(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-504028
(P2025-504028A)
(43)公表日　令和7年2月6日(2025.2.6)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/54*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/54		４Ｃ０７６
Ｃ０７Ｋ	*5/06*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	5/06		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*51/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	51/04	１００	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	51/04		４Ｈ０４５
			Ａ６１Ｐ	35/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全53頁）

(21)出願番号　特願2024-544934(P2024-544934)
(86)(22)出願日　令和5年1月30日(2023.1.30)
(85)翻訳文提出日　令和6年9月26日(2024.9.26)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/052116
(87)国際公開番号　WO2023/148115
(87)国際公開日　令和5年8月10日(2023.8.10)
(31)優先権主張番号　22154653.4
(32)優先日　令和4年2月1日(2022.2.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　591032596
メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
Ｍｅｒｃｋ Ｐａｔｅｎｔ Ｇｅｓｅｌｌｓｃｈａｆｔ ｍｉｔ ｂｅｓｃｈｒａｅｎｋｔｅｒ Ｈａｆｔｕｎｇ
ドイツ連邦共和国 デー－６４２９３ ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ ２５０
Ｆｒａｎｋｆｕｒｔｅｒ Ｓｔｒ． ２５０，Ｄ－６４２９３ Ｄａｒｍｓｔａｄｔ，Ｆｅｄｅｒａｌ Ｒｅｐｕｂｌｉｃ ｏｆ Ｇｅｒｍａｎｙ
(74)代理人　100123788
弁理士　宮崎 昭夫
最終頁に続く

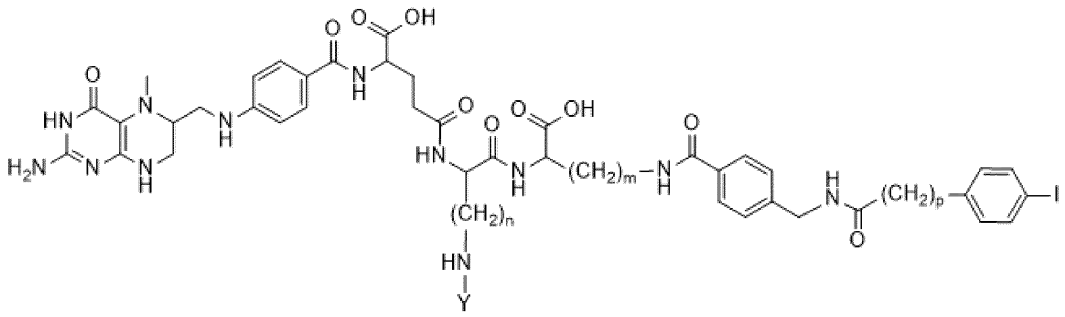
(54)【発明の名称】　セラグノスティクス葉酸コンジュゲート

(57)【要約】
本開示は、５－メチルテトラヒドロ葉酸、放射性金属Ｍを任意に配位する放射性金属キレーター、および疎水性リンカーを介して連結されたアルブミン結合剤を含む新規の葉酸コンジュゲートに関し、さらに、画像診断、放射性核種治療、またはセラグノスティクス用途における、そのようなコンジュゲートおよび／またはその医薬組成物の使用を提供する。
【選択図】なし

10

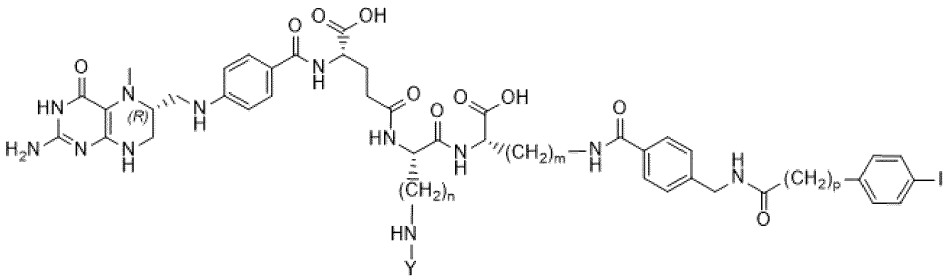
20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ、Ｉａ、Ｉｂの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩：
【化１】



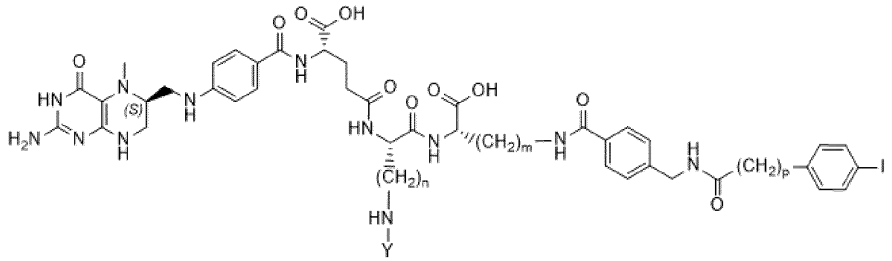
Ｉ

【化２】



Ｉａ

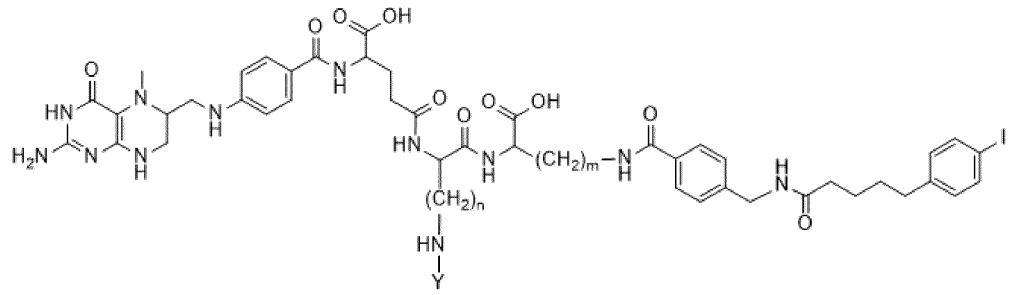
【化３】



Ｉｂ

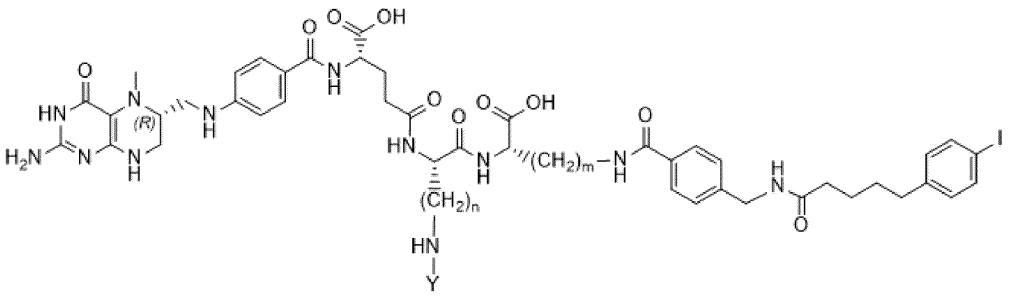
ここで、
Ｙは、放射性金属Ｍを任意に配位する放射性金属キレーターであり、
ｐは３または４であり、
ｎは１～８であり、
ｍは１～８である。
【請求項２】
ｐが３である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
ｐが４である、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
前記放射性金属キレーターが、直鎖状または大環状のポリアミノカルボキシレート、例えば、ＤＴＰＡ、ＤＯＴＡ（およびその誘導体、例えば、ｐ－ＳＣＮ－ＤＯＴＡ、マレイミド－ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡ－ＮＨＳ－エステル）、ＤＦＯ、ＤＦＯ＊、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＡＡＺＴＡ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＥＨＰＧ、ＨＢＥＤ、ＮＯＴＡ（およびｐ－ＳＣＮ－ＮＯＴＡなどの誘導体）、ＤＯＴＡＧＡ、ＤＯＴＭＡ、ＴＥＴＭＡ、ＰＤＴＡ、ＴＴＨＡ、ＬＩＣＡＭ、およびＭＥＣＡＭから選択される、先行する請求項のいずれか

に記載の化合物。
【請求項５】
任意に配位する放射性金属Ｍが、^{51}Ｃｒ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{167}Ｔｍ、^{141}Ｃｅ、^{111}Ｉｎ、^{168}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{140}Ｌａ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｙ、^{88}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{166}Ｈｏ、^{52}Ｍｎ、^{165}Ｄｙ、^{166}Ｄｙ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{97}Ｒｕ、^{103}Ｒｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ｂｉ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{214}Ｂｉ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{212}Ｐｂ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{99m}Ｔｃ、^{165}Ｅｒ、^{169}Ｅｒ、^{172}Ｙｂ、^{165}Ｔｍ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、および^{227}Ｔｈから選択される、先行する請求項のいずれかに記載の化合物。
【請求項６】
ｎが２、３、４、５、または６、好ましくは４である、先行する請求項のいずれかに記載の化合物。
【請求項７】
ｍが２、３、４、５、または６、好ましくは４である、先行する請求項のいずれかに記載の化合物。
【請求項８】
ｎが４であり、ｍが４である、先行する請求項のいずれかに記載の化合物。
【請求項９】
式ＩＩ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩＩ、ＩＩＩａ、またはＩＩＩｂを有する、請求項１に記載の化合物：
【化４】



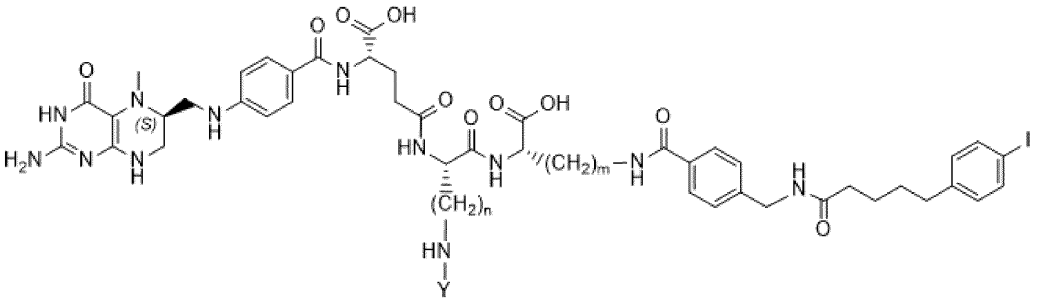
ＩＩ

【化５】



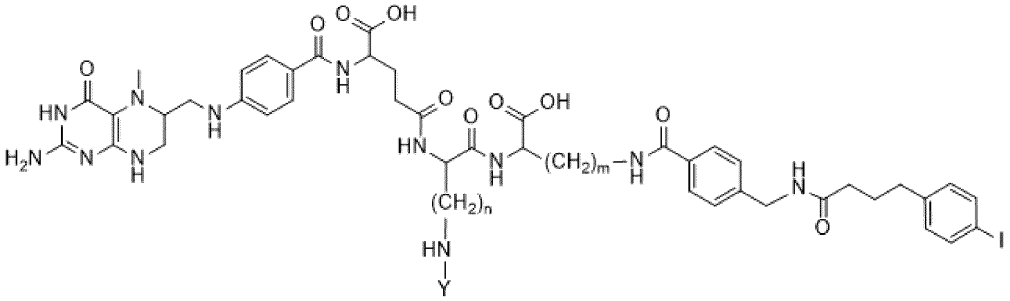
ＩＩａ

【化６】



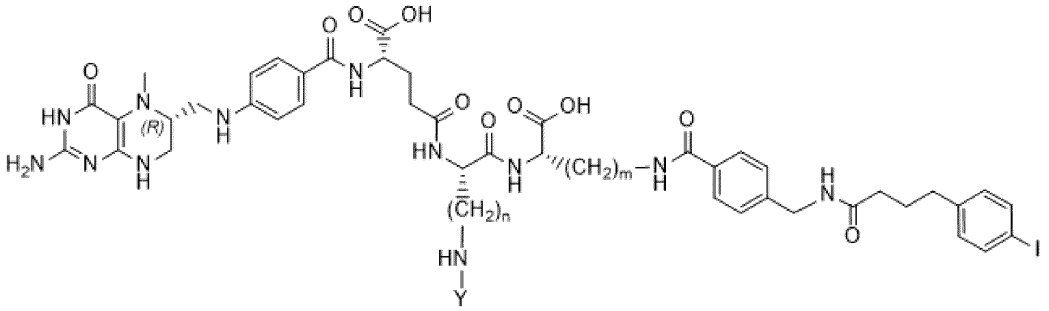
ＩＩｂ

【化７】



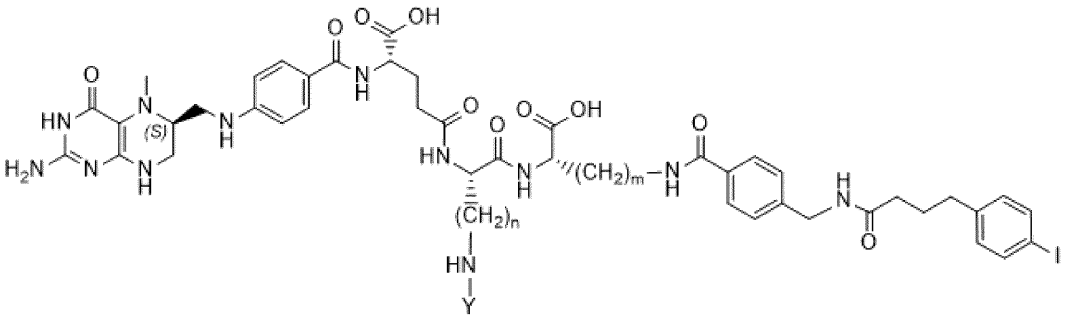
ＩＩＩ

【化８】



ＩＩＩａ

【化９】



ＩＩＩｂ

ここで、
Ｙは、放射性金属Ｍを任意に配位する放射性金属キレーターであり、
ｎは１～８であり、
ｍは１～８である。

【請求項１０】

前記放射性金属キレーターが、直鎖状または大環状のポリアミノカルボキシレート、例

えば、ＤＴＰＡ、ＤＯＴＡ（およびその誘導体、例えば、ｐ－ＳＣＮ－ＤＯＴＡ、マレイミド－ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡ－ＮＨＳ－エステル）、ＤＦＯ、ＤＦＯ＊、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＡＡＺＴＡ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＥＨＰＧ、ＨＢＥＤ、ＮＯＴＡ（およびｐ－ＳＣＮ－ＮＯＴＡなどの誘導体）、ＤＯＴＡＧＡ、ＤＯＴＭＡ、ＴＥＴＭＡ、ＰＤＴＡ、ＴＴＨＡ、ＬＩＣＡＭ、およびＭＥＣＡＭから選択される、請求項９に記載の化合物。

【請求項１１】

任意に配位する放射性金属Ｍが、^{51}Ｃｒ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{167}Ｔｍ、^{141}Ｃｅ、^{111}Ｉｎ、^{168}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{140}Ｌａ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｙ、^{88}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{166}Ｈｏ、^{52}Ｍｎ、^{165}Ｄｙ、^{166}Ｄｙ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{97}Ｒｕ、^{103}Ｒｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ｂｉ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{214}Ｂｉ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{212}Ｐｂ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{99m}Ｔｃ、^{165}Ｅｒ、^{169}Ｅｒ、^{172}Ｙｂ、^{165}Ｔｍ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、および^{227}Ｔｈから選択される、請求項９または１０に記載の化合物。

【請求項１２】

ｎが２、３、４、５、または６、好ましくは４である、請求項９～１１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３】

ｍが２、３、４、５、または６、好ましくは４である、請求項９～１２のいずれか一項に記載の化合物。

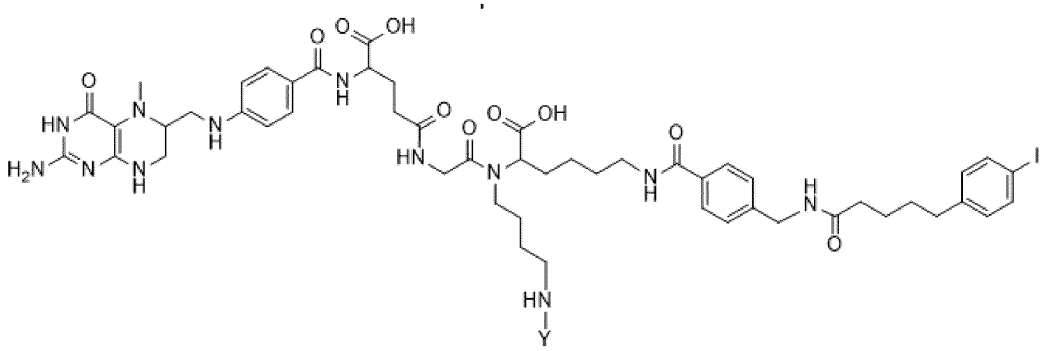
【請求項１４】

ｎが４であり、ｍが４である、請求項９～１３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１５】

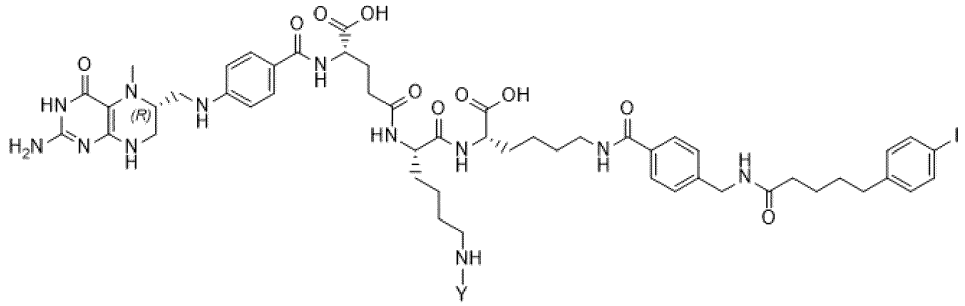
式ＩＶ、ＩＶａ、ＩＶｂ、Ｖ、Ｖａ、Ｖｂを有する、請求項１に記載の化合物：

【化１０】



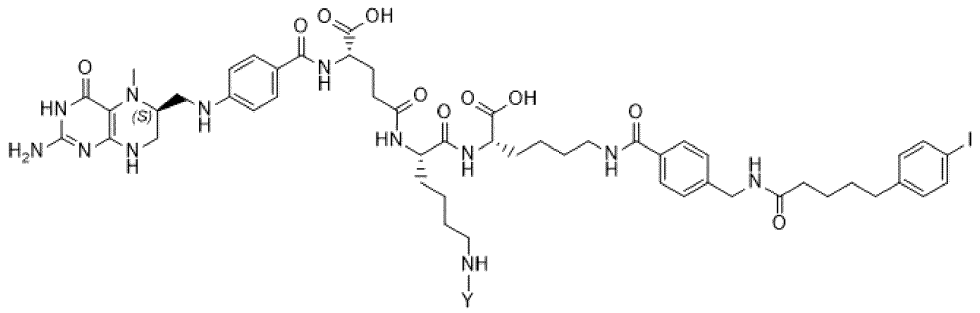
ＩＶ

【化１１】



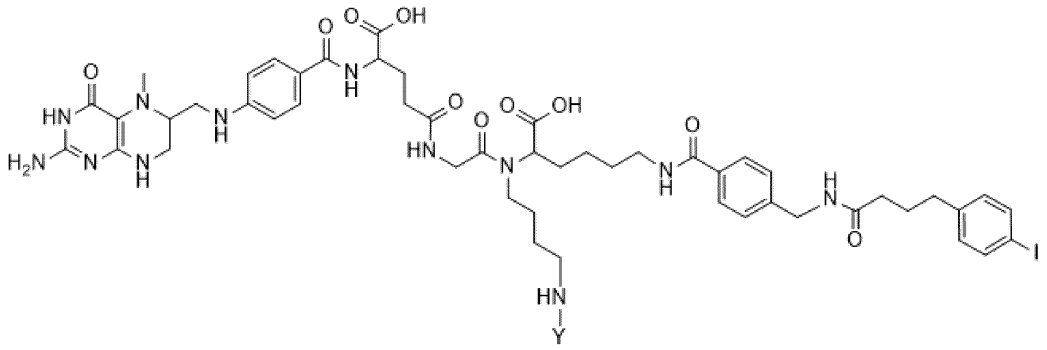
ＩＶａ

【化１２】



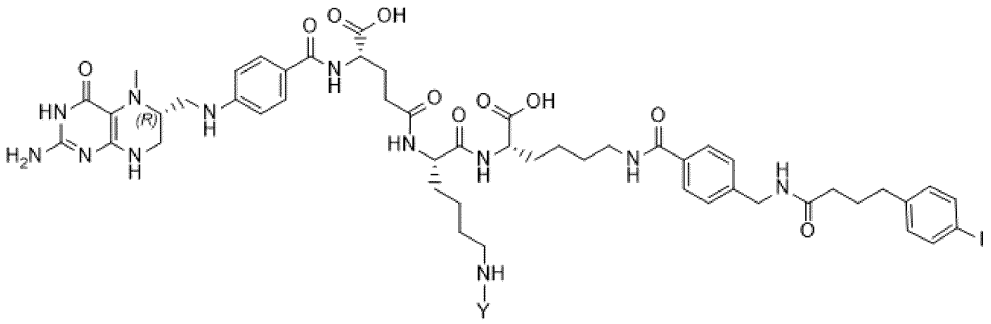
ＩＶｂ

【化１３】



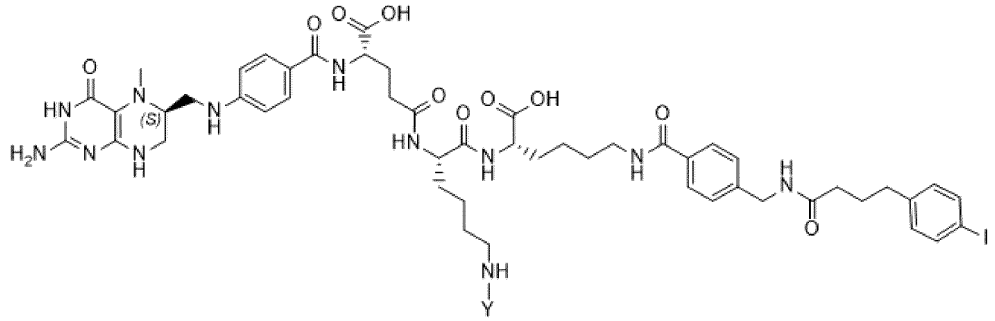
Ｖ

【化１４】



Ｖａ

【化１５】



Ｖｂ

ここで、Ｙは、放射性金属Ｍを任意に配位する放射性金属キレーターである。

【請求項１６】

前記放射性金属キレーターが、直鎖状または大環状のポリアミノカルボキシレート、例えば、ＤＴＰＡ、ＤＯＴＡ（およびその誘導体、例えば、ｐ－ＳＣＮ－ＤＯＴＡ、マレイミド－ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡ－ＮＨＳ－エステル）、ＤＦＯ、ＤＦＯ＊、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－

