+</sup> )-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1789.899	1789.895	5.3	D	D
3BP-4249	N4Ac-Glu(AGLU <sup>+</sup> )-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1790.883	1790.909	5.7	B	B
3BP-4250	Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1470.623	1470.626	6.4	A	B

10

20

30

40

【 0 7 9 9 】

50

【表 9 - 1 6】

3BP-4251	Hex-[Cys-(tMeBn(NODAGA-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1585.687	1585.689	6.7	A	A
3BP-4265	N4Ac-Glu(AGLU')-Glu(AGLU')-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	2082.026	2082.030	5.6	C	B
3BP-4266	N4Ac-Glu(AGLU')-Glu(AGLU')-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	2083.010	2083.013	5.6	B	B
3BP-4293	Hex-[Cys-(tMeBn(CuDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1530.553	1530.562	6.5	A	A
3BP-4299	Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1571.791	1571.807	5.9	A	A
3BP-4300	Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-PEG6-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1604.802	1604.816	6.1	B	A
3BP-4301	Hex-[Cys-(tMeBn(H-SAc-Ser-Ser-Ser-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1418.538	1418.553	6.8	B	B
3BP-4302	Hex-[Cys-(tMeBn(H-Asp-Asp-Cys-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1718.706	1718.723	6.8	C	B
3BP-4303	Hex-[Cys-(tMeBn(H-Asp-Asp-Cys-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1416.522	1416.536	6.6	C	B
3BP-4308	Hex-[Cys-(tMeBn(H-SAc-Ser-Ser-Ser-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1720.722	1720.730	6.9	B	B
3BP-4309	Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA2-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1458.587	1458.597	6.5	B	B
3BP-4310	Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1368.592	1368.600	6.7	A	A
3BP-4342	Hex-[Cys-(tMeBn(H-HYNIC-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1218.502	1218.505	6.9	B	A
3BP-4343	Hex-[Cys-(tMeBn(ZnDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1531.553	1531.558	6.4	A	A
3BP-4344	Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1670.776	1670.777	6.8	A	A

10

20

30

40

【 0 8 0 0 】

50



【表 9 - 1 7】

3BP-4352	Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA2-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1760.771	1760.773	6.7	C	B
3BP-4353	Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA2-PEG6-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1793.781	1793.786	6.8	B	B
3BP-4366	Hex-[Cys-(tMeBn(DTPABz-Glutar-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1677.676	1677.688	7.0	C	C
3BP-4372	Hex-[Cys(tMeBn(LuDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Gab-Arg-Ttds-Lys(AF488)-NH <sub>2</sub>	2943.026	2943.056	5.6	A	A
3BP-4373	Hex-[Cys(tMeBn(LuDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Gab-Arg-Ttds-Ttds-Ttds-Lys(AF488)-NH <sub>2</sub>	3547.394	3547.431	5.7	B	A
3BP-4376	Hex-[Cys-(tMeBn(H-HYNIC-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1520.687	1520.685	6.8	A	A
3BP-4379	Hex-[C(tMeBn(PCTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1445.618	1445.635	6.5	A	A
3BP-4380	Hex-[C(tMeBn(NOPO-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1560.579	1560.596	6.3	A	A
3BP-4381	Hex-[C(tMeBn(HBED-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1597.654	1597.669	7.4	B	B
3BP-4382	Hex-[C(tMeBn(DATA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1468.644	1468.657	7.0	B	B
3BP-4383	Hex-[Cys(tMeBn(HBED-PEG6-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1932.849	1932.888	7.4	B	B
3BP-4384	Hex-[Cys(tMeBn(DATA-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1770.828	1770.836	7.1	B	B
3BP-4385	Hex-[Cys(tMeBn(NOPO-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1862.763	1862.785	6.5	B	B
3BP-4386	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	2173.015	2173.023	5.1	B	B

10

20

30

40

【 0 8 0 1 】

50

【表 9 - 1 8】

3BP-4391	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH <sub>2</sub>	2400.141	2400.173	5.8	A	A
3BP-4392	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH <sub>2</sub>	3013.517	3103.535	5.0	B	B
3BP-4393	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH <sub>2</sub>	2628.307	2628.327	5.7	A	A
3BP-3907	iHex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1469.639	1469.643	6.0	A	A
3BP-3908	Chex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1481.639	1481.644	6.0	C	C
3BP-3909	Cp-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1467.6237	1467.626	5.7	B	B
3BP-3910	Pent-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1471.619	1471.619	5.4	A	A
3BP-3911	Rth-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1469.603	1469.607	4.9	B	B
3BP-3912	Pyn-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1451.592	1451.596	5.1	B	C
3BP-3913	Hyn-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1465.608	1465.611	5.3	B	B
3BP-3914	Peet-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1453.608	1453.611	5.3	B	B
3BP-3915	Alloc-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1455.587	1455.591	5.5	B	B
3BP-3916	Bulloc-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1469.603	1469.607	5.9	A	B
3BP-3917	Cpentyl-CAy-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1482.635	1482.638	5.6	B	B
3BP-3918	EtOPr-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1471.619	1471.620	5.0	A	A
3BP-3919	Fur-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1469.603	1469.617	4.8	C	C
3BP-3936	Sth-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1469.603	1469.620	5.0	B	B
3BP-3937	MeOBut-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1471.619	1471.635	4.9	A	B

10

20

30

40

【 0 8 0 2 】

50

【表 9 - 1 9】

3BP-3938	PrOAc-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1471.619	1471.635	5.5	A	A
3BP-3940	nBu-CAyl-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1470.635	1470.638	5.8	A	A
3BP-3941	nBu-COyl-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1471.619	1471.623	6.2	A	A
3BP-4425	nBu-CAyl-[Cys(tMeBn(LuDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1642.552	1642.548	5.8	A	A
3BP-4426	nBu-CAyl-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1582.515	1582.513	5.7	A	A
3BP-4533	nBu-CAyl-[Cys(tMeBn(N4Ac-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1279.657	1279.666	5.0	A	A
3BP-4534	nBu-CAyl-[Cys(tMeBn(N4Ac-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1270.603	1270.602	5.5	A	A
3BP-4560	nBu-CAyl-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1469.651	1469.699	5.7	A	A
3BP-4564	nBu-CAyl-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1479.689	1479.731	5.2	A	A
3BP-4565	nBu-CAyl-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1478.705	1478.733	5.3	A	A
3BP-4589	nBu-CAyl-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bhk(N4Ac)-OH	1323.683	1323.705	5.8	A	A
3BP-4607	nBu-CAyl-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Nmg-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1444.619	1444.645	5.7	A	A
3BP-4621	nBu-CAyl-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Nmg-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH <sub>2</sub>	1443.635	1443.657	5.7	A	A

10

20

30

## 【 0 8 0 3】

## 実施例 3 2

## 表面プラズモン共鳴アッセイ

表面プラズモン共鳴研究を、Biacore (商標) T200 SPRシステムを使用して実施した。簡潔に説明すると、偏光を金標識センサー表面に向けて照射し、最小強度の反射光を検出する。反射光の角度は、分子が結合して解離することにより変化する。この金標識センサー表面には、FAP 標的タンパク質を有する FAP 抗体が担持されており、それにより、抗体結合は、FAP の基質結合部位では起こらない。この担持表面と試験化合物とを接触させ、FAP リガンドとのリアルタイムの相互作用プロファイルをセンサーグラムで記録する。リアルタイムで、結合相互作用の会合および解離を測定し、会合および解離の速度定数ならびに対応する親和性定数を算出し得る。重要なことに、ランニング緩衝剤と試料緩衝剤との屈折率の差違およびフローセル表面への試験化合物の非特異的な結合に起因して、バックグラウンド反応が生じる。このバックグラウンドを、固定された FAP の非存在下で同密度の捕捉抗体がコーティングされた対照フローセル上で試料を流すことにより測定し減算する。さらに、固定された抗体からの捕捉された FAP の緩やかな解離により生じる、この結合データのベースラインドリフト補正を実施する。このドリフトを、抗体および FAP がセンサー表面に固定されたフローセルに通してランニング緩衝剤を注入することにより測定する。

40

## 【 0 8 0 4】

Biacore (商標) CM5 センサーチップを使用した。ヒト抗 FAP 抗体 (MAB

50

3715, R & D systems) を、10 mM 酢酸緩衝剤 pH 4.5 で 50 µg / ml の最終濃度まで希釈した。150 µL のアリコートプラスチックバイアルに移し、Biacore (商標) T200 機器の試料ラックに入れた。下記の Amine Coupling Kit Reagent 溶液をプラスチックバイアルに移し、試料ラックに入れた: 0.4 M 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC) 90 µL および 0.1 M N-ヒドロキシスクシンイミド (NHS) 90 µL。1 M エタノールアミン-HCl、pH 8.5 の 130 µL のアリコートプラスチックバイアルに移し、試料ラックに入れた。Biacore (商標) 液体システムを、下記のように設定した: 蒸留水 (1 L)、ランニング緩衝剤 (500 mL) が入った別個のボトル、および廃棄物用の空のボトルを、緩衝剤トレイに置いた。固定化のためのプレインストールプログラムを使用し、固定化レベルは 7000 RU であった。固定化を、25 で実施した。抗 FAP 抗体の固定化手順を、表 10 で説明されているように実施した。

【0805】

【表 10】

表10: CM5センサーチップ上で使用される抗FAP抗体の固定化プロトコル

工程	注入される溶液	接触時間	流速
表面のコンディショニング	50 mM NaOH	300 s	10 µL/min
表面の活性化	EDC/NHS	420 s	10 µL/min
洗浄	エタノールアミン	90 s	10 µL/min
リガンドの結合	酢酸緩衝剤で希釈されたヒト/マウス抗体	420 s	10 µL/min
洗浄	ランニング緩衝剤	40 s	10 µL/min
反応性の非リガンド結合表面の非活性化	1M エタノールアミン	420 s	10 µL/min
洗浄	ランニング緩衝剤	30 s	10 µL/min

【0806】

ヒト組換え FAP を、ランニング緩衝剤で 20 µg / mL の最終濃度まで希釈した。ヒト FAP ワーキング溶液の 100 µL アリコートプラスチックバイアルに移し、試料ラックに入れた。0.5 mM 化合物ストック溶液を、各化合物を DMSO に溶解させることにより調製した。各試験化合物に関して、化合物ストック溶液を 500 nM にてランニング緩衝剤 (HBST) で希釈し、HBST-DMSO 緩衝剤 (0.1% DMSO) でさらに希釈した。二元複合体の SPR 結合分析を、25 にて SCK モードで実施した。表 11 は、結合動態の捕捉および評価のプロトコルを説明する。3 回の SCK 測定の後、センサー表面に抗体および FAP が固定されているフローセルに通してランニング緩衝剤を注射することにより、ベースラインドリフトを評価した。

【0807】

10

20

30

40

50

## 【表 1 1】

表11:結合速度論を評価するためのプロトコル

工程	注入される溶液	接触時間	流速
3重の実行としての開始サイクル: 洗浄 &表面の再生	HBST-DMSO 緩衝剤 10mM グリシン、pH2	60s 5s	30 $\mu$ L/min
標的タンパク質 FAP の結合(捕捉)	20 $\mu$ g/mL rhFAP または 4 $\mu$ g/mL rmFAP	600s	5 $\mu$ L/min
洗浄(非結合 FAP の除去)	HBST-DMSO-緩衝剤	2700s	30 $\mu$ L/min
1.試験化合物の結合速度論	希釈番号 5 (0.19 nM)	120s	30 $\mu$ L/min
2.試験化合物の結合速度論	希釈番号 4 (0.78 nM)	120s	30 $\mu$ L/min
3.試験化合物の結合速度論	希釈番号 3 (3.125 nM)	120s	30 $\mu$ L/min
4.試験化合物の結合速度論	希釈番号 2 (12.5 nM)	120s	30 $\mu$ L/min
5.試験化合物の結合速度論	希釈番号 1 (50 nM)	120s	30 $\mu$ L/min
解離サイクル	HBST-DMSO 緩衝剤	1800s	30 $\mu$ L/min
再生	10mM グリシン、pH2	7s	30 $\mu$ L/min

10

## 【0808】

各試験化合物に関して、共鳴単位 (RU) の形態の SPR 生データを、Biacore (商標) T200 コントロールソフトウェアを使用してセンサーグラムとしてプロットした。ブランクセンサーグラムからのシグナルを、試験化合物センサーグラムのシグナルから減算した (ブランク補正)。ブランク補正センサーグラムを、試験対象を含まない SCK ラン (ランニング緩衝剤のみ) のセンサーグラムを減算することにより、ベースラインドリフトに関して補正した。Biacore (商標) T200 評価ソフトウェアから 1:1 Langmuir 結合モデルを使用して、会合速度 ( $k_{on}$ )、解離速度 ( $k_{off}$ )、解離定数 ( $K_D$ )、および  $t_{1/2}$  を、ブランク正規化 SPR データから算出した。生データおよびフィットの結果を、IDBS においてテキストファイルとしてインポートした。p $K_D$  値 (解離定数の負の 10 進法対数) を、IDBS エクセルテンプレートで算出した。

20

## 【0809】

本発明に係る化合物の選択に関するこのアッセイの結果を、表 12 に示す。カテゴリー A は 8.0 超の p $K_D$  値を表し、カテゴリー B は 7.1 ~ 8.0 の p $K_D$  値を表し、カテゴリー C は 6.1 ~ 7.0 の p $K_D$  値を表す。

30

## 【0810】

40

50

## 【表 1 2 - 1】

表12:化合物ID、配列、およびBiacoreアッセイのpKDカテゴリー

ID	配列	pKDカテゴリー
3BP-2974	Hex-C([3MeBn]-PPTEFC)DHFRD-NH2	A
3BP-2975	Ac-M-C([3MeBn]-PPTEFC)DHFRD-NH2	A
3BP-3105	Hex-C([3MeBn]-PPTEFC)DHFRD-Ttds-K(DOTA)-NH2	A
3BP-3168	DOTA-Ttds-Nle-C([3MeBn]-PPTEFC)DHFRD-NH2	A
3BP-3202	Ac-C([3MeBn]-PPTEFC)DHFRD-NH2	A
3BP-3275	Hex-C([3MeBn]-PPTEFC)DH-Nmf-R-Ttds-K(DOTA)-NH2	A
3BP-3288	Hex-C([3MeBn]-PPTEFC)D-NH2	A
3BP-3300	Hex-C([3MeBn]-PPTEFC)D-Gab-R-NH2	A
3BP-3301	Hex-C([3MeBn]-PPTEFC)D-Pamb-R-NH2	A
3BP-3319	DOTA-Ttds-Nle-C([3MeBn]-PPTEFC)-NH2	B
3BP-3320	DOTA-Ttds-Nle-C([3MeBn]-PPTEFC)D-NH2	A
3BP-3321	DOTA-Ttds-Nle-C([3MeBn]-PPTEFC)D-Pamb-R-NH2	A
3BP-3324	Hex-C([3MeBn]-PPTEFC)D-Mamb-R-NH2	A
3BP-3349	Hex-C([3MeBn]-PPTQFC)-NH2	A
3BP-3395	Hex-C([3MeBn]-PPTQFC)D-Ttds-K(DOTA)-NH2	A
3BP-3396	Hex-C([3MeBn]-PPTEFC)D-Ttds-K(DOTA)-NH2	A
3BP-3397	Hex-C([3MeBn]-PPTQFC)-Bhk(DOTA)-OH	A
3BP-3398	DOTA-Ttds-Nle-C([3MeBn]-PPTQFC)-Bal-OH	A
3BP-3401	DOTA-Ttds-Nle-C([3MeBn]-PPTQFC)D-NH2	A
3BP-3403	Hex-C([3MeBn]-PPTQFC)D-Ape-NH-DOTA	A
3BP-3407	Hex-C([tMeBn(DOTA-PP)]-PPTQFC)D-NH2	A
3BP-3426	Hex-C([tMeBn(DOTA-AET)]-PPTQFC)D-NH2	A
3BP-3476	Hex-C([3MeBn]-PPTQFC)D-NH2	A
3BP-3489	Hex-C([3MeBn]-PPTQFC)-Bhk(DOTA-Ttds)-OH	A
3BP-3514	ペンチル-SO2-C([3MeBn]-PPTQFC)D-NH2	A
3BP-3554	Hex-C([tMeBn(DOTA-AET)]-PPTQFC)-OH	A
3BP-3555	Hex-C([tMeBn(DOTA-PP)]-PPTQFC)-OH	A
3BP-3590	Hex-C([tMeBn(InDOTA-PP)]-PPTQFC)D-NH2	A
3BP-3591	Hex-C([tMeBn(LuDOTA-PP)]-PPTQFC)D-NH2	A
3BP-3592	Hex-C([tMeBn(GaDOTA-PP)]-PPTQFC)D-NH2	A
3BP-3623	Hex-C([tMeBn(InDOTA-AET)]-PPTQFC)-OH	A
3BP-3624	Hex-C([tMeBn(LuDOTA-AET)]-PPTQFC)-OH	A
3BP-3650	Hex-C([tMeBn(DOTA-AET)]-PPTQ-1Ni-C)-OH	A

10

20

30

40

【 0 8 1 1 】

50

【表 1 2 - 2】

3BP-3651	Hex-C([tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-Bal-OH	A
3BP-3652	Hex-C([tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-NH2	A
3BP-3653	Hex-C([tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-NH2	A
3BP-3654	Hex-C([tMeBn(DOTA-AET))-PPTQF-AET]	A
3BP-3656	Hex-C([tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]G-OH	A
3BP-3657	Hex-C([tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-Gab-OH	A
3BP-3658	Hex-C([tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]S-OH	A
3BP-3659	Hex-C([tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-Nmg-OH	A
3BP-3660	Hex-C([tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-Bhf-OH	A
3BP-3665	Hex-C([tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]D-OH	A
3BP-3678	Hex-[C(tMeBn(DOTA-AET))-Nmg-PTQFC]-OH	A
3BP-3679	Hex-[C(tMeBn(DOTA-AET))-P-Hyp-TQFC]-OH	A
3BP-3680	Hex-[C(tMeBn(DOTA-AET))-PPTQ-Otf-C]-OH	A
3BP-3681	Hex-[C(tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]d-NH2	A
3BP-3690	ペンチル-SO2-C([tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-3692	ペンチル-SO2-C([tMeBn(DOTA-PP))-PPTQFC]D-NH2	A
3BP-3712	Hex-[C(tMeBn(InDOTA-AET))-PPTQFC]-NH2	A
3BP-3713	Hex-[C(tMeBn(InDOTA-AET))-PPTQF-AET]	A
3BP-3714	Hex-[C(tMeBn(InDOTA-AET))-PPTQFC]G-OH	A
3BP-3715	Hex-[C(tMeBn(InDOTA-AET))-PPTQFC]-Nmg-OH	A
3BP-3716	Hex-[C(tMeBn(InDOTA-AET))-Nmg-PTQFC]-OH	A
3BP-3717	ペンチル-SO2-[C(tMeBn(InDOTA-PP))-PPTQFC]D-NH2	A
3BP-3736	Hex-[C(tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-Bal-NH2	A
3BP-3737	Hex-[C(tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-Nmg-NH2	A
3BP-3907	iHex-[C(tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-3910	Pent-[C(tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-3918	EtOPr-[C(tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-3940	nBu-CAYl-[C(tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-3949	Hex-[C(tMeBn(GaDOTA-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4063	Hex-[C(tMeBn(N4Ac-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4064	Hex-[C(tMeBn(Cy5SO3-O2Oc-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4088	Hex-[C(tMeBn(N4Ac-O2Oc-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4147	Hex-[C(tMeBn(ReON4Ac-O2Oc-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4148	Hex-[C(tMeBn(ReON4Ac-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4161	N4Ac-Ttds-Nle-[C(3MeBn)-PPTQFC]-OH	A

