

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5541922号
(P5541922)

(45) 発行日 平成26年7月9日 (2014.7.9)

(24) 登録日 平成26年5月16日 (2014.5.16)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7008 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 49/02

A

A 6 1 K 43/00

A 6 1 K 31/7008

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 35/00

請求項の数 16 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-531499 (P2009-531499)
(86) (22) 出願日 平成19年7月2日 (2007.7.2)
(65) 公表番号 特表2010-505858 (P2010-505858A)
(43) 公表日 平成22年2月25日 (2010.2.25)
(86) 国際出願番号 PCT/US2007/072669
(87) 国際公開番号 W02008/045604
(87) 国際公開日 平成20年4月17日 (2008.4.17)
審査請求日 平成21年10月22日 (2009.10.22)
(31) 優先権主張番号 60/828,347
(32) 優先日 平成18年10月5日 (2006.10.5)
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(31) 優先権主張番号 11/770,395
(32) 優先日 平成19年6月28日 (2007.6.28)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500039463
ボード・オブ・リージェンツ, ザ・ユニバ
ーシテイ・オブ・テキサス・システム
アメリカ合衆国、テキサス・78701、
オースティン、ウエスト・セブンス・スト
リート・201
(73) 特許権者 513308871
セル>ポイント リミテッド ライアビリ
ティ カンパニー
アメリカ合衆国 コロラド州 センテナ
ー ル イースト オーチャード ロード 7
120 スイート 350
(74) 代理人 100102978
弁理士 清水 初志

最終頁に続く

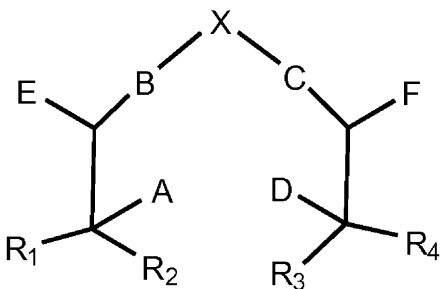
(54) 【発明の名称】 核イメージングおよび放射線療法のためのキレート剤の効率的な合成ならびに組成物および用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の段階を含む、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体を合成する方法であって、

(a) 以下の式のキレート剤を、有機媒体中で少なくとも一つの官能基を含む少なくとも一つの保護されていないターゲティングリガンドに結合させる段階



式中

AおよびDは、保護されたチオールであり；

EおよびFは、それぞれ-COOHであり；

BおよびCはそれぞれ三級アミンであり；

R₁、R₂、R₃、およびR₄はそれぞれHであり；

Xは、-CH₂-CH₂-であり；

保護されていないターゲティングリガンドはグルコサミンであり；ならびに結合は、キレート剤のEまたはFと、グルコサミンのアミノ基の間に形成されたアミド結合を介し、
有機媒体はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、メタノール、エタノール、ヘキサン、塩化メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合物を含む、
前記方法。

【請求項2】

(b)シリカゲルカラムクロマトグラフィー、HPLC、またはその組み合わせを用いてキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を精製する段階

10

をさらに含む、

以下の段階：

(c)金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を生成するために、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体に金属イオンをキレート化させる段階、および

(d)一つまたは複数の段階でそれぞれの保護基を除去する段階

のいずれか一つを任意でさらに含む、

請求項1記載の方法。

【請求項3】

(e)金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を生成するために、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体に金属イオンをキレート化させる段階：および

20

(f)キレート剤-ターゲティングリガンド結合体から少なくとも一つの保護基を除去する段階

のいずれか一つをさらに含む、請求項2記載の方法。

【請求項4】

金属イオンが、テクネチウムイオン、銅イオン、インジウムイオン、タリウムイオン、ガリウムイオン、ヒ素イオン、レニウムイオン、ホルミウムイオン、イットリウムイオン、サマリウムイオン、セレンイオン、ストロンチウムイオン、ガドリニウムイオン、ビスマスイオン、鉄イオン、マンガンイオン、ルテチウムイオン、コバルトイオン、白金イオン、カルシウムイオン、もしくはロジウムイオンであるか、または金属イオンが ^{99m}Tc 、 ^{188}Re 、 ^{187}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{183}Gd 、 ^{59}Fe 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{211}At 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、および ^{62}Cu などの放射性核種である、請求項3記載の方法。

30

【請求項5】

(k)還元剤を添加する段階をさらに含む、請求項4記載の方法。

【請求項6】

二つの三級アミン基がアミノ保護基を含む、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項7】

合成されるキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の純度が80%(w/w)～99.9%(w/w)である、請求項1～6のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項8】

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体の純度が90%(w/w)～99.9%(w/w)である、請求項7記載の方法。

【請求項9】

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、金属イオンにキレート化され、金属イオン-標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を形成し、ここで金属イオンが ^{99m}Tc 、 ^{68}Ga 、 ^{188}Re 、白金、および ^{187}Re より選択される、請求項7記載の方法。

【請求項10】

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、部位の画像化、疾患の診断、または疾

50

患の処置において使用される、請求項9記載の方法。

【請求項 1 1】

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、ヒトにおいて使用される、請求項10記載の方法。

【請求項 1 2】

画像化、診断、または処置される疾患が心血管疾患であるか、または処置される疾患が癌である、請求項10記載の方法。

【請求項 1 3】

癌が、乳癌、肺癌、前立腺癌、卵巣癌、脳癌、肝臓癌、子宮頸癌、結腸癌、腎癌、皮膚癌、頭頸部癌、骨癌、食道癌、膀胱癌、子宮癌、リンパ性の癌(lymphatic cancer)、胃癌、膵臓癌、精巣癌、リンパ腫、または白血病である、請求項12記載の方法。

10

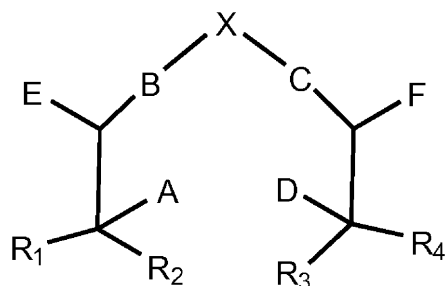
【請求項 1 4】

金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、 ^{99m}Tc -EC-グルコサミン、 ^{188}Re -EC-グルコサミン、または ^{187}Re -EC-グルコサミンである、請求項10記載の方法。

【請求項 1 5】

以下の段階を含む、保護されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を合成する方法：

(a) 以下の式のキレート剤を得る段階：



20

式中、

AおよびDはそれぞれ、チオールであり；

BおよびCはそれぞれ、二級アミンであり；

EおよびFはそれぞれ、 $-\text{COOH}$ であり；

R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 はそれぞれ、Hであり；かつ

Xは、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり；

(b) アミン保護剤およびチオール保護剤をそれぞれ用いることによって各二級アミンおよび各チオール基を保護し、保護されたキレート剤を形成する段階；ならびに

(c) 保護されたキレート剤を保護されていないターゲティングリガンドに結合させて保護されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を形成する段階であって、保護されていないターゲティングリガンドがグルコサミンであり、EまたはFにおける $-\text{COOH}$ 基と、グルコサミンのアミノ基の間に形成されたアミド結合を介し、

ここで、結合が有機媒体において行われ、有機媒体がジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、メタノール、エタノール、ヘキサン、塩化メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合物を含む、段階。

40

【請求項 1 6】

精製段階、金属イオンのキレート化を含むキレート化段階、少なくとも一つの保護基の除去、またはこれらの段階の任意の組み合わせをさらに含む、請求項15記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、その全内容物が参照により本明細書に組み入れられる、2006年10月5日に提出された米国特許仮出願第60/828,347号および2007年6月28日に提出された米国特許出願

50

第11/770,395号の出願日の恩典を主張する。

【0002】

1. 発明の分野

本発明は概して、化学合成、画像化、放射線療法、標識、化学療法、薬物療法、心血管疾患の処置および癌の処置の分野に関する。より詳しくは、本発明は、キレート剤を標的にするリガンド結合体を合成する新規方法に係る。水性の方法によって調製されたキレート剤-ターゲティング結合体と比較して、高い純度のキレート剤-ターゲティングリガンドを生じる有機合成法が本明細書において記述される。これらの結合体を用いて部位を画像化する方法と共に、これらの結合体を調製するためのキットも同様に本明細書において記述される。前述の結合体が含まれる組成物を用いて、疾患（すなわち、癌、心血管疾患、感染症、および炎症）を診断および処置する方法も同様に開示される。

10

【背景技術】

【0003】

2. 関連技術の説明

生物医学イメージングには、被験体における疾患の診断を補助するのみならず、体の正常な構造および機能に関するより深い理解を得るために、医師および研究者によって広く用いられている様々なモダリティが含まれる。例示的なイメージングモダリティには、PET、SPECT、 γ カメライメージング、CT、MRI、超音波、デュアルイメージング、および光学イメージングが含まれる。

【0004】

20

多くの例において、被験体内の特定の部位の最適な画像化は、特定の物質を被験体に投与することを必要とする。テクネチウム (^{99m}Tc) イオン、ガドリニウム、レニウム、マンガン、コバルト、インジウム、白金、銅、ガリウム、またはロジウムのような無機金属は、多くの造影剤の貴重な構成成分であることが証明されている。

【0005】

無機金属による分子の標識は、例えば、特定の化合物の酸素原子、硫黄原子、および窒素原子の組み合わせに金属をキレート化することによって達成することができる。硫黄コロイド、ジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA , O_4)、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA , O_4)、および1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-N,N',N'',N'''-四酢酸 (DOTA , N_4) などのキレート剤が、この目的のために用いられている。しかし、このようにしてキレート化される無機金属は、その体内からの急速なクリアランスのために、画像化にとっての有用性は限られている。

30

【0006】

造影剤にとって好ましい放射性標識は、その好適な半減期（6時間）、生産の容易さ、広い利用性、低いエネルギー（140 keV）、および低コストによりテクネチウム (^{99m}Tc) である。 ^{99m}Tc のなどの同位元素の半減期がより長いことによって、現場でのサイクロترونまたは専用の放射化学研究室がない病院への放射標識アミノ酸の輸送が容易となる。しかし、画像化目的のために薬物に ^{99m}Tc を付着させることは難題であることが多い。

【0007】

^{188}Re は、線量測定および画像化目的のためのその高い β エネルギー（2.1 MeV）、短い物理的半減期（16.9時間）、および155 keVの γ 線放射のために、画像化にとっておよび可能性がある治療の用途にとって良好な特徴を有する。 ^{188}Re の物理的半減期が短いために、半減期の長い放射性核種と比較してより高用量が見込まれる。さらに、短い半減期により、放射性廃棄物の取り扱いおよび保存の問題が低減する。特に ^{188}Re は、 ^{99m}Tc 生成装置と類似の施設内生成システムによって入手可能である。 ^{188}Re は $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ 生成装置から得ることが可能であり、これによって臨床での使用が非常に簡便となる。 ^{99m}Tc および ^{188}Re はいずれも γ 線を放出し、そのため ^{99m}Tc 像に基づいて生成された線量測定は、現在の標準的な放射性同位元素であるY-90を用いて生産された測定値より正確であると予想される。

40

【0008】

50

陽電子放射断層撮影法 (PET) を用いる画像化の場合、放射性同位元素がその冗長な化学合成の間に崩壊して、放射線曝露のより高いリスクが放射合成 (radiosynthesis) の間に起こる可能性があることから、PET放射合成は迅速でなければならない。サイクロトロンに基づくトレーサーは、地域のサイクロトロンの利用可能性およびその高いコストによって制限されている。米国食品医薬品局 (FDA) は、十分に制御された条件下の主要な営利目的施設における放射性薬剤の生産を認可しており、放射性薬剤をそれらが投与される地域の診療所に分配している。同様に、十分に制御された施設において生産することができる放射性核種生成システムは、現在のFDA手順によって採用されており、臨床応用が成功しているという長い歴史を有する。生成装置は、比較的半減期の長い親同位元素が崩壊して、画像化のために用いられる半減期の短い娘同位元素となる親-娘核種対を用いている。サイクロトロン施設において生産される親同位元素を、臨床現場に輸送することができ、そこから臨床で用いるためにその場で娘同位元素を溶出してもよい。

10

【0009】

^{68}Ga は、高い陽電子放出量 (その全崩壊の89%) を有し、したがってこの放射性核種に関する主な検討はその空間的分解能であり、これは飛程 (エネルギー)、消滅する光子の非共直線性、固有の特性、検出器の大きさおよび結合構造、ならびに再構築アルゴリズムの選択に依存する。検出器の設計、物理的特性、およびシステムの空間的分解能に及ぼすその影響の局面は、多くの著者らによって十分に組み込まれており、これによってハードウェアは持続的に最適化されている。 ^{68}Ga の最高陽電子エネルギー (最高値=1.90 MeV、平均値=0.89 MeV) は、 ^{18}F のエネルギー (最高値=0.63 MeV、平均値=0.25 MeV) より高いが、空間的分解能に関するモンテカルロ分析を用いる試験により、PET検出器の空間的分解能が3 mmであると仮定すると、 ^{18}F および ^{68}Ga の通常の半値全幅 (FWHM) は、軟組織において区別がつかない (3.01 mm対3.09 mm) ことが判明した。このことは、現在の臨床スキャナの5~7 mmという空間的分解能では、 ^{68}Ga に基づくトレーサーを用いる画像化品質は、 ^{18}F に基づく物質の品質と同程度に良好となり得ることを暗示しており、このことは他の研究者らを、可能性がある ^{68}Ga に基づく造影剤の研究へと刺激した。さらに、 ^{68}Ga に基づくPET剤は、同位元素を ^{68}Ge 生成装置 (半減期275日) から現場で生産することが可能であり、 ^{18}F または ^{13}N のようなサイクロトロンに基づくPET同位元素の簡便な代用物としての役割を果たし得ることから、有意な商業的可能性を有する。

20

【0010】

そのような物質を水性 (湿式) 条件で調製する場合の造影剤の合成調製物に関して、物質の精製は、時に問題を呈し得る。水性条件での精製は、例えばサイズ排除クロマトグラフィー、または特定の分子量カットオフを有するメンブレンによる透析を用いて達成することが可能であり; 例えば透析は、分子量1000 g/モルまたはそれより大きい種を分離する場合に、典型的に最も有効である。しかし、この精製法はしばしば、望ましい物質のみならず、メンブレンの中を通過する可能性がある任意の他の種も単離する。造影剤への不純物の導入は、造影剤のさらなる応用において、特に画像化および/または治療的用途に関して問題となる可能性がある。例えば、放射性核種を組み入れる造影剤 (「真の」造影剤) が純粋であると考えられるが、実際には同様に放射性核種を組み入れる不純物を含んでいる場合、「真の」造影剤の適切な測定または検出は、不純物の存在により曖昧となる可能性があるか、または不正確となる可能性がある。

30

40

【0011】

有機溶媒を使用して保護基を用いる、有機媒体において有機化合物を合成する方法は、典型的に、水性の精製に対して化合物の精製における改善を提供する。保護基を取り付けることによって、合成の際に中間体の様々な官能基を保護することができ、それらの中間体の精製が容易となる。有機溶媒を用いる様々な精製手段によって、造影剤などの、不純物が非常に少ない所望の化合物を分離および単離することが可能となる。さらに、分子量1000 g/モルより小さい種は、有機化学精製法を用いて容易に精製することができることが多い。水性の精製に対して有機合成および精製によって与えられる利益を考慮すると、造影剤を有機合成して精製する方法は、おそらく水性の精製によって得られる場合より高

50

純度の物質を生じるであろう。

【0012】

今日まで、一定の造影剤は水溶性手段によってのみ調製されている。これらの物質に存在する不純物は、造影剤および／または治療物質としての使用を損ない得る。したがって、より高純度の物質が得られるようにするために、合成有機技術を用いてこれらおよび他の物質を調製する必要がある。

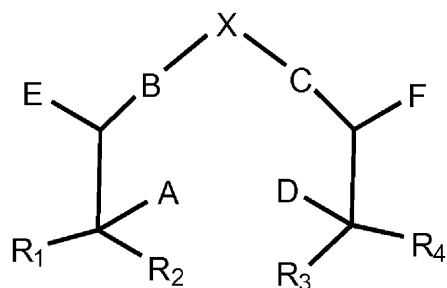
【発明の概要】

【0013】

本発明者らは、ある態様において、キレート剤とターゲティングリガンド（ターゲティング部分とも呼ばれる）との結合体である物質を合成する新規方法を同定した。そのような物質は、例えば、画像化、診断、および／または治療目的のために用いられてもよい。有機（溶媒）および湿式（水性）の合成法および精製法の双方が記述されているが、有機合成法および有機精製法では、湿式化学によって調製／精製された化合物より高純度の化合物が得られることが示されている。高純度の化合物は、例えば臨床応用のよりよい候補体である。さらに、本発明の一定の化合物および方法は、（1）キレート剤をターゲティングリガンドに結合させる利用可能な部位、および（2）金属イオンとのキレート化のために利用できる原子に関して、広い柔軟性および選択性を提供する。

【0014】

したがって、本発明の一つの一般的な局面は、以下を含む、少なくとも一つの官能基を含む少なくとも一つのターゲティングリガンドに対する、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体を合成する方法を企図する：



式中、

A、D、E、およびFはそれぞれ独立して、H、低級アルキル、-COOH、保護されたカルボン酸、-NH₂、保護されたアミン、チオール、または保護されたチオールであり、ここで少なくとも一つの位置は-NH₂またはチオールであり；

BおよびCはそれぞれ独立して、二級アミン、三級アミン、-S-、-S(0)-、または-S(0)₂-であり；

R₁、R₂、R₃、およびR₄はそれぞれ独立して、Hまたは低級アルキルであり；

Xは、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(0)-、-C(0)-CH₂-、-C(0)-CH₂-CH₂-、および-CH₂-CH₂-C(0)-からなる群より選択され；ならびに

結合は、キレート剤のA、D、E、またはFと、それぞれのターゲティングリガンドの少なくとも一つの保護されていない官能基の間であり；

A、D、E、F、またはターゲティングリガンドの少なくとも一つは、保護された官能基を含み、ただしターゲティングリガンドの少なくとも一つの官能基は保護されておらず、ならびに

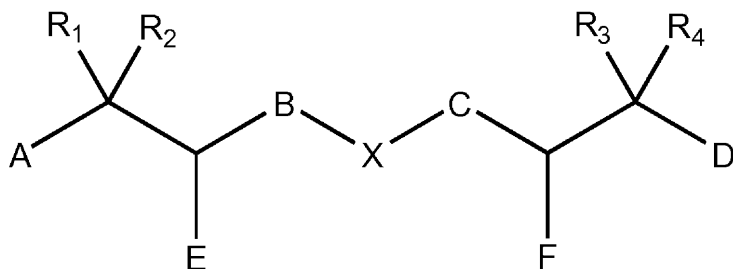
ただし、AおよびDがそれぞれ-NH₂である場合、BまたはCのいずれも二級または三級アミンではない。本発明の結合体にはまた、一つのターゲティングリガンドまたは複数のターゲティングリガンドが含まれてもよい。いくつかの態様において、結合体には二つのターゲティングリガンドが含まれる。ターゲティングリガンドは同一であってもよく、または異なるタイプのリガンドであってもよい。ターゲティングリガンドのタイプを以下により詳細に考察する。

【0015】

本明細書において考察される方法は、2007年4月19日に出願された同時係属中の米国特許出願第11/737,694号において記述される方法とは異なり、2006年5月4日に出願された同時係属中の国際出願公開公報PCT/US2006/016784号において記述される方法とも異なる。

【0016】

先に描かれたキレート剤はまた、以下のように描写されてもよい。



10

【0017】

一般的に、本発明の方法は、有機媒体において行われる。本明細書において用いられる「有機媒体」は、一つまたは複数の有機溶媒を含む、溶液および精製法を指す。本発明の方法のための溶媒の選択は当業者に公知であると考えられる。溶媒の選択は、例えばどれが試薬の全ての可溶化を容易にするか、または例えばどれが所望の反応を最善に容易にするか（特に、反応の機序が公知である場合）に依存する場合がある。溶媒には例えば、極性溶媒および／または非極性溶媒が含まれてもよい。溶媒は、ジメチルスルホキシドのような極性の非プロトン性溶媒であってもよい。溶媒の選択には、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、メタノール、エタノール、ヘキサン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、および／またはアセトニトリルが含まれるが、これらに限定されるわけではない。いくつかの態様において、溶媒には、エタノール、ジメチルホルムアミド、および／またはジオキサンが含まれる。任意の特定の反応または精製技法のために複数の溶媒を選択してもよい。水もまた、任意の溶媒の選択に混合されてもよく；これは例えば、一つまたは複数の反応物質の溶解度を増強するために行われ得る。

20

【0018】

いくつかの態様において、キレート剤とターゲティングリガンドとの結合のみが有機合成によって（すなわち、有機媒体において）行われる。いくつかの態様において、キレート剤の合成のみが有機合成によって行われる。いくつかの態様において、原子価の金属イオンのキレート化のみが有機合成によって行われる。ある態様において、これらの段階の任意の一つまたは複数の有機合成によって行われる。

30

【0019】

当業者に公知である任意のキレート剤（すなわち一つまたは複数の金属イオンとキレート化するかまたは結合することができる化合物）を本発明の方法論において利用してもよく、例示的なキレート剤を本明細書においてさらに詳しく記述する。キレート剤は典型的に、イオン結合によって一つまたは複数の金属イオンに結合する。いくつかの態様において、キレート剤は、DTPA（ジエチレントリアミン五酢酸）、一つもしくは複数のアミノ酸、またはこれらの基の一つもしくは複数の任意の組み合わせを含む。ある態様において、一つまたは複数のアミノ酸は、グリシンおよびシステインからなる群より選択される。いくつかの態様において、キレート剤は、ジシステイン、トリグリシンシステインおよびトリシステイングリシンからなる群より選択される。アミノ酸の数および選択は、有機媒体におけるその溶解度によって限定される場合がある。ある態様において、キレート剤は、エチレンジシステイン(ethylenedicysteine) (EC) である。

40

【0020】

ターゲティングリガンドも同様に、本明細書においてさらに詳しく記述される。キレート剤を、当業者に公知の任意の様式（例えば、共有結合、イオン結合、供与結合、イオン対）によってターゲティングリガンドに結合（すなわち、化学的に付着または結合）させてもよいが、典型的に付着は、共有結合を含む。

50

【0021】

本発明の方法は、少なくとも一つの精製段階をさらに含んでもよい。本発明のいかなる化合物も当業者に公知の任意の方法によって精製してもよい。当業者は、そのような方法およびこれらの方法をいつ使用してもよいかを熟知している。例えば、特定の化合物に到達することをねらいとする多段階合成において、合成段階後毎に、数段階後毎に、合成の際の様々な時点において、および／または合成のまさに最後に精製段階を行ってもよい。いくつかの方法において、一つまたは複数の精製段階は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）、およびLC（液体クロマトグラフィー）からなる群より選択される技術を含む。ある態様において、精製法は具体的に、サイズ排除クロマトグラフィーおよび／または透析を除外する。精製法を以下により詳細に記述する。

10

【0022】

ある態様において、非結合キレート剤および／またはキレート剤-ターゲティングリガンド結合体は、水性の方法によって生成されたそのような化合物と比較して非常に高い純度で合成有機法によって生成される。例えば、本発明のいくつかの態様において、有機手段によって生成された非結合キレート剤、保護されていないキレート剤、保護されたキレート剤、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体、または金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体（またはキレート剤、保護基、ターゲティングリガンドおよび金属イオンの組み合わせを含む任意の化合物）は、水性の産物の場合は約50%～約70%純粋であることと比較して、約90%～約99.9%純粋である。ある態様において、有機手段によって生成された非結合キレート剤、保護されていないキレート剤、保護されたキレート剤、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体、または金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体（またはキレート剤、保護基、ターゲティングリガンドおよび金属イオンの組み合わせを含む任意の化合物）は、約または少なくとも約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%、99.5%、99.9%純粋もしくはそれより高く、またはそこに導き出せる任意の範囲で純粋である。ある態様において、範囲は約70%～約99.9%である。ある態様において、範囲は約75%～約99.9%である。ある態様において、範囲は約80%～約99.9%である。ある態様において、範囲は約85%～約99.9%である。ある態様において、範囲は約90%～約99.9%である。ある態様において、範囲は約95%～約99.9%である。

20

30

【0023】

本発明のある態様において、A、D、E、またはFの少なくとも一つは、少なくとも一つの保護剤を用いて少なくとも一つの段階において保護され、ターゲティングリガンドの少なくとも一つの官能基は、少なくとも一つの保護剤を用いて少なくとも一つの段階で保護される。本明細書において記述される官能基は、当業者に公知の任意のタイプの基であってもよい。「官能基」という用語は一般的に、当業者が化学反応基を分類する方法を指す。非限定的な例には、アルケン、アルキン、アリール（例えば、フェニル、ピリジニル）、アルコール、アルデヒド、ケトン、アジド、ハロゲン、エステル、-COOH、-NH₂、チオール、二級アミン、三級アミン、-S-、-S(O)-および-S(O)₂-が含まれる。いくつかの態様において、少なくとも一つの官能基は、C、H、O、N、PおよびSからなる群より選択される原子を含む。位置A、B、C、D、E、および／またはFは、一つまたは複数の官能基（例えば、-COOH、-NH₂、チオール、二級アミン、三級アミン、-S-、-S(O)-、または-S(O)₂-）を含んでもよい。ある態様において、ターゲティングリガンドの少なくとも一つの官能基は、O、N、S、およびPからなる群より選択される原子を含む。ターゲティングリガンドの官能基は例えば、アミノ、アミド、チオール、ヒドロキシル、エーテル、エステル、カルボニル、カルボン酸、スルホンアミド、チオエーテル、チオエステル、およびチオカルボニルからなる群より選択されてもよい。

40

【0024】

50

ターゲティングリガンドおよびキレート剤はいずれも典型的に、一つまたは複数の官能基を有すると考えられる。保護された官能基を生成するために用いてもよい官能基および保護基は、本明細書において記述される。当業者は、本明細書において記述されるように、必要に応じて保護基を用いて任意の官能基を保護してもよいと理解すると考えられる。そのため、官能基は、保護されてもよく（例えば、 -NH-Cbz のような保護されたアミン）、または「遊離」（ -NH_2 のような）とも呼ばれるが、保護されなくてもよい。当業者に公知であるように、保護基は有機合成において利用され、水性の合成では利用されない。

【0025】

さらに、ある態様において、一つまたは複数の保護基を除去してもよい。保護基の除去は、本明細書において記述される任意の方法または合成の際の任意の時期に行うことができるが、典型的に、保護基がもはや必要でない場合および保護される官能基が「曝露される」ことが望ましい場合に行われる。本明細書において記述される任意の方法において、本明細書において記述されるキレート剤を含む任意の化合物（例えば、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体）は、いかなる保護基も含有しなくてもよく、または一つもしくは複数の保護基を含んでもよい。例えば、保護基を含有しないかまたは一つもしくは複数の保護基を含有する、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を用いて部位を画像化してもよい。

10

【0026】

ある態様において、ターゲティングリガンドは脱離基を含む。「脱離基」という用語は一般的に、アミン、アルコール、またはチオール求核試薬のような求核試薬によって容易に置換可能な基を指す。そのような脱離基は周知であり、これには例えば、カルボキシラート、 N-ヒドロキシスクシンイミド 、 N-ヒドロキシベンゾトリアゾール 、ハロゲン化物、トリフラート、トシラート、メシラート、アルコキシ、チオアルコキシ、スルホニル等が含まれる。

20

【0027】

さらなる態様において、キレート剤の三つまたはそれより多い官能基がキレートを形成する。典型的に、3個または4個の原子が共にキレートを形成する。ある態様において、キレートは、 NS_2 、 N_2S 、 S_4 、 N_2S_2 、 N_3S 、および NS_3 からなる群より選択される。例えば、チオエーテル3個および二級アミン1個が NS_3 キレートを形成してもよい。いくつかの態様において、エチレンジシステインの場合のように、キレートは N_2S_2 キレートである。キレートは当業者に公知の任意のタイプのキレートであってもよく、本明細書においてさらに記述される。酸素のようなNおよびS以外の他の原子が、キレートを含んでもよい。

30

【0028】

本明細書において用いられるように、「キレート」は、名詞または動詞として用いられるもよい。名詞としての「キレート」は、一つもしくは複数の金属イオンをキレート化することができるか、または一つもしくは複数の金属イオンにキレート化されている一つもしくは複数の原子を指す。金属イオンは本明細書においてより詳細に記述される。いくつかの態様において、一つの金属イオンのみが配位結合してキレートとなる。「キレート」の非限定的な例には、「 N_2S_2 」キレートが含まれる。すなわちこれは、キレート剤の窒素原子2個と硫黄原子2個が、a)一つもしくは複数の金属イオンにキレート化することができるか、またはb)一つもしくは複数の金属イオンに配位結合される（またはキレート化される）ことを意味する。したがって、いくつかの態様において、キレートは N_2S_2 である。キレートを含む化合物はキレート剤である。典型的に金属イオン1個のみがキレート剤にキレート化される。

40

【0029】

ある態様において、A、D、EおよびFの少なくとも一つはチオールである。チオールは、少なくとも一つのチオール保護剤を用いて少なくとも一つの段階で保護されてもよい。チオール保護剤は、当業者に公知の任意の保護剤であってもよい。例えば、チオール保護剤は、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化ベンジル、ハロゲン化ベンゾイル、ハロゲン化スル

50

ホニル、ハロゲン化トリフェニルメチル、ハロゲン化メトキシトリフェニルメチル、およびシステインからなる群より選択されてもよい。

【0030】

ある態様において、A、D、EおよびFの少なくとも一つは、一級アミンを含み、またはBおよびCの少なくとも一つは二級アミンを含む。ある態様において、少なくとも一つのアミンは、少なくとも一つのアミン保護剤を用いて一つまたは複数の段階で保護されてもよい。アミン保護剤は、当業者に公知の任意の保護剤であってもよい。例えば、アミン保護基は、ベンジルクロロホルマート、p-ニトロ-クロロベンジルホルマート、エチルクロロホルマート、ジ-tert-ブチル-ジカルボナート、トリフェニルメチルクロリド、およびメトキシトリフェニルメチルクロリドからなる群より選択されてもよい。

10

【0031】

ある態様において、キレート剤はエチレンジシステインである。エチレンジシステイン-ターゲティングリガンド結合体の合成において、エチレンジシステインをキレート剤として使用する場合、エチレンジシステインの二つのチオール基は少なくとも一つのチオール保護剤を用いて（例えば、チオール保護剤の二つまたはそれより多い同等物を用いて）保護され、もう一つの段階においてエチレンジシステインの二つのアミン基は少なくとも一つのアミン保護剤を用いて（例えば、アミノ保護剤の二つまたはそれより多い同等物を用いて）保護される。チオール基はアミン基より反応性が高いことから、両者が最初に保護されていない（「遊離の」）場合、アミン基が保護される前に、典型的にチオール基が保護されると考えられる。

20

【0032】

言及したように、キレート剤とターゲティングリガンドとの結合は、当業者に公知の任意の方法および化学的連結によって行われてもよい。すなわち、ターゲティングリガンドは、当業者に公知の任意の方法で一つまたは複数のキレート剤に結合(conjugate)または結合してもよい。ある態様において、キレート剤とターゲティングリガンドとの結合は、一段階（すなわち「一ポット」反応）で行われる。当業者に公知であるように、そのような一段階反応は、それにより時間が節約され、廃棄試薬が最小限になり、産物の損失が最小限になることから望ましい。A、B、C、D、E、および／またはFのいずれもターゲティングリガンドに対する結合に関与してもよい。さらに、A、B、C、D、E、および／またはFのいずれもキレート化に関与してもよい。さらに、A、B、C、D、E、および／またはFのいずれもキレート化と結合の双方に関与してもよい。そのような柔軟性によって、本発明のキレート剤は、例えば選択されたターゲティングリガンドの反応性、望ましい結合の選択性、試薬の溶解度、キレート化にとって望ましい金属イオン等に応じて、多様な方法で操作することができる。典型的に、しかし必ずしもそうではないが、結合はキレート化の前に起こる。

30

【0033】

典型的に一つのタイプのターゲティングリガンドが一つのキレート剤に結合されるが、多数のターゲティングリガンドが一つのキレート剤に結合されてもよい。一般的に、キレート剤とターゲティングリガンドとの間のように、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体の有機合成の際に、結合が共有結合によって起こるように、一つは求核試薬として作用して、一つは求電子試薬として作用する。共有結合は当業者に公知の任意のタイプの結合であってもよい。いくつかの態様において、共有結合は、アミド結合、エーテル結合、エステル結合、チオエーテル結合、チオエステル結合、スルホンアミド結合、および炭素-炭素結合からなる群より選択される。炭素-炭素結合は典型的に単結合であるが、同様に二重結合または三重結合であり得る。求電子試薬として作用する場合、キレート剤およびターゲティングリガンドは、結合の際に脱離基として作用するハロゲンおよびスルホニルのような官能基を含んでもよい。いくつかの態様において、結合はカルボン酸、アミン、およびチオールからなる群より選択される、キレート剤の一つまたは複数の官能基で起こる。ターゲティングリガンドはまた、求電子性のキレート剤との結合に関与する可能性がある-NH₂のような求核基を含んでもよい。結合の様式を以下により詳しく考察する。

40

50

【0034】

ある態様において、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体はさらに、キレート剤とターゲティングリガンドとの間にリンカーを含む。そのようなリンカーは、例えば結合反応を容易にする反応基を提供することによって、キレート剤とターゲティングリガンドの間により容易な結合を提供する場合がある。リンカーは、当業者に公知の任意のタイプのリンカーであってもよい。リンカーは、最初に、キレート剤またはターゲティングリガンドに付着させてもよい。リンカーをキレート剤に付着させてもよく、二つのリンカーが連結されるように、もう一つのリンカーをターゲティングリガンドに付着させる。当業者は、本発明の方法にとって利用可能なリンカーのタイプを熟知していると考えられる。いくつかの態様において、リンカーは、ペプチド、グルタミン酸、アスパラギン酸、プロモエチルアセタート、エチレンジアミン、リジン、およびこれらの基の一つまたは複数の任意の組み合わせからなる群より選択される。

10

【0035】

ある態様において、EおよびFはそれぞれ独立して、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、またはチオールからなる群より選択される。いくつかの態様において、EおよびFはそれぞれ $-COOH$ である。ある態様において、少なくとも一つのターゲティングリガンドの結合はEおよび/またはFで起こる。ある態様において、AおよびDはそれぞれ、結合の前に少なくとも一つの保護基によって保護される。

【0036】

当業者は、キレート剤をターゲティングリガンドに結合させるために、キレート剤の少なくとも一つの官能基と、ターゲティングリガンドの少なくとも一つの官能基が、二つの化合物が共に連結されるように「遊離」でなければならない（すなわち、保護基によって保護されない）ことを認識するであろう。

20

【0037】

キレート剤は、スパーサーXをさらに含んでもよい。一定の局面において、スパーサーの使用によって、金属イオンをキレート化するためにキレートする原子の適切な数および配向が見込まれる。当業者は、本発明の方法のために用いてもよいスパーサーのタイプを熟知しており、スパーサーの例を以下に開示する。例えば、 n が1~100である $(-CH_2-)_n$ のようなアルキルスパーサーを使用してもよい。エチレンスパーサーを含む本発明の方法において利用可能な一つのタイプのキレート剤は、エチレンジシステイン (EC) である。ある態様において、Xは、 $-CH_2-C(O)-$ 、 $-C(O)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-C(O)-$ 、または $-C(O)-CH_2-CH_2-$ であり、かつBおよび/またはCは二級アミンである。この態様によって典型的に、BまたはCのいずれかが他方より求核性が低くなる。例えば、B、CおよびLが共に $-NH-C(O)-CH_2-CH_2-NH-$ として描写される場合、C位の二級アミンはBの二級アミンより求核性が高くなると考えられる。このように、Cはより反応性となり、C位でのターゲティングリガンドの選択的結合をもたらす。ある態様において、AおよびDまたはEおよびF位はいずれもそれぞれ、Cでの結合前に少なくとも一つの保護基によって保護される。

30

【0038】

B、C、およびLが共に $-NH-C(O)-CH_2-CH_2-NH-$ を形成する場合のように、アミド結合を用いる一つの特色は、金属イオンがキレート剤にキレート化される反応が酸性の媒体において起こるという事実にある。アミド結合は酸性媒体における分解に対して比較的抵抗性であり、したがって、そのようなキレート化反応の際にキレート剤における構造的安定性を提供する。このように、Bおよび/またはCと共にXはアミド結合を含んでもよい。

40

【0039】

金属イオンにキレート化したキレート剤-ターゲティングリガンド結合体は、例えば本明細書において記述されるように、造影剤および/または診断剤として機能してもよい。それらはまた、治療物質として、または診断と治療の両方に対する物質として、または画像化と治療の両方に対する物質として機能し得る。したがって、ある態様において、本発明の方法は、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を生成するために、キレート剤に対する金属イオンのキレート化をさらに含む。金属イオンは、当

50

業者に公知のイオンのいずれであってもよい。金属イオンは、「非放射性(cold)」(放射性ではない)の金属イオンであってもよく、または放射性核種であってもよい。非限定的な例において、金属イオンは、テクネチウムイオン、銅イオン、インジウムイオン、タリウムイオン、ガリウムイオン、ヒ素イオン、レニウムイオン、ホルミウムイオン、イットリウムイオン、サマリウムイオン、セレンイオン、ストロンチウムイオン、ガドリニウムイオン、ビスマスイオン、鉄イオン、マンガンイオン、ルテチウムイオン、コバルトイオン、白金イオン、カルシウムイオンおよびロジウムイオンからなる群より選択されてもよい。非放射性の金属イオンは、例えばCu-62、As-72、Re-187、Gd-157、Bi-213、Fe-56、Mn-55、鉄イオン、マンガンイオン、コバルトイオン、白金イオン、およびロジウムイオンからなる群より選択されてもよい。

10

【0040】

金属イオンは放射性核種であってもよく、当業者に公知の任意の放射性核種であってもよい。いくつかの態様において、放射性核種は、 ^{99m}Tc 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^9Y 、 ^{89}Sr 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{148}Gd 、 ^{55}Fe 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{211}At 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、および ^{64}Cu からなる群より選択されてもよい。いくつかの態様において、金属イオンは ^{99m}Tc である。

【0041】

金属イオンが例えば、 ^{99m}Tc であるように選択される場合、方法は、還元剤の添加をさらに含んでもよい。還元剤は、当業者に公知の任意の還元剤であってもよい。いくつかの態様において、還元剤は、亜ジチオン酸イオン、第一スズイオン、および第一鉄イオンからなる群より選択されるイオンを含む。いくつかの態様において、金属イオンは ^{188}Re である。他の態様において、金属イオンは ^{68}Ga である。

20

【0042】

本発明の方法において金属イオンを使用する場合、金属イオンは、本明細書において記述されるように当業者に公知の任意のキレートにキレート化されてもよい。当業者は、金属イオンが、例えば金属のタイプ、その原子価、およびキレート化のために利用できる原子に応じて、多様な数の原子とキレートすることを認識する。例えば、キレート剤の原子3または4個が金属イオン1個とキレート化してもよい。ある態様において、キレート化された金属イオンは ^{99m}Tc であってもよい。ある態様において、キレート化された金属イオンは ^{186}Re であってもよい。ある態様において、キレート化された金属イオンは ^{187}Re であ

30

【0043】

いくつかの態様において、キレートは、 NS_2 、 N_2S 、 S_4 、 N_2S_2 、 N_3S 、および NS_3 からなる群より選択されてもよい。ある態様において、これらのキレートの任意の一つまたは複数は、本発明のキレートでなくてもよい。いくつかの態様において、 N_3S はキレートではない。ある態様において、キレートは N_2S_2 であり、例えばエチレンジスチンである。本発明の方法は、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の合成をさらに含んでもよく、ここでターゲティングリガンドは、金属イオンとのキレート化において、A、B、C、D、E、および／またはFに参与する。金属イオン、キレート化、およびターゲティングリガンドについては以下により詳しく考察する。いくつかの態様において、金属イオンを画像化することができる。画像化は当業者に公知の任意の方法でなされ得る。例示的な画像化法を以下の明細書において詳細に考察するが、これにはPETおよびSPECTが含まれる。

40

【0044】

先に考察したように、有機合成によって調製された金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体は、典型的に、水溶液調製によって達成された純度よりも高い純度を有する。例えば、本発明のいくつかの態様において、有機手段によって生成された金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体は、水性の産物の場合約50%～約70%純粋であることと比較して、約90%～約99.9%純粋である。ある態様において、有機手段によって合成された金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティン

50

グリガンド結合体は、約または少なくとも約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%、99.5%、99.9%純粋またはそれより高く、またはそこに導き出せる任意の範囲で純粋である。

【0045】

本明細書において記述される任意のキレート剤を金属イオンにキレート化させてもよい。保護されたキレート剤を用いてもよく、または保護されていないキレート剤を用いてもよい。キレート剤は、キレート剤が精製される前または後にキレート化されてもよい。

【0046】

ある態様において、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の生成は、以下の段階を含む：

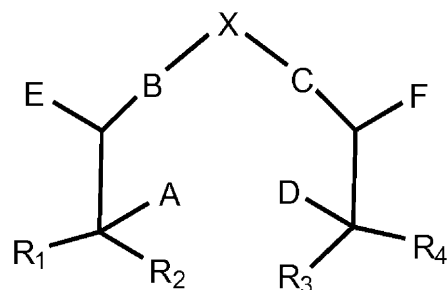
(a) 本明細書において記述されるキレート剤-ターゲティングリガンド結合体から少なくとも一つの保護基を除去する段階；および