ＤＯ３Ａ、ＡＡＺＴＡ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＥＨＰＧ、ＨＢＥＤ、ＮＯＴＡ（およびｐ－ＳＣＮ－ＮＯＴＡなどの誘導体）、ＤＯＴＡＧＡ、ＤＯＴＭＡ、ＴＥＴＭＡ、ＰＤＴＡ、ＴＴＨＡ、ＬＩＣＡＭ、およびＭＥＣＡＭから選択される、請求項１５に記載の化合物。

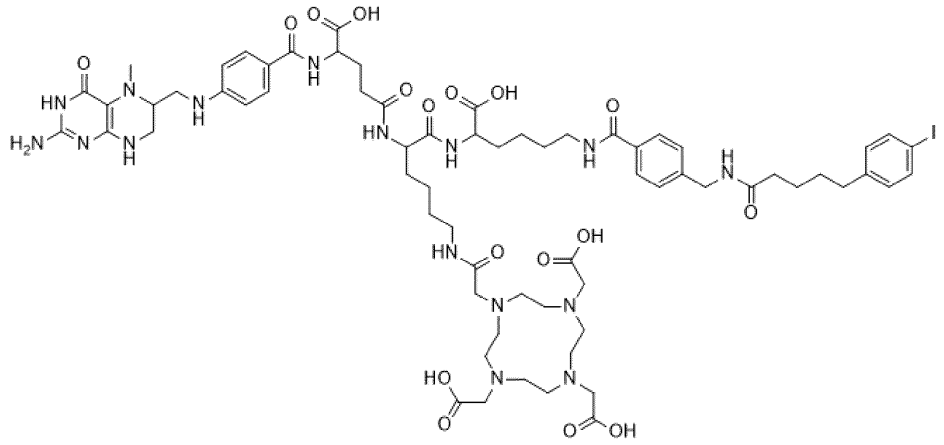
【請求項１７】

任意に配位する放射性金属Ｍが、^{51}Ｃｒ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{167}Ｔｍ、^{141}Ｃｅ、^{111}Ｉｎ、^{168}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{140}Ｌａ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｙ、^{88}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{166}Ｈｏ、^{52}Ｍｎ、^{165}Ｄｙ、^{166}Ｄｙ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{97}Ｒｕ、^{103}Ｒｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ｂｉ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{214}Ｂｉ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{212}Ｐｂ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{99m}Ｔｃ、^{165}Ｅｒ、^{169}Ｅｒ、^{172}Ｙｂ、^{165}Ｔｍ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、および^{227}Ｔｈから選択される、請求項１５または１６に記載の化合物。

【請求項１８】

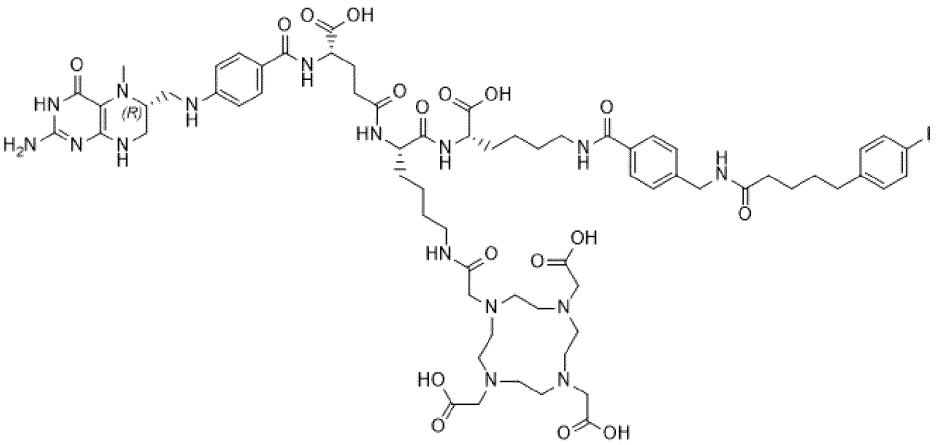
放射性金属Ｍを任意に配位する、式ＶＩ、ＶＩａ、ＶＩｂ、ＶＩＩ、ＶＩＩａ、またはＶＩＩｂを有する、請求項１に記載の化合物：

【化１６】



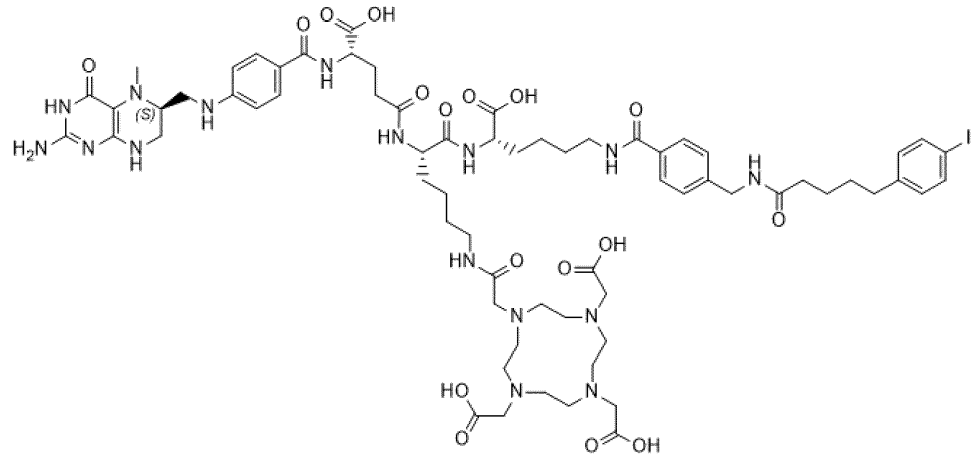
ＶＩ

【化１７】



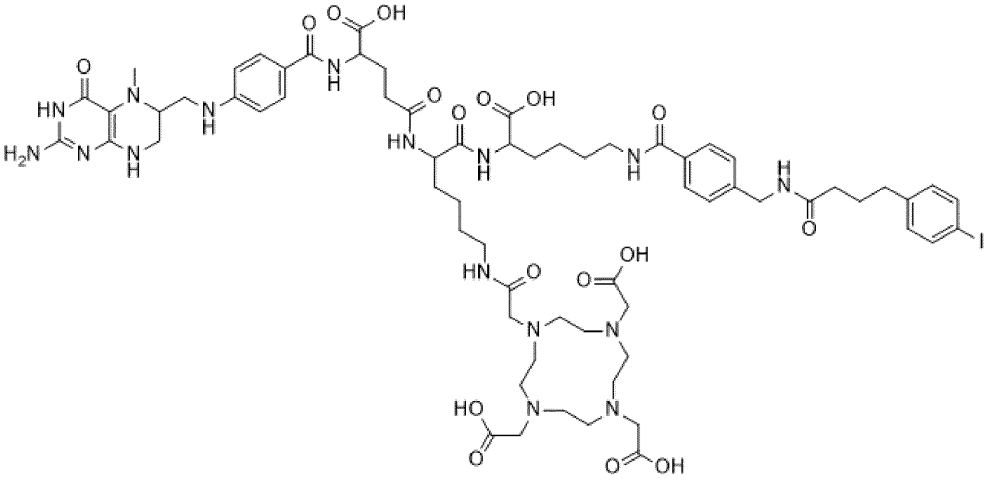
ＶＩａ

【化１８】



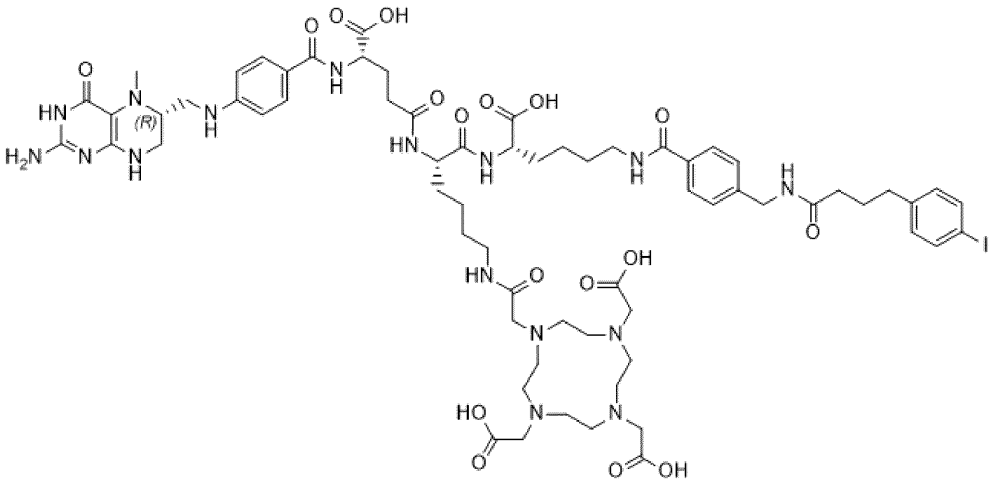
ＶＩｂ

【化１９】



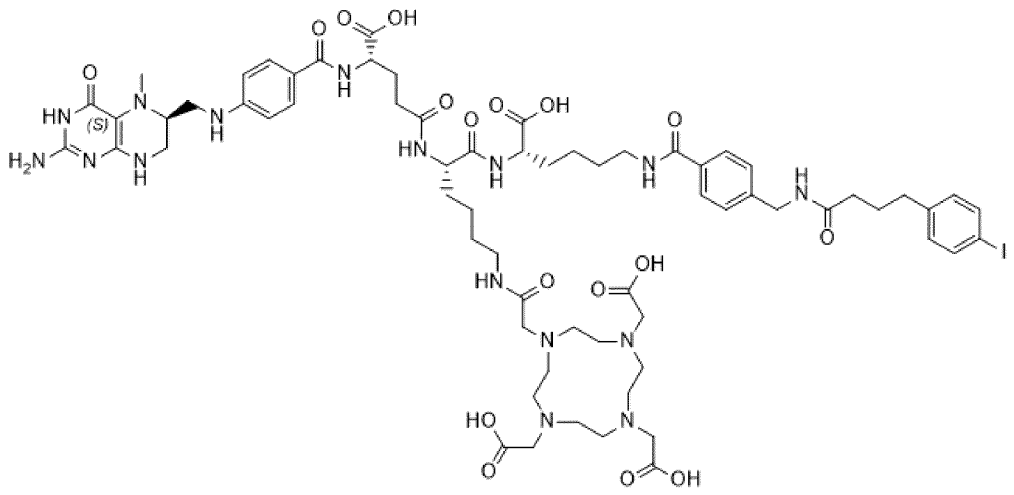
ＶＩＩ

【化２０】



ＶＩＩａ

【化２１】



ＶＩＩｂ。

【請求項１９】

任意に配位する放射性金属Ｍが、^{51}Ｃｒ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{167}Ｔｍ、^{141}Ｃｅ、^{111}Ｉｎ、^{168}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{140}Ｌａ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｙ、^{88}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{166}Ｈｏ、^{52}Ｍｎ、^{165}Ｄｙ、^{166}Ｄｙ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{97}Ｒｕ、^{103}Ｒｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ｂｉ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{214}Ｂｉ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{212}Ｐｂ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{99m}Ｔｃ、^{165}Ｅｒ、^{169}Ｅｒ、^{172}Ｙｂ、^{165}Ｔｍ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、および^{227}Ｔｈから選択される、請求項１８に記載の化合物。

【請求項２０】

先行する請求項のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含む医薬組成物。

【請求項２１】

画像診断薬として、または放射線治療薬として、またはセラグノスティクス薬として使用するための、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２２】

インビトロまたはインビボで葉酸受容体を発現する細胞または細胞集団の画像診断において使用するための、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２３】

診断上有効な量の請求項１～１９のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物を投与するステップと、葉酸受容体を発現する細胞または細胞集団の診断画像を得るステップと、を含む、葉酸受容体を発現する細胞または細胞集団の画像診断において使用するための、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２４】

治療計画および／または進行中の治療的処置の効果のモニタリングのための画像診断薬として使用するための、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２５】

放射性核種治療を必要とする対象の放射性核種治療において使用するための、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２６】

治療上有効な量の請求項１～１９のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物を、それを必要とする対象に投与するステップと、前記少なくとも１つの化合物を治療すべき組織に局在させるステップと、所望の治療効果を達成するために組織に放射線を照射するステップと、を含む、放射性核種治療において使用するための、請求項１～１９のいずれ

か一項に記載の化合物。
【請求項２７】
（ｉ）診断画像を得るために、診断上有効な量の請求項１～１９のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物を投与するステップと、（ｉｉ）腫瘍治療のために、治療上有効な量の請求項１～１９のいずれか一項に記載の少なくとも１つのさらなる化合物を投与するステップと、を含む、腫瘍の治療計画および／またはモニタリングおよび／または治療において使用するための、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２８】
ステップ（ｉ）の前記少なくとも１つの化合物が診断用化合物であり、ステップ（ｉｉ）の前記少なくとも１つのさらなる化合物が放射線治療用化合物である、請求項２７に記載の化合物。
【請求項２９】
ステップ（ｉ）において投与された診断上有効な量の前記少なくとも１つの化合物から得られた診断画像が、ステップ（ｉｉ）において治療のために投与される前記少なくとも１つのさらなる化合物の治療上有効な量を決定するために使用される、請求項２７または２８に記載の化合物。
【請求項３０】
葉酸受容体を発現する細胞または細胞集団の画像診断のための方法であって、診断上有効な量の請求項１～１９のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物を投与するステップと、前記細胞または細胞集団の診断画像を得るステップと、を含む方法。
【請求項３１】
前記画像診断が、インビトロまたはインビボで葉酸受容体を発現する細胞または細胞集団に対して行われる、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
組織サンプル中の葉酸受容体を発現する細胞のインビトロ検出のための方法であって、前記組織サンプルを、診断上有効な量の請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物と、結合が起こるために十分な時間および条件において接触させること、およびＰＥＴイメージングによってそのような結合を検出すること、を含む、方法。
【請求項３３】
（ｉ）診断上有効な量の請求項１～１９のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物を投与するステップと、（ｉｉ）前記少なくとも１つの化合物からの信号を検出することにより、ＰＥＴを用いて画像診断を実施するステップと、を含む、対象を画像診断またはモニタリングするための方法。
【請求項３４】
（ｉ）診断画像を得るために、診断上有効な量の請求項１～１９のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物を、それを必要とする対象に投与するステップと、（ｉｉ）治療のために投与すべき、請求項１～１９のいずれか一項に記載の少なくとも１つのさらなる化合物の治療上有効な量を決定するステップと、を含む、対象における治療計画のための方法。
【請求項３５】
（ｉ）診断上有効な量の請求項１～１９のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物を、それを必要とする対象に投与するステップと、（ｉｉ）治療すべき組織において、請求項１～１９のいずれか一項に記載の前記少なくとも１つの化合物の診断画像を得るステップと、（ｉｉｉ）治療上有効な量の請求項１～１９のいずれか一項に記載の少なくとも１つのさらなる化合物を投与するステップと、（ｉｖ）所望の治療効果を達成するために、前記組織に放射線を照射するステップと、を含む、セラグノスティクス用途のための方法。
【請求項３６】
ステップ（ｉ）の前記少なくとも１つの化合物が画像診断用化合物であり、ステップ（ｉｉ）の前記少なくとも１つのさらなる化合物が放射線治療用化合物である、請求項３５

に記載の方法。
【請求項３７】
ステップ（ｉｉ）において得られた前記診断画像が、治療のためにステップ（ｉｉｉ）において投与される前記少なくとも１つのさらなる化合物の治療上有効な量を決定するために使用される、請求項３５または３６に記載の方法。
【請求項３８】
がんの診断または治療の他の任意の方法と組み合わせて使用される、請求項３０～３７のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、５－メチルテトラヒドロ葉酸、放射性金属Ｍを任意に配位する放射性金属キレーター、および疎水性リンカーを介して連結されたアルブミン結合剤を含む新規の葉酸コンジュゲートに関し、さらに、画像診断、放射性核種治療、またはセラグノスティクス用途における、そのようなコンジュゲートおよび／またはその医薬組成物の使用を提供する。
【背景技術】
【０００２】
葉酸受容体α（本明細書では、ＦＲと称する）は、様々なタイプの腫瘍、中でも卵巣がん、肺がん、乳がん、腎がん、および大腸がんにおいて過剰発現している膜結合型糖タンパク質である（Parker, N. et al., Anal Bioch, 2005, 338, (2), 284-93; Low, P. S. et al., Curr Opin Chem Biol, 2009, 13, (3), 256-62）。健康な組織において、ＦＲはわずかな部位でしか発現しないが、中でも腎臓の近位尿細管細胞においては最も重要である（Holm, J. et al., Kidney Int, 1992, 41, (1), 50-5; Birn, H. et al., J Am Soc Nephrol: JASN 2005, 16, (3), 608-15）。したがって、核イメージングや標的放射性核種治療のための有望な腫瘍関連タンパク質である（Low, P. S. et al., Acc Chem Res, 2008, 41, (1), 120-9; Muller, C. Curr Pharm Design, 2012, 18, (8), 1058-83）。葉酸（葉酸ビタミンの酸化型）および５－メチルテトラヒドロ葉酸（５－ＭＴＨＦ；４つの立体異性体［６Ｒ－／６Ｓ－およびＬ－Ｇｌｕ／Ｄ－Ｇｌｕ］のいずれかとして調製できる還元された葉酸の形態）は、ＦＲに高い親和性で結合し（ナノモル領域のK_D）、ＦＲは、エンドサイトーシスを介して内在化する（Kamen, B. A. et al., Adv Drug Deliv Rev, 2004, 56, (8), 1085-97）。そのため、葉酸は、ＦＲを発現するがんのイメージングや治療のための、付随する診断および治療ペイロードを送達するための標的化剤として使用されてきた（Low, P. S. et al., Acc Chem Res 2008, 41, (1)）。開発された葉酸放射性コンジュゲートのうち、臨床で使用されたものは、わずかであり、その中に、単一光子放射断層撮影（ＳＰＥＣＴ）用の［^{111}Ｉｎ］Ｉｎ－ＤＴＰＡ－葉酸および［^{99m}Ｔｃ］Ｔｃ－ＥＣ２０（Ｅｔａｒｆｏｌａｔｉｄｅ（トレードマーク）、Ｅｎｄｏｃｙｔｅ　Ｉｎｃ．）（Siegel, B. A. et al., J Nucl Med, 2003, 44, (5), 700-7; Fisher, R. E. et al., J Nucl Med, 2008, 49, (6), 899-906）、ならびに陽電子放射線断層撮影（ＰＥＴ）用の^{18}Ｆ－ＡｚａＦｏｌ（３’－アザ－２’－^{18}Ｆ］フルオロ葉酸）（Gnesin, S. et al., EJNMMI Res, 2020, 10, (1), 32）がある。
【０００３】
マウスを用いた前臨床試験に基づくと、葉酸放射性コンジュゲートの治療用途に関する主な懸念は、葉酸放射性コンジュゲートが腎臓に多く蓄積される結果としての、腎臓への損傷（放射性腎毒性）の潜在的リスクである（Muller, C. et al., Nucl Med Biol, 2011, 38, (5), 715-23）。アルブミン結合剤としての４－（ｐ－ヨードフェニル）ブタン酸（Dumelin, C. E. et al., Angew Chem Int Ed Engl, 2008, 47, (17), 3196-201）を、葉酸放射性コンジュゲート（［^{177}Ｌｕ］Ｌｕ－ｃｍ０９（Muller, C. et al., J Nucl Med, 2013, 54, (1), 124-31）および［^{177}Ｌｕ］Ｌｕ－ｃｍ

１０（Muller et al., J Nucl Med, 2014, 55, (10), 1658-64、本明細書では［^{177}Ｌｕ］Ｌｕ－ＯｘＦｏｌ－１と称する）の構造に組み込むと、それらの薬物動態学的特性に良い影響をもたらした。アルブミン結合特性によって葉酸放射性コンジュゲートの血液循環が促進され、その結果、腫瘍への蓄積が増加し、腎臓における滞留が減少したため、腫瘍対腎臓比が有意に改善した（Muller, C. et al., J Nucl Med, 2013, 54, (1), 124-31; Siwowska, K. et al., Mol Pharm, 2017, 14, (2), 523-532)。標的化剤としての５－メチルテトラヒドロ葉酸（５－ＭＴＨＦ）を含むアルブミン結合性放射性コンジュゲートの使用は、それぞれの葉酸ベースの化合物［^{177}Ｌｕ］Ｌｕ－ＯｘＦｏｌ－１と比較して、腫瘍対腎臓比が高く、結果として優れた治療効果を示した（Guzik, P. et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48, 972-983）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００４】

【非特許文献１】Parker, N. et al., Anal. Bioch., 2005, 338, (2), 284-93
【非特許文献２】Low, P. S. et al., Curr. Opin. Chem. Biol., 2009, 13, (3), 256-62
【非特許文献３】Holm, J. et al., Kidney Int., 1992, 41, (1), 50-5
【非特許文献４】Birn, H. et al., J. Am. Soc. Nephrol.: JASN 2005, 16, (3), 608-15
【非特許文献５】Low, P. S. et al., Acc. Chem. Res., 2008, 41, (1), 120-9
【非特許文献６】Muller, C., Curr. Pharm. Design, 2012, 18, (8), 1058-83
【非特許文献７】Kamen, B. A. et al., Adv. Drug. Deliv. Rev., 2004, 56, (8), 1085-97
【非特許文献８】Siegel, B. A. et al., J. Nucl. Med., 2003, 44, (5), 700-7
【非特許文献９】Fisher, R. E. et al., J. Nucl. Med., 2008, 49, (6), 899-906
【非特許文献１０】Gnesin, S. et al., EJNMMI Res., 2020, 10, (1), 32
【非特許文献１１】Muller, C. et al., Nucl. Med. Biol., 2011, 38, (5), 715-23
【非特許文献１２】Dumelin, C. E. et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2008, 47, (17), 3196-201
【非特許文献１３】Muller, C. et al., J. Nucl. Med., 2013, 54, (1), 124-31
【非特許文献１４】Muller et al., J. Nucl. Med., 2014, 55, (10), 1658-64
【非特許文献１５】Siwowska, K. et al., Mol. Pharm., 2017, 14, (2), 523-532
【非特許文献１６】Guzik, P. et al., Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2021, 48, 972-983