10

20

30

40

【 0 8 1 2 】

50

【表 1 2 - 3】

3BP-4162	Hex-[C(t)MeBn(NODAGA-AET)]-PPTQFC]-OH	A
3BP-4168	Hex-[C(t)MeBn(N4Ac-PP)]-PPTQFC]-OH	A
3BP-4182	Hex-[C(t)MeBn(ATTO488-AET)]-PPTQFC]-OH	B
3BP-4184	Hex-[C(t)MeBn(GaNODAGA-AET)]-PPTQFC]-OH	A
3BP-4219	N4Ac-Ttds-Nle-[C(3MeBn)-PPTQFC]-OH	A
3BP-4221	N4Ac-PEG6-Nle-[C(3MeBn)-PPTEFC]-OH	A
3BP-4222	N4Ac-E-Ttds-Nle-[C(3MeBn)-PPTEFC]-OH	A
3BP-4232	Hex-[C(t)MeBn(AF488-Ttds-Ttds-Ttds-Ttds-AET)]-PPTQFC]-OH	C
3BP-4246	N4Ac-E(AGLU)-Ttds-Nle-[C(3MeBn)-PPTQFC]-OH	A
3BP-4249	N4Ac-E(AGLU)-Ttds-Nle-[C(3MeBn)-PPTEFC]-OH	A
3BP-4250	Hex-[C(t)MeBn(DOTA-AET)]-PPTEFC]-OH	A
3BP-4251	Hex-[C(t)MeBn(NODAGA-O2Oc-AET)]-PPTQFC]-OH	A

10

## 【0813】

## 実施例 3 3

## PREPおよびDPP4プロテアーゼ活性アッセイ

PREPおよびDPP4の両方に対するFAP結合ペプチドの選択性を試験するために、下記を除いて、上記で説明したFAP活性アッセイと同様にプロテアーゼ活性アッセイを実施した。

20

## 【0814】

PREP活性を、組換えヒトPREP(R&D systems, #4308-SE)で測定した。基質として、50 μM Z-GP-AMC(Bachem, #4002518)を使用した。DPP4活性アッセイを、DPPアッセイ緩衝剤(25 mM Tris、pH 8.0)で実施した。組換えヒトDPP4を、R&D systemsから購入した(#9168-SE)。基質として、20 μM GP-AMC(Santa Cruz Biotechnology, #115035-46-6)を使用した。

## 【0815】

開裂後のAMCの蛍光(380 nmでの励起、および460 nmでの発光)を、SPECTRAmax M5プレートリーダーで37 °Cにて5分にわたりキネティックモードで測定した。RFU/秒を、SoftMax Proソフトウェアにより算出してペプチド濃度に対してプロットした。4パラメーターロジスティック(4PL)曲線フィッティングおよびpIC50の算出を、ActivityBaseソフトウェアを使用して実施した。本発明に係る化合物の内のいくつかのこのアッセイの結果を、下記の表13に示す。

30

## 【0816】

40

50



## 【表 1 3】

表 13: PREP および DPP4 活性アッセイの結果(pIC50 値)

ID	pIC50 (PREP)	pIC50 (DPP4)
3BP-2881	<6	<6
3BP-3105	<6	<6
3BP-3168	<6	<6
3BP-3275	<6	<6
3BP-3287	<6	<6
3BP-3319	6.2	<6
3BP-3320	<6	<6
3BP-3321	<6	<6
3BP-3349	<6	<6
3BP-3397	<6	<6
3BP-3398	<6	<6
3BP-3407	<6	<6
3BP-3419	<6	<6
3BP-3426	<6	<6
3BP-3476	<6	<6
3BP-3554	<6	<6

10

20

## 【0 8 1 7】

## 実施例 3 4

## 特異性スクリーニング

本発明の化合物の有意なオフ標的相互作用を早期に同定するために、特異性スクリーニングを実行した。Bowes 他 (Bowes, et al., Nat Rev Drug Discov, 2012, 11: 909) により推奨されている 44 種の選択された標的およびこの標的に結合する化合物 (「参照化合物」 (Ref. Compound) と称される) を含むアッセイの標準バッテリー (「Safety Screen 44 (商標) Panel」) を使用して、特異性を試験した。参照化合物は、それぞれのアッセイに関する陽性対照としての役割を果たしており、したがって、阻害は、この参照化合物により検出されることが予想される。しかしながら、本発明の化合物は、このアッセイで阻害を示すとは予想されなかった。これらの結合および酵素阻害アッセイを、Eurofins Cerep SA (Cellule l'Evrescault, France) により実施した。

30

## 【0 8 1 8】

3BP-3407 および 3BP-3554 を、10 μM で試験した。化合物の結合を、各標的に対して特異的な放射活性標識リガンドの結合の阻害%として算出した (それぞれ「特異的結合の阻害%」 (3BP-3407) または (3BP-3554))。化合物の酵素阻害効果を、対照酵素活性の阻害%として算出した。

## 【0 8 1 9】

50% 超の阻害または刺激を示す結果は、試験化合物の有意な効果を表すと見なされる。そのような効果を、下記の表 1 4 で列挙されている、研究した受容体のいずれでも観察しなかった。このアッセイの結果の概要を、下記の表 1 4 にまとめる。

40

## 【0 8 2 0】

50

## 【表 1 4 - 1】

表 14: 10  $\mu$ M 3BP-3407 および 10  $\mu$ M 3BP-3554 に関する特異性スクリーニング

(SafetyScreen44(商標)パネル)の結果

アッセイ	特異的結合の 阻害%		参照 化合物	Ki Ref [M]	Cerep カタログ 参考文献	文献参考文献
	(3BP- 3407)	(3BP- 3554)				
A2A(h)(アゴニスト 放射性リガンド)	-4	-16	NECA	2.90E-08	4	(Luthin, et al., <i>Mol Pharmacol</i> , 1995, 47: 307)
アルファ 1A(h)(ア ンタゴニスト放 射性リガンド)	2	-12	WB 4101	2.40E-10	2338	(Schwinn, et al., <i>J Biol Chem</i> , 1990, 265: 8183)
アルファ 2A(h)(ア ンタゴニスト放 射性リガンド)	-9	2	ヨヒンビン	2.40E-09	13	(Langin, et al., <i>Eur J Pharmacol</i> , 1989, 167: 95)
ベータ 1(h)(アゴ ニスト放射性リ ガンド)	4	-13	アテノロー ル	3.40E-07	18	(Levin, et al., <i>J Biol Chem</i> , 2002, 277: 30429)
ベータ 2(h)(アン タゴニスト放射 性リガンド)	4	8	ICI 118551	1.60E-10	20	(Joseph, et al., <i>Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol</i> , 2004, 369: 525)
BZD(中心)(アゴ ニスト放射性リガ ンド)	-9	5	ジアゼパム	8.10E-09	28	(Speth, et al., <i>Life Sci</i> , 1979, 24: 351)
CB1(h)(アゴニスト 放射性リガンド)	5	-7	CP 55940	2.10E-09	36	(Rinaldi-Carmona, et al., <i>J Pharmacol Exp Ther</i> , 1996, 278: 871)

10

20

30

40

## 【 0 8 2 1 】

50

【表 1 4 - 2】

CB2(h)(アゴニスト放射性リガンド)	2	-5	WIN 55212-2	1.60E-09	37	(Munro, <i>et al.</i> , <i>Nature</i> , 1993, 365: 61)
CCK1(CCKA)(h)(アゴニスト放射性リガンド)	24	16	CCK-8s	4.90E-11	39	(Bignon, <i>et al.</i> , <i>J Pharmacol Exp Ther</i> , 1999, 289: 742)
D1(h)(アンタゴニスト放射性リガンド)	0	7	SCH 23390	2.00E-10	44	(Zhou, <i>et al.</i> , <i>Nature</i> , 1990, 347: 76)
D2S(h)(アゴニスト放射性リガンド)	15	-7	7-OH-DPAT	1.30E-09	1322	(Grandy, <i>et al.</i> , <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 1989, 86: 9762)
ETA(h)(アゴニスト放射性リガンド)	-18	6	エンドセリン-1	1.50E-11	54	(Buchan, <i>et al.</i> , <i>Br J Pharmacol</i> , 1994, 112: 1251)
NMDA(アンタゴニスト放射性リガンド)	9	1	CGS 19755	1.40E-07	66	(Sills, <i>et al.</i> , <i>Eur J Pharmacol</i> , 1991, 192: 19)
H1(h)(アンタゴニスト放射性リガンド)	11	4	ピリラミン	1.10E-09	870	(Smit, <i>et al.</i> , <i>Br J Pharmacol</i> , 1996, 117: 1071)
H2(h)(アンタゴニスト放射性リガンド)	-5	-16	シメチジン	4.30E-07	1208	(Leurs, <i>et al.</i> , <i>Br J Pharmacol</i> , 1994, 112: 847)
MAO-A(アンタゴニスト放射性リガンド)	-5	-25	クロルジリン	7.30E-10	443	(Cesura, <i>et al.</i> , <i>Mol Pharmacol</i> , 1990, 37: 358)
M1(h)(アンタゴニスト放射性リガンド)	6	8	ピレンゼピン	2.90E-08	91	(Dorje, <i>et al.</i> , <i>J Pharmacol Exp Ther</i> , 1991, 256: 727)

10

20

30

40

【 0 8 2 2 】

50

【表 1 4 - 3】

M2(h)(アンタゴニスト放射性リガンド)	4	7	メトクトラミン	4.80E-08	93	(Dorje, et al., <i>J Pharmacol Exp Ther</i> , 1991, 256: 727)
M3(h)(アンタゴニスト放射性リガンド)	10	1	4-DAMP	8.00E-10	95	(Peralta, et al., <i>Embo J</i> , 1987, 6: 3923)
N ニューロンアルファ4 ベータ2(h)(アゴニスト放射性リガンド)	-8	-2	ニコチン	1.20E-09	3029	(Gopalakrishnan, et al., <i>J Pharmacol Exp Ther</i> , 1996, 276: 289)
デルタ(DOP)(h)(アゴニスト放射性リガンド)	0	1	DPDPE	1.20E-09	114	(Simonin, et al., <i>Mol Pharmacol</i> , 1994, 46: 1015)
カッパ(h)(KOP)(アゴニスト放射性リガンド)	7	10	U50488	4.50E-10	4461	(Simonin, et al., <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 1995, 92: 7006)
ミュー(MOP)(h)(アゴニスト放射性リガンド)	2	-10	DAMGO	3.70E-10	118	(Wang, et al., <i>FEBS Lett</i> , 1994, 338: 217)
5-HT1A(h)(アンタゴニスト放射性リガンド)	-3	-5	8-OH-DPAT	2.20E-10	131	(Mulheron, et al., <i>J Biol Chem</i> , 1994, 269: 12954)
5-HT1B(h)(アンタゴニスト放射性リガンド)	-11	8	セロトニン	6.60E-08	4376	(Maier, et al., <i>J Pharmacol Exp Ther</i> , 2009, 330: 342)
5-HT2A(h)(アゴニスト放射性リガンド)	-2	4	(±)DOI	2.10E-10	471	(Bryant, et al., <i>Life Sci</i> , 1996, 59: 1259)

10

20

30

40

【 0 8 2 3 】

50

【表 1 4 - 4】

5-HT <sub>2B</sub> (h)(アゴニスト放射性リガンド)	2	3	(±)DOI	4.20E-09	1333	(Choi, et al., <i>FEBS Lett</i> , 1994, 352: 393)
5-HT <sub>3</sub> (h)(アンタゴニスト放射性リガンド)	2	4	MDL 72222	6.50E-09	411	(Hope, et al., <i>Br J Pharmacol</i> , 1996, 118: 1237)
GR(h)(アゴニスト放射性リガンド)	-2	0	デキサメタゾン	1.90E-09	469	(Clark, et al., <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> , 1996, 37: 805)
AR(h)(アゴニスト放射性リガンド)	3	-5	テストステロン	2.00E-09	933	(Zava, et al., <i>Endocrinology</i> , 1979, 104: 1007)
V1a(h)(アゴニスト放射性リガンド)	16	1	[d(CH <sub>2</sub> ) <sup>5</sup> 1,Tyr(Me) <sup>2</sup> ]-AVP	1.10E-09	159	(Tahara, et al., <i>Br J Pharmacol</i> , 1998, 125: 1463)
Ca <sup>2+</sup> チャンネル(L、ジヒドロピリジン部位)(アンタゴニスト放射性リガンド)	42	54	ニトレンジピン	1.40E-10	161	(Gould, et al., <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 1982, 79: 3656)
カリウムチャンネル hERG(ヒト)-[ <sup>3</sup> H]ドフェチリド	2	6	テルフェナジン	4.40E-08	4094	(Huang, et al., <i>Assay Drug Dev Technol</i> , 2010, 8: 727)
KV チャンネル(アンタゴニスト放射性リガンド)	-5	4	アルファ-デンドロトキシン	9.70E-11	166	(Sorensen, et al., <i>Mol Pharmacol</i> , 1989, 36: 689)

10

20

30

【 0 8 2 4 】

40

50

【表 1 4 - 5】

Na <sup>+</sup> チャンネル(部位2)(アンタゴニスト放射性リガンド)	-7	14	ベラトリジン	1.20E-05	169	(Brown, <i>J Neurosci</i> , 1986, 6: 2064)
ノルエピネフリントランスポーター(h)(アンタゴニスト放射性リガンド)	-8	-5	プロトリプチリン	2.30E-09	355	(Pacholczyk, <i>et al.</i> , <i>Nature</i> , 1991, 350: 350)
ドーパミントランスポーター(h)(アンタゴニスト放射性リガンド)	12	7	BTCP	6.80E-09	52	(Pristupa, <i>et al.</i> , <i>Mol Pharmacol</i> , 1994, 45: 125)
5-HT トランスポーター(h)(アンタゴニスト放射性リガンド)	-3	-8	イミプラミン	1.40E-09	439	(Tatsumi, <i>et al.</i> , <i>Eur J Pharmacol</i> , 1999, 368: 277)
COX1(h)	10	8	ジクロフェナク	1.30E-08	4173	(Vanachayangkul, <i>et al.</i> , <i>Enzyme Res</i> , 2012, 2012: 416062)
COX2(h)	-14	-22	NS398	5.40E-08	4186	(Vanachayangkul, <i>et al.</i> , <i>Enzyme Res</i> , 2012, 2012: 416062)
PDE3A (h)	-3	-37	ミルリノン	1.00E-06	4072	(Maurice, <i>et al.</i> , <i>Nat Rev Drug Discov</i> , 2014, 13: 290)
PDE4D2 (h)	-5	-4	Ro 20-1724	2.30E-07	4077	(Maurice, <i>et al.</i> , <i>Nat Rev Drug Discov</i> , 2014, 13: 290)

10

20

30

40

【 0 8 2 5 】

50

【表 1 4 - 6】

Lck キナーゼ(h)	10	4	スタウロス ポリン	2.30E-08	2906	(Park, et al., <i>Anal Biochem</i> , 1999, 269: 94)
アセチルコリン エステラーゼ(h)	6	1	ガラントミ ン	7.00E-07	363	(Ellman, et al., <i>Biochem Pharmacol</i> , 1961, 7:88)

10

## 【0826】

加えて、本発明の化合物の特異性をさらに決定するために、B P S B i o s c i e n c e sにより、プロテアーゼに関する特異性スクリーニングを実施した (Turk, *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5:785; Overall, et al., *Nat Rev Cancer*, 2006, 6:227; Anderson, et al., *Handb Exp Pharmacol*, 2009, 189:85)。

## 【0827】

3 B P - 3 4 0 7 および 3 B P - 3 5 5 4 を、二重で、1  $\mu$ M および 10  $\mu$ M にて試験した。この化合物の非存在下で、各データセットの蛍光強度 (F t) を 100% 活性と定義した。この酵素の非存在下で、各データセットのバックグラウンド蛍光強度 (F b) を 0% 活性と定義した。各化合物の存在下での活性パーセントを、下記式に従って算出した：活性% = (F - F b) / (F t - F b) (式中、F = 化合物の存在下での蛍光強度)。阻害パーセンテージを、下記式に従って算出した：阻害% = 100% - 活性%。50% 超の阻害を示す結果は、試験化合物の有意な効果を表すと見なされる。このアッセイの結果を、下記の表 1 5 に示す。

20

## 【0828】

30

40

50

【表 15 - 1】

表 15: 1  $\mu$ M および 10  $\mu$ M 3BP-3407 ならびに 1  $\mu$ M および 10  $\mu$ M 3BP-3554 に関する特異性プロテアーゼスクリーニングの結果

酵素	阻害率(%)				参照
	3BP-3407		3BP-3554		
	1 $\mu$ M	10 $\mu$ M	1 $\mu$ M	10 $\mu$ M	
活性化プロテイン C	5	8	-11	1	74
					(20 $\mu$ M ダビガトラン)
ベータセクレターゼ	-8	-5	1	7	84
					(150nM ベルベセスタット)
カスパーゼ-3	1	-2	-2	-1	89
					(100nM カスパーゼ 3/7 阻害剤 I)
カスパーゼ-6	1	-1	6	-3	94
					(1 $\mu$ M カスパーゼ 8 阻害剤 I)
カスパーゼ-7	-3	-3	-1	-7	92
					(1 $\mu$ M カスパーゼ 3/7 阻害剤 I)
カスパーゼ-8	0	0	0	-3	87
					(100nM カスパーゼ 8 阻害剤 I)
カスパーゼ-9	5	8	-1	-2	N/A
カテプシン B	26	36	1	2	97
					(100nM E-64)
カテプシン F	-3	-24	-23	-25	74
					(1 $\mu$ M シスタチン C)

