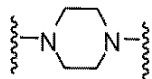


20

(O) - (CH₂)_n - , - (CH₂)_m - S (O)₂ - (CH₂)_n - , 又は、 - (CH₂)_m - NR_a - (CH₂)_n - であり、

Y は、 - NH - , - NR² - , 又は、

【化 2】



であり、

X は、 - (C₁ - C₁₀) アルキレン - (C₃ - C₁₀) アリーレン、 - (C₃ - C₁₀) アリーレン、 - (C₃ - C₁₀) アリーレン - (C₁ - C₁₀) アルキレン - , - (C₁ - C₁₀) アルキレン - (C₃ - C₁₀) シクロアルキレン、 - (C₃ - C₁₀) シクロアルキレン、 又は、 - (C₃ - C₁₀) シクロアルキレン - (C₁ - C₁₀) アルキレン - であり、

10

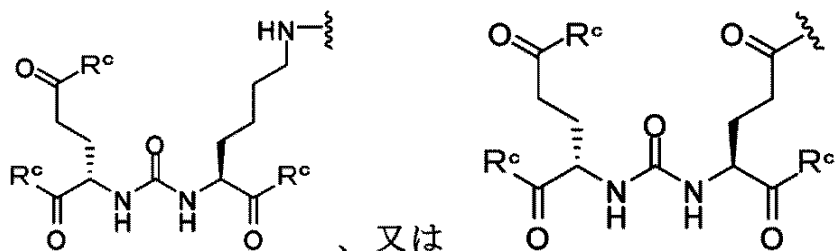
R¹ 及び R² は、各々独立に、H、 - (C₁ - C₁₀) アルキル、 - C (O) - (C₁ - C₁₀) アルキル、ベンジル、 - (C₃ - C₁₀) シクロアルキル、 又は、 - (C₃ - C₁₀) アリールであり、

R^a 及び R^b は、各々独立に、H、 - OH、 - (C₁ - C₁₀) アルキル、 - [CH₂ - CH₂ - O]_n - (CH₂)₂ - T、 - C (O) - (C₁ - C₁₀) アルキル、 - (C₁ - C₁₀) アルキレン - C (O) - Z、ベンジル、 - (C₃ - C₁₀) シクロアルキル、 - (C₃ - C₁₀) アリール、ハロー (C₁ - C₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₁₀) アルキル、 - NH - (C₁ - C₁₀) アルキル、若しくは、 - (C₁ - C₁₀) アルキレン - NR^d R^e であるか、 又は、 R^a 及び R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、N、S、若しくは、O から選択される 1 つ以上のヘテロ原子をさらに含むことができる、 (C₃ - C₆) - ヘテロアリール若しくは (C₃ - C₆) - ヘテロシクロアルキルを形成し、

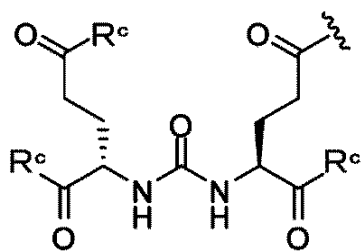
20

Z は、 - OH、 - O (C₁ - C₁₀) アルキル、

【化 3】



、又は



30

であり、

R^c は、 - OH、 - O (C₁ - C₁₀) アルキル、 - O (C₃ - C₁₀) シクロアルキル、 - O (C₃ - C₁₀) アリール、 - O - (C₁ - C₁₀) アルキレン - (C₃ - C₁₀) アリール、 又は、 - O - (C₁ - C₁₀) アルキレン - (C₃ - C₁₀) シクロアルキルであり、

R³ は、H、ハロゲン、 - OH、 - NH₂、 - (CH₂)_p - COOH、 又は、 - (CH₂)_p - NH₂ であり、

40

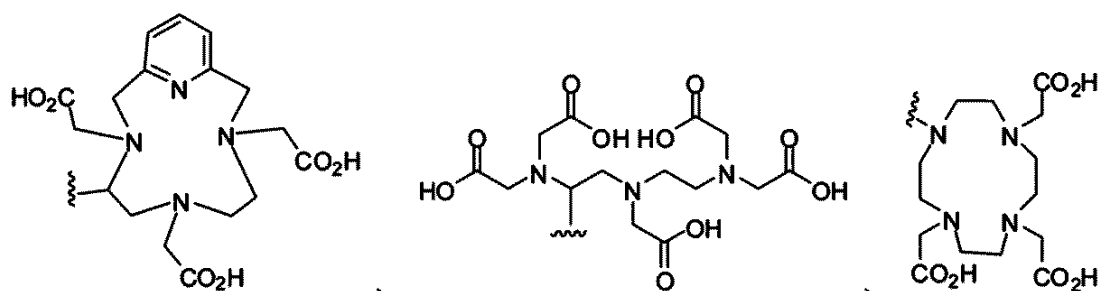
T は、 - H、 - OH、 - COOH、 又は、 - NR^d R^e であり、