【発明の概要】

【０００５】

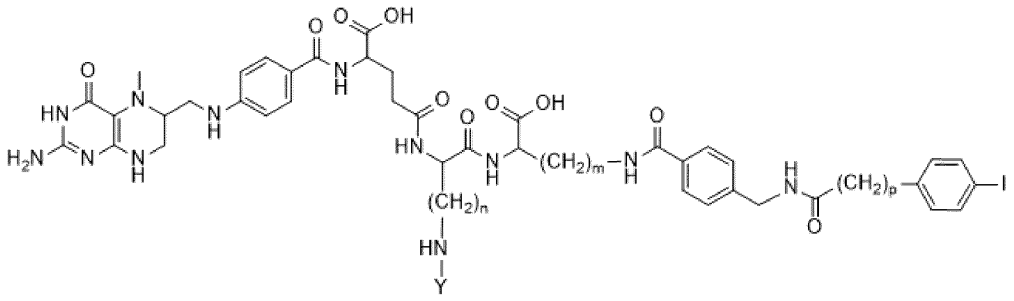
本開示は、第一の側面において、５－メチルテトラヒドロ葉酸、放射性金属Ｍを任意に配位する放射性金属キレーター、および疎水性リンカーを介して連結されたアルブミン結合剤を含む新規の葉酸コンジュゲートに向けたものである。

【０００６】

具体的な一実施形態において、新規の葉酸コンジュゲートは、式Ｉの化合物、またはその立体異性体（または立体異性体の組み合わせ）、またはその薬学的に許容される塩である。

【０００７】

【化１】



I

【０００８】
ここで、Ｙは、放射性金属Ｍを任意に配位する放射性金属キレーターであり、ｐは３または４であり、ｎは１～８であり、ｍは１～８である。
【０００９】
いくつかの実施形態において、ｐは３である。いくつかの実施形態において、ｐは４である。
【００１０】
いくつかの実施形態において、放射性金属キレーターは、直鎖状または大環状のポリアミノカルボキシレート、例えば、ＤＴＰＡ、ＤＯＴＡ（およびその誘導体、例えば、ｐ－ＳＣＮ－ＤＯＴＡ、マレイミド－ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡ－ＮＨＳ－エステル）、ＤＦＯ、ＤＦＯ＊、ＤＯ３Ａ、ＡＡＺＴＡ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＥＨＰＧ、ＨＢＥＤ、ＮＯＴＡ（およびｐ－ＳＣＮ－ＮＯＴＡのような誘導体）、ＤＯＴＡＧＡ、ＤＯＴＭＡ、ＴＥＴＭＡ、ＰＤＴＡ、ＴＴＨＡ、ＬＩＣＡＭ、ＭＥＣＡＭ、ＡＡＺＴＡから選択され、好ましくは、大環状ポリアミノカルボキシレート、例えば、ＮＯＴＡ、ＤＯＴＡ、ＤＴＰＡ、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＤＯＴＭＡ、ＡＡＺＴＡである。放射性金属キレーター、例えば大環状ポリアミノカルボキシレートは、そのカルボキシレート基の１つとのアミドカップリングを介して、本開示の化合物と共有結合している。
【００１１】
放射性金属キレーターは、放射性金属Ｍを配位していてもよく、配位していなくてもよい。いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{51}Ｃｒ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{167}Ｔｍ、^{141}Ｃｅ、^{111}Ｉｎ、^{168}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{140}Ｌａ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｙ、^{88}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{166}Ｈｏ、^{52}Ｍｎ、^{165}Ｄｙ、^{166}Ｄｙ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{97}Ｒｕ、^{103}Ｒｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ｂｉ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{214}Ｂｉ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{212}Ｐｂ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{99m}Ｔｃ、^{165}Ｅｒ、^{169}Ｅｒ、^{172}Ｙｂ、^{165}Ｔｍ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、および^{227}Ｔｈから選択される。
【００１２】
いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{90}Ｙ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。
【００１３】
いくつかの実施形態において、画像診断（diagnostic imaging）に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{52}Ｍｎ、^{89}Ｚｒ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。
【００１４】

いくつかの実施形態において、画像診断に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【００１５】

いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{105}Ｒｈ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{225}Ａｃ、および^{213}Ｂｉから選択される。

【００１６】

いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【００１７】

いくつかの実施形態において、ｎは２、３、４、５、または６であり、好ましくは４である。いくつかの実施形態において、ｍは２、３、４、５、または６であり、好ましくは４である。いくつかの実施形態において、ｎは４であり、ｍは４である。

【００１８】

さらなる態様において、本開示は、画像診断、放射性核種治療、またはセラグノスティクス用途における、本開示の化合物および／または医薬組成物の使用を提供する。いくつかの実施形態において、本開示の方法の対象は、動物またはヒトなどの哺乳動物である。いくつかの実施形態において、本開示の方法の対象はヒトである。

【００１９】

さらなる態様において、本開示は、本開示の化合物を調製するために必要なすべての成分を含む、シングルまたはマルチバイアルキットを提供する。

【００２０】

本開示の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【００２１】

本明細書および実施形態は、その範囲を限定することなく、本開示の性質および特徴を理解するための概要または枠組みを提供することを意図していることを理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【００２２】

【図１】ＲｅｄＦｏｌ－３およびＲｅｄＦｏｌ－２５の合成スキーム：ａ）Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ａｌｌｏｃ）－ＯＨ、ＤＭＦ中のＤＩＰＥＡ；ｏ／ｎ；ｂ）ＤＭＦ中の５０％ピペリジン；２×５分；ｃ）Ｄｄｅ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨ、ＨＢＴＵ、ＤＭＦ中のＤＩＰＥＡ；１時間；ｄ）ＤＯＴＡ－トリス（ｔＢｕ）エステル、ＨＢＴＵ、ＤＭＦ中のＤＩＰＥＡ；３時間；ｅ）Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、ＤＣＭ中のモルホリン；１時間；ｆ$_1$）Ｆｍｏｃ－ＡＭＢＡ－ＯＨ、ＨＢＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、１時間；ｆ$_2$）５－（ｐ－ヨードフェニル）ペンタン酸、ＨＢＴＵ、ＤＭＦ中のＤＩＰＥＡ；１時間；ｇ）ＤＭＦ中の２％ヒドラジン；１．５時間；ｈ）Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ－ＯｔＢｕ、ＨＢＴＵ、ＤＭＦ中のＤＩＰＥＡ；１．５時間；ｉ）１０－ホルミル－５－メチルテトラヒドロプテロイン酸、ＨＢＴＵ；ＤＭＦ中のＤＩＰＥＡ；２時間；ｊ）ＴＦＡ、ＴＩＰＳ、Ｈ$_2$Ｏ（９５：２．５：２．５）；２時間；ｋ）ＮａＯＨ水溶液（１Ｍ）、５時間。

【図２】図２Ａ／Ｂ：３７℃で２時間および４時間培養後のＫＢ腫瘍細胞における葉酸放射性コンジュゲートの取り込みおよび内在化。（Ａ）ＫＢ腫瘍細胞における葉酸放射性コンジュゲートの取り込み。（Ｂ）ＫＢ腫瘍細胞における葉酸放射性コンジュゲートの内在化画分（internalized fraction）。

【図３】１時間後、４時間後、２４時間後の腫瘍保有マウスにおける葉酸放射性コンジュゲートの減衰補正ＫＢ腫瘍取り込み。

【図４】各放射性コンジュゲートの注射後１時間、４時間、および２４時間において得ら

れた生体内分布データに基づいて決定された腫瘍対血液比。
【図５】各放射性コンジュゲートの注射後１時間、４時間、および２４時間において得られた生体内分布データに基づいて決定された腫瘍対腎臓比。
【図６】^{177}Ｌｕ－葉酸放射性コンジュゲート（２５ＭＢｑ；マウス１匹当たり０．５ｎｍｏｌ）の注射１時間後のＫＢ腫瘍保有マウスのＳＰＥＣＴ／ＣＴ画像を最大強度投影（ＭＩＰ）として示す。（Ａ）参照（リファレンス）：［^{177}Ｌｕ］Ｌｕ－ＯｘＦｏｌ放射性コンジュゲートのＳＰＥＣＴ／ＣＴスキャン；（Ｂ）６Ｒ－５－ＭＴＨＦベースの放射性コンジュゲートのＳＰＥＣＴ／ＣＴスキャン；（Ｃ）６Ｓ－５－ＭＴＨＦベースの放射性コンジュゲートのＳＰＥＣＴ／ＣＴスキャン；Ｔｕ＝ＫＢ腫瘍；Ｋｉ＝腎臓；Ｈ＝心臓。
【図７】^{177}Ｌｕ－葉酸放射性コンジュゲート（２５ＭＢｑ；マウス１匹当たり０．５ｎｍｏｌ）の注射４時間後のＫＢ腫瘍保有マウスのＳＰＥＣＴ／ＣＴ画像を最大強度投影（ＭＩＰ）として示す。（Ａ）参照：［^{177}Ｌｕ］Ｌｕ－ＯｘＦｏｌ放射性コンジュゲートのＳＰＥＣＴ／ＣＴスキャン；（Ｂ）６Ｒ－５－ＭＴＨＦベースの放射性コンジュゲートのＳＰＥＣＴ／ＣＴスキャン；（Ｃ）６Ｓ－５－ＭＴＨＦベースの放射性コンジュゲートのＳＰＥＣＴ／ＣＴスキャン；Ｔｕ＝ＫＢ腫瘍；Ｋｉ＝腎臓；Ｈ＝心臓。
【図８】^{177}Ｌｕ－葉酸放射性コンジュゲート（２５ＭＢｑ；マウス１匹当たり０．５ｎｍｏｌ）の注射２４時間後のＫＢ腫瘍保有マウスのＳＰＥＣＴ／ＣＴ画像を最大強度投影（ＭＩＰ）として示す。（Ａ）参照：［^{177}Ｌｕ］Ｌｕ－ＯｘＦｏｌ放射性コンジュゲートのＳＰＥＣＴ／ＣＴスキャン；（Ｂ）６Ｒ－５－ＭＴＨＦベースの放射性コンジュゲートのＳＰＥＣＴ／ＣＴスキャン；（Ｃ）６Ｓ－５－ＭＴＨＦベースの放射性コンジュゲートのＳＰＥＣＴ／ＣＴスキャン；Ｔｕ＝ＫＢ腫瘍；Ｋｉ＝腎臓；Ｈ＝心臓。
【発明を実施するための形態】
【００２３】
本開示の詳細な説明
本開示は、第一の側面において、５－メチルテトラヒドロ葉酸（５－ＭＴＨＦ）、放射性金属Ｍを任意に配位する放射性金属キレーター、および疎水性リンカーを介して連結されたアルブミン結合剤を含む新規の葉酸コンジュゲート（以下、本開示の化合物またはコンジュゲートともいう）に向けたものである。
【００２４】
「放射性金属キレーター」（または（金属）キレーター）という用語は、放射性金属または放射性核種を錯体化するために（および意図される用途に有用な）、当技術分野で知られている金属キレーターのいずれであってもよい。キレーターの放射性金属への結合は、キレーターと放射性金属と間の解離定数を測定することによって決定することができる。本開示の目的のために、キレーターと放射性金属との間の解離定数K_Dは、約10^{-3}～約$10^{-15}M^{-1}$である。好ましくは、キレーターと放射性金属との解離定数K_Dは、約10^{-6}～約$10^{-15}M^{-1}$である。いくつかの実施形態において、本開示で使用するための放射性金属は、インビボでの投与後に非侵襲的な方法で外部から検出することができるものである。いくつかの実施形態において、放射性金属は、特に、ＳＰＥＣＴまたはＰＥＴを用いたイメージングに適したものである。
【００２５】
キレーターの例は当技術分野でよく知られており、直鎖状、三脚状、および大環状の形態の二座、三座、ならびに四座のリガンドが含まれる。典型的な例としては、ビピリジル（ｂｉｐｙ）；ターピリジル（ｔｅｒｐｙ）；クラウンエーテル；アザクラウンエーテル；コハク酸；クエン酸；サリチル酸；ヒスチジン；イミダゾール；エチレングリコール－ビス－（β－アミノエチルエーテル）Ｎ，Ｎ’－四酢酸（ＥＧＴＡ）；ニトリロ三酢酸（nitroloacetic acid）；アセチルアセトナート（ａｃａｃ）；硫酸；ジチオカルバメート；カルボキシレート；アルキルジアミン；エチレンジアミン（ｅｎ）；ジエチレントリアミン（ｄｉｅｎ）；硝酸塩（nitrate）；ニトロ；ニトロソ；$(C_6H_5)_2PCH_2CH_2P(C_6H_5)_2$（ｄｉｐｈｏｓ）；グリム；ジグリム；ビス（アセチルアセトナ

ート）エチレンジアミン（ａｃａｃｅｎ）；エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）；Ｎ－［２－［ビス（カルボキシメチル）アミノ］－３－（４－エトキシフェニル）プロピル］－Ｎ－［２－［ビス（カルボキシメチル）－アミノ］エチル］－Ｌ－グリシン（ＥＯＢ－ＤＴＰＡ）；Ｎ，Ｎ－ビス［２－［ビス（カルボキシメチル）アミノ］－エチル］－Ｌ－グルタミン酸（ＤＴＰＡ－Ｇｌｕ）；Ｎ，Ｎ－ビス［２－［ビス（カルボキシメチル）アミノ］－エチル］－Ｌ－リジン（ＤＴＰＡ－Ｌｙｓ）；Ｎ，Ｎ－ビス［２－［カルボキシメチル［（メチルカルバモイル）メチル］アミノ］－エチル］グリシン（ＤＴＰＡ－ＢＭＡ）などのＤＴＰＡのモノ－またはビス－アミド誘導体；Ｎ’－［５－（アセチル－ヒドロキシ－アミノ）ペンチル］－Ｎ－｛５－［３－（５－アミノペンチル－ヒドロキシ－カルバモイル）プロパノイルアミノ］ペンチル｝－Ｎ－ヒドロキシ－ブタンジアミド（ＤＦＯ）；Ｎ１－（２７－アミノ－１１，２２－ジヒドロキシ－７，１０，１８，２１－テトラオキソ－６，１１，１７，２２－テトラアザヘプタコシル）－Ｎ１－ヒドロキシ－Ｎ４－（５－（Ｎ－ヒドロキシアセトアミド）ペンチル）スクシンアミド（ＤＦＯ＊）；４－カルボキシ－５，８，１１－トリス（カルボキシメチル）－１－フェニル－２－オキサ－５，８，１１－トリアザトリデカン（triazamidecan）－１３－オイックアシッド（ＢＯＰＴＡ）；２，２’－（６－（ビス（カルボキシメチル）アミノ）－６－（４－カルボキシブチル）－１，４－ジアゼパン－１，４－ジイル）二酢酸（ＡＡＺＴＡ）；１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－三酢酸（ＤＯ３Ａ）；１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸（ＤＯＴＡ）；１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン，１－（グルタル酸）－４，７，１０－三酢酸（ＤＯＴＡＧＡ）；１０－（２－ヒドロキシプロピル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－三酢酸（ＨＰＤＯ３Ａ）；２－メチル－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸（ＭＣＴＡ）；テトラメチル－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸（ＤＯＴＭＡ）；３，６，９，１５－テトラアザビシクロ［９．３．１］ペンタデカ－１（１５），１１，１３－トリエン－３，６，９－三酢酸（ＰＣＴＡ）；ＰＣＴＡ１２；シクロ－ＰＣＴＡ１２；Ｎ，Ｎ’－ビス（２－アミノエチル）－１，２－エタンジアミン（ＴＥＴＡ）；１，４，７，１０－テトラアザシクロトリデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’－四酢酸（ＴＲＩＴＡ）；１，１２－ジカルボニル、１５－（４－イソチオシアナトベンジル）１，４，７，１０，１３－ペンタアザシクロヘキサデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’－三酢酸（ＨＥＴＡ）；１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’－四酢酸モノ（Ｎ－ヒドロキシスクシンイミジル）エステル（ＤＯＴＡ－ＮＨＳ）；Ｎ，Ｎ’－ビス（２－アミノエチル）－１，２－エタンジアミン－Ｎ－ヒドロキシ－スクシンイミドエステル（ＴＥＴＡ－ＮＨＳ）；［（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ）－４，７，１０－トリス－カルボキシメチル－２，５，８，１１－テトラメチル－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１－イル］酢酸（Ｍ４ＤＯＴＡ）；［（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ）－４，７－ビスカルボキシメチル－２，５，８，１１－テトラメチル－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１－イル］酢酸；（Ｍ４ＤＯ３Ａ）；（Ｒ）－２－［（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ）－４，７，１０－トリス－（（Ｒ）－１－カルボキシエチル）－２，５，８，１１－テトラメチル－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１－イル］プロピオン酸（Ｍ４ＤＯＴＭＡ）；１０－ホスホノメチル－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－三酢酸（ＭＰＤＯ３Ａ）；ヒドロキシベンジル－エチレンジアミン－二酢酸（ＨＢＥＤ）、およびＮ，Ｎ’－エチレンビス－［２－（ｏ－ヒドロキシフェノール）グリシン］（ＥＨＰＧ）を挙げることができる。

【００２６】

本開示の化合物において使用するために適した金属キレーターには、本明細書において明記したように、直鎖状、三脚状、および大環状の形態の二座、三座、ならびに四座のリガンドが含まれる。いくつかの実施形態において、本開示のために使用される金属キレーターとしては、直鎖状または大環状のポリアミノカルボキシレート、例えば、ＤＴＰＡ、

ＤＯＴＡ（およびその誘導体、例えば、ｐ－ＳＣＮ－ＤＯＴＡ、マレイミド－ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡ－ＮＨＳ－エステル）、ＤＦＯ、ＤＦＯ＊、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＡＡＺＴＡ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＥＨＰＧ、ＨＢＥＤ、ＮＯＴＡ（およびｐ－ＳＣＮ－ＮＯＴＡなどの誘導体）、ＤＯＴＡＧＡ、ＤＯＴＭＡ、ＴＥＴＭＡ、ＰＤＴＡ、ＴＴＨＡ、ＬＩＣＡＭ、ＭＥＣＡＭなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、本開示のために使用される金属キレーターは、ＮＯＴＡ、ＤＯＴＡ、ＤＴＰＡ、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＤＯＴＭＡ、ＡＡＺＴＡなどの大環状ポリアミノカルボキシレートを含む。本明細書において定義される放射性金属キレーターは、そのカルボキシレート基の１つを介して、例えばアミノ基とのカップリングを介して、本開示の化合物に連結され、アミド結合を与える。

【００２７】

放射性金属キレーターは、放射性金属Ｍを配位していてもよく、配位していなくてもよい。本明細書において使用される場合、「放射性金属」（放射性核種とも称する）との用語は、放射性崩壊を受けることができる原子を指し、以下に記載されるように、画像診断薬または治療薬として使用され得る。いくつかの実施形態において、核イメージングまたは放射性核種治療のための放射性金属は、^{51}Ｃｒ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{167}Ｔｍ、^{141}Ｃｅ、^{111}Ｉｎ、^{168}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{140}Ｌａ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｙ、^{88}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{166}Ｈｏ、^{52}Ｍｎ、^{165}Ｄｙ、^{166}Ｄｙ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{97}Ｒｕ、^{103}Ｒｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ｂｉ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{214}Ｂｉ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{212}Ｐｂ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{99m}Ｔｃ、^{165}Ｅｒ、^{169}Ｅｒ、^{172}Ｙｂ、^{165}Ｔｍ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、および^{227}Ｔｈを含む。

【００２８】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{90}Ｙ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【００２９】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【００３０】

金属の選択は、目的とする治療または診断用途に基づいて決定される。当業者であれば、目的の用途に応じてどの放射性金属を選択すればよいかが分かる。

【００３１】

いくつかの実施形態において、画像診断に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{52}Ｍｎ、^{89}Ｚｒ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【００３２】

いくつかの実施形態において、画像診断に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【００３３】

いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{105}Ｒｈ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{225}Ａｃ、および^{213}Ｂｉから選択される。

【００３４】

いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから

選択される。

【００３５】

「本開示の化合物」という用語は、式（Ｉ）～（ＶＩＩ）の化合物、およびそれらの任意の立体異性体（例えば、明示的に（６Ｒ）－または（６Ｓ）－異性体）、ならびにそれらの任意の薬学的に許容される塩を包含する。

【００３６】

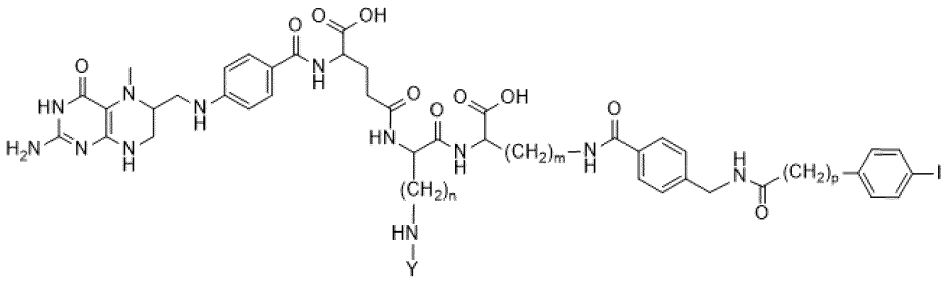
本開示はまた、１つ以上の原子が、対応する原子の特定の同位体で置換された本開示の化合物、例えば、１つ以上または全ての水素原子が重水素原子Ｄで置換され、重水素に富む本開示の化合物を形成する、本開示の化合物を包含する。

【００３７】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体である。

【００３８】

【化２】



Ｉ

【００３９】

ここで、

Ｙは、放射性金属Ｍを任意に配位する放射性金属キレーターであり、

ｐは３または４であり、ｎは１～８であり、ｍは１～８である。

【００４０】

いくつかの実施形態において、ｐは３である。いくつかの実施形態において、ｐは４である。

【００４１】

いくつかの実施形態において、放射性金属キレーターは、本明細書において上記で定義したとおりである。いくつかの実施形態において、放射性金属キレーターは、直鎖状または大環状のポリアミノカルボキシレート、例えば、ＤＴＰＡ、ＤＯＴＡ（およびその誘導体、例えば、ｐ－ＳＣＮ－ＤＯＴＡ、マレイミド－ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡ－ＮＨＳ－エステル）、ＤＦＯ、ＤＦＯ＊、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＡＡＺＴＡ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＥＨＰＧ、ＨＢＥＤ、ＮＯＴＡ（およびｐ－ＳＣＮ－ＮＯＴＡなどの誘導体）、ＤＯＴＡＧＡ、ＤＯＴＭＡ、ＴＥＴＭＡ、ＰＤＴＡ、ＴＴＨＡ、ＬＩＣＡＭ、ＭＥＣＡＭから選択される。

【００４２】

いくつかの実施形態において、本開示のために使用される金属キレーターは、ＮＯＴＡ、ＤＯＴＡ、ＤＴＰＡ、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＡＡＺＴＡ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＤＯＴＭＡなどの大環状ポリアミノカルボキシレートを含む。

【００４３】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{51}Ｃｒ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{167}Ｔｍ、^{141}Ｃｅ、^{111}Ｉｎ、^{168}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{140}Ｌａ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｙ、^{88}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{166}Ｈｏ、^{52}Ｍｎ、^{165}Ｄｙ、^{166}Ｄｙ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{97}Ｒｕ、^{103}Ｒｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ｂｉ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{214}Ｂｉ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{212}Ｐｂ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{161}Ｔｂ、^{14}