(b) キレート剤-ターゲティングリガンド結合体のキレート剤に、金属イオンをキレート化させる段階。

【0047】

ある態様において、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の生成は、以下の段階を含む：

(a) 以下の式のキレート剤を得る段階；



式中、A、B、C、D、E、F、X、R₁、R₂、R₃、およびR₄は先に定義した通りであり、A、B、C、D、E、F、X、R₁、R₂、R₃、およびR₄の少なくとも一つは、少なくとも一つの保護剤によって保護される；

(b) キレート剤-ターゲティングリガンド結合体を生成するために、ターゲティングリガンドにキレート剤を結合させる段階；

(c) キレート剤-ターゲティングリガンド結合体から少なくとも一つの保護基を除去する段階；ならびに

(d) キレート剤-ターゲティングリガンド結合体のキレート剤に、本明細書において記述される金属イオンをキレート化させる段階。

【0048】

実際に、一つまたは複数の保護基を含む本明細書に記述のいかなる化合物も、任意の特定の方法において、一つまたは複数の保護基の除去を受けてもよいと企図される。保護基は、例えば、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、本明細書において記述されるように、金属イオンにキレート化される前または後の一つまたは複数の段階において、キレート剤部分、ターゲティングリガンド部分、または双方の部分から除去されてもよい。その取り付けおよび除去が含まれる保護基については、本明細書においてより詳細に記述される。

【0049】

他の態様において、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の生成は、以下の段階を含む：

(a) 金属イオン標識されたキレート剤を生成するために、本明細書において記述されるキレート剤に金属イオンをキレート化させる段階；

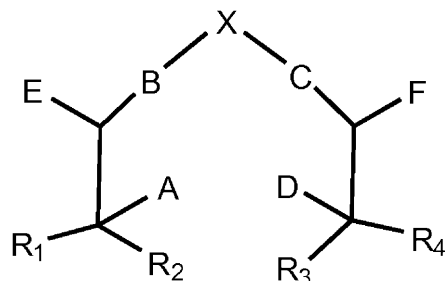
(b) ターゲティングリガンドに金属イオン標識されたキレート剤を結合させる段階；および

(c) 金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体から一つまたは複数の保護基を除去する段階。

【0050】

本発明のある態様は、以下の段階を含む、保護されたキレート剤を合成する方法を企図する：

(a) 以下の式のキレート剤を得る段階；



10

式中、

A、D、E、およびFはそれぞれ独立して、H、低級アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、またはチオールであり、ここで少なくとも一つの位置は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、またはチオールであり；

BおよびCはそれぞれ独立して、二級アミン、三級アミン、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(0)-$ 、または $-\text{S}(0)_2-$ であり；

20

R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 はそれぞれ独立してHまたは低級アルキルであり；および

Xは、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(0)-$ 、 $-\text{C}(0)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(0)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(0)-$ からなる群より選択され；ならびに

(b) カルボン酸保護剤、アミン保護剤、またはチオール保護剤をそれぞれ用いて、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、またはチオールを保護する段階。

【0051】

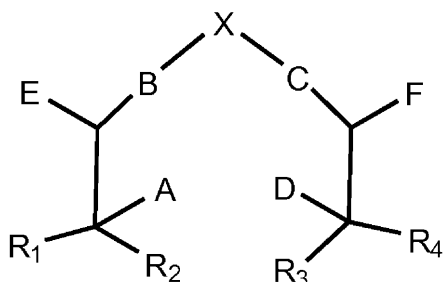
本発明の任意の合成法に関して、方法は、有機媒体において行われてもよい。保護されたキレート剤は、保護されたエチレンジシステインであってもよい。方法は、精製段階、金属イオンのキレート化を含むキレート化段階、少なくとも一つの保護基の除去、またはこれらの段階の任意の組み合わせをさらに含んでもよい。（実際に、本明細書において記述されるいかなる方法も、精製段階、金属イオンのキレート化を含むキレート化段階、少なくとも一つの保護基の除去、またはこれらの段階の任意の組み合わせを含んでもよい）。本明細書において記述されるこのまたは任意の方法において、保護されたキレート剤は、約80%～約99.9%純粋であってもよい。例えば、保護されたキレート剤は、約80%～約90%純粋であってもよい。先に示されたコア構造を有するキレート剤を含む本明細書において記述されるこのまたは任意の方法において、AおよびDがそれぞれ、 $-\text{NH}_2$ である場合、BまたはCはいずれも二級または三級アミンでなくともよい。

30

【0052】

本発明のある態様はまた、以下の式のキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を企図する：

40



式中、

50

A、D、E、およびFはそれぞれ独立して、H、低級アルキル、-COOH、保護されたカルボン酸、-NH₂、保護されたアミン、チオール、保護されたチオール、保護されていないターゲティングリガンド、または保護されたターゲティングリガンドであり、

A、D、E、およびFの少なくとも一つが、保護されたカルボン酸、保護されたアミン、または保護されたチオールを含み、A、D、E、およびFの少なくとも一つが保護されたターゲティングリガンドまたは保護されていないターゲティングリガンドを含み；

BおよびCはそれぞれ独立して、二級アミン、三級アミン、-S-、-S(O)-、または-S(O)₂-であり；

R₁、R₂、R₃、およびR₄はそれぞれ独立して、Hまたは低級アルキルであり；

Xは、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)-CH₂-、-C(O)-CH₂-CH₂-、および-CH₂-CH₂-C(O)-からなる群より選択され；ならびに

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体は、約70%～約99.9%純粋である。

結合体は、約80%～約99.9%純粋であってもよい。結合体は、約90%～約99.9%純粋であってもよい。結合体は、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体としてさらに定義されてもよい。結合体は、さらに、^{99m}Tc-EC-グルコサミン、¹⁸⁶Re-EC-グルコサミン、または¹⁸⁷Re-EC-グルコサミンとして定義されてもよい。

【0053】

言及したように、ターゲティングリガンドは、当業者に公知の任意のタイプであってもよく、そのようなリガンドは本明細書においてより詳細に考察される。「ターゲティングリガンド」は、本明細書において、もう一つの分子に対して特異的に結合する分子または分子の一部であると定義される。当業者は、本発明の状況においてターゲティングリガンドとして使用することができる多数の物質を熟知しているであろう。ターゲティングリガンドは、当業者に公知の任意のそのような分子であり得る。ターゲティングリガンドの非限定的な例には、組織特異的リガンド、抗菌剤、抗真菌剤、または造影剤が含まれる。

【0054】

いくつかの態様において、ターゲティングリガンドは「組織特異的リガンド」である。「組織特異的リガンド」は、本明細書において、一つまたは複数の組織に結合または付着することができる分子または分子の一部を指すように定義される。結合は、当業者に公知の任意の機序の結合によって行われてもよい。

【0055】

組織特異的リガンドの非限定的な例には、薬物、DNAトポイソメラーゼ阻害剤、DNAインターカレーター(intercalator)、代謝拮抗物質、疾患細胞周期を標的にする化合物、遺伝子発現マーカー、血管形成を標的にするリガンド、腫瘍マーカー、葉酸受容体を標的にするリガンド、アポトーシス細胞を標的にするリガンド、低酸素状態を標的にするリガンド、疾患受容体を標的にするリガンド、受容体マーカー、ペプチド、ヌクレオチド、抗体、アンチセンス分子、siRNA、グルタメートペプチド、グルコースを模倣する物質、アミフォスチン、アンジオスタチン、モノクローナル抗体C225、モノクローナル抗体CD31、モノクローナル抗体CD40、カペシタビン、デオキシシチジン、フラーレン、ハーセプチン、ヒト血清アルブミン、乳糖、キナゾリン、サリドマイド、トランスフェリン、およびトリメチルリジンが含まれる。

【0056】

いくつかの態様において、組織特異的リガンドは抗癌剤などの薬物であってもよい。抗癌剤の非限定的な例には、タモキシフェン、トボテカン、LHRH、ポドフィロトキシン、コルヒチン、エンドスタチン、トムデックス(tomodex)、チオテパ、シクロホスファミド、ブスルファン、インプロスルファン、ピボスルファン、ベンゾドーパ(benzodopa)、カルボコン、メツレドーパ(meturedopa)、ウレドーパ(uredopa)、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、トリメチロロメラミン(trimethylolomelamine)、ブラタシン、ブラタシノン、ブリオスタチン、カリスタチン、CC-1065、アドゼレシン、カルゼレシン、ビゼレシン、クリプトフィシン1、クリプトフィシン8、ドラスタチン、デュオカルマイシン、KW-2189、CB1-TM1、エ

リュテロビン(eleutherobin)、パンクラチスタチン、サルコジクチイン(sarcodictyin)、スポンジスタチン(spongistatin)、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒドロクロリド、メルファラン、ノベムビシン(novembichin)、フェネステリン(phenesterrine)、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード、カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチンおよびラニムスチン、カリケアミシン、ダイネミシン(dynemicin)、クロドロナート、エスペラミシン、ネオカルジノスタチン発色団、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウスラナイシン(authrarnycin)、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン(carabycin)、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシニ(chromomycini)、ダクチノマイシン、
 10
 ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン(potfiromycin)、ピューロマイシン、ケラマイシン(quelamycin)、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン、5-フルオロウラシル(5-FU)、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン、アンシタピン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラピン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリジン、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エポチオスタノール、
 20
 メピチオスタン、テストラクトン、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン、フォリン酸、アセグラトン、アルドホスファミドグリコシド、アミノレブリン酸、エニルウラシル、アムサクリン、ベストラブシル、ビスアントレン、エダトレキサート、デフォファミン(defofamine)、デメコルシン、ジアジクオン(diaziquone)、エルフォルミチン(elformithine)、酢酸エリプチニウム(elliptinium acetate)、エポチロン、エトグルシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシウレア、レンチナン、ロニダイニン(lonidainine)、メイタンシノイド、ミトグアゾン、モピダンモール、ニトラエリン(nitraerine)、ペントスタチン、フェナメット、ピラルビシン、ロソキサントロン、ポドフィリン酸、2-エチルヒドラジド、プロカルバジン、PSK多糖類複合体、ラゾキサン、リゾキシン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム、テヌアゾン酸、トリアジクオン、2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン、トリコテセン、ウレタン、ビンデシン、ダカルバジン、マンノムスチン、ミトブロ
 30
 ニトール、ミトラクトール、ピポブロマン、ガシトシン(gacytosine)、アラビノシド(「Ara-C」)、シクロホスファミド、チオテパ、ドキセタキセル(doxetaxel)、クロラムブシル、6-チオグアニン、メルカプトプリン、メトトレキサート、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ビンブラスチン、白金、イホスファミド、ミトキサントロン、ピンクリスチン、ビノレルビン、ノバントロン(novantrone)、テニポシド、エダトレキサート、ダウノマイシン、アミノプテリン、ゼローダ(xeloda)、イバンドロナート、イリノテカン、RFS 2000、ジフルオロメチルオルニチン(DMFO)、レチノイン酸、およびカペシタピンが含まれる。

【0057】

薬物の他の例には、心血管薬が含まれる。そのような薬物の非限定的な例には、抗高リ
 40
 ポタンパク血症剤、抗動脈硬化剤、抗血栓剤、線維素溶解剤、抗血小板剤、血液凝固剤、血栓溶解剤、抗不整脈剤、降圧剤、昇圧剤、抗アンジオテンシンII剤、後負荷-前負荷低減剤(afterload-preload reduction agent)、利尿剤、および変力剤(inotropic agent)が含まれる。心血管薬の例には、メキシレチン、トカイニド、モリシジン、プロカインアミド、ジソピラミド、キニジン、ボパフェノン、フレカイニド、エンカイニド、ベプリジル、ベラパミル、ジルチアゼム、ブレチリウム、ソタロール、アミオダロン、イブチリド、プロプラノロール、アトロピン、アデノシンおよびジゴキシンが含まれる。より多くの例を以下に記述する。

【0058】

いくつかの態様において、ターゲティングリガンドはDNAトポイソメラーゼ阻害剤であ

る。非限定的な例には、フルオロキノロン系の抗生物質、イリノテカン、トポテカン、エトポシド、テニポシド、ルルトテカン、エキサテカン、およびルビテカンが含まれる。DNAインターカレーターの非限定的な例には、7-アミノアクチノマイシン、エチジウム、プロフラビン、ダウノマイシン、ドキソルピシン、およびサリドマイドが含まれる。

【0059】

いくつかの態様において、ターゲティングリガンドは代謝拮抗物質である。非限定的な例には、アザチオプリン、メルカプトプリン、ピリミジン、スルファニルアミド薬、メトトレキサート、テトラヒドロ葉酸、葉酸(folic acid)、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、チオグアニン、フルダラビン、ペントスタチン、クラドリビン、フルオロウラシル、フロクスウリジンおよびゲムシタビンが含まれる。

10

【0060】

ターゲティングリガンドは、疾患細胞周期を標的にするリガンドであってもよい。非限定的な例には、アデノシン、FIAU、FIRU、IVFRU、GCV、PCV、FGCV、FPCV、FHPG、FHBG、およびグアニンが含まれる。

【0061】

いくつかの態様において、ターゲティングリガンドは遺伝子発現マーカーである。例えば、遺伝子発現マーカーは、上皮増殖因子受容体リガンドであってもよい。さらなる態様において、ターゲティングリガンドは血管形成を標的にするリガンドである。非限定的な例には、COX-2阻害剤、抗-EGF受容体、ハーセプチン、アンジオスタチン、またはサリドマイドが含まれる。COX-2阻害剤の例には、セレコキシブ、ロフェコキシブ、およびエトリコキシブが含まれる。

20

【0062】

ターゲティングリガンドの他の例には、腫瘍マーカーが含まれる。腫瘍マーカーの非限定的な例には、PSA、ER、PR、CA-125、CA-199、CEA、AFP、インターフェロン、BRCA1、HER-2/neu、シトキサン、p53、およびエンドスタチンが含まれる。ターゲティングリガンドはまた、葉酸受容体を標的にするリガンドであってもよい。例には、葉酸、メトトレキサート、およびトムデックスが含まれる。

【0063】

ターゲティングリガンドはまた、アポトーシス細胞を標的にするリガンドであってもよい。例えば、アポトーシス細胞を標的にするリガンドはさらに、腫瘍アポトーシス細胞を標的にするリガンドとして定義されてもよい。非限定的な例には、TRAILモノクローナル抗体、カスパーゼ-3の基質、およびBclファミリーメンバーが含まれる。カスパーゼ-3の基質の例には、アミノ酸配列アスパラギン酸-グルタミン酸-バリン-アスパラギン酸を含むペプチドまたはポリペプチドが含まれる。Bclファミリーメンバーの例には、Bax、Bcl-xL、Bid、Bad、Bak、およびBcl-2が含まれる。

30

【0064】

いくつかの態様において、ターゲティングリガンドは低酸素状態を標的にするリガンドである。例えば、低酸素状態を標的にするリガンドは、腫瘍の低酸素状態(tumor hypoxia)を標的にするリガンド、心虚血マーカー、心臓の生存可能組織(cardiac viability tissue)マーカー、うっ血性心不全マーカー、または安静/ストレス時心臓組織マーカーであってもよい。腫瘍の低酸素状態を標的にするリガンドの例には、アネキシンV、コルヒチン、ニトロイミダゾール、マイトマイシン、メトロニダゾール、^{99m}Tc-HL91、およびCu-64 TSMが含まれる。心虚血マーカーの非限定的な例には、インターロイキン-6、腫瘍壊死因子α、マトリクスメタロプロテイナーゼ9、ミエロペルオキシダーゼ、細胞間および血管接着分子、可溶性CD40リガンド、胎盤増殖因子、高感度C-反応性タンパク質(hs-CRP)、虚血性変性アルブミン(ischemia modified albumin)(IMA)、遊離の脂肪酸、およびコリンが含まれる。心臓の生存可能組織マーカーの非限定的な例には、ホスホリパーゼC、ミオシン軽鎖ホスファターゼ、酸化窒素、プロスタサイクリン、エンドセリン、トロンボキサン、L-アルギニン、およびL-シトルリンが含まれる。うっ血性心不全マーカーの非限定的な例には、インターロイキン-1、カルジオトロフィン(cardiotrophin)-1、インスリ

40

50

ン様増殖因子、上皮増殖因子、チロシンキナーゼ受容体、アンジオテンシンII、およびメトロニダゾールが含まれる。安静／ストレス時心臓組織マーカーの非限定的な例には、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ、環状アデノシン一リン酸、ホスホリパーゼC、ホスファチジルイノシトールビスリン酸、イノシトール三リン酸、ジアシルグリセロール、チロシンキナーゼ、およびメトロニダゾールが含まれる。

【0065】

ターゲティングリガンドとして企図されるペプチドの非限定的な例には、ニューロペプチドY、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、サブスタンスP、および血管作用性腸管ペプチドが含まれる。ターゲティングリガンドとして企図されるヌクレオチドの非限定的な例には、アデニン、チミン、グアニン、シトシン、およびウラシルが含まれる。ターゲティングリガンドとして企図される抗体の非限定的な例には、トロポニン、トロポミオシン、筋細胞膜、コラーゲン、マトリクスメタロプロテイナーゼ、またはマトリクスメタロプロテイナーゼの組織阻害剤に結合する抗体が含まれる。

10

【0066】

いくつかの態様において、ターゲティングリガンドは、アンチセンス分子またはsiRNAである。ターゲティングリガンドはまた、グルタメートペンタペプチドであってもよい。

【0067】

特定の態様において、ターゲティングリガンドはグルコースを模倣する物質である。グルコースを模倣する物質の非限定的な例には、デオキシグルコース、グルコサミン、テトラアセチル化グルコサミン、ネオマイシン、カナマイシン、ゲンタマイシン、パロマイシン、アミカシン、トブラマイシン、ネチルミシン、リボスタマイシン、シソマイシン、ミクロマイシン(micromycin)、リビドマイシン、ジベカシン、イセパマイシン、アストロマイシン、およびアミノグリコシドが含まれる。特定の態様において、グルコースを模倣する物質は、グルコサミンである。

20

【0068】

さらなる態様において、ターゲティングリガンドは疾患受容体を標的にするリガンドである。疾患受容体を標的にするリガンドの非限定的な例には、エストロゲン、アンドロゲン、黄体形成ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)、トランスフェリン、プロゲステロン、マンノース四酢酸(tetraacetate mannose)、 α - β -チロシン、チロシン、チロシン誘導体、エストロン、タモキシフェン、および α -メチルチロシンが含まれる。

30

【0069】

本発明の他の一般的な局面は、本明細書において記述される任意の方法によって合成される金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティング結合体を含む組成物を企図する。特定の態様において、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体は、 ^{99m}Tc 、 ^{68}Ga 、 ^{188}Re 、 ^{187}Re および ^{186}Re からなる群より選択される金属イオンにキレート化したエチレンジシステインを含み；ターゲティングリガンドは、グルコサミン、デオキシグルコース、メトロニダゾール、アネキシンV、グアニン、およびLHRHからなる群より選択されるリガンドを含み；ならびにキレート剤とターゲティングリガンドの間の結合は、アミド結合またはエステル結合によって起こる。

【0070】

例示的な抗癌組成物には、Re-188、Re-187、Re-186、Ho-166、Y-90、Sr-89、またはSm-153、ヒ素、コバルト、銅、カルシウム、セレン、タリウム、または白金などの治療用の放射金属(radiometallic)物質にキレート化することができるキレート剤が含まれる。他の例示的な抗癌リガンドには、例えばエピポドフィロトキシン、ビンクリスチン、ドセタキセル、パクリタキセル、ダウノマイシン、ドキソルビシン、ミトキサントロン、トポテカン、ブレオマイシン、ゲムシタビン、フルダラビン、および5-FUDRが含まれる。一定の特定の態様において、抗癌リガンドはメトトレキサートである。

40

【0071】

本発明の他の局面は、本明細書において記述される任意の方法によって合成されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含む組成物を企図する。ある態様において、本

50

発明は、本明細書において記述される任意の方法によって合成される金属イオン標識されたキレート剤-ターゲットングリガンド結合体を含む組成物を企図する。任意の所与の組成物の態様において、キレート剤-ターゲットングリガンド結合体組成物は、キレート剤および／またはターゲットングリガンドのいずれか／双方の任意の位置で一つもしくは複数の保護基を含んでもよく、または保護基を全く含まなくてもよい。さらに、キレート剤またはキレート剤-ターゲットングリガンド結合体は、金属イオンを含んでもよく、または含まなくてもよい。

【0072】

本発明の態様はまた、本明細書において記載される任意の方法によって合成された金属イオン標識されたキレート剤-ターゲットングリガンド結合体を含む組成物にも関する。組成物には、グルタミン酸および他の弱酸および非放射性の金属などの薬学的に許容される担体が含まれてもよい。いくつかの態様において、組成物は、(a) ^{99m}Tc 、 ^{68}Ga 、 ^{188}Re 、および ^{187}Re からなる群より選択される金属イオンにキレート化したエチレンジシステインを含む、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲットングリガンド結合体；(b) グルコサミン、デオキシグルコース、メトロニダゾール、アネキシンV、グアニン、およびLHRHからなる群より選択されるリガンドを含む、ターゲットングリガンド；および(c) アミド結合またはエステル結合によって起こる、キレート剤とターゲットングリガンドの間の結合、を含む。

【0073】

本発明のさらなる態様には、本明細書において記載される任意の方法によって調製された金属イオン標識されたキレート剤結合体を含む、造影剤、治療物質、または放射性物質／治療物質を調製するための試薬が含まれる。具体的態様において、試薬は、化学療法剤または放射／化学療法剤を調製するための試薬である。いくつかの態様において、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲットングリガンド結合体は、約90%～約99.9%純粋である。ある態様において、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲットングリガンド結合体は、エチレンジシステインを含む。

【0074】

本発明はまた、一つまたは複数の密封容器と、一つまたは複数の密封容器において、本明細書において記述される任意の方法によって調製されたキレート剤-ターゲットングリガンド結合体を含む組成物の所定量とを含む、造影剤、治療物質、または放射性物質／治療物質を調製するためのキットにも関する。いくつかの態様において、キットには、約90%～約99.9%純粋であるキレート剤-ターゲットングリガンド結合体が含まれる。いくつかの態様において、キットには、約80%～約99.9%純粋であるキレート剤-ターゲットングリガンド結合体が含まれる。いくつかの態様において、キットには、約70%～約99.9%純粋であるキレート剤-ターゲットングリガンド結合体が含まれる。特定の態様において、キットには、エチレンジシステイン-ターゲットングリガンド結合体が含まれる。いくつかの態様において、キットにはさらに金属イオンが含まれる。金属イオンは放射性核種であってもよく、そうでなくてもよい。特定の例において、金属イオンは非放射性の金属イオンである（放射性核種ではない）。特定の態様において、非放射性の金属イオンは、Re-187である。他の例において、金属イオンは、放射性核種である。金属イオンの例には、先に考察した任意の金属イオンが含まれる。いくつかの態様において、キットには、無水リン酸水素二ナトリウム、マンニトール、アスコルビン酸、ナトリウムエデントレート（edentate）、無水塩化第一スズ、酒石酸、またはリン酸二水素カリウム、および薬学的に許容される担体を含む組成物を含有する一つまたは複数のバイアルが含まれる。

【0075】

本発明のさらなる態様は、先に記述した任意の方法を含む方法によって調製された造影剤、治療物質、または放射性物質／治療物質に関する。いくつかの態様において、キレート剤-ターゲットングリガンド結合体は、約90%～約99.9%純粋である。いくつかの態様において、キレート剤-ターゲットングリガンド結合体は、約80%～約99.9%純粋である。いくつかの態様において、キレート剤-ターゲットングリガンド結合体は、約70%～約9

10

20

30

40

50

9.9%純粋である。具体的態様において、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体は、エチレンジシステインを含む。特定の態様において、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体は、 ^{99m}Tc -ECグルコサミンである。さらに特定の態様において、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体は、 ^{186}Re -EC-グルコサミンである。なおさらなる態様において、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体は、 ^{187}Re -EC-グルコサミンである。

【0076】

さらなる態様は、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の薬学的または診断的有効量を被験体に投与する段階を含む、被験体を画像化、診断、または処置する方法に関し、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体は、先に記述した任意の方法を含む方法によって調製され、疾患が画像化、診断、または処置される。ある態様において、金属イオン標識されたキレート剤結合体は、約90%～約99.9%純粋である。ある態様において、金属イオン標識されたキレート剤結合体は約80%～約99.9%純粋である。ある態様において、金属イオン標識されたキレート剤結合体は、約70%～約99.9%純粋である。特定の態様において、金属イオン標識されたキレート剤結合体は、エチレンジシステインを含む。金属イオンは、例えば先に記述した任意の金属イオンであってもよい。

【0077】

ある態様は、本明細書において記述された任意の方法によって調製された金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の薬学的有効量を被験体に投与する段階を含む、過剰増殖疾患を有する被験体を処置する方法に関する。特定の態様において、過剰増殖疾患は癌である。例えば、癌は、乳癌、肺癌、前立腺癌、卵巣癌、脳癌、肝臓癌、子宮頸癌、結腸癌、腎癌、皮膚癌、頭頸部癌、骨癌、食道癌、膀胱癌、子宮癌、リンパ性の癌(lymphatic cancer)、胃癌、膵臓癌、精巣癌、リンパ腫、または白血病であってもよい。ある態様において、方法はさらに、二重放射線/化学療法(dual radio/chemotherapy)を行うための方法として定義される。いくつかの態様はさらに、過剰増殖疾患の治療の一つまたは複数の二次的な形態を施す段階を含む。例えば、治療の二次的な形態は、化学療法、遺伝子療法、外科療法、放射線療法、または免疫療法であってもよい。ある態様は、被験体におけるデュアルイメージングおよび治療を行う方法に関する。

【0078】

本発明の態様はまた、概して、心血管疾患が分かっているかまたは疑われる被験体における、診断、処置の効能を査定する、または画像化する方法にも関する。被験体は、心血管疾患の存在を査定するために用いられる哺乳動物または動物モデルのような任意の被験体であり得る。哺乳動物は、例えばヒトまたはサル種のメンバーであってもよい。動物モデルには、イヌ、ネコ、ラット、マウス、またはウサギが含まれる。好ましい態様において、被験体は心血管疾患が分かっているかまたは疑われるヒトである。

【0079】

心血管疾患は、血管系によって栄養が与えられる心臓または組織の任意の疾患であり得る。血管系には、冠動脈、ならびに末梢血管系および脳に栄養を供給する全ての末梢動脈が含まれる。血管系には、動脈、静脈、細動脈、細静脈、および毛細管が含まれる。心血管疾患の例には、心筋梗塞、心筋虚血、狭心症、うっ血性心不全、心筋症(先天性または後天性)、不整脈、または心臓弁膜症などの、心臓の疾患が含まれる。特定の態様において、被験体は、心筋虚血を有することが分かっているかまたは疑われる。

【0080】

被験体は例えば、心筋虚血または心筋梗塞を示唆する徴候または症状を有して診療所に現れる患者であってもよい。疾患を診断するための被験体の心臓の画像化は、本明細書において記述される任意の方法を用いて合成された金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の薬学的有効量を被験体に投与することを伴ってもよい。画像化は、当業者に公知の任意のイメージングモダリティを用いて行うことができる。特定の態様において、画像化は、PETまたはSPECTのような放射性核種に基づく画像化技術の使用

を伴う。特定の態様において、金属イオン標識された放射性核種-ターゲティングリガンド結合体は、^{99m}Tc-EC-グルコサミンである。グルコサミンは、生きている心臓組織によって能動的に取り込まれず、むしろ虚血領域にとって特異的な標的である。虚血の重症度は、当業者に公知の任意の方法を用いて測定されるシグナルの大きさに応じて、視覚的に評価または段階付けすることができる。いくつかの態様において、本明細書において記載される任意の結合体を用いた画像化は、第二の造影剤を用いる心臓の画像化前、間、または後に行われる。例えば、第二の造影剤は、通常の心筋灌流領域（非虚血組織）を定義するシンチグラフィによって画像化されるタリウムであってもよい。

【0081】

心筋灌流SPECT (MPS) は、安静およびストレス時投与によるストレスモダリティ（運動または薬理的）と放射性医用薬剤の画像化との組み合わせからなる。タリウムは心筋灌流画像化に関し優れた生理的特性を有する。最初の冠循環通過の間に高度に抽出されることから、生きている心筋に対する血流と、タリウムの取り込みの間の直線関係が運動の間に示されているが；しかし、非常に高いレベルの血流量では、取り込みの「ロールオフ」が起こる。未結合のカリウム類似体として、タリウムは時間と共に再分布する。その分布は局所心筋灌流に比例して、平衡時には、タリウムの分布は局所カリウムプールに比例し、生存心筋を反映する。タリウム再分布の機序は、過灌流であるが生存している心筋と正常域の間の差次的なウォッシュアウト速度、および初期の低灌流域へのウォッシュインである。タリウムのウォッシュアウト速度は、心筋細胞と血液との間の濃度勾配である。安静時または低レベル運動時の注射後のタリウムの血液クリアランスはより遅い。びまん性虚血によく似た散在性の遅いウォッシュアウト速度は、十分なストレスのレベルに達していない正常な患者において観察されることがある。高インスリン血症状態は再分布を遅延させ、生存心筋の過小評価をもたらす。したがって、タリウム注射前および注射後4時間は絶食していることが推奨される。これが、タリウムと併用して実行可能な薬剤としてEC-Gを用いる場合に、虚血であるが生存領域であり得る関心対象の正確な領域が標的とされる理由である (Angello et al., 1987; Gutman et al., 1983; Pohost et al., 1977を参照されたい)。

【0082】

本発明の任意の金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を用いる画像化はまた、心筋イソ酵素の測定または心臓カテーテル法などの他の診断方法と組み合わせる行ってもよい。画像化は症状発症後の様々な間隔で行ってもよく、または心筋灌流の変化を評価するためにある期間にわたって行ってもよい。

【0083】

さらなる態様は、以下を含む、被験体内の部位を画像化する方法に関する：(a) 本明細書において記述される任意の方法によって合成される金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の診断的有効量を被験体に投与する段階；および(b) その部位に局在する金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体からのシグナルを検出する段階。ある態様において、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体は、約90%～約99.9%純粋である。具体的態様において、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体はエチレンジシステインを含む。

【0084】

シグナルは、当業者に公知の任意の方法によって検出することができる。そのような方法の非限定的な例には、PET、PET/CT、CT、SPECT、SPECT/CT、MRI、光学的画像化および超音波が含まれる。

【0085】

被験体は、哺乳動物またはトリ種のような任意の被験体であり得る。特定の態様において、哺乳動物はヒトである。画像化される部位は、被験体における任意の部位でありえて、例えば腫瘍、心臓、肺、食道、筋肉、腸管、乳房、前立腺、胃、膀胱、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、腫瘍、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺、胆嚢、膀胱、気管

10

20

30

40

50

、喉頭、咽頭、大動脈、動脈、静脈、胸腺、リンパ節、骨、下垂体、甲状腺、副甲状腺、副腎、脳、大脳、小脳、髄質、橋、脊髄、神経、骨格筋、平滑筋、骨、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、陰茎、卵巣、子宮、乳腺、膣、皮膚、眼、または視神経が含まれてもよい。特定の態様において、画像化される部位は腫瘍である。さらに特定の態様において、画像化される部位は心臓である。

【0086】

いくつかの態様において、画像化法はさらに、疾患のために被験体を評価するための一つまたは複数のさらなる診断または画像化技法を行う段階を含む。さらなる態様において、画像化法はさらに、デュアルイメージングおよび治療を行う方法として定義される。

【0087】

ある態様において、処置される疾患は心血管疾患である。そのような疾患の非限定的な例には、心筋梗塞、うっ血性心不全、心筋症、心臓弁膜症、不整脈、先天性心疾患、および狭心症が含まれる。

【0088】

本発明はまた、一般的に、本発明の結合体の一つまたは複数を被験体に投与する段階を含む、被験体の脳または脊髄（神経内分泌系）を画像化するための方法に関する。いくつかの態様において、例えば、被験体の血液-脳関門を通過することができるターゲティングリガンドにキレート剤を結合させる。そのようなターゲティングリガンドの非限定的な例は、チロシンまたは α -メチルチロシンなどのチロシンの類似体であるアミノ酸である。他の例には、ソマトスタチン、オクトレオチド、およびトリプトファンが含まれる。

【0089】

本発明はまた、一般的に被験体の中枢神経系の障害を有する被験体を処置する方法に関する。中枢神経系の障害は、例えばパーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病のような神経変性疾患、または神経内分泌腫瘍である場合がある。神経内分泌腫瘍の例には、原発性および転移性脳腫瘍が含まれる。原発性脳腫瘍の例には、星状細胞腫、神経膠芽細胞腫、乏突起神経膠腫、上皮細胞腫、混合性神経膠腫、混合性神経膠神経腫瘍（神経と共に膠構成成分を示す腫瘍、例えば神経節膠腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍(disembryoplastic neuroepithelial tumor)）、および神経細胞を起源とする腫瘍（例えば、神経節細胞腫、中枢神経節細胞腫）が含まれる。腫瘍は転移性腫瘍である場合がある。いくつかの態様において、中枢神経系の障害は炎症疾患である。例えば、疾患は感染疾患または免疫疾患であってもよい。

【0090】

本発明はまた、以下の段階を含む、本発明によって同様に企図される純度不明の金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含む組成物の純度を決定する方法に関する：

a) 純度不明の金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含む第一の組成物を得る段階；

b) 本明細書において記述される任意の方法によって調製される金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含む第二の組成物を得る段階；

c) 第一の組成物の試料について定量分析を行って、第一の測定値を生成する段階；

d) 第二の組成物の試料について定量分析を行って、第二の測定値を生成する段階；および

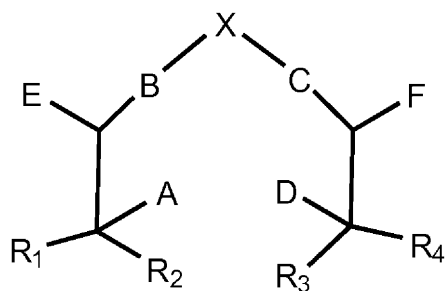
e) 第一の測定値の第二の測定値に対する比が、純度不明の金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含む組成物の純度の基準である、第一の測定値の第二の測定値に対する比を計算する段階。

【0091】

当業者に公知の任意の技術によって定量分析を行ってもよい。ある態様において、定量分析は、オートラジオグラフィー、透析、質量分析、融点決定、紫外線分析、比色分析、高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、および核磁気共鳴分析からなる群より選択される技術によって行われる。

【0092】

本発明の他の局面は、キレート剤が以下の式のキレート剤である、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含む組成物を企図する：



10

式中、

キレート剤とターゲティングリガンドの間の結合点は、A、B、C、D、E、およびFからなる群より選択される一つまたは複数の位置であり；

A、D、E、およびFはそれぞれ独立して、H、低級アルキル、-COOH、-NH₂、またはチオールであり、ただし、少なくとも一つの位置は、-NH₂またはチオールであり；

BおよびCはそれぞれ独立して、二級アミン、三級アミン、-S-、-S(O)-、または-S(O)₂-であり；

R₁、R₂、R₃、およびR₄はそれぞれ独立して、Hまたは低級アルキルであり；かつ

Xは、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)-CH₂-、-C(O)-CH₂-CH₂-、および-CH₂-CH₂-C(O)-からなる群より選択され；

20

ここでA、B、C、D、E、Fの少なくとも一つ、またはターゲティングリガンドの一つの官能基は、保護基によって保護され、ならびに

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体は約75%～約99.9%純粋である。

【0093】

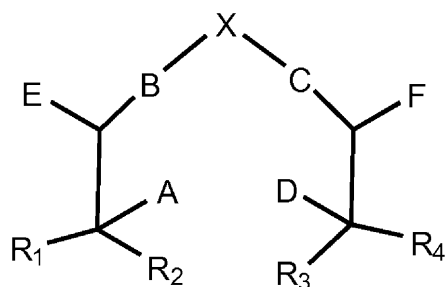
保護基は、本明細書において記述される任意のタイプの保護基であってもよい。ターゲティングリガンドは、本明細書において記述される任意のタイプのリガンドであってもよい。ある態様において、組成物は、AおよびDがそれぞれ-NH₂である場合、BまたはCのいずれも二級または三級アミンではないという条件を有する。組成物は、約70%～約99.9%純粋であるキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含んでもよい。組成物は、約80%～約99.9%純粋であるキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含んでもよい。組成物は、約85%～約99.9%純粋であるキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含んでもよい。組成物は、約90%～約99.9%純粋であるキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含んでもよい。組成物は、約95%～約99.9%純粋であるキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含んでもよい。組成物は、ある態様において、本明細書において考察されるように金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体としてさらに定義されてもよい。

30

【0094】

本発明のもう一つの局面は、キレート剤が以下の式のキレート剤である、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含む組成物を企図する：

40



式中、

キレート剤とターゲティングリガンドの間の結合点は、A、B、C、D、E、およびFからな

50

る群より選択される一つまたは複数の位置であり；

A、D、E、およびFはそれぞれ独立して、H、低級アルキル、-COOH、-NH₂、またはチオールであり、ただし少なくとも一つの位置は、-NH₂またはチオールであり；

BおよびCはそれぞれ独立して、二級アミン、三級アミン、-S-、-S(O)-、または-S(O)₂-であり；

R₁、R₂、R₃、およびR₄はそれぞれ独立して、Hまたは低級アルキルであり；かつ

Xは、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)-CH₂-、-C(O)-CH₂-CH₂-、および-CH₂-CH₂-C(O)-からなる群より選択され；

ここで、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体は約75%～約99.9%純粋である。

【0095】

ターゲティングリガンドは、本明細書において記述される任意のタイプのリガンドであってもよい。ある態様において、組成物は、AおよびDがそれぞれ-NH₂である場合、BまたはCのいずれも二級または三級アミンではないという条件を有する。組成物は、約70%～約99.9%純粋であるキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含んでもよい。組成物は、約80%～約99.9%純粋であるキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含んでもよい。組成物は、約85%～約99.9%純粋であるキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含んでもよい。組成物は、約90%～約99.9%純粋であるキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含んでもよい。組成物は、約95%～約99.9%純粋であるキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含んでもよい。組成物は、ある態様において、本明細書において考察されるように金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体としてさらに定義されてもよい。組成物は、^{99m}Tc-ECグルコサミンとしてさらに定義されてもよい。組成物は、¹⁸⁶Re-EC-グルコサミンとしてさらに定義されてもよい。組成物は¹⁸⁷Re-EC-グルコサミンとしてさらに定義されてもよい。

【0096】

本明細書において考察されるいかなる態様も、本発明の任意の方法、化合物、または組成物に関して実行され得ると企図される。さらに、本発明の化合物および組成物は、本発明の方法を達成するために用いることができる。

【0097】

当業者は、本発明の趣旨および範囲を逸脱することなく、化学修飾を、本発明の化合物に行うことができるのみならず、本発明の方法において使用される化合物にも行うことができるであろう。代用物、誘導体、または同等物も同様に用いることができ、その全てが本発明の一部であると企図される。

【0098】

本明細書において用いられるように、「有機媒体」は、一つまたは複数の有機溶媒（本明細書において「溶媒」とも呼ばれる）を含む、溶液（例えば、反応溶液）および精製法を指す。本発明の方法のための溶媒の選択は当業者に公知であると考えられる。溶媒の選択は、例えばどれが全ての試薬の可溶化を容易にするか、または例えばどれが所望の反応を最善に容易にするか（特に反応の機序が公知である場合）に依存する場合がある。溶媒には例えば、極性溶媒および非極性溶媒が含まれてもよい。溶媒の選択には、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、メタノール、エタノール、ヘキサン、塩化メチレン、およびアセトニトリルが含まれるが、これらに限定されるわけではない。いくつかの好ましい態様において、溶媒には、エタノール、ジメチルホルムアミド、およびジオキサンが含まれる。任意の特定の反応または精製技法のために複数の溶媒を選択してもよい。水（すなわち、水性構成成分）も同様に、任意の溶媒選択物に混合してもよく、水は典型的に、全ての溶媒の可溶化を容易にするために加えられる。一定の態様において、有機媒体の有機構成成分は、水性構成成分と比較して、容積で約または少なくとも約20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%の有機溶媒である。

【0099】

「結合体」および「結合した」という用語は、本明細書において同じ分子内で化学的に

連結しているとして定義される。例えば、二つまたはそれより多い分子および／または原子を共有結合によって共に結合して、一つの分子を形成してもよい。二つの分子は、直接の接続によって互いに結合してもよく（例えば、化合物は共有結合によって直接付着する）、または化合物は、間接的な接続によって結合してもよい（例えば、二つの化合物が一つまたは複数のリンカーに共有結合して、一つの分子を形成する場合）。他の場合において、金属原子は、キレート化相互作用によって分子に結合してもよい。

【0100】

「官能基」という用語は、一般的に当業者が化学反応基をどのように分類するかを指す。官能基の非限定的な例には、炭素-炭素結合（単結合、二重結合、および三重結合が含まれる）、ヒドロキシル（またはアルコール）、アミン、スルフヒドリル（またはチオール）、アミド、エーテル、エステル、チオエーテル、チオエステル、カルボン酸およびカルボニル基が含まれる。本明細書において用いられるように、「アミン」および「アミノ」ならびに「ヒドロキシ」および「ヒドロキシル」のような用語の他の類似した対は、同じ官能基部分を指し、このように互換的に用いられる。本明細書において用いられるように、「アミン」は、 -NH_2 および -NH- のいずれかまたは双方を指してもよい。

10

【0101】

本明細書において用いられるように、「キレート」は、名詞または動詞として用いられることもよい。名詞として、「キレート」は、一つもしくは複数の金属イオンをキレート化することができる、または一つもしくは複数の金属イオンにキレート化する一つもしくは複数の原子を指す。好ましい態様において、一つのみの金属イオンが配位結合してキレートとなる。「キレート」の非限定的な例には、「 N_2S_2 」キレートが含まれ；これは、キレート剤の窒素原子2個と硫黄原子2個とが、a) 一つもしくは複数の金属イオンにキレート化することができる、またはb) 一つもしくは複数の金属イオン（好ましくは、一つのみの金属イオン）に配位結合される（またはキレート化される）ことを意味する。動詞として、「キレート」は、金属イオンが、例えば、キレート剤またはキレート剤-ターゲティンググリガンド結合体に配位結合するかまたはキレート化するようになる過程を指す。