R^d 及び R^e は、各々独立に、H、 - OH、 - (C₁ - C₁₀) アルキル、 又は、 (C₃ - C₁₀) ヘテロアリール - (C₁ - C₁₀) アルキレン であり、

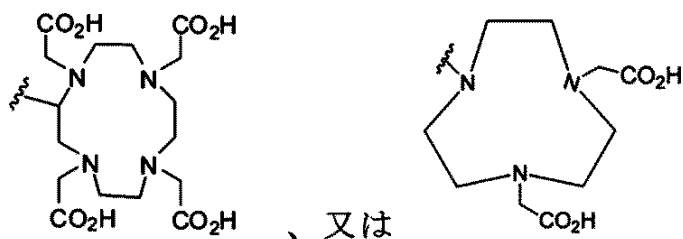
m、n、p、q、及び、r は、各々独立に、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、 又は、10 であり、

D は、

【化 4】



10



式 (I) 中、

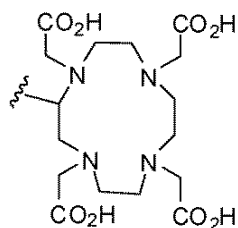
任意のアルキル、アルキレン、アリール、アリーレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキル、又は、ヘテロシクロアルキレンは、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-COOH、 $-COOH$ 、及び、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-NR^dR^e からなる群から選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基で任意に置換される、化合物。

20

【請求項 2】

X はフェニレンであり、r は 1 であり、D は、

【化 5】



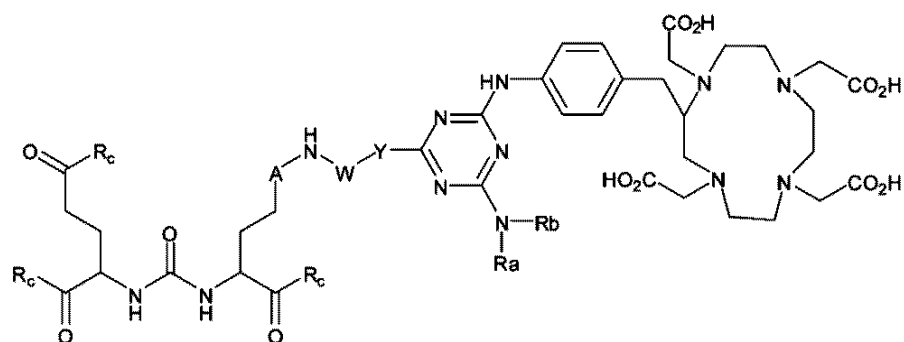
30

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記化合物は、式 (I I) に従った化合物であり、

【化 6】



(I I)

40

式中、

A は、 $(CHR^1)_m$ 、又は、 $C(O)$ であり、

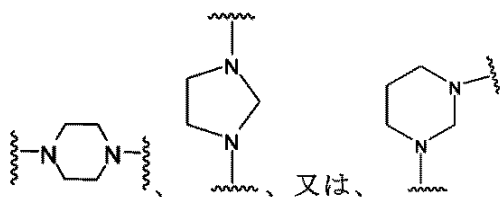
W は、 $-C(O)-(CH_2)_p-$ 、 $-C(O)-[CH_2-CH_2-O]_n-$ 、 $-[CH_2-CH_2-O]_n-(CH_2)_2-$ 、 $-C(O)-[CHR^3]_q-$ 、 $-(CH_2$

50

) $m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S(O)_2-(CH_2)_n-$ 、及び、 $-(CH_2)_m-NR^a-(CH_2)_n-$ からなる群から選択され、

