

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成24年2月2日(2012.2.2)

【公表番号】特表2010-516679(P2010-516679A)
 【公表日】平成22年5月20日(2010.5.20)
 【年通号数】公開・登録公報2010-020
 【出願番号】特願2009-546424(P2009-546424)
 【国際特許分類】

C 0 7 D 231/12 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 47/48 (2006.01)
 A 6 1 K 31/63 (2006.01)
 A 6 1 K 51/00 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 231/12 C
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 47/48
 A 6 1 K 31/63
 A 6 1 K 49/02 C
 A 6 1 K 49/02 B
 C 0 7 D 403/12

【手続補正書】
 【提出日】平成22年12月14日(2010.12.14)

【手続補正1】
 【補正対象書類名】特許請求の範囲
 【補正対象項目名】全文
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【特許請求の範囲】

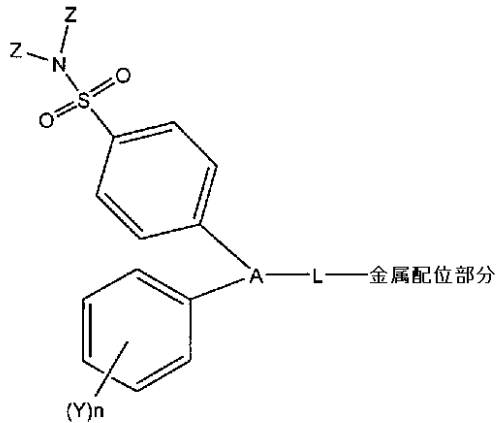
【請求項1】

選択的COX-2標的担体と、金属配位部分と、前記金属配位部分を前記担体に化学的に連結するリンカーとを含む結合体。

【請求項2】

化学式

【化 2 7】



を有し、式中、

A が五員環または六員環であり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

L が、部分 A を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーであり、

Z がそれぞれ独立に、H、低級アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキルおよびハロであり、

Y がそれぞれ独立に、H、低級アルキル、ヒドロキシル、アルキルオキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アミノアルキルおよびフェニルであり、

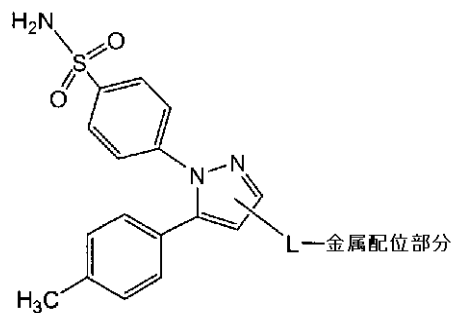
n が 0 ~ 3 である、

請求項 1 に記載の結合体。

【請求項 3】

化学式

【化 2 8】



を有し、式中、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

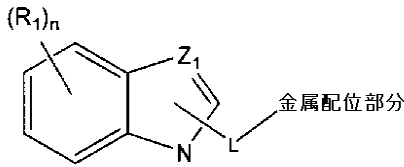
L が、選択的 COX - 2 標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである

請求項 1 に記載の結合体。

【請求項 4】

化学式

【化 2 9】



を有し、式中、

R_1 が、低級アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシおよびハロアルキルからなる群から選択され、

n が 0 ~ 3 であり、

Z_1 が炭素または窒素であり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

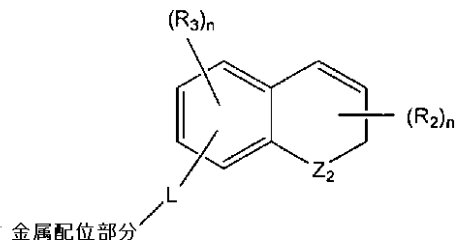
L が、選択的 COX - 2 標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである、

請求項 1 に記載の結合体。

【請求項 5】

化学式

【化 3 0】



を有し、式中、

R_2 が、H、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルキルチオ、アルコキシ、アリーールアルキル、シクロアルキル、フェニルおよびアルキルスルホニルからなる群から選択され、

R_3 が、H、低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アリーール、アリーールアルキル、アリーールオキシ、アリーールアミノ、ニトロ、スルホンアミドおよびカルボキサミドからなる群から選択され、

n が 2 ~ 3 であり、

Z_2 が、O、S、 NR_4 および CR_5R_6 からなる群から選択され、式中、

R_4 が、H、低級アルキル、アリーール、アルキルカルボン酸、アリーールカルボン酸、アルキルスルホニル、アリーールスルフィニル、アリーールスルホニルおよびスルホンアミドからなる群から選択され、

R_5 および R_6 がそれぞれ独立に、H、低級アルキル、低級アルキルフェニル、ハロアルキル、ハロまたはアルケニルであり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

L が、部分 A を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである、

請求項 1 に記載の結合体。

【請求項 6】

COX - 2 標的担体が、セレコキシブ、シミコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、メロキシカム、パレコキシブ、4 - (4 - シクロヘキシル - 2 - メチルオキサゾル - 5 - イル) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド、2

- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - シクロペンテン - 1 - オン、N - [2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 4 - (3-ヒドロキシ - 3-メチルブトキシ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3(2H) - ピリダジノン、2 - [(2, 4-ジクロロ - 6-メチルフェニル)アミノ] - 5 - エチル - ベンゼン酢酸、(3Z) - 3 - [(4-クロロフェニル)[4 - (メチルスルホニル)フェニル]メチレン] - ジヒドロ - 2(3H) - フラノン、(S) - 6, 8-ジクロロ - 2 - (トリフロロメチル) - 2H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸、ルミラコキシブ、および薬学的に許容されるこれらの任意の塩、エステルまたはプロドラッグからなる群から選択されたCOX - 2阻害剤の誘導体を含む、請求項1に記載の結合体。

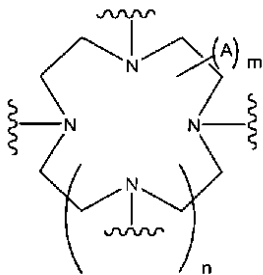
【請求項7】

金属配位部分が、二酢酸アミン、DTPA、EDTA、DCTA、DOTA、NOTA、TETA、またはこれらの類似体もしくは相同体からなる群から選択される、請求項1に記載の結合体。

【請求項8】

金属配位部分が、以下の構造

【化31】



を有する置換複素環を含み、式中、

nが0、1または2であり、

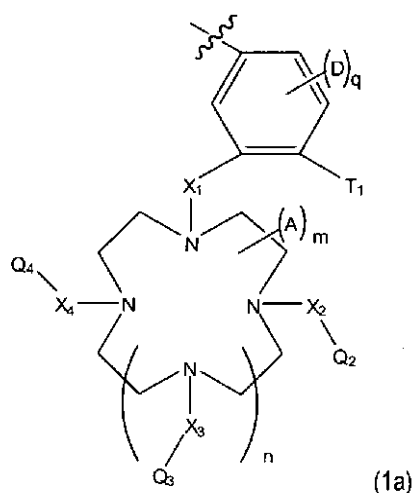
mが0～16であり、mが0より大きい場合には、Aがそれぞれ、1つまたは複数のアリール、C₁～₂₀アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されているC₁～₂₀アルキルまたはアリールである、

請求項1に記載の結合体。

【請求項9】

金属配位部分が、以下の構造

【化 3 2】



を有する置換された複素環を含み、式中、

n が 0、1 または 2 であり、

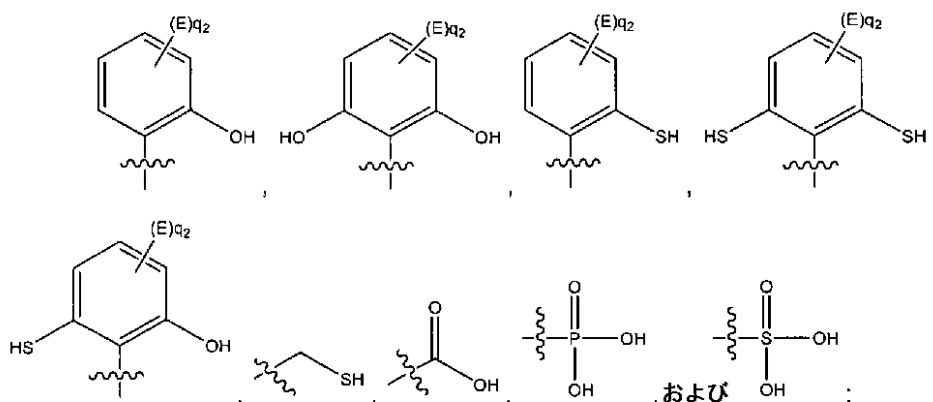
m が 0 ~ 16 であり、 m が 0 より大きい場合には、 A がそれぞれ、1 つまたは複数のアリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリールであり、

q が 0 ~ 3 であり、 q が 0 より大きい場合には、 D がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、アリール、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファトおよびホスフィトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 が独立に、任意選択で置換されているメチレンであり、置換基が、アリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトおよびチオからなる群から選択され、

$Q_2 \sim Q_4$ が、

【化 3 3】



からなる群から独立に選択され、

q_2 が 0 ~ 4 であり、 q_2 が 0 より大きい場合には、 E がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミ

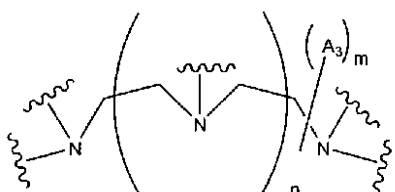
ノ、スルフィト、ホスフィト、ならびに1つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、スルフィト、ホスフィト、スルファトおよびホスファトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

T_1 がヒドロキシルまたはメルカプトである、
請求項1に記載の結合体。

【請求項10】

金属配位部分が、以下の構造

【化34】



を有するヘテロ置換アルキル鎖を含み、式中、

n が0、1または2であり、

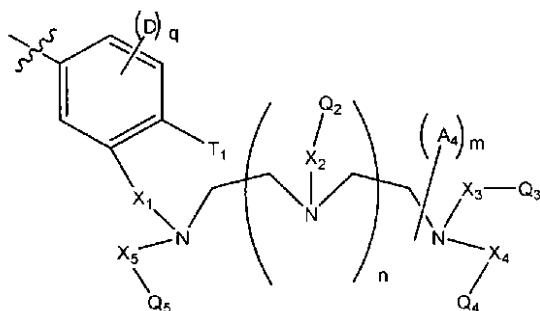
m が0~8であり、 m が0より大きい場合には、 A がそれぞれ、1つまたは複数のアリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリールである、

請求項1に記載の結合体。

【請求項11】

金属配位部分が、以下の構造

【化35】



を有するヘテロ置換アルキル鎖を含み、式中、

n が0、1または2であり、

m が0~8であり、 m が0より大きい場合には、 A がそれぞれ、1つまたは複数のアリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリールであり、

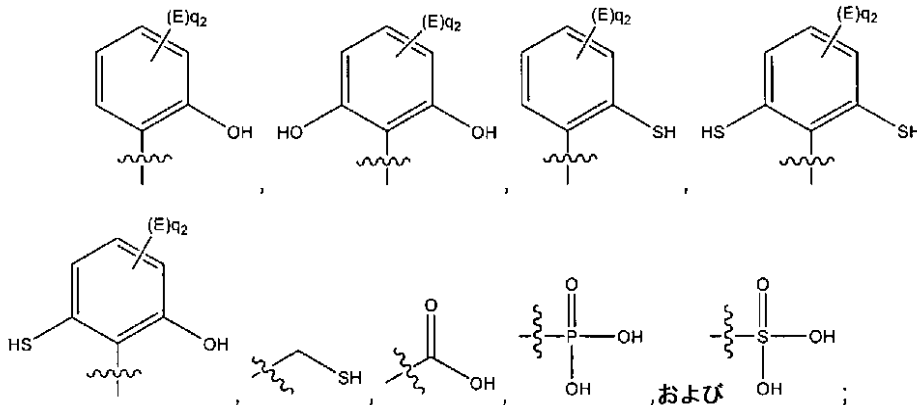
q が0~3であり、 q が0より大きい場合には、 D がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、アリール、ならびに1つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファトおよびホスフィトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 が独立に、任意選択で置換されているメチレンであり、置換基が、アリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、

シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトおよびチオからなる群から選択され、

$Q_2 \sim Q_5$ が、

【化 3 6】



からなる群から独立に選択され、

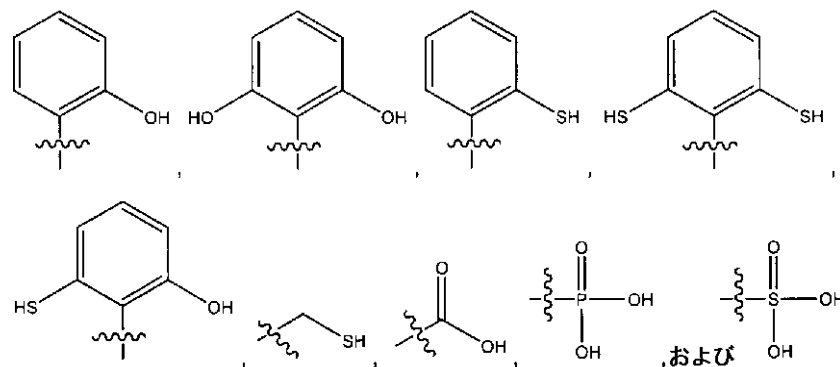
q_2 が 0 ~ 4 であり、 q_2 が 0 より大きい場合には、E がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルフィト、ホスフィト、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、スルフィト、ホスフィト、スルファトおよびホスファトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

T_1 がヒドロキシルまたはメルカプトである、
請求項 1 に記載の結合体。

【請求項 1 2】

$Q_2 \sim Q_5$ が、

【化 3 7】



からなる群から選択される、請求項 9 または 1 1 に記載の結合体。

【請求項 1 3】

金属配位部分が金属と錯体形成しており、前記金属が放射性同位元素または常磁性金属からなる、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の結合体。

【請求項 1 4】

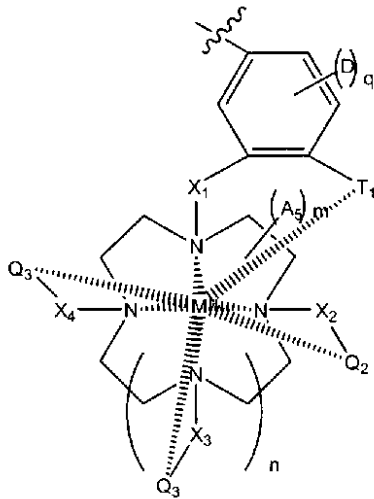
前記金属が、Cr (III)、Mn (II)、Fe (III)、Fe (II)、Co (II)、Ni (II)、Cu (II)、Nd (III)、Sm (III)、Y (III)、Gd (III)、V (II)、Tb (III)、Dy (III)、Ho (III)、Er (III)、Cu、Cu - 62、Cu - 64、Cu - 67、Ga、Ga - 67、Ga - 68、As、As - 77、Y、Y - 86、Zr - 89、Y - 90、Tc、Tc = O、Tc - 94、Tc - 94 m、Tc - 99 m、Tc - 99 m = O、Pd、Pd - 103、In、In - 111、Ag - 111、I - 123、I - 124、I - 125、I - 131、Pr

- 142、Pm、Pm - 149、Gd、Gd - 153、Sm、Sm - 153、Tb - 161、Dy、Dy - 165、Dy - 166、Ho、Ho - 166、Eu、Eu - 169、Tm、Tm - 170、Lu、Lu - 177、Re、Re - 186、Re - 188、Re = O、Re - 186 = O、Re - 188 = O、At、At - 211、Bi、Bi - 212、Bi - 212、Bi - 213、Pb - 212、Ra - 223およびAc - 225からなる群から選択される、請求項13に記載の結合体。

【請求項15】

金属配位部分が金属Mと錯体形成して、化学式

【化38】



を有する金属錯体を形成し、式中、

nが0、1または2であり、

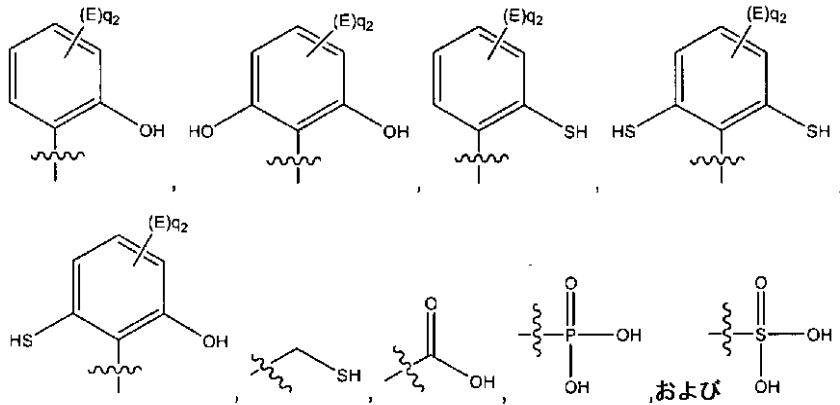
mが0～16であり、mが0より大きい場合には、Aがそれぞれ、1つまたは複数のアリール、C₁～20アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されているC₁～20アルキルまたはアリールであり、

qが0～3であり、qが0より大きい場合には、Dがそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、アリール、ならびに1つまたは複数のC₁～20アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファトおよびホスフィトで任意選択に置換されているC₁～20アルキルからなる群から選択され、

X₁、X₂、X₃、X₄が独立に、任意選択で置換されているメチレンであり、置換基が、アリール、C₁～20アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトおよびチオからなる群から選択され、

Q₂～Q₄が、

【化39】



からなる群から独立に選択され、

q_2 が 0 ~ 4 であり、 q_2 が 0 より大きい場合には、E がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルフィト、ホスフィト、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、スルフィト、ホスフィト、スルファトおよびホスファトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

T_1 がヒドロキシルまたはメルカプトであり、

M が、Cr (III)、Mn (II)、Fe (III)、Fe (II)、Co (II)、Ni (II)、Cu (II)、Nd (III)、Sm (III)、Y (III)、Gd (III)、V (II)、Tb (III)、Dy (III)、Ho (III)、Er (II)、Cu、Cu - 62、Cu - 64、Cu - 67、Ga、Ga - 67、Ga - 68、As、As - 77、Y、Y - 86、Zr - 89、Y - 90、Tc、Tc = O、Tc - 94、Tc - 94m、Tc - 99m、Tc - 99m = O、Pd、Pd - 103、In、In - 111、Ag - 111、I - 123、I - 124、I - 125、I - 131、Pr - 142、Pm、Pm - 149、Gd、Gd - 153、Sm、Sm - 153、Tb - 161、Dy、Dy - 165、Dy - 166、Ho、Ho - 166、Eu、Eu - 169、Tm、Tm - 170、Lu、Lu - 177、Re、Re - 186、Re - 188、Re = O、Re - 186 = O、Re - 188 = O、At、At - 211、Bi、Bi - 212、Bi - 212、Bi - 213、Pb - 212、Ra - 223 および Ac - 225 からなる群から選択され、

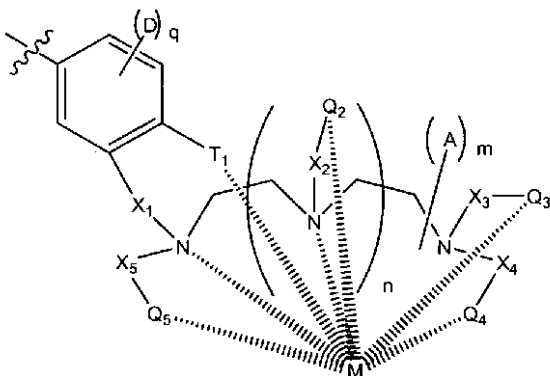
n が 0、1 または 2 である、

請求項 1 に記載の結合体。

【請求項 16】

金属配位部分が金属 M と錯体形成して、化学式

【化 40】



を有する金属錯体を形成し、式中、

n が 0、1 または 2 であり、

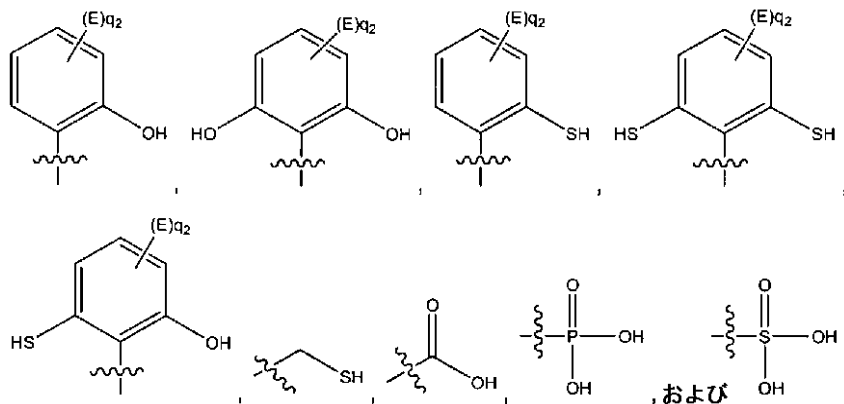
m が 0 ~ 8 であり、 m が 0 より大きい場合には、 A がそれぞれ、1 つまたは複数のアリーール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリーールであり、

q が 0 ~ 3 であり、 q が 0 より大きい場合には、 D がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、アリーール、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファトおよびホスフィトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 が独立に、任意選択で置換されているメチレンであり、置換基が、アリーール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトおよびチオからなる群から選択され、

$Q_2 \sim Q_5$ が、

【化 4 1】



からなる群から独立に選択され、

q_2 が 0 ~ 4 であり、 q_2 が 0 より大きい場合には、 E がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルフィト、ホスフィト、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、スルフィト、ホスフィト、スルファトおよびホスファトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

T_1 がヒドロキシルまたはメルカプトであり、

M が、 $Cr(III)$ 、 $Mn(II)$ 、 $Fe(III)$ 、 $Fe(II)$ 、 $Co(II)$ 、 $Ni(II)$ 、 $Cu(II)$ 、 $Nd(III)$ 、 $Sm(III)$ 、 $Y(III)$ 、 $Gd(III)$ 、 $V(II)$ 、 $Tb(III)$ 、 $Dy(III)$ 、 $Ho(III)$ 、 $Er(II)$ 、 Cu 、 $Cu-62$ 、 $Cu-64$ 、 $Cu-67$ 、 Ga 、 $Ga-67$ 、 $Ga-68$ 、 As 、 $As-77$ 、 Y 、 $Y-86$ 、 $Zr-89$ 、 $Y-90$ 、 Tc 、 $Tc=O$ 、 $Tc-94$ 、 $Tc-94m$ 、 $Tc-99m$ 、 $Tc-99m=O$ 、 Pd 、 $Pd-103$ 、 In 、 $In-111$ 、 $Ag-111$ 、 $I-123$ 、 $I-124$ 、 $I-125$ 、 $I-131$ 、 $Pr-142$ 、 Pm 、 $Pm-149$ 、 Gd 、 $Gd-153$ 、 Sm 、 $Sm-153$ 、 $Tb-161$ 、 Dy 、 $Dy-165$ 、 $Dy-166$ 、 Ho 、 $Ho-166$ 、 Eu 、 $Eu-169$ 、 Tm 、 $Tm-170$ 、 Lu 、 $Lu-177$ 、 Re 、 $Re-186$ 、 $Re-188$ 、 $Re=O$ 、 $Re-186=O$ 、 $Re-188=O$ 、 At 、 $At-211$ 、 Bi 、 $Bi-212$ 、 $Bi-212$ 、 $Bi-213$ 、 $Pb-212$ 、 $Ra-223$ および $Ac-225$ からなる群から選

択される、

請求項 1 に記載の結合体。

【請求項 17】

前記結合体が、COX-2 を発現する組織または臓器に選択的に結合する、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の結合体。

【請求項 18】

請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の結合体と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 19】

COX-2 の過剰発現に関連した疾患を診断または治療するための組成物であって、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属をキレート化する金属配位部分に連結された選択的 COX-2 標的担体を含む結合体の一定量を含み、前記選択的な COX-2 標的担体が COX-2 過剰発現の部位に結合する、組成物。

【請求項 20】

前記疾患を診断することが、COX-2 過剰発現の部位に結合した結合体を検出することを含み、請求項 19 に記載の組成物。

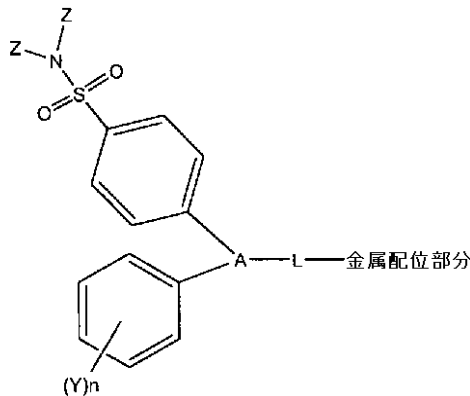
【請求項 21】

前記組成物が、COX-2 過剰発現の部位に結合し、治療量の放射線を前記疾患に送達する、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記結合体が、化学式