20

【0102】

本明細書において用いられるように、「非結合キレート剤」は、ターゲティンググリガンドに結合していないキレート剤を指す。

【0103】

本明細書において用いられるように、「保護されていないキレート剤」は、いかなる保護基も含まないキレート剤を指す。

30

【0104】

本明細書において用いられるように、「保護されたキレート剤」は、少なくとも一つの保護基を含むキレート剤を指す。

【0105】

本明細書において用いられるように、「保護されていないターゲティンググリガンド」は、いかなる保護基も含まないターゲティンググリガンドを指す。

【0106】

本明細書において用いられるように、「保護されたターゲティンググリガンド」は、少なくとも一つの保護基を含むターゲティンググリガンドを指す。

40

【0107】

「求核試薬」または「求核性」という用語は一般的に、一つまたは複数の孤立電子対を有する原子を指す。そのような用語は当技術分野において周知であり、これには -NH_2 、チオレート、カルバニオン、およびアルコレート（ヒドロキシルとしても知られる）が含まれる。

【0108】

「求電子体」または「求電子性」という用語は一般的に、求核試薬と反応する種を指す。求電子基は典型的に部分的陽電荷を有する。そのような用語は当技術分野において周知であり、これには、ハロゲン、スルホニル、または四級アミノ基のような脱離基に炭素結

50

合した炭素が含まれる。

【0109】

「脱離基」という用語は一般的に、アミン、およびアルコール、またはチオール求核試薬のような求核試薬によって容易に置換可能な基を指す。そのような脱離基は周知であり、これにはカルボキシレート、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ハロゲン（ハロゲン化物）、トリフレート、トシレート、メシレート、アルコキシ、チオアルコキシ、スルホンル等が含まれる。

【0110】

本明細書において用いられるように、「アルキル」または「アルク」は、任意で炭素1～30個を含有するアルケンまたはアルキン結合が含まれる、直鎖、分岐、または環状の炭素-炭素鎖または炭化水素鎖を指す。「低級アルキル」は、炭素1～4個を含むアルキルラジカルを指す。低級アルキルの非限定的な例には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、およびイソプロピルが含まれる。「置換アルキル」は、当業者に公知の少なくとも一つの原子によって置換されたアルキルラジカルを指す。一定の態様において、一つまたは複数の置換基は、水素、ハロゲン、オキソ（例えば、エーテル）、ヒドロキシ、アルコキシ、シリルオキシ、シクロアルキル、アシル、アリール、アセチル、カルボニル、チオカルボニル、シアノ、アジド、アミド、アミノカルボニル、アミノ、-NH-アルキル、-N(アルキル)₂、-NH-シクロアルキル、-N(シクロアルキル)₂、-NH-アリール、N(アリール)₂、トリアルキルシリルオキシ、アシルオキシ、アシルアミノ、ビス-アシルアミノ、エステル、NO、NO₂、およびスルホ（例えば、チオエーテル、チオエステル、スルホンアミド、スルホンル）からなる群より選択されてもよい。

【0111】

「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、アズレニル、フルオレニル、およびアントラセニルからなる群より選択される基が含まれるがこれらに限定されるわけではない炭素環式芳香族基；またはフリル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリニジル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、トリチアニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、チオフェニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、プリニル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、イノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアゾリル、フェノキサジニル、およびこれらの基の一つもしくは複数の任意の組み合わせおよび誘導体からなる群より選択される基が含まれるがこれらに限定されるわけではない複素環芳香族基を指す。

【0112】

本出願において定義されるように「アリール」基は、置換基として一つまたは複数の官能基を独立して含有してもよい。一定の態様において、置換基は、水素、アルキル、ハロゲン、オキソ（例えば、エーテル）、ヒドロキシ、アルコキシ、シリルオキシ、シクロアルキル、アシル、アリール、アセチル、カルボニル、チオカルボニル、シアノ、アミド、アミノカルボニル、アミノ、-NH-アルキル、-N(アルキル)₂、-NH-シクロアルキル、-N(シクロアルキル)₂、-NH-アリール、-N(アリール)₂、トリアルキルシリルオキシ、アシルオキシ、アシルアミノ、ビス-アシルアミノ、エステル、NO、NO₂、およびスルホ（例えば、チオエーテル、チオエステル、スルホンアミド、スルホンル）からなる群より選択されてもよい。さらに、これらの置換基はいずれも、今しがた記述したような置換基によってさらに置換されてもよい。

【0113】

本明細書において用いられるように、「シクロアルキル」という用語は、その環原子がC、S、O、またはNによって置換されてもよく、およびその環原子が置換基として一つまたは複数の官能基を含んでもよい、三つまたはそれより多い原子の炭素環または複素環を指

す。置換基は、いくつかの態様において、水素、アルキル、ハロゲン、オキソ（例えば、エーテル）、ヒドロキシ、アルコキシ、シリルオキシ、シクロアルキル、アシル、アリーール、アセチル、カルボニル、チオカルボニル、シアノ、アジド、アミド、アミノカルボニル、アミノ、-NH-アルキル、-N(アルキル)₂、-NH-シクロアルキル、-N(シクロアルキル)₂、-NH-アリーール、-N(アリーール)₂、トリアルキルシリルオキシ、アシルオキシ、アシルアミノ、ビス-アシルアミノ、エステル、NO、NO₂、およびスルホ（例えば、チオエーテル、チオエステル、スルホンアミド、スルホニル）からなる群より選択されてもよい。

【0114】

「アミノ酸」という用語は、天然に存在する任意のアミノ酸と共に、合成類似体（例えば、D-トレオニンのような、天然に存在するアミノ酸のD-立体異性体）およびその誘導体を指す。α-アミノ酸は、それに対してアミノ基、カルボキシ基、水素原子、および「側鎖」と呼ばれる特徴的な基が結合する炭素原子を含む。その骨格にさらなるメチレン基を含むアミノ酸はしばしば、β-アミノ酸と呼ばれる。天然に存在するアミノ酸の側鎖は当技術分野において周知であり、これには例えば、水素（例えば、グリシンの場合のように）、アルキル（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン）、置換アルキル（例えば、トレオニン、セリン、メチオニン、システイン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、アルギニン、およびリジンのように）、アリーールアルキル（例えば、フェニルアラニンおよびトリプトファンのように）、置換アリーールアルキル（例えば、チロシンのように）、およびヘテロアリーールアルキル（例えば、ヒスチジンのように）が含まれる。非天然アミノ酸はまた、例えばWilliams (1989); Evans et al. (1990); Pu et al. (1991); Williams et al (1991); およびそこで引用されている全ての参考文献において記述されているように、当技術分野において公知である。本発明には、同様に非天然アミノ酸の側鎖が含まれる。

【0115】

「一級アミン」、「二級アミン」、および「三級アミン」という用語は、水素1個（一級）、2個（二級）、または3個（三級）が炭素に置換され、該炭素が任意の他の原子に付着している、アンモニア（NH₃）の誘導体としてのアミンを指す。一定の態様において、A、D、E、F、X、R₁、R₂、R₃、およびR₄が本明細書において定義された通りである、先に示した式のX、炭化水素基（例えば、-CH₂-）、-CH(E)(CHAR₁R₂)、-CH(F)(CHDR₃R₄)、または-C(O)-に、該炭素（C）は含まれる。

【0116】

本明細書において記述される化合物は、一つまたは複数の非対称中心を含有してもよく、このように、ラセミ体およびラセミ混合物、一つのエナンチオマー、ジアステレオマー混合物、および個々のジアステレオマーとして存在し得る。本明細書において記述される化合物の起こり得る全ての立体異性体は、そうでないことを明記している場合を除き、本発明の範囲内であると企図される。本発明の化合物のキラル中心は、IUPAC 1974の勧告によって定義されるように、S-立体配置またはR-立体配置を有し得る。本発明は、本発明の化合物のそのような全ての異性体を含めると意味する。

【0117】

特許請求される本発明はまた、本発明の任意の合成化合物の塩を包含すると意図される。本明細書において用いられる「塩」という用語は、無機および／または有機の酸および塩基によって形成された酸性塩および／または塩基性塩であると理解される。両性イオン（内部または内塩）は、アルキルアンモニウム塩のような四級アンモニウム塩と同様に、本明細書において用いられる「塩」という用語内に含まれると理解される。以下に記述されるような非毒性の薬学的に許容される塩が好ましいが、例えば単離段階または精製段階として他の塩も有用である場合がある。

【0118】

酸付加塩の非限定的な例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンフルスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩

、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレート、およびウンデカン酸塩が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0119】

塩基性の塩の非限定的な例には、アンモニウム塩；ナトリウム、リチウム、およびカリウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウムおよびマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；アミンのような有機塩基を含む塩（例えば、ジシクロヘキシルアミン、*t*-ブチルアミンおよび*t*-アミルアミンのようなアルキルアミン、置換アルキルアミン、ベンジルアミンのようなアリール-アルキルアミン、ジアルキルアミン、*N*-メチルグルカミン（特に*N*-メチル-*D*-グルカミン）のような置換ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、および置換トリアルキルアミン）；ならびにアルギニン、リジン等のようなアミノ酸を含む塩が含まれるが、これらに限定されるわけではない。塩基性の窒素含有基は、ハロゲン化低級アルキル（例えば、塩化、臭化、およびヨウ化メチル、エチル、プロピル、およびブチル）、ジアルキルスルフェート（例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルスルフェート）、長鎖ハロゲン化物（例えば、塩化、臭化、およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリル）、ハロゲン化アリールアルキル（例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル）、および当技術分野において公知の他の塩が含まれるがこれらに限定されるわけではない。

【0120】

特許請求の範囲および／または明細書において「含む」という用語に関連して用いる場合の「一つ」または「一つ（an）」という用語の使用は、「一つ」を意味してもよいが、それは同様に「一つまたは複数」、「少なくとも一つ」、および「一つまたは一つより多い」という意味と一致する。

【0121】

本明細書を通して、「約」という用語は、値に、装置、値を決定するために使用される方法、または試験被験体に存在する変動の固有の誤差の変動が含まれることを示すために用いられる。例えば、「約」は10%以内、好ましくは5%以内、より好ましくは1%以内、および最も好ましくは0.5%以内となり得る。

【0122】

特許請求の範囲における「または」という用語の使用は、代用物のみを指すか、または代用物が相互に排他的であることを明白に示している場合を除き、「および／または」を意味するために用いられるが、本開示は代用物のみと「および／または」とを指す定義を支持する。

【0123】

本明細書および特許請求の範囲において用いられるように、「含む（comprising）」（ならびに「含む（comprise）」および「含む（comprises）」のような、含むの任意の形）、「有する（having）」（ならびに「有する（have）」および「有する（has）」のような、有するの任意の形）、「含まれる（including）」（ならびに「含まれる（includes）」および「含まれる（include）」のような、含まれるの任意の形）、または「含有する（containing）」（ならびに「含有する（contains）」および「含有する（contain）」のような、含有するの任意の形）という用語は、全てを含む、または無制限であり、さらなる引用されていない要素または方法の工程を除外しない。

【0124】

本発明の他の目的、特色、および長所は、以下の詳細な説明から明らかとなるであろう。しかし、本発明の趣旨および範囲内の様々な変更および改変が詳細な説明から当業者に明らかとなることから、この詳細な説明および具体例が、本発明の好ましい態様を示して

10

20

30

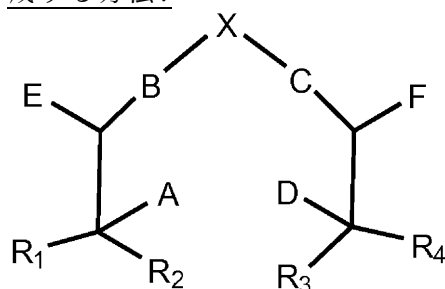
40

50

いるが、単なる説明のために示されると理解すべきである。

[請求項1001]

以下の式のキレート剤を、少なくとも一つの官能基を含む少なくとも一つのターゲティングリガンドに結合させる段階を含む、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体を合成する方法:



式中

A、D、E、およびFはそれぞれ独立して、H、低級アルキル、-COOH、保護されたカルボン酸、-NH₂、保護されたアミン、チオール、または保護されたチオールであり、ここで少なくとも一つの位置は-NH₂またはチオールであり;

BおよびCはそれぞれ独立して二級アミン、三級アミン、-S-、-S(O)-、または-S(O)₂-であり;

R₁、R₂、R₃、およびR₄はそれぞれ独立してHまたは低級アルキルであり;

Xは、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)-CH₂-、-C(O)-CH₂-CH₂-、および-C(O)-CH₂-C(O)-からなる群より選択され;ならびに

結合は、キレート剤のA、D、E、またはFと、それぞれのターゲティングリガンドの少なくとも一つの保護されていない官能基の間であり;

ここで、ただしターゲティングリガンドの少なくとも一つの官能基は保護されていないならば、A、D、E、F、またはターゲティングリガンドの少なくとも一つは、保護された官能基を含み、ならびに

ただし、AおよびDがそれぞれ-NH₂である場合は、BまたはCはいずれも二級または三級アミンではない。

[請求項1002]

結合が、有機媒体において行われる、請求項1001記載の方法。

[請求項1003]

有機媒体が極性または非極性溶媒を含む、請求項1002記載の方法。

[請求項1004]

有機媒体が、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、メタノール、エタノール、ヘキサン、塩化メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合物を含む、請求項1002記載の方法。

[請求項1005]

シリカゲルカラムクロマトグラフィー、HPLC、またはその組み合わせを含む、少なくとも一つの精製段階をさらに含む、請求項1001記載の方法。

[請求項1006]

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、約70%~約99.9%純粋である、請求項1005記載の方法。

[請求項1007]

金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を生成するために、キレート剤に金属イオンをキレート化させる段階をさらに含む、請求項1005記載の方法。

[請求項1008]

一つまたは複数の工程でそれぞれの保護基を除去する段階をさらに含む、請求項1005記載の方法。

[請求項1009]

10

20

30

40

50

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体が約70%～約99.9%純粋である、請求項1008記載の方法。

[請求項1010]

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体が約80%～約99.9%純粋である、請求項1008記載の方法。

[請求項1011]

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体が約90%～約99.9%純粋である、請求項1008記載の方法。

[請求項1012]

金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を生成するために、キレート剤に金属イオンをキレート化させる段階をさらに含む、請求項1008記載の方法。

[請求項1013]

金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、約70%～約99.9%純粋である、請求項1012記載の方法。

[請求項1014]

金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、約80%～約99.9%純粋である、請求項1012記載の方法。

[請求項1015]

金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、約90%～約99.9%純粋である、請求項1012記載の方法。

[請求項1016]

金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の合成が、以下の段階を含む、請求項1012記載の方法:

(a)キレート剤-ターゲティングリガンド結合体から少なくとも一つの保護基を除去する段階;および

(b)キレート剤-ターゲティングリガンド結合体のキレート剤に金属イオンをキレート化させる段階。

[請求項1017]

金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の合成が、以下の段階を含む、請求項1012記載の方法:

(a)金属イオン標識されたキレート剤を生成するために、キレート剤に金属イオンをキレート化させる段階;

(b)金属イオン標識されたキレート剤をターゲティングリガンドに結合させる段階;および

(c)金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体から少なくとも一つの保護基を除去する段階。

[請求項1018]

金属イオンが、テクネチウムイオン、銅イオン、インジウムイオン、タリウムイオン、ガリウムイオン、ヒ素イオン、レニウムイオン、ホルミウムイオン、イットリウムイオン、サマリウムイオン、セレンイオン、ストロンチウムイオン、ガドリニウムイオン、ビスマスイオン、鉄イオン、マンガンイオン、ルテチウムイオン、コバルトイオン、白金イオン、カルシウムイオンおよびロジウムイオンからなる群より選択される、請求項1012記載の方法。

[請求項1019]

金属イオンが、 ^{187}Re 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、または ^{188}Re である、請求項1012記載の方法。

[請求項1020]

金属イオンが放射性核種である、請求項1012記載の方法。

[請求項1021]

放射性核種が、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{183}Gd 、 ^{59}Fe 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{211}At 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、および ^{62}Cu からなる群より選択される、請求項1020記載の方法。

10

20

30

40

50

[請求項1022]

還元剤の添加をさらに含む、請求項1021記載の方法。

[請求項1023]

キレート剤が、エチレンジシステイン(ethylenedicysteine)(EC)である、請求項1001記載の方法。

[請求項1024]

エチレンジシステインの二つのチオール基が保護されて、かつエチレンジシステインの二つのアミン基が保護される、請求項1023記載の方法。

[請求項1025]

キレート剤がエチレンジシステイン(EC)である、請求項1012記載の方法。

10

[請求項1026]

ターゲティングリガンドの少なくとも一つの官能基が、O、N、SおよびPからなる群より選択される原子を含む、請求項1001記載の方法。

[請求項1027]

ターゲティングリガンドの少なくとも一つの官能基が、アミノ、アミド、チオール、ヒドロキシル、エーテル、エステル、カルボニル、カルボン酸、スルホンアミド、チオエーテル、チオエステル、およびチオカルボニルからなる群より選択される、請求項1026記載の方法。

[請求項1028]

A、D、E、およびFがそれぞれ独立して、-COOH、-NH₂、またはチオールである、請求項1001記載の方法。

20

[請求項1029]

A、B、C、D、E、およびF基の任意の三つまたは四つが共に、NS₂、N₂S、S₄、N₂S₂、N₃S、およびNS₃からなる群より選択されるキレートを形成する、請求項1001記載の方法。

[請求項1030]

キレートがN₂S₂である、請求項1029記載の方法。

[請求項1031]

A、D、EおよびFの少なくとも一つが保護されたチオールである、請求項1029記載の方法。

[請求項1032]

保護されたチオールが、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化ベンジル、ハロゲン化ベンゾイル、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化トリフェニルメチル、ハロゲン化メトキシトリフェニルメチル、およびシステインからなる群より選択されるチオール保護剤を用いて保護される、請求項1031記載の方法。

30

[請求項1033]

A、D、EおよびFの少なくとも一つが保護されたアミンを含むか、またはBおよびCの少なくとも一つが二級アミンを含む、請求項1029記載の方法。

[請求項1034]

保護されたアミンが、ベンジルクロロホルマート、p-ニトロ-クロロベンジルホルマート、エチルクロロホルマート、ジ-tert-ブチル-ジカルボナート、トリフェニルメチルクロリド、およびメトキシトリフェニルメチルクロリドからなる群より選択されるアミン保護剤を用いて保護される、請求項1033記載の方法。

40

[請求項1035]

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、キレート剤とターゲティングリガンドとの間にリンカーをさらに含む、請求項1001記載の方法。

[請求項1036]

リンカーが、ペプチド、グルタミン酸、アスパラギン酸、プロモエチルアセタート、エチレンジアミン、リジン、およびこれらの基の一つまたは複数の任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項1035記載の方法。

[請求項1037]

50

キレート剤が複数のターゲティングリガンドに結合される、請求項1001記載の方法。

[請求項1038]

ターゲティングリガンドが、組織特異的リガンド、抗菌剤、抗真菌剤、または造影剤である、請求項1001記載の方法。

[請求項1039]

ターゲティングリガンドが、薬物、DNAトポイソメラーゼ阻害剤、代謝拮抗物質、疾患細胞周期を標的にする化合物、遺伝子発現マーカー、血管形成を標的にするリガンド、腫瘍マーカー、葉酸受容体を標的にするリガンド、アポトーシス細胞を標的にするリガンド、低酸素状態を標的にするリガンド、DNAインターカレーター(intercalator)、疾患受容体を標的にするリガンド、受容体マーカー、ペプチド、ヌクレオチド、抗体、アンチセンス分子、siRNA、グルタメートペンタペプチド、グルコースを模倣する物質、アミフォスチン、アンジオスタチン、モノクローナル抗体C225、モノクローナル抗体CD31、モノクローナル抗体CD40、カペシタビン、デオキシシチジン、フラレーン、ハーセプチン、ヒト血清アルブミン、乳糖、キナゾリン、サリドマイド、トランスフェリン、およびトリメチルリジンからなる群より選択される組織特異的リガンドである、請求項1038記載の方法。

[請求項1040]

ターゲティングリガンドが薬物である、請求項1039記載の方法。

[請求項1041]

薬物が抗癌剤である、請求項1040記載の方法。

[請求項1042]

抗癌剤が、タモキシフェン、トポテカン、LHRH、ポドフィロトキシン、コルヒチン、エンドスタチン、トムデックス(tomodex)、チオテパ、シクロホスファミド、ブスルファン、インプロスルファン、ピボスルファン、ベンゾドーパ(benzodopa)、カルボコン、メツレドーパ(meturedopa)、ウレドーパ(uredopa)、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、トリメチロロメラミン(trimethylolomelamine)、プラタシン、プラタシノン、ブリオスタチン、カリスタチン、CC-1065、アドゼレシン、カルゼレシン、ビゼレシン、クリプトフィシン1、クリプトフィシン8、ドラスタチン、デュオカルマイシン、KW-2189、CB1-TM1、エリユテロビン(eleutherobin)、パンクラチスタチン、サルコジクチン(sarcodictyin)、スポンジスタチン(spongistatin)、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒドロクロリド、メルファラン、ノベムビシン(novembichin)、フェネステリン(phenesterine)、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード、カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、カリケアミシン、ダイネミシン(dynemicin)、クロドロナート、エスペラミシン、ネオカルジノスタチン発色団、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウスラナイシン(authrarnycin)、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン(carabycin)、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン(potfiromycin)、ピューロマイシン、ケラマイシン(quelamycin)、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン、5-フルオロウラシル(5-FU)、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン、フォルリン酸、アセグラトン、アルドホスファミドグリコシド、アミノレブリン酸、エニルウラシル、アムサクリン、ベストラブシル、ピサントレン、エダトレキサート、デフォファミン(defofamine)、デメコルシン、ジアジク

10

20

30

40

50

オン(diaziquone)、エルフォルミチン(elformithine)、酢酸エリプチニウム(elliptinium acetate)、エポチロン、エトグルシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシウレア、レンチナン、ロニダイニン(lonidainine)、メイタンシノイド、ミトグアゾン、モピダンモール、ニトラエリン(nitraerine)、ペントスタチン、フェナメット、ピラルピシン、ロソキサントロン、ポドフィリン酸、2-エチルヒドラジド、プロカルバジン、PSK多糖類複合体、ラゾキサン、リゾキシン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム、テヌアゾン酸、トリアジクオン、2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン、トリコテセン、ウレタン、ビンデシン、ダカルバジン、マンノムスチン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ピポブロマン、ガシトシン(gacytosine)、アラビノシド(「Ara-C」)、シクロホスファミド、ドキセタキセル(doxetaxel)、クロラムブシル、6-チオグアニン、メルカプトプリン、メトトレキサート、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ビンブラスチン、白金、イホスファミド、ミトキサントロン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ノバントロン(novantrone)、テニポシド、エダトレキサート、ダウノマイシン、アミノプテリン、ゼローダ(xeloda)、イバンドロナート、イリノテカン、RFS 2000、ジフルオロメチルオルニチン(DMFO)、レチノイン酸、およびカペシタビンからなる群より選択される、請求項1041記載の方法。

10

[請求項1043]

薬物が心血管薬である、請求項1040記載の方法。

[請求項1044]

心血管薬が、抗高リポタンパク血症剤、抗動脈硬化剤、抗血栓剤、線維素溶解剤、抗血小板剤、血液凝固剤、血栓溶解剤、抗不整脈剤、降圧剤、昇圧剤、抗アンジオテンシンII剤、後負荷-前負荷低減剤(afterload-preload reduction agent)、利尿剤、および変力剤(inotropic agent)からなる群より選択される、請求項1043記載の方法。

20

[請求項1045]

ターゲティングリガンドが、フルオロキノロン系の抗生物質、イリノテカン、トポテカン、エトポシド、テニポシド、ルルトテカン、エキサテカン、およびルビテカンからなる群より選択されるDNAトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項1039記載の方法。

[請求項1046]

ターゲティングリガンドが、アザチオプリン、メルカプトプリン、ピリミジン、スルファニルアミド薬、メトトレキサート、テトラヒドロ葉酸、葉酸(folic acid)、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、チオグアニン、フルダラビン、ペントスタチン、クラドリビン、フルオロウラシル、フロクスウリジンおよびゲムシタビンからなる群より選択される代謝拮抗物質である、請求項1039記載の方法。

30

[請求項1047]

ターゲティングリガンドが、アデノシン、FIAU、FIRU、IVFRU、GCV、PCV、FGCV、FPCV、FHPG、FHBG、およびグアニンからなる群より選択される疾患細胞周期を標的にするリガンドである、請求項1039記載の方法。

[請求項1048]

ターゲティングリガンドが、上皮増殖因子受容体リガンドである遺伝子発現マーカーである、請求項1039記載の方法。

[請求項1049]

ターゲティングリガンドが、COX-2阻害剤、抗-EGF受容体、ハーセプチン、アンジオスタチン、およびサリドマイドからなる群より選択される血管形成を標的にするリガンドである、請求項1039記載の方法。

40

[請求項1050]

COX-2阻害剤が、セレコキシブ、ロフェコキシブ、またはエトリコキシブである、請求項1049記載の方法。

[請求項1051]

ターゲティングリガンドが、PSA、ER、PR、CA-125、CA-199、CEA、AFP、インターフェロン、BRCA1、HER-2/neu、シトキサン、p53、およびエンドスタチンからなる群より選択される腫瘍マーカーである、請求項1039記載の方法。

50

[請求項1052]

ターゲティングリガンドが、葉酸、メトトレキサート、およびトムデックスからなる群より選択される葉酸受容体を標的にするリガンドである、請求項1039記載の方法。

[請求項1053]

ターゲティングリガンドが、TRAILモノクローナル抗体、カスパーゼ-3の基質、およびBclファミリーメンバーからなる群より選択されるアポトーシス細胞を標的にするリガンドである、請求項1039記載の方法。

[請求項1054]

ターゲティングリガンドが低酸素状態を標的にするリガンドである、請求項1039記載の方法。

10

[請求項1055]

低酸素状態を標的にするリガンドが、腫瘍の低酸素状態(tumor hypoxia)を標的にするリガンド、心虚血マーカー、心臓の生存可能組織(cardiac viability tissue)マーカー、うっ血性心不全マーカー、または安静/ストレス時心臓組織マーカーである、請求項1054記載の方法。

[請求項1056]

低酸素状態を標的にするリガンドが、アネキシンV、コルヒチン、ニトロイミダゾール、マイトマイシン、メトロニダゾール、^{99m}Tc-HL91、およびCu-ATSMからなる群より選択される腫瘍の低酸素状態を標的にするリガンドである、請求項1055記載の方法。

20

[請求項1057]

低酸素状態を標的にするリガンドが、インターロイキン-6、腫瘍壊死因子 α 、マトリクスメタロプロテイナーゼ9、ミエロペルオキシダーゼ、細胞間接着分子、血管接着分子、可溶性CD40リガンド、胎盤増殖因子、高感度C-反応性タンパク質、虚血性変性アルブミン(ischemia modified albumin)、遊離の脂肪酸、コリン、およびアデノシンからなる群より選択される心虚血マーカーである、請求項1055記載の方法。

[請求項1058]

低酸素状態を標的にするリガンドが、ホスホリパーゼC、ミオシン軽鎖ホスファターゼ、酸化窒素、プロスタサイクリン、エンドセリン、トロンボキサン、L-アルギニン、およびL-シトルリンからなる群より選択される心臓の生存可能組織マーカーである、請求項1055記載の方法。

30

[請求項1059]

低酸素状態を標的にするリガンドが、インターロイキン-1、カルジオトロフィン(cardiotrophin)-1、インスリン様増殖因子、上皮増殖因子、チロシンキナーゼ受容体、アンジオテンシンII、およびメトロニダゾールからなる群より選択されるうっ血性心不全マーカーである、請求項1055記載の方法。

[請求項1060]

低酸素状態を標的にするリガンドが、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ、環状アデノシン一リン酸、ホスホリパーゼC、ホスファチジルイノシトールビスリン酸、イノシトール三リン酸、ジアシルグリセロール、チロシンキナーゼ、およびメトロニダゾールからなる群より選択される安静/ストレス時心臓組織マーカーである、請求項1055記載の方法。

40

[請求項1061]

ターゲティングリガンドが、7-アミノアクチノマイシン、エチジウム、プロフラビン、ダウノマイシン、ドキソルビシン、およびサリドマイドからなる群より選択されるDNAインターカレーターである、請求項1039記載の方法。

[請求項1062]

ターゲティングリガンドが、ニューロペプチドY、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、サブスタンスP、および血管作用性腸管ペプチドからなる群より選択されるペプチドである、請求項1039記載の方法。

[請求項1063]

50

ターゲティングリガンドが、アデニン、チミン、グアニン、シトシン、およびウラシルからなる群より選択されるヌクレオチドである、請求項1039記載の方法。

[請求項1064]

ターゲティングリガンドが、トロポニン、トロポミオシン、筋細胞膜、コラーゲン、マトリクスメタロプロテイナーゼ、またはマトリクスメタロプロテイナーゼの組織阻害剤に結合する抗体である、請求項1039記載の方法。

[請求項1065]

ターゲティングリガンドが、グルタメートペプタペプチドである、請求項1039記載の方法。

[請求項1066]

ターゲティングリガンドが、グルコースを模倣する物質である、請求項1039記載の方法。

[請求項1067]

グルコースを模倣する物質が、デオキシグルコース、グルコサミン、テトラアセチル化グルコサミン、ネオマイシン、カナマイシン、ゲンタマイシン、パロマイシン、アミカシン、トブラマイシン、ネチルミシン、リボスタマイシン、シソマイシン、ミクロマイシン(micromicin)、リビドマイシン、ジベカシン、イセパマイシン、アストロマイシン、およびアミノグリコシドからなる群より選択される、請求項1066記載の方法。

[請求項1068]

ターゲティングリガンドが、エストロゲン、アンドロゲン、黄体形成ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)、トランスフェリン、プロゲスチン、マンノース四酢酸(tetraacetate mannose)、 α - β -チロシン、チロシン、チロシン誘導体、エストロン、タモキシフェン、または α -メチルチロシンからなる群より選択される疾患受容体を標的にするリガンドである、請求項1039記載の方法。

[請求項1069]

請求項1001記載の方法によって合成されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含む、組成物。

[請求項1070]

請求項1007記載の方法によって合成された金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含む、組成物。

[請求項1071]

請求項1008記載の方法によって合成されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含む、組成物。

[請求項1072]

請求項1012記載の方法によって合成された金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体としてさらに定義される、請求項1071記載の組成物。

[請求項1073]

(a)金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、 ^{99m}Tc 、 ^{68}Ga 、 ^{188}Re 、および ^{187}Re からなる群より選択される金属イオンをキレート化したエチレンジンステインを含み;

(b)ターゲティングリガンドが、グルコサミン、デオキシグルコース、メトロニダゾール、アネキシンV、グアニン、およびLHRHからなる群より選択されるリガンドを含み;かつ

(c)キレート剤とターゲティングリガンドが、アミド結合またはエステル結合によって結合される、

請求項1072記載の組成物。

[請求項1074]

一つまたは複数の密封容器、および一つまたは複数の密封容器において請求項1008記載の方法を含む方法によって調製されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含む組成物の所定量を含む、造影剤、治療物質、または放射性物質/治療物質を調製するためのキット。

10

20

30

40

50

[請求項1075]

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、約70%～約99.9%純粋である、請求項1074記載のキット。

[請求項1076]

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、約80%～約99.9%純粋である、請求項1074記載のキット。

[請求項1077]

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、約90%～約99.9%純粋である、請求項1074記載のキット。

[請求項1078]

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体がエチレンジシステインを含む、請求項1074記載のキット。

[請求項1079]

金属イオンをさらに含む、請求項1074記載のキット。

[請求項1080]

金属イオンが放射性核種である、請求項1079記載のキット。

[請求項1081]

(a)金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を得る段階:および

(b)金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の薬学的または診断的有効量を被験体に投与する段階

を含む、被験体内の部位を画像化するか、疾患を診断するか、または疾患を処置する方法であって、

金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体が請求項1012記載の方法を含む方法によって調製され、部位が画像化されるか、疾患が診断されるか、または疾患が処置される、方法。

[請求項1082]

金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、約70%～約99.9%純粋である、請求項1081記載の方法。

[請求項1083]

金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、約80%～約99.9%純粋である、請求項1081記載の方法。

[請求項1084]

金属イオン標識されたキレート剤結合体が、約90%～約99.9%純粋である、請求項1081記載の方法。

[請求項1085]

金属イオン標識されたキレート剤結合体がエチレンジシステインを含む、請求項1081記載の方法。

[請求項1086]

金属イオンが放射性核種である、請求項1081記載の方法。

[請求項1087]

被験体がヒトである、請求項1081記載の方法。

[請求項1088]

癌を有する被験体を処置する方法としてさらに定義される、請求項1081記載の方法。

[請求項1089]

癌が、乳癌、肺癌、前立腺癌、卵巣癌、脳癌、肝臓癌、子宮頸癌、結腸癌、腎癌、皮膚癌、頭頸部癌、骨癌、食道癌、膀胱癌、子宮癌、リンパ性の癌(lymphatic cancer)、胃癌、膵臓癌、精巣癌、リンパ腫、または白血病である、請求項1088記載の方法。

[請求項1090]

二重放射線/化学療法(dual radio/chemotherapy)を行うための方法としてさらに定義される、請求項1081記載の方法。

10

20

30

40

50

[請求項1091]

過剰増殖疾患の治療の一つまたは複数の二次的な形態を施す段階をさらに含む、請求項1090記載の方法。

[請求項1092]

被験体内の部位を画像化する方法としてさらに定義される方法であって、前記部位に存在する金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体からのシグナルを検出する段階を含む、請求項1081記載の方法。

[請求項1093]

シグナルが、PET、PET/CT、CT、SPECT、SPECT/CT、MRI、光学イメージングおよび超音波からなる群より選択される技術を用いて検出される、請求項1092記載の方法。

10

[請求項1094]

画像化される部位が腫瘍または心臓である、請求項1081記載の方法。

[請求項1095]

心血管疾患を有する被験体を画像化、診断、または処置する方法としてさらに定義される、請求項1081記載の方法。

[請求項1096]

心血管疾患について被験体を評価するために、一つまたは複数のさらなる診断または画像化手法を行う段階をさらに含む、請求項1095記載の方法。

[請求項1097]

心血管疾患が、心筋梗塞、うっ血性心不全、心筋症、心臓弁膜症、不整脈、先天性心疾患、狭心症、非心臓循環性うっ血、収縮期心不全、正常な収縮期機能を有する心不全、または右心不全である、請求項1095記載の方法。

20

[請求項1098]

被験体の心臓を画像化する段階をさらに含む方法であって、かつ心血管疾患が、心筋梗塞、心筋虚血、または狭心症である、請求項1097記載の方法。

[請求項1099]

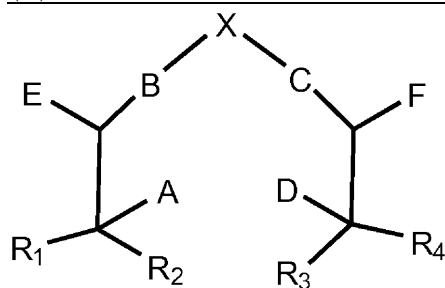
金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、 ^{99m}Tc -EC-グルコサミン、 ^{188}Re -EC-グルコサミン、または ^{187}Re -ECグルコサミンである、請求項1081記載の方法。

[請求項1100]

以下の段階を含む、保護されたキレート剤を合成する方法:

30

(a)以下の式のキレート剤を得る段階:



40

式中、

A、D、E、およびFはそれぞれ独立して、H、低級アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、またはチオールであり、ここで少なくとも一つの位置は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ またはチオールであり;

BおよびCはそれぞれ独立して、二級アミン、三級アミン、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2-$ であり;

R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 はそれぞれ独立して、Hまたは低級アルキルであり;かつ

Xは、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ からなる群より選択される;ならびに

(b)カルボン酸保護剤、アミン保護剤、またはチオール保護剤をそれぞれ用いて $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、またはチオールを保護する段階。

50

[請求項1101]

有機媒体において行われる、請求項1100記載の方法。

[請求項1102]

保護されたキレート剤が、保護されたエチレンジシステインである、請求項1100記載の方法。

[請求項1103]

精製段階、金属イオンのキレート化を含むキレート化段階、少なくとも一つの保護基の除去、またはこれらの段階の任意の組み合わせをさらに含む、請求項1100記載の方法。

[請求項1104]

保護されたキレート剤が、約70%～約99.9%純粋である、請求項1103記載の方法。

10

[請求項1105]

保護されたキレート剤が、約80%～約99.9%純粋である、請求項1103記載の方法。

[請求項1106]

保護されたキレート剤が、約90%～約99.9%純粋である、請求項1103記載の方法。

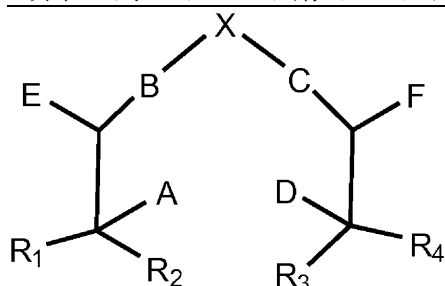
[請求項1107]

AおよびDがそれぞれ-NH₂である場合、BまたはCのいずれも二級または三級アミンではない、請求項1100記載の方法。

[請求項1108]

以下の式のキレート剤-ターゲティングリガンド結合体：

20



式中、

A、D、E、およびFはそれぞれ独立して、H、低級アルキル、-COOH、保護されたカルボン酸、-NH₂、保護されたアミン、チオール、保護されたチオール、保護されていないターゲティングリガンド、または保護されたターゲティングリガンドを含み；

30

ここでA、D、E、およびFの少なくとも一つは、保護されたカルボン酸、保護されたアミン、または保護されたチオールを含み、A、D、E、およびFの少なくとも一つは保護されたターゲティングリガンドまたは保護されていないターゲティングリガンドを含み；

BおよびCはそれぞれ独立して、二級アミン、三級アミン、-S-、-S(O)-、または-S(O)₂-であり；

R₁、R₂、R₃、およびR₄はそれぞれ独立して、Hまたは低級アルキルであり；

Xは、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)-CH₂-、-C(O)-CH₂-CH₂-、および-C(H)₂-CH₂-C(O)-からなる群より選択され；ならびに

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、約70%～約99.9%純粋である。

40

[請求項1109]

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、約80%～約99.9%純粋である、請求項1108記載の組成物。

[請求項1110]

キレート剤-ターゲティングリガンド結合体が、約90%～約99.9%純粋である、請求項1108記載の組成物。

[請求項1111]

金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体としてさらに定義される、請求項1108記載の組成物。

[請求項1112]

50

^{99m}Tc -EC-グルコサミン、 ^{186}Re -EC-グルコサミン、または ^{187}Re -ECグルコサミンとしてさらに定義される、請求項1111記載の組成物。

【図面の簡単な説明】

【0125】

以下の図面は、本明細書の一部を構成し、本発明の一定の局面をさらに証明するために含まれる。本発明は、本明細書において示された具体的な態様の詳細な説明と共に、これらの図面の一つまたは複数を参照することによってよりよく理解され得る。

【図1】エチレンジシステイン-グルコサミン (EC-G) の有機合成の非限定的な例。

【図2】レニウム-エチレンジシステイン-グルコサミン (Rc-EC-G) の有機合成の非限定的な例。

【図3】Re-EC-Gおよびリンパ腫細胞株を用いた ^3H チミジン取り込みアッセイ法。

【図4】粗製の形態または分取HPLCで精製された形態のEc-Gの細胞取り込みの比較。

【図5】EC-Gの質量分析。

【図6】 ^{68}Ga -EC-Gのラジオ-TLC (薄層クロマトグラフィー)。(a) 有機手段によって合成された ^{68}Ga -EC-G；(b) 水溶液手段によって合成した ^{68}Ga -EC-G；(c) 遊離の ^{68}Ga 。

【図7】 ^{68}Ga -EC-Gの分析ラジオ-HPLC。(a) UV検出；(b) NaI検出。

【図8】図8Aおよび8B：ラジオTLCによって示されるイヌ血清における ^{68}Ga -EC-Gの安定性。(a) ^{68}Ga -EC-G (0.7 mg/0.7 ml, pH 7.5, 865 μCi)；(b) イヌ血清100 μl における ^{68}Ga -EC-G 100 μl 、時間=0；(c) 時間=30分；(d) 時間=60分；(e) 時間=120分；(f) ^{68}Ga -EC-BSA。

【図9】タンパク質結合アッセイ法において分析されたイヌ血清における ^{68}Ga -EC-Gの安定性。

【図10】乳癌細胞株13762における ^{68}Ga 標識された化合物のインビトロ取り込み検討。

【図11】乳腺腫瘍を有するラットにおける ^{99m}Tc -EC-ESMOLOL誘導体 (300 μCi /ラット)の二次元画像。H/UM=15~45分での心臓/上部縦隔カウント密度 (カウント/ピクセル)比。