Yは、 $-NH-$ 、 $-NR^2-$ 、

【化7】



10

から選択され、

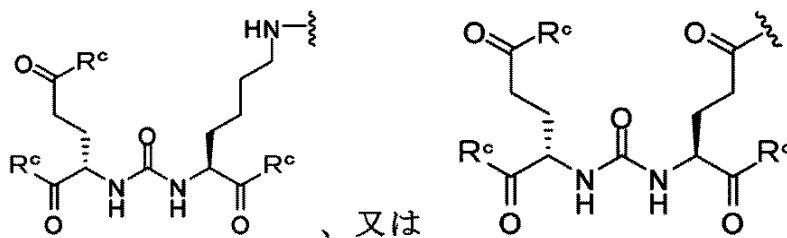
R^1 及び R^2 は、各々独立に、H、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-C(O)-(C_1-C_{10})$ アルキル、ベンジル、 $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、又は、 $-(C_3-C_{10})$ アリールから選択され、

R^a 及び R^b は、各々独立に、H、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-[CH_2-CH_2-O]_n-(CH_2)_2-T$ 、 $-C(O)-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- $C(O)-Z$ 、ベンジル、 $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_{10})$ アリール、ハロ- $-(C_1-C_{10})$ アルキル、ヒドロキシ- $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-NH-(C_1-C_{10})$ アルキル、及び、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- $NR^d R^e$ からなる群から選択されるか、又は、 R^a 及び R^b は、これらが結合する窒素と一緒に、N、S、又は、Oから選択される1つ以上のヘテロ原子をさらに含むことができる (C_3-C_6) -ヘテロアリール若しくは (C_3-C_6) -ヘテロシクロアルキルを形成し、

20

Zは、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_{10})$ アルキル、

【化8】



30

から選択され、

R^c は、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-O(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、 $-O(C_3-C_{10})$ アリール、 $-O-(C_1-C_{10})$ アルキレン- (C_3-C_{10}) アリール、又は、 $-O-(C_1-C_{10})$ アルキレン- (C_3-C_{10}) シクロアルキルから選択され、

R^3 は、H、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_p-COOH$ 、又は、 $-(CH_2)_p-NH_2$ から選択され、

40

Tは、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、又は、 $-NR^d R^e$ から選択され、

R^d 及び R^e は、各々独立に、H、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、又は、 $-(C_3-C_{10})$ ヘテロアリール- (C_1-C_{10}) アルキレンから選択され、

m、n、p、及び、qは、各々独立に、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は、10であり、

式(I I)中、任意のアルキル、アルキレン、アリール、アリーレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキル、又は、ヘテロシクロアルキレンは、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- $COOH$ 、 $-COOH$ 、及び、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- $NR^d R^e$ からなる群から選択される1個、2個又は3個の置換基で任意に置換される、請求項2に記載の化合物。

50

【請求項 4】

Aは $(\text{CHR}^1)_m$ であり、Wは $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_p-$ である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

Wは、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_7$ 又は $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{10}-$ である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

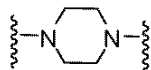
R^1 は水素であり、mは 2 である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

Yは、 $-\text{NH}-$ 、又は、

10

【化 9】

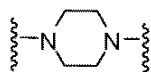


である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

Yは、

【化 10】



である、請求項 7 に記載の化合物。

20

【請求項 9】

R^a 及び R^b は、各々独立に、水素、又は、メチルであり、 R^c は、 $-\text{OH}$ である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^a 及び R^b は、これらが結合する窒素と一緒に、 (C_3-C_6) -ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記 (C_3-C_6) -ヘテロシクロアルキルは、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、イソチアゾリジン、イソオキサゾリジン、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、又は、オキサゾリジンから選択される、請求項 10 に記載の化合物。

30

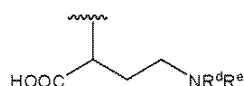
【請求項 12】

前記 (C_3-C_6) -ヘテロシクロアルキルは、ピペリジン、又は、4-(ピペリジン-4-イル)ブタン酸である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^a は $-\text{H}$ であり、 R^b は、

【化 11】



である、請求項 13 に記載の化合物。

40

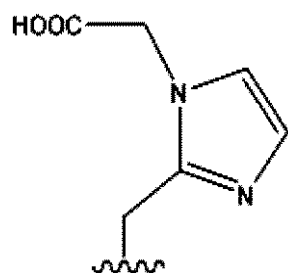
【請求項 14】

R^d 及び R^e は、各々独立に、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ -ヘテロアリール- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレンである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^d 及び R^e は、各々独立に、