10

20

30

40

【 0 8 2 9 】

50



【表 15 - 2】

カテプシンL	3	6	0	-6	97
					(1 $\mu$ M E-64)
カテプシンS	3	18	-10	-23	91
					(100nM E-64)
カテプシンV	1	-18	-1	-1	83
					(100nM E-64)
A20	2	-4	1	0	99
					(1 $\mu$ M Ub-アルデヒド)
アタキシン3	1	10	2	-1	77
					(10 $\mu$ M Ub-アルデヒド)
デユビキチナーゼ OTUD6B	2	15	0	0	97
					(1 $\mu$ M Ub-アルデヒド)
ユビキチンカルボ キシ末端ヒドロラ ーゼL1	-2	4	-4	4	92
					(100nM Ub-アルデヒド)
ユビキチンカルボ キシ末端ヒドロラ ーゼL3	-1	14	0	0	95
					(10nM Ub-アルデヒド)
ユビキチンカルボ キシル末端ヒドロ ラーゼ2	3	7	0	-1	91
					(1 $\mu$ M Ub-アルデヒド)
ユビキチンカルボ キシル末端ヒドロ ラーゼ5	3	46	-4	-2	84
					(1 $\mu$ M Ub-アルデヒド)
ユビキチンカルボ キシル末端ヒドロ ラーゼ7	5	5	1	1	95
					(1 $\mu$ M Ub-アルデヒド)

10

20

30

40

【0830】

50

【表 15 - 3】

ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 8	-3	6	2	1	73
					(1 $\mu$ M Ub-アルデヒド)
ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 10	-2	5	1	-1	82
					(1 $\mu$ M Ub-アルデヒド)
ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 14	-1	5	1	2	96
					(100nM Ub-アルデヒド)
DPP3	ND	ND	2	-1	(100 nM スピノルフィン)
DPP7	2	-3	-1	-7	83
					(200 $\mu$ M KR62436)
DPP8	1	5	1	11	96
					(200 $\mu$ M KR62436)
DPP9	-1	0	-1	-5	99
					(200 $\mu$ M KR62436)
FAP	98	99	97	99	100
					(100nM SP-13786)
C型肝炎ウイルス遺伝子型 1a 由来のセリンプロテアーゼ NS3(a.a.3-181)(変異体 D168V)	1	-68	-39	-372	94
					(100nM ダノプレビル)
C型肝炎ウイルス遺伝子型 1b 由来のセリンプロテアーゼ NS3(a.a.3-181)	1	5	-5	-9	100
					(100nM ダノプレビル)

10

20

30

40

【 0 8 3 1 】

50

【表 15 - 4】

C型肝炎ウイルス 遺伝子型 1b 由来 のセリンプロテア ーゼ NS3(a.a.3- 181)(変異体 D168V)	1	-6	-2	-17	99
					(100nM ダノプレビル)
C型肝炎ウイルス 遺伝子型 1b 由来 のセリンプロテア ーゼ NS3(a.a.3- 181)(変異体 R155K)	-2	5	-1	0	90
					(100nM ダノプレビル)
C型肝炎ウイルス 遺伝子型 1b 由来 のセリンプロテア ーゼ NS3(a.a.3- 181)(変異体 R155Q)	0	2	0	-5	99
					(1 $\mu$ M ダノプレビル)
C型肝炎ウイルス 遺伝子型 2a 由来 のセリンプロテア ーゼ NS3(a.a.3-181)	0	-2	-13	-40	98
					(100nM ダノプレビル)
マトリックスメタ ロプロテアーゼ 1	-1	2	1	-7	87
					(1 $\mu$ M NNGH)
マトリックスメタ ロプロテアーゼ 2	3	3	-1	-2	95
					(100nM NNGH)
マトリックスメタ ロプロテアーゼ 9(変異体 Q279R)	3	2	3	2	92
					(100nM NNGH)
レニン	-1	3	0	-1	99
					(30nM アリスキレン)

10

20

30

40

## 【 0 8 3 2 】

## 実施例 3 5

選択された化合物の  $^{111}\text{In}$  - および  $^{177}\text{Lu}$  - 標識

診断的、治療的、または診断治療的に活性な薬剤としての役割を果たすために、化合物を、放射活性同位体で標識する必要がある。本発明の放射標識化合物の高い放射化学的な収率および純度を確保するために、標識化手順を適切に行なう必要がある。この実施例は、本発明の化合物が放射標識に適しており、高い放射化学的な収率および純度で標識され得ることを示す。

## 【 0 8 3 3 】

50

$^{111}\text{InCl}_3$  (0.02 M HCl中) 30 ~ 100 MBqを、30 MBq当たり化合物 (0.1 M HEPES pH7中の200  $\mu\text{M}$  ストック溶液) 1 nmolおよび0.1 ~ 0.2 Mの最終緩衝剤濃度での緩衝剤 (1 M 酢酸ナトリウム緩衝剤 pH5、または25 mg/ml メチオニンを含む1 M 酢酸ナトリウム/アスコルビン酸緩衝剤 pH5) と混合した。この混合物を、20 ~ 30分にわたり80  $^{\circ}\text{C}$ まで加熱した。冷却後、DTPAおよびTWEEN-20を、それぞれ0.2 mMおよび0.1%の最終濃度で添加した。

【0834】

$^{177}\text{LuCl}_3$  (0.04 M HCl中) 0.2 ~ 2.0 GBqを、45 MBq当たり化合物 (0.1 M HEPES pH7中の200  $\mu\text{M}$  ストック溶液) 1 nmolおよび約0.4 Mの最終緩衝剤濃度での緩衝剤 (25 mg/ml メチオニンを含む1 M 酢酸ナトリウム/アスコルビン酸緩衝剤 pH5) と混合した。この混合物を、20分にわたり90  $^{\circ}\text{C}$ まで加熱した。冷却後、DTPAおよびTWEEN-20を、それぞれ0.2 mMおよび0.1%の最終濃度で添加した。

10

【0835】

ヒト使用に適した製剤中での $^{177}\text{Lu}$ 標識化合物の長期安定性を評価するために、冷却後、反応混合物を、適切な安定剤 (例えば、アスコルビン酸塩、メチオニン) を含む製剤緩衝剤 9体積で希釈し、放射化学的純度を経時的にモニタリングした。

【0836】

標識効率を、薄層クロマトグラフィー (TLC) およびHPLCにより分析した。TLC分析の場合には、希釈した標識溶液 1 ~ 2  $\mu\text{l}$ をiTLC-SGクロマトグラフィー紙のストリップ (Agilent、7.6 x 2.3 mm) に塗布し、クエン酸塩 - ブドウ糖溶液 (Sigma) で展開させた。次いで、iTLCストリップを3個の断片に切断し、関連する放射活性をガンマカウンタで測定した。溶媒先端で測定された放射活性は、遊離した放射性核種およびコロイドを表し、発端での放射活性は、放射標識化合物を表す。HPLCの場合には、希釈した標識溶液 5  $\mu\text{l}$ を、Poroshell SB-C18 2.7  $\mu\text{m}$  (Agilent) で分析した。溶出剤A: MeCN、溶出剤B: H<sub>2</sub>O、0.1% TFA、勾配 15分以内に5% Bから70% Bへ、流速 0.5 ml/分; 検出器: NaI (Raytest)、DAD 230 nm。デッドボリュームで溶出するピークは遊離放射性核種を表し、非標識試料により決定されたペプチド特異的保持時間で溶出するピークは放射標識化合物を表す。

20

30

【0837】

合成終了時では、放射性核種の取り込みは90%以上であり、放射化学的純度は76%以上であった。 $^{111}\text{In}$ 標識化合物に関する例示的な放射化学的純度を、表16に示す。ヒト使用に適した製剤中での $^{177}\text{Lu}$ 標識化合物は、合成後6日間にわたり90%以上の放射化学的純度を維持した (表17)。選択された化合物に関するラジオクロマトグラムを図1 ~ 4に示し、図1は、合成直後に分析した、100 mg/ml アスコルビン酸塩および5 mg/ml L-メチオニンを含む製剤緩衝剤中での $^{177}\text{Lu}$ -3BP-3407のラジオクロマトグラムを示し、図2は、合成後6日で分析した、100 mg/ml アスコルビン酸塩および5 mg/ml L-メチオニンを含む製剤緩衝剤中での $^{177}\text{Lu}$ -3BP-3407のラジオクロマトグラムを示し、図3は、合成直後に分析した、100 mg/ml アスコルビン酸塩および5 mg/ml L-メチオニンを含む製剤緩衝剤中での $^{177}\text{Lu}$ -3BP-3554のラジオクロマトグラムを示し、図4は、合成後6日で分析した、100 mg/ml アスコルビン酸塩および5 mg/ml L-メチオニンを含む製剤緩衝剤中での $^{177}\text{Lu}$ -3BP-3554のラジオクロマトグラムを示す。

40

【0838】

50

## 【表 1 6】

表 16:  $^{111}\text{In}$  標識化合物の HPLC による放射化学的純度

	HPLC 保持時間 [分]	合成終了時の HPLC 面積%	合成終了後約 4 時間 での HPLC 面積%
$^{111}\text{In}$ -3BP-3105	8.9	92.9	86.0
$^{111}\text{In}$ -3BP-3168	7.9	94.2	92.3
$^{111}\text{In}$ -3BP-3275	8.6	91.5	91.2
$^{111}\text{In}$ -3BP-3320	7.4	97.7	96.5
$^{111}\text{In}$ -3BP-3321	7.3	97.6	96.7
$^{111}\text{In}$ -3BP-3397	8.3	76.3	77.6
$^{111}\text{In}$ -3BP-3398	7.3	88.6	89.2
$^{111}\text{In}$ -3BP-3407	7.3	97.6	95.4
$^{111}\text{In}$ -3BP-3554	7.5	95.6	96.2
$^{111}\text{In}$ -3BP-3652	7.3	87.1	88.8
$^{111}\text{In}$ -3BP-3654	7.8	88.2	86.4
$^{111}\text{In}$ -3BP-3656	7.3	87.8	87.1
$^{111}\text{In}$ -3BP-3659	7.3	94.5	95.6
$^{111}\text{In}$ -3BP-3678	7.4	89.9	89.2
$^{111}\text{In}$ -3BP-3692	7.8	93.0	93.3
$^{111}\text{In}$ -3BP-3767	7.4	94.6	92.9
$^{111}\text{In}$ -3BP-3940	6.9	95.7	95.2 (3 h)

10

20

## 【0 8 3 9】

## 【表 1 7】

表 17: 合成終了後 0 日目および 6 日目に分析した、100mg/mL アスコルビン酸塩および 5mg/mL L-メチオニンを含む製剤化緩衝剤中の  $^{177}\text{Lu}$  標識化合物の HPLC による放射化学的純度

	HPLC 保持時間[分]	0 日目の HPLC 面積%	6 日目の HPLC 面積%
$^{177}\text{Lu}$ -3BP-3407	7.5	95.7	94.0
$^{177}\text{Lu}$ -3BP-3554	7.6	97.2	95.6

30

## 【0 8 4 0】

## 実施例 3 6

## イメージングおよび生体内分布研究

放射活性標識化合物を、SPECT および PET 等のイメージング方法により検出し得る。さらに、そのような技術により取得されたデータを、本発明の放射活性標識化合物を注射した動物から調製した個々の臓器に含まれる放射活性の直接測定により確認し得る。そのため、放射活性標識化合物の生体内分布（個々の臓器における放射活性の測定）を決定して分析し得る。この実施例は、本発明の化合物が腫瘍の画像診断および治療的処置に適した生体内分布を示すことを示す。

40

## 【0 8 4 1】

全ての動物実験を、独国の動物保護法を順守して実行した。雄の SCID ベージュ（6 ~ 8 週齢、Charles River, Sulzfeld, Germany）の片方の肩に、 $5 \times 10^6$  個の HEK-FAP（高レベルの FAP を発現するように遺伝子操作された胚性ヒト腎臓 293 細胞）を接種した。腫瘍が  $150 \text{ mm}^3$  超のサイズに達した際に、約  $30 \text{ MBq } ^{111}\text{In}$  で標識された本発明の化合物（PBS で  $100 \mu\text{L}$  まで希釈した）を、尾静脈を介して静脈内投与した。画像を、例示的な下記の取得および再構築パラメーターを使用して、NanoSPECT/CT システム（Mediso Medic

50

al Imaging Systems, Budapest, Hungary) により得た (表 18)。

【0842】

【表 18】

表 18: NanoSPECT/CT 撮像の取得および再構築パラメーター

取得パラメーター-SPECT	
システム	NanoSPECT/CT(商標)
走査範囲	全身、3 ベッドホルダ(マウスホテル)
1 回の投射当たりの時間	60s
開口モデル、ピンホール直径	開口#2、1.5mm
再構築パラメーター	
方法	HiSPECT(Scivis)、反復再構築
スムージング	35%
反復	9
ボクセルサイズ	0.15 mm x 0.15 mm x 0.15 mm
取得パラメーター-CT	
システム	NanoSPECT/CT(商標)
走査範囲	全身、3 ベッドホルダ(マウスホテル)
走査持続時間	7 分
チューブ電圧	45 kVp
曝露時間	500 ms
投射の数	240

10

20

【0843】

イメージングデータを DICOM ファイルとして保存し、VivoQuant (商標) ソフトウェア (Invicro, Boston, USA) を使用して解析した。結果を、組織 1 グラム当たりの注射用量のパーセンテージ (% ID / g) として表す。生体内分布研究のために、注射後 24 時間または 48 時間での頸椎脱臼により動物を 殺し、次いで解剖した。様々な臓器および組織を採取して秤量し、 計数により放射活性を決定した。 2 匹の動物を、時点毎に使用した。結果を、組織 1 グラム当たりの注射用量のパーセンテージ (% ID / g) として表す。

30

【0844】

選択された化合物に関するイメージングおよび生体内分布研究の結果を、図 5 ~ 14、20、および 21 に示す。

実施例 37

有効性研究 - HEK - FAP

放射活性標識化合物を、様々な疾患 (特にがん) での治療用途および診断用途に使用し得る。この実施例は、本発明の化合物が腫瘍の治療的処置に適した抗腫瘍活性を有することを示す。

40

【0845】

全ての動物実験を、独国の動物保護法を順守して実行した。雌の swissヌードマウス (7 ~ 8 週齢、Charles River Laboratories, France) の片方の肩に、 $5 \times 10^6$  個の HEK - FAP 細胞を接種し、腫瘍が  $160 \pm 44 \text{ mm}^3$  の平均腫瘍体積に達した場合に処置を投与した。マウスを、10 匹の動物 / 群の下記の 4 つの異なる群に分けた: 群 1 - ビヒクル対照、群 2 - 冷化合物  $^{nat}Lu - 3BP - 3554$ 、群 3 -  $30 \text{ MBq } ^{177}Lu - 3BP - 3554$  (低用量)、および群 4 -  $60 \text{ MBq } ^{177}Lu - FAP - 3554$  (高用量)。処置を、 $4 \text{ mL / kg}$  ( $100 \mu\text{L / マウス}$ ) での尾静脈への静脈内注射により、0 日目に投与した。0 日目 (すなわち、放射性トレーサー投与の初日) に腫瘍体積および体重を測定し、次いでこの研究の完了

50

まで週に3回測定した。

【0846】

$^{177}\text{Lu}$  標識 3BP-3554 を注射したマウスにおけるトレーサー分布を、3つのマウス投与群でのSPECTイメージングにより決定した。続いて、SPECTの後、解剖学的情報に関してCTスキャンを行なった。イメージングを、例示的な下記の取得および再構築パラメーターを使用して、NanoSPECT/CTシステム (Mediso Medical Imaging Systems, Budapest, Hungary) により、注射後3時間、24時間、48時間、および120時間で実施した(表19)。

【0847】

【表19】

表 19: NanoSPECT/CT 撮像の取得および再構築パラメーター

取得パラメーターSPECT	
システム	NanoSPECT/CT(商標)
走査範囲	全身、3ベッドホルダ(マウスホテル)
1回の投射当たりの時間	60s または 120s
開口モデル、ピンホール直径	開口#2、1.5mm
再構築パラメーター	
方法	HISPECT(Scivis)、反復再構築
スムージング	35%
反復	9
ボクセルサイズ	0.15 mm x 0.15 mm x 0.15 mm
取得パラメーターCT	
システム	NanoSPECT/CT(商標)
走査範囲	全身、3ベッドホルダ(マウスホテル)
走査持続時間	7分
チューブ電圧	45 kVp
曝露時間	500 ms
投射の数	240

【0848】

イメージングデータをDICOMファイルとして保存し、VivoQuant (商標) ソフトウェア (Invicro, Boston, USA) を使用して解析した。結果を、組織1グラム当たりの注射用量のパーセンテージ (%ID/g) として表す。

【0849】

ビヒクル処置マウスおよび冷化合物  $^{nat}\text{Lu}$ -3BP-3554 処置マウスでの腫瘍はそれぞれ、14日目に、 $1338 \pm 670 \text{ mm}^3$  および  $1392 \pm 420 \text{ mm}^3$  の平均腫瘍体積 (MTV) に達した (図15A)。両方の処置群のマウスでは、統計的に有意な ( $p < 0.01$ ) 抗腫瘍活性を観察した。14日目での腫瘍成長阻害 (TGI) は、30または60MBq  $^{177}\text{Lu}$ -3BP-3554 の単回用量により処置されたマウスではそれぞれ、ビヒクル処置群に対して111%および1113%であった。 $^{177}\text{Lu}$ -3BP-3554 で処置された全てのマウスのMTVは、14日目に  $70 \text{ mm}^3$  以下まで減少した。腫瘍を、42日目 (この研究の終了を表す) に再成長に関してモニタリングし、30または60MBq  $^{177}\text{Lu}$ -3BP-3554 で処置された10匹の内の3匹および10匹のマウスの内の9匹はそれぞれ腫瘍がなく ( $10 \text{ mm}^3$  未満)、このことは、このモデルにおける潜在的な用量反応を示唆する。この試験全体を通して、処置に関連する体重減少を観察しなかった (図15B)。2日目に全ての群において体重の3~5%の減少を観察した後、動物の体重は経時的に増加した。