【図12】ニュージーランドホワイトウサギにおける ^{68}Ga -EC-TML PET画像化。

【図13】エチレンジシステイン-グルコサミン (EC-G) の有機合成の非限定的な例。

【発明を実施するための形態】

【0126】

例示的な態様の説明

本発明者らは、所望により一つまたは複数の金属イオンにキレート化させた、キレート剤を標的にするリガンド結合体を調製するための新規の合成法を同定した。本発明は、さらに、結合していないキレート剤、保護されたキレート剤(すなわち、一つまたは複数の官能基が保護剤を用いて保護されたキレート剤)、および金属イオン標識されたキレート剤(すなわち、一つまたは複数の金属イオンにキレート化させたキレート剤)などのキレート剤の合成を提供する。これらの合成法は、一般に、有機溶媒の使用、および有機合成手順および精製法を含む。湿式(水性)化学反応に基づく方法もまた提供される。このような有機化学法により生じた本発明の化合物は、特に湿式化学反応により調製された化合物と比べた場合に、高純度である。好ましいキレート剤は、エチレンジシステインである。ターゲットリガンドは、例えば、組織を標的にする部分、診断部分、または治療部分であることができる。本発明の化合物にキレート化させた金属イオンは、さらに、画像化、診断的使用、または治療的使用のためにその化合物を有用にすることができる。本発明の化合物、それらの合成方法、および使用は、下にさらに説明する。

【0127】

A. キレート剤

当業者であれば、一つまたは複数の金属イオンをキレート化することができる化合物(「キレート剤」)を熟知しているものである。本発明の方法に用いられるキレート剤は、一般に、一つまたは複数の金属イオンにキレート化することができる一つまたは複数の原子を含む。キレート化に使用できる3個または4個の原子を含むキレート剤が好ましい。典

10

20

30

40

50

型的には、キレート剤は、一つの金属イオンにキレート化する。

【0128】

キレート剤への金属イオンのキレート化は、当業者に公知の任意の方法によることができる。キレート化方法(配位とも呼ばれる)は、以下にさらに詳細に説明する。キレート化に使用できる原子は、当業者に公知であり、典型的にはO、NまたはSを含む、好ましい態様では、キレート化に使用できる原子は、NおよびSからなる群より選択される。ある好ましい態様では、この金属イオンは、本明細書において「キレート」と呼ばれる、 NS_2 、 N_2S 、 S_4 、 N_2S_2 、 N_3S および NS_3 からなる群より選択される一群の原子にキレート化される。キレート化は、キレート剤とターゲットングリガンドの間でもまた起こることがあり、すなわち、キレート剤とターゲットングリガンドの両方が、同じ金属イオンをキレート化する原子を与えることがある。

10

【0129】

ある態様では、キレート剤は、一つまたは複数のアミノ酸を組み込んだ化合物を含む。アミノ酸は、典型的にはシステインおよびグリシンからなる群より選択されよう。例えば、キレート剤は、3個のシステインおよび1個のグリシン、または3個のグリシンおよび1個のシステインを含んでもよい。下に述べるように、スペーサーが、一つのアミノ酸を別のアミノ酸と連結することがある。

【0130】

一般に、キレート剤が多様な官能基を含むことは、当業者に周知である。そのような官能基の非限定的な例には、ヒドロキシ、チオール、アミン、アミドおよびカルボン酸が挙げられる。

20

【0131】

1. ビス-アミノエタンチオール(BAT)ジカルボン酸

ビス-アミノエタンチオール(BAT)ジカルボン酸は、本発明の方法に用いられるキレート剤を構成し得る。好ましい態様では、BATジカルボン酸はエチレンジシステイン(EC)である。BATジカルボン酸は、四座配位子として作用することができ、ジアミノジチオール(DA DT)化合物としても知られている。このような化合物は、2個のチオール性硫黄原子および2個のアミン性窒素原子にオキソテクネチウム基が効率的に結合することに基づいて、安定なTc(V)O錯体を形成することが知られている。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識されたジエチルエステル($^{99\text{m}}\text{Tc-L,L-ECD}$)は、脳用の薬剤として知られている。 $^{99\text{m}}\text{Tc-L,L-エチレンジシステイン}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc-L,L-EC}$)は、最も極性の高い代謝物であり、尿に迅速かつ効率的に排泄されることが発見された。したがって、 $^{99\text{m}}\text{Tc-L,L-EC}$ は、腎機能用の薬剤として使用されている(Verbruggen et al. 1992)。インジウム、レニウム、ガリウム、銅、ホルミウム、白金、ガドリニウム、ルテチウム、イットリウム、コバルト、カルシウムおよびヒ素などの他の金属もまた、ECのようなBATジカルボン酸にキレート化されることがある。

30

【0132】

2. スペーサー

本発明のキレート剤は、一つまたは複数のスペーサーを含むことがある。例えば、アミノ酸およびその誘導体は、一つまたは複数のスペーサーによって結合することがある。スペーサーによって結合した二つのアミノ酸の例には、上記エチレンジシステインが挙げられる。このようなスペーサーは、当業者に周知である。これらのスペーサーは、一般に、化合物全体に追加的な柔軟性を提供し、キレート剤と一つまたは複数の金属イオンのキレート化を容易にし得る。スペーサーの非限定的な例には、エチレン($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)などの任意の長さのアルキル基、エーテル結合、チオエーテル結合、アミン結合、およびこれらの基の一つまたは複数の任意の組み合わせが挙げられる。一緒に結合した複数のキレート剤(すなわち2個またはそれ以上)が、分子全体を形成することができ、その分子が、一つもしくは複数、またはさらに典型的には二つまたはそれ以上の金属イオンにキレート化し得ることが予想されている。すなわち、分子全体を構成する各キレート剤が、それぞれ単一の別々の金属イオンにキレート化することがある。

40

【0133】

50

B. 保護基

化学反応を、多官能化合物の一つの反応部位で選択的に行おうとする場合に、他の反応部位は一時的に遮断しなければならないことが多い。本明細書に用いられる「保護基」は、この一時的遮断の目的で使用される基として定義される。したがって、保護基の機能は、遊離した(言い換えると、保護されていない)官能基が反応し、その後の反応のために遊離しているその必要性に矛盾した方法で官能化されるか、または遊離の官能基がその反応を妨害するかのいずれかの理由から、十分に進行しないであろうその後の反応の間に、一つまたは複数の官能基(例えば-NH₂、-SH、-COOH)を保護することである。当業者であれば、保護基の使用が有機合成化学に典型的であることを認識している。

【0134】

本発明の化合物を合成する間に、合成の様々な段階で保護剤を使用して様々な官能基を保護しなければならない。「保護剤」は、保護基を導入するために使用される。したがって、典型的な手順では、保護剤は、保護される官能基を特徴とする化合物と混合され、保護剤は、その官能基と共有結合を形成する。このように、官能基は、保護剤を用いて形成する共有結合による保護基によって「保護」される(かつ効果的に非反応性にされる)。適切な選択された保護剤を使用して、一つまたは複数の工程で、複数の官能基を保護することができる。このような適切な選択は、当業者により理解されている。このような選択は、保護される官能基の反応性を変動させることに基づくことが多いため、反応性の高い基(硫黄/チオールなど)は、典型的には、反応性の低い基(アミンなど)が保護される前に保護される。

【0135】

このような工程を成し遂げるために、当業者に周知のいくつかの方法がある。保護剤、その反応性、導入および使用については、例えばその全体が参照により本明細書に組み入れられるGreeneおよびWuts (1999)を参照されたい。一つまたは複数の同じまたは異なる官能基を保護するために、同じ保護基を使用してもよい。保護基の導入の非限定的な例を下に説明する。

【0136】

「保護されたヒドロキシ」または「保護されたアミン」などの句の使用は、保護のために用いることができるあらゆる官能基が保護されていることを意味しない。同様に、本明細書に使用される「保護されたキレート剤」は、キレート剤のあらゆる官能基が保護されていることを意味しない。

【0137】

本発明の化合物は、本発明の方法を実施する間に使用および製造される化合物を含み、保護された形態および保護されていない(すなわち「遊離」)形態の両方であると考えられる。当業者であれば、所望の変換に必要な官能基が無保護であるべきことを理解しているものである。

【0138】

保護基がもはや必要ではない場合に、その保護基は、当業者に周知の方法により除去される。脱保護剤およびその使用については、例えばGreeneおよびWuts (1999)を参照されたい。保護基を除去するために使用される薬剤は、典型的には脱保護剤と呼ばれる。保護基は、典型的には当業者に周知の脱保護剤を用いる方法によって、(当業者に公知のように)容易に除去することができる。例えば、酢酸エステルおよびカルバメート保護基は、弱酸性または弱塩基性の条件を用いて容易に除去することができるが、ベンジルおよびベンゾイルエステル保護基は、かなり強い酸性または塩基性の条件を必要とする。ある脱保護剤が除去する保護基もあれば、除去しない保護基もある一方で、数種類の官能基から数種類の保護基を除去する脱保護剤もあることが周知である。例えば、液体アンモニアおよびナトリウム(下記)を用いたバーチ還元反応は、チオール(またはさらに詳細には硫黄)からベンジル基、または窒素からカルバメート基を脱保護するが、酸素から酢酸基を脱保護しない。したがって、第1の脱保護剤は、1種類の保護基を除去するために使用することができ、その後、第2の種類の保護基を除去するための第2の脱保護剤の使用などが続く。

【0139】

当業者であれば、脱保護剤を用いた保護基の除去を適切に順序づけることを熟知しているものである。例えば、GreeneおよびWuts (1999)を参照されたい。保護基の除去の非限定的な例は、下に述べる。

【0140】

アミン保護基は、当業者に周知である。例えば、GreeneおよびWuts (1999)、第7章を参照されたい。これらの保護基は、当業者に周知の保護剤により導入することができる。これらの基の除去もまた、当業者に周知である。

【0141】

いくつかの態様では、アミン保護基は、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ホルミル、トリチル、アセチル、トリクロロアセチル、ジクロロアセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、ジフルオロアセチル、フルオロアセチル、ベンジルクロロホルマー、4-フェニルベンジルオキシカルボニル、2-メチルベンジルオキシカルボニル、4-エトキシベンジルオキシカルボニル、4-フルオロベンジルオキシカルボニル、4-クロロベンジルオキシカルボニル、3-クロロベンジルオキシカルボニル、2-クロロベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、4-ブromoベンジルオキシカルボニル、3-ブromoベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-シアノベンジルオキシカルボニル、2-(4-キセニル)イソプロポキシカルボニル、1,1-ジフェニルエチ-1-イルオキシカルボニル、1,1-ジフェニルプロ-1-イルオキシカルボニル、2-フェニルプロ-2-イルオキシカルボニル、2-(*p*-トルイル)プロ-2-イルオキシカルボニル、シクロペンタニルオキシカルボニル、1-メチルシクロペンタニルオキシカルボニル、シクロヘキサニルオキシカルボニル、1-メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2-メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2-(4-トルイルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(メチルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスフィノ)エトキシカルボニル、フルオレニルメトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、1-(トリメチルシリルメチル)プロ-1-エニルオキシカルボニル、5-ベンゾイソキサリルメトキシカルボニル、4-アセトキシベンジルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-エチニル-2-プロポキシカルボニル、シクロプロピルメトキシカルボニル、4-(デシルオキシル)ベンジルオキシカルボニル、イソボニルオキシカルボニル、1-ピペリジルオキシカルボニルおよび9-フルオレニルメチルカルボナートからなる群より選択してもよい。

【0142】

いくつかの態様では、アミン保護のための保護剤は、ベンジルクロロホルマー、*p*-ニトロ-クロロベンジルホルマー、エチルクロロホルマー、ジ-*tert*-ブチル-ジカルボナート、トリフェニルメチルクロリドおよびメトキシトリフェニルメチルクロリドからなる群より選択される。好ましい態様では、保護基は、保護剤ベンジルオキシクロロホルマーにより導入されるベンジルオキシカルボニルである。

【0143】

チオール保護基は、当業者に周知である。例えば、GreeneおよびWuts (1999)、第6章を参照されたい。これらの保護基は、当業者に周知の保護剤により導入することができる。これらの基の除去もまた、当業者に周知である。

【0144】

いくつかの態様では、チオール保護基は、アセトアミドメチル、ベンズアミドメチル、1-エトキシエチル、ベンゾイル、トリフェニルメチル、*t*-ブチル、ベンジル、アダマンチル、シアノエチル、アセチルおよびトリフルオロアセチルからなる群より選択してもよい。

【0145】

いくつかの態様では、チオール保護のための保護剤は、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化ベンジル、ハロゲン化ベンゾイル、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化トリフェニルメチル、ハロゲン化メトキシトリフェニルメチルおよびシステインからなる群より選択され

る。これらの保護剤の非限定的な例には、ハロゲン化エチル、ハロゲン化プロピルおよびハロゲン化アセチルが挙げられる。ハロゲン化物は、例えばクロロ、ブロモまたはヨードを含み得る。好ましい態様では、保護基は、保護剤塩化ベンジルにより導入されるベンジルである。

【0146】

ヒドロキシ(またはアルコール)保護基は、当業者に周知である。例えば、GreeneおよびWuts (1999)、第2章を参照されたい。これらの保護基は、当業者に周知の保護剤により導入することができる。これらの基の除去もまた、当業者に周知である。

【0147】

適切なヒドロキシ保護基は、エステルまたはエーテルからなる群より選択してもよい。酢酸エステル、ベンゾイル、tert-ブチルカルボニルおよびトリフルオロアセチル基などのエステルは、酸性または塩基性の条件により除去することができる。メトキシ、エトキシおよびトリベンジルメチルなどのエーテルは、より強い酸性または塩基性の条件により除去することができる。好ましい保護基は、酢酸エステルである。

【0148】

カルボニル保護基は、当業者に周知である。例えば、GreeneおよびWuts (1999)、第4章を参照されたい。そのような保護基は、例えば、ケトンもしくはアルデヒド、またはエステル、アミド、エステルなどに存在するカルボニルを保護し得る。これらの保護基は、当業者に周知の保護剤により導入することができる。これらの基の除去もまた、当業者に周知である。

【0149】

いくつかの態様では、カルボニル保護基は、ジメチルアセタール、ジメチルケタール、ジイソプロピルアセタール、ジイソプロピルケタール、エナミンおよびエノールエーテルからなる群より選択してもよい。

【0150】

カルボン酸保護基は、当業者に周知である。例えば、GreeneおよびWuts (1999)、第5章を参照されたい。これらの基の除去もまた、当業者に周知である。

【0151】

適切なカルボン酸保護基は、例えばアミドまたはエステルからなる群より選択してもよい。スルホンアミド、パラ-ニトロアニリン、ベンジルアミドおよびベンゾイルアミドなどのアミドは、酸性条件で加水分解され得る。メチルエステル、エチルエステルおよびベンジルエステルなどのエステルは、酸性または塩基性条件により加水分解され得る。好ましい保護基はアミドである。

【0152】

C. 金属イオン

上に示したように、本発明のある態様は、一つまたは複数の金属イオンをキレート化するように機能する組成物に関する。本発明のターゲティングリガンドは、一つまたは複数の金属イオンをキレート化することにもまた関与し得る。「金属イオン」は、本明細書において、一つまたは複数の原子または分子と、共有結合などの結合を形成することができる金属イオンを表すよう定義される。他の原子または分子は、負に荷電していてもよい。

【0153】

当業者に公知の任意の金属イオンは、本発明の組成物に含まれることが考えられている。当業者であれば、金属イオンおよびその応用を熟知しているであろう。いくつかの態様では、金属イオンは、Tc-99m、Cu-60、Cu-61、Cu-62、Cu-67、In-111、Tl-201、Ga-67、Ga-68、As-72、Re-186、Re-187、Re-188、Ho-166、Y-90、Sm-153、Sr-89、Gd-157、Bi-212、Bi-213、Fe-56、Mn-55、Lu-177、鉄イオン、ヒ素イオン、セレンイオン、タリウムイオン、マンガンイオン、コバルトイオン、白金イオン、レニウムイオン、カルシウムイオンおよびロジウムイオンからなる群より選択してもよい。例えば、金属イオンは放射性核種であってもよい。放射性核種は、放射能を示す人工または天然起源の同位体である。いくつかの態様では、放射性核種は、^{99m}Tc、¹⁸⁸Re、¹⁸⁶Re、¹⁵³Sm、¹⁶⁶Ho、⁹⁰Y、⁸⁹Sr、⁶⁷Ga

、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{148}Gd 、 ^{55}Fe 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{211}At 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、および ^{64}Cu からなる群より選択される。好ましい態様では、金属イオンは、レニウム、または $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、もしくは ^{68}Ga などの放射性核種である。下記のように、還元剤は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ などの放射性核種の一つを伴う必要があり得る。そのような還元剤の非限定的な例には、亜ジチオン酸イオン、第一スズイオンおよび第一鉄イオンが挙げられる。

【0154】

よりよい画像化特性およびより低い価格のために、可能な場合に ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{67}Ga および ^{111}In 標識された化合物に対応する $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識された化合物に切り替える試みがなされてきた。有利な物理特性および極めて低い価格(\$0.21/mCi)のために、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は、放射性医薬品を標識するために好まれてきた。

10

【0155】

ヒトでの最適な放射画像化(radioimaging)のために、多くの要因を考慮しなければならない。検出効率を最大にするために、100~200keVの範囲で γ エネルギーを放射する金属イオンが好ましい。「 γ 放射体」は、本明細書において任意の範囲の γ エネルギーを放射する薬剤と定義される。当業者であれば、 γ 放射体である様々な金属イオンを熟知しているであろう。患者に吸収される放射線量を最小にするために、放射性核種の物理的半減期は、画像化手順の許す限り短くあるべきである。任意の日に、かつ該任意の日の任意の時間に試験を行うことを可能にするために、放射性核種の線源を臨床現場で常に使用できるようにすることが好都合である。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は、140keVで γ 線を放射し、6時間という物理的半減期を有し、かつモリブデン-99/テクネチウム-99mジェネレータを使用して現場で容易に

20

【0156】

本発明のある特定の態様では、金属イオンは治療用金属イオンである。例えば、いくつかの態様では、金属イオンは、 β 放射体である治療用放射性核種である。本明細書に定義されるように、 β 放射体は、任意の範囲の β エネルギーを放射する任意の薬剤である。 β 放射体の例には、Re-188、Re-187、Re-186、Ho-166、Y-90、Bi-212、Bi-213、およびSn-153が挙げられる。 β 放射体はまた、 γ 放射体であることもあり、またはそうでないこともある。当業者であれば、癌などの過剰増殖疾患の処置に β 放射体を使用することを熟知しているであろう。

30

【0157】

本発明の組成物のさらなる態様では、金属イオンは、 β 放射体または γ 放射体ではない治療用金属イオンである。例えば、治療用金属イオンは、白金、コバルト、銅、ヒ素、セレン、カルシウムまたはタリウムであり得る。これらの治療用金属イオンを含む組成物は、過剰増殖疾患、心血管疾患、感染、および炎症などの疾患の処置を対象とする方法に適用され得る。過剰増殖疾患の例には癌が挙げられる。本発明の組成物を伴う化学療法と放射線の二重療法を行う方法は、下にさらに詳しく述べる。

【0158】

D. ターゲティングリガンド

「ターゲティングリガンド」は、本明細書において別の分子に特異的に結合する分子または分子の部分であると定義される。当業者は、本発明の文脈でターゲティングリガンドとして用いられることができる多数の薬剤を熟知しているであろう。

40

【0159】

ターゲティングリガンドの例には、疾患細胞周期を標的にする化合物、血管形成を標的にするリガンド、腫瘍アポトーシスを標的にするリガンド、疾患受容体を標的にするリガンド、遺伝子発現マーカー、薬物に基づくリガンド、抗生物質、腫瘍の低酸素状態を標的にするリガンド、アンチセンス分子、グルコースを模倣する物質、アミフォスチン、アンジオスタチン、EGF受容体リガンド、カペシタビン、COX-2阻害剤、デオキシシチジン、フラレン、ハーセプチン、ヒト血清アルブミン、乳糖、黄体形成ホルモン、ピリドキサル、キナゾリン、サリドマイド、トランスフェリン、およびトリメチルリジンが挙げられ

50

る。

【0160】

本発明のさらなる態様では、ターゲティングリガンドは抗体である。任意の抗体は、本発明の文脈でターゲティングリガンドとして考えられている。例えば、抗体はモノクローナル抗体であってもよい。当業者であれば、モノクローナル抗体、モノクローナル抗体の調製法、およびリガンドとしてのモノクローナル抗体の使用法を熟知しているであろう。本発明のある態様では、モノクローナル抗体は、腫瘍マーカーに対する抗体である。いくつかの態様では、モノクローナル抗体は、モノクローナル抗体C225、モノクローナル抗体CD31、またはモノクローナル抗体CD40である。

【0161】

単一のターゲティングリガンドまたは一つより多いそのようなターゲティングリガンドは、本発明のキレート剤に結合させてもよい。これらの態様では、任意の数のターゲティングリガンドは、本明細書に示されるキレート剤に結合させてもよい。ある態様では、本発明の結合体は、単一のターゲティングリガンドを含み得る。他の態様では、結合体は、二つのターゲティングリガンドのみを含み得る。さらなる態様では、ターゲティングリガンドは、三つまたはそれ以上のターゲティングリガンドを含み得る。結合体が二つまたはそれ以上のターゲティングリガンドを含む任意の状況で、ターゲティングリガンドは、同じものまたは異なるものでもよい。

【0162】

ターゲティングリガンドは、例えば共有結合、イオン結合および水素結合を含む任意の方法でキレート剤に結合することができる。例えば、ターゲティングリガンドは、アミド結合、エステル結合、または任意の長さの炭素-炭素結合でキレート剤に結合してもよい。二つまたはそれ以上のターゲティングリガンドがキレート剤に結合する場合に、結合様式は同じであってもまたは異なってもよい。他の態様では、結合はリンカーを含む。そのようなリンカーの非限定的な例には、ペプチド、グルタミン酸、アスパラギン酸、プロモエチルアセタート、エチレンジアミン、リジンおよびこれらの基の一つまたは複数の任意の組み合わせが挙げられる。当業者であれば、これらの薬剤の化学的性質、および請求された本発明のキレート剤に、リガンドとしてこれらの薬剤を結合させる方法を熟知しているであろう。結合の様式を含む、本発明の化合物の合成法は、下に詳細に述べる。

【0163】

ターゲティングリガンドおよび化合物との結合に関する情報は、米国特許第6,692,724号、米国特許出願第09/599,152号、米国特許出願第10/627,763号、米国特許出願第10/672,142号、米国特許出願第10/703,405号、および米国特許出願第10/732,919号に提供され、これらのそれぞれは、本明細書の本節および本明細書の他の全ての節について、その全体が参照により本明細書にそれぞれ具体的に組み入れられる。

【0164】

本発明の組成物のいくつかの態様では、ターゲティングリガンドは、キレート剤に結合した組織特異的リガンドである。「組織特異的リガンド」は、本明細書において一つまたは複数の組織に結合または付着することができる分子または分子の部分を表すと定義される。結合は、当業者に公知の任意の結合メカニズムによってもよい。例には、治療剤、代謝拮抗物質、アポトーシス剤、生体内還元剤、シグナル伝達性治療剤、受容体応答剤、または細胞周期特異的薬剤が挙げられる。組織は、細胞などの任意の種類の組織であってもよい。例えば、細胞は、癌細胞などの、被験体の細胞であってもよい。ある態様では、組織を標的にするリガンドは、金属イオンに結合することができるキレート剤に結合した組織を標的にするアミノ酸配列である。

【0165】

ターゲティングリガンドの代表的な例は、下に述べる。

【0166】

1. 薬物

本発明の組成物のいくつかの態様では、ターゲティングリガンドは、薬物、または任意

の治療剤を表すよう本明細書において定義される「治療用リガンド」である。「治療剤」または「薬物」は、疾患もしくは障害を治療するために、または疾患もしくは障害を予防するために、または正常な生理学的過程の変化もしくは混乱を治療もしくは予防するために、本明細書において被験体に投与することができるか、または細胞もしくは組織と接触することができる任意の化合物または物質を含むよう定義される。例えば、治療用リガンドは、化学療法剤などの抗癌部分であってもよい。本発明のある態様では、治療用リガンドは、治療用アミノ酸配列に結合した治療用アミノ酸配列である。このような結合体は、本明細書の他の箇所さらに述べる。

【0167】

a. 化学療法剤

抗癌リガンドの例には、当業者に公知の任意の化学療法剤が挙げられる。このような化学療法剤の例には、シスプラチン(CDDP)、カルボプラチン、プロカルバジン、メクロレタミン、シクロホスファミド、カンプトテシン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ニトロソウレア、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン、エトポシド(VP16)、タモキシフェン、ラロキシフェン、エストロゲン受容体結合剤、タキソール、ゲムシタピン、ナベルピン、ファルネシル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、トランス白金(transplatinum)、5-フルオロウラシル、ビンクリスチン、ビンブラスチンおよびメトトレキサート、または前記の任意の類似体もしくは誘導変異体が挙げられるが、それに限定されるわけではない。ある特定の態様では、抗癌性リガンドはメトトレキサートである。

【0168】

本発明により多様な化学療法剤を使用することができる。「化学療法」という用語は、癌を処置するための薬物の使用を表す。「化学療法剤」は、癌の処置において投与される化合物または組成物を意味するために使用される。これらの薬剤または薬物は、細胞内でのそれらの作用様式、例えばそれらが細胞周期に影響するか、かつそれがどの段階であるかにより分類される。または、薬剤は、それがDNAと直接的に架橋結合する能力、DNAにインターカレートする能力、または核酸合成に影響することにより染色体および有糸分裂の異常を誘導する能力に基づいて特徴づけられてもよい。ほとんどの化学療法剤は、以下の種類に入る：アルキル化剤、代謝拮抗物質、抗腫瘍性抗生物質、有糸分裂阻害剤、およびニトロソウレア。

【0169】

化学療法剤の例には、チオテパおよびシクロホスファミドなどのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、ウレドーパなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミドおよびトリメチロロメラミンを含むエチレンイミンならびにメチラメラミン(methylamelamine)；アセトゲニン(特にブラタシンおよびブラタシノン)；カンプトテシン(合成類似体であるトポテカンを含む)；プリオスタチン；カリストアチン；CC-1065(そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成類似体を含む)；クリプトフィシン(特にクリプトフィシン1およびクリプトフィシン8)；ドラスタチン；デュオカルマイシン(合成類似体であるKW-2189およびCB1-TM1を含む)；エリユテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンジスタチン(spongistatin)；クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド(cholophosphamide)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒドロクロリド、メルファラン、ノベムビチン、フェネスチリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラニムスチンなどのニトロソウレア；エンジイン抗生物質などの抗生物質(例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシン γ IIおよびカリケアマイシン ω II；ジネマイシンAを含むジネマイシン)；クロドロナートなどのビホスホネート；エスペラミシン；ならびにネオカルジノスタチン発色団および関連色素タンパク質であるエンジイン抗生物質発色

団、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウスラナイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルビシン(モルホリノ-ドキシソルビシン、シアノモルホリノ-ドキシソルビシン、2-ピロリノ-ドキシソルビシンおよびデオキシドキシソルビシンを含む)、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシンCなどのマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；メトトレキサートおよび5-フルオロウラシル(5-FU)などの代謝拮抗物質；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートなどの葉酸(folic acid)類似体；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンなどのピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗アドレナリン薬；フォリン酸などの葉酸補給薬(folic acid replenisher)；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトレキサート；デフォファミン(defofamine)；デメコルチン；ジアジクオン；エルフォルミチン；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダイニン；メイタンシンおよびアンサミトシン(ansamitocin)などのメイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK多糖類複合体)；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン(特にT-2毒素、ベラクリン(verracurin) A、ロリジン(roridin) Aおよびアングイジン(anguidine))；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニトール；ミトラクトール；ピポプロマン；ガシトシン；アラビノシド(「Ara-C」)；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、パクリタキセルおよびドキセタキセル；クロラムブシル；ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン、オキサリプラチンおよびカルボプラチンなどの白金配位錯体；ビンブラスチン；白金；エトポシド(VP-16)；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ビノレルビン；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロナート；イリノテカン(例えばCPT-11)；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン(DMFO)；レチノイン酸などのレチノイド；カベシタビン；ならびに上記の任意のものの薬学的に許容される塩、酸または誘導体が挙げられる。

【0170】

同様にこの定義に含まれるのは、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン(trioxifene)、ケオキシフェン(keoxifene)、LY117018、オナプリストン(onapristone)、およびトレミフェンを含む、抗エストロゲンおよび選択的エストロゲン受容体調節物質(SERM)などの、腫瘍に及ぼすホルモンの作用を調節または阻害するように作用する抗ホルモン剤；例えば、4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール、エキセメスタン、フォルメスタン、ファドロゾール、ボロゾール、レトロゾール、およびアナストロゾールなどの、副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤；ならびにフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、およびゴセレリンなどの抗アンドロゲン；ならびにトロキサシタビン(1,3-ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体)；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異常な細胞増殖に関与するシグナル伝達

経路における、例えば、PKC- α 、RalfおよびH-Rasなどの遺伝子発現を阻害するもの；VEGF発現阻害剤およびHER2発現阻害剤などのリボザイム；遺伝子療法ワクチンなどのワクチン、ならびに上記の任意のものの薬学的に許容される塩、酸または誘導体である。

【0171】

抗癌剤の追加的な例には、表1に列挙した、癌化学療法のための選択薬が挙げられる。

【0172】

表1

癌化学療法のための選択薬

以下の表に、米国およびカナダにおいて癌の処置に使用される薬物ならびにそれらの主な有害作用を列挙する。列挙する選択薬は、メディカルレター(Medical Letter)のコンサルタントの意見に基づいた。一部の薬物は、米国食品医薬品局により承認されていない適応についても列挙する。抗癌薬およびそれらの有害作用が後に続く。本発明のために、これらの列挙は例示であり、全てを網羅するものではないことを意図する。

【0173】

(表1) 選択薬

癌	選択薬	いくつかの代替薬
副腎皮質癌**	ミトタン シスプラチン	ドキソルビシン、ストレプトゾシン、 エトポシド
膀胱癌*	局所: BCGの点滴 全身: メトトレキサート+ビンブラスチン+ ドキソルビシン+シスプラチン(MVAC) シスプラチン+メトトレキサート+ ビンブラスチン(CMV)	マイトマイシン、ドキソルビシン またはチオテパの点滴 パクリタキセル、シスプラチンの 代わりにカルボプラチンを併用
脳癌		

* 化学療法は中程度の活性のみを示す。

** 化学療法は軽度の活性のみを示す。

10

20

癌	選択薬	いくつかの代替薬
未分化星状細胞腫*	プロカルバジン+ロムスチン+ビンクリスチン	カルムスチン、シスプラチン
退形成乏突起膠腫*	プロカルバジン+ロムスチン+ビンクリスチン	カルムスチン、シスプラチン
神経膠芽腫**	カルムスチンまたはロムスチン	プロカルバジン、シスプラチン
髄芽腫	ビンクリスチン+カルムスチン± メクロレタミン±メトトレキサート メクロレタミン+ビンクリスチン+ プロカルバジン+プレドニゾン(MOPP) ビンクリスチン+シスプラチン±シクロホスファミド	エトポシド
原発性中枢神経系リンパ腫	メトトレキサート(高用量静脈内および/または 髄腔内)±シタラビン(静脈内および/または 髄腔内) シクロホスファミド+ドキシソルピシン+ ビンクリスチン+プレドニゾン(CHOP)	
乳癌	アジュバント ¹ :シクロホスファミド+ メトトレキサート+フルオロウラシル(CMF); シクロホスファミド+ドキシソルピシン± フルオロウラシル(ACまたはCAF);タモキシフェン 転移性:受容体陰性および/またはホルモン 不応性についてはシクロホスファミド+ メトトレキサート+フルオロウラシル(CMF)または シクロホスファミド+ドキシソルピシン± フルオロウラシル(ACまたはCAF); 受容体陽性および/またはホルモン感受性 ² については タモキシフェン	パクリタキセル;チオデパ+ ドキシソルピシン+ビンブラスチン; マイトマイシン+ビンブラスチン; マイトマイシン+メトトレキサート+ ミトキサントロン;フルオロウラシル 持続注入;骨髄移植 ³
子宮頸癌**	シスプラチン メスナと併用したイホスファミド ブレオマイシン+メスナと併用したイホスファミド+ シスプラチン	クロラムブシル、ビンクリスチン、 フルオロウラシル、ドキシソルピシン、 メトトレキサート、アルトレタミン
絨毛癌	メトトレキサート±ロイコボリン ダクチノマイシン	メトトレキサート+ ダクチノマイシン+ シクロホスファミド(MAC) エトポシド+メトトレキサート +ダクチノマイシン+ シクロホスファミド+ ビンクリスチン
結腸直腸癌*	アジュバント結腸 ⁴ :フルオロウラシル+ レバミゾール;フルオロウラシル+ロイコボリン 転移性:フルオロウラシル+ロイコボリン	肝転移: 肝動脈内フロクスウリジン マイトマイシン
胎児性横紋筋肉腫 ⁵	ビンクリスチン+ダクチノマイシン ±シクロホスファミド	同じ+ドキシソルピシン

¹化学療法を伴うまたは伴わないタモキシフェンは、一般に、閉経後で、エストロゲン受容体陽性のモード陽性患者に推奨され、タモキシフェンを伴うまたは伴わない化学療法は、閉経前でモード陽性の患者に推奨される。化学療法および/またはタモキシフェンを伴うアジュバント処置は、大型の腫瘍または他の有害な予後指標を有するモード陰性の患者に推奨される。

²メゲストロールおよび他のホルモン剤は、タモキシフェンが無効の一部の患者に有効な場合がある。

³高用量化学療法の後(Medical Letter, 34:79, 1982)。

⁴直腸癌については、フルオロウラシル単独を用いた処置の前後に、フルオロウラシルと放射線とを用いた術後のアジュバント処置。

⁵外科的切除、放射線療法またはその両方と組み合わせた場合にのみ、薬物は主要な活性

10

20

30

40

50

を有する。

癌	選択薬	いくつかの代替薬	
子宮内膜癌**	ビンクリスチン+メスナと併用したイホスファミド+エトボシド メグストロールまたは別のプロゲスチン ドキソルビシン+シスプラチン±シクロホスファミド	フルオロウラシル、タモキシフェン、アルトレタミン	10
食道癌*	シスプラチン+フルオロウラシル	ドキソルビシン、メトトレキサート、マイトマイシン	
ユーイング肉腫 ⁵	シクロホスファミド(またはメスナと併用したイホスファミド)+ドキソルビシン+ビンクリスチン(CAV)±ダクチノマイシン	CAV+エトボシド	
胃癌**	フルオロウラシル±ロイコボリン	シスプラチン、ドキソルビシン、エトボシド、メトトレキサート+ロイコボリン、マイトマイシン	
頭頸部扁平上皮癌*	シスプラチン+フルオロウラシル メトトレキサート	プレオマイシン、カルボプラチン、パクリタキセル	20
島細胞癌**	ストレプトゾシン+ドキソルビシン	ストレプトゾシン+フルオロウラシル; クロゾトシン [†] ; オクトレオチド	
カボジ肉腫*(エイズ関連)	エトボシドまたはインターフェロンαまたはビンブラスチン ドキソルビシン+プレオマイシン+ビンクリスチンまたはビンブラスチン(ABV)	ビンクリスチン、ドキソルビシン、プレオマイシン	
白血病			
急性リンパ性白血病(ALL) ⁶	誘導: ビンクリスチン+プレドニゾン+アスパラギナーゼ±ダウノルビシン CNS予防: 髄腔内メトトレキサート±ロイコボリンを併用した全身高用量 メトトレキサート±髄腔内シタラビン±髄腔内ヒドロコルチゾン 維持: メトトレキサート+メルカプトプリン 骨髄移植 ³⁷	誘導: 同じ±高用量 メトトレキサート±シタラビン; アスパラギナーゼの代わりにベガスパルガーゼ テニボシドまたはエトボシド 高用量シタラビン 維持: 同じ+定期的なビンクリスチン+プレドニゾン	30
急性骨髄性白血病(AML) ⁸	誘導: シタラビン+ダウノルビシンまたはイダルビシンのいずれか 誘導後: 高用量シタラビン±エトボシドなど他の薬物 骨髄移植 ³	シタラビン+ミトキサントロン 高用量シタラビン	
慢性リンパ性白血病(CLL)	クロラムブシル±プレドニゾン フルダラビン	クラドリビン、シクロホスファミド、ベントスタチン、ビンクリスチン、ドキソルビシン	

[†] 米国では研究用途にのみ使用できる。

⁶ 高リスク患者(例えば、高カウント、細胞遺伝学的異常、成人)は、誘導、維持および「強化(intensification)」(寛解達成後の追加の薬物の使用)のために追加の薬物を必要とすることがある。追加の薬物には、シクロホスファミド、ミトキサントロンおよびチオグアニンが挙げられる。英国におけるある大規模対照臨床試験の結果は、ALLを有する全ての小児において強化が生存率を改善し得ることを示唆している(Chasselle et al, 1995)

⁷ 初期は予後不良の患者または寛解後に再発した患者。

⁸ 急性前骨髄球性白血病を有する一部の患者は、トラチノイン(tratinoin)の著効を示した。このような処置は、発熱および呼吸窮迫を主な特徴とする毒素性症候群を引き起こし得

る (Warrell, Jr et al, 1993)。

癌	選択薬	いくつかの代替薬	
慢性骨髄性白血病 (CML) ⁹			
慢性期	骨髄移植 ³ インターフェロン α ヒドロキシ尿素	ブスルファン	
移行期 ¹⁰	骨髄移植 ³	ヒドロキシ尿素、ブスルファン	
急性転化 ¹¹	リンパ球性: ビンクリスチン+プレドニゾン+ L-アスパラギナーゼ+ 髄腔内メトトレキサート ($\pm$ メトトレキサート+ 8-メルカプトプリンを 用いた維持)	トレチノイン [†] アムサクリン、 [†] アザシチジン ビンクリスチン $\pm$ プリカマイシン	10
ヘアリー細胞白血病	ペントスタチンまたはクラドリピン	インターフェロン α 、 クロラムブシル、フルダラビン	
肝臓癌**	ドキシソルビシン フルオロウラシル	肝動脈内フロクスウリジン またはクラブラチン (claplatin)	
小細胞肺癌 (燕麦細胞)	シスプラチン + エトポシド (PE) シクロホスファミド + ドキシソルビシン + ビンクリスチン (CAV) PEとCAVを交互 シクロホスファミド + エトポシド + シスプラチン (CEP) ドキシソルビシン + シクロホスファミド + エトポシド (ACE)	メスナと併用したイホスファミド + カルボプラチン + エトポシド (ICE) 毎日経口エトポシド エトポシド + メスナと併用した イホスファミド + クラブラチン (VIP) パクリタキセル	20
肺癌 (非小細胞)**	シスプラチン + エトポシド シスプラチン + ビンブラスチン $\pm$ マイトマイシン シスプラチン + ビンブラスチン	シスプラチン + フルオロウラシル + ロイコボリン カルボプラチン + パクリタキセル	
リンパ腫			30
ホジキンリンパ腫 ¹¹	ドキシソルビシン + プレオマイシン + ビンブラスチン + ダカルバジン (ABVD) ABVDとMOPPを交互 メクロレタミン + ビンクリスチン + プロカルバジン ($\pm$ プレドニゾン) + ドキシソルビシン + プレオマイシン + ビンブラスチン (MOP[P]-ABV)	メクロレタミン + ビンクリスチン + プロカルバジン + プレドニゾン (MOPP) クロラムブシル + ビンブラスチン + プロカルバジン + プレドニゾン $\pm$ カルムスチン エトポシド + ビンブラスチン + ドキシソルビシン 骨髄移植 ³	

⁹ 同種でHLAが同一のきょうだい骨髄移植は、慢性期CMLの患者の40%~70%、移行期CMLの患者の18%~28%、および急性転化の患者の15%未満を治癒することができる。骨髄移植後の無病生存率は、年齢50歳超、診断からの罹患期間3年超、および一抗原ミスマッチのドナー髄またはマッチした非血縁者ドナー髄の使用により負の影響を受けた。細胞遺伝学的著効を達成する慢性期CMLの患者ではインターフェロンもまた治癒可能であり得る (約10%)。これは、新たに慢性期CMLと診断された80歳超の患者および同種骨髄移植の候補ではない全ての患者のための、選択処置である。化学療法単独は対症的である。

¹⁰ これらの組み合わせのいずれかを用いて第2の慢性期に達する場合、同種骨髄移植を考慮すべきである。第2の慢性期での骨髄移植は、CMLの患者の30%~35%にとって治癒可能であり得る。

¹¹限局期ホジキン病(1および2期)は、放射線療法によって治癒可能である。播種性疾患(3bおよび4期)は化学療法を必要とする。中期のいくつかおよび選択された臨床状態には、この両方が有益であり得る。

癌	選択薬	いくつかの代替薬	
非ホジキンリンパ腫			
バーキットリンパ腫	シクロホスファミド + ビンクリスチン + メトトレキサート シクロホスファミド + 高用量シタラビン ± ロイコボリンと併用したメトトレキサート 髄腔内メトトレキサートまたはシタラビン	メスナと併用したイホスファミド シクロホスファミド + ドキシソルピシン + ビンクリスチン + プレドニゾン (CHOP)	10
びまん性大細胞型リンパ腫	シクロホスファミド + ドキシソルピシン + ビンクリスチン + プレドニゾン (CHOP)	デキサメタゾン ときにプレドニゾンで代用 メトトレキサート、 エトポシド、シタラビン、 ブレオマイシン、 プロカルバジン、イホスファミド およびミトキサントロンを含むうる 他の併用療法 骨髄移植 ³	
濾胞性リンパ腫	シクロホスファミドまたはクロラムブシル	同じ ± ビンクリスチンおよび プレドニゾン、± エトポシド インターフェロン α 、 クラドリビン、フルダラビン 骨髄移植 ³ シクロホスファミド + ドキシソルピシン + ビンクリスチン + プレドニゾン (CHOP)	20
黒色腫**	インターフェロン α ダカルバジン	カルムスチン、ロムスチン、 シスプラチン ダカルバジン + クラプレチン (clapletin) + カルムスチン + タモキシフェン アルデスロイキン	
菌状息肉腫*	PUVA (ソラレン + 紫外線A) メクロレタミン (局所) インターフェロン α 電子線放射線療法 メトトレキサート	イソトレチノイン、 局所カルムスチン、 ペントシスチン (pentosistin)、 フルダラビン、クラドリビン、 フォトフェレーシス (体外光化学療法)、 非ホジキンリンパ腫と同様の化学療法	30
骨髄腫*	メルファラン (またはシクロホスファミド) + プレドニゾン メルファラン + カルムスチン + シクロホスファミド + プレドニゾン + ビンクリスチン デキサメタゾン + ドキシソルピシン + ビンクリスチン (VAD) ビンクリスチン + カルムスチン + ドキシソルピシン + プレドニゾン (VBAP)	インターフェロン α 骨髄移植 ³ 高用量デキサメタゾン	40
神経芽腫*	ドキシソルピシン + シクロホスファミド + シスプラチン + テニポシドまたはエトポシド ドキシソルピシン + シクロホスファミド クラプラチン + シクロホスファミド	カルボプラチン、エトポシド 骨髄移植 ³	