【化 1 2】



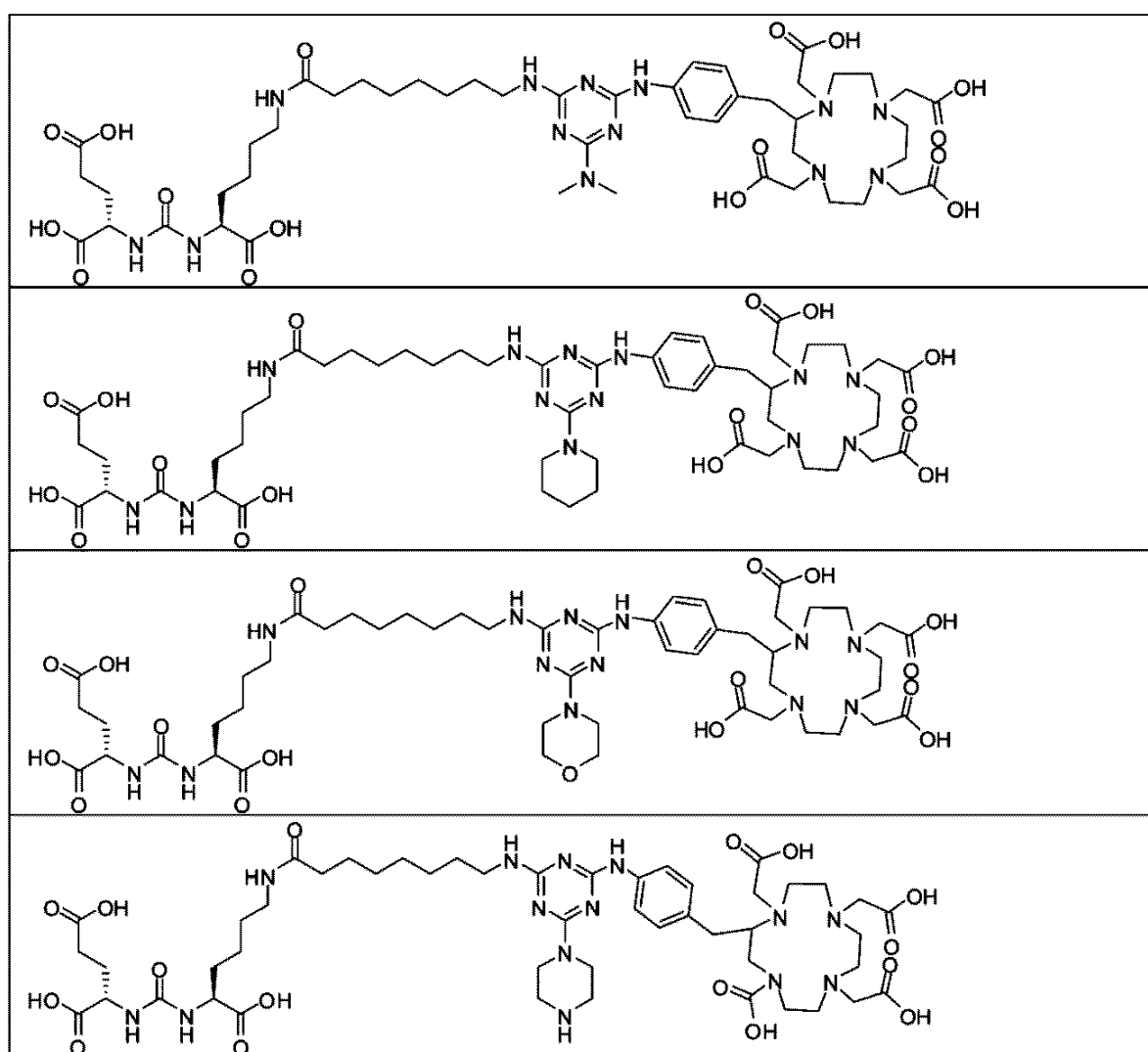
10

である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 16】

下記の化合物、又は、その薬学的に許容される塩、若しくは、溶媒和物から選択される、請求項 3 に記載の化合物。

【化 13-1】

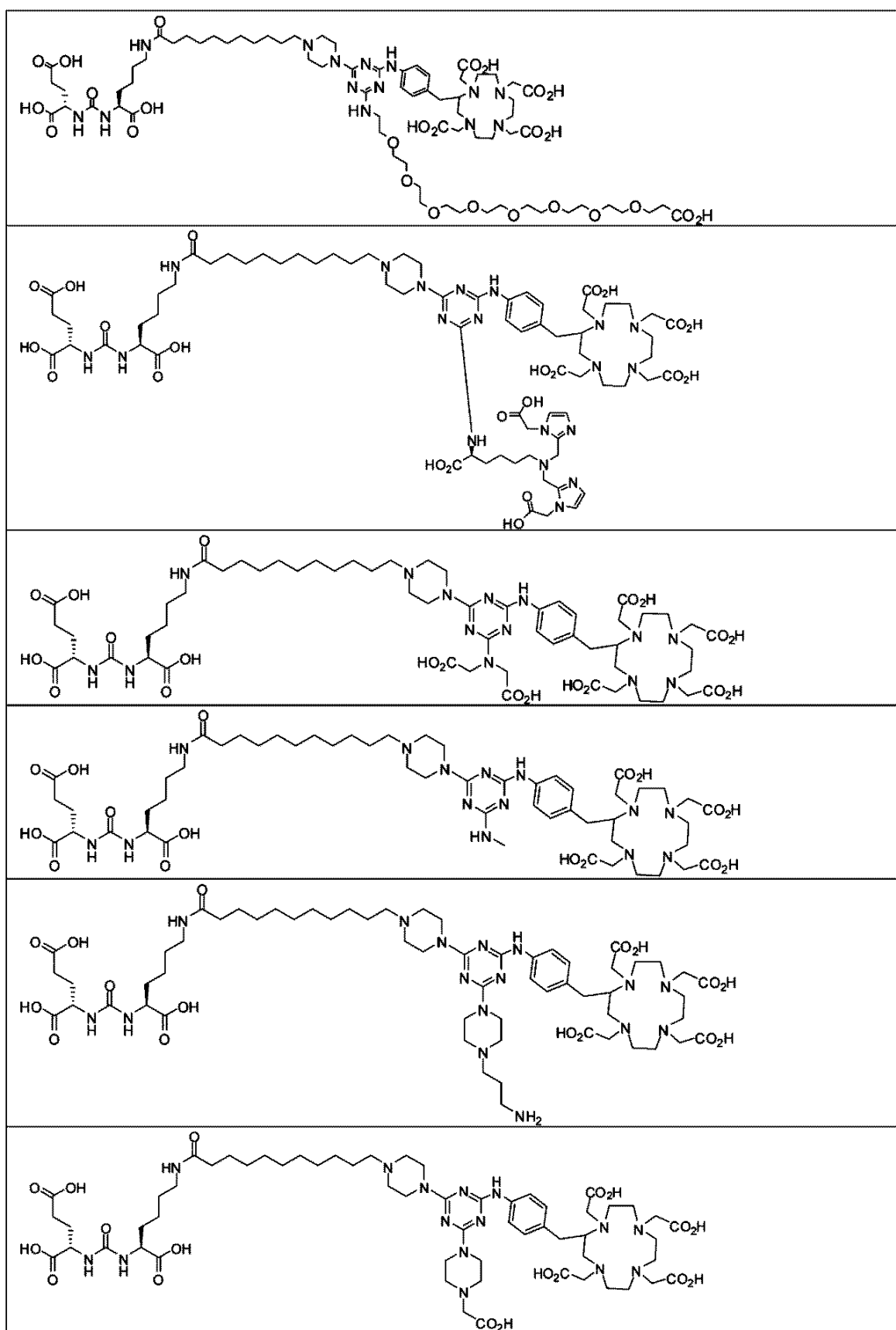


The image displays four chemical structures, labeled 1, 2, 3, and 4, which are derivatives of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane. Each structure features a central 12-membered macrocyclic ring with four nitrogen atoms. The structures are modified with various side chains and functional groups:

- Structure 1:** The macrocycle is substituted with a 4-((4-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)phenyl)amino)phenyl group, a 2,2,2-trifluoroethyl group, and a 2,2,2-trifluoroethyl group. It also features a 4-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)phenyl group and a 2,2,2-trifluoroethyl group.
- Structure 2:** The macrocycle is substituted with a 4-((4-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)phenyl)amino)phenyl group, a 2,2,2-trifluoroethyl group, and a 2,2,2-trifluoroethyl group. It also features a 4-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)phenyl group and a 2,2,2-trifluoroethyl group.
- Structure 3:** The macrocycle is substituted with a 4-((4-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)phenyl)amino)phenyl group, a 2,2,2-trifluoroethyl group, and a 2,2,2-trifluoroethyl group. It also features a 4-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)phenyl group and a 2,2,2-trifluoroethyl group.
- Structure 4:** The macrocycle is substituted with a 4-((4-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)phenyl)amino)phenyl group, a 2,2,2-trifluoroethyl group, and a 2,2,2-trifluoroethyl group. It also features a 4-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)phenyl group and a 2,2,2-trifluoroethyl group.