【化 42】



を有し、式中、

A が五員環または六員環であり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

L が、部分 A を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーであり、

Z がそれぞれ独立に、H、低級アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキルおよびハロであり、

Y がそれぞれ独立に、H、低級アルキル、ヒドロキシル、アルキルオキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アミノアルキルおよびフェニルであり、

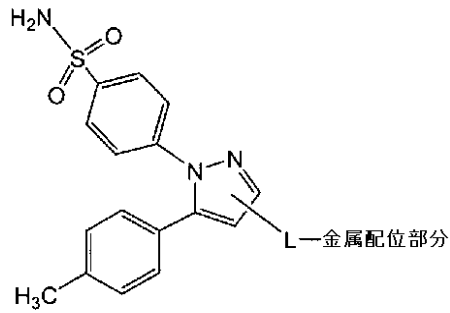
n が 0 ~ 3 である、

請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記結合体が、化学式

【化 4 3】



を有し、式中、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

Lが、選択的COX-2標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである

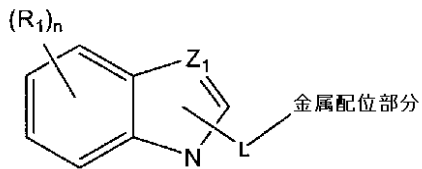
、

請求項19に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記結合体が、

【化 4 4】



からなる群から選択され、式中、

R₁が、低級アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシおよびハロアルキルからなる群から選択され、

nが0～3であり、

Z₁が炭素または窒素であり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

Lが、選択的COX-2標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである

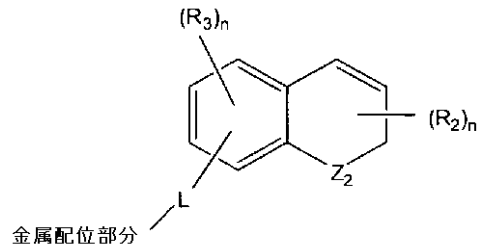
、

請求項19に記載の組成物。

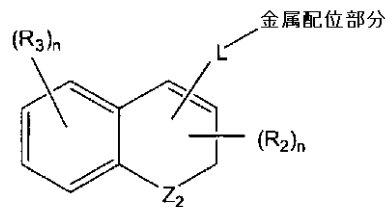
【請求項 2 5】

前記結合体が、

【化 4 5】



および



からなる群から選択され、式中、

R₂ が、H、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルキルチオ、アルコキシ、アリー
ルアルキル、シクロアルキル、フェニルおよびアルキルスルホニルからなる群から選択さ
れ、

R₃ が、H、低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アリー
ル、アリールアルキル、アリーロキシ、アリールアミノ、ニトロ、スルホンアミドおよびカ
ルボキサミドからなる群から選択され、

n が 2 ~ 3 であり、

Z₂ が、O、S、NR₄ および CR₅R₆ からなる群から選択され、式中、

R₄ が、H、低級アルキル、アリール、アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸、ア
ルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニルおよびスルホンアミドか
らなる群から選択され、

R₅ および R₆ がそれぞれ独立に、H、低級アルキル、低級アルキルフェニル、ハロア
ルキル、ハロまたはアルケニルであり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であ
り、

L が、選択的 COX - 2 標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである

請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 26】

金属配位部分が、二酢酸アミン、DTPA、EDTA、DCTA、DOTA、NOTA
、TETA、およびこれらの類似体もしくは相同体からなる群から選択される、請求項 1
9 から 25 のいずれか一項に記載の組成物。

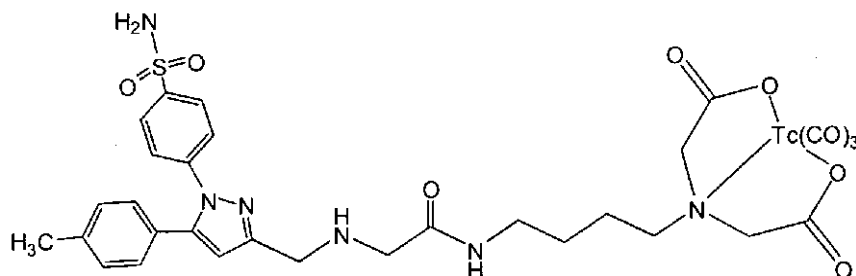
【請求項 27】

診断用金属が、Cr(III)、Mn(II)、Fe(III)、Fe(II)、Co
(II)、Ni(II)、Cu(II)、Nd(III)、Sm(III)、Y(III)
)、Gd(III)、V(II)、Tb(III)、Dy(III)、Ho(III)、
Er(III)、Cu、Cu-62、Cu-64、Cu-67、Ga、Ga-67、Ga
- 68、As、As-77、Y、Y-86、Zr-89、Y-90、Tc、Tc=O、T
c-94、Tc-94m、Tc-99m、Tc-99m=O、Pd、Pd-103、In
、In-111、Ag-111、I-123、I-124、I-125、I-131、P
r-142、Pm、Pm-149、Gd、Gd-153、Sm、Sm-153、Tb-1
61、Dy、Dy-165、Dy-166、Ho、Ho-166、Eu、Eu-169、
Tm、Tm-170、Lu、Lu-177、Re、Re-186、Re-188、Re=

O、Re - 186 = O、Re - 188 = O、At、At - 211、Bi、Bi - 212、Bi - 212、Bi - 213、Pb - 212、Ra - 223およびAc - 225からなる群から選択される、請求項19から16のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項28】

金属配位部分がTc - 99mと錯体形成しており、前記結合体が化学式【化46】

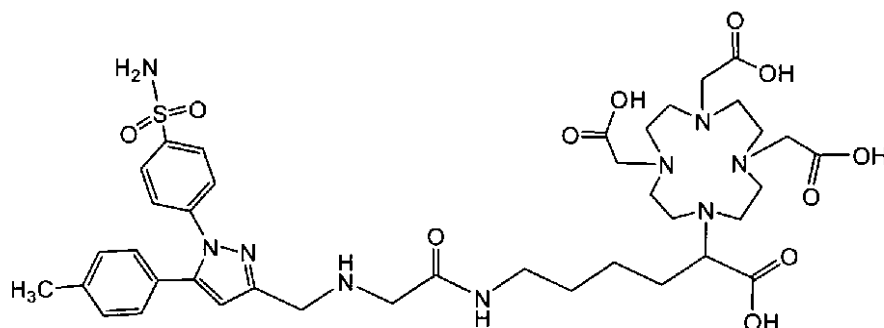


を有する、請求項19に記載の組成物。

【請求項29】

前記結合体が、化学式

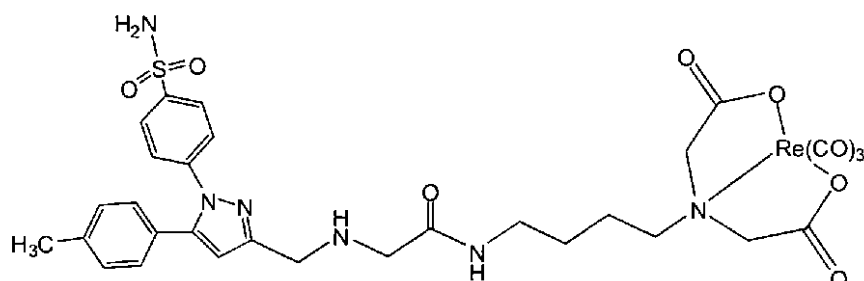
【化47】



を有する、請求項19に記載の組成物。

【請求項30】

金属配位部分がRe - 188と錯体形成しており、前記結合体が化学式【化48】



を有する、請求項19に記載の組成物。

【請求項31】

前記金属が放射性同位元素であり、前記組成物は約0.01mCiから約100mCiまでの単位用量で投与されることを特徴とする、請求項19に記載の組成物。

【請求項32】

前記金属が常磁性金属であり、前記組成物は約0.05mmol/kgから約3.0mmol/kgまでの日用量で投与されることを特徴とする、請求項19に記載の組成物。

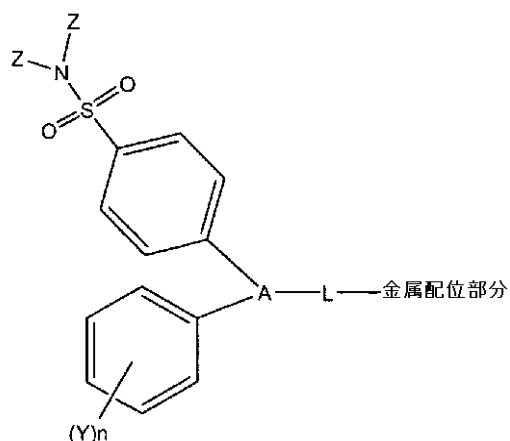
【請求項33】

選択的COX-2標的担体、金属配位部分、および前記金属配位部分を前記担体に化学的に連結するリンカーを含む結合体と、

放射性金属の溶液と
を含むキット。

【請求項34】

前記結合体が、化学式
【化49】



を有し、式中、

Aが五員環または六員環であり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

Lが、部分Aを金属配位部分に共有結合で連結するリンカーであり、

Zがそれぞれ独立に、H、低級アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキルおよびハロであり、

Yがそれぞれ独立に、H、低級アルキル、ヒドロキシル、アルキルオキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アミノアルキルおよびフェニルであり、

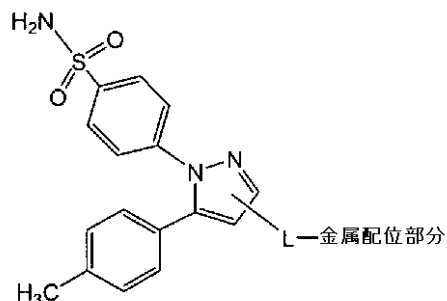
nが0~3である、

請求項33に記載のキット。

【請求項35】

前記結合体が、化学式

【化50】



を有し、式中、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

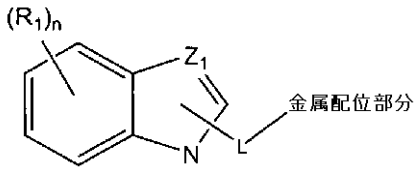
Lが、選択的COX-2標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである

、
請求項34に記載のキット。

【請求項36】

前記結合体が、化学式

【化 5 1】



を有し、式中、

R_1 が、低級アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシおよびハロアルキルからなる群から選択され、

n が 0 ~ 3 であり、

Z_1 が炭素または窒素であり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

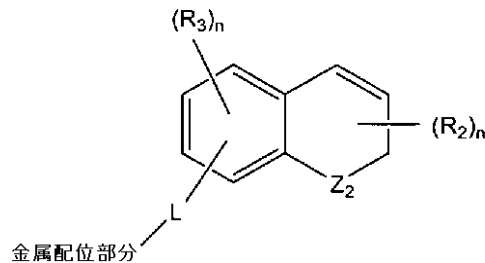
L が、選択的 COX - 2 標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである、

請求項 3 4 に記載のキット。

【請求項 3 7】

前記結合体が、化学式

【化 5 2】



を有し、式中、

R_2 が、H、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルキルチオ、アルコキシ、アリーラルキル、シクロアルキル、フェニルおよびアルキルスルホニルからなる群から選択され、

R_3 が、H、低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アリール、アリーラルキル、アリールオキシ、アリールアミノ、ニトロ、スルホンアミドおよびカルボキサミドからなる群から選択され、

n が 2 ~ 3 であり、

Z_2 が、O、S、 NR_4 および CR_5R_6 からなる群から選択され、式中、

R_4 が、H、低級アルキル、アリール、アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニルおよびスルホンアミドからなる群から選択され、

R_5 および R_6 がそれぞれ独立に、H、低級アルキル、低級アルキルフェニル、ハロアルキル、ハロまたはアルケニルであり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

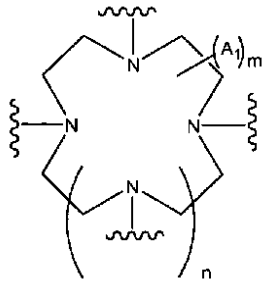
L が、選択的 COX - 2 標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである、