【0850】

両方の  $^{177}\text{Lu}$  標識処置群の3匹の動物のSPECT/CTイメージングは、全ての

10

20

30

40

50

検査時点（注射（p.i.）後3～120時間）において高い腫瘍対バックグラウンドコントラストを示した。120時間までの高い腫瘍保持率を観察した。非標的取り込みが最も高かった臓器は腎臓であり、30または60MBq  $^{177}\text{Lu}$ -3BP3554で処置されたマウスではそれぞれ、3時間p.i.で $8.6 \pm 0.6$ および $8.0 \pm 1.6$ の腫瘍対腎臓比であった。これらの比は経時的に増加し、120時間後での最高値は、30または60MBq  $^{177}\text{Lu}$ -3BP3554で処置されたマウスではそれぞれ、 $40 \pm 7.9$ および $32 \pm 7.4$ の腫瘍対腎臓比に達した。高用量動物であったマウス5に関するSPECT/CT画像の例示的なパネルを図16Aに示し、低用量動物であったマウス1に関するSPECT/CT画像の例示的なパネルを図16Bに示す。

【0851】

10

実施例38

イメージング研究 - 肉腫PDXモデル

肉腫腫瘍はFAPを発現することが報告されており、4種の異なる肉腫患者由来異種移植片（PDX）腫瘍モデルのイメージングを実施して、3BP-3554取り込みを評価した。Sarc4183、Sarc4605、Sarc4809、およびSarc12616 PDXモデルはそれぞれ、横紋筋肉腫の患者、骨肉腫の患者、未分化肉腫の患者、および未分化多形性肉腫の患者に由来した（Experimental Pharmacology & Oncology Berlin-Buch, Germany）。腫瘍断片を、8週齢のNMRI nu/nuマウス（Janvier Labs, France）の左脇腹に皮下移植した。全ての動物実験を、独国の動物保護法を順守して実行した。移植後47日（Sarc4183、Sarc4809）または46日（Sarc4605、Sarc12616）で、1つのモデル当たり2～3匹のマウスを、30MBqの $^{111}\text{In}$ -3BP-3554の単回静脈内注射後3時間で撮影した。イメージングを、実施例36で説明したように実施した。

20

【0852】

$^{111}\text{In}$ -3BP-3554によるイメージング結果は、p.i.3時間で高い腫瘍取り込みを示し、且つ高い腫瘍対バックグラウンドコントラストを示した。代表的なSPECT/CT画像を、図17Aに示す。2匹のPDX担持マウス（Sarc4605、Sarc12616）または3匹のPDX担持マウス（Sarc4183、Sarc4809）の腫瘍取り込みの定量はそれぞれ、図17Bに示すように、 $4.9 \pm 1.7$ （Sarc4183）、 $5.2 \pm 0.8$ （Sarc4605）、 $4.4 \pm 0.7$ （Sarc4809）、および $6.1 \pm 0.6$ （Sarc12616）の%ID/g値であった。これらの結果から、4種全ての肉腫モデルでの $^{111}\text{In}$ -3BP-3554の取り込みが実証されている。腫瘍対腎臓比は、 $4.7 \pm 1.2$ （Sarc4183）、 $3.2 \pm 0.4$ （Sarc4605）、 $4.1 \pm 0.7$ （Sarc4809）、および $4.3 \pm 1.2$ （Sarc12616）であった。

30

【0853】

実施例39

有効性研究 - 肉腫Sarc4809 PDXモデル

$^{177}\text{Lu}$ -3BP-3554の有効性を、ヒト肉腫PDX腫瘍モデルSarc4809で調べた。このモデルの未分化肉腫は、 $^{111}\text{In}$ -3BP-3554取り込みを示し（実施例38）、且つ免疫組織化学によりFAPを発現することも示された。

40

【0854】

全ての動物実験を、独国の動物保護法を順守して実行した。Sarc4809腫瘍断片を、8週齢のNMRI nu/nuマウス（Janvier Labs, France）の左脇腹に皮下移植した。 $187.08 \pm 123.8 \text{ mm}^3$ の平均腫瘍体積での移植後23日で処置を開始した。マウスを、10匹の動物/群の下記の4つの群に分けた：群1 - ビヒクル対照、群2 - 冷化合物 $^{\text{nat}}\text{Lu}$ -3BP-3554、群3 - 30MBq  $^{177}\text{Lu}$ -3BP-3554、群4 - 60MBq  $^{177}\text{Lu}$ -FAP-3554。処置を、 $4 \text{ mL/kg}$ （ $100 \mu\text{L}$ /マウス）での尾静脈への静脈内注射により、0日目に投与し

50



た。0日目（すなわち、放射性トレーサー投与の初日）に腫瘍体積および体重を決定し、次いでこの研究の完了まで週に3回決定した。

【0855】

全ての腫瘍は、42日目までのこの研究の経過観察期間中全体にわたり継続的に成長した。ビヒクル処置マウスおよび<sup>nat</sup>Lu-3BP-3554処置マウス（対照群）での腫瘍はそれぞれ、31日目（1つの群当たり少なくとも50%のマウスが依然として生存した最終日）に、 $894 \pm 610 \text{ mm}^3$ および $1225 \pm 775 \text{ mm}^3$ のMTVに達した。30または60MBq <sup>177</sup>Lu-3BP-3554の単回用量で処置したマウスでの腫瘍はそれぞれ、31日目に、 $635 \pm 462$ および $723 \pm 391 \text{ mm}^3$ のMTVに達した（図18A）。両方の処置群のマウスにおいて、統計的に有意な（ $p < 0.05$ ）抗腫瘍活性を観察した。30または60MBq <sup>177</sup>Lu-3BP-3554の単回用量で処置したマウスでは、31日目での腫瘍成長阻害（TGI）はそれぞれ、ビヒクル処置群に対して61%および73%であった。この研究中に、処置に関連する体重減少（BWL）を観察しなかった。全ての群において、この研究の経過観察中に体重が増加した（図18B）。

10

【0856】

実施例40

薬物動態研究

選択された化合物の薬物動態挙動を、マウスおよびラットで評価した。この化合物の薬物動態挙動の特徴により、この化合物の分布および排出、ならびに曝露量の算出への新たな見識が得られる。

20

【0857】

様々な量の化合物を、PBSで安定して製剤化した。この製剤を、マウスでは $4 \text{ nmol/kg}$ 、 $40 \text{ nmol/kg}$ 、および $400 \text{ nmol/kg}$ の用量で静脈内適用し、ラットでは $2 \text{ nmol/kg}$ 、 $20 \text{ nmol/kg}$ 、および $200 \text{ nmol/kg}$ （3BP-3554）または $40 \text{ nmol/kg}$ および $400 \text{ nmol/kg}$ （3BP-3623）の用量で静脈内適用した。ヒトからマウスへの12.3のアロメトリック変換係数（allometric translation factor）およびヒトからラットへの6.2のアロメトリック変換係数を仮定すると（Nair AB, Jacob S. Journal of Basic and Clinical Pharmacy, 2016, 7(2): 27-31）、適用用量は、 $0.325 \text{ nmol/kg} \sim 32.5 \text{ nmol/kg}$ のヒト用量範囲を表す。

30

【0858】

血液試料を、様々な時間（5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間）後に、尾静脈（ラット）または球後（マウス）から採取した。

遠心分離による血漿からの血球の分離後、調製した血漿試料をタンパク質沈殿手順に供して化合物を定量した。0.1M 硫酸亜鉛 78%およびアセトニトリル 22%を含む硫酸亜鉛沈殿剤  $150 \mu\text{l}$ を添加した。30分にわたる室温でのインキュベーション後、遠心分離により沈殿物を分離した。化合物が遊離DOTA部分を含む場合には、上清  $100 \mu\text{l}$ に1%ギ酸  $10 \mu\text{l}$ を添加し、続いて10分にわたり60 でさらにインキュベートして、亜鉛キレートの形成を完了させた。

40

【0859】

クリーン試料溶液中の分析物の決定を、Agilent 6470三重四重極質量分析計と組み合わされたAgilent 1290 UHPLCシステムにより実施した。クロマトグラフィー分離を、溶出剤Aとしての水中の0.1%ギ酸と溶出剤Bとしてのアセトニトリルとの混合物を使用する勾配溶出（1分にわたり5%Bで均一濃度、続いて4分で43%Bへの線形勾配、 $500 \mu\text{l}/\text{分}$ ）により、40にてPhenomenex BioZen Peptide XB-C18 HPLCカラム（ $50 \times 2 \text{ mm}$ 、粒径  $1.7 \mu\text{m}$ ）で実行した。

【0860】

50

質量分析検出を、表 20 で説明されている検出パラメーターにて、多重反応モニタリング (MRM) により陽イオンESIモードで実施した。

【0861】

【表 20】

表 20:質量分析検出パラメーター

化合物	フラグメント		前駆体	生成物	衝突エネルギー
3BP-4343	190V	量子子	767.0	683.2	24V
		量子子	767.0	542.9	38V
3BP-3623	110V	量子子	791.8	777.6	21V
		量子子	791.8	708.2	19V

10

【0862】

試験項目の定量を、Agilent MassHunterソフトウェアスイートのQuantitative Analysisソフトウェアを使用して達成した。二次回帰を、 $1/x$ の重み付け係数で実施した。

【0863】

血漿レベルをノンコンパートメント解析 (NCA) に供し、下記の結果が得られた：化合物の初期濃度 ( $C_0$ )、定常状態での分布容積 ( $V_{ss}$ )、終末期での分布容積 ( $V_z$ )、終末期半減期 ( $t_{1/2}$ )、クリアランス (CL)、および無限に外挿された曲線下の面積 ( $AUC_{inf}$ )。3BP-3554のNCAパラメーターの概要を、マウス血漿中での3BP-3554に関して表 21 に示し、ラット血漿中での3BP-3554に関して表 22 に示し、3BP-3623のNCAパラメーターの概要を、マウス血漿中での3BP-3623に関して表 23 に示し、ラット血漿中での3BP-3623に関して表 24 に示す。

【0864】

【表 21】

表 21:マウス血漿中の3BP-3554のNCAパラメーターの概要

PKパラメーター	4 nmol/kg	40 nmol/kg	400 nmol/kg
$C_0$	25.6 nM	177 nM	4970 nM
$V_{ss}$	0.21 L/kg	0.32 L/kg	0.10 L/kg
$V_z$	0.26 L/kg	1.02 L/kg	0.21 L/kg
$AUC_{inf}$	8.3 nMh	56 nMh	961 nMh
$t_{1/2}$	23min	59min	40min
CL	0.482 L/kg h	0.711 L/kg h	0.482 L/kg h

40

【0865】

50

## 【表 2 2】

表 22:ラット血漿中の 3BP-3554 の NCA パラメーターの概要

PKパラメーター	2 nmol/kg	20 nmol/kg	200 nmol/kg
C <sub>0</sub>	10.3 nM	111 nM	1480 nM
V <sub>ss</sub>	0.28 L/kg	0.30 L/kg	0.17 L/kg
V <sub>z</sub>	0.32 L/kg	0.35 L/kg	0.42 L/kg
AUC <sub>0-∞</sub>	8.1 nMh	69 nMh	726 nMh
t <sub>1/2</sub>	54min	50min	63min
CL	0.248 L/kg h	0.291 L/kg h	0.275 L/kg h

10

## 【 0 8 6 6 】

## 【表 2 3】

表 23:マウス血漿中の 3BP-3623 の NCA パラメーターの概要

PKパラメーター	4 nmol/kg	40 nmol/kg	400 nmol/kg
C <sub>0</sub>	17.6 nM	228 nM	2134 nM
V <sub>ss</sub>	0.36 L/kg	0.31 L/kg	0.20 L/kg
V <sub>z</sub>	0.44 L/kg	0.53 L/kg	0.64 L/kg
AUC <sub>0-∞</sub>	7.7 nMh	55 nMh	532 nMh
t <sub>1/2</sub>	35min	30min	35min
CL	0.518 L/kg h	0.722 L/kg h	0.752 L/kg h

20

## 【 0 8 6 7 】

## 【表 2 4】

表 24:ラット血漿中の 3BP-3623 の NCA パラメーターの概要

PKパラメーター	40 nmol/kg	400 nmol/kg
C <sub>0</sub>	127 nM	1408 nM
V <sub>ss</sub>	0.48 L/kg	0.32 L/kg
V <sub>z</sub>	0.58 L/kg	0.93 L/kg
AUC <sub>0-∞</sub>	74 nMh	738 nMh
t <sub>1/2</sub>	45min	71min
CL	0.541 L/kg h	0.542 L/kg h

30

40

## 【 0 8 6 8 】

これらの結果は、主に血液および間質液中での分布と、ペプチドに典型的なクリアランスを示し、終末相半減期は、マウスでは 23 分～59 分であり、ラットでは 45 分～71 分である。AUC により説明される曝露量は、注射された用量とほぼ直線的に相関し、クリアランスは、特定の動物モデルにおける全ての適用された用量に関して一定である。これらの観察は、ヒトでの初回用量の算出に考慮する必要がある薬物動態挙動の有意な非線形性はないことを示唆する。

## 【 0 8 6 9 】

本明細書、特許請求の範囲、配列表、および/または図面で開示されている本発明の特

50

徴は、別々におよびこれらの任意の組み合わせで、本発明をその様々な形態で実現するための材料となり得る。

#### 【0870】

##### 実施例41

nBu-CAYL-[Cys(tMeBn(NOPO-AET))]-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4768)の合成

表題の化合物の合成のため、3BP-3940(実施例8b、および環化方法B)の合成と同様の方法を用いた。3BP-3940とは対照的に、DOTA-NHSの代わりに、予め活性化したNOPOキレートにAETアミン部分をコンジュゲートした。簡潔に説明すると、1mlのDMF中のnBu-CAYL-[Cys(tMeBn(H-AET))]-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(78.0mg、71.8μmol)の溶液に22μlのDIPEAを加えてpH値を約7.5~8に調節した。DMF/DMSO(1:1、v/v、500μl)の混合物中のNOPO(35.6mg、71.8μmol、1eq.)およびDIPEA(50μl、288μmol、4eq.)の溶液に、250μlのDMF中のHATU(55mg、143.6μmol、2eq.)の溶液を加えた。僅か1秒の予備活性化の後、キレート混合物を直ちにペプチドに移し、得られた溶液のpHをDIPEAで8に再調節した。完全に変換させるため、NOPOコンジュゲーションステップを1回繰り返した。LC/TOF-MSによって反応の完了を判定した後、揮発性物質を真空中で除去し、続いて水/アセトニトリルの混合物から凍結乾燥した。粗生成物をHPLC精製(15分で20から40%B-Kinetex)に供して、純粋な標題化合物35.95mg(収率32.0%)を得た。HPLC:  $R_t = 6.0$ 分、LC/TOF-MS: 正確な質量1561.572(計算値1561.574)。 $C_{64}H_{102}N_{13}O_{20}P_3S_3$ (MW = 1562.692)。

10

20

#### 【0871】

##### 実施例42

##### FACS結合アッセイ

FAP発現細胞への本発明に係る化合物の結合を決定するために、競合的FACS結合アッセイを確立した。

#### 【0872】

FAP発現ヒトWI-38線維芽細胞(ECACC)を、15%ウシ胎仔血清、2mM L-グルタミン、および1%非必須アミノ酸を含むEMEMで培養した。細胞をAccutase(Biolegend, #BLD-423201)で剥離させ、FACS緩衝剤(1%FBSを含むPBS)で洗浄した。細胞を、1ml当たり100,000個の細胞の最終濃度までFACS緩衝剤で希釈し、細胞懸濁液200μlを、U字型の非結合96ウェルプレート(Greiner)に移した。細胞を氷冷FACS緩衝剤で洗浄し、1時間にわたり4で、ペプチドの濃度を上昇させつつ3nMのCy5標識化合物(H-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-Ttds-Lys(Cy5SO3)-NH2)と共にインキュベートした。細胞をFSCS緩衝剤で2回洗浄し、FACS緩衝剤200μlに再懸濁させた。細胞を、Attune NxTフローサイトロメータで分析した。蛍光強度の中央値(Cy5チャンネル)をAttune NxTソフトウェアにより算出し、ペプチド濃度に対してプロットした。4パラメーターロジスティック(4PL)曲線フィッティングおよびpIC50の算出を、ActivityBaseソフトウェアを使用して実施した。本発明に係る各化合物に関するこのアッセイの結果および実施例43の対象となるFAPプロテアーゼ活性アッセイの結果を、(実施例43に示す)表25に示す。pIC50カテゴリーAは8.0超のpIC50値を表し、カテゴリーBは7.1~8.0のpIC50値を表し、カテゴリーCは6.1~7.0のpIC50値を表し、カテゴリーDは6.0以下のpIC50値を表す。

30

40

#### 【0873】

##### 実施例43

50

## FAPプロテアーゼ活性アッセイ

FAP発現細胞に対する本発明に係る化合物の阻害活性を決定するために、FRETベースのFAPプロテアーゼ活性アッセイを確立した。

## 【0874】

組換えヒトFAP (R&D systems, #3715-SE) を、アッセイ緩衝剤 (50 mM Tris、1 M NaCl、1 mg/mL BSA、pH 7.5) で、3.6 nMの濃度まで希釈した。このFAP溶液 25  $\mu$ l と、試験化合物の3倍連続希釈液 25  $\mu$ l とを混合し、白色96ウェルProxiPlate (Perkin Elmer) 中で5分にわたりインキュベートした。特異的FAP基質として、FRET-ペプチドHiLyteFluor (商標) 488-VS (D-) PSQG K (QXL (登録商標) 520) -NH<sub>2</sub>を使用した (Bainbridge, et al., Sci Rep, 2017, 7:12524)。アッセイ緩衝剤で希釈した30  $\mu$ M基質溶液 25  $\mu$ l を添加した。全ての溶液を、使用前に37 で平衡化した。基質の開裂および蛍光 (485 nmでの励起および538 nmでの発光) の増加を、SPECTRAmax M5プレートリーダーで37 にて5分にわたりキネティックモードで測定した。RFU/秒を、SoftMax Proソフトウェアにより算出してペプチド濃度に対してプロットした。4パラメーターロジスティック (4PL) 曲線フィッティングおよびpIC<sub>50</sub>の算出を、ActivityBaseソフトウェアを使用して実施した。本発明に係る各化合物に関するこのアッセイの結果を、表9および表25に示す。pIC<sub>50</sub>カテゴリーAは、8.0超のpIC<sub>50</sub>値を示し、カテゴリーBは7.1~8.0のpIC<sub>50</sub>値を表し、カテゴリーCは6.1~7.0のpIC<sub>50</sub>値を表し、カテゴリーDは6.0以下のpIC<sub>50</sub>値を表す。