40

【化 1 3 - 3】



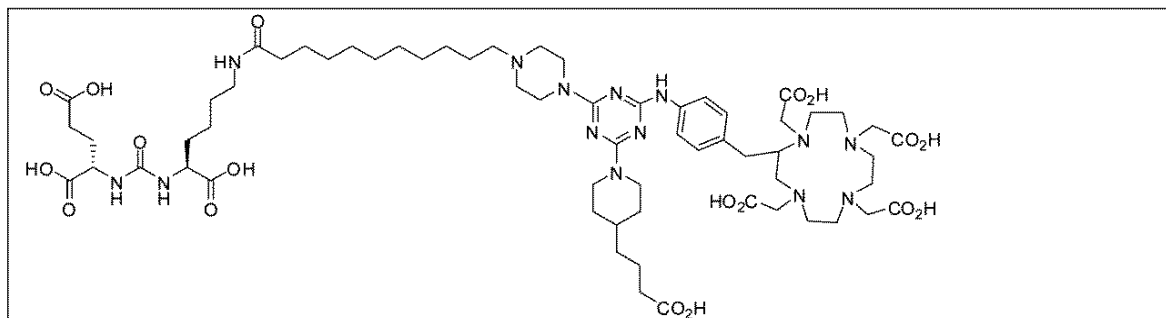
10

20

30

40

【化 1 3 - 4】



10

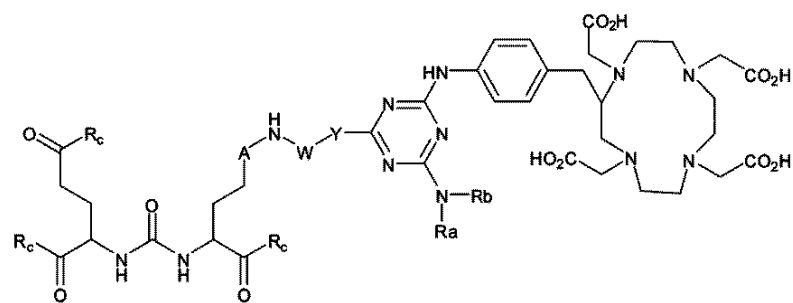
【請求項 1 7】

放射性核種と、請求項 1 に記載の化合物とを含む、金属錯体。

【請求項 1 8】

前記化合物は、

【化 1 4】



20

(I I I)

であり、

式中、

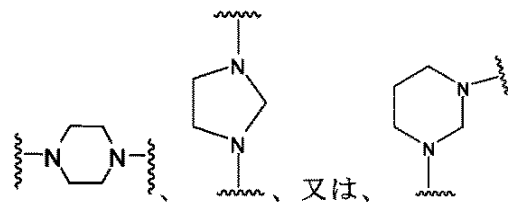
A は、 $(\text{CHR}^1)_m$ 又は $\text{C}(\text{O})$ であり、

W は、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{C}(\text{O})[-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_n-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_n-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-[\text{CHR}^3]_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_n-$ 、及び、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_a-(\text{CH}_2)_n-$ からなる群から選択され、

30

Y は、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ 、

【化 1 5】



から選択され、

40

R^1 及び R^2 は、各々独立に、 H 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、ベンジル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ シクロアルキル、又は、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ アリールから選択され、

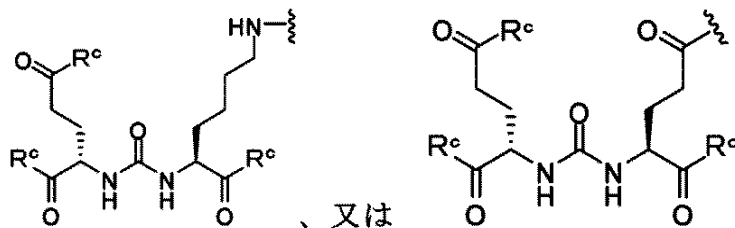
R^a 及び R^b は、各々独立に、 H 、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_n-(\text{CH}_2)_2-\text{T}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン- $\text{C}(\text{O})-\text{Z}$ 、ベンジル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ アリール、ハロ- $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、ヒドロキシ- $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、及び、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン- NR^dR^e からなる群から選択されるか、又は、 R^a 及び R^b は、これらが結合する窒素と一緒に、 N 、 S 、又は、 O から選択される 1 つ以上のヘテロ原子をさらに含