^{9}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{99m}Ｔｃ、^{165}Ｅｒ、^{169}Ｅｒ、^{172}Ｙｂ、^{165}Ｔｍ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、および^{227}Ｔｈから選択される。

【００４４】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{90}Ｙ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【００４５】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【００４６】

いくつかの実施形態において、画像診断に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{52}Ｍｎ、^{89}Ｚｒ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【００４７】

いくつかの実施形態において、画像診断に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【００４８】

いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{105}Ｒｈ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{225}Ａｃ、および^{213}Ｂｉから選択される。

【００４９】

いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【００５０】

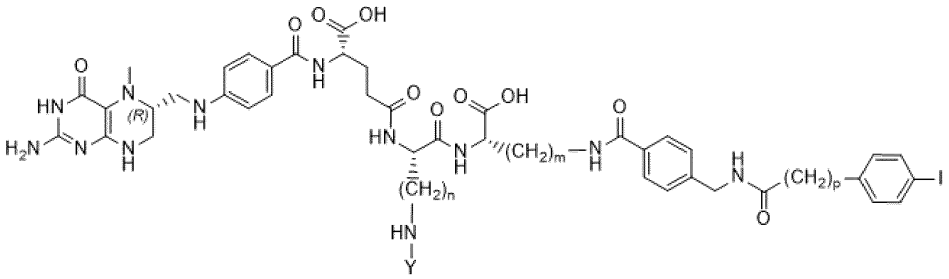
いくつかの実施形態において、ｎは２、３、４、５、または６であり、好ましくは４である。いくつかの実施形態において、ｍは２、３、４、５、または６であり、好ましくは４である。いくつかの実施形態において、ｎは４であり、ｍは４である。

【００５１】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩａまたはＩｂを有する。

【００５２】

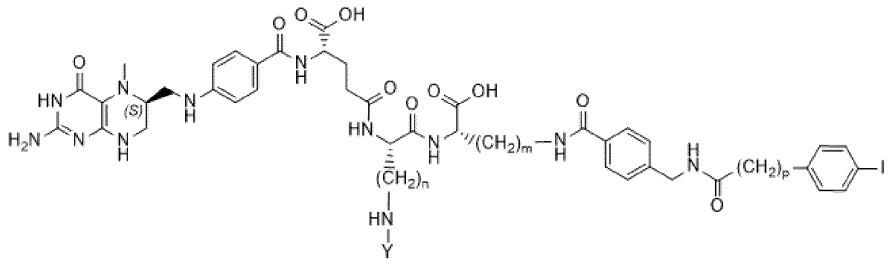
【化３】



Ｉａ

【００５３】

【化４】



Ｉｂ

【００５４】
ここで、
Ｙは、放射性金属Ｍを任意に配位する放射性金属キレーターであり、
ｐは３または４であり、ｎは１～８であり、ｍは１～８である。
【００５５】
いくつかの実施形態において、ｐは３である。いくつかの実施形態において、ｐは４である。
【００５６】
いくつかの実施形態において、放射性金属キレーターは、本明細書において上記で定義したとおりである。いくつかの実施形態において、放射性金属キレーターは、直鎖状または大環状のポリアミノカルボキシレート、例えば、ＤＴＰＡ、ＤＯＴＡ（およびその誘導体、例えば、ｐ－ＳＣＮ－ＤＯＴＡ、マレイミド－ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡ－ＮＨＳ－エステル）、ＤＦＯ、ＤＦＯ＊、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＡＡＺＴＡ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＥＨＰＧ、ＨＢＥＤ、ＮＯＴＡ（およびｐ－ＳＣＮ－ＮＯＴＡなどの誘導体）、ＤＯＴＡＧＡ、ＤＯＴＭＡ、ＴＥＴＭＡ、ＰＤＴＡ、ＴＴＨＡ、ＬＩＣＡＭ、ＭＥＣＡＭから選択される。
【００５７】
いくつかの実施形態において、本開示のために使用される金属キレーターは、ＮＯＴＡ、ＤＯＴＡ、ＤＴＰＡ、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＡＡＺＴＡ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＤＯＴＭＡなどの大環状ポリアミノカルボキシレートを含む。
【００５８】
いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{51}Ｃｒ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{167}Ｔｍ、^{141}Ｃｅ、^{111}Ｉｎ、^{168}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{140}Ｌａ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｙ、^{88}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{166}Ｈｏ、^{52}Ｍｎ、^{165}Ｄｙ、^{166}Ｄｙ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{97}Ｒｕ、^{103}Ｒｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ｂｉ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{214}Ｂｉ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{212}Ｐｂ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{99m}Ｔｃ、^{165}Ｅｒ、^{169}Ｅｒ、^{172}Ｙｂ、^{165}Ｔｍ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、および^{227}Ｔｈから選択される。
【００５９】
いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{90}Ｙ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。
【００６０】
いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。
【００６１】
いくつかの実施形態において、画像診断に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍ

は、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{52}Ｍｎ、^{89}Ｚｒ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【００６２】

いくつかの実施形態において、画像診断に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【００６３】

いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{105}Ｒｈ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{225}Ａｃ、および^{213}Ｂｉから選択される。

【００６４】

いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【００６５】

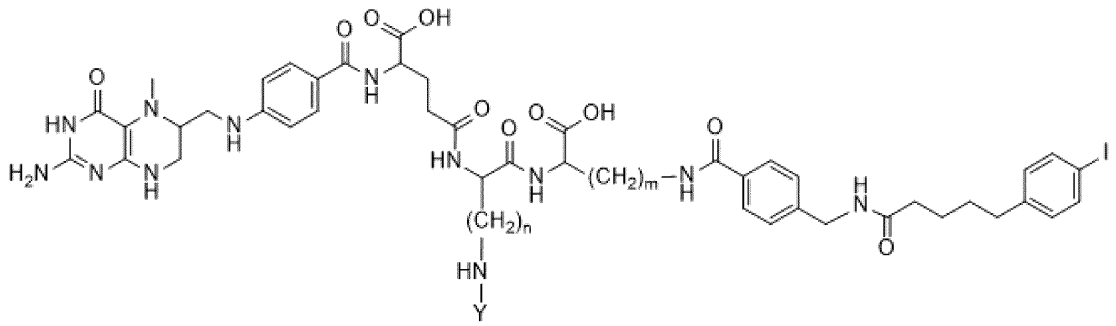
いくつかの実施形態において、ｎは２、３、４、５、または６であり、好ましくは４である。いくつかの実施形態において、ｍは２、３、４、５、または６であり、好ましくは４である。いくつかの実施形態において、ｎは４であり、ｍは４である。

【００６６】

式ＩＩまたはＩＩＩを有する請求項１に記載の化合物。

【００６７】

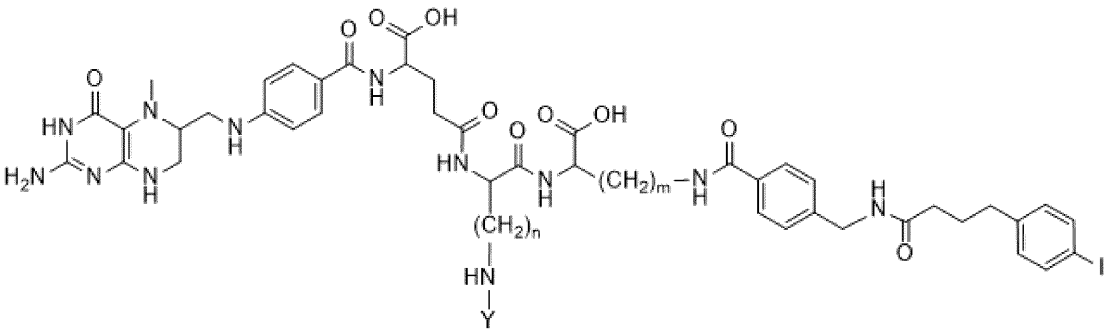
【化５】



ＩＩ

【００６８】

【化６】



ＩＩＩ

【００６９】

ここで、Ｙは、放射性金属Ｍを任意に配位する放射性金属キレーターであり、

ｎは１～８であり、ｍは１～８である。

【００７０】

いくつかの実施形態において、放射性金属キレーターは、本明細書において上記で定義したとおりである。いくつかの実施形態において、放射性金属キレーターは、直鎖状または大環状のポリアミノカルボキシレート、例えば、ＤＴＰＡ、ＤＯＴＡ（およびその誘導体、例えば、ｐ－ＳＣＮ－ＤＯＴＡ、マレイミド－ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡ－ＮＨＳ－エステル）、ＤＦＯ、ＤＦＯ＊、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＡＡＺＴＡ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＥＨＰＧ、ＨＢＥＤ、ＮＯＴＡ（およびｐ－ＳＣＮ－ＮＯＴＡなどの誘導体）、ＤＯＴＡＧＡ、ＤＯＴＭＡ、ＴＥＴＭＡ、ＰＤＴＡ、ＴＴＨＡ、ＬＩＣＡＭ、ＭＥＣＡＭから選択される。

【００７１】

いくつかの実施形態において、本開示のために使用される金属キレーターは、ＮＯＴＡ、ＤＯＴＡ、ＤＴＰＡ、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＡＡＺＴＡ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＤＯＴＭＡなどの大環状ポリアミノカルボキシレートを含む。

【００７２】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{51}Ｃｒ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{167}Ｔｍ、^{141}Ｃｅ、^{111}Ｉｎ、^{168}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{140}Ｌａ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｙ、^{88}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{166}Ｈｏ、^{52}Ｍｎ、^{165}Ｄｙ、^{166}Ｄｙ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{97}Ｒｕ、^{103}Ｒｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ｂｉ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{214}Ｂｉ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{212}Ｐｂ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{99m}Ｔｃ、^{165}Ｅｒ、^{169}Ｅｒ、^{172}Ｙｂ、^{165}Ｔｍ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、および^{227}Ｔｈから選択される。

【００７３】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{90}Ｙ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【００７４】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【００７５】

いくつかの実施形態において、画像診断に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{52}Ｍｎ、^{89}Ｚｒ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【００７６】

いくつかの実施形態において、画像診断に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【００７７】

いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{105}Ｒｈ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{225}Ａｃ、および^{213}Ｂｉから選択される。

【００７８】

いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【００７９】

いくつかの実施形態において、ｎは２～６であり、好ましくは４である。いくつかの実施形態において、ｍは２～６であり、好ましくは４である。いくつかの実施形態において

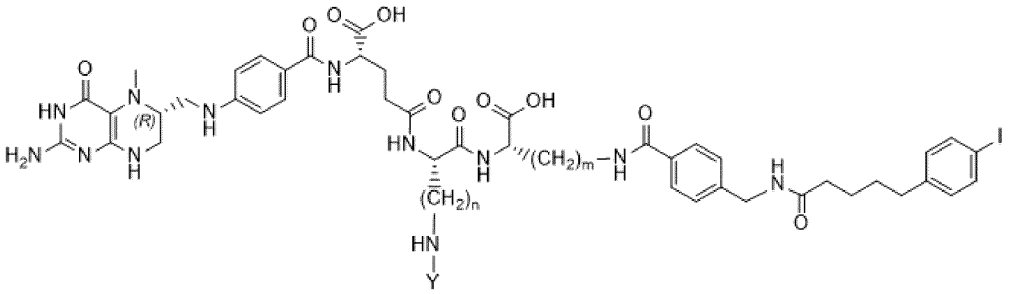
、ｎは４であり、ｍは４である。

【００８０】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩＩａ、ＩＩｂまたはＩＩＩａ、ＩＩＩｂを有する。

【００８１】

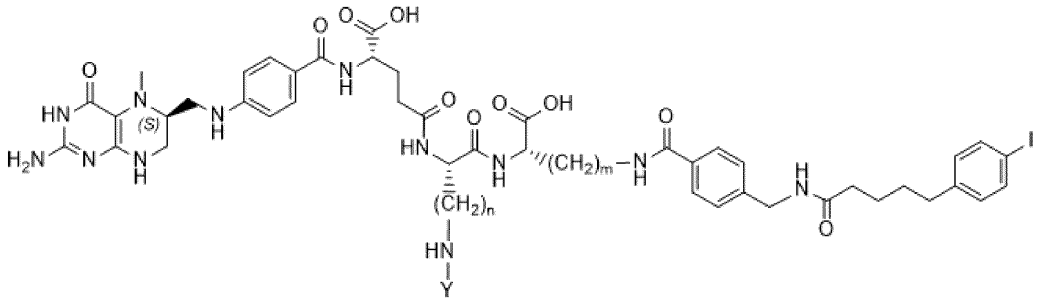
【化７】



ＩＩａ

【００８２】

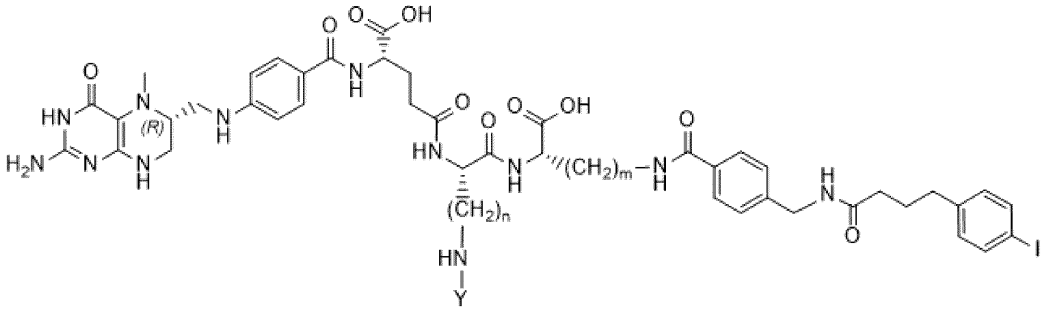
【化８】



ＩＩｂ

【００８３】

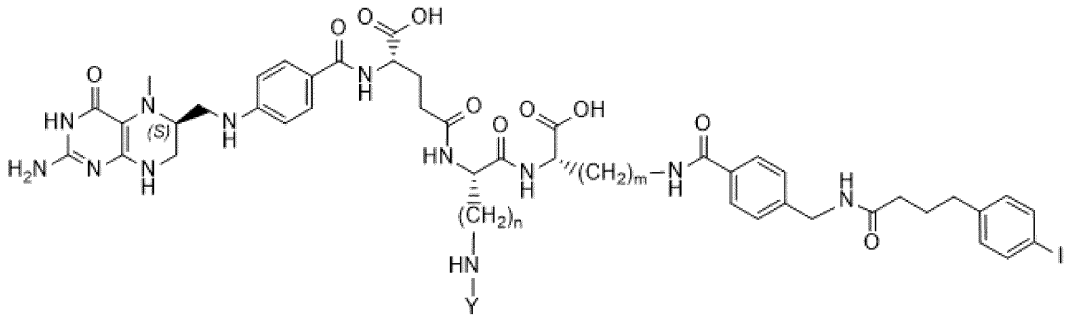
【化９】



ＩＩＩａ

【００８４】

【化１０】



ＩＩＩｂ

【００８５】

ここで、Ｙは、放射性金属Ｍを任意に配位する放射性金属キレーターであり、ｎは１～８であり、ｍは１～８である。

【００８６】

いくつかの実施形態において、放射性金属キレーターは、本明細書において上記で定義したとおりである。いくつかの実施形態において、放射性金属キレーターは、直鎖状または大環状のポリアミノカルボキシレート、例えば、ＤＴＰＡ、ＤＯＴＡ（およびその誘導体、例えば、ｐ－ＳＣＮ－ＤＯＴＡ、マレイミド－ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡ－ＮＨＳ－エステル）、ＤＦＯ、ＤＦＯ＊、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＡＡＺＴＡ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＥＨＰＧ、ＨＢＥＤ、ＮＯＴＡ（およびｐ－ＳＣＮ－ＮＯＴＡなどの誘導体）、ＤＯＴＡＧＡ、ＤＯＴＭＡ、ＴＥＴＭＡ、ＰＤＴＡ、ＴＴＨＡ、ＬＩＣＡＭ、ＭＥＣＡＭから選択される。

【００８７】

いくつかの実施形態において、本開示のために使用される金属キレーターは、ＮＯＴＡ、ＤＯＴＡ、ＤＴＰＡ、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＡＡＺＴＡ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＤＯＴＭＡなどの大環状ポリアミノカルボキシレートを含む。

【００８８】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{51}Ｃｒ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{167}Ｔｍ、^{141}Ｃｅ、^{111}Ｉｎ、^{168}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{140}Ｌａ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｙ、^{88}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{166}Ｈｏ、^{52}Ｍｎ、^{165}Ｄｙ、^{166}Ｄｙ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{97}Ｒｕ、^{103}Ｒｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ｂｉ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{214}Ｂｉ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{212}Ｐｂ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{99m}Ｔｃ、^{165}Ｅｒ、^{169}Ｅｒ、^{172}Ｙｂ、^{165}Ｔｍ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、および^{227}Ｔｈから選択される。

【００８９】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{90}Ｙ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【００９０】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【００９１】

いくつかの実施形態において、画像診断に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{52}Ｍｎ、^{89}Ｚｒ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【００９２】

いくつかの実施形態において、画像診断に使用するための任意に配位する放射性金属Mは、^{67}Ga、^{68}Ga、^{64}Cu、^{43}Sc、^{44}Sc、^{99m}Tc、^{152}Tb、および^{155}Tbから選択される。

【００９３】

いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Mは、^{67}Cu、^{90}Y、^{105}Rh、^{117m}Sn、^{149}Pm、^{153}Sm、^{161}Tb、^{149}Tb、^{166}Dy、^{166}Ho、^{175}Yb、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{225}Ac、および^{213}Biから選択される。

【００９４】

いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Mは、^{67}Cu、^{90}Y、^{161}Tb、^{149}Tb、^{177}Lu、および^{225}Acから選択される。

【００９５】

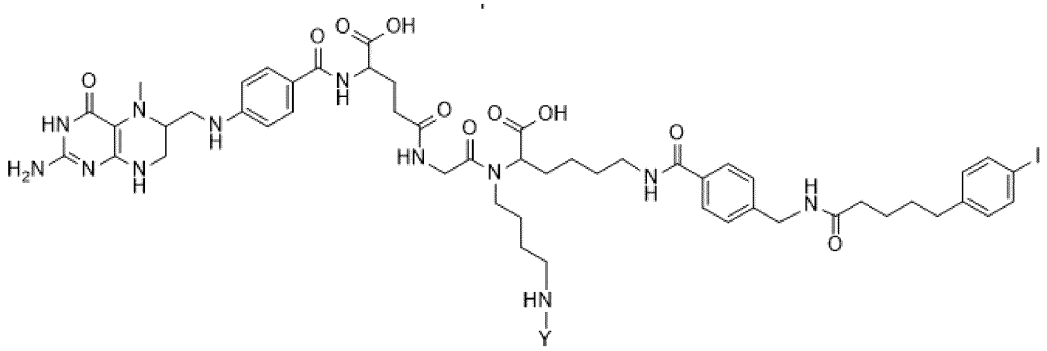
いくつかの実施形態において、nは２、３、４、５、または６であり、好ましくは４である。いくつかの実施形態において、mは２、３、４、５、または６であり、好ましくは４である。いくつかの実施形態において、nは４であり、mは４である。

【００９６】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩＶまたはＶを有する。

【００９７】

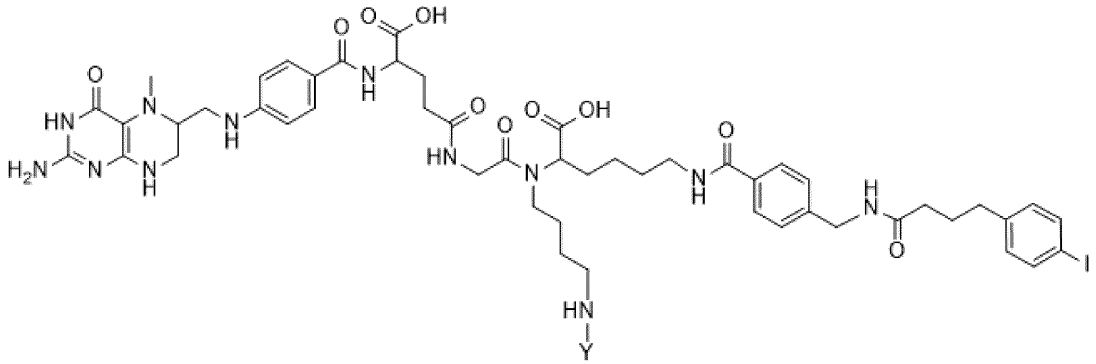
【化１１】



ＩＶ

【００９８】

【化１２】



Ｖ

【００９９】

ここで、Ｙは、放射性金属Ｍを任意に配位する放射性金属キレーターである。

【０１００】

いくつかの実施形態において、放射性金属キレーターは、本明細書において上記で定義したとおりである。いくつかの実施形態において、放射性金属キレーターは、直鎖状また

は大環状のポリアミノカルボキシレート、例えば、ＤＴＰＡ、ＤＯＴＡ（およびその誘導体、例えば、ｐ－ＳＣＮ－ＤＯＴＡ、マレイミド－ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡ－ＮＨＳ－エステル）、ＤＦＯ、ＤＦＯ＊、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＡＡＺＴＡ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＥＨＰＧ、ＨＢＥＤ、ＮＯＴＡ（およびｐ－ＳＣＮ－ＮＯＴＡなどの誘導体）、ＤＯＴＡＧＡ、ＤＯＴＭＡ、ＴＥＴＭＡ、ＰＤＴＡ、ＴＴＨＡ、ＬＩＣＡＭ、ＭＥＣＡＭから選択される。

【０１０１】

いくつかの実施形態において、本開示のために使用される金属キレーターは、ＮＯＴＡ、ＤＯＴＡ、ＤＴＰＡ、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＡＡＺＴＡ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＤＯＴＭＡなどの大環状ポリアミノカルボキシレートを含む。

【０１０２】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{51}Ｃｒ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{167}Ｔｍ、^{141}Ｃｅ、^{111}Ｉｎ、^{168}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{140}Ｌａ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｙ、^{88}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{166}Ｈｏ、^{52}Ｍｎ、^{165}Ｄｙ、^{166}Ｄｙ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{97}Ｒｕ、^{103}Ｒｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ｂｉ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{214}Ｂｉ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{212}Ｐｂ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{99m}Ｔｃ、^{165}Ｅｒ、^{169}Ｅｒ、^{172}Ｙｂ、^{165}Ｔｍ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、および^{227}Ｔｈから選択される。

【０１０３】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{90}Ｙ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【０１０５】

いくつかの実施形態において、画像診断に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{52}Ｍｎ、^{89}Ｚｒ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【０１０６】