請求項 3 4 に記載のキット。

【請求項 3 8】

金属配位部分が、以下の構造

【化 5 3】



を有する置換された複素環を含み、式中、

n が 0、1 または 2 であり、

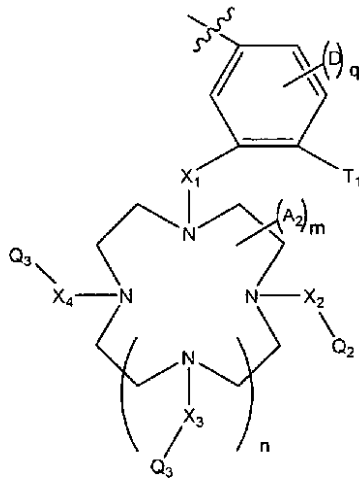
m が 0 ~ 16 であり、 m が 0 より大きい場合には、 A がそれぞれ、1 つまたは複数のアリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリールである、

請求項 34 に記載のキット。

【請求項 39】

金属配位部分が、以下の構造

【化 5 4】



を有する置換された複素環を含み、式中、

n が 0、1 または 2 であり、

m が 0 ~ 16 であり、 m が 0 より大きい場合には、 A がそれぞれ、1 つまたは複数のアリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリールであり、

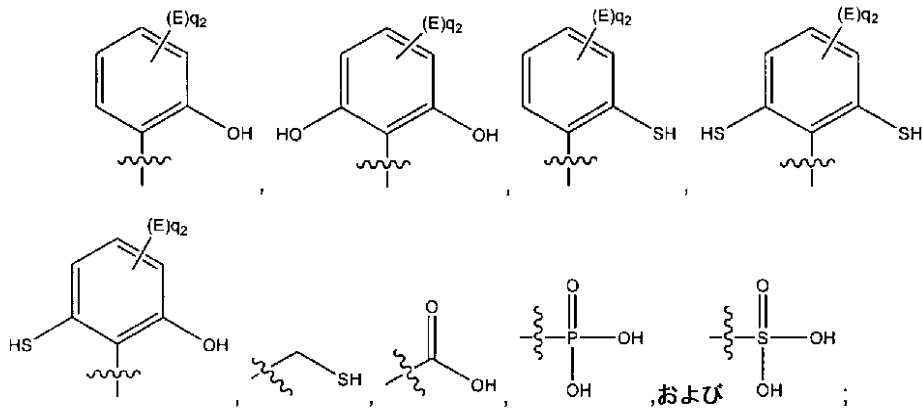
q が 0 ~ 3 であり、 q が 0 より大きい場合には、 D がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、アリール、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファトおよびホスフィトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 が独立に、任意選択で置換されているメチレンであり、置換基が、アリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハ

口、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトおよびチオからなる群から選択され、

$Q_2 \sim Q_4$ が、

【化 5 5】



からなる群から独立に選択され、

q_2 が 0 ~ 4 であり、 q_2 が 0 より大きい場合には、E がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルフィト、ホスフィト、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、スルフィト、ホスフィト、スルファトおよびホスファトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

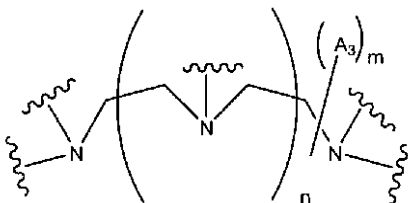
T_1 がヒドロキシルまたはメルカプトである、

請求項 3 4 に記載のキット。

【請求項 4 0】

金属配位部分が、以下の構造

【化 5 6】



を有するヘテロ置換アルキル鎖を含み、式中、

n が 0、1 または 2 であり、

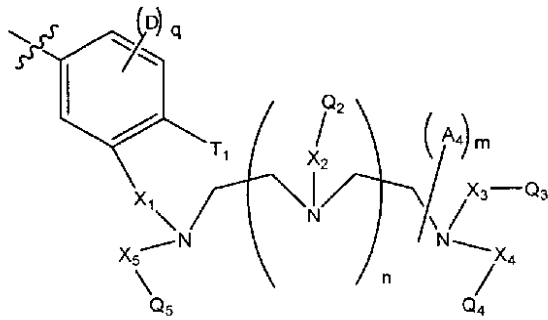
m が 0 ~ 8 であり、 m が 0 より大きい場合には、A がそれぞれ、1 つまたは複数のアリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリールである、

請求項 3 4 に記載のキット。

【請求項 4 1】

金属配位部分が、以下の構造

【化57】



を有するヘテロ置換アルキル鎖を含み、式中、

n が 0、1 または 2 であり、

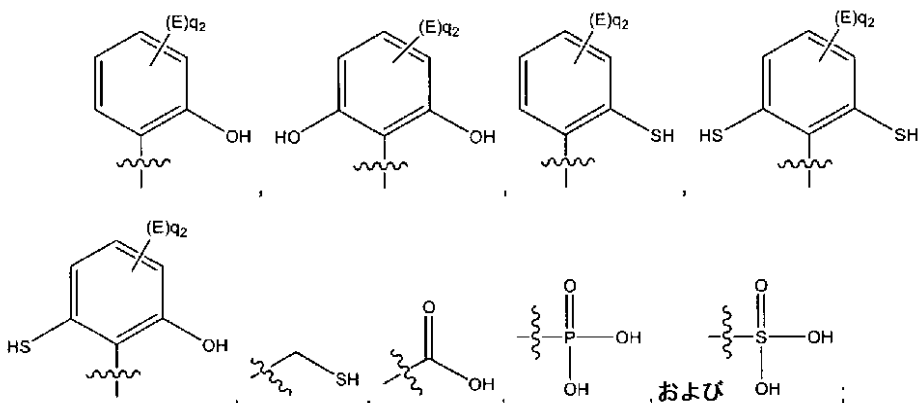
m が 0 ~ 8 であり、 m が 0 より大きい場合には、 A がそれぞれ、1 つまたは複数のアリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリールであり、

q が 0 ~ 3 であり、 q が 0 より大きい場合には、 D がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、アリール、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファトおよびホスフィトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 が独立に、任意選択で置換されているメチレンであり、置換基が、アリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトおよびチオからなる群から選択され、

$Q_2 \sim Q_5$ が、

【化58】



からなる群から独立に選択され、

q_2 が 0 ~ 4 であり、 q_2 が 0 より大きい場合には、 E がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルフィト、ホスフィト、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、スルフィト、ホスフィト、スルファトおよびホスファトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

T_1 がヒドロキシルまたはメルカプトである、
請求項 34 に記載のキット。

【請求項 4 2】

前記放射性金属が、Cu - 62、Cu - 64、Cu - 67、Ga - 67、Ga - 68、As - 77、Y - 86、Zr - 89、Y - 90、Tc - 94、Tc - 94m、Tc - 99m、Tc - 99m = O、Pd - 103、In - 111、Ag - 111、I - 123、I - 124、I - 125、I - 131、Pr - 142、Pm - 149、Gd - 153、Sm - 153、Tb - 161、Dy - 165、Dy - 166、Ho - 166、Eu - 169、Tm - 170、Lu - 177、Re - 186、Re - 188、Re = O、Re - 186 = O、Re - 188 = O、At - 211、Bi - 212、Bi - 212、Bi - 213、Pb - 212、Ra - 223およびAc - 225からなる群から選択される、請求項 3 4 から 4 1 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 4 3】

前記金属配位部分および前記放射性金属の溶液が単位剤形である、請求項 3 4 から 4 2 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 4 4】

プロスタグランジンの発現に関連した腫瘍を治療するための組成物であって、放射性同位元素をキレート化する金属配位部分に連結された選択的COX - 2標的担体を含む結合体の一定量を含み、

前記選択的なCOX - 2標的担体が腫瘍部位に結合し、COX - 2由来プロスタグランジンの発現を低減し、

前記組成物を投与した後の腫瘍サイズの低減が、COX - 2標的担体に対応する同様な用量のCOX - 2阻害薬単量体と、同様な用量の外部放射線療法との併用療法を投与した後の腫瘍サイズの低減より大きい、組成物。

【請求項 4 5】

前記COX - 2由来プロスタグランジンが、プロスタグランジンE₂、プロスタグランジンF₂、6 - ケト - プロスタグランジンF₁ およびトロンボキサンB₂ からなる群から選択される、請求項 4 4 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

前記腫瘍内の血管新生が低減している、請求項 4 4 または 4 5 の組成物。

【請求項 4 7】

前記腫瘍内の血管透過性が増大している、請求項 4 4 から 4 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記組成物を投与してから約1日以内に血管透過性が増大している、請求項 4 7 に記載の組成物。

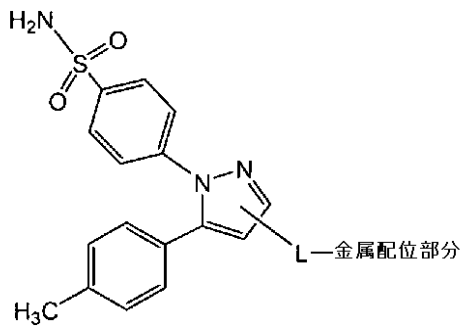
【請求項 4 9】

前記COX - 2由来プロスタグランジンの発現が、未処置のレベルに対して少なくとも約70%低減する、請求項 4 4 から 4 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 0】

前記結合体が、化学式

【化59】



を有し、式中、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

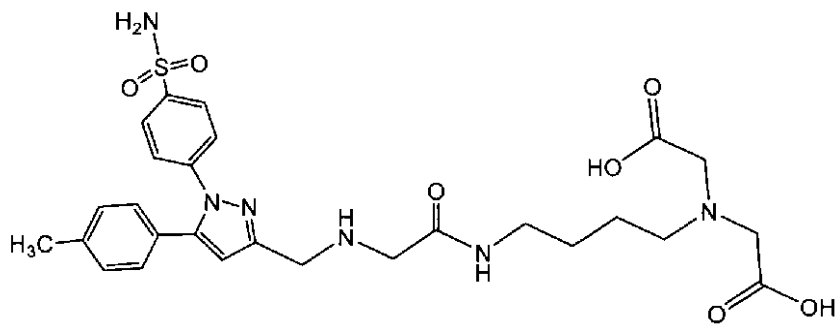
Lが、選択的COX-2標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである

請求項44から49のいずれか一項に記載の組成物。

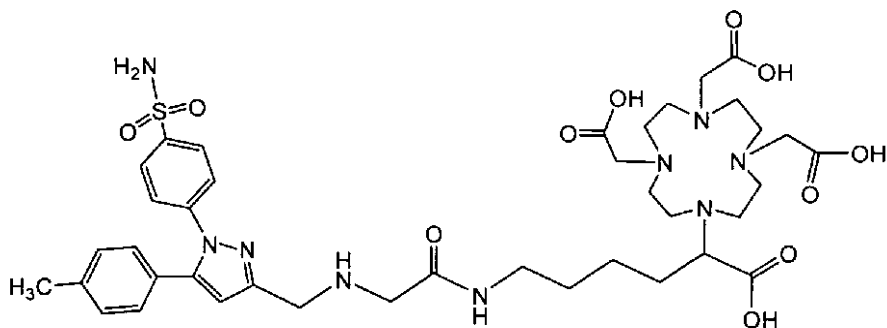
【請求項51】

前記結合体が、

【化60】



または



から選択される、請求項50に記載の組成物。

【請求項52】

前記放射性同位元素が、Cu-64、Cu-67、Ga-67、Y-90、Ag-111、In-111、I-123、I-131、Pr-142、Sm-153、Tb-161、Dy-166、Ho-166、Lu-177、Re-186、Re-188、Re-189、At-211、Pb-212、Bi-212、Bi-213、Ra-223およびAc-225からなる群から選択される、請求項44から51のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項53】

前記COX-2標的担体が、セレコキシブ、シミコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、メロキシカム、パレコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルファンアミド、2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-シクロペンテン-1-オン、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノン、2-[(2,4-ジクロロ-6-メチルフェニル)アミノ]-5-エチル-ベンゼン酢酸、(3Z)-3-[(4-クロロフェニル)[4-(メチルスルホニル)フェニル]メチレン]-ジヒドロ-2(3H)-フラノン、(S)-6,8-ジクロロ-2-(トリフロロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸、ルミラコキシブ、および薬学的に許容されるこれらの任意の塩、エステルまたはプロドラッグからなる群から選択されたCOX-2阻害剤の誘導体を含む、請求項44から52のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項54】

前記腫瘍が、骨癌、脳腫瘍、乳癌、大腸癌、肝臓癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、胃癌および甲状腺癌からなる群から選択された癌性腫瘍である、請求項44から53のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項55】

約0.01mCiから約100mCiまでの日用量を与える量で、前記組成物は投与されることを特徴とする、請求項44から54のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