50

むことができる、 $(C_3 - C_6)$ -ヘテロアリール若しくは $(C_3 - C_6)$ -ヘテロシクロアルキルを形成し、

Zは、 $-OH$ 、 $-O(C_1 - C_{10})$ アルキル、

【化16】



、又は

10

から選択され、

R^c は、 $-OH$ 、 $-O(C_1 - C_{10})$ アルキル、 $-O(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル、 $-O(C_3 - C_{10})$ アリール、 $-O-(C_1 - C_{10})$ アルキレン- $(C_3 - C_{10})$ アリール、又は、 $-O-(C_1 - C_{10})$ アルキレン- $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルから選択され、

R^3 は、 H 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_p - COOH$ 、又は、 $-(CH_2)_p - NH_2$ から選択され、

Tは、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、又は、 $-NR^d R^e$ から選択され、

R^d 及び R^e は、各々独立に、 H 、 $-OH$ 、 $-(C_1 - C_{10})$ アルキル、又は、 $-(C_3 - C_{10})$ ヘテロアリール- $(C_1 - C_{10})$ アルキレンから選択され、

20

m、n、p、及び、qは、各々独立に、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は、10であり、

式(III)中、任意のアルキル、アルキレン、アリール、アリーレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキル、又は、ヘテロシクロアルキレンは、 $-(C_1 - C_{10})$ アルキレン- $COOH$ 、 $-COOH$ 、及び、 $-(C_1 - C_{10})$ アルキレン- $NR^d R^e$ からなる群から選択される1個、2個又は3個の置換基で任意に置換され、

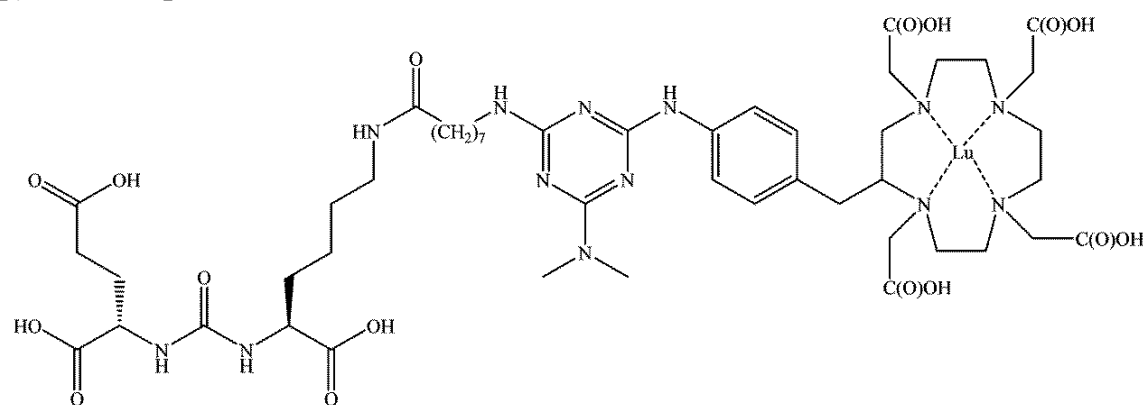
前記放射性核種は、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{153}Gd 、 ^{155}Gd 、 ^{157}Gd 、 ^{59}Fe 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{55}Co 、 ^{67}Cu 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{192}Ir 、 ^{223}Ra 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{105}Rh 、 ^{212}Pb 、 ^{213}Pb 、 ^{149}Tb 、 ^{227}Th 、 ^{153}Sm 、 ^{89}Sr 、 ^{117m}Sn 、 ^{169}Yb 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、及び、 ^{177}Lu からなる群から選択される、請求項17に記載の金属錯体。