癌	選択薬	いくつかの代替薬
骨原性肉腫 ⁵	ドキシソルピシン+シスプラチン±エトポシド±イホスファミド	メスナと併用したイホスファミド、エトポシド、カルボプラチン、ロイコボリンと併用した高用量メトトレキサート シクロホスファミド+エトポシド
卵巣癌	シスプラチン(またはカルボプラチン)+パクリタキセル シスプラチン(またはカルボプラチン)+シクロホスファミド(CP)±ドキシソルピシン(CAP)	メスナと併用したイホスファミド、パクリタキセル、タモキシフェン、メルファラン、アルトレタミン
膵臓癌**	フルオロウラシル±ロイコボリン	
前立腺癌	ロイプロリド+フルタミド	エストラムスチン+ビンブラスチン、アミドグルテチミド+ヒドロコルチゾン、エストラムスチン+エトポシド、ジェチルスチルベストロール、ニルタミド
腎癌**	アルデスロイキン インターフェロンα	ビンブラスチン、フロクスウリジン
網膜芽腫 ^{5*}	ドキシソルピシン+シクロホスファミド+シスプラチン+エトポシド+ビンクリスチン	カルボプラチン、エトポシド、メスナと併用したイホスファミド
肉腫、軟組織、成人*	ドキシソルピシン+ダカルバジン+シクロホスファミド+メスナと併用したイホスファミド	マイトマイシン(mitomycin)+ドキシソルピシン+シスプラチン ビンクリスチン、エトポシド
精巣癌	シスプラチン+エトポシド+プレオマイシン(PEB)	ビンブラスチン(またはエトポシド)+メスナと併用したイホスファミド+シスプラチン(VIP) 骨髄移植 ³
ウィルムス腫瘍 ⁵	ダクチノマイシン+ビンクリスチン+ドキシソルピシン+シクロホスファミド	メスナと併用したイホスファミド、エトポシド、カルボプラチン

+米国では研究用途にのみ使用できる。

【0174】

b. 心血管薬

「心血管薬」は、本明細書において、心臓および/または血管の疾患の治療または予防に適用することのできる任意の治療剤を表すよう定義される。

【0175】

ある態様では、心血管薬は、一つまたは複数の血液脂質および/またはリポタンパク質の濃度を下げる、本明細書において「抗高リポタンパク血症剤」として知られている薬剤であり、この薬剤は、アテローム性動脈硬化の処置および血管組織の肥厚または遮断に適用することができる。例には、アリールオキシアルカン酸/フィブリン酸(fibric acid)誘導体、樹脂酸/胆汁酸捕捉剤、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、ニコチン酸誘導体、甲状腺ホルモンまたは甲状腺ホルモン類似体、種々の薬剤またはその組み合わせが挙げられる。アリールオキシアルカン酸/フィブリン酸誘導体の非限定的な例には、ベクロブラート、エンザフィブラート(enazafibrate)、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート(アトロミド(atromide)-S)、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロッジル(ロピッド)、ニコフィブラート(nicofibrate)、ピリフィブラート(pirifibrate)、ロニフィブラート、シンフィブラートおよびテオフィブラート(theofibrate)が挙げられる。樹脂/胆汁酸捕捉剤の非限定的な例には、コレステラミン(コリバー(cholybar)、クエストラン)、コレステポール(コレステド(colestid))およびポリデキシド(polidexide)が挙げられる。HMG CoAレダクターゼ阻害剤の非限定的な例には、ロバスタチン(メバコール)、プラバスタチン(プラバコール)またはシンバスタチン(ゾコール)が挙げられる。ニコチン酸誘導体の非限定的な例には、ニコ

10

20

30

40

50

チネート、アシピモックス、ニセリトロール、ニコクロネート(nicoclonate)、ニコモールおよびオキシニアク酸が挙げられる。甲状腺ホルモンおよびその類似体の非限定的な例には、エトロキセート(etoroxate)、チオプロブ酸およびチロキシンが挙げられる。種々の抗高リポタンパク血症剤の非限定的な例には、アシフラン(acifran)、アザコステロール、ベンフルオレックス、 β -ベンザルブチラミド、カルニチン、コンドロイチン硫酸、クロメストロン(clomestron)、デタクストラン(detaxtran)、デキストラン硫酸ナトリウム、5,8,11,14,17-エイコサペンタエン酸、エリタデニン、フラザボール、メグルトール、メリナミド、ミタトリエンジオール(mytatrienediol)、オルニチン、 γ -オリザノール、パンテチン、テトラ酢酸ペンタエリスリトール、 α -フェニルブチラミド、ピロザジル(pirozadil)、プロブコール(ロレルコ)、 β -シトステロール、スルトシル酸ピペラジン塩、チアデノール、トリパラノールおよびキセンブシン(xenbucin)が挙げられる。

10

【0176】

抗動脈硬化剤の非限定的な例には、ピリジノールカルバメートが挙げられる。

【0177】

ある態様では、心血管薬は、凝血の除去または予防を助ける薬剤である。抗血栓剤および/または線維素溶解剤の非限定的な例には、抗凝固剤、抗凝固拮抗薬、抗血小板剤、血栓溶解剤、血栓溶解剤拮抗薬またはその組み合わせが挙げられる。抗血栓剤の例には、アスピリンおよびワルファリン(クマジン)が挙げられる。抗凝固剤の例には、アセノクマロール、アンクロッド、アニシンジオン、ブロムインジオン、クロリンジオン、クメタロール(coumetarol)、シクロクマロール、デキストラン硫酸ナトリウム、ジクマロール、ジフェナジオン、ビスクマセタートエチル、エチリデンジクマロール、フルインジオン、ヘパリン、ヒルジン、リアポレートナトリウム(lyapolate sodium)、オキサジジオン、ペントサン多硫酸エステル、フェニンジオン、フェンプロクモン、ホスピチン、ピコタミド、チオクロマロールおよびワルファリンが挙げられる。抗血小板剤の非限定的な例には、アスピリン、デキストラン、ジピリダモール(ペルサンチン)、ヘパリン、スルフィンピラゾン(アンツーラン)およびチクロピジン(チクリド)が挙げられる。血栓溶解剤の非限定的な例には、組織プラスミノゲンアクチベーター(アクチバーゼ)、プラスミン、プロウロキナーゼ、ウロキナーゼ(アボキナーゼ)、ストレプトキナーゼ(ストレプターゼ(streptase))、アニストレプラーゼ/APSAC(エミナーゼ(eminase))が挙げられる。

20

【0178】

いくつかの態様では、心血管薬は血液凝固剤である。血液凝固促進剤の非限定的な例には、血栓溶解剤拮抗薬および抗凝固拮抗薬が挙げられる。抗凝固拮抗薬の非限定的な例には、プロタミンおよびビタミンK1が挙げられる。

30

【0179】

血栓溶解剤拮抗薬の非限定的な例には、アミノカプロン酸(アミカル(amicar))およびトラネキサム酸(アムスタット(amstat))が挙げられる。抗血栓薬の非限定的な例には、アナグレリド、アルガトロバン、シロスタゾール、ダルトロバン(daltroban)、デフィプロチド、エノキサパリン、フラキシパリン(fraxiparine)、インドブフェン、ラモパラン(lamoparan)、オザグレレル(ozagrel)、ピコタミド、プラフィブリド(plafibride)、テデルパリン(tedelparin)、チクロピジンおよびトリフルサルが挙げられる。

40

【0180】

心血管薬は、抗不整脈剤であってもよい。抗不整脈剤の非限定的な例には、クラスI抗不整脈剤(ナトリウムチャンネル遮断薬)、クラスII抗不整脈剤(β アドレナリン遮断薬)、クラスII抗不整脈剤(再分極遅延薬(repolarization prolonging drug))、クラスIV抗不整脈剤(カルシウムチャンネル遮断薬)および種々の抗不整脈剤が挙げられる。ナトリウムチャンネル遮断薬の非限定的な例には、クラスIA、クラスIBおよびクラスIC抗不整脈剤が挙げられる。クラスIA抗不整脈剤の非限定的な例には、ジソピラミド(ノルベース)、プロカインアミド(プロネスチル)およびキニジン(キニデックス(quinidex))が挙げられる。クラスIB抗不整脈剤の非限定的な例には、リドカイン(キシロカイン)、トカイニド(トノカード(tonocard))およびメキシレチン(メキシチール)が挙げられる。クラスIC抗不整脈剤の非限

50

定的な例には、エンカイニド(エンカイド(enkaid))およびフレカイニド(タンボコール)が挙げられる。別に β アドレナリン遮断薬、 β アドレナリン拮抗薬またはクラスII抗不整脈剤として知られている β 遮断薬の非限定的な例には、アセブトロール(セクトラール)、アルプレノロール、アモスラロール、アロチノロール、アテノロール、ベフノロール、ベタキシソロール、ベバントロール、ビスプロロール、ボピンドロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフラロール、ブニトロロール、ブプラノロール、塩酸ブチドリン(butidrine)、ブトフィロロール、カラゾロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール、クロラノロール、ジレバロール、エパノロール、エスモロール(ブレビブロック)、インデノロール、ラベタロール、レボブノロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、モプロロール(moprolol)、ナドロール、ナドキシソール(nadoxolol)、ニフェナロール、ニブラジロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プラクトロール、プロネタロール、プロパノロール(propanolol)(インデラル)、ソタロール(ベタペース(betapace))、スルフィナロール、タリノロール、テルタトロール、チモロール、トリプロロールおよびキシビノロール(xibinolol)が挙げられる。ある局面では、 β 遮断薬はアリールオキシプロパノールアミン誘導体を含む。アリールオキシプロパノールアミン誘導体の非限定的な例には、アセブトロール、アルプレノロール、アロチノロール、アテノロール、ベタキシソロール、ベバントロール、ビスプロロール、ボピンドロール、ブニトロロール、ブトフィロロール、カラゾロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール、エパノロール、インデノロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、モプロロール、ナドロール、ニブラジロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロパノロール、タリノロール、テルタトロール、チモロールおよびトリプロロールが挙げられる。クラスIII抗不整脈剤としても知られている、再分極を遅延させる薬剤の非限定的な例には、アミオダロン(コルダロン)およびソタロール(ベタペース)が挙げられる。別にクラスIV抗不整脈剤としても知られているカルシウムチャンネル遮断薬の非限定的な例には、アリールアルキルアミン(例えば、ベプリジル、ジルチアゼム、フェンジリン、ガロパミル、プレニルアミン、テロジリン、ベラパミル)、ジヒドロピリジン誘導体(フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン)、ピペラジン誘導体(例えば、シンナリジン、フルナリジン、リドフラジン)またはベンシクラン、エタフェノン、マグネシウム、ミベフラジルまたはペルヘキシリンのような種々のカルシウムチャンネル遮断薬が挙げられる。ある態様では、カルシウムチャンネル遮断薬は、長時間作用型ジヒドロピリジン(ニフェジピン型)カルシウム拮抗薬を含む。種々の抗不整脈剤の非限定的な例には、アデノシン(アデノカルド(adenocard))、ジゴキシン(ラノキシン)、アセカイニド、アジマリン、アモプロキサシ、アプリンジン、ブレチリウムトシレート、ブナフチン、ブトベンジン、カポベン酸、シフェンリン、ジソピラミド、ヒドロキニジン、インデカイニド、臭化イプラトロピウム、リドカイン、ロラジミン、ロルカイニド、メオベンチン(meobentine)、モリシジン、ピルメノール、プラジュマリン、プロパフェノン、ピリノリン(pyrinoline)、キニジンポリガラクツロン酸、硫酸キニジンおよびビキジルが挙げられる。

【0181】

心血管薬の他の例には、降圧剤が挙げられる。降圧剤の非限定的な例には、交感神経遮断薬、 α/β 遮断薬、 α 遮断薬、抗アンジオテンシンII剤、 β 遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、血管拡張薬および種々の降圧剤が挙げられる。 α アドレナリン遮断薬または α アドレナリン拮抗薬としても知られている α 遮断薬の非限定的な例には、アモスラロール、アロチノロール、ダピブラゾール、ドキサゾシン、メシル酸エルゴロイド、フェンスピリド、インドラミン、ラベタロール、ニセルゴリン、プラゾシン、テラゾシン、トラゾリン、トリマゾシンおよびヨヒンビンが挙げられる。ある態様では、 α 遮断薬は、キナゾリン誘導体を含み得る。キナゾリン誘導体の非限定的な例には、アルフゾシン、ブナゾシン、ドキサゾシン、プラゾシン、テラゾシンおよびトリマゾシンが挙げられる。ある態様では、降圧剤は、 α アドレナリン拮抗薬と β アドレナリン拮抗薬の両方である。 α/β 遮断

薬の非限定的な例は、ラベタロール(ノルモダイン (normodyne)、トランデート)を含む。抗アンジオテンシンII剤の非限定的な例には、アンジオテンシン変換酵素阻害剤およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACE阻害剤)の非限定的な例には、アラセプリル、エナラプリル(バソテック)、カプトプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリラート、フォシノプリル、リシノプリル、モベルトプリル(moveltopril)、ペリンドプリル、キナプリルおよびラミプリルが挙げられる。アンジオテンシンII受容体拮抗薬、ANG受容体遮断薬またはANG-II 1型受容体遮断薬(ARBs)としても知られているアンジオテンシンII受容体遮断薬の非限定的な例には、アンジオカンデサルタン(angiocandesartan)、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタンおよびバルサルタンが挙げられる。交感神経遮断薬の非限定的な例には、中枢作用性交感神経遮断薬または末梢作用性交感神経遮断薬が挙げられる。中枢神経系(CNS)交感神経遮断薬としても知られている中枢作用性交感神経遮断薬の非限定的な例には、クロニジン(カタプレス)、グアナベンズ(ウィテンシン (wytensin))、グアンファシン(テネックス (tene x))およびメチルドパ(アルドメット)が挙げられる。末梢作用性交感神経遮断薬の非限定的な例には、神経節遮断剤、アドレナリン作動性ニューロン遮断剤、 β アドレナリン遮断剤または $\alpha 1$ アドレナリン遮断剤が挙げられる。神経節遮断剤の非限定的な例には、メカミラミン(インバーシン (inversine))およびトリメタファン(アルフォナード)が挙げられる。アドレナリン作動性ニューロン遮断剤の非限定的な例には、グアナネチジン(イスメリン)およびレセルピン(セルパシル)が挙げられる。 β アドレナリン遮断薬の非限定的な例には、アセニトロール(acenitolol)(セクトラル)、アテノロール(テノーミン)、ベタキシロール(ケルロン)、カルテオロール(カルテオロール (cartrol))、ラベタロール(ノルモダイン (normodyne)、トランデート)、メトプロロール(ロプレソール)、ナダノール(nadanol)(コルガード (corgard))、ペンブトロール(レバトール (levatol))、ピンドロール(ビスケン (visken))、プロプラノロール(インデラル)およびチモロール(プロカルドレン (blocadren))が挙げられる。 $\alpha 1$ アドレナリン遮断薬の非限定的な例には、プラゾシン(ミニプレス)、ドキサゾシン(カルドラ (cardura))およびテラゾシン(ヒトリン)が挙げられる。ある態様では、心血管治療剤は、血管拡張薬(例えば、脳血管拡張薬、冠血管拡張薬または末梢血管拡張薬)を含み得る。ある好ましい態様では、血管拡張薬は、冠血管拡張薬を含む。冠血管拡張薬の非限定的な例には、アモトリフェン(amotriphene)、ベンダゾール、ベンフロジルヘミスクリネート、ベンズヨーダロン、クロラシジン(chloracizine)、クロモナール、クロベンフロール、クロニトレート(clonitrate)、ジラゼプ、ジピリダモール、ドロプレニラミン(droprenilamine)、エフロキサート、四硝酸エリスリチル、エタフェノン、フェンジリン、フロレジル(floredil)、ガングレフェン(gangl efene)、ヘレストロールビス(β -ジエチルアミノエチルエーテル)(herestrol bis(β -diethylaminoethyl ether)、ヘキソベンジン、イトラミントシレート、ケリン、リドフラニン(lidoflanine)、六硝酸マンニトール、メジバジン(medibazine)、ニコルグリセリン(nicorglycerin)、四硝酸ペンタエリスリトール、ペントリニトロール(pentritrol)、ペルヘキシリン、ピメフィリン(pimefylline)、トラピジル、トリクロミル(tricromyl)、トリメタジジン、リン酸トロールニトラートおよびビスナジンが挙げられる。ある局面では、血管拡張薬は、長期治療用血管拡張薬または高血圧緊急症用血管拡張薬を含み得る。長期治療用血管拡張薬の非限定的な例には、ヒドララジン(アプレソリン)およびミノキシジル(ロニテン)が挙げられる。高血圧緊急症用血管拡張薬の非限定的な例には、ニトロプルシド(ニプリド (nipride))、ジアゾキシド(ハイパースタット (hyperstat) IV)、ヒドララジン(アプレソリン)、ミノキシジル(ロニテン)およびベラパミルが挙げられる。

【0182】

種々の降圧剤の非限定的な例には、アジマリン、 γ -アミノ酪酸、ブフェニオド(bufeni ode)、シクレタニン、シクロシドミン(ciclosidomine)、タンニン酸クリプテナミン、フェノルドパム、フロセキナン、ケタンセリン、メブタメート、メカミラミン、メチルドパ、メチル 4-ピリジルケトン チオセミカルバゾン、ムゾリミン、パーズリン、ペンピジン、ピナシジル、ピペロキサン、プリマペロン(primaperone)、プロトベラトリン、ラウバ

シン、レスシメトール、リルメニジン(rilmenidene)、サララシン、ニトロプルシドナトリウム、チクリナフェン、カンシル酸トリメタファン、チロシナーゼおよびウラピジルが挙げられる。

【0183】

ある局面では、降圧剤は、アリールエタノールアミン誘導体、ベンゾチアジアジン誘導体、N-カルボキシアルキル(ペプチド/ラクタム)誘導体、ジヒドロピリジン誘導体、グアニジン誘導体、ヒドラジン/フタラジン、イミダゾール誘導体、4級アンモニウム化合物、レセルピン誘導体またはスルホンアミド誘導体を含み得る。アリールエタノールアミン誘導体の非限定的な例には、アモスラロール、ブフラロール、ジレバロール、ラベタロール、プロネタロール、ソタロールおよびスルフィナロールが挙げられる。ベンゾチアジアジン誘導体の非限定的な例には、アルチアジド、ベンドロフルメチアジド、ベンズチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ブチアジド、クロロチアジド、クロルサリドン、シクロペンチアジド、シクロチアジド、ジアゾキシド、エピチアジド、エチアジド、フェンキゾン、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、メチ克蘭、メトラゾン、パラフルチジド(paraflutizide)、ポリチアジド、テトラクロルメチアジドおよびトリクロルメチアジドが挙げられる。N-カルボキシアルキル(ペプチド/ラクタム)誘導体の非限定的な例には、アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラート、フォシノプリル、リシノプリル、モベルチプリル、ペリンドプリルが挙げられる。ジヒドロピリジン誘導体の非限定的な例には、アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニソルジピンおよびニトレンジピンが挙げられる。グアニジン誘導体の非限定的な例には、バタニジン、デブリソキン、グアナベンズ、グアナクリン、グアナドレル、グアナゾジン、グアナネチジン、グアンファシン、グアノクロール、グアノキサベンズおよびグアノキサンが挙げられる。ヒドラジン/フタラジンの非限定的な例には、ブドララジン、カドララジン、ジヒドララジン、エンドララジン、ヒドラカルバジン(hydracarbazine)、ヒドララジン、フェニブラジン、ピルドララジン(pildralazine)およびトドララジンが挙げられる。イミダゾール誘導体の非限定的な例には、クロニジン、ロフェキシジン、フェントラミン、チアメニジンおよびトロニジンが挙げられる。4級アンモニウム化合物の非限定的な例には、臭化アザメトニウム、塩化クロリソنداミン、ヘキサメトニウム、ペンタシニウム(pentacynium)ビス(メチル硫酸)、臭化ペンタメトニウム、酒石酸ペントリニウム、塩化フェナクトロピニウム(phenactropinium chloride)およびトリメチジニウムメトスルフェート(trimethidinium methosulfate)が挙げられる。レセルピン誘導体の非限定的な例には、ビエタセルピン、デセルピジン、レシナミン、レセルピンおよびシロシンゴピンが挙げられる。スルホンアミド誘導体の非限定的な例には、アンブシド(ambuside)、クロパミド、フロセミド、インダパミド、キネタゾン、トリパミドおよびキシパミドが挙げられる。

【0184】

心血管薬の他の例には昇圧剤が挙げられる。昇圧剤は、一般に、ショックの際に血圧を上げるために使用され、ショックは、外科手順の際に起こるおそれがある。抗低血圧剤としても知られている昇圧剤の非限定的な例には、メチル硫酸アメジニウム、アンジオテンシンII剤、ジメトフリン、ドーパミン、エチフェルミン、エチレフリン、ゲペフリン、メタラミノール、ミドドリン、ノルエピネフリン、フォレドリンおよびシネフリンが挙げられる。

【0185】

心血管薬の他の例には、うっ血性心不全の治療または予防に適用することができる薬剤が挙げられる。うっ血性心不全の処置のための薬剤の非限定的な例には、抗アンジオテンシンII剤、後負荷-前負荷軽減処置、利尿剤および変力剤が挙げられる。後負荷-前負荷軽減剤の例には、ヒドララジン(アプレゾリン)および二硝酸イソソルビド(イソルディル(isordil)、ソルビトレート)が挙げられる。利尿剤の非限定的な例には、チアジドまたはベンゾチアジアジン誘導体(例えば、アルチアジド、ベンドロフルメチアジド、ベンズチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ブチアジド、クロロチアジド、クロロチアジド

、クロルサリドン、シクロペンチアジド、エピチアジド、エチアジド、エチアジド、フェンキゾン、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、メチクラン、メトラゾン、パラフルチジド(paraflutizide)、ポリチアジド、テトラクロルメチアジド、トリクロルメチアジド)、有機水銀化合物(例えば、クロルメロドリン、メラルリド、メルカンファミド(mercamphamide)、メルカプトメリンナトリウム、メルクマリル酸(mercumallylic acid)、マーキュマチリンナトリウム(mercumatilin dodium)、塩化第一水銀、マーサリル)、プテリジン(例えば、フルテレン、トリウムテレン)、プリン(例えば、アセフィリン、7-モルホリノメチルテオフィリン、パモブロム(pamobrom)、プロテオブロミン、テオブロミン)、アルドステロン拮抗薬(例えば、カンレノン、オレアンドリン、スピロノラクトン)を含むステロイド、スルホンアミド誘導体(例えば、アセタゾラミド、アンブシド(ambuside)、アゾセミド、ブメタニド、ブタゾールアミド、クロラミノフェナミド、クロフェナミド、クロパミド、クロレキソロン、ジフェニルメタン-4,4'-ジスルホンアミド、ジスルファミド、エトクスゾラミド、フロセミド、インダパミド、メフルシド、メタゾラミド、ピレタニド、キネタゾン、トラセミド、トリパミド、キシパミド)、ウラシル(例えば、アミノメトラジン、アミソメトラジン)、カリウム保持性拮抗薬(例えば、アミロライド、トリウムテレン)またはアミノジン(aminozine)、アルブチン、クロラザニル、エタクリン酸、エトゾリン、ヒドラカルバジン、イソソルビド、マンニトール、メトカルコン(metochalcone)、ムゾリミン、ペルヘキシリン、チクリナフェンおよび尿素のような種々の利尿剤が挙げられる。強心薬としても知られている正の変力剤の非限定的な例には、アセフィリン、アセチルジギトキシン、2-アミノ-4-ピコリン、アムリノン、ペンフロジルヘミスクシネート、ブクラデシン、セルベロシン(cerberosine)、カンフォタミド、コンバラトキシン、シマリン、デノパミン、デスラノシド、ジギタリン、ジギタリス、ジギトキシン、ジゴキシン、ドブタミン、ドーパミン、ドベキサミン、エノキシモン、エリスロフレイン(erythrophleine)、フェナルコミン(fenalcomine)、ギタリン、ギトキシン、グリコシアミン、ヘプタミノール、ヒドラスチニン、イボパミン、ラナトシド、メタミバム(metamivam)、ミルリノン、ネリフォリン(nerifolin)、オレアンドリン、ウアバイン、オキシフェドリン、プレナルテロール、プロシラリジン、レシブホゲニン、シラレン、シラレニン、ストロファンチン、スルマゾール、テオブロミンおよびキサモテロールが挙げられる。特定の局面では、変力剤は、強心配糖体、βアドレナリン作動薬またはホスホジエステラーゼ阻害剤である。強心配糖体の非限定的な例には、ジゴキシン(ラノキシ 30
ン)およびジギトキシン(クリストジギン (crystodigin))が挙げられる。βアドレナリン作動薬の非限定的な例には、アルブテロール、バンブテロール、ビトルテロール、カルブテロール、クレンブテロール、クロルプレナリン、デノパミン、ジオキセテドリン(dioxe thedrine)、ドブタミン(ドブトレックス)、ドーパミン(イントロピン (intropin))、ドベキサミン、エフェドリン、エタフェドリン、エチルノルエピネフリン、フェノテロール、フォルモテロール、ヘキソブレナリン、イボパミン、イソエタリン、イソプロテレノール、マブテロール、メタプロテレノール、メトキシフェナミン、オキシフェドリン、ピルブテロール、プロカテロール、プロトキロール、レプロテロール、リミテロール、リトドリン、ソテレノール、テルブタリン、トレトキノール、ツロブテロールおよびキサモテロールが挙げられる。ホスホジエステラーゼ阻害剤の非限定的な例には、アムリノン(イノ 40
コール (inocor))が挙げられる。抗狭心症剤は、有機硝酸エステル、カルシウムチャネル遮断薬、β遮断薬およびその組み合わせを含み得る。ニトロ血管拡張剤としても知られている有機硝酸エステルの非限定的な例には、ニトログリセリン(ニトロビッド (nitro-bid)、ニトロスタット)、二硝酸イソソルビド(イソルディル、ソルビトレート)および硝酸アミル(アスピロール (aspirol)、ボポルール (vaporole))が挙げられる。

【0186】

2. 疾患細胞周期を標的にする化合物

疾患細胞周期を標的にする化合物は、増殖中の細胞で上方制御される薬剤を標的にする化合物を表す。この目的に使用される化合物は、腫瘍細胞のDNA含量などの、細胞における種々のパラメーターを測定するために使用することができる。

【0187】

これらの薬剤の多くは、ヌクレオシド類似体である。例えば、ピリミジンヌクレオシド(例えば、2'-フルオロ-2'-デオキシ-5-ヨード-1-β-D-アラビノフラノシルウラシル[FIAU]、2'-フルオロ-2'-デオキシ-5-ヨード-1-β-D-リボフラノシルウラシル[FIRU]、2'-フルオロ-2'-5-メチル-1-β-D-アラビノフラノシルウラシル[FMAU]、2'-フルオロ-2'-デオキシ-5-ヨードビニル-1-β-D-リボフラノシルウラシル[IVFRU])およびアシクログアノシン：9-[(2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ)メチル]グアニン(GCV)および9-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)ブチル]グアニン(PCV) (Tjuvajev et al., 2002; Gambhir et al., 1998; Gambhir et al., 1999)および他の¹⁸F標識されたアシクログアノシン類似体、例えば8-フルオロ-9-[(2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ)メチル]グアニン(FGCV) (Gambhir et al., 1999; Namavari et al., 2000)、8-フルオロ-9-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)ブチル]グアニン(FPCV) (Gambhir et al., 2000; Iyer et al., 2001)、9-[3-フルオロ-1-ヒドロキシ-2-プロポキシメチル]グアニン(FHPG) (Alauddin et al., 1996; Alauddin et al., 1999)、および9-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)ブチル]グアニン(FHBG) (Alauddin and Conti, 1998; Yaghoubi et al., 2001)は、野生型および突然変異(Gambhir et al., 2000) HSV1-tkの発現を画像化するためのレポーター基質として開発された。当業者であれば、疾患細胞周期の標的化に使用されるこれらおよび他の薬剤を熟知しているであろう。

10

【0188】

3. 血管形成を標的にするリガンド

20

「血管形成を標的にするリガンド」とは、組織の新血管新生または血管再生に対して結合し得る薬剤を意味する。例えば、腫瘍細胞の新血管新生、または心筋組織の血管再生である。この目的で使用される薬剤は、腫瘍血管床の大きさの測定、および腫瘍体積の測定を含む各種測定を行う上での使用について当業者に公知である。これらの薬剤のいくつかは血管壁に結合する。この目的での使用に用いることが可能である薬剤を当業者は熟知していると考えられる。

【0189】

本出願を通じて、「血管形成を標的にする」とは、新生血管組織に結合する薬剤の使用を意味する。この目的で使用される薬剤のいくつかの例は、腫瘍血管床の大きさの測定、および腫瘍体積の測定を含む各種の腫瘍測定を行う上での使用について当業者に公知である。これらの薬剤のいくつかは血管壁に結合する。この目的での使用に用いることが可能である薬剤を当業者は熟知していると考えられる。腫瘍血管形成を標的にするリガンドとは、上記で定義した腫瘍血管形成の標的化の目的で使用されるリガンドのことである。血管形成を標的にするリガンドの例は、COX-2阻害剤、抗EGF受容体リガンド、ハーセプチン、アンジオスタチン、C225、およびサリドマイドを含む。COX-2阻害剤は、例えばセレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、およびこれらの薬剤の類似体を含む。

30

【0190】

4. 腫瘍アポトーシスを標的にするリガンド

「腫瘍アポトーシスを標的にする」とは、アポトーシスを経ているか、またはアポトーシスを経る危険性のある細胞に結合する薬剤の使用を意味する。これらの薬剤は、腫瘍組織および心臓組織などの細胞の集団におけるアポトーシス、またはプログラム細胞死の程度または危険性の指標を与えるために一般に使用される。この目的で使用される薬剤を当業者は熟知していると考えられる。「腫瘍アポトーシスを標的にするリガンド」とは、本段落で定義した「腫瘍アポトーシスを標的にする」ことが可能なリガンドのことである。本発明のターゲティングリガンドは、TRAIL (TNF関連アポトーシス誘発性リガンド) モノクローナル抗体を含み得る。TRAILは、各種の形質転換細胞系におけるアポトーシスを速やかに誘発する腫瘍壊死因子リガンドファミリーのメンバーである。本発明のターゲティングリガンドは、カスパーゼ-3の基質、例えば4アミノ酸配列のアスパラギン酸-グルタミン酸-バリニン-アスパラギン酸を含むペプチドまたはキレート剤、カスパーゼ-3基質(例えばアミノ酸配列のアスパラギン酸-グルタミン酸-バリニン-アスパラギン酸を含む

40

50

ペプチドまたはキレート剤)、およびBclファミリーの任意のメンバーを含んでいてもよい。Bclファミリーのメンバーの例は、例えばBax、Bcl-xL、Bid、Bad、Bak、およびBcl-2を含む。Bclファミリーおよびそれらの各基質を当業者は熟知していると考えられる。

【0191】

アポトーシス抑制剤は、それらの細胞保護機能を抑制し、腫瘍細胞に対するアポトーシス感受性を回復させるという考えに基づく創薬標的である(Reed, 2003)。

【0192】

5. 疾患受容体を標的にするリガンド

「疾患受容体の標的化」では、ある種の薬剤が、癌、神経疾患、および循環器疾患などの疾患状態で過剰発現する、ある種の細胞受容体に結合するそれらの能力のために使用される。標的となるそのような受容体の例は、エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体、下垂体受容体、トランスフェリン受容体、およびプロゲステロン受容体を含む。疾患受容体の標的化に適用可能な薬剤の例は、アンドロゲン、エストロゲン、ソマトスタチン、プロゲステロン、トランスフェリン、黄体形成ホルモン、および黄体形成ホルモン抗体を含む。

【0193】

ペントレオチド、オクトレオチド、トランスフェリン、および下垂体ペプチドなどの放射標識されたりガンドは、そのいくつかがある種の細胞上で過剰発現する細胞受容体に結合する。これらのリガンドは、免疫原性がなく、血漿から速やかに除去されるため、受容体イメージングは、抗体イメージングに比べて有望であると考えられる。

【0194】

疾患受容体の別の例として、葉酸受容体が本明細書に含まれる。葉酸受容体(FR)は、多くの腫瘍細胞(neoplastic cell)の種類(例えば肺腺癌、乳腺癌、卵巣腺癌、子宮頸部腺癌、結腸直腸腺癌、上咽頭腺癌、腎腺癌、悪性黒色腫、および上衣腫)上で過剰露出される(overexposed)が、数種の正常な分化組織(例えば脈絡叢、胎盤、甲状腺、および腎臓)でのみ主に発現する(Weitman et al., 1992a; Campbell et al., 1991; Weitman et al., 1992b; Holm et al., 1994; Ross et al., 1994; Franklin et al., 1994; Weitman et al., 1994)。葉酸受容体を過剰発現させる細胞中に葉酸結合型のタンパク質毒素、薬物/アンチセンスオリゴヌクレオチド、およびリポソームを送達するために、FRsは使用されている(Ginobbi et al., 1997; Leamon and Low, 1991; Leamon and Low, 1992; Leamon et al., 1993; Lee and Low, 1994)。さらに、抗T細胞受容体抗体に連結している抗FR抗体を含む二重特異性抗体が、FR陽性腫瘍細胞をT細胞の標的にするために使用されており、現在は卵巣癌について治験中である(Canevari et al., 1993; Bolhuis et al., 1992; Patrick et al., 1997; Coney et al., 1994; Kranz et al., 1995)。

【0195】

葉酸受容体を標的にするリガンドの例は、葉酸(folic acid)、および葉酸の類似体を含む。葉酸受容体を標的にする好ましいリガンドは、葉酸、メトトレキサート、およびトムデックスを含む。葉酸、ならびにメトトレキサートなどの葉酸代謝拮抗剤が、古典的な還元型葉酸担体系に加えて、高親和性の葉酸受容体(グリコシルホスファチジルイノシール連結膜葉酸結合タンパク質)を介して細胞に入り込む(Westerhof et al., 1991; Orr et al., 1995; Hsueh and Dolnick, 1993)。

【0196】

6. 心虚血マーカー

いくつかの態様では、ターゲティングリガンドは心虚血マーカーである。心虚血マーカーとは、虚血性心臓組織に対して比較的選択的なリガンドのことである。心虚血マーカーの非限定的な例は、インターロイキン-6、腫瘍壊死因子 α 、マトリックスメタロプロテイナーゼ9、ミエロペルオキシダーゼ、細胞間および血管接着分子、可溶性CD40リガンド、胎盤増殖因子、高感度C反応性タンパク質(hs-CRP)、虚血性変性アルブミン(IMA)、遊離脂肪酸、およびコリンを含む。

【0197】

7. 生存可能心臓組織 (viability cardiac tissue) マーカー

いくつかの態様では、ターゲティングリガンドは生存可能心臓組織マーカーである。生存可能心臓組織マーカーとは、生存不可能な心臓組織に対するよりも、生存可能な心臓組織に対して比較的選択的なリガンドを意味する。生存可能心臓組織マーカーの非限定的な例は、ホスホリパーゼC、ミオシン軽鎖ホスファターゼ、酸化窒素、プロスタサイクリン、エンドセリン、トロンボキサン、L-アルギニン、およびL-シトルリンからなる群より選択されるものを含む。

【0198】

8. うっ血性心不全マーカー

いくつかの態様では、ターゲティングリガンドはうっ血性心不全マーカーである。うっ血性心不全マーカーとは、正常で健常な心臓組織に対するよりも、うっ血性心不全の心臓の心臓組織に対して比較的選択的なリガンドのことである。うっ血性心不全マーカーの非限定的な例は、インターロイキン-1、カルジオトロフィン-1、インスリン様増殖因子、上皮増殖因子、チロシンキナーゼ受容体、およびアンジオテンシンIIからなる群より選択されるものを含む。

【0199】

9. 安静／ストレス時心臓組織マーカー

いくつかの態様では、ターゲティングリガンドは安静／ストレス時心臓組織マーカーである。安静／ストレス時心臓組織マーカーとは、ストレスがかかっていない（安静な）心臓組織に対するよりもストレスがかかっている心臓組織に対して比較的選択的であるか、またはその逆のリガンドのことである。安静／ストレス時心臓組織マーカーの非限定的な例は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ、環状アデノシン一リン酸、ホスホリパーゼC、ホスファチジルイノシトールビスリン酸、イノシトール三リン酸、ジアシルグリセロール、およびチロシンキナーゼからなる群より選択されるものを含む。

【0200】

10. 薬物評価

薬物に対する被験体の薬理応答を測定する上で、ある種の薬物に基づくリガンドを適用することができる。薬物の投与に対する被験体の応答を決定する上で、広範囲のパラメーターを測定することができる。測定可能な応答の種類を当業者は熟知していると考えられる。これらの応答は、評価される特定の薬物、被験体が処置中である特定の疾患または状態、および被験体の特徴を含む各種の要因に部分的に依存する。薬物に基づくリガンドの例は、カルニチン、ピューロマイシン、ベラパミル、ジゴキシニン、プラゾシン、キニジン、ジソピラミド、テオフィリン、プロテアーゼ阻害剤ニフェジピン、ジルチアゼム、フレカイニド、アミオダロン、ソタロール、アデノシン、ドーパミン、ドブタミン、イナムリノン、ミルリノン、スピロノラクトン、プラゾシン、アスピリン、およびワルファリンを含む。

【0201】

11. 抗菌剤

任意の抗菌剤をターゲティングリガンドとして包含することが想定される。好ましい抗菌剤は、アンピシリン、アモキシシリン、ペニシリン、クリンダマイシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ナタマイシン、ナフシリン、リファンピン、テトラサイクリン、バンコマイシン、ブレオマイシン、ドキシサイクリン、アミカシン、ネチルマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、ロラカルベフ、エルタペネム、イミペネム、メロペネム、セファドロキシル、セファゾリン、セファレキシン、セファクロル、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム、テイコプラニン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン、アズトレオナム、アズロシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、ピペラシリン

10

20

30

40

50

、チカルシリン、バシトラシン、コリスチン、ポリミキシンb、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、マフェニド、プロントジル、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルイミド (sulfanilimide)、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリム、トリメトプリムスルファメトキサゾール、デメクロサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、アルスフェナミン、クロラムフェニコール、エタンブトール、ホスホマイシン、フラゾリドン、イソニアジド、リネゾリド、メトロニダゾール、ムピロシン、ニトロフラントイン、プラテンシマイシン (platensimycin)、ピラジナミド、キヌプリスチン、ダルホプリスチン、スペクチノマイシン、およびテリスロマイシンを含む。

10

【0202】

抗真菌剤は、真菌用のナタマイシン、リモシジン (rimocidin)、フィリピン、ニスタチン、アムホテリシンB、ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ビホナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ラブコナゾール、ポサコナゾール、ポリコナゾール (voriconazole)、テルコナゾール、テルビナフィン、アモロルフィン、ナフチフィン、ブテナフィン、アニデュラファンギン、カスポファンギン、ミカファンギン、シクロピロクス、フルシトシン、グリセオフルビン、ゲンチアナバイオレット、ハロプロジン、トルナフタート、ウンデシレン酸 (undecylenic acid)、アマンタジン、ポリミキシン、アシクロビル、およびガンシクロビルを含む。抗菌剤であると考えられる各種薬剤を当業者は熟知していると考えられる。

20

【0203】

12. グルコースを模倣する物質

グルコースを模倣する物質も、ターゲティングリガンドとして包含することが想定される。そのような物質は、「グルコース類似体」または「グルコース誘導体」と考えることもできる。

【0204】

グルコースは、解糖経路を経由して生物により利用される。ネオマイシン、カナマイシン、ゲンタマイシン、アミカシン、トブラマイシン、ネチルマイシン、リボスタマイシン、シソマイシン、ミクロマイシン (micromicin)、リビドマイシン (lividomycin)、ジベカシン、イセパマイシン、およびアストロマイシンなどの化合物がアミノグリコシドと呼ばれる群に属する。

30

【0205】

構造に関して、グルコースを模倣する物質は、典型的にはグルコース環構造を有する。しかしながら、ペントース環構造を有するが、グルコースを模倣する物質であると依然として考えることができるピューロマイシンなどの例外が存在する。

【0206】

機能に関して、アミノグリコシドは、グルコースと構造的に同様であるというそれらの特性により解糖経路を遮断する抗生物質として使用されるため、グルコースを模倣する物質であると機能的には考えられる。これらのアミノグリコシドを画像化研究で使用する際に、検出可能な薬理作用は存在しない。

40

【0207】

American Heritage Dictionary第4版で定義される「模倣する」という用語は、「よく似ているか、または擬態する」ことを意味する。アミノグリコシドは、それらがグルコースと構造的に同様であることから解糖経路を経由して機能的に利用され、解糖経路を遮断する。したがって、アミノグリコシドは、構造的かつ機能的にグルコースを模倣または擬態すると考えられる。