本発明の他の態様を、以下で一部明らかにし、一部指摘する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

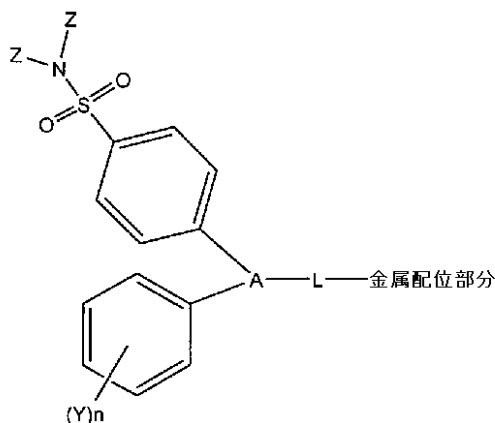
(項目1)

選択的COX-2標的担体と、金属配位部分と、前記金属配位部分を前記担体に化学的に連結するリンカーとを含む結合体。

(項目2)

化学式

【化27】



を有し、式中、

A が五員環または六員環であり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

L が、部分 A を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーであり、

Z がそれぞれ独立に、H、低級アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキルおよびハロであり、

Y がそれぞれ独立に、H、低級アルキル、ヒドロキシル、アルキルオキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アミノアルキルおよびフェニルであり、

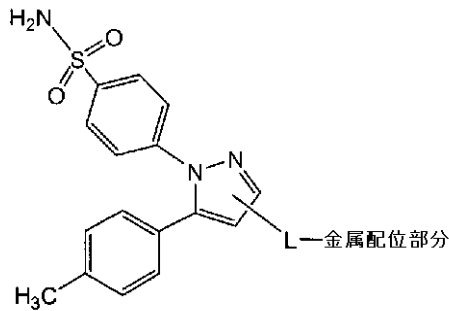
n が 0 ~ 3 である、

項目 1 に記載の結合体。

(項目 3)

化学式

【化 2 8】



を有し、式中、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

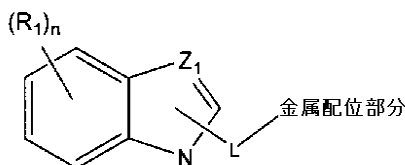
L が、選択的 COX - 2 標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである

項目 1 に記載の結合体。

(項目 4)

化学式

【化 2 9】



を有し、式中、

R₁ が、低級アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシおよびハロアルキルからなる群から選択され、

n が 0 ~ 3 であり、

Z₁ が炭素または窒素であり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

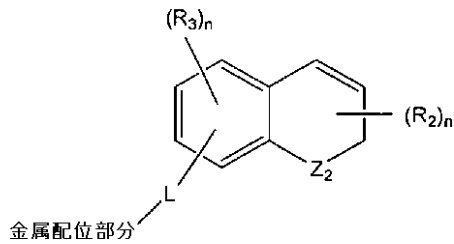
L が、選択的 COX - 2 標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである

項目 1 に記載の結合体。

(項目 5)

化学式

【化 3 0】



を有し、式中、

R_2 が、H、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルキルチオ、アルコキシ、アリー
ルアルキル、シクロアルキル、フェニルおよびアルキルスルホニルからなる群から選択さ
れ、

R_3 が、H、低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アリー
ル、アリールアルキル、アリーロキシ、アリールアミノ、ニトロ、スルホンアミドおよびカ
ルボキサミドからなる群から選択され、

n が 2 ~ 3 であり、

Z_2 が、O、S、 NR_4 および CR_5R_6 からなる群から選択され、式中、

R_4 が、H、低級アルキル、アリール、アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸、ア
ルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニルおよびスルホンアミドか
らなる群から選択され、

R_5 および R_6 がそれぞれ独立に、H、低級アルキル、低級アルキルフェニル、ハロア
ルキル、ハロまたはアルケニルであり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であ
り、

L が、部分 A を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである、

項目 1 に記載の結合体。

(項目 6)

COX - 2 標的担体が、セレコキシブ、シミコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブ
、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、メロキシカム、パレコキシブ、4 - (4 - シクロヘ
キシル - 2 - メチルオキサゾル - 5 - イル) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド、2
- (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 -
シクロペンテン - 1 - オン、N - [2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - ニトロフェニル
]メタンスルホンアミド、2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ
- 3 - メチルプトキシ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 (2H) - ピ
リダジノン、2 - [(2, 4 - ジクロロ - 6 - メチルフェニル)アミノ] - 5 - エチル -
ベンゼン酢酸、(3Z) - 3 - [(4 - クロロフェニル)[4 - (メチルスルホニル)フ
ェニル]メチレン] - ジヒドロ - 2 (3H) - フラノン、(S) - 6, 8 - ジクロロ - 2
- (トリフロロメチル) - 2H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸、ルミラコキシブ、
および薬学的に許容されるこれらの任意の塩、エステルまたはプロドラッグからなる群か
ら選択された COX - 2 阻害剤の誘導体を含む、項目 1 に記載の結合体。

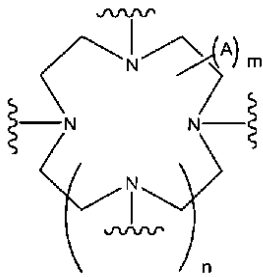
(項目 7)

金属配位部分が、二酢酸アミン、DTPA、EDTA、DCTA、DOTA、NOTA
、TETA、またはこれらの類似体もしくは相同体からなる群から選択される、項目 1 に
記載の結合体。

(項目 8)

金属配位部分が、以下の構造

【化 3 1】



を有する置換複素環を含み、式中、

n が 0、1 または 2 であり、

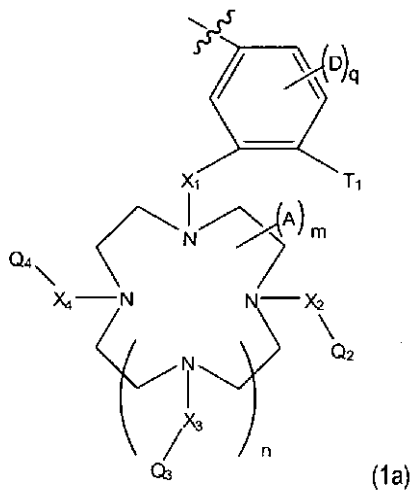
m が 0 ~ 16 であり、 m が 0 より大きい場合には、 A がそれぞれ、1 つまたは複数のアリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリールである、

項目 1 に記載の結合体。

(項目 9)

金属配位部分が、以下の構造

【化 3 2】



を有する置換された複素環を含み、式中、

n が 0、1 または 2 であり、

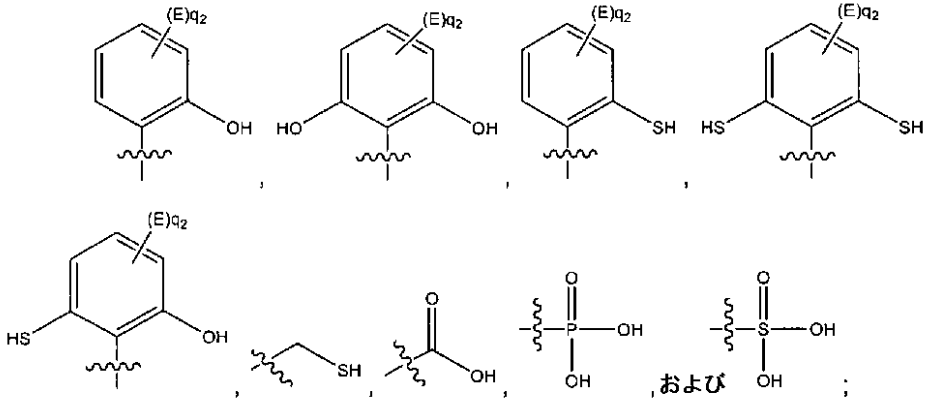
m が 0 ~ 16 であり、 m が 0 より大きい場合には、 A がそれぞれ、1 つまたは複数のアリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリールであり、

q が 0 ~ 3 であり、 q が 0 より大きい場合には、 D がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、アリール、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファトおよびホスフィトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 が独立に、任意選択で置換されているメチレンであり、置換基が、アリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトおよびチオからなる群から選択され、

$Q_2 \sim Q_4$ が、

【化33】



からなる群から独立に選択され、

q_2 が0~4であり、 q_2 が0より大きい場合には、Eがそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルフィト、ホスフィト、ならびに1つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、スルフィト、ホスフィト、スルファトおよびホスファトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

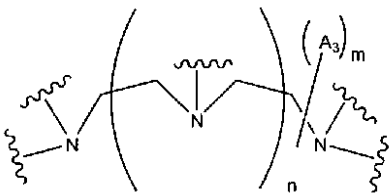
T_1 がヒドロキシルまたはメルカプトである、

項目1に記載の結合体。

(項目10)

金属配位部分が、以下の構造

【化34】



を有するヘテロ置換アルキル鎖を含み、式中、

n が0、1または2であり、

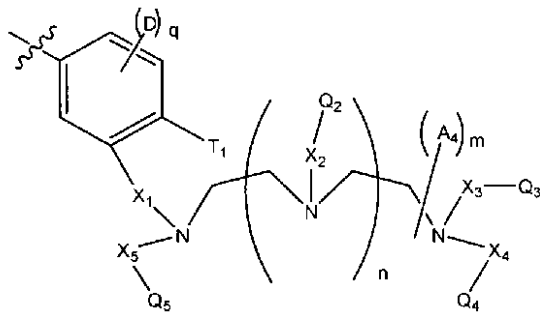
m が0~8であり、 m が0より大きい場合には、Aがそれぞれ、1つまたは複数のアリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリールである、

項目1に記載の結合体。

(項目11)

金属配位部分が、以下の構造

【化35】



を有するヘテロ置換アルキル鎖を含み、式中、

n が 0、1 または 2 であり、

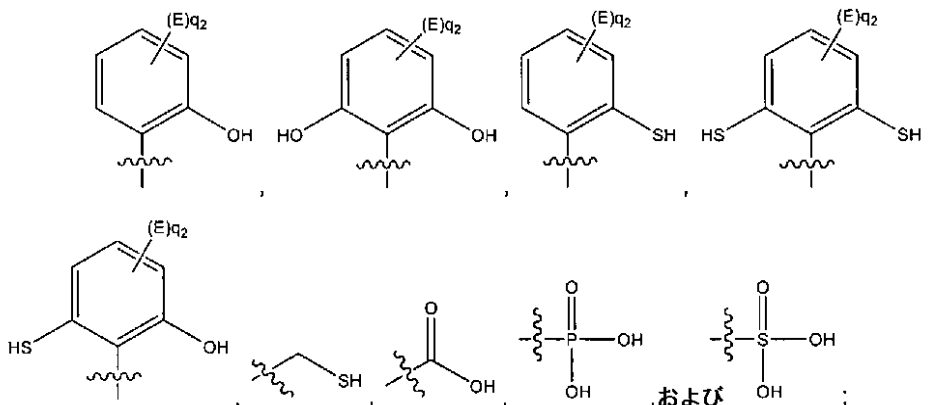
m が 0 ~ 8 であり、 m が 0 より大きい場合には、 A がそれぞれ、1 つまたは複数のアリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリールであり、

q が 0 ~ 3 であり、 q が 0 より大きい場合には、 D がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、アリール、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファトおよびホスフィトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 が独立に、任意選択で置換されているメチレンであり、置換基が、アリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトおよびチオからなる群から選択され、

$Q_2 \sim Q_5$ が、

【化36】



からなる群から独立に選択され、

q_2 が 0 ~ 4 であり、 q_2 が 0 より大きい場合には、 E がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルフィト、ホスフィト、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、スルフィト、ホスフィト、スルファトおよびホスファトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

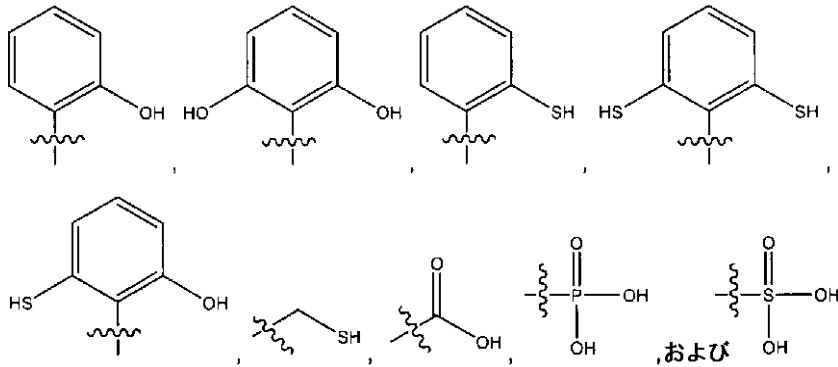
T_1 がヒドロキシルまたはメルカプトである、

項目 1 に記載の結合体。

(項目 1 2)