10

20

## 【0875】

表25から明らかのように、本発明の化合物は、FACS結合アッセイおよびFAPプロテアーゼ活性アッセイの両方において、驚くべきことに優れた結果を示す。

## 【0876】

30

40

50

## 【表 25 - 1】

表 25: 化合物 ID、配列、正確な算出質量、正確な実測質量、HPLC により決定した場合の保持時間(分)、ならびに FACS 結合および FAP 活性アッセイの pIC50 カテゴリー

ID	配列	正確な算出質量	正確な実測質量	R <sub>t</sub> (HPLC)	pIC50 カテゴリー (FACS)	pIC50 カテゴリー (活性)
3BP-4384	Hex-[C(tMeBn(DATA--Tids--AET))-PPTQFC]-OH	1770.83	1770.88	6.91	B	B
3BP-4541	N4Ac--PPAc--Tids--Nle-[C(3MeBn)-PPTQFC]-OH	1623.85	1623.85	5.56	B	B
3BP-4549	N4Ac--Tids--Nle-[C(3Lut)-PPTQFC]-OH	1498.77	1498.82	4.32	B	A
3BP-4550	N4Ac--PEG6--Nle-[C(3Lut)-PPTQFC]-OH	1531.78	1531.84	4.45	C	B
3BP-4551	N4Ac--PEG6--Nle-[C(3MeBn)-PPTQFC]-OH	1530.78	1530.85	5.72	B	B
3BP-4552	N4Ac--PEG6--Tids--Nle-[C(3MeBn)-PPTQFC]-OH	1832.97	1833.04	5.78	B	B
3BP-4634	Hex-[C(tMeBn(GaDATA--Tids--AET))-PPTQFC]-OH	1836.73	1836.76	6.89	B	B
3BP-4695	Hex-[C(tMeBn(NODAGA--AET))-PPTEFC]-OH	1441.60	1441.65	6.71	B	B
3BP-4708	Hex-[C(tMeBn(NODAGA--O2Oc--AET))-PPTQFC]-NH2	1584.70	1584.76	6.62	A	A
3BP-4713	NODAGA--Tids--Nle-[C(3MeBn)-PPTQFC]-OH	1668.78	1668.81	6.47	B	B
3BP-4714	NODAGA--Tids--Nle-[C(3MeBn)-PPTEFC]-OH	1669.76	1669.81	6.50	B	B
3BP-4723	nBu--CAyl-[C(tMeBn(NODAGA--AET))-PPTQFC]-OH	1441.61	1441.66	6.13	A	A
3BP-4724	nBu--CAyl-[C(tMeBn(NODAGA--AET))-PPTEFC]-OH	1442.59	1442.64	6.83	A	B
3BP-4729	Hex-[C(tMeBn(NOPO--AET))-PPTQFC]-NH2	1559.59	1559.67	6.46	A	A
3BP-4743	NODAGA--Tids--Nle-[C(3MeBn)-PPTEFC]-NH2	1668.78	1668.82	6.44	B	B
3BP-4744	nBu--CAyl-[C(tMeBn(lnDOTA--AET))-PPTQFC]-NH2	1579.53	1579.54	5.70	A	A
3BP-4745	nBu--CAyl-[C(tMeBn(LuDOTA--AET))-PPTQFC]-NH2	1641.57	1641.61	5.91	A	A
3BP-4768	nBu--CAyl-[C(tMeBn(NOPO--AET))-PPTQFC]-OH	1561.57	1561.59	6.05	A	A
3BP-4769	nBu--CAyl-[C(tMeBn(GaDOTA--AET))-PPTQFC]-OH	1536.54	1536.51	5.94	A	A
3BP-4773	N4Ac--PEG6--Nle-[C(3Lut)-PPTEFC]-OH	1532.76	1532.85	4.36	B	B
3BP-4774	N4Ac--PPAc--Tids--Nle-[C(3Lut)-PPTQFC]-OH	1624.85	1624.94	4.12	B	B
3BP-4775	N4Ac--PPAc--Tids--Nle-[C(3Lut)-PPTEFC]-OH	1625.83	1625.94	4.45	B	B
3BP-4778	nBu--CAyl-[C(tMeBn(NOPO--AET))-PPTEFC]-OH	1562.56	1562.65	6.08	A	A
3BP-4779	N4Ac--PEG6--Bal--Nle-[C(3MeBn)-PPTEFC]-OH	1602.80	1602.93	5.61	C	D
3BP-4780	N4Ac--PEG6--Tids--Nle-[C(3MeBn)-PPTEFC]-OH	1833.95	1834.09	5.73	B	A

10

20

30

40

【 0 8 7 7 】

50

【表 2 5 - 2】

3BP-4781	N4Ac-PPAc-PEG6-Nle-[C(3MeBn)-PPTEFC]-OH	1657.85	1657.97	5.70	B	B
3BP-4782	N4Ac-PPAc-Ttds-Nle-[C(3MeBn)-PPTEFC]-OH	1624.84	1624.96	5.54	B	B
3BP-4783	N4Ac-PPAc-Bal-Nle-[C(3MeBn)-PPTEFC]-OH	1393.69	1393.79	5.35	D	D
3BP-4784	N4Ac-PPAc-Ttds-Nle-[C(3MeBn)-PPTEFC]-Bal-OH	1695.87	1696.00	5.55	A	A
3BP-4785	N4Ac-PPAc-Ttds-Nle-[C(3MeBn)-PPTEFC]D-OH	1739.86	1739.99	5.52	A	A
3BP-4816	Hex-[C(tMeBn)(GaNOPO-AET))-PPTEFC]-OH	1627.46	1627.54	6.79	B	B
3BP-4818	Hex-[C(tMeBn)(NOPO-AET))-PPTEFC]-OH	1561.56	1561.67	6.55	B	B
3BP-4844	nBu-CAyl-[C(tMeBn)(LuDOTA-PP))-PPTQFC]-NH2	1650.62	1650.70	5.58	A	A
3BP-4960	N4Ac-PPAc-Ttds-Nle-[C(3MeBn)-PPTQFC]-Bal-OH	1694.89	1695.06	5.20	A	A
3BP-4961	N4Ac-PPAc-Ttds-Nle-[C(3Lut)-PPTQFC]-Bal-OH	1695.88	1696.05	4.06	A	A
3BP-5201	NOTA-Ttds-Nle-[C(3MeBn)-PPTQFC]-OH	1596.76	1596.84	6.33	A	B
3BP-5210	nBu-CAyl-[C(tMeBn)(NOTA-AET))-PPTQFC]-OH	1369.59	1369.58	6.16	A	A
3BP-5260	nBu-CAyl-[C(tMeBn)(GaNOPO-AET))-PPTQFC]-OH	1627.48	1627.48	6.15	A	A
3BP-5261	GaNODAGA-Ttds-Nle-[C(3MeBn)-PPTQFC]-OH	1734.68	1734.68	6.55	A	A
3BP-5262	GaNOTA-Ttds-Nle-[C(3MeBn)-PPTQFC]-OH	1663.67	1663.66	6.17	A	A
3BP-5263	nBu-CAyl-[C(tMeBn)(GaNOTA-AET))-PPTQFC]-OH	1436.50	1436.49	5.70	A	A
3BP-5264	Hex-[C(tMeBn)(GaNOTA-AET))-PPTQFC]-OH	1435.50	1435.49	6.26	A	A
3BP-5273	Hex-[C(tMeBn)(AcPCTA-AET))-PPTQFC]-OH	1519.62	1519.62	6.45	A	A
3BP-5288	Hex-[C(tMeBn)(LSC-AET))-PPTQFC]-OH	1468.66	1468.65	6.13	A	A
3BP-5315	nBu-CAyl-[C(tMeBn)(AlFNOTA-AET))-PPTQFC]-OH	1413.55	1413.55	6.26	N.D.	A
3BP-5323	Hex-[C(tMeBn)(DOTAM-AET))-PPTQFC]-OH	1466.69	1466.69	5.86	N.D.	A
3BP-5363	Hex-[C(tMeBn)(LaAcPCTA-AET))-PPTQFC]-OH	1654.50	1654.50	6.75	N.D.	B

N.D. -未決定

## 【 0 8 7 8 】

## 実施例 4 4

## 表面プラズモン共鳴アッセイ

表面プラズモン共鳴研究を、Biacore (商標) T200 SPRシステムを使用して実施した。簡潔に説明すると、偏光を金標識センサー表面に向けて照射し、最小強度の反射光を検出する。反射光の角度は、分子が結合して解離することにより変化する。この金標識センサー表面には、FAP 標的タンパク質を有する FAP 抗体が担持されており、それにより、抗体結合は、FAP の基質結合部位では起こらない。この担持表面と試験化合物とを接触させ、FAP リガンドとのリアルタイムの相互作用プロファイルをセンサーグラムで記録する。リアルタイムで、結合相互作用の会合および解離を測定し、会合および解離の速度定数ならびに対応する親和性定数を算出し得る。重要なことに、ランニング緩衝剤と試料緩衝剤との屈折率の差違およびフローセル表面への試験化合物の非特異的な結合に起因して、バックグラウンド反応が生じる。このバックグラウンドを、固定された FAP の非存在下で同密度の捕捉抗体がコーティングされた対照フローセル上で試料を流すことにより測定し減算する。さらに、固定された抗体からの捕捉された FAP の緩やかな解離により生じる、この結合データのベースラインドリフト補正を実施する。このドリフトを、抗体および FAP がセンサー表面に固定されたフローセルに通してランニング緩衝剤を注入することにより測定する。

## 【 0 8 7 9 】

Biacore (商標) CM5 センサーチップを使用した。ヒト抗 FAP 抗体 (MAB

10

20

30

40

50

3715, R & D systems) を、10 mM 酢酸緩衝剤 pH 4.5 で 50 µg / mL の最終濃度まで希釈した。150 µL のアリコートプラスチックバイアルに移し、Biacore (商標) T200 機器の試料ラックに入れた。下記の Amine Coupling Kit Reagent 溶液をプラスチックバイアルに移し、試料ラックに入れた: 0.4 M 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC) 90 µL および 0.1 M N-ヒドロキシスクシンイミド (NHS) 90 µL。1 M エタノールアミン-HCl、pH 8.5 の 130 µL のアリコートプラスチックバイアルに移し、試料ラックに入れた。Biacore (商標) 液体システムを、下記のように設定した: 蒸留水 (1 L)、ランニング緩衝剤 (500 mL) が入った別個のボトル、および廃棄物用の空のボトルを、緩衝剤トレイに置いた。固定化のためのプレインストールプログラムを使用し、固定化レベルは 7000 RU であった。固定化を、25

10

【0880】

【表26】

表26: CM5センサーチップ上で使用される抗FAP抗体の固定化プロトコール

工程	注入される溶液	接触時間	流速
表面のコンディショニング	50 mM NaOH	300 s	10 µL/min
表面の活性化	EDC/NHS	420 s	10 µL/min
洗浄	エタノールアミン	90 s	10 µL/min
リガンドの結合	酢酸緩衝剤で希釈されたヒト/マウス抗体	420 s	10 µL/min
洗浄	ランニング緩衝剤	40 s	10 µL/min
反応性の非リガンド結合 表面の非活性化	1 M エタノールアミン	420 s	10 µL/min
洗浄	ランニング緩衝剤	30 s	10 µL/min

20

30

【0881】

ヒト組換え FAP を、ランニング緩衝剤で 20 µg / mL の最終濃度まで希釈した。ヒト FAP ワーキング溶液の 100 µL アリコートプラスチックバイアルに移し、試料ラックに入れた。0.5 mM 化合物ストック溶液を、各化合物を DMSO に溶解させることにより調製した。各試験化合物に関して、化合物ストック溶液を 500 nM にてランニング緩衝剤 (HBST) で希釈し、HBST-DMSO 緩衝剤 (0.1% DMSO) でさらに希釈した。二元複合体の SPR 結合分析を、25 にて SCK モードで実施した。表 27 は、結合動態の捕捉および評価のプロトコールを説明する。3 回の SCK 測定の後、センサー表面に抗体および FAP が固定されているフローセルに通してランニング緩衝剤を注射することにより、ベースラインドリフトを評価した。

40

【0882】

50



## 【表 27】

表27:結合速度論を評価するためのプロトコール

工程	注入される溶液	接触時間	流速
3重の実行としての開始サイクル: 洗浄&表面の再生	HBST-DMSO 緩衝剤 10 mM グリシン、pH2	60 s 5 s	30 $\mu$ L/min
標的タンパク質 FAP の結合(捕捉)	20 $\mu$ g/mL rhFAP または 4 $\mu$ g/mL rmFAP	600 s	5 $\mu$ L/min
洗浄(非結合 FAP の除去)	HBST-DMSO-緩衝剤	2700 s	30 $\mu$ L/min
1. 試験化合物の結合速度論	希釈番号 5 (0.19 nM)	120 s	30 $\mu$ L/min
2. 試験化合物の結合速度論	希釈番号 4 (0.78 nM)	120 s	30 $\mu$ L/min
3. 試験化合物の結合速度論	希釈番号 3 (3.125 nM)	120 s	30 $\mu$ L/min
4. 試験化合物の結合速度論	希釈番号 2 (12.5 nM)	120 s	30 $\mu$ L/min
5. 試験化合物の結合速度論	希釈番号 1 (50 nM)	120 s	30 $\mu$ L/min
解離サイクル	HBST-DMSO 緩衝剤	1800 s	30 $\mu$ L/min
再生	10 mM グリシン、pH2	7 s	30 $\mu$ L/min

10

## 【0883】

各試験化合物に関して、共鳴単位 (RU) の形態の SPR 生データを、Biacore (商標) T200 コントロールソフトウェアを使用してセンサーグラムとしてプロットした。ブランクセンサーグラムからのシグナルを、試験化合物センサーグラムのシグナルから減算した (ブランク補正)。ブランク補正センサーグラムを、試験対象を含まない SCK ラン (ランニング緩衝剤のみ) のセンサーグラムを減算することにより、ベースラインドリフトに関して補正した。Biacore (商標) T200 評価ソフトウェアから 1:1 Langmuir 結合モデルを使用して、会合速度 ( $k_{on}$ )、解離速度 ( $k_{off}$ )、解離定数 ( $K_D$ )、および  $t_{1/2}$  を、ブランク正規化 SPR データから算出した。生データおよびフィットの結果を、IDBS においてテキストファイルとしてインポートした。p $K_D$  値 (解離定数の負の 10 進法対数) を、IDBS エクセルテンプレートで算出した。

20

## 【0884】

本発明に係る化合物の選択に関するこのアッセイの結果を、表 28 に示す。カテゴリー A は 8.0 超の p $K_D$  値を表し、カテゴリー B は 7.1 ~ 8.0 の p $K_D$  値を表し、カテゴリー C は 6.1 ~ 7.0 の p $K_D$  値を表す。

30

## 【0885】

40

50

## 【表 2 8】

表28:化合物ID、配列、およびBiacoreアッセイのpKDカテゴリー

ID	配列	pK <sub>D</sub> カテゴリー
3BP-3907	iHex-[C(tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-3910	Pent-[C(tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-3918	EtOPr-[C(tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-3940	nBu-CAyl-[C(tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-3941	nBu-COyl-[C(tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4425	nBu-CAyl-[C(tMeBn(LuDOTA-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4426	nBu-CAyl-[C(tMeBn(InDOTA-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4541	N4Ac-PPAc-Ttds-Nle-[C(3MeBn)-PPTQFC]-OH	B
3BP-4549	N4Ac-Ttds-Nle-[C(3Lut)-PPTQFC]-OH	B
3BP-4550	N4Ac-PEG6-Nle-[C(3Lut)-PPTQFC]-OH	B
3BP-4551	N4Ac-PEG6-Nle-[C(3MeBn)-PPTQFC]-OH	B
3BP-4560	nBu-CAyl-[C(tMeBn(DOTA-AET))-PPTQFC]-NH <sub>2</sub>	A
3BP-4564	nBu-CAyl-[C(tMeBn(DOTA-PP))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4565	nBu-CAyl-[C(tMeBn(DOTA-PP))-PPTQFC]-NH <sub>2</sub>	A
3BP-4607	nBu-CAyl-[C(tMeBn(DOTA-AET))-Nmg-PTQFC]-OH	A
3BP-4621	nBu-CAyl-[C(tMeBn(DOTA-AET))-Nmg-PTQFC]-NH <sub>2</sub>	A
3BP-4744	nBu-CAyl-[C(tMeBn(InDOTA-AET))-PPTQFC]-NH <sub>2</sub>	A
3BP-4745	nBu-CAyl-[C(tMeBn(LuDOTA-AET))-PPTQFC]-NH <sub>2</sub>	A
3BP-4768	nBu-CAyl-[C(tMeBn(NOPO-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4769	nBu-CAyl-[C(tMeBn(GaDOTA-AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4773	N4Ac-PEG6-Nle-[C(3Lut)-PPTEFC]-OH	B
3BP-4775	N4Ac-PPAc-Ttds-Nle-[C(3Lut)-PPTEFC]-OH	B
3BP-4778	nBu-CAyl-[C(tMeBn(NOPO-AET))-PPTEFC]-OH	A
3BP-4784	N4Ac-PPAc-Ttds-Nle-[C(3MeBn)-PPTEFC]-Bal-OH	A
3BP-4844	nBu-CAyl-[C(tMeBn(LuDOTA-PP))-PPTQFC]-NH <sub>2</sub>	A
3BP-4960	N4Ac-PPAc-Ttds-Nle-[C(3MeBn)-PPTQFC]-Bal-OH	A
3BP-4961	N4Ac-PPAc-Ttds-Nle-[C(3Lut)-PPTQFC]-Bal-OH	A
3BP-5201	NOTA-Ttds-Nle-[C(3MeBn)-PPTQFC]-OH	A
3BP-5210	nBu-CAyl-[C(tMeBn(NOTA-AET))-PPTQFC]-OH	A

10

20

30

40

## 【 0 8 8 6】

## 実施例 4 5

選択された化合物の <sup>111</sup>In - 標識

診断的、治療的、または診断治療的に活性な薬剤としての役割を果たすために、化合物を、放射活性同位体で標識する必要がある。本発明の放射標識化合物の高い放射化学的な収率および純度を確保するために、標識化手順を適切に行なう必要がある。この実施例は、本発明の化合物が放射標識に適しており、高い放射化学的な収率および純度で標識され得ることを示す。

## 【 0 8 8 7】

50

$^{111}\text{InCl}_3$  (0.02 M HCl 中) 20 ~ 100 MBq を、30 MBq 当たり化合物 (0.1 M HEPES pH 7 中の 200  $\mu\text{M}$  ストック溶液) 1 nmol および 0.1 M の最終緩衝剤濃度で 25 mg/ml メチオニンを含む 1 M 酢酸ナトリウム緩衝剤 pH 5 と混合した。この混合物を、20 ~ 30 分にわたり 80 °C まで加熱した。冷却後、アスコルビン酸、DTPA および TWEEN-20 を、それぞれ 25 mg/ml、0.2 mM および 0.1 % の最終濃度で添加した。