【0208】

化学構造とそれらのPubChem Database (NCBI) 識別CID番号との非限定的な例は下記の

50

通りである：アミカシンCID 37768；アミノグリコシドCID 191574；アストロマイシンCID 65345；デオキシグルコースCID 439268；D-グルコサミンCID 441477；ジベカシンCID 3021；ゲンタマイシンCID 3467；グルコースCID 5793；イセパマイシンCID 456297；カナマイシンCID 5460349；リビドマイシンCID 72394；ミクロマイシンCID 107677；ネオマイシンCID 504578；ネチルマイシンCID 441306；ピューロマイシンCID 439530；リボスタマイシンCID 33042；シソマイシンCID 36119；およびトブラマイシンCID 36294。

【0209】

アミノグリコシドによる解糖遮断が記載されている参考文献は、例えばTachibana et al., 1976; Borodina et al., 2005; Murakami et al., 1996; Hoelscher et al., 2000; Yang et al., 2004; Michalik et al., 1989; Murakami et al., 1997; Diamond et al., 1978; Hostetler and Hall, 1982; Benveniste and Davies, 1973; Hu, 1998; Yanai et al., 2006; Myszkowski et al., 2003; Nakae and Nakae, 1982; Ozmen et al., 2005; およびTod et al., 2000を含む。

【0210】

好ましいグルコースを模倣する物質、または糖は、ネオマイシン、カナマイシン、ゲンタマイシン、パロマイシン (paromycin)、アミカシン、トブラマイシン、ネチルマイシン、リボスタマイシン、シソマイシン、ミクロマイシン、リビドマイシン、ジベカシン、イセパマイシン、アストロマイシン、およびアミノグリコシド、グルコース、ならびにグルコサミンを含む。

【0211】

13. 低酸素状態を標的にするリガンド

本発明のいくつかの態様では、ターゲティングリガンドは、腫瘍の低酸素状態を標的にするリガンドである。例えば、腫瘍細胞は、酸素の存在下での方が、その不在下でよりも慣行的な放射線に対して感度が高い。腫瘍中の低酸素細胞の割合が小さくても放射線に対する応答を制限する可能性がある (Hall, 1988; Bush et al., 1978; Gray et al., 1958)。低酸素性の放射線抵抗性は、多くの動物腫瘍で実証されているが、ヒトにおいてはわずか数個の腫瘍の種類でしか実証されていない (Dische, 1991; Gatenby et al., 1988; Nordmark et al., 1996)。ヒト腫瘍での低酸素状態の発生は、多くの場合、組織学的所見および動物腫瘍研究から推測されている。低酸素状態のインビボでの実証は、酸素電極を用いる組織の測定が必要であり、これらの技術の侵襲性はそれらの臨床的用途を限定している。

【0212】

腫瘍の低酸素状態を標的にするリガンドの一例であるミソニダゾールは、低酸素細胞増感剤であり、異なる放射性同位体 (例えば ^{18}F 、 ^{123}I 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$) を用いるMISOの標識は、十分に酸素供給された活性腫瘍から、低酸素性であるが代謝的に活性な腫瘍を、PETまたは平面シンチグラフィにより区別するために有用であり得る。腫瘍の低酸素状態を評価するために、 ^{18}F フルオロミソニダゾール (FMISO) がPETで使用されている。最近の研究では、PETが、 ^{18}F FMISOを介して細胞の酸素含量を監視するその能力と共に、放射線に対する腫瘍の応答を予測する高い潜在能力を有することが示されている (Koh et al., 1992; Valk et al., 1992; Martin et al., 1989; Rasey et al., 1989; Rasey et al., 1990; Yang et al., 1995)。PETはコリメーションなしでより高い解像度を与えるが、PET同位体を臨床設定で使用するコストは著しく高い。

【0213】

14. アンチセンス分子

アンチセンス分子は、核酸の相補鎖と相互作用することで、遺伝子の発現を改変する。

【0214】

DNAの二重鎖内のいくつかの領域は、通常はタンパク質中のアミノ酸の順序を指定する指令となる遺伝子を、制御配列、スプライシング部位、非翻訳イントロン、および他の複雑な詳細と共にコードする。この情報を使用する細胞にとって、DNAの1本の鎖が、RNAの相補鎖の合成用の鋳型として役立つ。鋳型DNA鎖はアンチセンス鎖と呼ばれ、RNAはセンス

(アンチセンスの相補)であると言われる。DNAは二重鎖であるため、アンチセンス鎖に相補的な鎖もセンスと呼ばれ、mRNAと同一の塩基配列を有する(しかし、DNAのT塩基はRNAのU塩基で置換されている)。例えば、

DNA鎖1: センス鎖

DNA鎖2: アンチセンス鎖(複写) → RNA鎖(センス)。

【0215】

多くの形態のアンチセンスが開発されており、酵素依存性アンチセンスまたは立体ブロックアンチセンスに大まかに分類することができる。酵素依存性アンチセンスは、一本鎖DNA、RNA、およびホスホロチオエートアンチセンスを含む、標的mRNAを分解するRNase H活性に依存性の形態を含む。センス-アンチセンス鎖対形成を介した標的mRNAの認識、それに続くRNA誘導サイレンシング複合体(RISC)による標的mRNAの分解を包含するRNAi/siRNA経路を経由して、二重鎖RNAは酵素依存性アンチセンスとして作用する。立体ブロックアンチセンス(RNase-H非依存性アンチセンス)は、mRNAの標的配列に結合し、他のプロセスを妨害することにより、遺伝子発現または他のmRNA依存性の細胞プロセスに干渉する。立体ブロックアンチセンスは、2'-Oアルキル(通常はRNase-H依存性アンチセンスとのキメラである)、ペプチド核酸(PNA)、ロックド核酸(LNA)、およびモルホリノアンチセンスを含む。相補mRNA分子と相互作用し、それらの発現を阻害するアンチセンスRNA分子を、細胞は自然に生成することができる。

【0216】

アンチセンス核酸分子は、mRNAに結合して具体的な遺伝子の発現を防ぐために実験的に使用されている。アンチセンス療法も開発中である。FDAは、ヒト治療用途でのホスホロチオエートアンチセンスオリゴであるホミビルセン(ビトラベン(Vitravene))を承認した。

【0217】

15. 画像化部分

本発明の組成物のある種の態様では、ターゲティングリガンドは画像化部分である。本明細書で定義される「画像化部分」とは、イメージングモダリティの使用を通じて被験体、組織、または細胞の特定の特徴または局面の可視化を容易にする目的で、被験体に投与するか、組織に接触させるか、または細胞に適用することができる薬剤または化合物である分子の一部のことである。イメージングモダリティは以下でより詳細に論じる。当業者に公知の任意の造影剤が、本発明の画像化部分として想定される。したがって、例えば本発明の組成物のある種の態様では、組成物をマルチモダリティイメージング技術に適用することができる。デュアルイメージングおよびマルチモダリティイメージングは、以下の明細書でより詳細に論じる。

【0218】

ある種の態様では、画像化部分はコントラスト物質(contrast media)である。例は、CTコントラスト物質、MRIコントラスト物質、光コントラスト物質、超音波コントラスト物質、または当業者に公知である任意の他の形態のイメージングモダリティで使用される任意の他のコントラスト物質を含む。例は、ジアトリゾ酸(CTコントラスト物質)、ガドリニウムキレート(MRIコントラスト剤(contrast agent))、およびフルオレセインナトリウム(光コントラスト剤)を含む。コントラスト物質のさらなる例は、以下の明細書でより詳細に論じる。本発明のキレート剤中の画像化部分として使用可能な広範囲の種類の造影剤を、当業者は熟知していると考えられる。

【0219】

E. 合成法

1. 本発明の組成物用の試薬の供給源

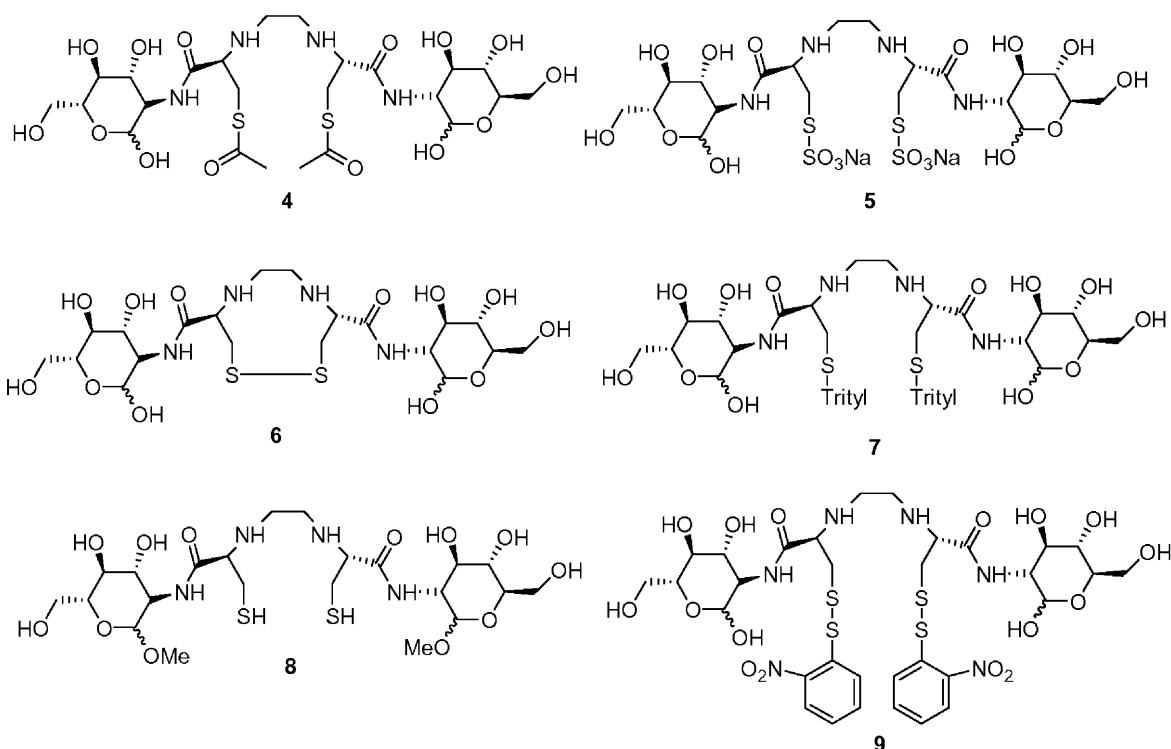
本発明の組成物の調製用の試薬は任意の供給源から得ることができる。広範囲の供給源が当業者に公知である。例えば、Sigma-Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI)などの商業的供給源、化学合成、または天然供給源から試薬を得ることができる。例えば、放射性核種の1つの供給業者はCambridge Isotope Laboratories (Andover, MA)である。本

明細書に記載のように、当業者に公知の任意の技術を用いて試薬を単離および精製することができる。例えばイオン交換樹脂を用いるか、またはトランスキレート剤 (transchelator) (例えばグルコヘプトン酸、グルコン酸、グルカ酸、もしくはアセチルアセトナート) を加えることで、遊離した未結合金属イオンを除去することができる。

【0220】

2. 医薬品有効成分 (API) としての中間生成物の使用

本発明のある種の化合物のグルコサミン部分におけるアノマー中心のジスルフィド形成および求核攻撃が問題となり得る。例えば、これらの望ましくない反応は、EC-グルコサミン (EC-G) 中のチオール基および／またはアミノ基で生じ得る。これらは、EC-Gの不安定性を引き起こし得る主要な副反応である。さらに、EC-Gの一次生成物を得るためのNa/NH₃を用いる脱保護工程の典型的に低い収率は、低い純度をもたらすことがある (図1および13を参照)。したがって、医薬品有効成分 (API) として本発明の合成の中間体を利用することが望ましいことがある。例えば、以下に示すようなEC-G類似体は、ある種の調製における中間生成物であり、APIとして使用することができる。これらの類似体は、ある種の態様ではスケールアッププロセスで高い純度をもたらす得る。



【0221】

3. 精製手順および純度の決定

上記で述べたように、本発明の化合物を精製する方法を当業者は熟知していると考えられる。本明細書で使用する「精製」とは、精製前の材料の純度に対する任意の測定可能な純度の増加を意味する。最終生成物の精製と同様に中間体の精製を含む、本発明のあらゆる化合物の精製が一般に可能である。以下で説明する一般的な方法論に精製工程は必ずしも含まれないが、一般に任意の工程で化合物を精製できることを当業者は理解すると考えられる。精製法の例は、ゲル濾過、サイズ排除クロマトグラフィー (ゲル濾過クロマトグラフィー、ゲル透過クロマトグラフィー、または分子排除とも呼ばれる)、透析、蒸留、再結晶、昇華、誘導体化、電気泳動、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、ならびに順相HPLCおよび逆相HPLCを含む高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を含む。ある種の態様では、本発明の化合物の精製形態として、サイズ排除クロマトグラフィーおよび／または透析が具体的に除外される。例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたはHPLCを介した化合物の精製は、他の方法を介して化合物を精製する場合よりもしばしば高い、非常に高い純度で所望の化合物をもたらすという利点を提供する。本発明の化合物の放射化学

的純度も決定することができる。放射化学的純度を決定する方法は当技術分野で周知であり、放射能検出法（例えばオートラジオグラフィー分析）に関連したクロマトグラフィー法を含む。有機および湿式の方法論を介して作製され、様々な方法で精製される化合物の純度の比較の例を以下に示す。

【0222】

化合物の純度を決定する方法は当技術分野で周知であり、非限定的な例として、オートラジオグラフィー、質量分析、融点決定、紫外線分析、比色分析、（HPLC）、薄層クロマトグラフィー、ならびに核磁気共鳴（NMR）分析（¹Hおよび¹³C NMRを含むがそれらに限定されない）を含む。いくつかの態様では、比色法を用いて、キレート剤またはキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の純度を滴定し得る。例えば、チオールベンジル付加物（すなわち、ベンジル基で保護されているチオール官能基）の生成、またはヨウ素を用いる酸化反応の実行を用いて、キレート剤またはキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の純度を決定し得る。一つの態様では、未知の化合物の純度は、公知の純度の化合物とそれとを比較することで決定できる。この比較は、その測定値が未知の化合物の純度を表す比率の形態であってよい。様々な装置（例えば分光光度計、HPLC、NMR）について利用可能なソフトウェアは、当業者に公知の他の手段と同様に、これらの決定を行う上で当業者の助けとなり得る。

10

【0223】

ある種の態様では、本発明の化合物の純度を決定するために下記の非限定的パラメーターを使用することができる。

20

カラム：Primesep100、4.6×150 mm、5 μm、周囲温度

移動相（A）：H₂Oと0.025% TFA

移動相（B）：アセトニトリルと0.025% TFA

アイソクラチックラン：1.0 ml/minでA/B（50/50）

検出：ELSD、SEDEX75、50C、4.5 bar

【0224】

本発明のある種の態様では、化合物の精製により全ての不純物が除去されるわけではない。いくつかの態様では、そのような不純物を同定することができる。

【0225】

4. キレート剤の取得

30

キレート剤を調製および取得する方法は当業者に周知である。例えば、キレート剤は商業的供給源、化学合成、または天然供給源から得ることができる。

【0226】

一つの態様では、キレート剤はエチレンジシステイン（EC）を含み得る。エチレンジシステイン（EC）の調製は米国特許第6,692,724号に記載されている。簡潔には、ECは、既に記載の方法（Ratner and Clarke, 1937; Blondeau et al., 1967; いずれも参照により本明細書に組み入れられる）に従って二工程の合成で調製することができる。前駆体のL-チアゾリン-4-カルボン酸を合成した後、ECを調製した。エチレンジシステインの酸化を防ぐには、組成物中に抗酸化剤を含めることもしばしば重要である。本発明との関連で使用される好ましい抗酸化剤はビタミンC（アスコルビン酸）である。しかしながら、トコフェロール、ピリドキシン、チアミン、またはルチンなどの他の抗酸化剤も有用であり得ると想定される。

40

【0227】

キレート剤は、スペーサーによって一緒になるアミノ酸を含んでいてもよい。上記のように、そのようなスペーサーは、エチレンなどのアルキルスペーサーを含んでもよい。

【0228】

アミド結合は、1つまたは複数のアミノ酸と一緒にあってキレート剤を形成してもよい。そのようなキレート剤を調製するための合成法の例は、固相合成および溶液相合成を含む。そのような方法は、例えばBodansky, 1993およびGrant, 1992に記載されている。

【0229】

50

5. キレート剤-ターゲティングリガンド結合体の有機合成

好ましい一つの態様では、本発明はさらに、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体を有機的に合成する方法を提供する。本方法は、例えばエチレンジシステイン (EC) などの上記のキレート剤を得る工程、両方の遊離チオールを保護するために有機媒体中でECとチオール保護基とを混合してS-S'-ビス-保護-ECを得る工程、次に、両方の遊離アミンを保護するために有機/水性媒体中でそれとアミノ保護基とを混合してS-S'-ビス-保護-N,N'-ビス-保護-ECを得る工程を含む。チオール基は窒素基よりも反応性が高い。したがって、典型的にはチオール基を最初に保護する。上記のように、キレート剤上に存在する官能基の種類に応じた保護基の配置の適切な順序を、当業者は熟知していると考えられる。次に、この保護されたECを、本明細書に記載の任意の種類のターゲティングリガンドに、本明細書に記載の結合の任意の様式を介して結合した後で、チオール保護基およびアミノ保護基を除去することで、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体を得る。

10

【0230】

ある種の態様では、キレート剤とターゲティングリガンドとの結合は一工程で行われる。特定の態様では、結合はターゲティングリガンドに対するキレート剤の共有結合を含み、共有結合は一工程で生じる。時間、試薬、廃棄物、および生成物の損失が最小限に抑えられるため、前述のように、そのような一工程手順が好ましい。

【0231】

この方法で合成されるキレート剤-ターゲティングリガンド結合体は次に、本明細書に記載の任意の種類の金属イオンに対してキレート化することができる。そのようなキレート化の方法は当業者に周知であり、本明細書に記載されている。キレート剤-ターゲティングリガンド複合体に対して金属イオンをキレート化する方法の例は、例えば米国特許第6,692,724号に記載されている。キレート剤に対して金属イオンをキレート化する本明細書に記載の方法は、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体に対して金属イオンをどのようにしてキレート化するかの例としても役立ち得る。

20

【0232】

有機合成を用いる本発明の方法を介した、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体の合成の利点には、例えば、水性合成を介して得られる結合体に比べて高い純度の結合体を得られること、ならびに、小分子化合物（例えば1000 g/mol以下）の効率的な合成および精製が含まれる。これらの利点は、画像化実験、診断実験、および/もしくは治療実験、ならびに/または治験で利用可能な結合体を可能にする。

30

【0233】

6. 金属イオンに対してキレート化したキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の有機合成

別の好ましい態様では、本発明はさらに、画像化用途、診断用途、または治療用途の、金属イオンに対してキレート化したキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を有機的に合成する方法を提供する。本方法は、例えば、ECなどのキレート剤を最初に得る工程を含む。次に、N₂S₂キレート剤を介してECに対してキレート化するために、ECと、本明細書に記載の放射性核種または任意の他の金属イオンであり得る金属イオンとを有機媒体中で混合することができる。例えば図2を参照。キレート化の他の方法は本明細書に記載されており（例えばO、N、およびSの任意の組み合わせのキレート）、キレート化は本明細書に記載の任意の方法で生じ得る。非限定的な例では、テクネチウム、インジウム、レニウム、ガリウム、銅、ホルミウム、白金、ガドリニウム、ルテチウム、イットリウム、コバルト、カルシウム、およびヒ素などの金属を、ECなどのキレート剤でキレート化することができる。次に、金属イオンに対してキレート化したキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を生成するために、金属イオンに対してキレート化したEC（「キレート化EC」）と、1つまたは複数の保護基で任意で保護されているターゲティングリガンドとを有機媒体中で混合する。結合の様式は、本明細書に記載の任意の様式であってよく、1つの工程または複数の工程で行われ得る。

40

50

【0234】

有機合成を用いる本発明の方法を介した、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の合成の利点には、例えば、水性合成を介して得られる結合体に比べて高い純度の結合体を得られること、ならびに、小分子化合物（例えば1000 g/mol以下）の効率的な合成および精製が含まれる。これらの利点は、画像化実験、診断実験、および／もしくは治療実験、ならびに／または治療で利用可能な結合体を可能にする。

【0235】

7. キレート剤-ターゲティングリガンド結合体の水性合成

本発明はさらに、水性媒体中でキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を合成する方法を提供する。一般に有機媒体中で合成する場合のそのようなまたは同様の生成物の相対純度を比較する手段として、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体を調製した。本方法は、例えば、ECなどのキレート剤を最初に得る工程を含む。次に、ECを塩基性水溶液に溶解させ、本明細書に記載の任意の種類のカップリング剤を加える。次に、ターゲティングリガンドをこの溶液に加えて、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体を生成する。

【0236】

8. 金属イオンに対してキレート化したキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の水性合成

本発明はさらに、水性媒体中で、金属イオンに対してキレート化したキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を合成する方法を提供する。上述の水性合成のように、有機媒体中で合成する場合のそのようなまたは同様の生成物の相対純度を比較する手段として、金属イオンに対してキレート化したキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を調製した。一つの態様では、本方法は、金属イオンに対してキレート化した上記のキレート剤を得る工程から開始する（「金属イオンに対してキレート化したキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の有機合成」）。金属イオンに対してキレート化したこのキレート剤は、例えば上記のキレート化ECであってよい。キレート化は本明細書に記載の任意の方法で生じ得る。金属イオンに対してキレート化したキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を生成するために、キレート化ECを塩基性水溶液に溶解させることができ、本明細書に記載のカップリング剤を、本明細書に記載の任意の種類のターゲティングリガンドと一緒に加える。

【0237】

9. キレート剤とターゲティングリガンドとの結合

本発明は、キレート剤（金属イオンに対して任意でキレート化している）に対してターゲティングリガンドを結合するための方法を想定している。ターゲティングリガンドは本明細書に記載の任意の種類であってよい。各種官能基に対してターゲティングリガンドを結合する手段を当業者は熟知していると考えられる。最も一般的には、キレート剤とターゲティングリガンドとの間で、一方は求核剤として作用し、もう一方は求電子剤として作用し、それにより共有結合を介して結合が行われる。そのような共有結合の非限定的な例は、アミド結合、エステル結合、チオエステル結合、および炭素-炭素結合を含む。好ましい態様では、アミド結合またはエステル結合を介して結合が行われる。いくつかの態様では、カルボン酸、アミン、およびチオールからなる群より選択されるキレート剤の1つまたは複数の官能基で結合が行われる。求電子剤として作用する場合、キレート剤およびターゲティングリガンドは、結合中に脱離基として作用するハロゲンおよびスルホニルなどの官能基を含み得る。ターゲティングリガンドは、求電子性のキレート剤との結合に関与し得る-NH₂などの求核性基を含んでいてもよい。

【0238】

本明細書で使用するカップリング剤とは、ターゲティングリガンドに対するキレート剤のカップリングを容易にするために使用される試薬のことである。そのような薬剤は当業者に周知であり、本発明の方法のある種の態様において使用できる。カップリング剤の例は、スルホ-N-ヒドロキシスクシンイミド（スルホ-NHS）、ジメチルアミノピリジン（

DMAP)、ジアザビスクロ [5.4.0] ウンデカー7-エン (DBU)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDAC)、およびジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) を含むが、それらに限定されない。他のカルボジイミドもカップリング剤として想定される。カップリング剤は、例えばBodansky, 1993およびGrant, 1992で論じられている。結合を容易にするために、これらのカップリング剤は単独で、または互いにもしくは他の薬剤と組み合わせて使用される。カップリング剤を用いてターゲティングリガンドを結合すると、典型的には尿素が形成される。尿素副生成物は濾過により除去することができる。次に、結合した生成物を、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたはHPLCで精製することができる。

【0239】

一般に、本発明との関連で使用されるリガンドは、ECなどのキレート剤の1つまたは複数の官能基に結合することが可能な官能基を有すると考えられる。例えば、ターゲティングリガンドは、キレート剤の遊離アミンと反応して結合体を形成すると考えられるハロゲン化した位置を有し得る。官能基が利用可能でない場合、または最適な官能基が利用可能でない場合であっても、エチレンジアミン、アミノプロパノール、ジエチレントリアミン、アスパラギン酸、ポリアスパラギン酸、グルタミン酸、ポリグルタミン酸、システイン、グリシン、またはリジンなどのリンカーを加えることで、ECなどのキレート剤に対して所望のリガンドを結合することができる。例えば、米国特許第6,737,247号は、本発明で使用可能な数種のリンカーを開示しており、放棄なしにその全体が参照により本明細書に組み入れられる。米国特許第5,605,672号は、本発明においてリンカーとして使用可能な数種の「好ましい主鎖」を開示しており、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。ある種の態様では、キレート剤をリンカーに結合することができ、リンカーはターゲティングリガンドに結合する。他の態様では、2つ以上のリンカーを使用する。例えば、キレート剤をリンカーに結合することができ、リンカーは第2のリンカーに結合し、第2のリンカーはターゲティングリガンドに結合する。ある種の態様では、一緒に結合する2つ、3つ、4つ、またはそれを超えるリンカーを、キレート剤とターゲティングリガンドとを結合するために使用できる。しかしながら、キレート剤とターゲティングリガンドとを結合するために単一のリンカーのみを使用することが一般に好ましい。

【0240】

ECなどのいくつかのキレート剤は水溶性である。いくつかの態様では、本発明の金属イオンに対してキレート化したキレート剤-ターゲティングリガンド結合体は、水溶性である。本発明との関連で使用されるターゲティングリガンドの多くは、水溶性であると考えられるか、またはキレート剤に結合する際に水溶性化合物を形成すると考えられる。しかしながら、ターゲティングリガンドが水溶性でない場合、リガンドの溶解度を増加させると考えられるリンカーを使用できる。リンカーは、例えば脂肪族もしくは芳香族のアルコール、アミン、ペプチド、またはカルボン酸に付着可能である。リンカーは、例えばポリアミノ酸（ペプチド）か、またはグルタミン酸、アスパラギン酸、もしくはリジンなどのアミノ酸のいずれかであってよい。具体的な薬物官能基用の好ましいリンカーを表2に例示する。

【0241】

有機合成を用いる本発明の方法を介した、一価以上の金属イオンに対して任意でキレート化したキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の合成の利点には、例えば、水性合成を介して得られる結合体に比べて高い純度の結合体を得られること、ならびに、小分子化合物（例えば1000 g/mol以下）の効率的な合成および精製が含まれる。これらの利点は、画像化実験、診断実験、および／もしくは治療実験、ならびに／または治験で利用可能な結合体を可能にする。

【0242】

(表2) リンカー

薬物官能基	リンカー	例
脂肪族またはフェノール-OH	EC-ポリ (グルタミン酸) (分子量750~15,000)、 またはECポリ (アスパラギン酸) (分子量2000~15,000)、 またはプロモ酢酸エチル、 またはEC-グルタミン酸、 またはEC-アスパラギン酸。	エストラジオール、 トポテカン、パクリタキセル、 ラロキシフェン、エトポシド
脂肪族または芳香族NH ₂ またはペプチド	EC-ポリ (グルタミン酸) (分子量750~15,000)、 またはEC-ポリ (アスパラギン酸) (分子量2000~15,000)、 またはEC-グルタミン酸 (モノもしくはジエステル)、 またはEC-アスパラギン酸。	ドキソルビシン、 マイトマイシンC、 エンドスタチン、アネキシンV、 LHRH、オクトレオチド、VIP
カルボン酸またはペプチド	エチレンジアミン、リジン	メトトレキサート、薬酸

10

【0243】

10. 金属イオンのキレート化

本発明はさらに、キレート剤またはキレート剤-ターゲティングリガンド結合体に対する1つまたは複数の金属イオンのキレート化（配位とも呼ぶ）のための方法を想定している。そのようなキレート化の工程は有機媒体中で行われ得る。他の態様では、キレート化は水性媒体中で行われる。ある種の態様では、キレート剤およびターゲティングリガンドは、金属イオンのキレート化にそれぞれ寄与することができる。好ましい態様では、金属イオンはキレート剤に対してのみキレート化する。キレート化した金属イオンは、例えばイオン結合、共有結合、または配位共有結合（供与結合とも呼ぶ）を介して結合することができる。そのような配位の方法は当業者に周知である。一つの態様では、キレート剤を含む溶液に金属イオンを混合することで配位が生じ得る。別の態様では、キレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含む溶液に金属イオンを混合することで配位が生じ得る。一つの態様では、ターゲティングリガンドの有無にかかわらず、エチレンジシステイン（EC）などのキレート剤により形成されるN₂S₂キレート剤を介して、キレート剤に対するキレート化が生じる。キレート剤およびターゲティングリガンドは、金属イオンとのキレート化の前後に1つまたは複数の保護基でそれぞれ保護することができる。

20

30

【0244】

キレート化は、キレート化に利用可能なキレート剤またはターゲティングリガンドの任意の原子または官能基で生じ得る。キレート化は、例えば1つまたは複数のN、S、O、またはP原子で生じ得る。キレート化基の非限定的な例は、NS₂、N₂S、S₄、N₂S₂、N₃SおよびNS₃、ならびにO₄を含む。好ましい態様では、金属イオンは3つまたは4つの原子に対してキレート化する。いくつかの態様では、1つまたは複数のチオール官能基、アミン官能基、またはカルボン酸官能基の間でキレート化が生じる。特定の態様では、キレート化は、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸の類似体、またはアスパラギン酸の類似体のカルボキシル部分に対するものであってよい。これらの態様は、ポリ（グルタミン酸）またはポリ（アスパラギン酸）キレート剤に対してキレート化した複数の金属イオンを含み得る。いくつかの態様では、金属イオンのキレート化は、ターゲティングリガンド、例えば組織特異的リガンドのカルボキシル基に対するものである。好ましい態様では、キレート化は、キレート剤の1つまたは複数のチオール基と1つまたは複数のアミン基との間で生じる。

40

【0245】

いくつかの非限定的な例では、金属イオンは、テクネチウム、インジウム、レニウム、ガリウム、銅、ホルミウム、白金、ガドリニウム、ルテチウム、イットリウム、コバルト、カルシウム、ヒ素、またはその任意の同位体であってよい。本明細書に記載の任意の金属イオンを、本発明の化合物に対してキレート化することができる。

50

【0246】

11. 還元剤

本発明において、金属イオンがテクネチウムである際には、Tcが+4酸化状態にあることが好ましい。この目的での使用に好ましい還元剤は、Tcをその+4酸化状態に還元する塩化第一スズ (SnCl_2) の形態の第一スズイオンである。しかしながら、ジチオン酸イオンまたは第一鉄イオンなどの他の還元剤が、本発明との関連で有用であり得ることが想定される。還元剤が固相還元剤であり得ることも想定される。コロイドの形成を回避することが重要であるため、還元剤の量が重要であり得る。例えば、Tc過テクネチウム酸約100～約300 mCi当たり SnCl_2 約10～約100 μg を使用することが好ましい。最も好ましい量は、Tc過テクネチウム酸約200 mCiおよび生理食塩水約2 mL当たり SnCl_2 約0.1 mgである。これにより、5名の患者での使用に十分なTc-EC-ターゲティングリガンド結合体が典型的に生成される。

10

【0247】

F. イメージングモダリティの例

1. γ カメライメージング

画像化のための種々の核医薬技術は当業者に公知である。本発明の画像化法との関連でこれらのいずれの技術を適用しても、レポーターからのシグナルを測定することができる。例えば、レポーターに由来するシグナルを測定するのに利用できる画像化の方法として、 γ カメライメージングが考えられる。当業者なら γ カメライメージングの適用のための技術に精通しているであろう(例えば、参照により本明細書に具体的に組み入れられる、Kundra et al., 2002を参照のこと)。一つの態様において、シグナルの測定は、 ^{111}In -オクトレオチド-SSRT2Aレポーターシステムの γ カメライメージングの使用を含み得る。

20

【0248】

2. PETおよびSPECT

放射性核種イメージングモダリティ(陽電子放射断層撮影法(PET); 単光子放射コンピュータ断層撮影法(SPECT))は、放射性核種で標識された放射性トレーサーの位置および濃度をマッピングする診断用断層画像化技術である。CTおよびMRIは位置および腫瘍の拡がりに関するかなりの解剖学的情報を提供するが、これらのイメージングモダリティでは、浸潤性病変を、浮腫、放射線壊死、悪性度(grading)、または神経膠症と適切に区別することができない。PETおよびSPECTは、代謝活性の測定により腫瘍の場所を突き止め、腫瘍を特徴づけるのに使用することができる。

30

【0249】

PETおよびSPECTは、細胞生存可能性などの細胞レベルの情報に関する情報を提供する。PETでは、陽電子を放出する弱放射性物質を患者に摂取させるかまたは注射し、この物質が身体を移動するために、陽電子をモニターすることが可能になる。一つの一般的な適用では、例えば、陽電子放出体を付着させたグルコースを患者に投与し、患者が様々な仕事をこなす際にその脳をモニターする。脳はその作動時にグルコースを使用するので、PET画像は脳の活動が高い場所を示す。

【0250】

PETに密接に関連するのは、単光子放射コンピュータ断層撮影法またはSPECTである。両者の間の大きな違いは、SPECTでは、陽電子を放出する物質の代わりに、低エネルギーの光子を放出する放射性トレーサーを用いることである。SPECTは、冠動脈疾患の診断に有益であり、既に約250万例のSPECT心臓調査が毎年米国で行われている。

40

【0251】

画像化のためのPET放射性医薬剤は、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{82}Rb 、 ^{62}Cu 、および ^{68}Ga などの陽電子放出体によって一般に標識される。SPECT放射性医薬剤は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{201}Tl および ^{67}Ga などの陽電子放出体によって一般に標識される。脳の画像化に関して、PETおよびSPECT放射性医薬剤は、血液脳関門透過性(BBB)、脳灌流および代謝受容体結合、ならびに抗原抗体結合に従って分類される(Saha et al., 1994)。 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4\text{-DTPA}$ 、 ^{201}Tl 、およびクエン酸[^{67}Ga]などの血液脳関門SPECT剤は、正常脳細胞によって排除されるが、し

50

かしBBBの変化によって腫瘍細胞に侵入する。 $[^{123}\text{I}]\text{IMP}$ 、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{HMPAO}$ 、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{ECD}$ などのSPECT灌流剤は親油性剤であり、それゆえ正常な脳中に拡散する。重要な受容体結合SPECT放射性医用薬剤は $[^{123}\text{I}]\text{QNE}$ 、 $[^{123}\text{I}]\text{IBZM}$ 、および $[^{123}\text{I}]\text{イオマゼニル}$ を含む。これらのトレーサーは特異的な受容体に結合し、受容体関連疾患の評価において重要である。

【0252】

3. コンピュータ断層撮影法(CT)

本発明との関連でコンピュータ断層撮影法(CT)がイメージングモダリティとして考えられる。CTは様々な角度から、時には1000を超える一連のX線撮影を行い、次いでそれらをコンピュータと組み合わせることにより、体のいかなる部分の三次元画像も構築することを可能にした。コンピュータは、どの角度からでもおよびどの深さでも二次元スライスを示すようにプログラムされる。

10

【0253】

CTでは、初期のCTスキャンが診断に役立たない場合に、放射線不透過性のコントラスト剤の静脈内注射によって軟組織塊の同定および描写を補助することができる。同様に、コントラスト剤は軟組織または骨病変の血液分布(vascularity)の評価に役立つ。例えば、コントラスト剤の使用によって、腫瘍および隣接する血管構造の関係の描写を補助することができる。

【0254】

CTコントラスト剤は、例えば、ヨウ素化コントラスト物質を含む。これらの薬剤の例としてはイオタラメート、イオヘキサール、ジアトリゾエート、イオパミドール、エチオドール(ethiodol)、およびイオパノエート(iopanoate)が挙げられる。ガドリニウム剤もCTコントラスト剤として役立つことが報告されている(例えば、Henson et al., 2004を参照のこと)。例えば、ガドペンテート(gadopentate)剤はCTコントラスト剤として使用されてきた(Strunk and Schild, 2004に論じられている)。

20

【0255】

4. 磁気共鳴画像法(MRI)

磁気共鳴画像法(MRI)は、高強度磁石および高周波シグナルを用いて画像を作り出すCTよりも新しいイメージングモダリティである。生物組織において最も豊富な分子種は水である。画像化実験においてシグナルを最終的に生じるのは水プロトン核の量子力学的「スピン」である。MRIでは、画像化されるサンプルを強力な静磁場(1~12テスラ)に配し、スピンを高周波(RF)放射のパルスで励起して、サンプル中に正味の磁化を生じさせる。次に、種々の磁場勾配および他のRFパルスをスピんに作用させて、記録されたシグナルに空間的情報を暗号化する。これらのシグナルを収集し、分析することによって、CT画像のように、二次元スライスで通常は示される三次元画像を計算することが可能である。

30

【0256】

MR画像法で用いられるコントラスト剤は、他の画像化技術で用いられるものとは異なる。その目的は、同一のシグナル特性を有する組織構成成分を区別するのを助けることであり、(強力なシグナルをT1-重み付けスピン-エコーMR画像上に、および強度の低いシグナルをT2-重み付け画像上に生じさせる)緩和時間を短縮させることである。MRIコントラスト剤の例としてはガドリニウムキレート、マンガンキレート、クロムキレートおよび鉄粒子が挙げられる。

40

【0257】

CTもMRIも共に、組織境界および血管構造の区別に役立つ解剖学的情報を提供する。CTに比べて、MRIの不利な点には、低い患者耐容性、ペースメーカーおよびある種の他の埋め込み金属製装置の禁忌、ならびに複数の原因に関連する人工物があるが、その最たるものは作動である(Alberico et al., 2004)。他方、CTは迅速、耐容性良好、かつ容易に利用可能であるが、MRIよりも低いコントラスト分解能を有し、ヨウ素化コントラストおよび電離放射線を必要とする(Alberico et al., 2004)。CTおよびMRI双方の不利な点は、どちらのイメージングモダリティも細胞レベルで機能的な情報を提供しないことである。例えば、どちらのモダリティも細胞生存可能性に関する情報を提供しない。

50

【0258】

5. 光学イメージング

光学イメージングは、医薬の特定領域において幅広い支持を得ている別のイメージングモダリティである。例としては細胞構成成分の光学標識、ならびに蛍光眼底血管撮影法(fluorescein angiography)およびインドシアニンググリーン血管撮影法などの血管撮影法が挙げられる。光学造影剤の例としては、例えば、フルオレセイン、フルオレセイン誘導体、ヨードシアニンググリーン、オレゴングリーン、オレゴングリーン誘導体、ローダミンググリーン、ローダミンググリーン誘導体、エオシン、エリスロシン、テキサスレッド、テキサスレッド誘導体、マラカイトグリーン、ナノ金スルホスクシンイミジルエステル、カスケードブルー、クマリン誘導体、ナフトレン、ピリジルオキサゾール誘導体、カスケードイエロー色素、またはダポキシル(dapoxyl)色素が挙げられる。

10

【0259】

6. 超音波

幅広い支持を得ている別の生物医学イメージングモダリティは超音波である。超音波イメージングは、軟組織構造のリアルタイム断面画像さらには三次元画像、および身体中の血流情報を提供するために非侵襲的に用いられてきた。血管、組織および器官の画像を作成するための高周波数の音波およびコンピュータ。

【0260】

血流の超音波イメージングは、血管のサイズおよび深さのようないくつかの因子によって制限され得る。比較的最近開発された超音波コントラスト剤にはペルフルオリン(perfl uorine)およびペルフルオリン類似体があり、これらは、グレースケール画像およびドップラーシグナルを増強するのに助けることによってこのような制限を克服するように設計される。

20

【0261】

7. デュアルイメージングの手法

本発明のある態様は、画像化部分-キレート剤-金属イオン複合体からの第一のシグナルおよび第二のシグナルの測定を伴う二つのイメージングモダリティによって被験体内の部位を画像化する方法に関する。第一のシグナルは金属イオンから生じ、第二のシグナルは画像化部分から生じる。上記のように、当業者に公知の任意のイメージングモダリティを本発明の画像化法のこれらの態様において適用することができる。

30

【0262】

イメージングモダリティは、本発明の組成物の診断的有効量を含む組成物の投与の間または後の、任意の時点で実施される。例えば、画像化研究は、本発明のデュアルイメージング組成物の投与の間に、またはその後の任意の時点で実施することができる。いくつかの態様において、第一のイメージングモダリティは、初めはデュアルイメージング剤の投与と同時に、またはデュアルイメージング剤の投与から約1秒、1時間、1日もしくはそれ以上の任意の時間後に、あるいはこれらの規定の時間のいずれかの間における任意の時点で実施される。

【0263】

第二のイメージングモダリティは、第一のイメージングモダリティと同時に、または第一のイメージングモダリティ後の任意の時点で実施することができる。例えば、第二のイメージングモダリティは、第一のイメージングモダリティの完了から約1秒、約1時間、約1日もしくはそれ以上の任意の時間後に、またはこれらの規定の時間のいずれかの間における任意の時点で実施することができる。本発明のある態様において、第一および第二のイメージングモダリティは、薬剤の投与後、同時に始まるように同時に実施される。当業者なら、本発明によって企図される種々のイメージングモダリティの実施に精通していると考えられる。

40

【0264】

デュアルイメージングの本発明の方法のいくつかの態様においては、第一のイメージングモダリティおよび第二のイメージングモダリティを実施するために同じ画像化装置が使

50

用される。他の態様においては、第二のイメージングモダリティを実施するために異なる画像化装置が使用される。当業者なら第一のイメージングモダリティおよび第二のイメージングモダリティの実施に利用可能な画像化装置に精通しており、当業者なら画像を生成するためのこれらの装置の使用に精通していると考えられる。