Q₂ ~ Q₅ が、

【化 3 7】



からなる群から選択される、項目 9 または 1 1 に記載の結合体。

(項目 1 3)

金属配位部分が金属と錯体形成しており、前記金属が放射性同位元素または常磁性金属からなる、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の結合体。

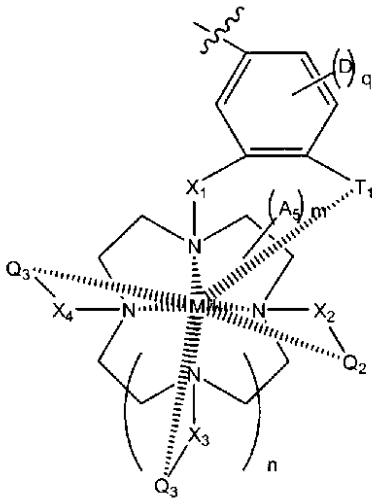
(項目 1 4)

前記金属が、Cr (I I I)、Mn (I I)、Fe (I I I)、Fe (I I)、Co (I I)、Ni (I I)、Cu (I I)、Nd (I I I)、Sm (I I I)、Y (I I I)、Gd (I I I)、V (I I)、Tb (I I I)、Dy (I I I)、Ho (I I I)、Er (I I I)、Cu、Cu - 6 2、Cu - 6 4、Cu - 6 7、Ga、Ga - 6 7、Ga - 6 8、As、As - 7 7、Y、Y - 8 6、Zr - 8 9、Y - 9 0、Tc、Tc = O、Tc - 9 4、Tc - 9 4 m、Tc - 9 9 m、Tc - 9 9 m = O、Pd、Pd - 1 0 3、In、In - 1 1 1、Ag - 1 1 1、I - 1 2 3、I - 1 2 4、I - 1 2 5、I - 1 3 1、Pr - 1 4 2、Pm、Pm - 1 4 9、Gd、Gd - 1 5 3、Sm、Sm - 1 5 3、Tb - 1 6 1、Dy、Dy - 1 6 5、Dy - 1 6 6、Ho、Ho - 1 6 6、Eu、Eu - 1 6 9、Tm、Tm - 1 7 0、Lu、Lu - 1 7 7、Re、Re - 1 8 6、Re - 1 8 8、Re = O、Re - 1 8 6 = O、Re - 1 8 8 = O、At、At - 2 1 1、Bi、Bi - 2 1 2、Bi - 2 1 2、Bi - 2 1 3、Pb - 2 1 2、Ra - 2 2 3 および Ac - 2 2 5 からなる群から選択される、項目 1 3 に記載の結合体。

(項目 1 5)

金属配位部分が金属 M と錯体形成して、化学式

【化 3 8】



を有する金属錯体を形成し、式中、

n が 0、1 または 2 であり、

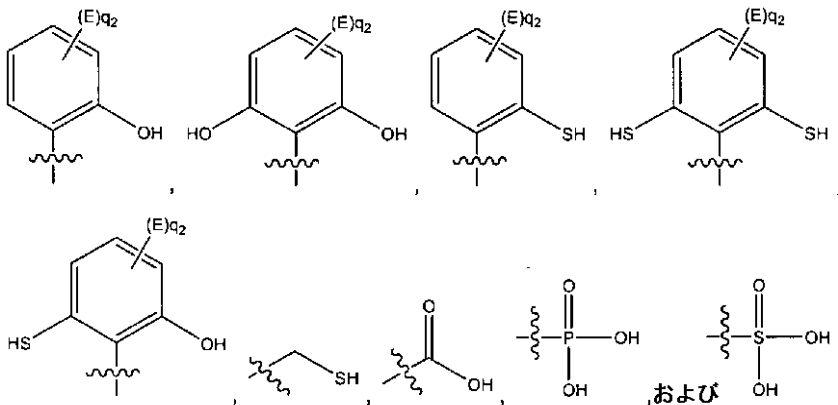
m が 0 ~ 16 であり、 m が 0 より大きい場合には、 A がそれぞれ、1 つまたは複数のアリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリールであり、

q が 0 ~ 3 であり、 q が 0 より大きい場合には、 D がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、アリール、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファトおよびホスフィトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 が独立に、任意選択で置換されているメチレンであり、置換基が、アリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトおよびチオからなる群から選択され、

$Q_2 \sim Q_4$ が、

【化 3 9】



からなる群から独立に選択され、

q_2 が 0 ~ 4 であり、 q_2 が 0 より大きい場合には、 E がそれぞれ独立に、フルオロ、

クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルフィト、ホスフィト、ならびに1つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、スルフィト、ホスフィト、スルファトおよびホスファトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

T_1 がヒドロキシルまたはメルカプトであり、

Mが、Cr(III)、Mn(II)、Fe(III)、Fe(II)、Co(II)、Ni(II)、Cu(II)、Nd(III)、Sm(III)、Y(III)、Gd(III)、V(II)、Tb(III)、Dy(III)、Ho(III)、Er(II)、Cu、Cu-62、Cu-64、Cu-67、Ga、Ga-67、Ga-68、As、As-77、Y、Y-86、Zr-89、Y-90、Tc、Tc=O、Tc-94、Tc-94m、Tc-99m、Tc-99m=O、Pd、Pd-103、In、In-111、Ag-111、I-123、I-124、I-125、I-131、Pr-142、Pm、Pm-149、Gd、Gd-153、Sm、Sm-153、Tb-161、Dy、Dy-165、Dy-166、Ho、Ho-166、Eu、Eu-169、Tm、Tm-170、Lu、Lu-177、Re、Re-186、Re-188、Re=O、Re-186=O、Re-188=O、At、At-211、Bi、Bi-212、Bi-213、Pb-212、Ra-223およびAc-225からなる群から選択され、

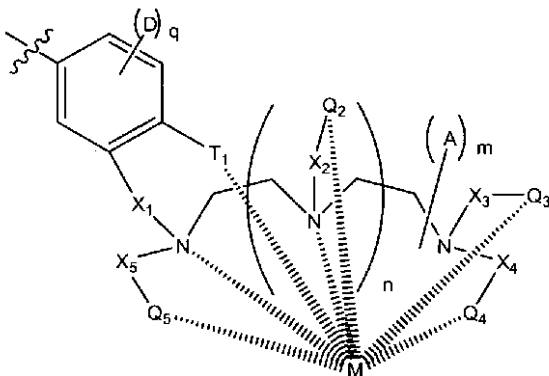
nが0、1または2である、

項目1に記載の結合体。

(項目16)

金属配位部分が金属Mと錯体形成して、化学式

【化40】



を有する金属錯体を形成し、式中、

nが0、1または2であり、

mが0~8であり、mが0より大きい場合には、Aがそれぞれ、1つまたは複数のアリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリールであり、

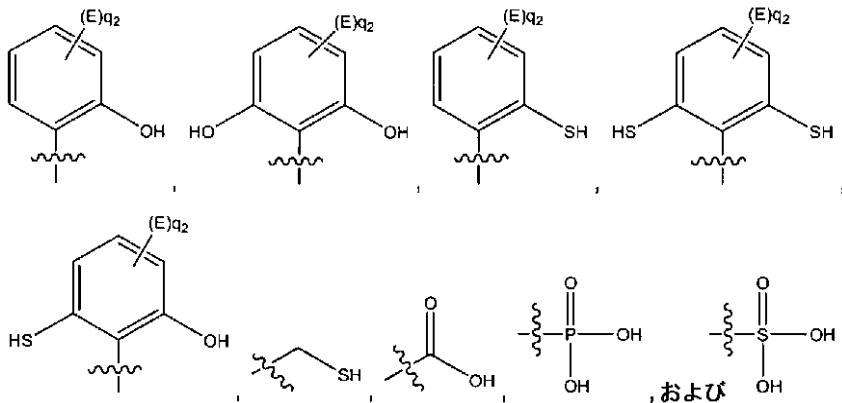
qが0~3であり、qが0より大きい場合には、Dがそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、アリール、ならびに1つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファトおよびホスフィトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 が独立に、任意選択で置換されているメチレンであ

り、置換基が、アリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトおよびチオからなる群から選択され、

$Q_2 \sim Q_5$ が、

【化41】



からなる群から独立に選択され、

q_2 が 0 ~ 4 であり、 q_2 が 0 より大きい場合には、E がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルフィト、ホスフィト、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、スルフィト、ホスフィト、スルファトおよびホスファトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

T_1 がヒドロキシルまたはメルカプトであり、

M が、Cr (III)、Mn (II)、Fe (III)、Fe (II)、Co (II)、Ni (II)、Cu (II)、Nd (III)、Sm (III)、Y (III)、Gd (III)、V (II)、Tb (III)、Dy (III)、Ho (III)、Er (II)、Cu、Cu - 62、Cu - 64、Cu - 67、Ga、Ga - 67、Ga - 68、As、As - 77、Y、Y - 86、Zr - 89、Y - 90、Tc、Tc = O、Tc - 94、Tc - 94 m、Tc - 99 m、Tc - 99 m = O、Pd、Pd - 103、In、In - 111、Ag - 111、I - 123、I - 124、I - 125、I - 131、Pr - 142、Pm、Pm - 149、Gd、Gd - 153、Sm、Sm - 153、Tb - 161、Dy、Dy - 165、Dy - 166、Ho、Ho - 166、Eu、Eu - 169、Tm、Tm - 170、Lu、Lu - 177、Re、Re - 186、Re - 188、Re = O、Re - 186 = O、Re - 188 = O、At、At - 211、Bi、Bi - 212、Bi - 212、Bi - 213、Pb - 212、Ra - 223 および Ac - 225 からなる群から選択される、

項目 1 に記載の結合体。

(項目 17)

前記結合体が、COX - 2 を発現する組織または臓器に選択的に結合する、項目 1 から 16 のいずれか一項に記載の結合体。

(項目 18)

項目 1 から 17 のいずれか一項に記載の結合体と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

(項目 19)

COX - 2 の過剰発現に関連した疾患を診断または治療する方法であって、

生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属をキレート化する金属配位部分に連結された選択的 COX - 2 標的担体を含む結合体を一定量患者に投与するステップであって、前記選択的な COX - 2 標的担体が COX - 2 過剰発現の部位に結合するステップ

を含む方法。

(項目 20)

C O X - 2 過剰発現の部位に結合した結合体を検出するステップと、
C O X - 2 過剰発現の検出部位から疾患の存在を診断するステップと
をさらに含む、項目 19 に記載の方法。

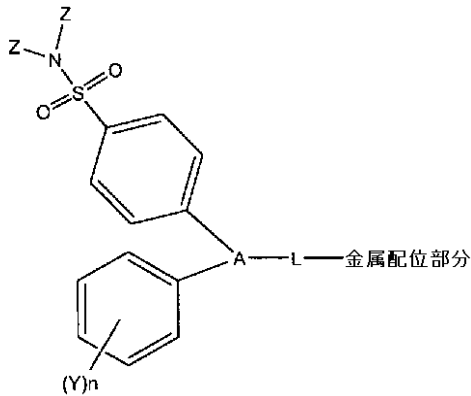
(項目 21)

患者に治療量の前記結合体を投与し、前記結合体が、C O X - 2 過剰発現の部位に結合し、治療量の放射線を前記疾患に送達する、項目 19 に記載の方法。

(項目 22)

前記結合体が、化学式

【化 4 2】



を有し、式中、

A が五員環または六員環であり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

L が、部分 A を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーであり、

Z がそれぞれ独立に、H、低級アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキルおよびハロであり、

Y がそれぞれ独立に、H、低級アルキル、ヒドロキシル、アルキルオキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アミノアルキルおよびフェニルであり、

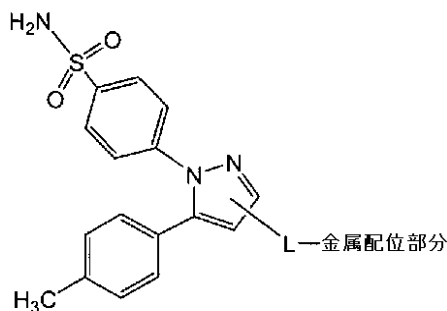
n が 0 ~ 3 である、

項目 19 に記載の方法。

(項目 23)