いくつかの実施形態において、画像診断に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【０１０７】

いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{105}Ｒｈ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{225}Ａｃ、および^{213}Ｂｉから選択される。

【０１０８】

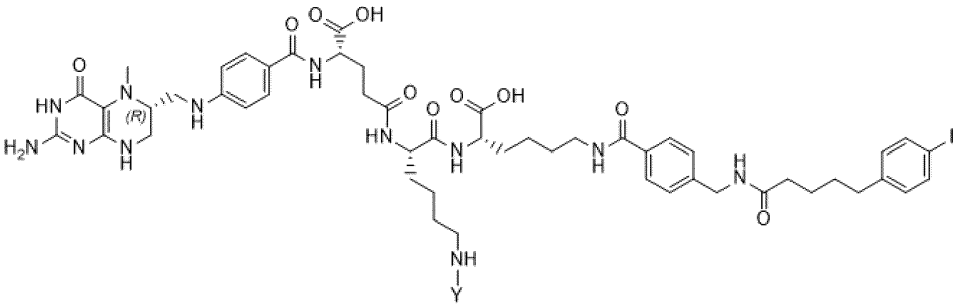
いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【０１０９】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩＶａ、ＩＶｂまたはＶａ、Ｖｂを有する。

【０１１０】

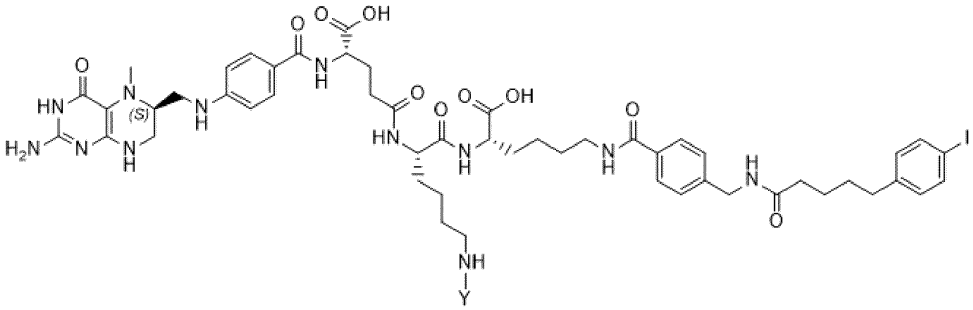
【化１３】



ＩＶａ

【０１１１】

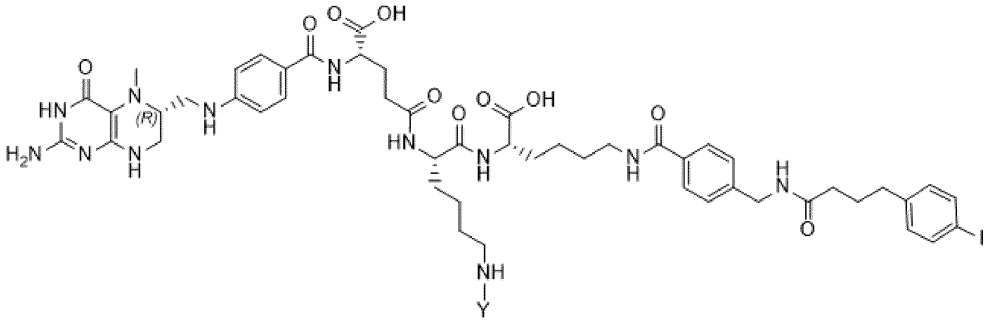
【化１４】



ＩＶｂ

【０１１２】

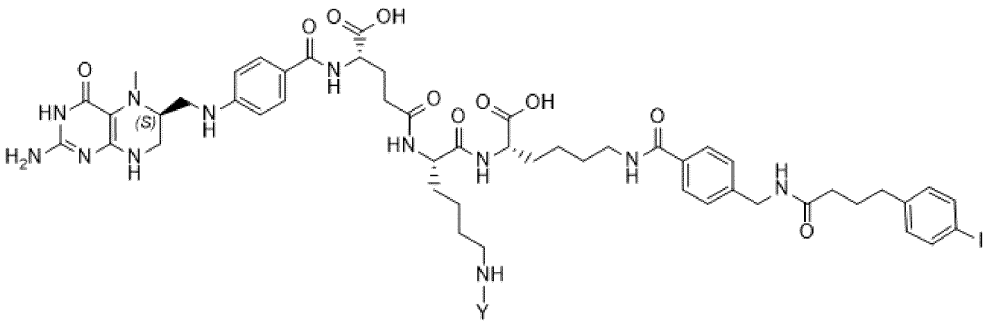
【化１５】



Ｖａ

【０１１３】

【化１６】



Ｖｂ

【０１１４】

ここで、Ｙは、放射性金属Ｍを任意に配位する放射性金属キレーターである。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、放射性金属キレーターは、本明細書において上記で定義したとおりである。いくつかの実施形態において、放射性金属キレーターは、直鎖状または大環状のポリアミノカルボキシレート、例えば、ＤＴＰＡ、ＤＯＴＡ（およびその誘導体、例えば、ｐ－ＳＣＮ－ＤＯＴＡ、マレイミド－ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡ－ＮＨＳ－エステル）、ＤＦＯ、ＤＦＯ＊、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＡＡＺＴＡ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＥＨＰＧ、ＨＢＥＤ、ＮＯＴＡ（およびｐ－ＳＣＮ－ＮＯＴＡなどの誘導体）、ＤＯＴＡＧＡ、ＤＯＴＭＡ、ＴＥＴＭＡ、ＰＤＴＡ、ＴＴＨＡ、ＬＩＣＡＭ、ＭＥＣＡＭから選択される。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、本開示のために使用される金属キレーターは、ＮＯＴＡ、ＤＯＴＡ、ＤＴＰＡ、ＤＯ３Ａ、ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ＡＡＺＴＡ、ＥＤＴＡ、ＴＥＴＡ、ＤＯＴＭＡなどの大環状ポリアミノカルボキシレートを含む。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{51}Ｃｒ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{167}Ｔｍ、^{141}Ｃｅ、^{111}Ｉｎ、^{168}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{140}Ｌａ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｙ、^{88}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{166}Ｈｏ、^{52}Ｍｎ、^{165}Ｄｙ、^{166}Ｄｙ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{97}Ｒｕ、^{103}Ｒｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ｂｉ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{214}Ｂｉ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{212}Ｐｂ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{99m}Ｔｃ、^{165}Ｅｒ、^{169}Ｅｒ、^{172}Ｙｂ、^{165}Ｔｍ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、および^{227}Ｔｈから選択される。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{90}Ｙ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、画像診断に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{52}Ｍｎ、^{89}Ｚｒ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【０１２１】

いくつかの実施形態において、画像診断に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【０１２２】

いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{105}Ｒｈ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{225}Ａｃ、および^{213}Ｂｉから選択される。

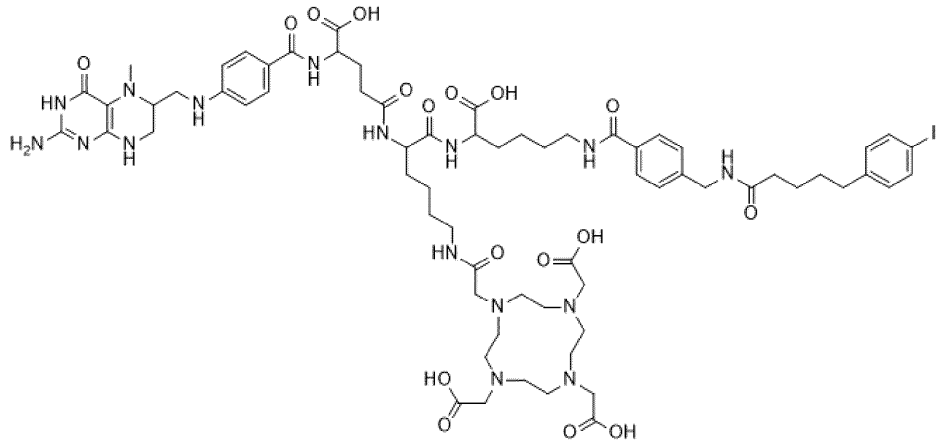
【０１２３】

いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【０１２４】

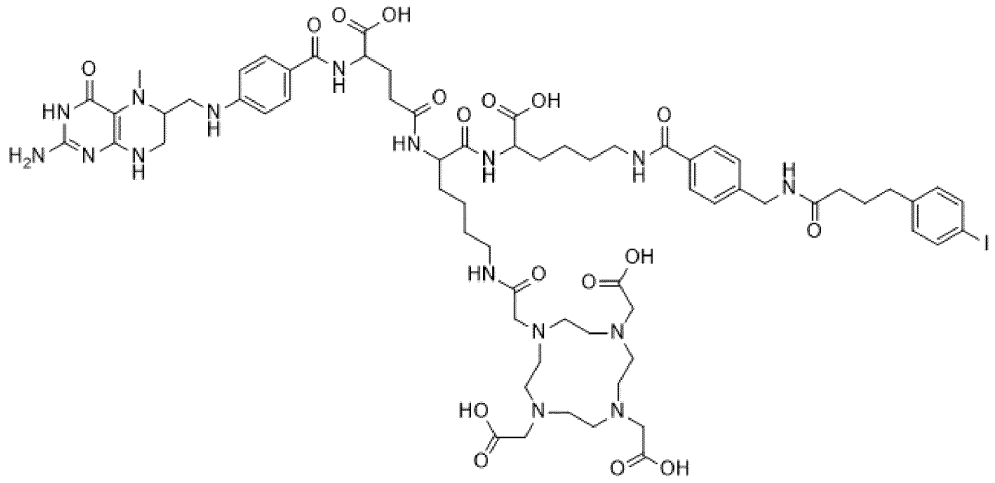
いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＶＩまたはＶＩＩを有し、放射性金属Ｍを任意に配位する。

【０１２５】
【化１７】



ＶＩ

【０１２６】
【化１８】



ＶＩＩ

【０１２７】
いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{51}Ｃｒ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{167}Ｔｍ、^{141}Ｃｅ、^{111}Ｉｎ、^{168}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{140}Ｌａ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｙ、^{88}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{166}Ｈｏ、^{52}Ｍｎ、^{165}Ｄｙ、^{166}Ｄｙ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{97}Ｒｕ、^{103}Ｒｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ｂｉ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{214}Ｂｉ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{212}Ｐｂ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{99m}Ｔｃ、^{165}Ｅｒ、^{169}Ｅｒ、^{172}Ｙｂ、^{165}Ｔｍ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、および^{227}Ｔｈから選択される。

【０１２８】
いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{90}Ｙ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【０１２９】
いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【０１３０】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、画像診断に使用するためのものであり、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{52}Ｍｎ、^{89}Ｚｒ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、画像診断に使用するためのものであり、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【０１３２】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、放射性核種治療に使用するためのものであり、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{105}Ｒｈ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{225}Ａｃ、および^{213}Ｂｉから選択される。

【０１３３】

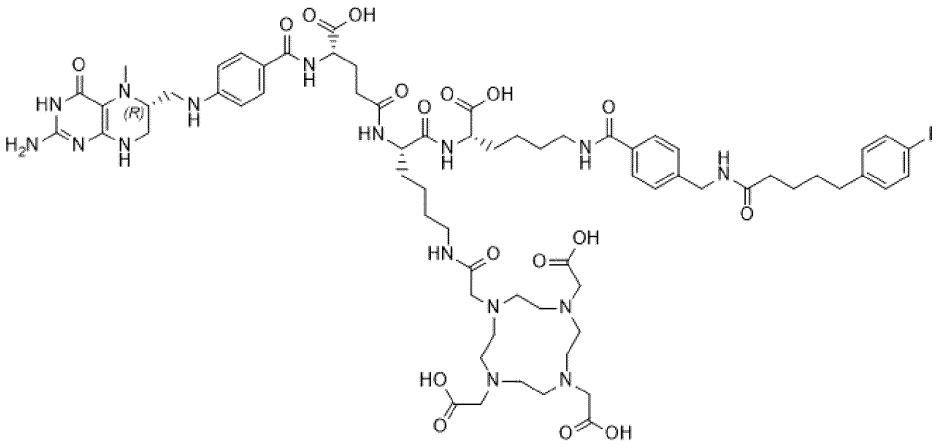
いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、放射性核種治療に使用するためのものであり、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【０１３４】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＶＩａ、ｂまたはＶＩＩａ、ｂを有し、放射性金属Ｍを任意に配位する。

【０１３５】

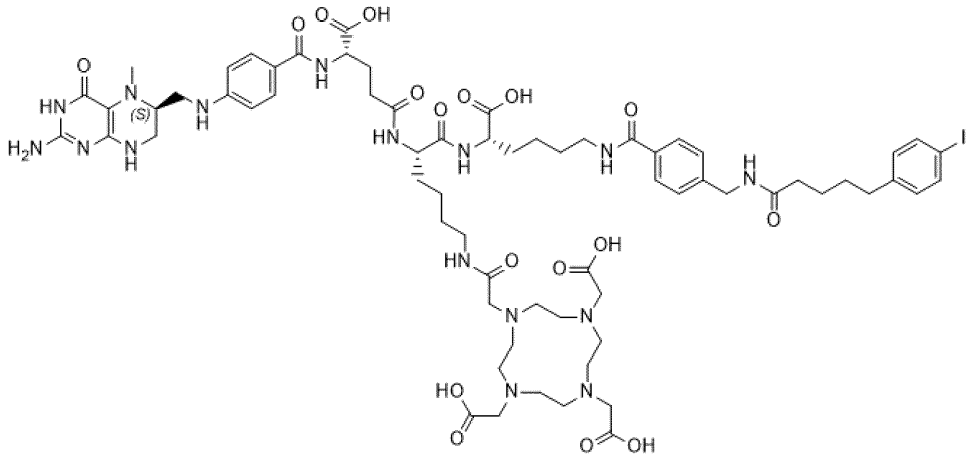
【化１９】



ＶＩａ

【０１３６】

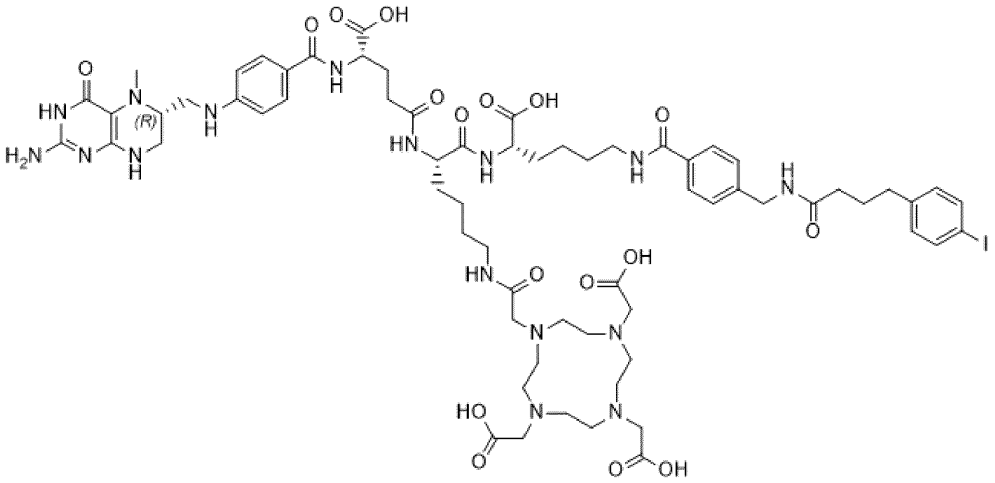
【化２０】



ＶＩｂ

【０１３７】

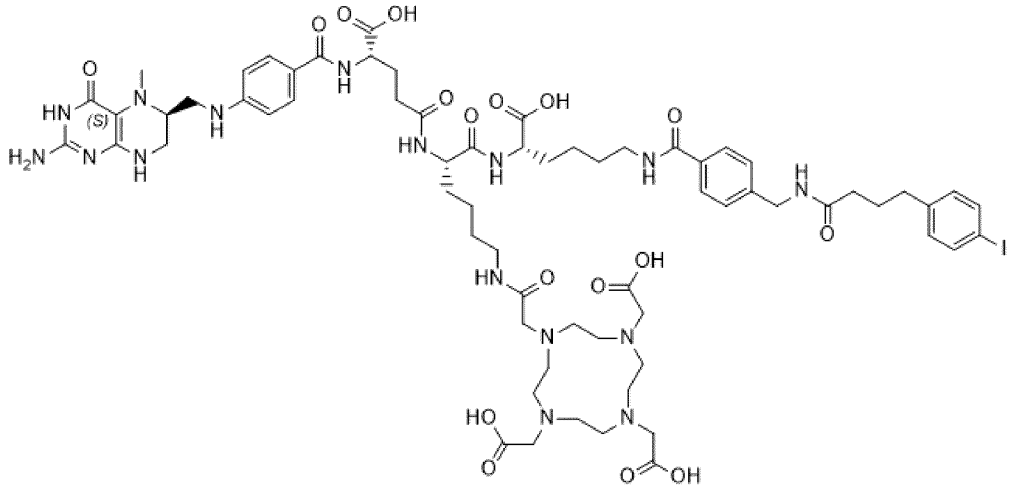
【化２１】



ＶＩＩａ

【０１３８】

【化２２】



ＶＩＩｂ

【０１３９】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{51}Ｃｒ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{167}Ｔｍ、^{141}Ｃｅ、^{111}Ｉｎ、^{168}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{140}Ｌａ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｙ、^{88}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{166}Ｈｏ、^{52}Ｍｎ、^{165}Ｄｙ、^{166}Ｄｙ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{97}Ｒｕ、^{103}Ｒｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ｂｉ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{214}Ｂｉ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{212}Ｐｂ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{99m}Ｔｃ、^{165}Ｅｒ、^{169}Ｅｒ、^{172}Ｙｂ、^{165}Ｔｍ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、および^{227}Ｔｈから選択される。

【０１４０】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{90}Ｙ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【０１４２】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、画像診断に使用するためのものであり、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{52}Ｍｎ、^{89}Ｚｒ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【０１４３】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、画像診断に使用するためのものであり、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【０１４４】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、放射性核種治療に使用するためのものであり、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{105}Ｒｈ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{225}Ａｃ、および^{213}Ｂｉから選択される。

【０１４５】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、放射性核種治療に使用するためのものであり、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【０１４６】

本開示の化合物は、合成化学の分野において公知の方法、および本開示の実施例に記載されている方法によって調製することができる。

【０１４７】

さらなる態様において、本開示は、診断上有効な量または治療上有効な量の少なくとも１つの本開示の化合物と、そのための薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物を提供する。本明細書において、適切な用量で存在する薬学的に許容される担体には、生理学的に許容される、溶媒、分散媒体、抗菌剤および抗真菌剤、等張化剤などが含まれる。このような媒体や薬剤の使用は、当技術分野でよく知られている。

【０１４８】

さらなる態様において、本開示は、（ｉ）画像診断薬としての使用のため、（ｉｉ）放射性核種治療における使用のため、または（ｉｉｉ）セラグノスティクス薬としての使用のため、例えば、腫瘍の標的化、可視化、および治療における使用のため、特に、腫瘍の異なる段階、進行、および移動をモニタリングおよび評価し、適切な放射性核種治療レジメン（頻度、用量など）を決定するために使用するための、本開示の化合物および／また

は医薬組成物を提供する。

【０１４９】

いくつかの実施形態において、本開示の方法の対象は、動物またはヒトなどの哺乳動物である。いくつかの実施形態において、対象はヒトである。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物および／または医薬組成物は、画像診断、すなわち、インビトロまたはインビボで葉酸受容体を発現する細胞または細胞集団の画像診断における使用のため、すなわち、画像診断を必要とする対象への簡便かつ効果的な投与のために使用され得る。

【０１５１】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物および／または医薬組成物は、診断上有効な量の少なくとも１つの本開示の化合物および／または医薬組成物を投与するステップと、葉酸受容体を発現する細胞または細胞集団の診断画像を得るステップと、を含む、葉酸受容体を発現する細胞または細胞集団の画像診断のために使用され得る。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物および／または医薬組成物は、治療計画および／または進行中の治療的処置（therapeutic treatment）の効果のモニタリングのための画像診断薬として使用され得る。

【０１５３】

いくつかの実施形態において、本開示は、ＦＲを発現する細胞または細胞集団の画像診断のための方法を提供し、該方法は、診断上有効な量の少なくとも１つの本開示の化合物または組成物を投与するステップと、前記細胞または細胞集団の診断画像を得るステップと、を含む。

【０１５４】

いくつかの実施形態において、本開示は、組織サンプル、例えば対象から採取した組織生検において葉酸受容体を発現する細胞、例えば腫瘍細胞を、インビトロで検出するための方法を提供し、該方法は、前記組織サンプルを、診断上有効な量の本開示の化合物または組成物と、結合が起こるために十分な時間および条件において接触させること、ならびにＰＥＴイメージングなどのイメージング（画像化）技術によって、そのような結合を検出することを含む。

【０１５５】

いくつかの実施形態において、本開示は、（ｉ）診断上有効な量の少なくとも１つの本開示の化合物および／または医薬組成物を対象に投与するステップと、（ｉｉ）前記少なくとも１つの本開示の化合物および／または医薬組成物からの信号を検出することにより、ＰＥＴを用いて画像診断を実施するステップ（がん治療の経過を追跡するため、および／または治療のために投与すべき、少なくとも１つの本開示のさらなる組成物の化合物の治療上有効な量を決定するため）と、を含む、対象の画像診断またはモニタリング（例えば、がん治療）のための方法を提供する。

【０１５６】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物および／または医薬組成物は、放射性核種治療のために、すなわち、放射性核種治療を必要とする対象への簡便かつ効果的な投与のために使用され得る。

【０１５７】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物および／または医薬組成物は、治療上有効な量の少なくとも１つの本開示の化合物および／または医薬組成物を、それを必要とする対象に投与するステップと、前記少なくとも１つの化合物および／または医薬組成物を治療すべき組織に局在させるステップと、所望の治療効果を達成するために組織に放射線を照射するステップと、を含む放射性核種治療のために使用され得る。

【０１５８】

いくつかの実施形態において、本開示は、治療上有効な量の少なくとも１つの本開示の

化合物または医薬組成物を、それを必要とする対象に投与するステップと、所望の組織における前記少なくとも１つの化合物または医薬組成物の局在後、所望の治療効果を達成するために組織に放射線を照射するステップと、を含む、放射性核種治療のための方法を提供する。

【０１５９】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物および／または医薬組成物は、セラグノスティクス用途のためのセラグノスティクス薬として使用され得る。