【0265】

G. 放射標識された薬剤

上記のように、本発明の組成物のある態様では、上記のキレート剤にキレート化された金属イオンを含む。いくつかの態様において、金属イオンは放射性核種である。本発明によって提供される放射標識された薬剤、化合物および組成物は、適量の放射能を有するものが提供される。例えば、 ^{99m}Tc 放射性複合体の形成において、一般には、1 mL当たり約0.01ミリキュリー(mCi)～約300 mCiの濃度の放射能を含有する溶液中で放射性複合体を形成するのが好ましい。

10

【0266】

本発明によって提供される放射標識された造影剤は、哺乳動物身体内の部位を可視化するために使用することができる。本発明によれば、造影剤は当業者に公知の任意の方法によって投与される。例えば、投与は、単回の単位注射用量であってよい。滅菌生理食塩水または血漿などの、当業者に公知の一般的な担体のいずれも、本発明の注射用化合物を調製するために放射標識した後に利用することができる。一般に、投与される単位用量は約0.01 mCi～約300 mCi、好ましくは10 mCi～約200 mCiの放射能を有する。単位投与量で注射される溶液は約0.01 mL～約10 mLである。

20

【0267】

本発明の組成物の診断的有効量の静脈内投与後に、画像化を行うことができる。器官または腫瘍などの、被験体内の部位の画像化は、必要なら、放射標識された試薬を患者に導入した後で数時間またはそれ以上のうちに行うことができる。ほとんどの場合には、投与した用量のうちの十分な量が約0.1時間以内に、画像化される領域に蓄積すると考えられる。前記のように、画像化は当業者に公知の任意の方法によって実施することができる。例としてはPET、SPECT、および γ シンチグラフィが挙げられる。 γ シンチグラフィでは、放射標識は γ 放射線放出放射性核種であり、放射性トレーサーは γ 放射線検出カメラを用いて位置が特定される。放射性トレーサーは病的部位に位置するように選択される(陽性コントラストと呼ばれる)か、あるいは放射性トレーサーはそのような病的部位に位置しないように特異的に選択される(陰性コントラストと呼ばれる)ため、画像部位を検出することができる。

30

【0268】

H. キット

本発明のある態様は概して、造影剤または診断剤を調製するためのキットに関する。例えば、いくつかの態様において、このキットは、所定の量のキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を含有する一つまたは複数の密閉容器を含む。いくつかの態様において、このキットは、金属イオンを含有する密閉容器をさらに含む。例えば、金属イオンは放射性核種または非放射性金属イオンであってよい。

【0269】

40

本発明のキットは、所定の量の本発明のキレート剤および化合物を金属イオンで標識するのに十分な量の還元剤を含有する密閉バイアルを含み得る。本発明のいくつかの態様において、このキットは、放射性核種である金属イオンを含む。あるさらなる態様において、放射性核種は ^{99m}Tc である。本発明のさらなる態様において、キレート剤は、本出願の他の部分で論じられるターゲティングリガンドのいずれかであり得るターゲティングリガンドに結合される。

【0270】

このキットは同様に、例えば、浸透圧を調整するための薬学的に許容される塩、緩衝液、保存剤などのような、従来の薬学的補助材料を含んでもよい。

【0271】

50

ある態様においては、キレート剤部分の酸化を阻止するために抗酸化剤が組成物に含まれる。ある態様において、抗酸化剤はビタミンC (アスコルビン酸)である。しかしながら、トコフェロール、ピリドキシン、チアミン、またはルチンなどの、当業者に公知のその他任意の抗酸化剤も使用してよいことが企図される。キットの構成成分は液体状態、凍結状態、または乾燥状態であってよい。好ましい態様において、キット構成成分は凍結乾燥状態で提供される。

【0272】

非放射性の(すなわち、非放射能含有の)インスタントキットは、市販の製品であるものと考えられる。非放射性のインスタントキットは、APIおよび増量剤(未試験の薬剤)を含むバイアルに過テクネチウム酸を添加することによって放射線診断の目的を果たす可能性がある。この技術は当業者に「振盪・放射(shake and shoot)」法として知られている。放射性医用薬剤の調製時間は15分未満であると考えられる。同キットは、異なる画像化用途のために、異なる金属でキレート化できるようなキレート剤またはキレート剤-ターゲットィングリガンド結合体を包むこともあり得る。例えば、PETのためには銅-61 (半減期3.3時間)、MRIのためにはガドリニウム。非放射性のキットそれ自体を、疾患を処置するためのプロドラッグの目的で使用することもあり得る。例えば、組織を特異的に標的にする画像化および治療において、このキットを適用することもあり得る。

【0273】

I. 過剰増殖疾患

本発明のある局面は、治療部分が本発明のキレート剤に結合されている組成物に関する。金属イオンがキレート剤にまたはキレート剤およびその結合されたターゲットィングリガンドの双方にキレート化される場合、本発明の組成物は、ある態様では、デュアルイメージングおよび治療において有用であり得る。ある特定の態様において、治療部分とは、被験体での過剰増殖疾患の処置または予防において有益であると分かっているかまたは考えられる薬剤である部分である。被験体は哺乳動物などの動物であってよい。ある特定の態様において、被験体はヒトである。

【0274】

本発明の他の態様において、金属イオンは治療用金属イオン(例えば、Re-188、Re-187、Re-186、Ho-166、Y-90、Sr-89、およびSm-153)であり、キレート剤-金属イオンキレートは、過剰増殖疾患の処置または予防において適用され得る(造影剤以外の)治療剤である薬剤である。

【0275】

過剰増殖疾患は、異常な細胞増殖または異常な細胞代謝回転と関連する任意の疾患として本明細書において定義される。例えば、過剰増殖疾患は癌であってよい。本明細書において用いられる「癌」という用語は、組織における制御不能かつ進行性の細胞増殖として定義される。当業者は新生物または悪性病変または腫瘍などの、他の同義語が存在することを認識している。本発明の方法による処置にはいかなるタイプの癌も企図される。例えば、癌は乳癌、肺癌、卵巣癌、脳癌、肝臓癌、子宮頸癌、結腸癌、腎癌、皮膚癌、頭頸部癌、骨癌、食道癌、膀胱癌、子宮癌、胃癌、膵臓癌、精巣癌、リンパ腫、または白血病であり得る。本発明の他の態様において、癌は転移癌である。

【0276】

J. 化学療法および放射線療法の二重療法(「放射線化学療法」)

本発明のある態様において、本発明の組成物は化学療法および放射線療法の二重療法(放射線化学療法)に適している。例えば、本明細書に記載のキレート剤は、治療用金属イオンである金属イオン、および治療部分(抗癌部分などの)であるターゲットィングリガンドにキレート化することができる。別の例として、治療用金属イオンはキレート剤およびそのターゲットィングリガンド結合体の双方にキレート化することができる。

【0277】

例えば、金属イオンはβ放出体であってよい。本明細書において定義されるように、β放出体は、任意の範囲のβエネルギーを放出する任意の薬剤である。β放出体の例として

はRe-188、Re-187、Re-186、Ho-166、Y-90、およびSn-153が挙げられる。当業者は、癌などの過剰増殖疾患の処置で用いるこれらの薬剤に精通していると考えられる。

【0278】

当業者なら、本発明の化合物の投与において適用され得る化学療法プロトコルおよび放射線療法プロトコルの設計に精通していると考えられる。下記のように、これらの薬剤は、癌などの過剰増殖疾患の処置に向けられる他の治療モダリティと組み合わせて使用することができる。さらに、当業者なら被験体への投与に適した用量の選択に精通していると考えられる。プロトコルは単回用量または複数回用量を伴うことができる。当業者によく知られたプロトコルを用いて、処置に対する毒性および反応について患者をモニターすることが考えられる。

10

【0279】

K. 薬学的調製物

本発明の薬学的組成物は本発明の組成物の治療的または診断的有効量を含む。「薬学的もしくは薬理学的に許容される」または「治療的に有効な」もしくは「診断的に有効な」という語句は、必要に応じて、例えば、ヒトのような、動物に投与される場合、有害反応、アレルギー反応、または他の不適当な反応を生じない分子実体および組成物を指す。治療的に有効なまたは診断的に有効な組成物の調製は、参照により本明細書に組み入れられるRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990により例示されているように、本開示に照らせば当業者には公知であると考えられる。さらに、動物(例えば、ヒト)への投与の場合、調製物はFDA生物学的基準局(FDA Office of Biological Standards)によって要求されるような、無菌性、発熱原性、一般的安全性および純度基準を満たすべきであることが理解されることが考えられる。

20

【0280】

本明細書において用いられる場合、「治療的有效量を含む組成物」または「診断的有效量を含む組成物」は、当業者には公知であるように、任意のおよび全ての溶媒、分散媒体、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤(例えば、抗菌剤、抗真菌剤)、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬物、薬物安定化剤、ゲル、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、香味剤、染料、そのような類似の材料、およびそれらの組み合わせを含む。従来の任意の担体が活性成分と適合しない場合を除き、本発明の組成物でのその使用が企図される。

30

【0281】

本発明の組成物は、固体、液体、またはエアロゾルの形態で投与されるかどうか、および注射のような投与経路のために無菌である必要があるかどうかに応じて、異なるタイプの担体を含んでもよい。本発明の組成物は静脈内に、皮内に、動脈内に、腹腔内に、病巣内に、頭蓋内に、関節内に、前立腺内に、胸膜内に、気管内に、鼻腔内に、硝子体内に、腔内に、直腸内に、局所的に、腫瘍内に、筋肉内に、腹腔内に、皮下に、結膜下に、小胞内に、粘膜に、心膜内に、臍帯内に、眼球内に、経口に、局所的に、局部的に、注射により、注入により、持続注入により、直接標的細胞を局所灌流槽に浸すことにより、カテーテルを介して、洗浄を介して、脂質組成物(例えば、リポソーム)中で、あるいは当業者に公知のその他の方法または前記の任意の組み合わせにより投与することができる。

40

【0282】

患者に投与される本発明の組成物の実際の必要量は、体重、症状の重症度、画像化される組織、処置される疾患のタイプ、以前のまたは同時の画像化または治療的介入、患者の特発性疾患、および投与経路などの物理的および生理的要因によって決定することができる。いずれの場合も、投与に対して責任のある専門家が、組成物中の活性成分の濃度および個々の被験体に適した用量を決定すると考えられる。

【0283】

ある態様において、薬学的組成物は、例えば、キレート剤-金属イオンキレートを少なくとも約0.1%含み得る。その他の態様において、活性化化合物は、例えば、単位重量の約2%から約75%、または約25%から約60%、およびそれらの中で導き出せる任意の範囲を含み得

50

る。その他の非限定的な例では、用量は約0.1 mg/kg/体重～約1000 mg/kg/体重もしくはこの範囲内のいずれかの量、または1投与あたり1000 mg/kg/体重よりも大きいいずれかの量を含み得る。

【0284】

いかなる場合でも、組成物は一つまたは複数の構成成分の酸化を遅らせるために種々の抗酸化剤を含むことができる。さらに、微生物の作用の阻止は、パラベン(例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン)、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル、またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、種々の抗菌剤および抗真菌剤などの保存剤によってもたらしることができる。

【0285】

本発明の組成物は遊離塩基型、中性型または塩型で処方されてもよい。薬学的に許容される塩は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、もしくは水酸化第二鉄などの無機塩基、またはイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、もしくはプロカインのような有機塩基に由来する遊離カルボキシル基によって形成される塩を含む。

【0286】

組成物が液状で存在する態様において、担体は水、エタノール、多価アルコール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど)、脂質(例えば、トリグリセリド、植物油、リポソーム)、およびそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない溶媒または分散媒体とすることができる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、例えば、液体の多価アルコールもしくは脂質などの担体中での分散による必要な粒径の維持によって、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤の使用によって、またはそのような方法の組み合わせによって維持することができる。多くの場合には、例えば、糖類、塩化ナトリウム、またはそれらの組み合わせなどの等張剤を含めることが好ましいと考えられる。

【0287】

無菌の注射可能な溶液は、濾過滅菌などの技術を用いて調製することができる。一般に、分散液は種々の滅菌活性成分を、基礎の分散媒体および/または他の成分を含有する無菌ビヒクルの中に組み込むことによって調製される。無菌の注射可能な溶液、懸濁液、または乳濁液を調製するための無菌粉末の場合、好ましい調製方法は、活性成分に加え任意の付加的な望ましい成分の粉末を、予め滅菌濾過されたその液体媒体から得る、真空乾燥または凍結乾燥技術である。液体媒体は必要に応じて適当に緩衝化されるべきであり、その液体希釈剤は注射の前に十分な生理食塩水またはグルコースを用いて最初に等張とされるべきである。直接注射用の高度に濃縮された組成物の調製も企図され、この場合、非常に素早い浸透を引き起こし、高濃度の活性剤を小領域に送達するよう、溶媒としてDMSO (ジメチルスルホキシド)を使用することが想定される。

【0288】

組成物は製造および貯蔵の条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の汚染作用から保護されなければならない。外毒素の混入は安全水準で最低限に、例えば、0.5 ng/mgタンパク質未満に維持されるべきであることが理解されることが考えられる。

【0289】

特定の態様において、例えば、モノステアリン酸アルミニウム、ゼラチン、またはそれらの組み合わせなどの、吸収を遅延させる薬剤の組成物中での使用により、注射可能な組成物の持続的吸収をもたらすことができる。

【0290】

L. 併用療法

本発明のある局面は、治療部分であるターゲティングリガンドに結合されているキレート剤を含む組成物に関する。その他の態様において、キレート剤は、治療用アミノ酸配列であるアミノ酸配列を含む。

【0291】

これらの組成物は別の薬剤または治療法と共に、癌および心疾患などの疾患の処置に適用することができる。本発明のこれらの組成物による処置は、数分から数週間に及ぶ間隔を空けて、その他の治療法に先行するまたはそれに続くことができる。別の薬剤が投与される態様においては、薬剤が依然として、有利に組み合わせられた効果を細胞に及ぼすことができるように、一般に、各送達時間の間に有効時間を過ぎないことを確実にすることが考えられる。例えば、一つの薬剤の2回用量、3回用量、3回またはそれ以上の用量を、本発明の組成物と実質的に同時に(すなわち、約1分未満のうちに)投与してよいことが企図される。他の局面において、治療剤または治療法は本発明の組成物の治療量を投与する前におよび/もしくは投与した後に約1分～約48時間もしくはそれより長い時間のうちに、または、本明細書に記載されていない任意の時間量の前におよび/もしくは後に施すことができる。ある他の態様において、本発明の組成物は、外科手術または遺伝子治療などの別の治療法を施す前におよび/または施した後に、約1日～約21日のうちに投与することができる。場合によっては、処置の期間をかなり延ばすことが望ましいこともあり得るが、しかしその場合には、各投与の間に数週間(例えば、約1～8週間またはそれ以上)の時間が経過することになる。

10

【0292】

以下に示すように、本発明の結合体を「A」とし、その他任意の治療剤または治療法であり得る第二の薬剤を「B」とした、種々の組み合わせを利用することができる。

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

20

B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

【0293】

本発明の組成物の患者への投与は、これらの薬剤の、もしあれば、毒性を考慮しながらも、化学療法薬の投与のための一般的なプロトコルに従うことが考えられる。処置サイクルは必要に応じて繰り返されるものと予想される。種々の標準的な治療法および外科的介入を、記述の薬剤との組み合わせで適用してよいことも企図される。これらの治療法は、さらなる薬物療法(癌化学療法などの)、さらなる放射線療法、免疫療法、遺伝子治療、および外科手術を含むが、これらに限定されることはない。

30

【0294】

1. 化学療法

癌療法は、化学物質に基づく処置および放射線に基づく処置の両方による種々の併用療法も含む。併用化学療法は、例えば、シスプラチン(CDDP)、カルボプラチン、プロカルバジン、メクロレタミン、シクロホスファミド、カンプトテシン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ニトロソウレア、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン(plicomycin)、マイトマイシン、エトポシド(VP16)、タモキシフェン、ラロキシフェン、エストロゲン受容体結合剤、タキソール、ゲムシタピン、ナベルピン、ファルネシル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、トランス白金、5-フルオロウラシル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、およびメトトレキサート、または前記の任意の類似体もしくは誘導体変異体を含む。

40

【0295】

2. 放射線療法

DNA損傷を引き起こす、かつ広く用いられている他の因子は、 γ 線、X線、および/または腫瘍細胞への放射性同位体の直接的送達として一般に公知のものを含む。マイクロ波およびUV照射などの、他の形態のDNA損傷因子も考えられる。これらの因子は全て、DNAに、DNAの前駆体に、DNAの複製および修復に、ならびに染色体の構築および維持に広範囲の損傷を及ぼす可能性が最も高い。X線の線量範囲は長時間(3～4週間)の場合の50～200レントゲンの日々線量から2000～6000レントゲンの単一線量に及ぶ。放射性同位体の線量範囲は

50

大きく異なり、同位体の半減期、放出される放射線の強度およびタイプ、ならびに腫瘍細胞(neoplastic cell)による取り込みに依存する。「接触する」および「曝露する」という用語は、細胞に適用される場合、治療用構築体および化学療法剤または放射線療法剤を、標的細胞に送達するかまたは標的細胞と直接並置させるプロセスを記述するために、本明細書において用いられる。細胞の死滅または静止を達成するためには、細胞を死滅させるのにまたは細胞が分裂するのを阻止するのに有効な併用量で、両薬剤を細胞に送達する。

【0296】

3. 免疫療法

免疫療法薬は、一般に、癌細胞を標的とし、破壊するために免疫エフェクター細胞および分子の使用に依拠する。免疫エフェクターは、例えば、腫瘍細胞の表面上のいくつかのマーカーに特異的な抗体であってよい。抗体のみで治療のエフェクターとして作用させてもよく、または、抗体により他の細胞を動員して細胞の死滅を実質的にもたらしてもよい。抗体は、薬物または毒素(化学療法薬、放射性ヌクレオチド、リシンA鎖、コレラ毒素、百日咳毒素など)に結合し、単にターゲティング剤として作用させてもよい。あるいは、エフェクターは、腫瘍細胞標的と直接的にまたは間接的に相互作用する表面分子を保有するリンパ球であってもよい。種々のエフェクター細胞は細胞傷害性T細胞およびNK細胞を含む。

10

【0297】

免疫療法は、このように併用療法の一部として、遺伝子治療と組み合わせて用いられる可能性がある。併用療法の一般的方法を以下に論じる。一般に、腫瘍細胞は、ターゲティングに適した、すなわち、他の細胞の大部分には存在していないある種のマーカーを持っていないなければならない。多くの腫瘍マーカーが存在しており、これらのいずれも本発明との関連においてターゲティングに適する可能性がある。一般的な腫瘍マーカーは、癌胎児性抗原、前立腺特異的抗原、泌尿器腫瘍関連抗原、胎児性抗原、チロシナーゼ(p97)、gp68、TAG-72、HMFG、シアリルルイス抗原、MucA、MucB、PLAP、エストロゲン受容体、ラミニン受容体、erb Bおよびp155を含む。

20

【0298】

4. 遺伝子

別の態様において、二次的処置は、治療用組成物が本発明の治療剤の前に、後に、またはそれと同時に投与される遺伝子治療である。遺伝子産物をコードするベクターと組み合わせて本発明の組成物の治療量を送達することで、標的組織に抗過剰増殖性の複合効果が及ぶと考えられる。

30

【0299】

5. 外科手術

癌を有する者のおよそ60%が、ある種の外科手術を受けていると考えられる。その外科手術には予防的外科手術、診断的外科手術または病期分類的外科手術、治癒的外科手術および緩和的外科手術が含まれる。治癒的外科手術は本発明の処置、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、遺伝子治療、免疫療法、および/または別の療法などの、他の療法と併せて使用できる癌処置である。治癒的外科手術は、癌性組織の全部または一部が物理的に除去され、切り出され、および/または破壊される切除を含む。腫瘍切除とは、腫瘍の少なくとも一部の物理的除去を指す。腫瘍切除に加えて、外科手術による処置はレーザー外科手術、凍結外科手術、電気外科手術、および顕微鏡により制御された外科手術(モース外科手術)を含む。本発明を、表在癌、前癌、または偶発的な量の正常組織の除去と組み合わせて使用してよいことがさらに企図される。

40

【0300】

M. 本発明の他の態様

一つの局面において、本発明は概して、少なくとも三つの官能基を含む、ECなどのキレート剤を合成する方法であって、キレート剤を得る段階および以下の段階のいずれかを含む方法に関する：

50

(a) 第一に保護されたキレート剤を生成するために、キレート剤の少なくとも一つの第一の官能基を第一の保護剤によって保護する段階；または

(b) 金属イオン標識されたキレート剤を生成するために、キレート剤を金属イオンにキレート化させる段階。

【0301】

このような、本明細書において記述のいずれの合成方法も、本明細書において記述するように、有機媒体中で行うことができる。前記の方法は本明細書において記述するように、少なくとも一つの精製段階をさらに含み得る。本発明の方法において使用できるキレート剤、官能基、金属イオン、ならびにキレート化および結合の様式は、当業者によく知られており、本明細書において記述されている。キレート剤は、エチレンなどの本明細書において記述のスペーサーをさらに含んでもよい。そのようなキレート剤は、キレート剤-ターゲットングリガンド結合体の調製に有用な中間体である。

10

【0302】

いくつかの態様において、前記の方法は、第一に保護されたキレート剤を生成するために、キレート剤の少なくとも一つの第一の官能基を第一の保護剤によって保護する段階を含む。ある態様において、第一の官能基はチオール官能基である。ある態様において、第一の保護剤はチオール保護剤である。さらなる態様において、チオール保護剤は、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化ベンジル、ハロゲン化ベンゾイル、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化トリフェニルメチル、ハロゲン化メトキシトリフェニルメチル、およびシステインからなる群より選択される。

20

【0303】

前記の方法は、いくつかの態様において、第二に保護されたキレート剤を生成するために、第二の官能基を第二の保護剤によって保護する段階を含み得る。ある態様において、第一の保護基は少なくとも一つのチオール官能基を含み、かつ第二の保護基は少なくとも一つのアミン官能基を含む。いくつかの態様において、チオール官能基がチオール保護剤によって最初に保護され、次いでアミン官能基がアミン保護剤によって保護される。さらなる態様において、アミン保護剤はベンジルククロホルマート、p-ニトロ-クロロベンジルホルマート、エチルククロホルマート、ジ-tert-ブチル-ジカルボナート、トリフェニルメチルククロリド、およびメトキシトリフェニルメチルククロリドからなる群より選択される。調製できるキレート剤の一例には、エチレンジシステインの二つのチオール基を2当量のチオール保護剤によって保護し、引き続き2当量のアミン保護剤によってエチレンジシステインの二つのアミン基を保護した、エチレンジシステインが含まれる。チオール基はアミン基よりも反応性が高いので、チオール基は、通常、アミン基が保護される前に保護されると考えられる。

30

【0304】

他の態様において、前記の方法は、一つまたは複数の保護基を含む本明細書に記述の任意の組成物から一つまたは複数の保護基を除去する段階をさらに含む。保護基は、例えば、本明細書において記述するように、キレート剤-ターゲットングリガンド結合体が金属イオンにキレート化される前後の一つまたは複数の段階において、キレート剤部分、ターゲットングリガンド部分、または両部分から除去することができる。保護基はその導入および除去を含め、本明細書においてさらに詳細に記述されている。

40

【0305】

本発明のいずれの組成物も当業者に公知の任意の方法によって精製することができる。精製方法は本明細書においてさらに詳細に記述されている。いくつかの態様において、第一に保護されたキレート剤は約90%~約99.9%の純度である。いくつかの態様において、第二に保護されたキレート剤は約90%~約99.9%の純度である。

【0306】

いくつかの態様において、本発明の方法はターゲットングリガンドへのキレート剤の結合をさらに含み、このターゲットングリガンドおよび/またはキレート剤は、キレート剤-ターゲットングリガンド結合体を形成するために少なくとも一つの官能基を含む。いくつ

50

かの態様において、ターゲティングリガンドの官能基は、キレート剤への結合の前に少なくとも一つの保護剤によって保護される。いくつかの態様において、少なくとも一つの官能基はカルボン酸官能基である。いくつかの態様において、キレート剤およびターゲティングリガンドの官能基は共にキレートを形成する。キレート剤への金属イオンのキレート化は当業者に公知の任意の方法によるものであってよい。

【0307】

本発明のキレート剤-ターゲティングリガンド結合体は、本明細書において記述するように、キレート剤とターゲティングリガンドとの間にリンカーをさらに含んでもよい。記述のように、ターゲティングリガンドは、当業者に公知の任意のタイプのものであってよく、そのようなリガンドは本明細書においてさらに詳細に論じられている。

10

【0308】

本発明の他の一般的な局面は、以下の段階を含む、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を合成する方法を企図する：

(a) 少なくとも一つの保護剤によって保護された少なくとも三つの官能基を含む保護されたキレート剤を得る段階；

(b) キレート剤-ターゲティングリガンド結合体を生成するために、ターゲティングリガンドに保護されたキレート剤を結合させる段階；

(c) キレート剤-ターゲティングリガンド結合体から少なくとも一つの保護基を除去する段階；

(d) キレート剤-ターゲティングリガンド結合体のキレート剤に金属イオンをキレート化させる段階；および

20

(e) 任意の残存保護基を除去する段階。

【0309】

キレート剤、保護剤、官能基、結合の様式、ターゲティングリガンド、保護基を除去する方法、キレート化の様式、および金属イオンは、本明細書において記述する任意のタイプのものであり得る。前記の方法は本明細書において記述するように、有機媒体中で行うことができる。前記の方法は本明細書において記述するように、一つまたは複数の精製段階を含み得る。いくつかの態様において、ターゲティングリガンドの少なくとも一つの官能基は、結合の前に少なくとも一つの保護剤によって保護される。好ましい態様において、キレート剤の三つまたは四つの原子がキレート化に利用可能である。

30

【0310】

本発明の他の一般的な局面は、以下の段階を含む、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を合成する方法を企図する：

(a) 少なくとも三つの官能基を含むキレート剤を得る段階；

(b) 金属イオン標識されたキレート剤を生成するために、キレート剤に金属イオンをキレート化させる段階；

(c) 金属イオン標識されたキレート剤をターゲティングリガンドに結合させる段階。

【0311】

キレート剤、官能基、結合の様式、ターゲティングリガンド、キレート化の様式、および金属イオンは、本明細書において記述する任意のタイプのものであり得る。前記の方法は本明細書において記述するように、有機媒体中で行うことができる。前記の方法は本明細書において記述するように、一つまたは複数の精製段階を含み得る。いくつかの態様において、ターゲティングリガンドの少なくとも一つの官能基は、結合の前に少なくとも一つの保護剤によって保護される。前記の方法は、金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体から全ての保護基を除去することをさらに含み得る。前記の方法は同様に、ある態様において、結合の前に少なくとも一つの保護剤によって保護されているターゲティングリガンドの少なくとも一つの官能基を企図する。

40

【0312】

本発明は同様に、一つまたは複数の密閉容器を含み、かつ本明細書に記述の任意の組成物の所定の量を該一つまたは複数の密閉容器中に含む、造影剤、化学療法剤、または放射

50

線/化学療法剤を調製するためのキットを企図する。本発明は同様に、いくつかの態様において、本明細書において記述する任意の組成物を含む、造影剤、化学療法剤、または放射線/化学療法剤を企図する。

【0313】

いくつかの態様において、本発明は、本明細書において記述する任意の組成物の薬学的有効量を被験体に投与する段階を含む、被験体を画像化するまたは処置する方法を企図する。被験体はヒトなどの哺乳動物であってよい。

【0314】

N. 心疾患が分かっているかまたは疑われる被験体における、診断、処置、または画像化の方法

10

また、本発明の態様は概して、心疾患が分かっているかまたは疑われる被験体における、診断、処置、または画像化の方法に関する。被験体は、哺乳動物または鳥類種などの任意の被験体であってよい。例えば、哺乳動物は、イヌ、ネコ、ラット、マウス、またはヒトであってよい。好ましい態様において、被験体は、心血管疾患が分かっているかまたは疑われるヒトである。

【0315】

心血管疾患は、心臓のまたは血管の任意の疾患であり得る。血管は冠血管であってもよく、または冠血管以外の血管であってもよい。血管は、動脈、静脈、細動脈、細静脈、または毛細血管であってもよい。

【0316】

20

心血管疾患の例としては、心筋梗塞、心筋虚血、狭心症、うっ血性心不全、心筋症(先天性または後天性)、不整脈、または心臓弁膜症などの心臓の疾患が挙げられる。特定の態様において、被験体は、心筋虚血を有することが分かっているか、または疑われる。

【0317】

被験体は例えば、心筋虚血または心筋梗塞を示唆する兆候または症状を有し診療所に現れる患者であってよい。疾患を診断するための被験体の心臓の画像化は、本明細書において記載の任意の方法を用いて合成された金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体の薬学的有効量を被験体に投与することを伴ってもよい。画像化は当業者に公知の任意のイメージングモダリティを用いて実施することができる。特定の態様において、画像化はPETまたはSPECTなどの、放射性核種に基づく画像化技術の使用を伴う。特定の態様において、金属イオン標識された放射性核種-ターゲティングリガンド結合体は、 ^{99m}Tc -EC-グルコサミンである。グルコサミンは生存心筋組織によって盛んに取り込まれる。虚血心筋の部分は、結合体をほとんどまたは全く取り込めないと考えられる。虚血の重症度は、当業者に公知の任意の方法を用いて測定されるシグナルの大きさに応じて、視覚的に評価するまたは段階付けすることができる。いくつかの態様において、本明細書において記載の任意の結合体を用いた画像化は、第二のイメージングモダリティを用いた心臓の画像化の前、間、または後に実施される。例えば、第二のイメージングモダリティはタリウムシンチグラフィーであってよい。

30

【0318】

心筋灌流SPECT (MPS)は、安静およびストレス時の適用によるストレスモダリティ(運動または薬理的)と、放射性医用薬剤の画像化との組み合わせからなる。タリウムは心筋灌流イメージングに関し優れた生理的特性を有する。最初の冠循環通過の間に高度に抽出されるので、生存心筋への血流とタリウムの取り込みとの間には直線関係が運動の間に示されているが、しかし、非常に高い血流量では、取り込みの「ロールオフ」が起こる。未結合のカリウム類似体として、タリウムは時間とともに再分布する。その初期分布は局所心筋灌流に比例し、平衡時には、タリウムの分布は局所カリウムプールに比例し、生存心筋を反映する。タリウム再分布の機序は、低灌流であるが生存している心筋と正常領域との間の差次的なウォッシュアウト速度および初期の低灌流領域へのウォッシュインである。タリウムのウォッシュアウト速度は心筋細胞と血液との間の濃度勾配である。安静時または低レベルの運動時の注射後のタリウムの血中クリアランスはより遅い。びまん性虚血に

40

50

よく似た、散在性で遅いウォッシュアウト速度が、十分なストレスのレベルに達していない正常な患者において観察されることがある。高インスリン血症状態は再分布を遅延し、生存心筋の過小評価をもたらす。したがって、タリウム注射前および注射後4時間は絶食していることが推奨される。これが、タリウムと併用して実行可能な薬剤(viable agent)としてEC-Gが使用された場合に、生存領域であり得る関心対象の正確な領域が標的とされる理由である(Angello et al., 1987; Gutman et al., 1983; Pohost et al., 1977)。

【0319】

本発明の任意の金属イオン標識されたキレート剤-ターゲティングリガンド結合体を用いる画像化は、心臓イソ酵素の測定または心臓カテーテル法などの他の診断方法と組み合わせて実施することもできる。画像化は、症状発症後の様々な間隔で実施してもよく、または心筋灌流の変化を評価するためにある期間にわたって実施してもよい。

10

【0320】

0. 実施例

下記実施例は、本発明のある非限定的局面を説明するために含められる。当業者であれば、下記実施例で開示した技術は、発明者らが発明の実施において良好に機能することを見出した技術を示すことを認識すべきである。しかしながら、当業者であれば、本開示を考慮すれば、本発明の精神および範囲から逸脱せずに、開示した特定の態様において多くの変更が可能であり、同様のまたは類似の結果が依然として得られることを認識すべきである。

【0321】

20

下記図面、化学構造および合成の詳細は、本発明のある化合物を提供する。

【0322】

実施例1

N,N-エチレンジシステイン-グルコサミン(EC-G)の有機合成の非限定的例。図1を参照されたい。

工程1:S,S'-ビス-ベンジル-N,N'-エチレンジシステイン(Bz-EC)の合成

システイン-HCl(30g)を、水(100mL)に溶解した。これに、37%ホルムアルデヒド(22.3mL)を添加し、反応混合物を一晩室温で撹拌した。その後、ピリジン(25mL)を添加し、沈殿を形成させた。結晶を分離し、エタノール(50mL)で洗浄し、その後、ブフナー漏斗を用いて濾過した。結晶を石油エーテル(150mL)を用いて倍散させ、再び濾過し、乾燥させた。前駆体、L-チアゾリジン-4-カルボン酸(m.p.195°C、報告196~197°C)は23.408gであった。前駆体(22g)を液体アンモニア(200mL)に溶解し、還流させた。持続する青色が15分間現れるまで、金属ナトリウムを添加した。塩化アンモニウムを青色溶液に添加し、溶媒を蒸発乾固させた。残留物を水(200mL)に溶解し、濃HClによりpHを2に調整した。沈殿を形成させ、濾過し、水(500mL)で洗浄した。固体を塩化カルシウムデシケートで乾燥させた。ECがその後10.7g調製された(m.p.237°C、報告251-253°C)。ECの構造をH-1およびC-13 NMRにより確認した。EC(2.684g、10mmol)を1N NaOH(40mL)に溶解した。塩化ベンジル(5.063g、40mmol)をジオキサン(30mL)に溶解し、撹拌した。反応物を30分間撹拌した。濃HClにより、溶液のpHを2に調整した。沈殿を濾過し、水で洗浄し、トリフルオロ酢酸から再結晶化させると、収率79.0%(3.5454g)となり、m.p.227~229°C(dec.)(報告229~230°C)であった。Bz-ECの構造をH-1およびC-13 NMRにより確認した。

30

40

【0323】

工程2:S,S'-ビス-ベンジル-N,N'-ビス-CBZエチレンジシステイン(Cbz-Bz-EC)の合成

Bz-EC(2.243g、5mmol)を炭酸ナトリウム(1.20g、11.2mmol)溶液に溶解し、1N NaOHを用いてpHを10に調整した。最終水溶液体積は30mLであった。クロロベンジルホルマー(233mL、16.5mmol)をジオキサン(0.75mL)に溶解し、撹拌した。固体Na₂CO₃を添加することによりpHを10に調整した。反応混合物を2時間撹拌し、ジエチルエーテルで抽出し、過剰のクロロベンジルホルマー(CBZ)を除去した。1N HClを用いて水層のpHを2に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフにかけ、CH₂Cl₂:酢酸(99:1)~CH₂Cl₂:メタノール:酢酸

50

(94:5:1)を用いて溶離すると、所望の生成物87.2%が得られた(3.127g)。Cbz-Bz-ECの構造をH-1およびC-13 NMRにより確認した。

【0324】

工程3:S,S'-ビス-ベンジル-N,N'-ビス-CBZエチレンジシステイン-グルコサミン(四酢酸)複合体(Cbz-Bz-EC-G-4-Ac)の合成

ジクロロメタン(22mL)の攪拌フラスコに、Cbz-Bz-EC(2.1467g、3mmol)を添加した。その後、ジクロロヘキシルカルボジイミド(DCC)(2.476g、12mmol)およびジメチルアミノピリジン(1.466g、12mmol)を添加した。テトラアセチル化グルコサミン塩酸塩(2.533g、6.6mmol)(4-Ac-G-HCl)(Oakwood Products Inc., West Columbia, SC)を混合物に添加し、完全に溶解するまで攪拌した。4-Ac-G-HClの構造をH-1およびC-13 NMRにより確認した。反応物を室温で一晩中攪拌した。水(0.5mL)を添加し、固体を濾過した。濾液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させた。生成物をシリカゲルカラムカラムクロマトグラフィーにより、移動相としてジクロロメタン：メタノール：酢酸(9.9：0：0.1)～56.4：3：0.6を用いて精製した。生成物を単離すると、収率が66.4%であった(2.7382g)。Cbz-Bz-EC-G-4-AcのH-1およびC-13 NMRおよび質量分析により確認した。

【0325】

工程4:N,N'-エチレンジシステイン-グルコサミン(EC-G)の合成

Cbz-Bz-EC-G-4-Ac(687.7mg、0.5mmol)を液体アンモニア(20mL)に溶解し、ナトリウム片(223mg、10mmol)を添加した。全てのナトリウムを添加した後、反応混合物は20分間暗青色を維持した。塩化アンモニウム(641.9mg、12mmol)を徐々に添加すると、暗青色溶液は無色になった。窒素により液体アンモニアを除去した。残留固体を水に溶解し、一晩中、MW<500を用いて透析した。粗生成物は206.7mgであった(収率70%)。粗EC-Gビス-アセチル化化合物のH-1およびC-13 NMRを、質量スペクトルと共に獲得した。分子イオンはマトリクス187および親イオン674を含む861であった(EC-Gビス-アセチル化)。主イオン(100%)は水の損失から得られた656であった。EC-Gビス-アセチル化化合物(200mg)をさらに、炭酸ナトリウムに溶解し、2時間攪拌することにより精製した。生成物EC-Gをその後凍結乾燥すると、70mgの重量が得られた。その後、EC-GのH-1 NMRおよびC-13 NMRを獲得した。EC-GのC-13 NMRは16の主炭素ピークを示した。EC-Gの質量スペクトルは、その親水性および質量分析カラム上に保持される傾向により獲得が困難であった。しかしながら、EC-Gビス-アセチル化化合物はEC-Gよりも親水性が低く、このため、ビス-アセチル化EC-Gの質量スペクトルは得ることができた。EC-Gの質量スペクトルから、不完全な加水分解手順に起因するEC-Gビスアセチル化化合物由来の小さな不純物が存在することが示された。EC-GのH-1およびC-13 NMRは、EC-Gの予測値に近かった。EC-Gの対称構造では10の炭素ピークが予測されたが、グルコサミンは6ではなく12の炭素を有し、グルコサミンは2つの配置を有することが示唆された。H-1 NMR実験値は予測値とは幾分異なるプロファイルを有するようには見えたが、グルコサミンのC-13 NMRの実験値はグルコサミンの予測値に近かった。このように、EC-Gは2つの配置を有すると考えられる。

【0326】

実施例2

Re-ECおよび保護されたグルコサミンを用いた¹⁸⁷Re-EC-Gの有機合成の非限定的例。図2を参照されたい。

¹⁸⁷Re-EC-Gを、構造および親油性の類似のために、^{99m}Tc-ECのための参考基準として使用した。非放射性のRe-EC-Gの合成を図2に示す。攪拌エタノール溶液に、小さな金属ナトリウムチップ(144.8mg、6.3mmol)を徐々に、窒素下、50mL瓶中のエタノール10mLに添加した。ナトリウム金属が溶解した後、EC(536.8mg、2.0mmol)を添加した。反応混合物を1時間室温で攪拌し、EC-Na塩を形成させた。トリフェニルホスフィンレニウムクロリド(ReOCl₃(PPh₃)₂, 1.8329g、2.2mmol)を添加した。ReOCl₃(PPh₃)₂のオリーブグリーン色がフォレストグリーン色に変化した。反応混合物を1時間攪拌し、その後30分間還流させた。反応混合物をその後濾過し、濾液を蒸発乾固させると、グレイパープルの粉末Re-ECが得られた(818.4mg、収率80%)。Re-ECの構造をH-1およびC-13 NMRおよび質量分析により確認し

た。Reは2つの異性体分子量を有し、これは185および187である。そのため、明確に40:60の比で2つの親イオンを示す。

【0327】

攪拌ジメチルホルムアミド(4mL)溶媒に、Re-EC(116.9mg、0.25mmol)を添加し、続いて、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)(150mL、1.0mmol)を添加した。次に、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)(123.8mg、0.6mmol)を添加した。反応混合物を1時間攪拌した。テトラアセチル化グルコサミン(4-Ac-G-HCl)(184.9mg、0.5mmol)を添加し、その後、反応物を室温で一晩中攪拌した。水(1mL)を添加し、反応物をさらに1時間室温で攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させた。水(5mL)、続いてクロロホルム(5mL)を添加した。水層を分離し、凍結乾燥させると、粗暗褐色固体が得られた。固体をカラムクロマトグラフィーによりSephadex G-50を用いて精製すると非放射性のRe-EC-Gが得られた(128.4mg、収率65%)。非放射性のRe-EC-Gの構造をH-1およびC-13 NMRおよび質量分析により確認した。再び、Re-複合体は明確に40:60の比で2つの親イオンを示す。

【0328】

非放射性のRe-EC-Gの元素分析により、 $C_{20}H_{35}N_4O_{13}ReS_2$ (C,H,N)が示され、計算値はC:30.41、H:4.47、N:7.09であり、測定値はC:30.04、H:4.93、N:6.09であった。非放射性のRe-EC-GのH-1およびC-13 NMRは予測されたNMR分光法と類似であった。EC-G(5mg)を塩化スズ(II)(0.1mg)の存在下、 ^{99m}Tc (過テクネチウム酸)(1mCi)で標識した。HPLC分析から、非放射性のRe-EC-Gが ^{99m}Tc -EC-Gと同様の保持時間を有することが示された。