## 【0888】

HPLC によって放射化学的純度を分析するため、希釈した標識溶液 5  $\mu\text{l}$  を Poroshell SB-C18 2.7  $\mu\text{m}$  (Agilent) で分析した。溶出剤 A :  $\text{H}_2\text{O}$ 、0.1 % TFA、溶出剤 B : MeCN、勾配 15 分以内に 5 % B から 70 % B へ、流速 0.5 ml/分；検出器 : NaI (Raytest)、DAD 230 nm。デッドボリュームで溶出するピークは遊離放射性核種を表し、非標識試料により決定されたペプチド特異的保持時間で溶出するピークは放射標識化合物を表す。合成終了時では、放射化学的純度は 85 % 以上であった。 $^{111}\text{In}$  標識化合物に関する例示的な放射化学的純度を、表 29 に示す。

10

## 【0889】

## 【表 29】

表 29:  $^{111}\text{In}$  標識化合物の HPLC による放射化学的純度

	HPLC 保持時間 [分]	合成終了時の HPLC 面積%	合成終了後約 4 時間 での HPLC 面積%
$^{111}\text{In}$ -3BP-4560	6.8	88.1	85.8

20

## 【0890】

## 実施例 46

選択された化合物の  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  - 標識

$^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  (食塩水中) 100 ~ 500 MBq を、放射性核種溶液 100  $\mu\text{l}$  当たり 11  $\mu\text{l}$  の 0.5 M リン酸塩緩衝剤 pH 11.5 ~ 12.0 および 1.1  $\mu\text{l}$  の 0.1 M クエン酸三ナトリウムと混合した。45 MBq 当たり 1 nmol の化合物 (水中 200  $\mu\text{M}$  のストック溶液) を添加し、続いて放射性核種溶液 100  $\mu\text{l}$  当たり 3.0  $\mu\text{l}$  の窒素を除去した無水エタノール中 1.1 mg/ml の塩化スズ二水塩を添加した。混合物を 30 分にわたり 25 ~ 50 °C でインキュベートした。インキュベーション時間の終わりに、混合物をリン酸塩緩衝剤 10  $\mu\text{l}$  当たり 3.0  $\mu\text{l}$  の 1 M HCl で中和し、TWEEN-20 を 0.1 % の最終濃度で添加した。

30

## 【0891】

HPLC によって放射化学的純度を分析するため、希釈した標識溶液 5  $\mu\text{l}$  を Poroshell SB-C18 2.7  $\mu\text{m}$  (Agilent) で分析した。溶出剤 A :  $\text{H}_2\text{O}$ 、0.1 % TFA、溶出剤 B : MeCN、勾配 15 分以内に 5 % B から 70 % B へ、流速 0.5 ml/分；検出器 : NaI (Raytest)、DAD 230 nm。デッドボリュームで溶出するピークは遊離放射性核種を表し、非標識試料により決定されたペプチド特異的保持時間で溶出するピークは放射標識化合物を表す。合成終了時では、放射化学的純度は 85 % 以上であった。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  標識化合物に関する例示的な放射化学的純度を、表 30 に示す。

40

## 【0892】

50

## 【表 3 0】

表 30:  $^{99m}\text{Tc}$  標識化合物の HPLC による放射化学的純度

	HPLC 保持時間 [分]	合成終了時の HPLC 面積%	合成終了後約 4 時間 での HPLC 面積%
3BP-4219	7.8	94.8	93.8 (5.5 h)
3BP-4221	8.2	99.0	97.4 (5.5 h)
3BP-4533	6.7	99.3	98.2 (3 h)
3BP-4534	7.6	98.6	97.5 (3 h)
3BP-4541	7.7	95.8	89.7
3BP-4549	6.5	99.3	97.6 (3 h)
3BP-4550	6.7	100	98.0 (3 h)
3BP-4551	8.2	94.1	90.8
3BP-4552	8.2	88.3	N/A
3BP-4773	6.8	95.8	N/A
3BP-4774	6.3	88.8	86.1
3BP-4775	6.5	86.4	88.1
3BP-4780	8.3	95.0	92.3
3BP-4782	7.8	97.1	95.8
3BP-4784	7.7	96.6	94.9
3BP-4785	7.7	95.3	93.8
3BP-4960	7.6	95.2	92.3
3BP-4961	6.2	98.0	N/A

N/A=利用不可

## 【 0 8 9 3】

## 実施例 4 7

選択された化合物の  $^{68}\text{Ga}$  標識

750  $\mu\text{l}$  の  $\text{Ga} - 68$  溶出液 (200 ~ 500 MBq、0.1 M HCl) を、750  $\mu\text{l}$  の標識緩衝剤 (1.0 M 酢酸アンモニウム緩衝剤 pH 4 または 1.0 M 酢酸アンモニウム緩衝剤 / 0.125 M アスコルビン酸 4 : 1 pH 4) と混合した。400  $\mu\text{l}$  の 50% EtOH を添加し、混合物を予熱した。活性を測定し、所望のモル活性 (20 MBq / nmol) に達するよう、適当な量のペプチド (0.1 M HEPES 中 200  $\mu\text{M}$  のストック溶液) を添加した。混合物を 15 分、80 (3BP-4713、3BP-4714、3BP-4724) または 40 (3BP-4768、または 3BP-4778、3BP-5201、3BP-5210) に加熱した。インキュベーション時間の

10

20

30

40

50

終わりに、反応混合物を10mlの水で希釈し、プレコンディショニング(5mlの無水エタノールおよびそれに続く10mlの水)したOasis HLBプラスライトカートリッジに移した。カラムを2mlの水で洗浄し、生成物を250μlの無水エタノール中に溶出させた。最終生成物を、0.9%の無菌NaClまたは10mg/mlのアスコルビン酸を含む0.9%の無菌NaCl pH7中で製剤化して最終濃度100MBqおよび10nmol/mlならびに最終エタノール濃度9%未満とした。直ちにおよび最終の注入の後で、放射化学的純度の決定のために試料を取り出した。

## 【0894】

HPLCによる放射化学的純度の分析のため、5μlの希釈した標識溶液をXBridge C18 3.5μM 4.6×50mmカラム(Waters)で分析した。溶出剤A:H<sub>2</sub>O、0.1% TFA、溶出剤B:MeCN、0.1% TFA、勾配1分以内に5%Bから20%Bへ、次いで7分以内に20%Bから50%Bへ、流速1.5ml/分;検出器:NaI(Raytest)、DAD 220nm。デッドボリュームで溶出するピークは遊離放射性核種を表し、非標識試料により決定されたペプチド特異的保持時間で溶出するピークは放射標識化合物を表す。合成終了時では、放射化学的純度は95%以上であった。<sup>68</sup>Ga標識化合物に関する例示的な放射化学的純度を、表31に示す。

10

## 【0895】

## 【表31】

表31: <sup>68</sup>Ga標識化合物のHPLCによる放射化学的純度

20

	HPLC 保持時間 [分]	製剤後の HPLC 面積%	最終注入後の HPLC 面積%
<sup>68</sup> Ga-3BP-4713	4.6	98.9	98.2
<sup>68</sup> Ga-3BP-4714	4.8	99.2	96.3
<sup>68</sup> Ga-3BP-4724	4.5	98.3	94.0
<sup>68</sup> Ga-3BP-4768	3.8	97.5	96.8
<sup>68</sup> Ga-3BP-4778	4.1	96.2	91.7
<sup>68</sup> Ga-3BP-5201	4.7	99.4	95.9
<sup>68</sup> Ga-3BP-5210	4.2	99.4	91.6

30

## 【0896】

## 実施例48

40

## in vivoイメージング研究

放射活性標識化合物は、SPECTおよびPET等のイメージング方法により検出し得る。さらに、そのような技術により取得されたデータを、本発明の放射活性標識化合物を注射した動物から調製した個々の臓器に含まれる放射活性の直接測定により確認し得る。そのため、放射活性標識化合物の生体内分布(個々の臓器における放射活性の測定)を決定して分析し得る。この実施例は、本発明の化合物が腫瘍の画像診断および治療的処置に適した生体内分布を示すことを示す。

## 【0897】

全ての動物実験は、独国またはデンマークの動物保護法を順守して実行した。PET/CT研究のためには雌の無胸腺ヌードマウス(6~8週齢、Charles River

50

Laboratories, Germany)、SPECT/CTのためにはスイスヌードマウス(6~8週齢、Charles River Laboratories, France)の片方の肩に、腫瘍を担持せず $^{111}\text{In}$ -3BP-4560を投薬した動物を例外として、 $5 \times 10^6$ 個のHEK-FAP(高レベルのFAPを発現するように遺伝子操作された胚性ヒト腎臓293細胞)を接種した。腫瘍が $150\text{mm}^3$ 超のサイズに達した際に、約 $30\text{MBq}$ の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識、約 $30\text{MBq}$ の $^{111}\text{In}$ または約 $10\text{MBq}$ の $^{68}\text{Ga}$ 標識された本発明の化合物(PBSまたは食塩水で $100\mu\text{L}$ まで希釈した)を、尾静脈を介してマウスに静脈内投与した。画像を、表32および33に列挙した取得および再構築パラメーターを例示的に使用して、nanoScan(登録商標)SPECT/CTシステム(Medisso Medical Imaging Systems, Budapest, Hungary)またはnanoScan(登録商標)PET/CT(Medisso Medical Imaging Systems, Budapest, Hungary)により得た。

10

**【0898】**

イメージングデータをDICOMファイルとして保存し、SPECT/CTについてVivoQuant(商標)(Invicro, Boston, USA)またはPET/CTについてInterView(商標)FUSION(Medisso, Budapest, Hungary)ソフトウェアを使用して解析した。結果を、組織1グラム当たりの注射量のパーセンテージ(%ID/g)として表す。

**【0899】**

20

イメージング研究の結果を、SPECT/CTについて表34に、PET/CTについて表35に提示する。選択した化合物について取得したスキャンを図22~28に示す。

驚くべきことに、N4Acキレーターが結合しているN末端リンカーの修飾は、トレーサーの生体内分布を大幅に改善した。図22~25において、4種の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識化合物の代表的な生体内分布を経時的に(注射後1~6時間)示す。N4Acとノルロイシンとの間にPPAc-Ttdsリンカーを有する化合物(3BP-4541および-4961)は、異なるリンカー、例えばTtdsまたはPEG6を有する化合物(3BP-4219および3BP-4221)と比較して、健常組織内で、特に胃腸管および腎臓において、経時的に低下する取り込みを示した。

**【0900】**

30

さらに、N末端尿素モチーフを含むトレーサーの生体内分布の大幅な改善が見出された。図21および28において、 $^{111}\text{In}$ 標識3BP-3940および3BP-4560の代表的な生体内分布を経時的に(注射後0.25~3時間)示す。トレーサーは健常組織、特に腎臓において極めて低い取り込みを示した。

**【0901】**

40

50

## 【表 3 2】

表 32: SPECT/CT 撮像の取得および再構築パラメーター

取得パラメーターSPECT	
システム	nanoScan(商標)SPECT/CT
走査範囲	全身、3 ベッドホルダ(マウスホテル)
1 回の投射当たりの時間	60s
開口モデル、ピンホール直径	開口#2、1.5mm
再構築パラメーター	
方法	HiSPECT(Scivis)、反復再構築
スムージング	35%
反復	9
ボクセルサイズ	0.15 mm x 0.15 mm x 0.15 mm
取得パラメーターCT	
システム	NanoSPECT/CT(商標)
走査範囲	全身、3 ベッドホルダ(マウスホテル)
走査持続時間	7分
チューブ電圧	45 kVp
曝露時間	500 ms
投射の数	240

10

20

## 【 0 9 0 2 】

## 【表 3 3】

表 33: PET/CT 撮像の取得および再構築パラメーター

取得パラメーターPET	
システム	nanoScan(商標)PET/CT
スキャンの型	静的
走査範囲	全身、3 ベッドホルダ(マウスホテル)
エネルギーウィンドウ	400-600 keV
リストモード	300 秒(15 分スキャン)、600 秒(60 分)、900 秒(180 分)
再構築	散乱および減衰の補正を含む 3D 最大 帰納的アルゴリズム
取得パラメーターCT	
走査範囲	全身、3 ベッドホルダ(マウスホテル)
スキャンの型	ヘリカル
チューブ電圧	50 kVp
曝露時間	300 ms
投射の数	480
等方性ボクセルサイズ	250 $\mu$ m
ビニング	1:4

30

40

## 【 0 9 0 3 】

50

## 【表 3 4】

表 34: トレーサーの注射後 1 時間、3 時間、および 6 時間での  $^{99m}\text{Tc}$  標識化合物の SPECT/CT イメージングにより決定した場合の、HEK-FAP 腫瘍、腎臓、および BPS(血液プール代用物)における組織 1 グラム当たりの注射用量のパーセンテージ(%ID/g)の取り込みを示す。

	腫瘍 1 h	腫瘍 3 h	腫瘍 6 h	腎臓 1 h	腎臓 3 h	腎臓 6 h	BPS 1 h	BPS 3 h	BPS 6 h
3BP-4221	8.51	8.32	7.97	4.74	3.73	2.56	0.54	0.27	0.16
3BP-4219	6.80	7.62	4.52	1.85	1.84	0.55	0.21	0.09	0.07
3BP-4533	5.45	6.27	6.75	6.04	4.43	3.04	1.72	1.46	0.86
3BP-4534	5.67	6.85	7.68	2.06	1.40	1.09	1.70	1.19	0.78
3BP-4541	8.81	9.76	7.48	4.02	2.41	1.01	0.48	0.20	0.06
3BP-4549	6.04	4.25	1.68	4.22	1.82	0.58	0.18	0.03	0.01
3BP-4550	6.14	4.91	2.91	0.92	0.62	0.38	0.06	0.03	0.04
3BP-4551	10.56	7.31	4.59	4.34	1.18	0.50	0.18	0.07	0.04
3BP-4552	7.92	6.86	5.21	3.17	3.40	1.34	0.52	0.14	0.07
3BP-4773	6.19	6.19	5.42	6.64	4.71	3.12	0.25	0.09	0.06
3BP-4774	6.14	3.70	1.74	1.87	0.85	0.48	0.08	0.06	0.03
3BP-4775	7.88	6.28	4.55	8.98	6.31	4.28	0.21	0.18	0.04
3BP-4780	6.71	7.01	7.92	8.11	6.14	4.36	0.81	0.61	0.43
3BP-4782	6.20	6.77	7.17	7.28	5.78	4.24	0.69	0.47	0.36
3BP-4784	7.65	7.43	7.44	1.61	1.23	1.01	0.90	0.63	0.38
3BP-4785	4.20	4.14	4.32	3.47	2.14	1.63	0.92	0.64	0.48
3BP-4960	10.54	12.82	12.06	1.96	1.21	1.21	0.74	0.47	0.17
3BP-4961	10.46	11.36	12.30	2.36	1.12	0.77	0.47	0.31	0.11

10

20

## 【 0 9 0 4 】

## 【表 3 5】

表 35: トレーサーの注射後 0.25 時間、1 時間、および 3 時間での  $^{68}\text{Ga}$  標識化合物の PET/CT イメージングにより決定した場合の、HEK-FAP 腫瘍、腎臓、および BPS(血液プール代用物)における組織 1 グラム当たりの注射用量のパーセンテージ(%ID/g)の取り込みを示す。

	腫瘍 0.25 h	腫瘍 1 h	腫瘍 3 h	腎臓 0.25 h	腎臓 1 h	腎臓 3 h	BPS 0.25 h	BPS 1 h	BPS 3 h
3BP-4713	3.46	3.90	3.21	9.05	2.50	0.82	2.27	0.77	0.19
3BP-4714	5.15	5.44	5.49	5.00	3.82	3.83	1.52	0.65	0.32
3BP-4724	3.87	4.37	4.46	4.28	1.87	0.86	2.17	1.04	0.49
3BP-4768	7.82	9.42	9.20	18.43	2.45	0.67	2.54	0.78	0.27
3BP-4778	3.66	4.06	4.45	3.38	1.81	1.00	1.61	0.77	0.33
3BP-5201	5.56	6.30	6.25	9.27	1.97	1.00	2.31	0.85	0.38
3BP-5210	7.48	8.90	9.53	37.28	5.61	0.42	2.72	0.68	0.14

40

50



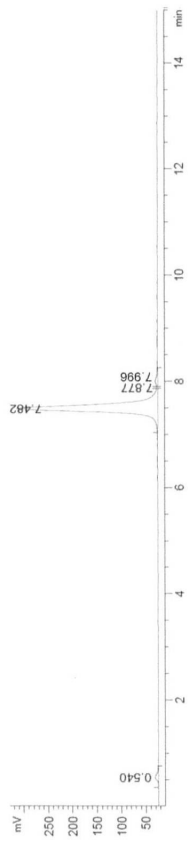
【 0 9 0 5 】

参考文献

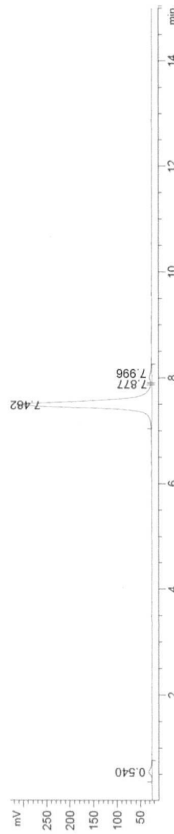
本明細書で列挙されている各文書および任意の文書の開示は、参照により組み込まれる。