【０１６０】

「ｔｈｅｒａｇｎｏｓｔｉｃ（セラグノスティクス、セラノスティクス）」という用語は、ｔｈｅｒａｐｙ（治療）およびｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ（診断）に由来し、用途や薬剤に関して、最終的には異なる放射性核種を含む同じ放射性標識薬剤を、診断および治療に利用する戦略のことを表す。これにより、診断および治療計画の目的に有効な放射性核種に配位させた（coordinated）本開示の化合物を用いて、疾患の画像を撮影することができる。したがって、腫瘍治療に有効な放射性核種に変えて、疾患を治療することができる。これがいわゆる「見たものを治療する」原則である。より具体的には、本開示の同化合物は、セラグノスティクス薬として、第一に、腫瘍の局在化、評価、モニタリング、または治療計画のために有効な放射性核種を用いた診断上有効な量の画像診断薬（「本開示の診断用化合物」）として、そして第二に、腫瘍治療に有効な放射性核種を用いた治療上有効な量の治療薬（「本開示の治療用化合物」）として、使用され得る。両方の機能を組み合わせることにより、例えば、まず、本開示の診断用化合物を用いて腫瘍またはがん組織を局在化およびモニタリングし、続いて個々の対象の必要性に応じて本開示の治療用化合物の適切な投与レジメン（すなわち、頻度、用量など）を調整することによって、選択性（すなわち、生体内分布）および有効性（すなわち、有効用量）を最適化することができる。

【０１６１】

したがって、いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、それを必要とする対象に（ｉ）診断上有効な量（すなわち、診断画像を得るためおよび／または治療計画のため、すなわち治療レジメンを確立するために有効な量）の少なくとも１つの本開示の化合物または組成物を投与することによって、そして（ｉｉ）所望の治療効果を達成するために、腫瘍治療のために（腫瘍（またはがん組織）に放射線を照射することによって）、治療上有効な量の、少なくとも１つの本開示のさらなる化合物または組成物を投与することによって、腫瘍（またはがん組織）の治療計画および／または治療および／またはモニタリングにおいて使用され得る。

【０１６２】

診断上有効な量は、画像診断に有効な量、すなわち、治療計画のための診断画像を得るのに有効な量、すなわち、それに基づき、治療レジメンが設計され得る（すなわち、投与すべき少なくとも１つの本開示のさらなる化合物または組成物の治療上有効な量が決定または算出され得る）、または進行中の治療レジメンが変更され得る、診断画像を得るのに有効な量である。

【０１６３】

いくつかの実施形態において、診断上有効な量の少なくとも１つの本開示の化合物または組成物は、本明細書で定義される画像診断において使用するための放射性金属Ｍを配位する診断用化合物である。

【０１６４】

いくつかの実施形態において、治療上有効な量の少なくとも１つの本開示のさらなる化合物または組成物は、本明細書で定義される放射性核種治療において使用するための放射性金属Ｍを配位する治療用化合物である。

【０１６５】

投与すべき本開示の化合物または組成物の「診断上有効な量」とは、対象の腫瘍、がん組織、臓器、もしくは他の部位の診断画像を作成するために十分な量、および／または治

療のための治療上有効な量を決定するために十分な量である。診断上有効な量の本開示の化合物または組成物は、放射性核種治療の前、治療中、および治療後に、腫瘍の増殖または大きさをモニターするために投与され、治療経過中の治療の計画、調整、および調節を可能にする。セラグノスティクス用途においては、診断上有効な量の本開示の化合物または組成物を投与して得られた結果が、治療上有効な量の算出に使用される。

【０１６６】

投与すべき本開示の化合物または組成物の「治療上有効な量」とは、所望の放射線治療効果をもたらすのに十分な量である。より具体的には、治療上有効な量とは、疾患または状態に関連する少なくとも１つの症状を実質的に改善、すなわち、緩和、軽減、または抑制する、および／または疾患または状態の発症を遅延、阻害、または予防するために十分な、少なくとも１つの本開示の化合物の量である。

【０１６７】

いくつかの実施形態において、本開示の診断用化合物は、放射性金属Ｍが腫瘍の診断を可能にする診断用放射性核種である、本開示の化合物である。いくつかの実施形態において、診断用放射性核種は、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{52}Ｍｎ、^{89}Ｚｒ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。いくつかの実施形態において、診断用放射性核種は、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【０１６８】

いくつかの実施形態において、本開示の治療用化合物は、放射性金属Ｍが腫瘍の治療を可能にする治療用放射性核種である、本開示の化合物である。いくつかの実施形態において、治療用放射性核種は、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{105}Ｒｈ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{225}Ａｃ、および^{213}Ｂｉから選択される。いくつかの実施形態において、治療用放射性核種は、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【０１６９】

本開示の診断用化合物および本開示の治療用化合物は、対象に順次投与されることが理解される。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、本開示は、（ｉ）診断画像を得るために、診断上有効な量の少なくとも１つの本開示の化合物または組成物を、それを必要とする対象に投与するステップと、（ｉｉ）治療のために投与すべき少なくとも１つの本開示のさらなる化合物または組成物の治療上有効な量を決定するステップと、を含む、対象における治療計画のための方法を提供する。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、本開示は、（ｉ）診断画像を得るために、診断上有効な量の少なくとも１つの本開示の化合物または組成物を、それを必要とする対象に投与するステップと、（ｉｉ）治療のために（すなわち、所望の治療効果を達成するために組織に放射線を照射することによって）、治療上有効な量の少なくとも１つの本開示のさらなる化合物または組成物を投与するステップと、を含む、対象におけるセラグノスティクス用途のための方法を提供する。

【０１７２】

いくつかの実施形態において、治療すべき組織中の少なくとも１つの化合物または組成物について得られた診断画像は、治療のために使用される本発明の化合物または組成物の治療上有効な量を決定（もしくは計算）するために使用される。

【０１７３】

いくつかの実施形態において、本開示は、（ｉ）診断上有効な量の少なくとも１つの本開示の化合物または組成物を、それを必要とする対象に投与するステップと、（ｉｉ）治

療すべき組織において、前記少なくとも１つの化合物または組成物の診断画像を得るステップと、（ｉｉｉ）治療上有効な量の少なくとも１つの本開示のさらなる化合物または組成物を投与するステップと、（ｉｖ）所望の治療効果を達成するために、組織に放射線を照射するステップと、を含む、セラグノスティクス用途のための、すなわち、診断および放射性核種治療の両方を包含する、方法を提供する。

【０１７４】

いくつかの実施形態において、診断上有効な量の少なくとも１つの本開示の化合物または組成物は、本明細書で定義される画像診断に使用するための放射性金属Ｍを配位する診断用化合物である。

【０１７５】

いくつかの実施形態において、診断上有効な量の少なくとも１つの本開示のさらなる化合物または組成物は、本明細書で定義される放射性核種治療に使用するための放射性金属Ｍを配位する治療用化合物である。

【０１７６】

いくつかの実施形態において、治療すべき組織における少なくとも１つの化合物または組成物の診断画像は、治療効果を得るために投与される少なくとも１つのさらなる化合物または組成物の治療上有効な量を決定する（例えば計算する）ために使用される。

【０１７７】

１つまたは複数の本開示の化合物または組成物によって標識された、ＦＲを発現する細胞または組織、すなわち腫瘍細胞または組織の画像は、放射線検出器、例えばγ－放射線検出器を用いて検出することができる。そのような方法の１つにシンチグラフィがある。ＳＰＥＣＴのような断層画像法も、可視化を改善するために用いることができる。このような放射線検出器の選択および使用は、当業者の技術の範囲内である。

【０１７８】

画像診断または放射性核種治療の用量を決定する際には、選択された放射性画像診断用（radioimaging）金属イオン、例えば、^{51}Ｃｒ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{167}Ｔｍ、^{141}Ｃｅ、^{111}Ｉｎ、^{168}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{140}Ｌａ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｙ、^{88}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{166}Ｈｏ、^{52}Ｍｎ、^{165}Ｄｙ、^{166}Ｄｙ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{97}Ｒｕ、^{103}Ｒｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ｂｉ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{214}Ｂｉ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{212}Ｐｂ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{99m}Ｔｃ、^{165}Ｅｒ、^{169}Ｅｒ、^{172}Ｙｂ、^{165}Ｔｍ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、および^{227}Ｔｈの特定の活性（放射能、activity）が考慮されることが理解される。

【０１７９】

いくつかの実施形態において、投与される単位用量は、約０．１ＭＢｑ～約１０^{4}ＭＢｑの放射能を有する。いくつかの実施形態において、画像診断のために投与される単位用量は、約１ＭＢｑ～約１，０００ＭＢｑ、例えば、約１００ＭＢｑ～約６００ＭＢｑの放射能を有する。いくつかの実施形態において、放射性核種治療のために投与される単位用量は、約１０００ＭＢｑ～約１０^{4}ＭＢｑ、例えば、約５，０００ＭＢｑ～８，０００ＭＢｑの放射能を有する。注射される溶液の場合、好ましい単位用量は、約０．０１ｍＬ～約１０ｍＬである。例えば、静脈内投与後、放射性標識試薬が対象に投与されてから、所望により、数分から数時間、あるいはそれ以上の期間、インビボで臓器または腫瘍のイメージングを行うことができる。

【０１８０】

本開示の化合物および／または組成物は、非経口的（parentally）に（例えば、静脈内）、筋肉内、もしくは腹腔内などの適切な経路によって、または任意の他の適切な方法によって投与され得る。例えば、本開示の化合物および／または組成物は、ボーラス注射もしくは緩徐注入静脈内注射によって対象に投与することができる。注射に適した形態としては、本開示の上記の化合物および／または組成物の、無菌水溶液または分散液および

無菌粉末が挙げられる。

【０１８１】

化合物または医薬組成物は一般的に無菌である。滅菌は、無菌濾過、抗菌・抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、およびチメロサールなどの添加を含むが、これらに限定されず、当業者が認める任意の技術によって達成できる。

【０１８２】

サンプルは、当業者に公知の手順、例えば、組織生検や体液の採取、気管や肺のサンプルの吸引などによって採取することができる。

【０１８３】

検査される組織サンプルには、腫瘍細胞、上皮細胞、腎臓、胃腸、または肝胆道系やその他、ＦＲを発現する細胞を含むと疑われる任意の組織が含まれる。結合した複合体の顕微鏡検査や観察を容易にするために、サンプルを、例えばミクロトームによって切片化することができる。サンプルはまた、本開示の化合物または組成物の１つとの培養の前または後のいずれかに、適切な固定剤によって固定することができ、サンプル組織の組織学的な質が改善される。

【０１８４】

本開示の複合体が細胞上のＦＲに結合するために十分な時間および条件には、標準的な組織の培養条件が含まれる。すなわち、サンプルをインビトロで培養し、生理的培地中で本開示の化合物または組成物の１つと共に培養することができる。このような条件は当業者によく知られている。あるいは、サンプルを固定した後、等張緩衝液または生理的緩衝液中で本開示の複合体または組成物と共に培養することもできる。

【０１８５】

腫瘍細胞のインビトロ検出のための本開示の前記複合体の典型的な量は、約１ｎｇ／Ｌ～約１，０００μｇ／Ｌの範囲であり得る。いくつかの実施形態において、その量は約１μｇ／Ｌ～約１００μｇ／Ｌである。

【０１８６】

いくつかの実施形態において、腫瘍細胞のインビトロ診断における使用およびインビボ用途における使用のための本開示の化合物は、放射性金属キレーターが、^{51}Ｃｒ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{167}Ｔｍ、^{141}Ｃｅ、^{111}Ｉｎ、^{168}Ｙｂ、^{175}Ｙｂ、^{140}Ｌａ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｙ、^{88}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{166}Ｈｏ、^{52}Ｍｎ、^{165}Ｄｙ、^{166}Ｄｙ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{97}Ｒｕ、^{103}Ｒｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ｂｉ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{214}Ｂｉ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{212}Ｐｂ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{99m}Ｔｃ、^{165}Ｅｒ、^{169}Ｅｒ、^{172}Ｙｂ、^{165}Ｔｍ、^{177}Ｌｕ、^{225}Ａｃ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、および^{227}Ｔｈから選択される放射性金属Ｍ部位を配位する本開示の化合物である。

【０１８７】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{149}Ｔｂ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{90}Ｙ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【０１８８】

いくつかの実施形態において、任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、^{155}Ｔｂ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【０１８９】

いくつかの実施形態において、画像診断に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{52}Ｍｎ、^{89}Ｚｒ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【０１９０】

いくつかの実施形態において、画像診断に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍ

は、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{64}Ｃｕ、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{99m}Ｔｃ、^{152}Ｔｂ、および^{155}Ｔｂから選択される。

【０１９１】

いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{105}Ｒｈ、^{117m}Ｓｎ、^{149}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{225}Ａｃ、および^{213}Ｂｉから選択される。

【０１９２】

いくつかの実施形態において、放射性核種治療に使用するための任意に配位する放射性金属Ｍは、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{161}Ｔｂ、^{149}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、および^{225}Ａｃから選択される。

【０１９３】

本開示の化合物の１つの細胞結合を検出するために、サンプルを化合物の存在下で培養した後、洗浄し、標準的なシンチレーションカウンターで計数することができる。別の方法が適用され、当業者に知られている。

【０１９４】

本開示の上記方法は、既に開発されている他の診断薬および／または治療薬を用いる方法、ならびにＸ線コンピュータ断層撮影（ＣＴ）、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）、機能的磁気共鳴画像法（ｆＭＲＩ）、ＳＰＥＣＴ、光イメージング、および超音波を利用する方法を含む、がんの診断または治療の他の任意の方法と組み合わせて実施され得ることが理解される。

【０１９５】

画像診断、放射性核種治療、またはセラグノスティクスの用途では、本開示の化合物を、それが使用される部位で、またはその近くで調製するのが便利であろう。したがって、本開示は、さらなる態様において、放射性金属イオン自体以外の、本開示の化合物または組成物を調製するために必要なすべての成分を含む、シングルまたはマルチバイアルキットを提供する。したがって、本開示の好ましいシングルキットは、放射性金属キレーターが配位していない本開示の化合物と、スズ（ＩＩ）塩のような薬学的に許容される還元剤の供給源と、を含む。さらに、キットは、任意にさらなる添加剤を含み、例えば、キットは、薬学的に許容される酸または塩基により緩衝化され、複合体形成のためにｐＨを所望の値に調整される。このようなシングルバイアルキットは、グルコヘプトン酸、グルコン酸、マンニトール、マレイン酸、クエン酸、または酒石酸などの交換リガンドを任意に含むことができ、ジエチレントリアミン五酢酸またはエチレンジアミン四酢酸などの反応修飾剤を含むこともできる。最終製品の放射化学的純度および安定性を改善するため、あるいはキットの製造を補助するために、可溶化剤（例えば、シクロデキストリン）、酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸）、および／または充填剤（例えば、ＮａＣｌ）のような追加の添加剤を用いることができる。放射性金属は、通常、溶液の形態で別途添加される。

【０１９６】

同様に、本開示の好ましいマルチバイアルキットは、１つのバイアルに、放射性金属自体以外の成分、すなわち、交換リガンドおよびスズ（ＩＩ）塩のような薬学的に許容される還元剤を含む。本開示の化合物において、放射性金属キレーターは第２のバイアルに含まれており、ｐＨを最適値に調整するために適した緩衝液などの任意の添加剤も含まれる。場合によって、放射性金属は添加される溶液の形態で提供される。

【０１９７】

キットの全成分は、液体、凍結、または乾燥のいずれの形態でもよい。いくつかの実施形態において、キットの成分は、凍結乾燥形態で提供される。

【０１９８】

本明細書に開示され、クレームされるすべての化合物、組成物、および／または方法は、本開示に照らして、過度な実験を行うことなく製造および実施することができる。本開

示の範囲から逸脱することなく、本開示に変形を適用できることは、当業者には明らかであろう。本明細書において提供される実施例は、例示を意図するものであり、網羅的なものではない。したがって、例示された実施例は、本開示をいかなる意味においても限定するものと見なすべきではない。

【実施例】

【０１９９】

方法：一般：市販の溶媒および化学物質はすべて、ａｂｃｒ、Ｂａｃｈｅｍ、Ｆｌｕｋａ、ＣｈｅＭａｔｅｃｈ、Ｉｒｉｓ Ｂｉｏｔｅｃｈ、Ｍｅｒｃｋ ＫＧａＡ、またはＳｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈから購入し、さらなる精製をすることなく使用した。葉酸およびプテロエート前駆体は、Ｍｅｒｃｋ＆Ｃｉｅ、Ｓｃｈａｆｆｈａｕｓｅｎ、スイスから入手した。

【０２００】

樹脂からの切断および脱保護。典型的には、樹脂からの切断およびトリ－ｔｅｒｔ－ブチル保護基の同時除去は、２．５％ミリＱ水と２．５％ＴＩＰＳとを含む９５％トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）（ｖ／ｖ／ｖ）を用いた酸性条件下で行われた。トリフルオロアセチル、イソブチリル、およびホルミル保護基は、水酸化リチウム（ＬｉＯＨ）または水酸化ナトリウム（ＮａＯＨ）溶液（１～２Ｍ、水溶液）中で撹拌することにより除去した。その後、塩酸溶液（１Ｍ、水溶液）を加えてｐＨ４にすると、最終生成物が沈殿した。混合物を１４０００ｒｐｍにて５分間遠心分離した後、上清を廃棄し、粗葉酸コンジュゲートを再溶解して、ＲＰ－ＨＰＬＣを用いて精製した。６Ｒ－ＲｅｄＦｏｌ－２５および６Ｓ－ＲｅｄＦｏｌ－２５の場合は、樹脂からの切断は、ジクロロメタン（ＤＣＭ）中の２％ＴＦＡ（ｖ／ｖ）を使用し、次いでリン酸（６０％、水溶液、２４時間）中でトリ－ｔｅｒｔ－ブチルおよびホルミル保護基を除去した。ＮａＯＨ溶液（３２％、ｗ／ｖ、水溶液）をｐＨが約４になるまで加えて、粗生成物を上記のように沈殿させた。

【０２０１】

葉酸コンジュゲートの精製。最終生成物の精製は、Ｄ－７０００インターフェース、Ｌ－７２００オートサンプラー、Ｌ－７４００ＵＶ検出器、Ｌ－７１００ポンプ、およびセミ分取逆相Ｃ１８カラム（５μｍ、１０×１５０ｍｍ、Ｓｕｎｆｉｒｅ（トレードマーク）、Ｗａｔｅｒｓ、Ｍｉｌｆｏｒｄ、ＵＳ－ＭＡ）を備えたＭｅｒｃｋ－Ｈｉｔａｃｈｉ ＬａＣｈｒｏｍ ＨＰＬＣシステムを用いて行った。生成物を、ミリＱ水／アセトニトリル（ＭｅＣＮ）／ＴＦＡまたはミリＱ水／ＭｅＣＮ／NH_4HCO_3系にて、４ｍＬ／分の流速で可変グラジエント条件を用いて溶出した。純粋な生成物を含む画分を丸底フラスコに集め、液体窒素中で凍結し、２４時間以上凍結乾燥した。

【０２０２】

葉酸コンジュゲートの特性評価。最終生成物について、高分解能ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ－ＭＳ（Ｂｒｕｋｅｒ ＵｌｔｒａＦｌｅｘ ＩＩ；Ｂｉｌｌａｒｉｃａ、ＵＳ－ＭＡ）を用いて特性評価を行った。

【０２０３】

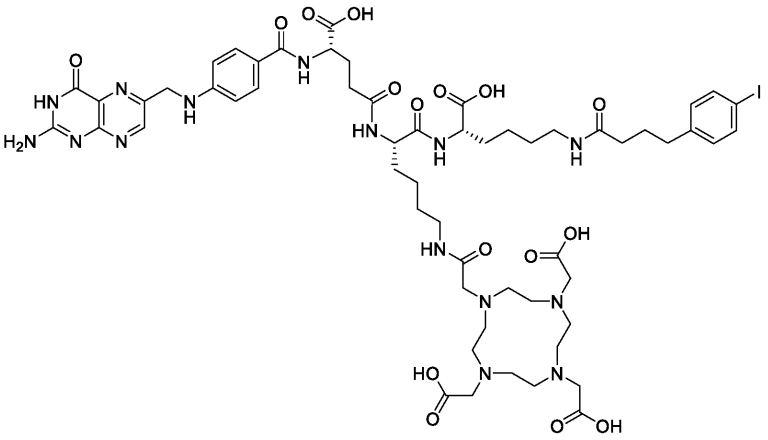
放射性標識：葉酸コンジュゲートを、最終葉酸濃度が１ｍＭになるように、４～６％のＬ－アスコルビン酸ナトリウム（０．５Ｍ）を含むミリＱ水に溶解し、ストック溶液として、－２０℃にて凍結した。このコンジュゲートを、ルテチウム－１７７（キャリア無添加、０．０４ＭのＨＣｌ中；ＩＴＭ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｉｓｏｔｏｐｅｓ ＧｍｂＨ、ミュンヘン、ドイツ）を用いて標識し、モル活性を５０ＭＢｑ／ｎｍｏｌとした。放射性標識は、酢酸ナトリウム（０．５Ｍ）と塩酸（０．０５Ｍ）との混合物中、ｐＨ約４．５においてストック溶液を解凍した後に行った。５－ＭＴＨＦベースのコンジュゲート（ＲｅｄＦｏｌコンジュゲート）の場合は、葉酸コンジュゲートの酸化を防ぐために、６ｍｇのＬ－アスコルビン酸を標識混合物に添加した。反応混合物を９５℃にて１０～１５分間培養した。参照コンジュゲート（ＯｘＦｏｌ－１コンジュゲート）の放射性標識は、Ｌ－アスコルビン酸を添加せずに行った（Ｓｉｗｏｗｓｋａ，Ｋ．ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｐｈａｒｍ，２０１７，１４，（２），５２３－５３２）。

【０２０４】
品質管理：放射性標識コンジュゲートのアリコートを、ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム（Na_5－ＤＴＰＡ；５０μＭ）を含むミリＱ水中で希釈し、Ｌ－７１００ポンプ、Ｄ７０００インターフェース、Ｌ－７２００オートサンプラー、放射能検出器（ＬＢ５０６Ｂ、Ｂｅｒｔｈｏｌｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ＧｍｂＨ）、および逆相Ｃ１８カラム（５μｍ、４．６×１５０ｍｍ、Ｘｔｅｒｒａ（トレードマーク）、Ｗａｔｅｒｓ、米国）から構成されるＭｅｒｃｋ Ｈｉｔａｃｈｉ ＬａＣｈｒｏｍ ＨＰＬＣシステムを用いて評価した。ＭｅＣＮ（１５分間で５～８０％）中の０．１％ＴＦＡ（１５分間で９５～２０％）を含むミリＱ水の直線勾配を１．０ｍＬ／分の流速で使用した。