【0329】

実施例3

水性反応におけるECおよびグルコサミンを用いたEC-Gの合成

EC(107mg、0.4mmol)を $NaHCO_3$ (1N、12mL)に溶解した。この無色溶液に、スルホ-N-ヒドロキシスクシンイミド(スルホ-NHS、173.7mg、0.8mmol)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド-HCl(EDAC)(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI)(153.4mg、0.8mmol)を添加した。D-グルコサミン塩酸塩(Sigma Chemical Co., St Louis, MO)(345mg、1.6mmol)をその後、添加した。pH8を測定した。混合物を室温で16時間攪拌し、その後、24時間、500でカットオフを有するSpectra/POR分子多孔質膜(Spectrum Medical Industries Inc., Houston, TX)を用いて透析した。透析後、生成物を0.45μmナイロンフィルターにより濾過し、その後、凍結乾燥機(Labconco, Kansas City, MO)を用いて凍結乾燥させた。粗生成物は300~400mgであった。EC-GのH-1 NMRは同様のパターンを示した。しかし、混合物は有機EC-Gに比べると純粋ではないと考えられる。元素分析から、EC-G純度は、ECとグルコサミンとの間の異なる反応比を用いると63~77%であることが示された。分取HPLC(7.8×300mm C-18カラム、Waters)(流速:0.5mL/分、100%水、UV235nm)を使用して粗生成物を精製した、180~240mg(収率60%)。分取HPLC後のEC-GのH-1およびC-13 NMRは、モノEC-GまたはEC-グルコサミン、スルホ-NHSおよびEDAC由来の不純物を示唆する別のピークを示した。未処理EC-Gの分取HPLC精製により、化学的純度へのいくつかの漸進的な改善が得られた。しかし、未処理EC-Gを塩化スズ(II)の存在下、 ^{99m}Tc で標識すると、トランスキレーターとしてグルコネートを使用して、 ^{99m}Tc -EC-Gの95%を超える放射化学的純度を達成することができる(ラジオTLCおよびHPLC分析において示される)。

【0330】

実施例4

水性法および有機法を介して合成した生成物を比較する細胞取り込み検討

EC-G生物活性をさらに実証するために、インビトロ細胞培養アッセイを実施した。簡単に言うと、 ^{99m}Tc -EC-G(2μCi/ウェル)を用いてインキュベートした腫瘍細胞(50,000細胞/ウェル)において、様々な時間間隔で細胞取り込みを決定した。細胞取り込みアッセイは、未処理(精製なし)EC-Gと分取HPLC精製EC-Gとの間で著しい差異はないことを示した(図4)。細胞培養を使用して、またはEC-Gを水に溶解して、インビトロ安定性を検討した。2~4週後、 ^{99m}Tc -EC-Gを用いた細胞取り込みでは10~15%の減少があった。水中のEC-Gの有寿命は17.26日であると考えられる。インビボイメージング検討では、水性反応および有

機反応から合成したEC-G間では著しい差異はないことが示された。

【0331】

実施例5

水性反応におけるRe-ECおよびグルコサミンを用いた非放射性のRe-EC-Gの合成

Re-EC(255.8mg、0.5mmol)(実施例2より)をNaOH(1N、4.5mL)に溶解した。この暗紫色溶液にスルホ-NHS(217.1mg、1mmol)およびD-グルコサミン塩酸塩(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)(431.3mg、2mmol)を添加した。その後、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド-HCl(EDAC)(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI)(191.7mg、1mmol)を添加した。pHは8を超えた。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を24時間、500でカットオフを有するSpectra/POR分子多孔質膜(Spectrum Medical Industries Inc., Houston, TX)を用いて透析した。透析後、生成物を濾過し、その後、凍結乾燥機(Labconco, Kansas City, MO)を用いて凍結乾燥させた。粗生成物は276mgであった。水性Re-EC-GのH-1 NMRは同様のパターンを示した。しかし、有機Re-EC-G化合物と比較するといくつかの不純物の証拠が存在すると考えられる。有機非放射性のRe-EC-G化合物のHPLC分析では272nmで1つのピークが示された。しかし、水性非放射性のRe-EC-Gは2つのピークを有した。水性非放射性のRe-EC-Gのピークの1つは有機非放射性のRe-EC-G化合物に対応する(それぞれ、ピーク12.216および12.375)。残りのピークはスルホ-NHSおよび他の少量の不純物であった。

10

【0332】

実施例6

グルコサミン(医薬品有効成分)の定量分析

D-グルコサミンを比色分析のために誘導した。簡単に言うと、新たに調製した1N NaOH水溶液(120mL)に溶解したD-グルコサミン塩酸塩(25g、0.12mol)の溶液に、攪拌しながら、p-アニスアルデヒド(17mL、0.14mol)を添加した。30分後、結晶化が始まり、混合物を一晩中冷蔵した。沈殿生成物をその後濾過し、冷水(60mL)、続いてEtOH-Et₂O(1:1)混合物で洗浄すると、2-デオキシ-2-[p-メトキシベンジリデン(アミノ)]-D-グルコピラノース(D-グルコサミン-アニスアルデヒド、32.9408g、110.8mmol、収率95.5%)m.p.165~166°Cが得られた。H-1 NMRにより構造を確認した。

20

【0333】

未処理EC-G(50mg)を1N NaOHを用いて加水分解した。アニスアルデヒドを反応溶液に添加した。2時間後、反応混合物をクロロホルムを用いて抽出した。未反応のアニスアルデヒドを含むクロロホルム層を窒素下で蒸発させた。反応アニスアルデヒド重量を使用して、D-グルコサミン-アニスアルデヒド付加物中のグルコサミンの量を決定した。

30

【0334】

実施例7

EC-G中のECの定量分析

未処理EC-G(50mg)を1N NaOHを用いて加水分解した。塩化ベンジルをジオキサン(30mL)に溶解し、その後、攪拌混合物に添加した。反応物を2時間攪拌し、その後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層は未反応塩化ベンジルを含んでおり、これを窒素下で蒸発させた。反応した塩化ベンジル重量を使用してEC-G中のECの量を決定した(表3)。

40

【0335】

実施例8

EC-G中のスルホ-NHSおよびEDACの定量分析

スルホ-NHSの検量線をUV 272nmで作成した。未処理EC-Gを水に溶解した。検量線から、EC-G中のスルホ-NHSの量をUV272nmで決定した。1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド-HCl(EDAC)の量を、表3で示した総EC-GからEC、グルコサミンおよびスルホ-NHSを減算することにより計算した。

【0336】

実施例9

グルコースリン酸化アッセイの定量分析

50

インビトロヘキソキナーゼアッセイを使用して、EC-Gのグルコースリン酸化過程を評価した。キット(Sigma Chemical Company, MO)を用いて、フルオロデオキシグルコース(FDG、1.0mg)、EC-G(1.0mg)、D-グルコサミン(G、1.0mg)およびD-グルコース(2.5mg)を水1mL(EC-G、G)または2.5mL(D-グルコース)に溶解した。そこから、200 μ Lを取り出し、水2.5mL中に希釈させた。100 μ Lのアリコートをした後、取り出し、溶液中でInfinity(商標)グルコース試薬900 μ Lと合わせ、37°Cで3分間インキュベートした。リン酸化グルコースおよびNADHをその後340nmでアッセイした。FDG(340および347nm)、グルコース(301および342nm)、EC-G(303および342nm)およびG(302および342nm)のピークが得られた。

【0337】

実施例10

EC-G(水性反応から合成)中のグルコサミン(医薬品有効成分)の化学的同一性アッセイ

比色分析を使用して、グルコサミンの量を決定した。硫酸銅(水100mL中に6.93g)および酒石酸ナトリウムカリウム(NaOH 10gを含む水100mL中に34.6g)の溶液を調製した。EC-G(25mg)およびグルコサミン(標準)を、塩基性酒石酸銅溶液と共に、酸化銅赤色沈殿が見えなくなるまで、添加した。滴定体積から決定すると、EC-G中のグルコサミン量は8.7mg(35% w/w)であった(表3)。

【0338】

または、実施例5で記載されているように、D-グルコサミン塩酸塩(25g、0.12mol)を、新たに調製した1N NaOH水溶液に(120mL)に、攪拌しながら添加し、その後、p-アニスアルデヒド(17mL、0.14mol)を混合物に添加した。30分後、結晶化が始まり、混合物を一晩中冷蔵した。沈殿生成物を濾過し、冷水(60mL)、続いてEtOH-Et₂O(1:1)混合物で洗浄すると、2-デオキシ-2-[p-メトキシベンジリデン(アミノ)]-D-グルコピラノース(D-グルコサミン-アニスアルデヒド、32.9408g、110.8mmol、収率95.5%)m.p.165~166°Cが得られた。未処理EC-G(50mg)を、1N NaOHを用いて加水分解した。アニスアルデヒドを反応溶液に添加した。30分後、結晶化が始まり、混合物を一晩中冷蔵した。沈殿生成物を濾過し、冷水で洗浄し、融点を決定すると、165~166°C(18mgのグルコサミンを含む)であった。

【0339】

(表3) EC-G(水性反応から合成)中のグルコサミンおよびECの定量分析

理論値			
化合物	分子量	パーセンテージ(重量/重量)	
		(100%)	(65%)
EC-G	591		
EC	268		
グルコサミン(G)	179		
EC-G中のEC		39% (234/591)	25%
EC-G中のG		60% (356/591)	39%

実験値		
化合物	パーセンテージ (重量/重量)	方法
EC-G中のEC	30%	比色分析
EC-G中のG	35%	比色分析
EC-G中のスルホ-NHS	34%	UV (268 nm)
EDAC	1%	計算

【0340】

実施例11

EC-G(水性反応から合成)中のエチレンジシステイン(キレート剤)の化学的同一性アッセイ

2つの方法を使用してEC-Gの純度を決定した。第1の方法では、比色分析を使用してEC量を決定した。ヨウ素溶液(0.1mol/L)(水1000mL中のKI 36gと共に13g)を調製し、EC-G(25.2

mg)およびEC(25mg)(標準)をヨウ素溶液に添加した。標準ECでは、淡い白色の固体が沈殿したが、EC-G中では沈殿には気付かなかった。滴定法を使用して(黄色がかった色(5分を超えて持続))、EC-G中のEC量を決定した。使用したヨウ素溶液1mLはそれぞれ、EC13.4mgに等しい。EC-G中のECの量は7.6mgであった(30.2% w/w)。

【0341】

第2の方法では、チオール-EC-G付加物の融点の測定を実施した。実施例1は、S,S'-ビス-ベンジル-N,N'-エチレンジスチン(Bz-EC)の合成の概要を説明した。簡単に言うと、EC(2.684g、10mmol)を1N NaOH(40mL)に溶解した。塩化ベンジル(5.063g、40mmol)をジオキサン(30mL)に溶解し、攪拌混合物に添加した。30分後、溶液のpHを、濃HClにより2に調整した。沈殿を濾過し、水で洗浄し、トリフルオロ酢酸から再結晶化させた。収率は79.0%(3.5454g)であり、m.p.は227~229°C(dec.) (報告229~230°C)であった。未処理EC-G(50mg)をその後、1N NaOHを用いて加水分解し、塩化ベンジル(40mg)を添加した。反応混合物を30分間攪拌した。溶液のpHを、濃HClにより2に調整した。沈殿を濾過し、水で洗浄すると、EC-ベンジル付加物、m.p.227~229°C(EC 16mgを含む)が得られた。

【0342】

実施例12

EC-G(水性反応から合成)中のスルホ-N-ヒドロキシスクシンイミド(スルホ-NHS)の化学的同一性アッセイ

N-ヒドロキシスルホスクシンイミド(スルホ-NHS)に対するアッセイを、UV(268nm)により決定した。スルホ-NHSの検量線をUV 268nmで作成した。このUV吸光度下で、EC-GおよびEDACに対し、よくない吸光度が観察された。未処理EC-G(50 μg/mL)を水に溶解し、吸光度を268nmで測定した。推定スルホ-NHSは35±5%(w/w)であった。

【0343】

実施例13

放射化学的純度および同一性アッセイ

薄層クロマトグラフィー(TLC)および高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用して放射化学的同一性を決定した。TLCアッセイ法では、水性および有機合成EC-Gの両方を^{99m}Tcで標識し、シリカゲルカラムを含浸させたTLCストリップ(ITLC-SG)上に置き、ラジオ-TLCスキャナで走査した。^{99m}Tc-EC-G(水性合成から)の保持因子(Rf)値および参考基準(有機合成からの^{99m}Tc-EC-G)は0.8(酢酸アンモニウム(1M):メタノール;4:1により決定)または生理食塩水であった。HPLCアッセイでは、有機および水性合成EC-Gの化学的純度はそれぞれ、95.64%および90.52%であった。有機反応から合成したEC-Gは水性反応から合成したEC-Gよりも純度が高かった。有機および水性合成EC-G両方を、^{99m}Tcで標識し、C-18逆相カラム(Waters、セミ分取、7.8×300mm)にロードした(20 μL、1mg/mL EC-G)。^{99m}Tc-EC-Gおよび非放射性のRe-EC-G(有機合成からの参考基準)の保持時間(Rt)値は11.7~13.5分の間であった(100%水@0.5mL/分、210nmのUVにより決定)。有機および水性合成^{99m}Tc-EC-GをUV波長(210nm)により検出し、一致した放射性検出器所見は上記範囲内にあった。インビトロ細胞培養アッセイでは、Re-EC-Gは用量反応曲線(図3)を生成し、ヒトリンパ腫細胞に対し有効であることが示された。

【0344】

要約

HPLCおよびTLCにより測定した^{99m}Tc-EC-Gの放射化学的純度は水性合成EC-Gでは95%を超え、これは有機合成EC-Gに対する放射化学的純度に非常に近似する。

比色分析および元素分析により測定した非標識水性EC-Gの化学的純度は60~70%の範囲内にある。EC-G化合物(水性または有機合成に関係なく)中に含まれる不純物は全て比色分析およびUV分光法により、%w/wに基づいて、グルコサミン(35%)、EC(30%)、スルホ-NHS(4%)およびEDAC(1%)として明確に同定された。

HPLCによりUV 210nmで測定した場合、非標識水性EC-Gの化学的純度は非標識有機EC-Gに、それぞれ、90.52%対95.64%で非常に都合よく匹敵する。

水性^{99m}Tc-EC-Gの保持時間は、HPLCにより272nmで測定した非放射性のRe-EC-Gの範囲内

にある。

水性EC-GのNMR(^1H 、 ^{13}C)は非放射性のRe-EC-Gの範囲内にある。

非標識有機EC-G、標識有機EC-Gおよび非放射性のRe-EC-Gを参考基準として使用する。

生物検定(インビトロ取り込みおよびインビポイメージング)では、水性および有機合成EC-Gの間では著しい差は示されなかった。

【0345】

実施例14

^{68}Ga -EC-Gの純度分析

有機および水性手段の両方により合成した ^{68}Ga -EC-Gについて、ラジオ-TLCにより分析した。図6は水性生成物(b)より改善された有機生成物(a)の純度を示す。図7はC-18カラム(Puresil、 $4.6 \times 150\text{mm}$ 、Waters、Milford、MA)で実施され、水で流速 0.5ml/分 を用いて溶離された精製を示す。検出はUVおよびNaIを介して実施した。

10

【0346】

実施例15

^{68}Ga -EC-Gの安定性分析

図8はラジオTLCにより示されるように、イヌ血清中の ^{68}Ga -EC-Gの安定性検討の結果を示す。 ^{68}Ga -EC-G $100\text{ }\mu\text{L}$ ($0.7\text{mg}/0.7\text{ml}$ 、 $\text{pH}7.5$ 、 $865\text{ }\mu\text{Ci}$)をイヌ血清 $100\text{ }\mu\text{L}$ に添加し、0、30、60および120分間インキュベートした。次に、 $200\text{ }\mu\text{L}$ MeOHを各試料に添加し、ピリジン：EtOH：水=1:2:4；Whatman#1紙を含む系を用いる溶離前に、ボルテックスした。(a) ^{68}Ga -EC-G($0.7\text{mg}/0.7\text{ml}$ 、 $\text{pH}7.5$ 、 $865\text{ }\mu\text{Ci}$)；(b)イヌ血清 $100\text{ }\mu\text{L}$ 中に ^{68}Ga -EC-G $100\text{ }\mu\text{L}$ 、時間=0；(c)時間=30分；(d)時間=60分；(e)時間=120分；(f) ^{68}Ga -EC-BSA。

20

【0347】

図9は、タンパク質結合アッセイにおいて分析されたイヌ血清中の ^{68}Ga -EC-Gの安定性検討の結果を示す。対照試料をイヌ血清中、 ^{68}Ga -EC-ウシ血清アルブミン(BSA)と共にインキュベートした。 ^{68}Ga -EC-G $100\text{ }\mu\text{L}$ ($0.7\text{mg}/0.7\text{ml}$ 、 $\text{pH}7.5$ 、 $865\text{ }\mu\text{Ci}$)をイヌ血清 $100\text{ }\mu\text{L}$ に添加し、0、30、60および120分間インキュベートし、活性を計数し、その後、MeOH $200\text{ }\mu\text{L}$ を添加し、試料をボルテックスし、1分間遠心分離し、その後、上清および沈殿をそれぞれ計数した。沈殿において決定したカウントは ^{68}Ga -EC-Gとイヌ血清中のタンパク質との間の結合度を示す。

【0348】

タンパク質結合速度は2時間後18.6%から51.5%まで増加し、 ^{68}Ga -EC-Gのターゲティング能力が示唆される。

30

【0349】

実施例16

乳癌細胞株13762における ^{68}Ga -標識化合物のインビトロ最新検討

図10は乳癌細胞株13762における ^{68}Ga -標識化合物のインビトロ取り込み検討から得られた結果を示す。13762細胞における ^{68}Ga -ECおよび ^{68}Ga -EC-Gの細胞取り込み($1\text{ }\mu\text{Ci}/50,000$ 細胞/ウェル)。 ^{68}Ga -EC-Gの細胞取り込みは0.5~2時間では対照 ^{68}Ga -ECよりも著しく高かった($p<0.01$)。

【0350】

実施例17

心血管疾患の画像化

図11は、乳腺腫を有するラットにおける $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC-ESMOLOL誘導体($300\text{ }\mu\text{Ci}$ /ラット)の平面シンチグラフィイメージを示す。数字は15~45分での心臓/前縦隔(H/UM)カウント密度(カウント/画素)比である。図11の線形状は、横方向に配置した組織と比較した場合の高い心臓領域カウント/画素比を示す。これらの結果から、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC-ESMOLOLは心臓領域を画像化するのに驚くほど効果的であることが示される。図12はニュージーランド白ウサギにおける ^{68}Ga -EC-TML PETイメージング結果を示す。ウサギには ^{68}Ga -EC-トリメチルリジン(EC-TML)を投与した。PET冠状断像を、 ^{68}Ga -EC-TML 0.66mCi の注入後45分に獲得した(背側から腹側の順)。心臓における高い取り込みが見られ、EC-TMLが脂肪酸代謝に関与

40

50

ることが示唆された。

【0351】

実施例18

EC-ベンズヒドロール-Cbz-グルコサミン中間体を介したEc-Gの有機合成の非限定的例(図13を参照されたい)

EC-ベンズヒドロール-Cbz-グルコサミンは酢酸エチルに溶解し、MTBEまたはn-ヘキサンを添加することにより沈殿させることができる。これは、EC-Gを得る方法において純粋な最後から2番目の種を得る方法として想定した。この倍散処理前のEC-ベンズヒドロール-Cbz-グルコサミンの純度(HPLC)は約64%であった。倍散後、純度は約68%(MTBE)または65%~80%(n-ヘキサン)であった。生成物を精製するための別の想定される方法は、バイオタージカートリッジの使用によるものであるが、これは、これらのカートリッジ内のシリカゲルがフラッシュグレードシリカゲルよりも活性が高いからである。

10

【0352】

クロマトグラフィーに代わるものとして異なる溶媒系を用いた別の精製技術および手順もまた、試みられており、その結果を下記表4に示す。異なる溶媒系において沈殿が試みられた。EC-ベンズヒドロール-Cbzを選択した溶媒(A)に溶解し、より多量の共溶媒(B)に徐々に添加した。しかしながら、結果から、このアプローチは、純度変化がごくわずかであったため、他の方法ほど有効ではないことが示された。沈殿のために様々な比の選択した溶媒系を使用した倍散もまた試みられた。倍散に対する結果もまた、材料がある用途に対して十分に純粋ではないことを示唆する。カラムクロマトグラフィーもまた試みられ、条件が前の週から改善された(15:1 シリカ:粗、シリカ上に乾燥ロード)。この方法は、材料の中程度の浄化を可能にした(55A%から75A%まで)。

20

【0353】

(表4) 沈殿および倍散によるEC-ベンズヒドロール-Cbz精製

溶媒A	溶媒B	沈殿結果	倍散結果
酢酸エチル	ヘキサン	粘着性固体	油
メタノール	水	粘着性油	油
DCM	ヘキサン	粘着性油	油
エタノール	水	粘着性油	油

30

【0354】

本明細書で開示し、特許請求した組成物および方法は全て、本開示を考慮すれば、必要以上の実験をせずに製造および実行が可能である。本発明の組成物および方法について好ましい態様の観点から記載してきたが、当業者には、本発明の概念、精神および範囲から逸脱せずに、本明細書で記載した組成物および方法に対し、ならびに方法の工程において、または工程の連続において、変更が可能であることは明白である。より詳細には、化学的および生理学的の両方において関連するある薬剤を本明細書で記載した薬剤の代わりに使用しても、同じまたは同様の結果が達成されることは明らかである。当業者に明らかなそのような同様の置換および改変は全て、添付の特許請求の範囲により規定される本発明の精神、範囲、および概念に含まれると考えられる。

40

【0355】

参考文献

下記参考文献は、本明細書で説明したものを補充する、例示的な手順に関するまたは他の詳細を提供する程度まで、参照により本明細書に具体的に組み入れられる。

U.S. Patent 5,605,672

U.S. Patent 6,692,724

U.S. Patent 6,737,247

U.S. Patent Appln. 09/599,152

U.S. Patent Appln. 10/627,763

U.S. Patent Appln. 10/672,142

U.S. Patent Appln. 10/703,405

10

U.S. Patent Appln. 10/732,919

Alauddin and Conti, *Nucl. Med. Biol.*, 25(3):175-180, 1998.

Alauddin *et al.*, *Nucl. Med. Biol.*, 23:787-792, 1996.

Alauddin *et al.*, *Nucl. Med. Biol.*, 26:371-376, 1999.

Alberico *et al.*, *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 13(1):13-35, 2004.

Angello *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 60:528-533, 1987.

20

Benveniste and Davies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 70(8):2276-2280, 1973.

Blondeau *et al.*, *Can. J. Chem.*, 45:49-52, 1967.

Bodansky, In: *Peptide Chemistry*, 2nd ed., Springer-Verlag, New York, 1993.

Bolhuis *et al.*, *Int. J. Cancer Suppl.*, 7:78-81, 1992.

Borodina *et al.*, *Appl. Environ. Microb.*, 71(5):2294-302, 2005.

Bush *et al.*, *Br. J. Cancer Suppl.*, 37(3):302-306, 1978.

Campbell *et al.*, *Cancer Res.*, 51(19):5329-5338 1991.

30

Canevari *et al.*, *Hybridoma*, 12(5):501-507, 1993.

Chasselle *et al.*, *Lancet*, 34B:143, 1995.

Coney *et al.*, *Cancer Res.*, 54(9):2448-2455, 1994.

Diamond *et al.*, *J. Biol. Chem.* 253(3):866-871, 1978.

Dische, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 20(1):147-152, 1991.

Franklin *et al.*, *Int. J. Cancer Suppl.*, 8:89-95, 1994.

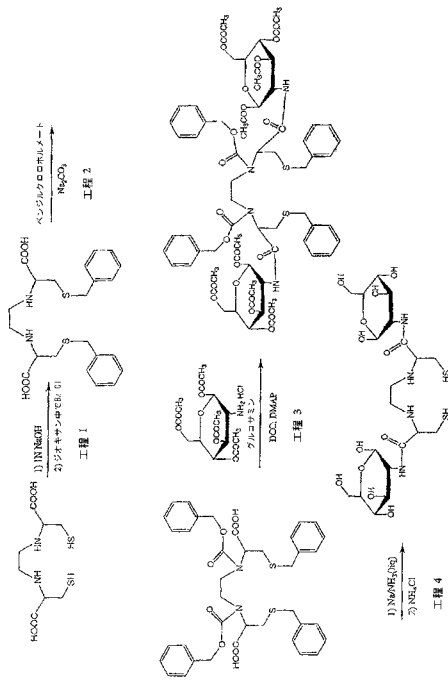
Gambhir *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 39(11):2003-2011, 1998.

40

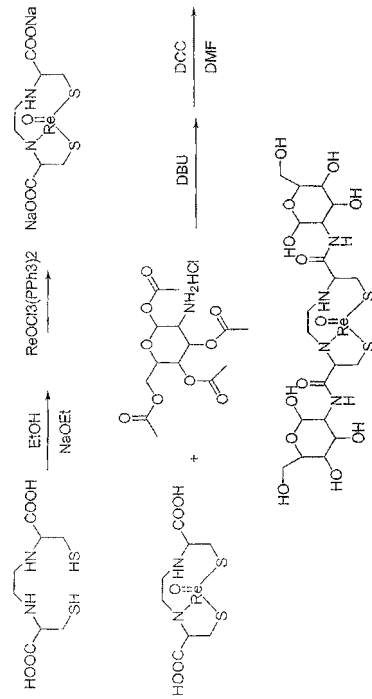
- Gambhir *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96(5):2333-2338, 1999.
- Gambhir *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97:2785-2790, 2000.
- Gatenby *et al.*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 14(5):831-838, 1988.
- Ginobbi *et al.*, *Anti-cancer Res.*, 17(1A):29-35, 1997.
- Grant, In: *Synthetic Peptides*, Freeman & Co., New York, 1992.
- Gray *et al.*, *Nature*, 182(4640):952-953, 1958.
- Greene and Wuts, In: *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1999. 10
- Gutman *et al.*, *Am. Heart J.*, 106: 989-995, 1983.
- Hall *et al.*, *Radiat. Res.*, 114(3):415-424, 1988.
- Henson *et al.*, *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 25(6):969-972, 2004.
- Hoelscher *et al.*, *Spine*, 25(15):1871-7, 2000.
- Holm, *et al.*, *APMIS*, 102(11):828-836, 1994.
- Hostetler and Hall, *PNAS*, 79:1663-1667, 1982. 20
- Hsueh and Dolnick, *Biochem. Pharmacol.*, 45(12):2537-2545, 1993.
- Hu, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:9791-95, 1998.
- Iyer *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 42(1):96-105, 2001.
- Koh *et al.*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 22:199-212, 1992.
- Kranz *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 92(20):9057-61, 1995.
- Kundra *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 43(3):406-412, 2002.
- Leamon and Low, *Biochem. J.*, 291 (Pt 3):855-60, 1993. 30
- Leamon and Low, *J. Biol. Chem.*, 267(35):24966-71, 1992.
- Leamon and Low, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88(13):5572-76, 1991.
- Lee and Low, *J. Biol. Chem.*, 269(5):3198-3204, 1994.
- Martin *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 30:194-201, 1989.
- Medical Letter, 34:78, 1992.
- Michalik *et al.*, *Pharmacol Res.* 21(4):405-414, 1989.
- Murakami *et al.*, *J Orthop Res.*, 14(5):742-8, 1996.
- Murakami *et al.*, *Bone*, 21(5):411-418, 1997. 40
- Myszkowski *et al.*, *Carb. Res.*, 338:133-141, 2003.
- Nakae and Nakae, *Antimicrobial Agents and Chemo.*, Oct;22(4):554-59, 1982.
- Namavari *et al.*, *Nucl. Med. Biol.*, 27(2):157-62, 2000.
- Nordsmark *et al.*, *Radiother. Oncol.*, 41(1):31-39, 1996.
- Orr *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 87(4):299-303, 1995.

- Ozmen *et al.*, *Drug Chem Toxicol.*, 28(4):433-45, 2005.
- Patrick *et al.*, *J. Neurooncol.*, 32(2):111-23, 1997.
- Pohost *et al.*, *Circulation*, 55:294-302, 1977.
- Rasey *et al.*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 17(5):985-91, 1989.
- Rasey *et al.*, *Radiother. Oncol.*, 17(2):167-73, 1990.
- Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1289-1329, 1990.
- Ross *et al.*, *Cancer*, 73(9):2432-43, 1994. 10
- Saha *et al.*, *Semin. Nucl. Med.*, 24(4):324-49, 1994.
- Strunk and Schild, *Eur. Radiol.*, 14(6):1055-1062, 2004.
- Tachibana *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 25(20):2297-301, 1976.
- Tod *et al.*, *Clin Pharmacokinet.*, Mar;38(3):205-223, 2000.
- Tjuvajev *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 43(8):1072-1083, 2002.
- Valk *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 33(12):2133-2137, 1992.
- Verbruggen *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 33:551-557, 1992. 20
- Warrell, Jr *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 329(3):177-189, 1993.
- Weitman *et al.*, *Cancer Res.*, 52(12):3396-3401, 1992b.
- Weitman *et al.*, *Cancer Res.*, 52(23):6708-6711, 1992a.
- Weitman *et al.*, *J Neurooncol.*, 21(2):107-112, 1994.
- Westerhof *et al.*, *Cancer Res.*, 51(20):5507-5513, 1991.
- Yaghoubi *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 42:1225-1234, 2001.
- Yanai *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(25):9661-9666, 2006. 30
- Yang *et al.*, *Diabetes*, 53:67-73, 2004.

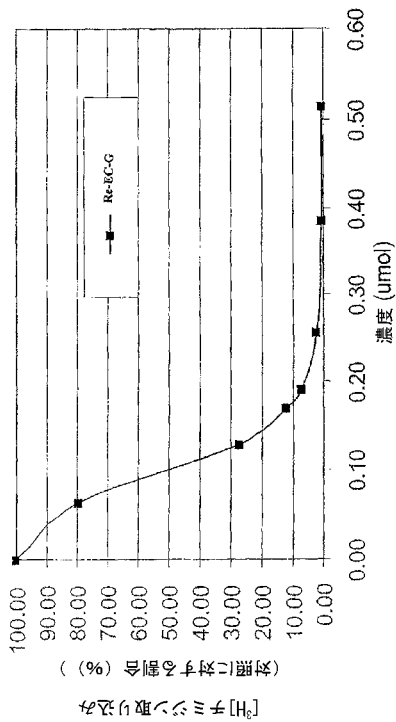
【図 1】



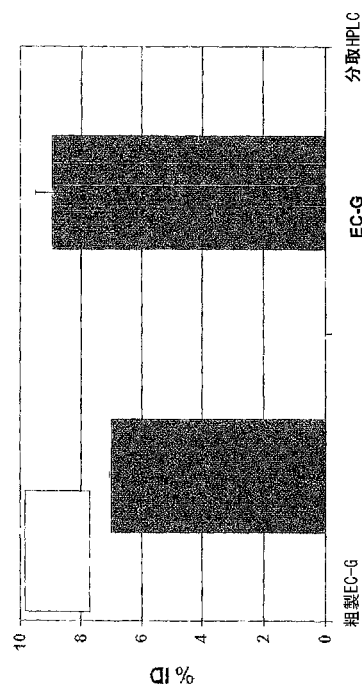
【図 2】



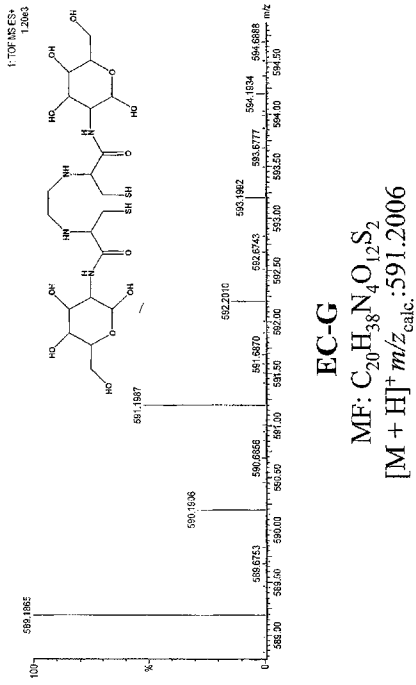
【図 3】



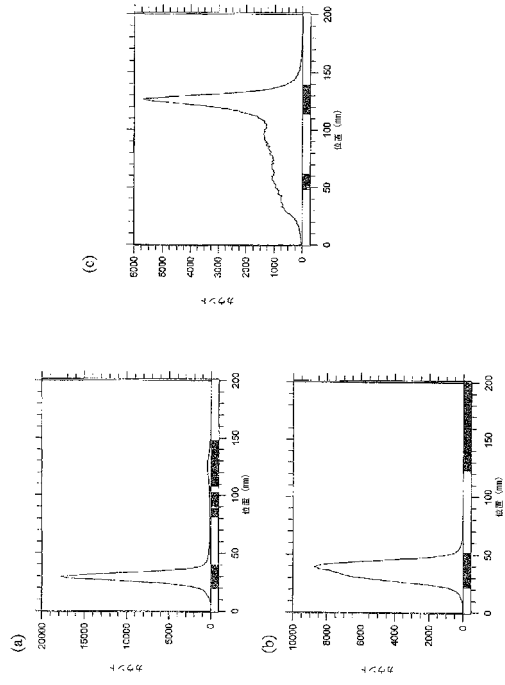
【図 4】



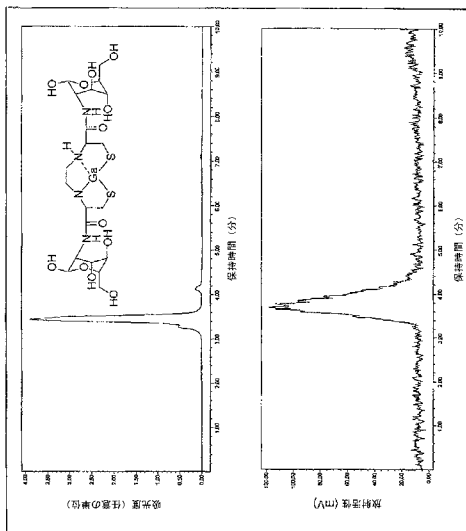
【図 5】



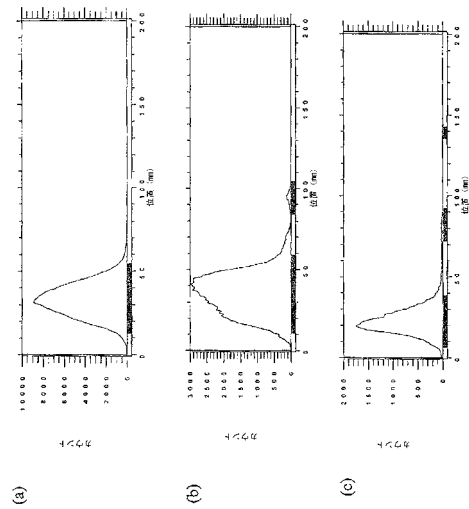
【図 6】



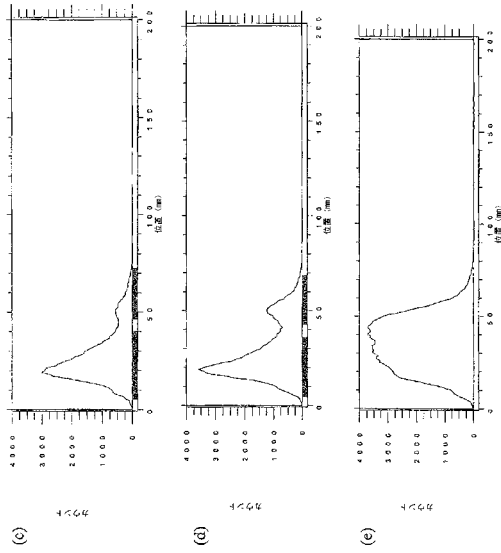
【図 7】



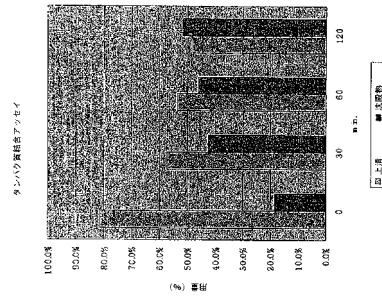
【図 8 A】



【図 8 B】

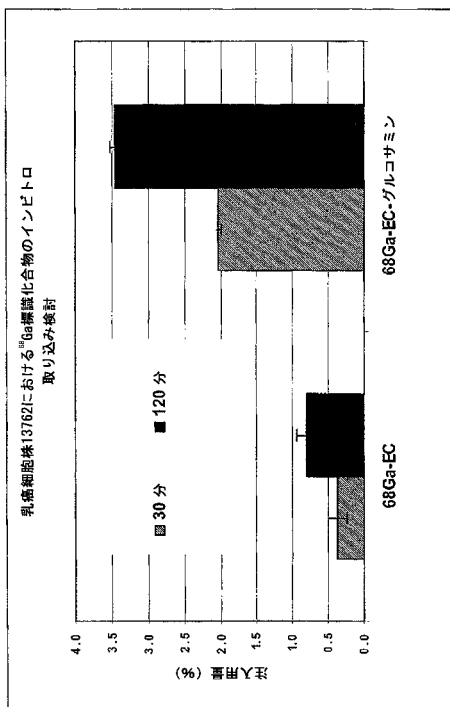


【図 9】

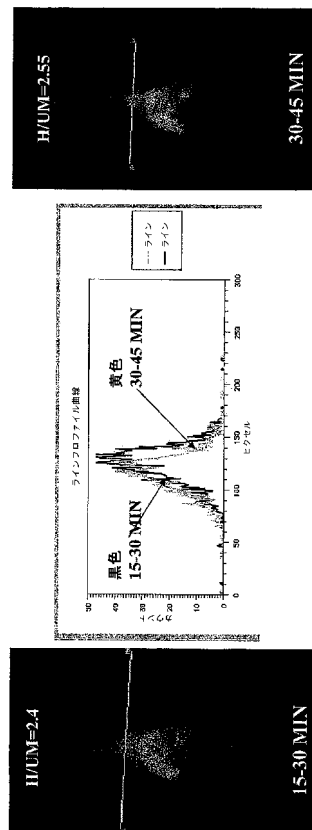


	インキキュベーション時間 (分)						GA-EC-38A			
	0	30	60	120						
上層	92.4	81.4%	50	57.5%	40	53.8%	23.2	48.4%	77.6	93.5%
深層部	21.1	18.6%	37	42.5%	34.3	46.2%	24.7	51.6%	5.4	6.5%

【図 10】



【図 11】



【図 1 2】

冠動脈 1



冠動脈 2



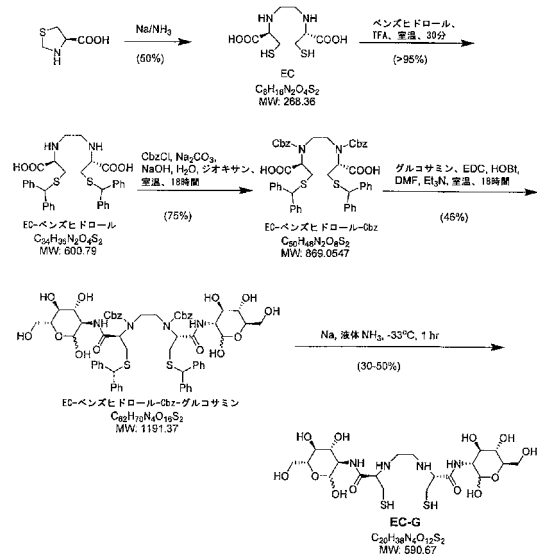
冠動脈 3



冠動脈 4



【図 1 3】



【配列表】

0005541922000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 9/06 (2006.01)		A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/06
A 6 1 P 31/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 31/00
C 0 7 K 5/113 (2006.01)		A 6 1 P 29/00
		C 0 7 K 5/113

(74)代理人 100102118
弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923
弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507
弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845
弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ヤン, デイビッド ジェイ.
アメリカ合衆国 テキサス 77478, シュガー ランド, スピネイカー ウェイ 1123

(72)発明者 ユー, ドンファン
アメリカ合衆国 テキサス 77584, ペアランド, ハーバー チェイス ドライブ 2423

(72)発明者 トンプソン, アンドリュー エス.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07092, マウンテンサイド, ソーミル ロード 1144

(72)発明者 ロロ, エフ. デイビッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア 95070, サラトガ, ピーチ ヒル ロード 15735

審査官 山村 祥子

(56)参考文献 国際公開第2006/074272 (WO, A1)
特表2006-515835 (JP, A)
特表2003-534388 (JP, A)
米国特許出願公開第2006/0182687 (US, A1)

米国特許出願公開第2005/0079133 (US, A1)

Bioconjugate Chem., 2002年, Vol.13, p.16-22

VERBEKE K, DEVELOPMENT OF A CONJUGATE OF ^{99m}Tc-EC WITH AMINOMETHYLENEDIPHOSPHONATE IN THE SEARCH 以下備考, BIOCONJUGATE CHEMISTRY, 米国, ACS, 2001年12月27日, V13 N1, P16-22, FOR A BONE TRACER WITH FAST CLEARANCE FROM SOFT TISSUE

VERBEKE K, PREPARATION AND PRELIMINARY EVALUATION OF ^{99m}Tc-EC-FOR-MLFK, NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, 米国, ELSEVIER, 2002年 7月, V29 N5, P585-592

YANG D J, NONINVASIVE ASSESSMENT OF TUMOR HYPOXIA WITH ^{99m}Tc LABELED METRONIDAZOLE, PHARMACEUTICAL RESEARCH, 1999年 5月, V16 N5, P743-750

G. BORMANS, SYNTHESIS, RADIO-LC-MS ANALYSIS AND BIODISTRIBUTION IN MICE OF ^{99m}Tc-NIM-BAT, JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, 2003年 5月, V46 N6, P575-585

ZARENEYRIZI F, SYNTHESIS OF ^{99m}Tc ETHYLENEDICysteINE-COLCHICINE FOR EVALUATION OF ANTI ANGIOGENIC EFFECT, ANTI-CANCER DRUGS, 英国, RAPID COMMUNICATIONS, 1999年 8月, V10 N7, P685-692

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 51/00

A61K 31/00-31/7008

A61K 47/00-47/A61K