【 図 面 】

【 図 1 】



【 図 2 】



10

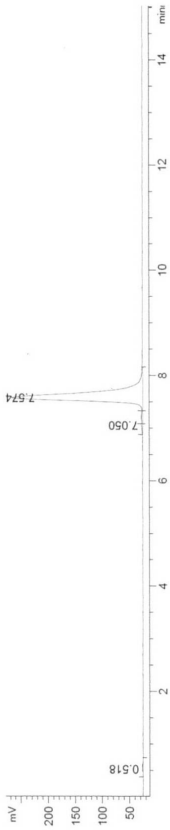
20

30

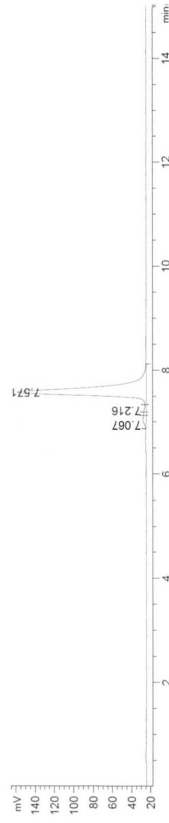
40

50

【 図 3 】



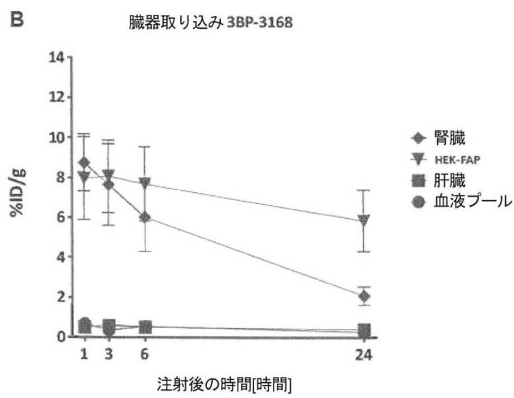
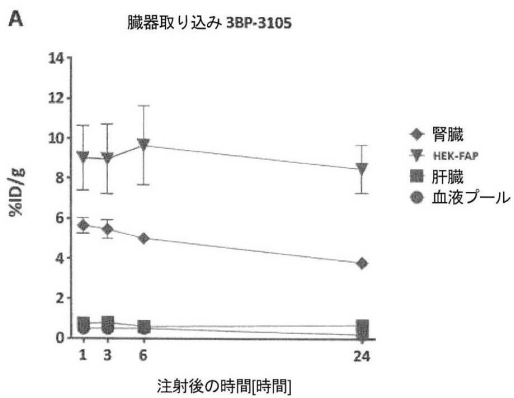
【 図 4 】



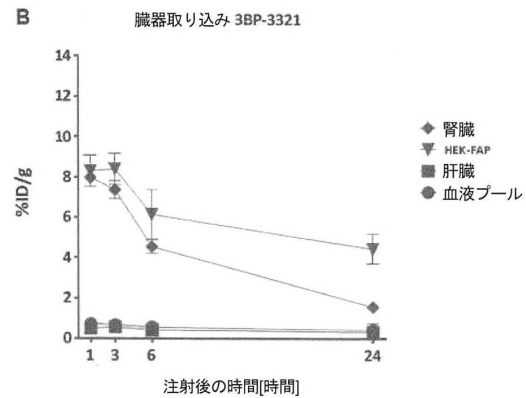
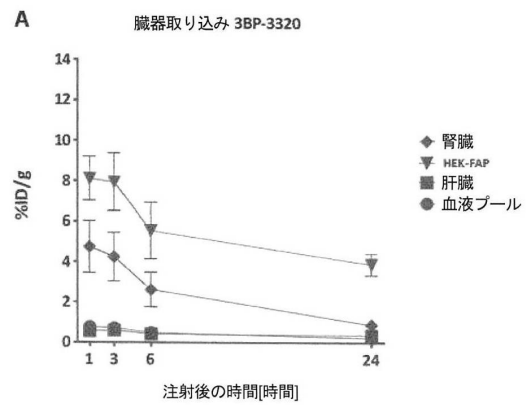
10

20

【 図 5 】



【 図 6 】

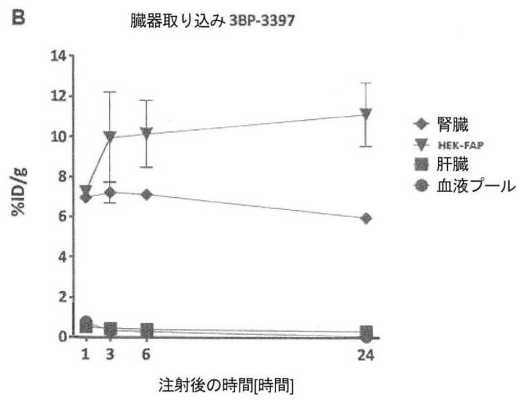
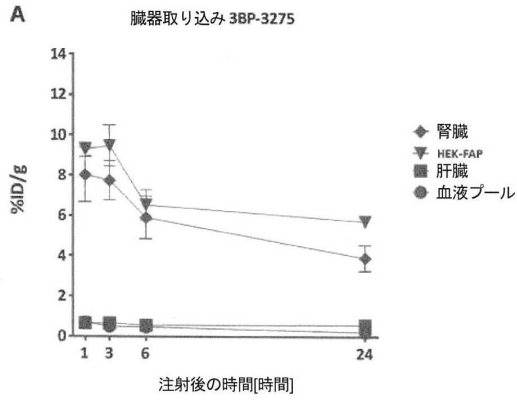


30

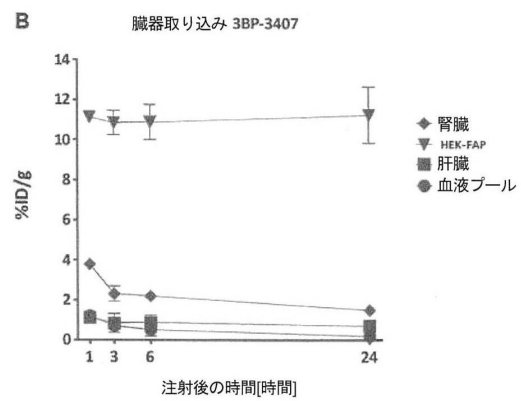
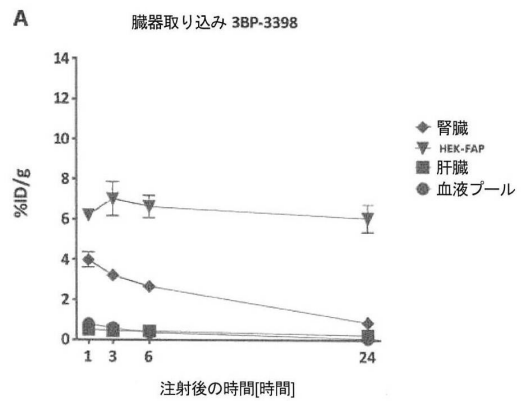
40

50

【 図 7 】



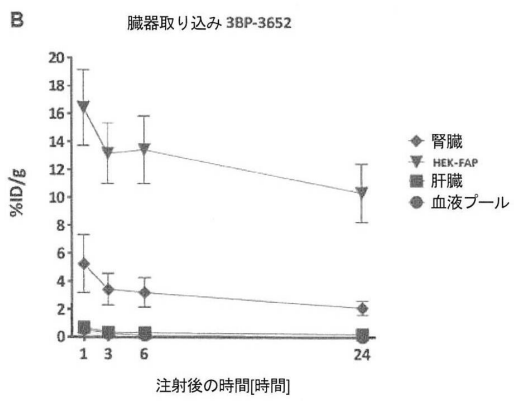
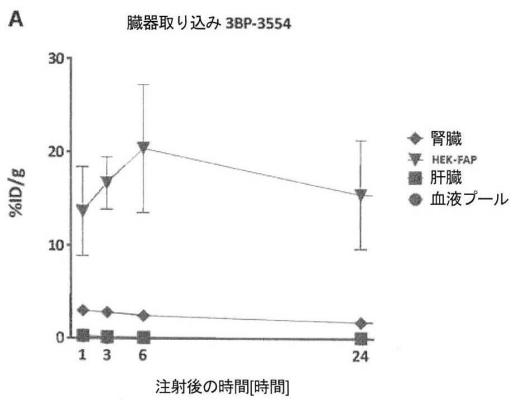
【 図 8 】



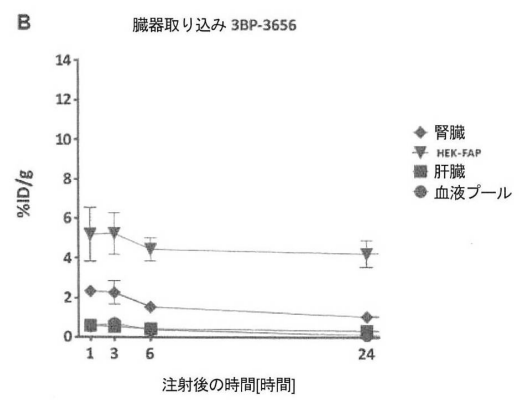
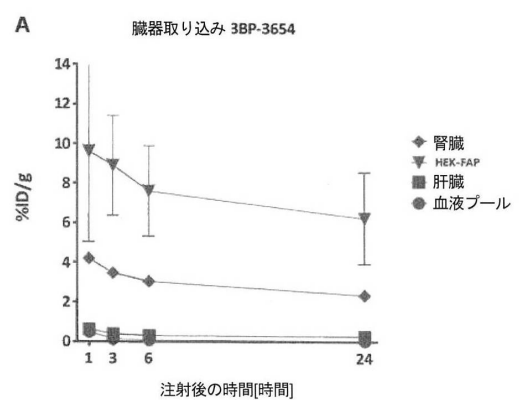
10

20

【 図 9 】



【 図 10 】

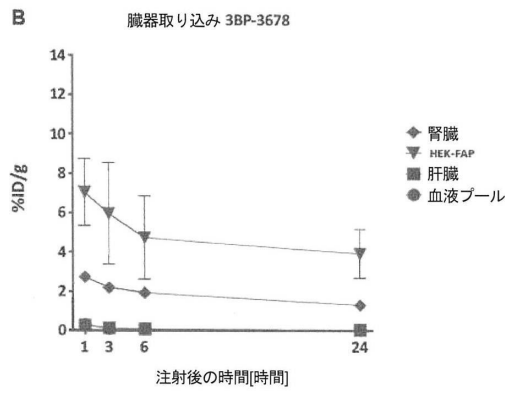
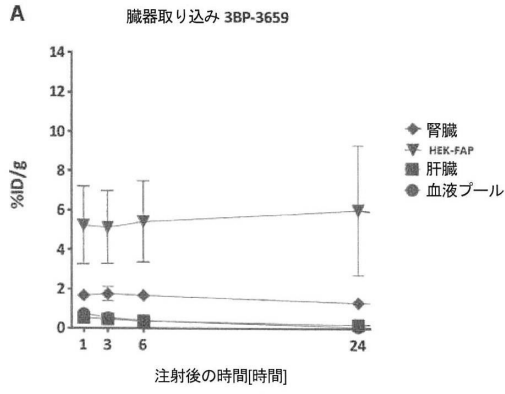


30

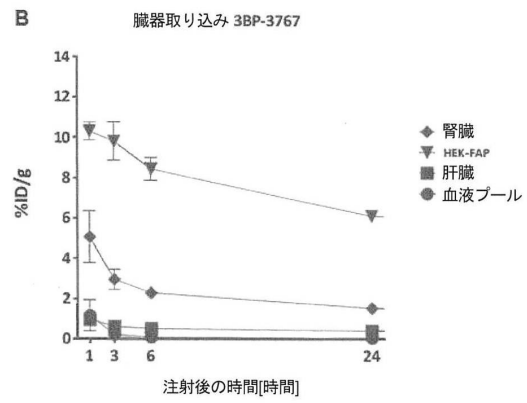
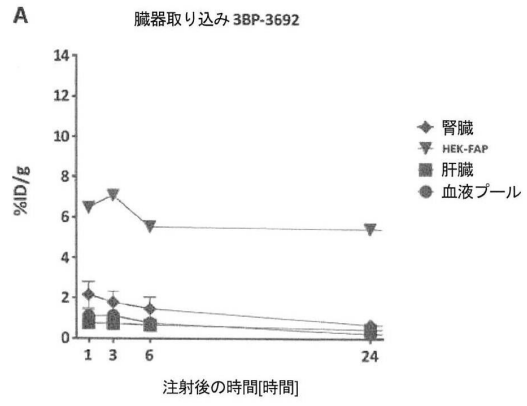
40

50

【 図 1 1 】



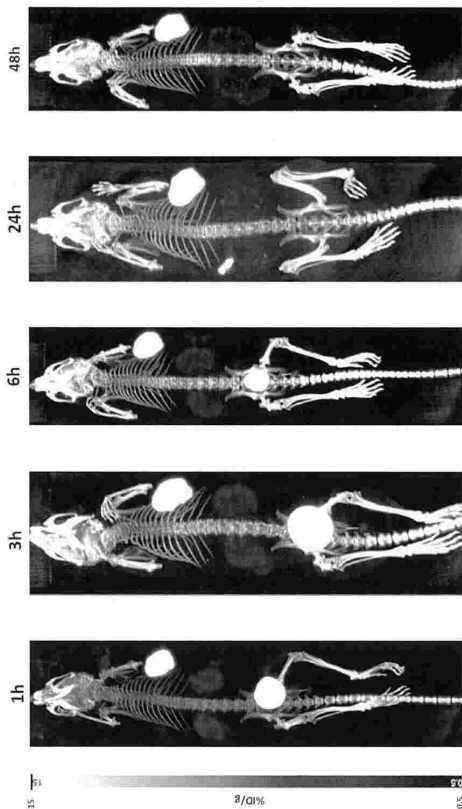
【 図 1 2 】



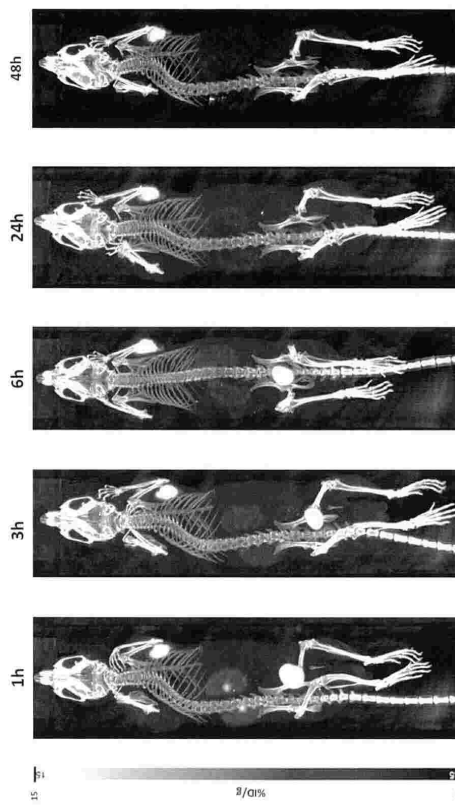
10

20

【 図 1 3 】



【 図 1 4 】

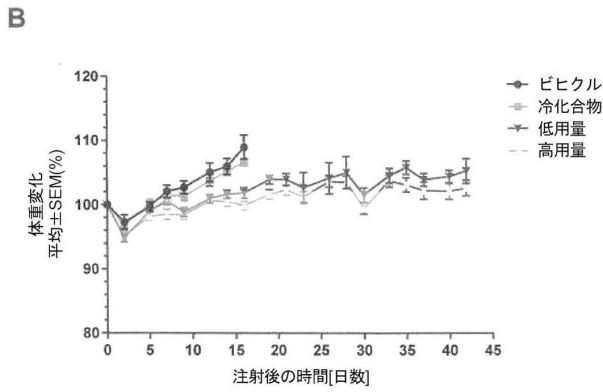
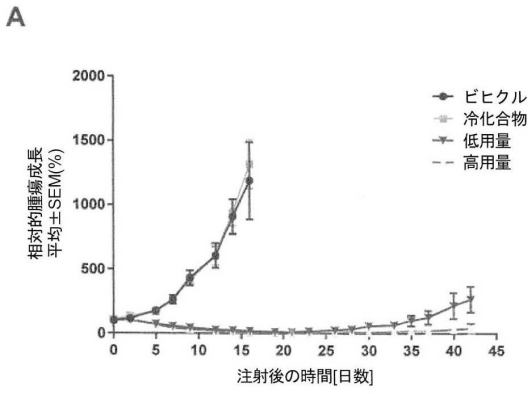


30

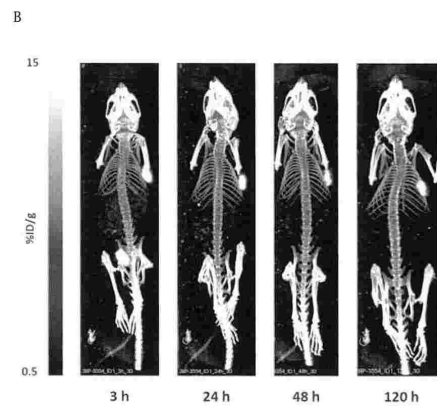
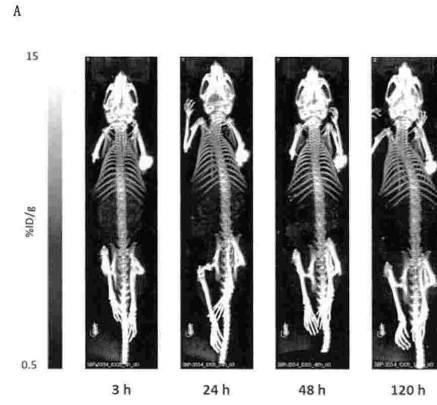
40

50

【 図 1 5 】



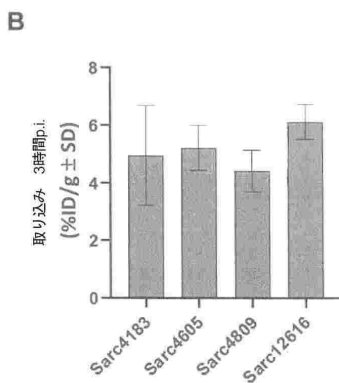
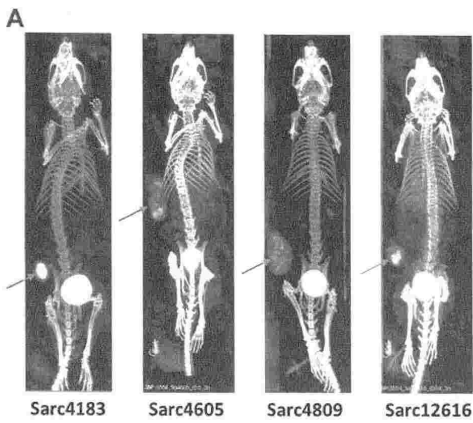
【 図 1 6 】



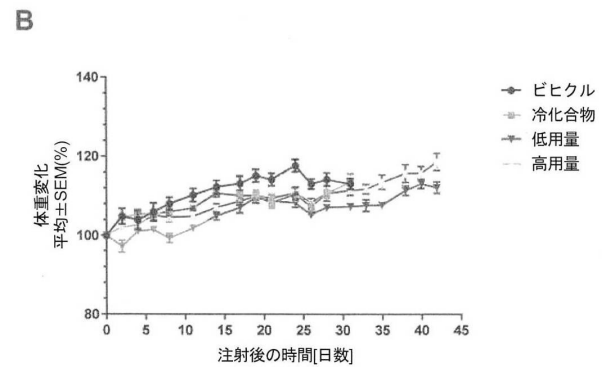
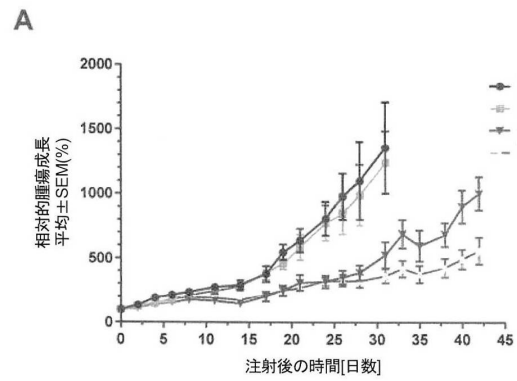
10

20

【 図 1 7 】



【 図 1 8 】



30

40

50

【 図 19 】

タンパク質配列D10025EP

線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)、ホモサビエンス(UniProtKB-Q12884(SEPR\_ヒト):

>sp|Q12884|SEPR\_ヒト|D10025EP|FAP OS=ホモサビエンス OX=9606 GN=FAP PE=1 SV=5
MKTWVKLVFGVATSAVLLALLVMCI...
WISGQFLHQSAORNI...
LMRYSYTATTY...
FQITFNGRENK...
DEQVPTINI...
DERVCLQWL...
ALSYYKIFSDK...
RNNIYRISIGSY...
TDQEKILBEN...
YGGPCSQSV...
ITAVRKF...
TERFPHLPTK...
QVDFQAMWISD...