【０２０５】
放射線分解安定性：ＨＰＬＣを用いて、放射性コンジュゲートの品質管理（５０ＭＢｑ／ｎｍｏｌ）を行った（t_0＝０ｈ）後、該放射性コンジュゲートを、ＰＢＳ ｐＨ７．４で希釈して、１００ＭＢｑ／５００μＬの活性（放射能）濃度を得た。参照放射性コンジュゲート（［^{177}Ｌｕ］Ｌｕ－ＯｘＦｏｌ－１）の場合、３ｍｇのＬ－アスコルビン酸を放射性標識後に添加した。アスコルビン酸ナトリウム溶液（３Ｍ、水溶液）を、それぞれの放射性コンジュゲートを含む反応混合物に１：１（ｖ／ｖ）の比で添加し、ｐＨを約６．０に調整した。放射性コンジュゲート希釈液を室温で培養した。放射性コンジュゲートの完全性（integrity）は、それぞれ４時間後と２４時間後にＨＰＬＣを用いて評価した。ＨＰＬＣクロマトグラムは、放射性標識生成物、放出されたルテチウム－１７７、および未知の構造の分解生成物のピーク面積を決定することによって分析された。インタクト生成物の量は、クロマトグラム全体の積分ピーク面積の合計のパーセンテージで表され、t_0において決定した元の値と関連して設定された（放射化学的純度≧９５％を１００％として設定）。

【０２０６】
葉酸コンジュゲートＯｘＦｏｌ－１を参照化合物として使用した。

【０２０７】
【化２３】

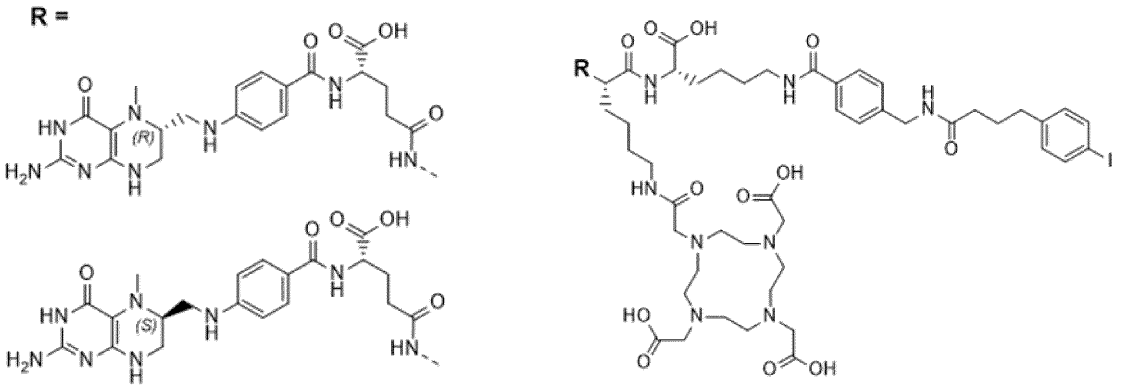


【０２０８】
ＯｘＦｏｌ－１は、以前に報告された手順に従って合成した（Ｄｅｂｅｒｌｅ，Ｌ．Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．，２０２１，３２，ｐ．１６１７）。

【０２０９】
［例１：６Ｒ－ＲｅｄＦｏｌ－３および６Ｓ－ＲｅｄＦｏｌ－３の固相合成］

【０２１０】

【化２４】



【０２１１】

２－クロロトリチルクロリド（２－ＣＴＣ）樹脂（０．１ｍｍｏｌ）を、フィルター付き５ｍＬシリンジに秤量し、無水ＤＣＭ中で４５分間膨潤させた。Ｎα－フルオレニルメチルオキシカルボニル－Ｎε－（４－アリルオキシカルボニル）－Ｌ－リジン（Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ａｌｌｏｃ）－ＯＨ、０．１２ｍｍｏｌ、１．２当量）を、ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ、０．８ｍｍｏｌ、８．０当量）存在下、乾燥ＤＣＭ中で溶解し、樹脂に添加して、一晩（ｏ／ｎ）撹拌した。各反応ステップの後、使用する溶媒に応じてジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）またはＤＣＭを用いて樹脂を３回洗浄することにより、残留反応物を除去した。２－ＣＴＣ樹脂の潜在的な未反応のカルボカチオンを、ＤＣＭ、メタノール、およびＤＩＰＥＡ（１７：２：１、ｖ／ｖ／ｖ）の溶液でキャップした。ＤＭＦ中でコンディショニングした後、Ｆｍｏｃ保護基を、ＤＭＦとピペリジンの１：１（ｖ／ｖ）の比の混合物中で５分間×２回振とうして除去し、化合物１を得た。次に、Ｎα－１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキス－１－イリデン）エチル－Ｎε－Ｆｍｏｃ－Ｌ－リジン（Ｄｄｅ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨ、０．４ｍｍｏｌ、４．０当量）を、乾燥ＤＭＦ中のＤＩＰＥＡ（０．８ｍｍｏｌ、８．０当量）の存在下で、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム－ヘキサフルオロホスフェート（ＨＢＴＵ、０．３９６ｍｍｏｌ、３．９６当量）を用いて１分間活性化した後、樹脂固定化リジン化合物１に添加して、１時間反応させた。Ｆｍｏｃ保護基を除去して化合物２を得た後、活性化トリ－ｔｅｒｔ－ブチル　１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸（ＤＯＴＡ－トリス（ｔＢｕ）エステル、０．３ｍｍｏｌ、３．０当量）を３時間かけて樹脂固定化化合物２にカップリングさせた。リジン残基のＡｌｌｏｃ保護基の切断は、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、０．０４５ｍｍｏｌ、０．４５当量）を用いて、乾燥ＤＣＭ中のモルホリン（１．０ｍｍｏｌ、１０当量）存在下、暗所で１時間以内に行った。残留パラジウムを除去するため、樹脂固定化化合物をＤＭＦ中の１％ＤＩＰＥＡ（ｖ／ｖ）、およびＤＭＦ中のジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム（３５ｍｇ／ｍＬ）溶液を用いて洗浄し、樹脂固定化化合物３を得た。

【０２１２】

Ｆｍｏｃ－アミノメチル安息香酸（Ｆｍｏｃ－ＡＭＢＡ－ＯＨ、０．４０ｍｍｏｌ、４．０当量）を、乾燥ＤＭＦ中で１分間撹拌しながら、ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ、０．４ｍｍｏｌ、４．０当量）の存在下、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＢＴＵ、０．３９６ｍｍｏｌ、３．９６当量）を用いて活性化した。反応混合物を樹脂固定化化合物３（０．１ｍｍｏｌ、１．０当量）に加え、１時間撹拌した後、ＤＭＦで洗浄し、ＤＭＦとピペリジンの１：１（ｖ／ｖ）の比の混合物を用いてＦｍｏｃ保護基を除去して化合物４を得た。

【０２１３】

活性化４－（ｐ－ヨードフェニル）ブタン酸（０．４ｍｍｏｌ、４．０当量）を化合物

４に加えて１時間撹拌した後、ヒドラジン溶液（ＤＭＦ中２％、ｖ／ｖ）中で１．５時間撹拌することにより、Ｄｄｅ保護基を除去して化合物５を得た。活性化Ｆｍｏｃ－Ｌ－グルタミン酸　５－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ－ＯｔＢｕ、０．４ｍｍｏｌ、４．０当量）を１．５時間カップリングさせて、Ｆｍｏｃ保護基を除去することにより、化合物６を得た。１０－ホルミル－５－メチル－（６Ｓ）－テトラヒドロプテロイン酸（６Ｓ－５－ＭＴＨＰ）を活性化し、樹脂固定化化合物６に加えて２時間撹拌した。得られた樹脂固定化化合物７を、ＤＭＦ、ＤＣＭ、およびジエチルエーテル（Et_2O）で洗浄し、減圧下で乾燥させた。樹脂からの切断および保護基の除去は、以下に記載するように行った。沈殿物をＭｅＣＮと炭酸水素アンモニウム水溶液（aqueous ammonium hydrogen solution、NH_4HCO_3水溶液、５０ｍＭ；１：１、ｖ／ｖ）の混合液に溶解し、逆相高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）を用いて精製した。

【０２１４】

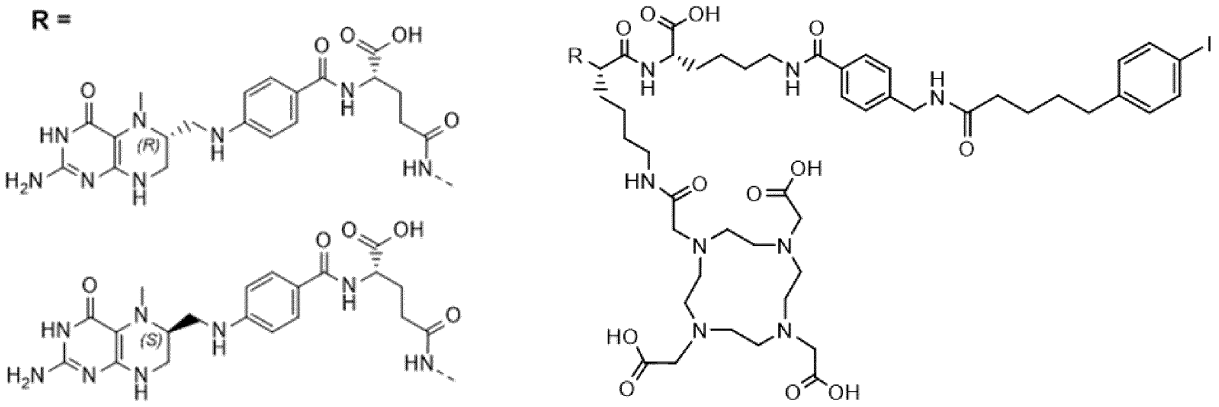
還元型葉酸コンジュゲート６Ｓ－ＲｅｄＦｏｌ－３の合成は、１０－ホルミル－５－メチル－（６Ｓ）－テトラヒドロプテロイン酸（６Ｓ－５－ＭＴＨＰ）の代わりに、１０－ホルミル－５－メチル－（６Ｒ）－テトラヒドロプテロイン酸（６Ｒ－５－ＭＴＨＰ）を、窒素雰囲気下および遮光下で、樹脂固定化した接合前駆体にコンジュゲートさせた以外は、６Ｒ－ＲｅｄＦｏｌ－３について記載した手順に従って行った。

【０２１５】

［例２：６Ｒ－ＲｅｄＦｏｌ－２５および６Ｓ－ＲｅｄＦｏｌ－２５の固相合成］

【０２１６】

【化２５】



【０２１７】

６Ｒ－ＲｅｄＦｏｌ－２５および６Ｓ－ＲｅｄＦｏｌ－２５の合成は、コンジュゲート６Ｒ－ＲｅｄＦｏｌ－３および６Ｓ－ＲｅｄＦｏｌ－３について記載したように行った。コンジュゲーションに４－（ｐ－ヨードフェニル）ブタン酸を使用する代わりに、アルブミン結合剤として５－（ｐ－ヨードフェニル）ペンタン酸を使用した。

【０２１８】

［例３：本開示の葉酸コンジュゲートの特性評価］

表１：葉酸コンジュゲートの化学的特性（＊：ＭＡＬＤＩ－ＭＳにより測定し、［Ｍ＋Ｈ］$^+$として検出；＊＊：ＥＳＩ－ＭＳにより測定し、［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$として検出；ｎ．ｄ．＝検出されず）。

【０２１９】

【表１】

化合物	m／z calc	m／z found	収率（%）	純度（%）
6*R*-RedFol-3**	754.30	754.30	5	>98
6*S*-RedFol-3*	1507.59	1507.59	6	>98
6*R*-RedFol-25**	761.30	761.30	n.d.	>95
6*S*-RedFol-25**	761.30	760.79	9	>95

【０２２０】
［例４：葉酸放射性コンジュゲートの安定性］
表２：生成物のピークは、標識直後に得られた値（ｎ＝２～３として個別に行った実験の平均）に対する、クロマトグラム全体の積分ピーク面積の合計（１００％とした）のパーセンテージとして表した。
【０２２１】
【表２】

放射性コンジュゲート	インタクト放射性標識生成物（%）		n
	4時間	24 時間	
[^{177}Lu]Lu-6*R*-RedFol-3	≧99	≧99	2
[^{177}Lu]Lu-6*S*-RedFol-3	≧99	≧99	2
[^{177}Lu]Lu-6*R*-RedFol-25	≧99	≧99	2
[^{177}Lu]Lu-6*S*-RedFol-25	≧99	≧99	2

【０２２２】
［例５：ＰＢＳ／ｎ－オクタノール分配係数（ＬｏｇＤ値）
親水性／疎水性を評価するために、本開示の各葉酸放射性コンジュゲートおよび参照化合物について、ｎ－オクタノール／ＰＢＳ分配係数（ｌｏｇＤ値）を測定した。本開示の葉酸放射性コンジュゲート（５０ＭＢｑ／ｎｍｏｌ）のｌｏｇＤ値は、活性濃度が１０ＭＢｑ／５００μＬとなるようにＰＢＳ　ｐＨ７．４中で希釈した後、以前に報告されたように決定した。各放射性葉酸のサンプル（約０．５ＭＢｑ、２５μＬ、０．０１ｎｍｏｌ）を、１４７５μＬのＰＢＳ　ｐＨ　７．４と１５００μＬのｎ－オクタノールの混合物に加えた。バイアルを１分間激しくボルテックスした後、２５００ｒｐｍで６分間遠心分離して、相分離した。各相からアリコートを採取し、ガンマカウンター（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ、Ｗａｌｌａｃ　Ｗｉｚａｒｄ　１４８０）にて測定した。分配係数は、ＰＢＳ相で測定した1分間あたりのカウント数（ｃｐｍ）に対するｎ－オクタノール相で測定したｃｐｍの比の対数として計算した。結果は、それぞれ５回繰り返し行った３～４つの独立した実験から得られたデータの平均±ＳＤとして記載した。
【０２２３】
本開示の葉酸放射性コンジュゲートのｌｏｇＤ値は、一般的に親水性であることを示している（表３）。しかし、５－ＭＴＨＦベースの標的分子中の追加のメチル基、ＡＭＢＡリンカーの存在、および５－（ｐ－ヨードフェニル）ペンタノエートユニット中の追加のメチレン基によって、本開示の放射性コンジュゲートの疎水性は、参照化合物と比較して増加した。
【０２２４】

表３：本開示の葉酸放射性コンジュゲートと参照放射性コンジュゲートのＬｏｇＤ値。

【０２２５】

【表３】

化合物	logD値	n
[^{177}Lu]Lu-6*R*-RedFol-3	-3.2 ± 0.1	3
[^{177}Lu]Lu-6*S*-RedFol-3	-3.2 ± 0.1	3
[^{177}Lu]Lu-6*R*-RedFol-25	-3.0 ± 0.1	3
[^{177}Lu]Lu-6*S*-RedFol-25	-3.0 ± 0.1	3
参照：[^{177}Lu]Lu-OxFol-1	-4.2 ± 0.2	3

【０２２６】

［例６：アルブミン結合特性（フィルターアッセイ）］

アルブミン結合特性は、マウスおよびヒト血漿中で測定した。マウス血漿（Ｒｏｃｋｌａｎｄ　Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．、米国）およびヒト血漿（Ｓｔｉｆｔｕｎｇ　Ｂｌｕｔｓｐｅｎｄｅ　ＳＲＫ　Ａａｒｇａｕ－Ｓｏｌｏｔｈｕｒｎ、スイス）における本開示の葉酸放射性コンジュゲートのアルブミン結合特性を、限外濾過法を用いて測定した（Ｄｅｂｅｒｌｅ，Ｌ．Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ，２０２０，２５，（１１））。マウス（ＭＳＡ）およびヒト（ＨＳＡ）の血漿中の血清アルブミン量は、ドライケミストリーアナライザー（ＤＲＩ－ＣＨＥＭ　４０００ｉ、富士フイルム、日本）を用いた測定に基づき、それぞれ５５０μＭおよび８００μＭと定義した。本開示の葉酸放射性コンジュゲート（５０ＭＢｑ／ｎｍｏｌ、約３００ｋＢｑ、１５μＬ中に０．００６ｎｍｏｌ）を、マウスおよびヒトの血漿サンプル（１５０μＬ）に添加し、その後、サンプルを３７℃にて３０分間培養した。サンプルを、アミコン遠心フィルター（カットオフ１０ｋＤａ；Ｍｅｒｃｋ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）にロードした後、遠心分離（１４，０００ｒｃｆ、３０分、４℃）を行い、各サンプルの血漿結合画分と血漿非結合（遊離）画分を分離した。フィルター装置のインサートを反転させ、２００ｒｃｆで3分間遠心分離し、タンパク質結合画分を回収した。タンパク質結合画分の放射能に加え、濾液およびフィルターユニット中の放射能を、ガンマカウンター（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ，Ｗａｌｌａｃ　Ｗｉｚａｒｄ　１４８０）で別々に測定した。マウスとヒトのアルブミンにそれぞれ結合した放射性コンジュゲートの割合を、測定した全放射能との関係で設定した（表４）。表４は、本開示の葉酸放射性コンジュゲートにおけるＡＭＢＡリンカーの存在が、ＡＭＢＡリンカーを含まない葉酸放射性コンジュゲートの結合と比較して、マウス血漿中のアルブミンへの結合を増加させたことを示す。

【０２２７】

本開示の葉酸放射性コンジュゲートの相対的アルブミン結合親和性：本開示の葉酸放射性コンジュゲートのアルブミン結合親和性を評価し、［^{177}Ｌｕ］Ｌｕ－ＯｘＦｏｌ－１のアルブミン結合親和性と比較した。一定量の放射性コンジュゲート（５０ＭＢｑ／ｎｍｏｌ）～３００ｋＢｑ、１５μＬ、０．００６ｎｍｏｌ）を、決められた量（１５０μＬ）のマウスおよびヒトの血漿、ならびにＰＢＳ　ｐＨ７．４中のそれらの様々な希釈液に添加し、マウス血清アルブミン（ＭＳＡ）対葉酸放射性コンジュゲート、またはヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）対葉酸放射性コンジュゲートのモル濃度比を、それぞれ０．０１～１２，５００および０．０１～２０，０００の範囲に定義した。アルブミン結合画分は、上記のように限外濾過装置を用いて測定した。

【０２２８】

データは、最大結合率を１００％と仮定して、片対数プロットを用いて分析した。データポイントにＨｉｌｌ方程式を当てはめ、得られた結合曲線に基づいて結合の半値最大値

（Ｂ５０）を決定した（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェア、バージョン８）。相対アルブミン結合親和性は、参照化合物［１７７Ｌｕ］Ｌｕ－ＯｘＦｏｌ－１（１．０に設定した）に対する本開示の各放射性コンジュゲートのＢ５０値の逆比として定義した。対照実験において、本開示の葉酸放射性コンジュゲートを、（血漿の代わりに）ＰＢＳ中で培養した後に濾過したところ、本開示の未結合葉酸放射性コンジュゲートの９４％超が膜を通して容易に濾過されることが示された（データは示さず）。結果は、２～３回の独立した実験の平均±ＳＤとして示した（表５）。

【０２２９】

表４：マウスおよびヒト血漿中における本開示の葉酸放射性コンジュゲートおよび参照放射性コンジュゲートのアルブミン結合画分。データは２回の実験のアルブミン結合画分の平均値として示す。

【０２３０】

【表４】

放射性コンジュゲート	マウス血漿	ヒト血漿	n
[^{177}Lu]Lu-6*R* -RedFol-3	97	97	2
[^{177}Lu]Lu-6*S* -RedFol-3	97	97	2
[^{177}Lu]Lu-6*R* -RedFol-25	94	96	2
[^{177}Lu]Lu-6*S* -RedFol-25	92	91	2
参照：[^{177}Lu]Lu-OxFol-1	90	96	2

【０２３１】

相対的アルブミン結合親和性は、疎水性を高めると、参照放射性コンジュゲートと比べて、マウス血清アルブミンに対する結合親和性が増加することを示した（表５）。

【０２３２】

表５：マウスおよびヒト血漿中における本開示の葉酸放射性コンジュゲートの相対的アルブミン結合親和性（参照化合物［１７７Ｌｕ］Ｌｕ－ＯｘＦｏｌ－１に対して標準化）。

【０２３３】

【表５】

	マウス血漿	ヒト血漿
[^{177}Lu]Lu-6*R* -RedFol-3	13.1	1.43
[^{177}Lu]Lu-6*S* -RedFol-3	9.38	1.39
[^{177}Lu]Lu-6*R* -RedFol-25	2.11	0.65
[^{177}Lu]Lu-6*S* -RedFol-25	1.28	0.24
参照：[^{177}Lu]Lu-OxFol-1	1.00	1.00

【０２３４】

［例７：細胞の取り込みおよび内在化］

方法：実験は、以前に報告されたように行った（Ｄｅｂｅｒｌｅ，Ｌ．Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．，２０２１，３２，ｐ．１６１７）。ＫＢ腫瘍細胞（ヒ

ト子宮頸がん細胞株、ＡＣＣ－１３６）を、１０％ウシ胎児血清、Ｌ－グルタミン、抗生物質を添加した葉酸フリーＲＰＭＩ（ＦＦＲＰＭＩ）培地を用いて、１２ウェルプレートに播種した（１ウェルあたり２ｍＬ中０．５×10^6細胞）。腫瘍細胞は一晩培養して接着させ、３７℃、５％CO_2で一晩増殖させた。上清を除去した後、ＫＢ細胞をＰＢＳで洗浄し、サプリメントを含まないＦＦＲＰＭＩ培地を添加した（９７５μＬ／ウェル）。本開示の葉酸放射性コンジュゲート（５０ＭＢｑ／ｎｍｏｌ）を各ウェルに２５μＬ（０．７５ｐｍｏｌ、３８ｋＢｑ）添加した。いくつかのウェルでは、ＫＢ腫瘍細胞を過剰の葉酸（１００μＭ）と共培養して、細胞表面のＦＲをブロックした。ウェルプレートを３７℃、５％CO_2で２時間または４時間培養した後、ＫＢ腫瘍細胞を、氷冷ＰＢＳを用いて３回洗浄し、本開示の葉酸放射性コンジュゲートの総取り込み量を測定した。内在化画分を評価するために、ストリッピングバッファー（０．１Ｍ酢酸と０．１５Ｍ ＮａＣｌの溶液、水溶液、ｐＨ３）を適用し、本開示のＦＲ結合葉酸放射性コンジュゲートを細胞表面から放出させた。各ウェルにＮａＯＨ溶液（１Ｍ、水溶液、１ｍＬ）を加えることにより、細胞サンプルを溶解した。細胞溶解液について、ガンマカウンター（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ，Ｗａｌｌａｃ Ｗｉｚａｒｄ １４８０）にて放射能をカウントした。細胞懸濁液をボルテックスにより均質化した後、測定された放射能を単一ウェル中のタンパク質の平均含有量に標準化するために、各サンプルのタンパク質濃度を、Ｍｉｃｒｏ ＢＣＡタンパク質アッセイキット（Ｐｉｅｒｃｅ，Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて測定した。取り込みおよび内在化画分は、添加した全放射能のパーセンテージとして表され、ｎ＝２～６の独立した実験の平均±ＳＤとして示した（図２Ａ／Ｂ）。