前記結合体が、化学式

【化 4 3】



を有し、式中、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

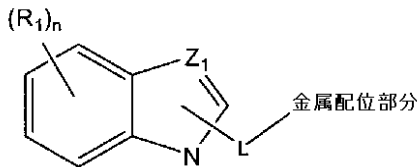
L が、選択的 COX - 2 標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである

項目 19 に記載の方法。

(項目 24)

前記結合体が、

【化 44】



からなる群から選択され、式中、

R₁ が、低級アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシおよびハロアルキルからなる群から選択され、

n が 0 ~ 3 であり、

Z₁ が炭素または窒素であり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

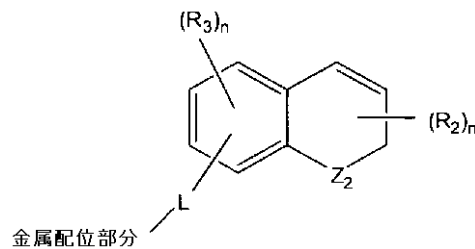
L が、選択的 COX - 2 標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである

項目 19 に記載の方法。

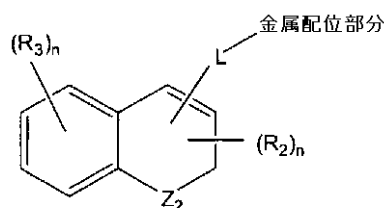
(項目 25)

前記結合体が、

【化 45】



および



からなる群から選択され、式中、

R₂ が、H、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルキルチオ、アルコキシ、アリーラルキル、シクロアルキル、フェニルおよびアルキルスルホニルからなる群から選択され、

R₃ が、H、低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アリール、

アリールアルキル、アリールオキシ、アリールアミノ、ニトロ、スルホンアミドおよびカルボキサミドからなる群から選択され、

n が 2 ~ 3 であり、

Z₂ が、O、S、NR₄ および CR₅R₆ からなる群から選択され、式中、

R₄ が、H、低級アルキル、アリール、アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニルおよびスルホンアミドからなる群から選択され、

R₅ および R₆ がそれぞれ独立に、H、低級アルキル、低級アルキルフェニル、ハロアルキル、ハロまたはアルケニルであり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

L が、選択的 COX - 2 標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである

項目 19 に記載の方法。

(項目 26)

金属配位部分が、二酢酸アミン、DTPA、EDTA、DCTA、DOTA、NOTA、TETA、およびこれらの類似体もしくは相同体からなる群から選択される、項目 19 から 25 のいずれか一項に記載の方法。

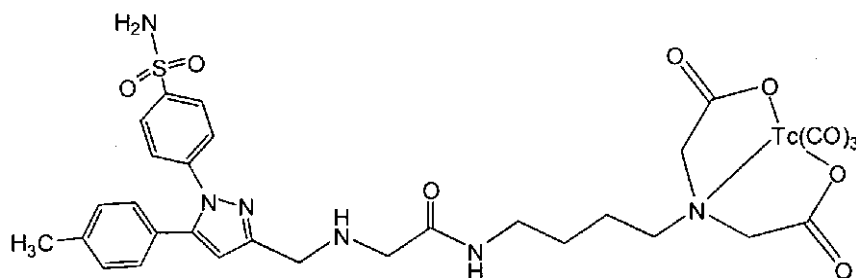
(項目 27)

診断用金属が、Cr(III)、Mn(II)、Fe(III)、Fe(II)、Co(II)、Ni(II)、Cu(II)、Nd(III)、Sm(III)、Y(III)、Gd(III)、V(II)、Tb(III)、Dy(III)、Ho(III)、Er(III)、Cu、Cu-62、Cu-64、Cu-67、Ga、Ga-67、Ga-68、As、As-77、Y、Y-86、Zr-89、Y-90、Tc、Tc=O、Tc-94、Tc-94m、Tc-99m、Tc-99m=O、Pd、Pd-103、In、In-111、Ag-111、I-123、I-124、I-125、I-131、Pr-142、Pm、Pm-149、Gd、Gd-153、Sm、Sm-153、Tb-161、Dy、Dy-165、Dy-166、Ho、Ho-166、Eu、Eu-169、Tm、Tm-170、Lu、Lu-177、Re、Re-186、Re-188、Re=O、Re-186=O、Re-188=O、At、At-211、Bi、Bi-212、Bi-213、Pb-212、Ra-223 および Ac-225 からなる群から選択される、項目 19 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 28)

金属配位部分が Tc-99m と錯体形成しており、前記結合体が化学式

【化 46】

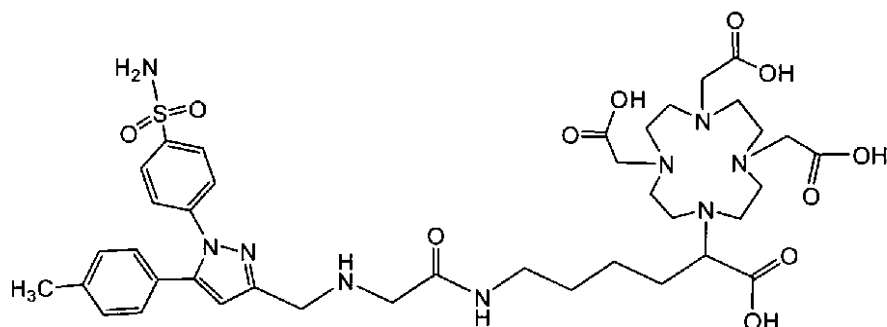


を有する、項目 19 に記載の方法。

(項目 29)

前記結合体が、化学式

【化 4 7】

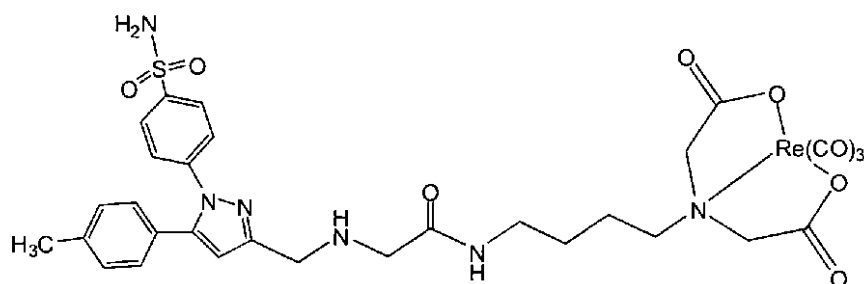


を有する、項目 19 に記載の方法。

(項目 30)

金属配位部分が Re - 188 と錯体形成しており、前記結合体が化学式

【化 4 8】



を有する、項目 19 に記載の方法。

(項目 31)

前記金属が放射性同位元素であり、前記組成物は約 0.01 mCi から約 100 mCi までの単位用量で患者に投与される、項目 19 に記載の方法。

(項目 32)

前記金属が常磁性金属であり、前記組成物は約 0.05 mmol / kg から約 3.0 mmol / kg までの日用量で患者に投与される、項目 19 に記載の方法。

(項目 33)

選択的 COX - 2 標的担体、金属配位部分、および前記金属配位部分を前記担体に化学的に連結するリンカーを含む結合体と、

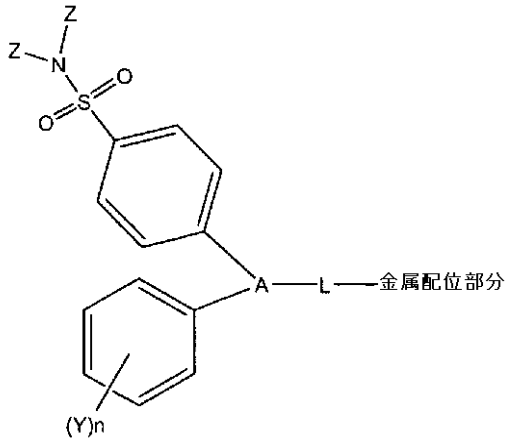
放射性金属の溶液と

を含むキット。

(項目 34)

前記結合体が、化学式

【化 4 9】



を有し、式中、

A が五員環または六員環であり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

L が、部分 A を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーであり、

Z がそれぞれ独立に、H、低級アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキルおよびハロであり、

Y がそれぞれ独立に、H、低級アルキル、ヒドロキシル、アルキルオキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アミノアルキルおよびフェニルであり、

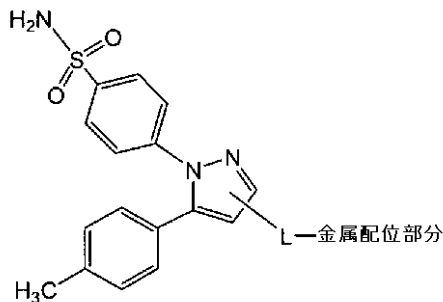
n が 0 ~ 3 である、

項目 3 3 に記載のキット。

(項目 3 5)

前記結合体が、化学式

【化 5 0】



を有し、式中、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

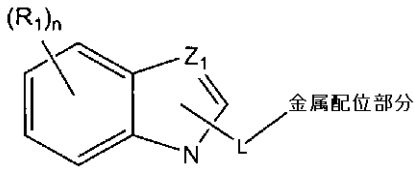
L が、選択的 COX - 2 標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである

項目 3 4 に記載のキット。

(項目 3 6)

前記結合体が、化学式

【化 5 1】



を有し、式中、

R_1 が、低級アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシおよびハロアルキルからなる群から選択され、

n が 0 ~ 3 であり、

Z_1 が炭素または窒素であり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

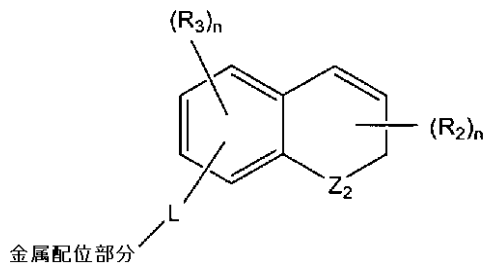
L が、選択的 COX - 2 標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである

項目 3 4 に記載のキット。

(項目 3 7)

前記結合体が、化学式

【化 5 2】



を有し、式中、

R_2 が、H、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルキルチオ、アルコキシ、アリーールアルキル、シクロアルキル、フェニルおよびアルキルスルホニルからなる群から選択され、

R_3 が、H、低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アリーール、アリーールアルキル、アリーールオキシ、アリーールアミノ、ニトロ、スルホンアミドおよびカルボキサミドからなる群から選択され、

n が 2 ~ 3 であり、

Z_2 が、O、S、 NR_4 および CR_5R_6 からなる群から選択され、式中、

R_4 が、H、低級アルキル、アリーール、アルキルカルボン酸、アリーールカルボン酸、アルキルスルホニル、アリーールスルフィニル、アリーールスルホニルおよびスルホンアミドからなる群から選択され、

R_5 および R_6 がそれぞれ独立に、H、低級アルキル、低級アルキルフェニル、ハロアルキル、ハロまたはアルケニルであり、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

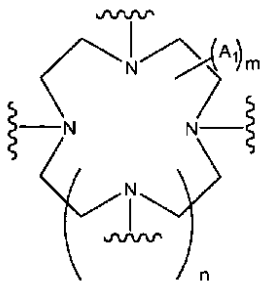
L が、選択的 COX - 2 標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである

項目 3 4 に記載のキット。

(項目38)

金属配位部分が、以下の構造

【化53】



を有する置換された複素環を含み、式中、

n が 0、1 または 2 であり、

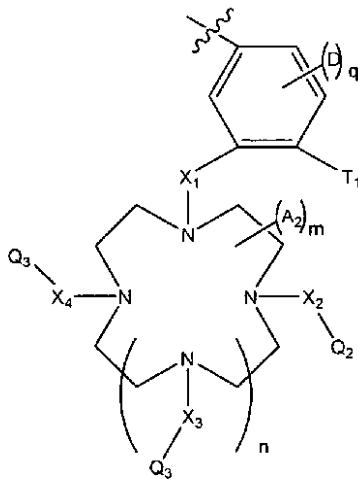
m が 0 ~ 16 であり、 m が 0 より大きい場合には、 A がそれぞれ、1 つまたは複数のアリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリールである、

項目34に記載のキット。

(項目39)

金属配位部分が、以下の構造

【化54】



を有する置換された複素環を含み、式中、

n が 0、1 または 2 であり、

m が 0 ~ 16 であり、 m が 0 より大きい場合には、 A がそれぞれ、1 つまたは複数のアリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリールであり、