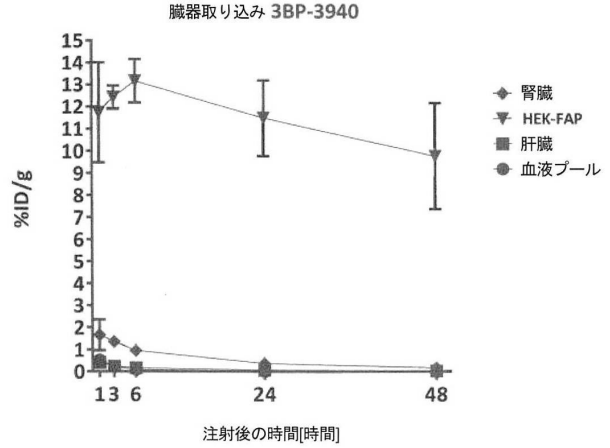
ジベプチルペプチダーゼ4(DPP4)、ホモサビエンス(UniProtKB-P27487(DPP4\_ヒト):

>sp|P27487|DPP4\_ヒト|ジベプチルペプチダーゼ4 OS=ホモサビエンス OX=9606 GN=DPP4 PE=1 SV=2
MKTFRVLLGLLAAALVT...
RRIISDHEVLYK...
VFKQRHYSYAS...
PSYRITWTKED...
YSDESLOYPK...
CDVTWATQBR...
EPHFTLDGNS...
EYKGMFGGRN...
TLHSSVNDKGL...
FLLEDVYAGP...
FEVDEQIEBA...
YVDSYVTERY...
KALVDVGVDF...

ジベプチルペプチダーゼ (PREP)、ホモサビエンス(UniProtKB-P48147(PPCE\_ヒト):

>sp|P48147|PPCE\_ヒト|ジベプチルペプチダーゼ OS=ホモサビエンス OX=9606 GN=PREP PE=1 SV=2
MLSLQVBDVYR...
GLYKERMT...
DDGTVALR...
DGGKMPYNS...
SDDGRYVLL...
TFNTNRQSP...
LQLHDLITG...
VREFTVKG...
TPNYSVRL...
GYTSPKR...
CSDSKQHF...
GRSRKQSN...

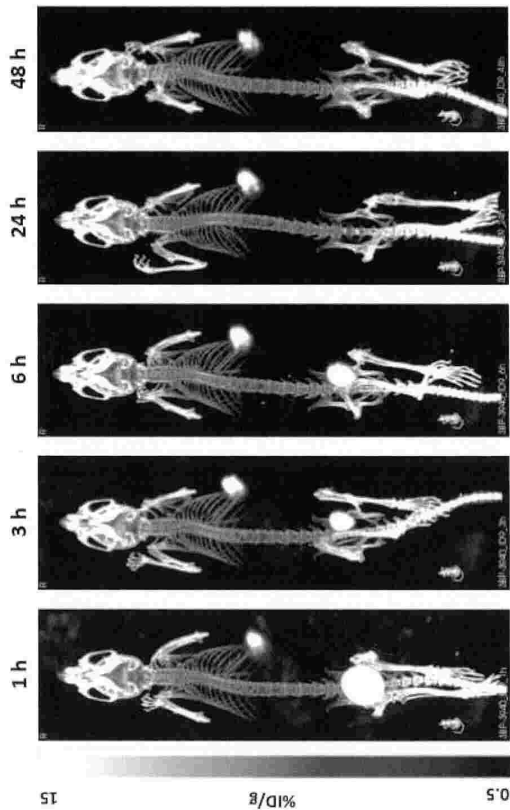
【 図 20 】



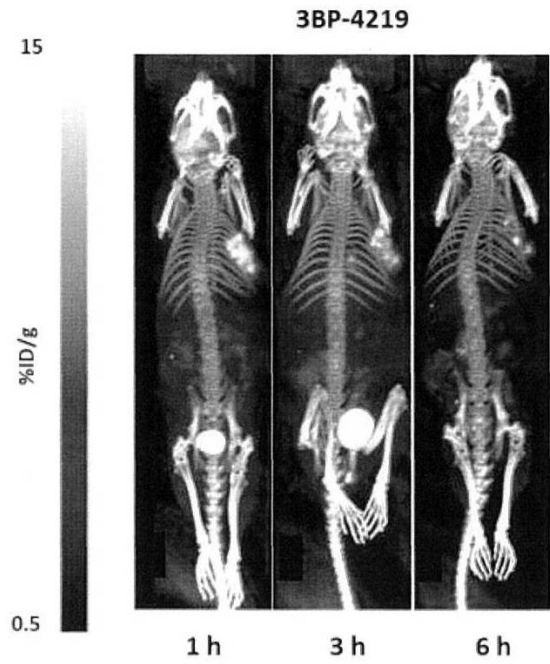
10

20

【 図 21 】



【 図 22 】

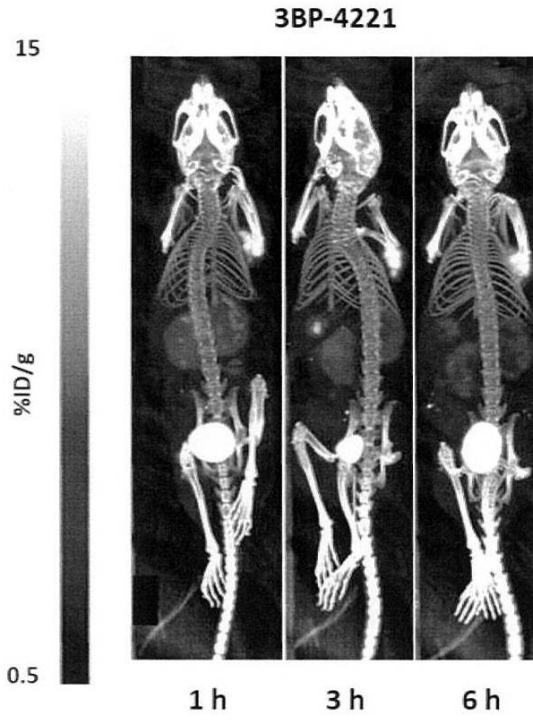


30

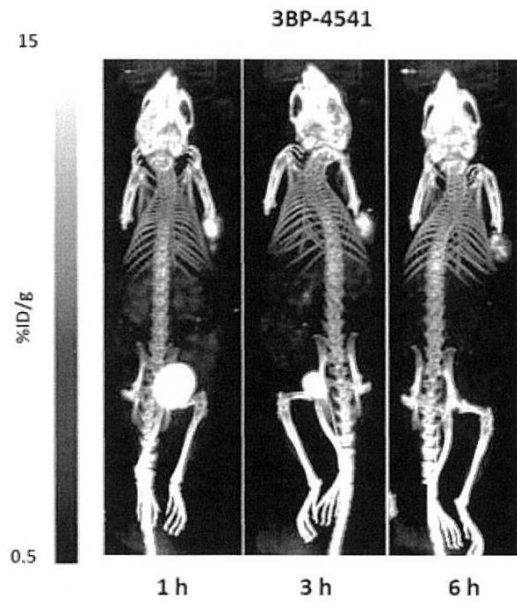
40

50

【 2 3 】



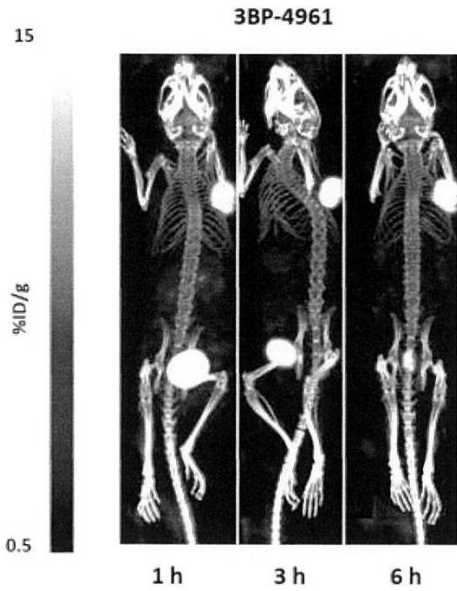
【 2 4 】



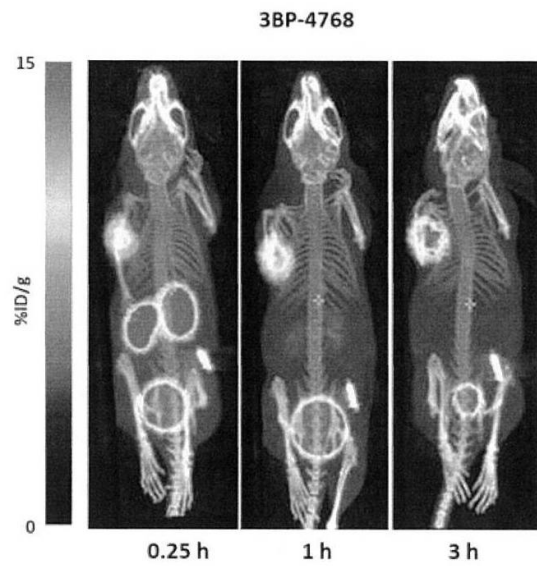
10

20

【 2 5 】



【 2 6 】

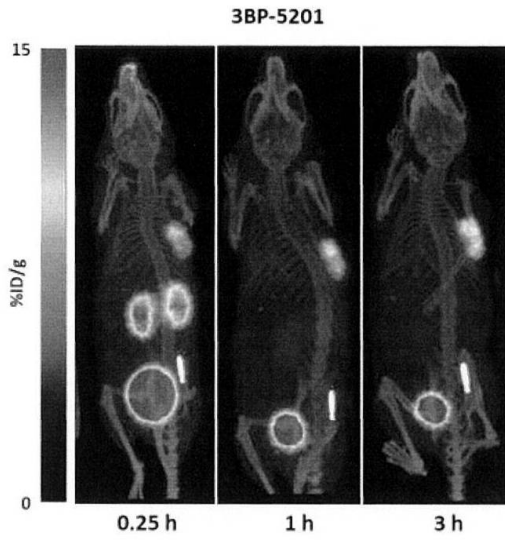


30

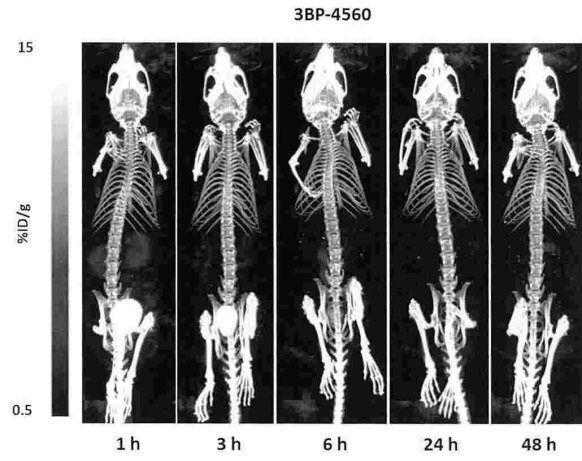
40

50

【 27 】



【 28 】



10

【 配列表 】

2024503637000001.app

20

30

40

50



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No <b>PCT/EP2022/050280</b>
--

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. C07K7/02	A61K51/08	C07K7/08 C07K14/81 C12N9/48
G01N33/543		
ADD. A61K38/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <b>C07K A61K C12N G01N</b>		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) <b>EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<b>WO 2006/042282 A2 (YORK THE RES FOUNDATION OF STA [US]; CHEN WEN-TIEN [US])</b> 20 April 2006 (2006-04-20) cited in the application Abstract; examples; claims -----	1-13, 15-28, 30-71
X	<b>WO 2016/146174 A1 (BIONTECH AG [DE])</b> 22 September 2016 (2016-09-22) cited in the application Abstract; examples; claims -----	1-13, 15-28, 30-71
X	<b>WO 2019/083990 A2 (UNIV JOHNS HOPKINS [US])</b> 2 May 2019 (2019-05-02) cited in the application Abstract; examples; claims -----	1-13, 15-28, 30-71
X,P	<b>EP 3 763 726 A1 (3B PHARMACEUTICALS GMBH [DE])</b> 13 January 2021 (2021-01-13) Abstract; examples; claims; table 8 -----	1-71
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search <b>5 April 2022</b>	Date of mailing of the international search report <b>22/04/2022</b>	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <b>López García, F</b>	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

1

50

International application No.

PCT/EP2022/050280

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a.  forming part of the international application as filed:

in the form of an Annex C/ST.25 text file.

on paper or in the form of an image file.

b.  furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c.  furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2.  In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/050280

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
<b>WO 2006042282 A2</b>	<b>20-04-2006</b>	<b>US 2006172938 A1</b> <b>WO 2006042282 A2</b>	<b>03-08-2006</b> <b>20-04-2006</b>
-----			
<b>WO 2016146174 A1</b>	<b>22-09-2016</b>	<b>AU 2016232301 A1</b> <b>BR 112017018522 A2</b> <b>CA 2979768 A1</b> <b>CN 107531776 A</b> <b>EP 3271385 A1</b> <b>ES 2747727 T3</b> <b>HK 1247931 A1</b> <b>JP 6739132 B2</b> <b>JP 2018515066 A</b> <b>KR 20170121215 A</b> <b>NZ 734680 A</b> <b>US 2018037632 A1</b> <b>WO 2016146174 A1</b> <b>WO 2016146639 A1</b>	<b>07-09-2017</b> <b>17-04-2018</b> <b>22-09-2016</b> <b>02-01-2018</b> <b>24-01-2018</b> <b>11-03-2020</b> <b>05-10-2018</b> <b>12-08-2020</b> <b>14-06-2018</b> <b>01-11-2017</b> <b>25-03-2022</b> <b>08-02-2018</b> <b>22-09-2016</b> <b>22-09-2016</b>
-----			
<b>WO 2019083990 A2</b>	<b>02-05-2019</b>	<b>AU 2018355222 A1</b> <b>BR 112020008011 A2</b> <b>CA 3088138 A1</b> <b>CN 111511408 A</b> <b>EA 202090776 A1</b> <b>EP 3700580 A2</b> <b>JP 2021500373 A</b> <b>KR 20200063230 A</b> <b>US 2020330624 A1</b> <b>WO 2019083990 A2</b>	<b>30-04-2020</b> <b>27-10-2020</b> <b>02-05-2019</b> <b>07-08-2020</b> <b>27-07-2020</b> <b>02-09-2020</b> <b>07-01-2021</b> <b>04-06-2020</b> <b>22-10-2020</b> <b>02-05-2019</b>
-----			
<b>EP 3763726 A1</b>	<b>13-01-2021</b>	<b>NONE</b>	
-----			

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K 51/08	2 0 0
G 0 1 N 33/68 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	A 6 1 K 47/42	
	G 0 1 N 33/68	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

## 1. T W E E N

- (72)発明者 オステルカンブ, フランク  
ドイツ国 1 2 4 8 9 ベルリン, コンラート・ツーゼ・シュトラーク 1 6
- (72)発明者 ズボロウスキー, ディルク  
ドイツ国 1 0 8 2 7 ベルリン, グッコーシュトラーク 7
- (72)発明者 シュナイダー, エベラール  
ドイツ国 1 4 5 5 2 ミッヒェルドルフ オーター ヴィルデンブルッフ, クーナースドルファー  
シュトラーク 1 4
- (72)発明者 ハーセ, クリスチャン  
ドイツ国 1 0 4 0 9 ベルリン, エーリッヒ・バイナートシュトラーク 1 3 6
- (72)発明者 バシュケ, マティアス  
ドイツ国 1 2 1 6 3 ベルリン, オーピッツシュトラーク 3
- (72)発明者 ヘーネ, アイリーン  
ドイツ国 1 2 5 2 4 ベルリン, モーンヴェーク 5
- (72)発明者 ウングェイス, ヤン  
ドイツ国 1 2 3 5 5 ベルリン, ローデレンダーヴェーク 4 6
- (72)発明者 スマーリング, クリスチャン  
ドイツ国 1 2 2 0 5 ベルリン, カデッテンヴェーク 5 2
- (72)発明者 ライニキー, ウルリッヒ  
ドイツ国 1 4 1 9 3 ベルリン, ローゼンシュタインヴェーク 2 5
- (72)発明者 ブレーデンベック, アン  
ドイツ国 1 3 1 8 7 ベルリン, カヴァーリアーシュトラーク 2 0
- (72)発明者 フォン・ハット, ジャン・レンナルト  
ドイツ国 1 2 1 5 7 ベルリン, ロタール・ブッファー・シュトラーク 1 8
- (72)発明者 ワフスナー・テシュナー, ジェシカ  
ドイツ国 4 5 2 5 7, プロヴェストヘーエ 1 5

F ターム (参考) 2G045 AA26 DA36  
4C076 AA95 CC27 CC47 EE41 FF70  
4C084 AA02 AA03 AA07 AA12 BA01 BA08 BA17 BA25 CA62 NA13  
NA14 ZB26 ZC41 ZC75  
4C085 HH03 KA11 KA29 KB82 LL18  
4H045 AA10 AA20 AA30 BA05 BA14 BA31 BA57 BA71 EA20 EA50  
FA10