【０２３５】

［例８：ＦＲ結合親和性（K_D値）］

K_D値の決定は、以前に報告されたように行った（Ｄｅｂｅｒｌｅ，Ｌ．Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．，２０２１，３２，ｐ．１６１７）。ＦＲ陽性ＩＧＲＯＶ－１細胞（ヒト卵巣がん細胞株、オランダ、アムステルダム自由大学医療センター、Ｇｅｒｒｉｔ Ｊａｎｓｓｅｎ博士の好意により提供された）を、サプリメント入りの５００μＬのＦＦＲＰＭＩ培地にて４８ウェルプレートに播種した（２．５×10^5細胞／ウェル）。細胞を、３７℃、５％CO_2で一晩培養し、細胞接着を行った。実験は、氷冷した培地および緩衝液を用いて氷上で行った。上清を除去した後、細胞をＰＢＳで１回洗浄して、サプリメントを含まないＦＦＲＰＭＩ培地を添加した（４５０μＬ／ウェル）。本開示のそれぞれの葉酸放射性コンジュゲート（２０ＭＢｑ／ｎｍｏｌ）を、様々な濃度（０．１～５００ｎＭの範囲、１ウェルあたり５０μＬ）で各ウェルに添加した。本開示の葉酸放射性コンジュゲートの非特異的結合を測定するため、細胞サンプルの半分を過剰の葉酸（１００μＭ）と共培養し、細胞表面のＦＲをブロックした。ＩＧＲＯＶ－１腫瘍細胞を、４℃で１時間、シェーカーで培養した後、上清を除去し、ＰＢＳを用いて細胞を２回洗浄した。ＮａＯＨ溶液（１Ｍ、水溶液、５００μＬ）を用いて細胞を溶解した後、サンプルの放射能を、γ－カウンター（Ｗａｌｌａｃ Ｗｉｚａｒｄ １４８０、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）でカウントした。特異的結合の１分間あたりのカウント数（ｃｐｍ、全結合のｃｐｍから非特異的結合のｃｐｍを差し引くことにより決定）を、添加した本開示の葉酸放射性コンジュゲートのモル濃度に対してプロットした。K_D値を決定するための非線形回帰分析は、ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍソフトウェア（バージョン８）を用いて行った。結果は、３回繰り返し行った２～４つの実験のK_D値の平均と、それぞれの９５％信頼区間として表した。すべての葉酸放射性コンジュゲートは、低ナノモル領域（K_D＝１．４～５．６ｎＭ）においてＦＲ結合親和性を示した（表６）。

【０２３６】

表６：本開示の各葉酸放射性コンジュゲートおよび参照化合物について決定されたK_D値。

【０２３７】

【表６】

放射性コンジュゲート	K_D値（nM）	95%信頼区間	n
[^{177}Lu]Lu-6*R*-RedFol-3	5.3	3.0～9.2	2
[^{177}Lu]Lu-6*S*-RedFol-3	2.2	0.9～5.2	2
[^{177}Lu]Lu-6*R*-RedFol-25	3.6	2.8～4.6	3
[^{177}Lu]Lu-6*S*-RedFol-25	1.5	0.8～2.9	2
参照：[^{177}Lu]Lu-OxFol-1	2.8	2.1～3.6	4

【０２３８】

［例９：生体分布試験］

５週齢のメスの無胸腺性ヌードマウス（ＣＤ－１　Ｆｏｘｎ１^{ｎｕ}）をＣｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（Ｓｕｌｚｆｅｌｄ、ドイツ）から購入し、葉酸欠乏げっ歯類用飼料（ｓｓｎｉｆｆ　Ｓｐｅｚｉａｌｄｉａｔｅｎ　ＧｍｂＨ、ドイツ）を自由摂取させた。少なくとも７日間の馴化期間の後、マウスの肩にＫＢ腫瘍細胞（１００μＬのＰＢＳ中に５×１０^{6}細胞）を皮下接種した。約２週間後、本開示の葉酸放射性コンジュゲート（３ＭＢｑ、０．５ｎｍｏｌ、０．０５％ＢＳＡを含む１００μＬのＰＢＳ）を静脈内投与した後、タイムポイントごとにｎ＝３～４のマウスを用いて生体内分布試験を行った。注射後（ｐ．ｉ．）１時間、４時間、および２４時間にマウスを犠牲にし、選択した組織および臓器を採取し、重量を測定し、ガンマカウンター（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　Ｗａｌｌａｃ　Ｗｉｚａｒｄ　１４８０）を用いて放射能をカウントした。結果は、減衰補正されたデータを取得するために同時に測定された元の注射溶液の規定量のカウントを用いて、組織質量１ｇあたりの注射放射能のパーセンテージ（％ＩＡ／ｇ）として報告される。

【０２３９】

生体分布データ（特に、ＫＢ腫瘍における取り込みおよび血中滞留）が、本開示の葉酸放射性コンジュゲートを注射した後の様々な時点で取得された（図３）。本開示のコンジュゲートにおける、アルブミン結合剤に隣接するＡＭＢＡリンカーの組み込み、および５－ＭＴＨＦベースの標的分子における追加のメチル基の存在は、参照化合物と比べて、本開示の放射性コンジュゲートの血中滞留、および本開示の放射性コンジュゲートのＫＢ腫瘍の取り込みを増加させた（図３）。

【０２４０】

本開示のコンジュゲートでは、参照コンジュゲートと比較して、より高い腫瘍対血液比が観察された。この比率は、時間とともに増加し、注射後２４時間で最大となった（図４）。本開示の放射性コンジュゲートにＡＭＢＡリンカーを組み込むと、参照コンジュゲートと比較して、腫瘍対腎臓比が増加し（図５）、腫瘍対肝臓比が増加した。

【０２４１】

［例１０：ＳＰＥＣＴ／ＣＴ画像検査］

ＫＢ腫瘍保有マウスにおいて、本開示の葉酸放射性コンジュゲートの全身分布を調べるために、ＳＰＥＣＴ／ＣＴ画像検査を実施した（図６、７、８）。ＳＰＥＣＴ／ＣＴ実験は、腫瘍細胞接種から約２週間後、腫瘍の大きさが約３００ｍｍ^{3}の体積に達したときに行った。マウスに、本開示の葉酸放射性コンジュゲート（２５ＭＢｑ、０．５ｎｍｏｌ、１００μＬ、０．０５％ＢＳＡを含むＰＢＳで希釈）を注射し、注射後１時間、４時間、２４時間、および４８時間にスキャンした。画像検査は、以前報告しているように、４ヘッド、マルチプレキシング、マルチピンホール小動物ＳＰＥＣＴカメラ（ＮａｎｏＳＰＥＣＴ／ＣＴ（トレードマーク）、Ｍｅｄｉｓｏ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｉｍａｇｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、ブダペスト、ハンガリー）を用いて行った。各ヘッドには、直径１．４ｍｍのピンホールが９個あり、厚さ１０ｍｍのタングステンベースのアパーチャーが取り付けられている。約７．５分間のＣＴスキャン後に、約４０分間のＳＰＥＣＴスキャンを行っ

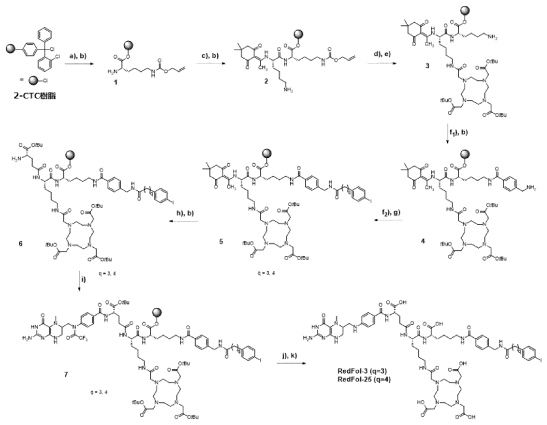
た。画像は、Ｎｕｃｌｉｎｅソフトウェア（バージョン１．０２、Ｍｅｄｉｓｏ　Ｌｔｄ．、ブダペスト、ハンガリー）を用いて取得した。リアルタイムＣＴ再構成には、コーンビームフィルターバックプロジェクションが用いられた。ＳＰＥＣＴデータの再構成は、ＨｉＳＰＥＣＴソフトウェア（バージョン１．４．３０４９、Ｓｃｉｖｉｓ　ＧｍｂＨ、ゲッティンゲン、ドイツ）によって、ルテチウム－１７７のγエネルギー５６．１ｋｅＶ（±１０％）、１１２．９ｋｅＶ（±１０％）、および２０８．４ｋｅＶ（±１０％）を用いて行った。画像は、ＶｉｖｏＱｕａｎｔ後処理ソフトウェア（バージョン３．５、ｉｎｖｉＣＲＯ　Ｉｍａｇｉｎｇ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ　ａｎｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ、ボストン、米国）を用いて作成した。Ｇａｕｓｓ後再構成フィルター（ＦＷＨＭ＝１．０ｍｍ）が適用され、放射能のスケールは画像に示すように設定された（最小値＝２Ｂｑ／ボクセル～最大値＝３０Ｂｑ／ボクセル）。

【０２４２】

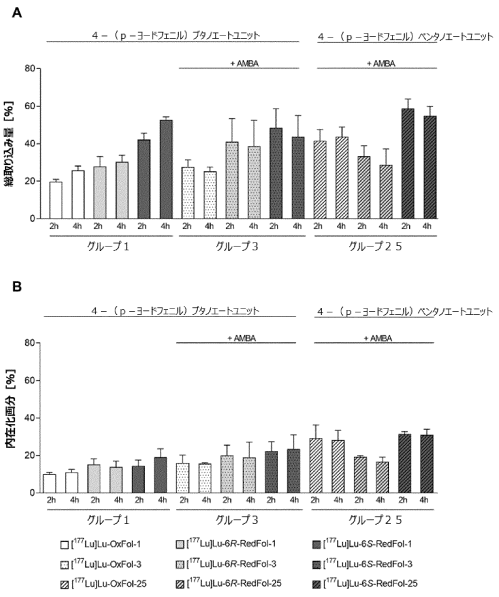
図６、７、および８は、^{177}Ｌｕ－葉酸放射性コンジュゲート（２５ＭＢｑ；マウス１匹当たり０．５ｎｍｏｌ）の注射後１時間、４時間、および２４時間のＫＢ腫瘍保有マウスのＳＰＥＣＴ／ＣＴ画像を最大強度投影（ＭＩＰ）として示したものである。（Ａ）参照：［^{177}Ｌｕ］Ｌｕ－ＯｘＦｏｌ放射性コンジュゲートのＳＰＥＣＴ／ＣＴスキャン；（Ｂ）６Ｒ－５－ＭＴＨＦベースの放射性コンジュゲートのＳＰＥＣＴ／ＣＴスキャン；（Ｃ）６Ｓ－５－ＭＴＨＦベースの放射性コンジュゲートのＳＰＥＣＴ／ＣＴスキャン；Ｔｕ＝ＫＢ腫瘍；Ｋｉ＝腎臓；Ｈ＝心臓。

【図面】

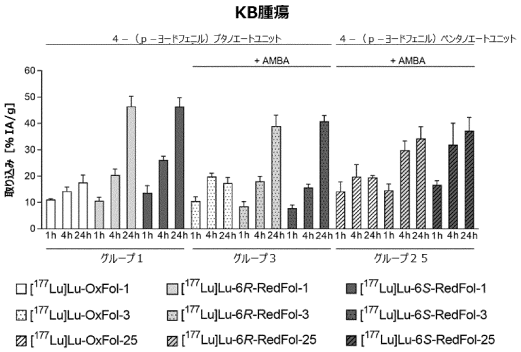
【図１】



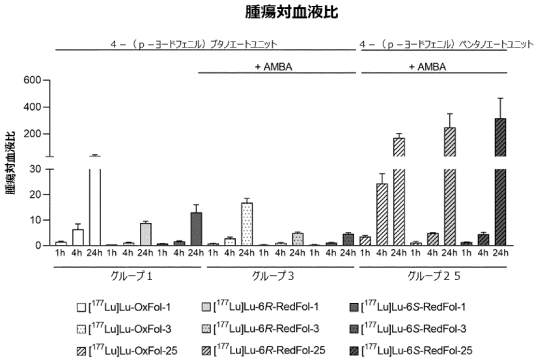
【図２】



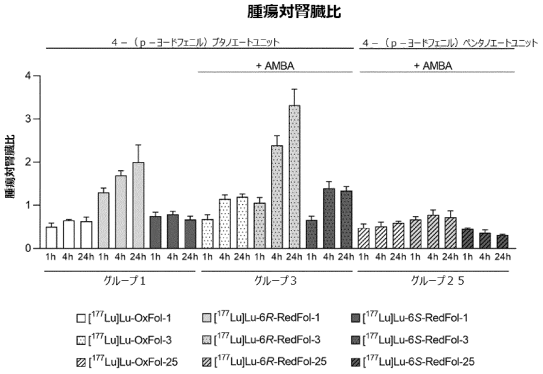
【図３】


KB腫瘍
4－（ｐ－ヨードフェニル）ブタノエートユニット
4－（ｐ－ヨードフェニル）ペンタノエートユニット
+ AMBA
+ AMBA
取り込み［%IA/g］
1h 4h 24h 1h 4h 24h 1h 4h 24h 1h 4h 24h 1h 4h 24h 1h 4h 24h
グループ１
グループ３
グループ２５
□[177Lu]Lu-OxFol-1
▨[177Lu]Lu-6R-RedFol-1
■[177Lu]Lu-6S-RedFol-1
⬚[177Lu]Lu-OxFol-3
▩[177Lu]Lu-6R-RedFol-3
■[177Lu]Lu-6S-RedFol-3
▨[177Lu]Lu-OxFol-25
▨[177Lu]Lu-6R-RedFol-25
■[177Lu]Lu-6S-RedFol-25

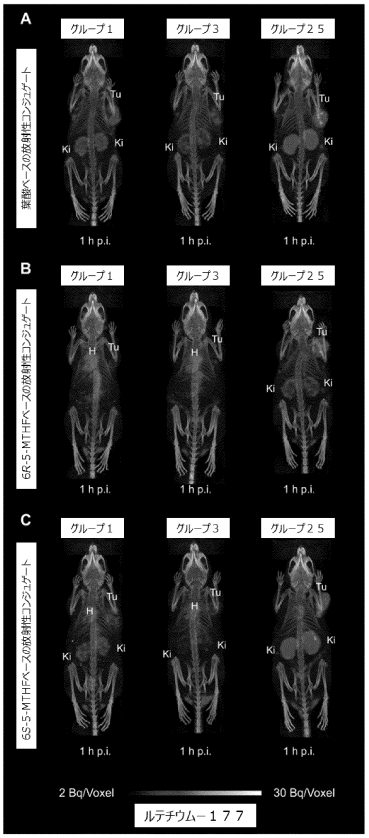
【図４】


腫瘍対血液比
4－（ｐ－ヨードフェニル）ブタノエートユニット
4－（ｐ－ヨードフェニル）ペンタノエートユニット
+ AMBA
+ AMBA
腫瘍対血液比
1h 4h 24h 1h 4h 24h 1h 4h 24h 1h 4h 24h 1h 4h 24h 1h 4h 24h
グループ１
グループ３
グループ２５
□[177Lu]Lu-OxFol-1
▨[177Lu]Lu-6R-RedFol-1
■[177Lu]Lu-6S-RedFol-1
⬚[177Lu]Lu-OxFol-3
▩[177Lu]Lu-6R-RedFol-3
■[177Lu]Lu-6S-RedFol-3
▨[177Lu]Lu-OxFol-25
▨[177Lu]Lu-6R-RedFol-25
■[177Lu]Lu-6S-RedFol-25

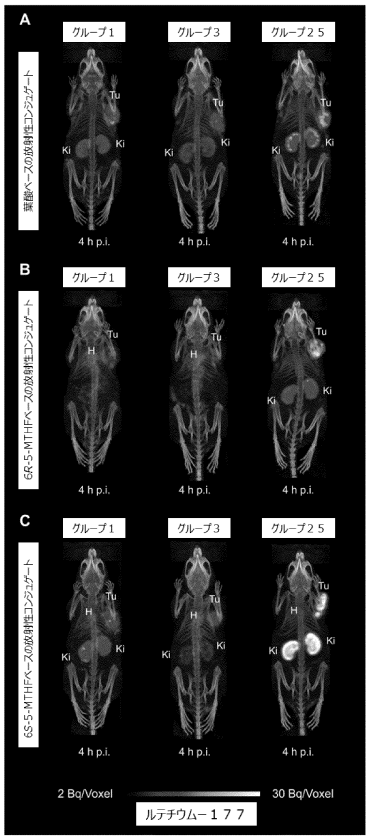
【図５】


腫瘍対腎臓比
4－（ｐ－ヨードフェニル）ブタノエートユニット
4－（ｐ－ヨードフェニル）ペンタノエートユニット
+ AMBA
+ AMBA
腫瘍対腎臓比
1h 4h 24h 1h 4h 24h 1h 4h 24h 1h 4h 24h 1h 4h 24h 1h 4h 24h
グループ１
グループ３
グループ２５
□[177Lu]Lu-OxFol-1
▨[177Lu]Lu-6R-RedFol-1
■[177Lu]Lu-6S-RedFol-1
⬚[177Lu]Lu-OxFol-3
▩[177Lu]Lu-6R-RedFol-3
■[177Lu]Lu-6S-RedFol-3
▨[177Lu]Lu-OxFol-25
▨[177Lu]Lu-6R-RedFol-25
■[177Lu]Lu-6S-RedFol-25

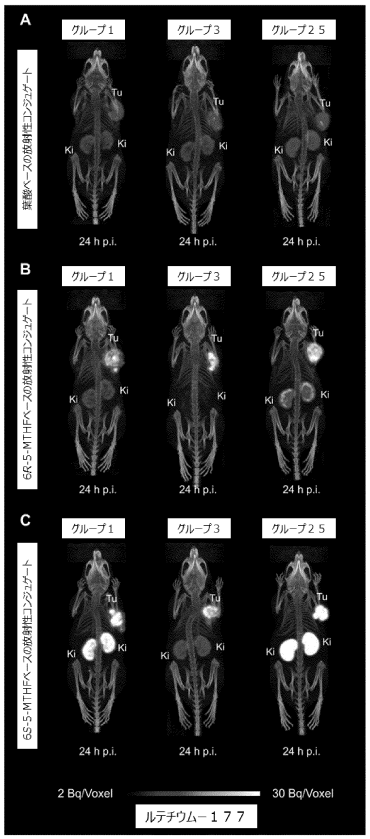
【図６】


A
B
C
グループ１
グループ３
グループ２５
葉酸ベースの放射性コンジュゲート
6R-5-MTHFベースの放射性コンジュゲート
6S-5-MTHFベースの放射性コンジュゲート
Tu
Ki
H
1 h p.i.
2 Bq/Voxel
30 Bq/Voxel
ルテチウム－１７７

【図７】


A
グループ１
グループ３
グループ２５
葉酸ベースの放射性コンジュゲート
Tu
Ki
4 h p.i.
B
GR-5-MTHFベースの放射性コンジュゲート
H
C
GS-5-MTHFベースの放射性コンジュゲート
2 Bq/Voxel
30 Bq/Voxel
ルテチウム－１７７

【図８】


A
グループ１
グループ３
グループ２５
葉酸ベースの放射性コンジュゲート
Tu
Ki
24 h p.i.
B
GR-5-MTHFベースの放射性コンジュゲート
C
GS-5-MTHFベースの放射性コンジュゲート
2 Bq/Voxel
30 Bq/Voxel
ルテチウム－１７７

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/052116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K51/04 A61K103/30 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DEBERLE LUISA M. ET AL: "Novel Synthetic Strategies Enable the Efficient Development of Folate Conjugates for Cancer Radiotheranostics", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 32, no. 8, 12 July 2021 (2021-07-12), pages 1617-1628, XP093038458, US ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.1c00198 cited in the application the whole document ----- -/--	1-38

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 April 2023	24/04/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Mooren, Nicolai

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/052116

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	BECKER ANNA ET AL: "Novel folate radioconjugates: optimization of functional units to improve the tissue distribution profile", NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, ELSEVIER, NY, US, vol. 108, 1 May 2022 (2022-05-01), XP087065544, ISSN: 0969-8051, DOI: 10.1016/S0969-8051(22)00071-3 [retrieved on 2022-05-22] the whole document -----	1-38

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人　100127454
弁理士　緒方 雅昭
(72)発明者　グレーン、 ヴィオーラ
スイス国 ６４６０ アルトドルフ／ウリ ヴァイスハウスマティ （番地なし） メルク アンド シー ［アルトドルフ］内
(72)発明者　レンツ、 マリー－ルイーゼ
スイス国 ６４６０ アルトドルフ／ウリ ヴァイスハウスマティ （番地なし） メルク アンド シー ［アルトドルフ］内
(72)発明者　モーザー、 ルドルフ
スイス国 ６４６０ アルトドルフ／ウリ ヴァイスハウスマティ （番地なし） メルク アンド シー ［アルトドルフ］内
(72)発明者　シブリ、 ロジャー
スイス国 ５２３２ フィリゲン フォルシュングスシュトラーセ １１１ ポール シェラー インスティチュート内
(72)発明者　ミュラー、 クリスティーナ マグダレナ
スイス国 ５２３２ フィリゲン フォルシュングスシュトラーセ １１１ ポール シェラー インスティチュート内
(72)発明者　ベネソヴァ、 マルティナ
スイス国 ５２３２ フィリゲン フォルシュングスシュトラーセ １１１ ポール シェラー インスティチュート内
(72)発明者　グジク、 パトリーシャ
スイス国 ５２３２ フィリゲン フォルシュングスシュトラーセ １１１ ポール シェラー インスティチュート内
(72)発明者　デベルレ、ルイーザ マリア
スイス国 ５２３２ フィリゲン フォルシュングスシュトラーセ １１１ ポール シェラー インスティチュート内
(72)発明者　ベッカー、 アンナ エリーザベト
スイス国 ５２３２ フィリゲン フォルシュングスシュトラーセ １１１ ポール シェラー インスティチュート内
(72)発明者　ブシュリンゲル、 ザーラ ドーリナ
スイス国 ５２３２ フィリゲン フォルシュングスシュトラーセ １１１ ポール シェラー インスティチュート内

Ｆターム（参考）　4C076　AA95 CC27 EE59
4C084　AA12 NA13 ZB26
4C085　HH03 KA09 KA29 KB39 KB56 LL18
4H045　AA10 AA30 BA11 BA51 BA56 BA71 EA51