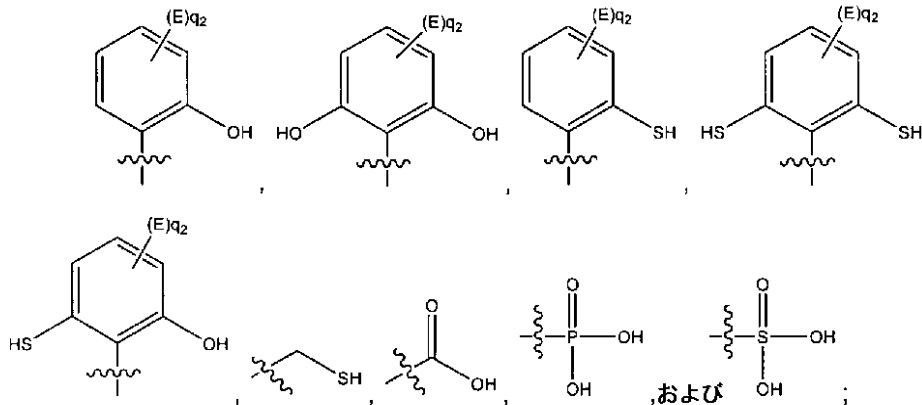
q が 0 ~ 3 であり、 q が 0 より大きい場合には、 D がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、アリール、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ

、スルファト、スルフィト、ホスファトおよびホスフィトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 が独立に、任意選択で置換されているメチレンであり、置換基が、アリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトおよびチオからなる群から選択され、

$Q_2 \sim Q_4$ が、

【化 5 5】



からなる群から独立に選択され、

q_2 が 0 ~ 4 であり、 q_2 が 0 より大きい場合には、E がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルフィト、ホスフィト、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、スルフィト、ホスフィト、スルファトおよびホスファトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され

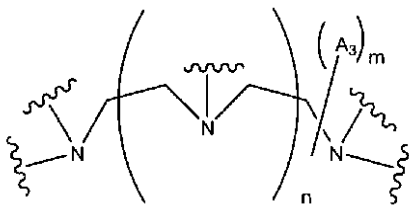
T_1 がヒドロキシルまたはメルカプトである、

項目 3 4 に記載のキット。

(項目 4 0)

金属配位部分が、以下の構造

【化 5 6】



を有するヘテロ置換アルキル鎖を含み、式中、

n が 0、1 または 2 であり、

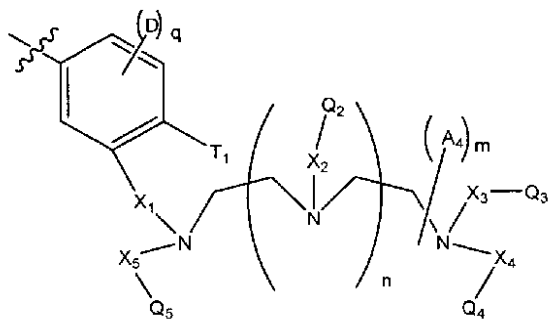
m が 0 ~ 8 であり、 m が 0 より大きい場合には、A がそれぞれ、1 つまたは複数のアリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリールである、

項目 3 4 に記載のキット。

(項目 4 1)

金属配位部分が、以下の構造

【化57】



を有するヘテロ置換アルキル鎖を含み、式中、

n が 0、1 または 2 であり、

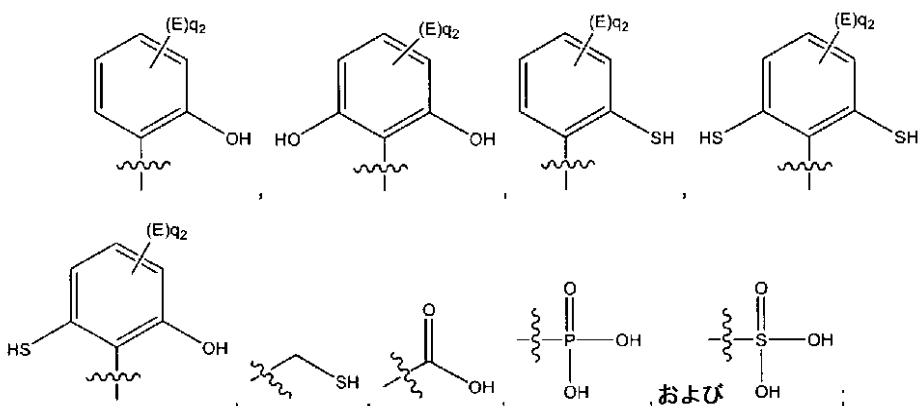
m が 0 ~ 8 であり、 m が 0 より大きい場合には、 A がそれぞれ、1 つまたは複数のアリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトまたはチオで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルまたはアリールであり、

q が 0 ~ 3 であり、 q が 0 より大きい場合には、 D がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、アリール、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルファト、スルフィト、ホスファトおよびホスフィトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 が独立に、任意選択で置換されているメチレンであり、置換基が、アリール、 C_{1-20} アルキル、カルバルデヒド、ケト、カルボキシル、シアノ、ハロ、ニトロ、アミド、スルファト、スルフィト、ホスファト、ホスフィト、ヒドロキシル、オキシ、メルカプトおよびチオからなる群から選択され、

$Q_2 \sim Q_5$ が、

【化58】



からなる群から独立に選択され、

q_2 が 0 ~ 4 であり、 q_2 が 0 より大きい場合には、 E がそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、アミノ、スルフィト、ホスフィト、ならびに 1 つまたは複数の C_{1-20} アルキル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミド、ヒドロキシル、スルフィト、ホスフィト、スルファトおよびホスファトで任意選択に置換されている C_{1-20} アルキルからなる群から選択され

、
T₁ がヒドロキシルまたはメルカプトである、
項目 3 4 に記載のキット。

(項目 4 2)

前記放射性金属が、Cu - 6 2、Cu - 6 4、Cu - 6 7、Ga - 6 7、Ga - 6 8、
As - 7 7、Y - 8 6、Zr - 8 9、Y - 9 0、Tc - 9 4、Tc - 9 4 m、Tc - 9 9
m、Tc - 9 9 m = O、Pd - 1 0 3、In - 1 1 1、Ag - 1 1 1、I - 1 2 3、I -
1 2 4、I - 1 2 5、I - 1 3 1、Pr - 1 4 2、Pm - 1 4 9、Gd - 1 5 3、Sm -
1 5 3、Tb - 1 6 1、Dy - 1 6 5、Dy - 1 6 6、Ho - 1 6 6、Eu - 1 6 9、T
m - 1 7 0、Lu - 1 7 7、Re - 1 8 6、Re - 1 8 8、Re = O、Re - 1 8 6 = O
、Re - 1 8 8 = O、At - 2 1 1、Bi - 2 1 2、Bi - 2 1 2、Bi - 2 1 3、Pb
- 2 1 2、Ra - 2 2 3 および Ac - 2 2 5 からなる群から選択される、項目 3 4 から 4
1 のいずれか一項に記載のキット。

(項目 4 3)

前記金属配位部分および前記放射性金属の溶液が単位剤形である、項目 3 4 から 4 2 の
いずれか一項に記載のキット。

(項目 4 4)

プロスタグランジンの発現に関連した腫瘍を治療する方法であって、

放射性同位元素をキレート化する金属配位部分に連結された選択的 COX - 2 標的担体
を含む結合体を一定量患者に投与するステップであって、前記選択的な COX - 2 標的担
体が腫瘍部位に結合し、COX - 2 由来プロスタグランジンの発現を低減するステップを
含み、

前記結合体を投与した後の腫瘍サイズの低減が、COX - 2 標的担体に対応する同様な
用量の COX - 2 阻害薬単量体と、同様な用量の外部放射線療法との併用療法を投与した
後の腫瘍サイズの低減より大きい方法。

(項目 4 5)

前記 COX - 2 由来プロスタグランジンが、プロスタグランジン E₂、プロスタグラン
ジン F₂、6 - ケト - プロスタグランジン F₁ およびトロンボキサン B₂ からなる群
から選択される、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

腫瘍内の血管新生が低減している、項目 4 4 または 4 5 の方法。

(項目 4 7)

腫瘍内の血管透過性が増大している、項目 4 4 から 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 8)

前記結合体を投与してから約 1 日以内に血管透過性が増大している、項目 4 7 に記載の
方法。

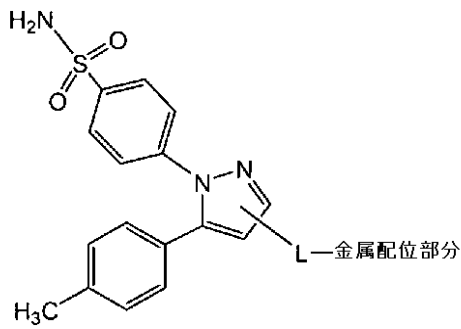
(項目 4 9)

前記 COX - 2 由来プロスタグランジンの発現が、未処置のレベルに対して少なくとも
約 7 0 % 低減する、項目 4 4 から 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 0)

前記結合体が、化学式

【化59】



を有し、式中、

金属配位部分が、生理的条件下で放射性同位元素または常磁性金属が配位する部分であり、

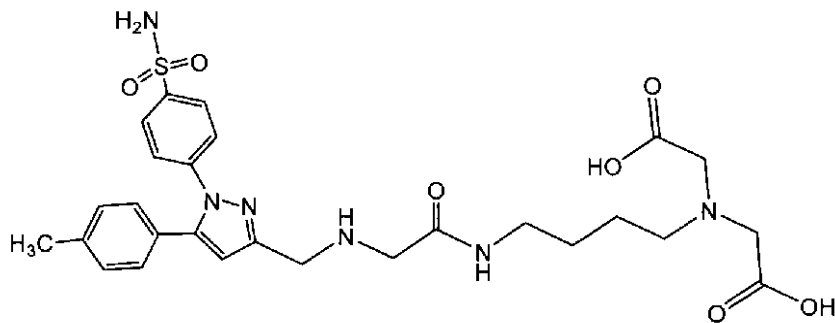
Lが、選択的COX-2標的担体を金属配位部分に共有結合で連結するリンカーである

項目44から49のいずれか一項に記載の方法。

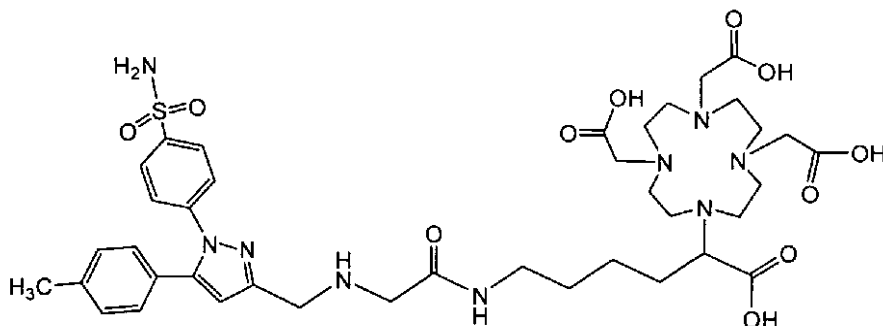
(項目51)

前記結合体が、

【化60】



または



から選択される、項目50に記載の方法。

(項目52)

前記放射性同位元素が、Cu-64、Cu-67、Ga-67、Y-90、Ag-111、In-111、I-123、I-131、Pr-142、Sm-153、Tb-161、Dy-166、Ho-166、Lu-177、Re-186、Re-188、Re-189、At-211、Pb-212、Bi-212、Bi-213、Ra-223およびAc-225からなる群から選択される、項目44から51のいずれか一項に記載の方

法。

(項目53)

前記COX-2標的担体が、セレコキシブ、シミコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、メロキシカム、パレコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾル-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルファンアミド、2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-シクロペンテン-1-オン、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルプロトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノン、2-[(2,4-ジクロロ-6-メチルフェニル)アミノ]-5-エチル-ベンゼン酢酸、(3Z)-3-[(4-クロロフェニル)[4-(メチルスルホニル)フェニル]メチレン]-ジヒドロ-2(3H)-フランオン、(S)-6,8-ジクロロ-2-(トリフロロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸、ルミラコキシブ、および薬学的に許容されるこれらの任意の塩、エステルまたはプロドラッグからなる群から選択されたCOX-2阻害剤の誘導体を含む、項目44から52のいずれか一項に記載の方法。

(項目54)

前記腫瘍が、骨癌、脳腫瘍、乳癌、大腸癌、肝臓癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、胃癌および甲状腺癌からなる群から選択された癌性腫瘍である、項目44から53のいずれか一項に記載の方法。

(項目55)

約0.01mCiから約100mCiまでの日用量を与える量で、前記組成物は患者に投与される、項目44から54のいずれか一項に記載の方法。