30

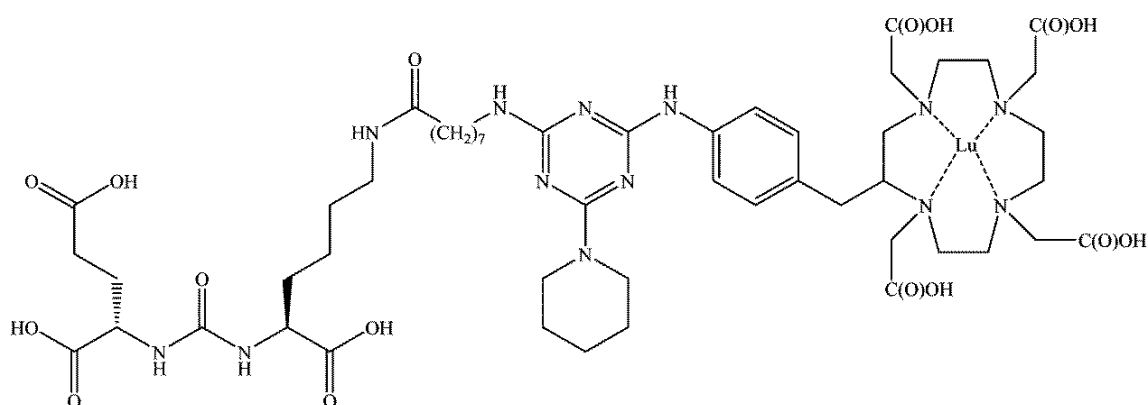
【請求項19】

下記の化合物、又は、その薬学的に許容される塩、若しくは、溶媒和物である、請求項18に記載の金属錯体。

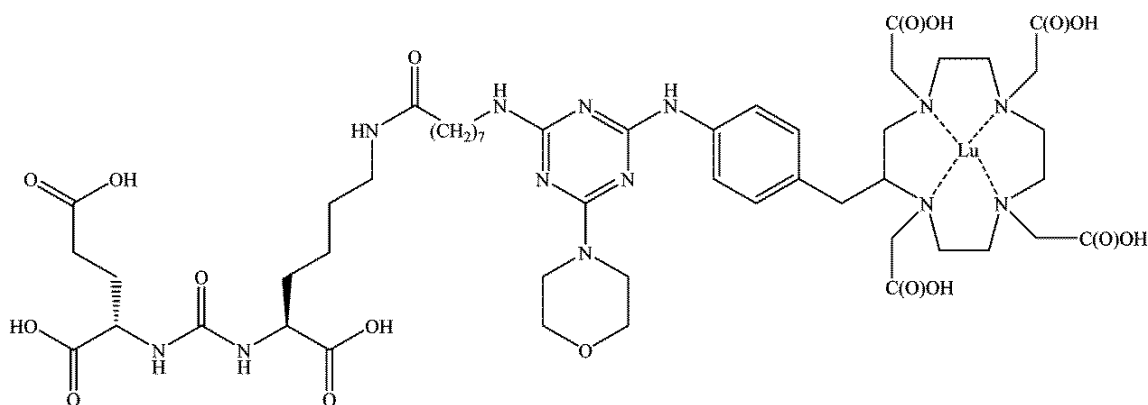
【化 1 7 - 1】



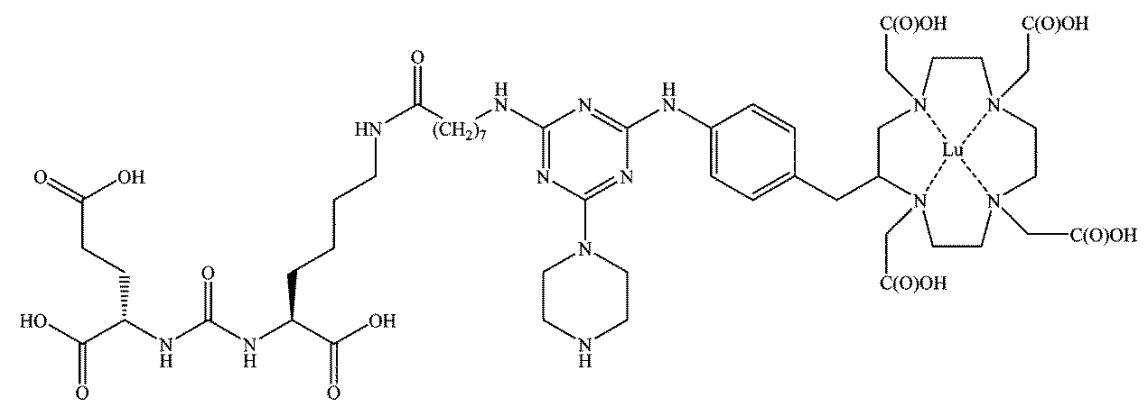
10



20

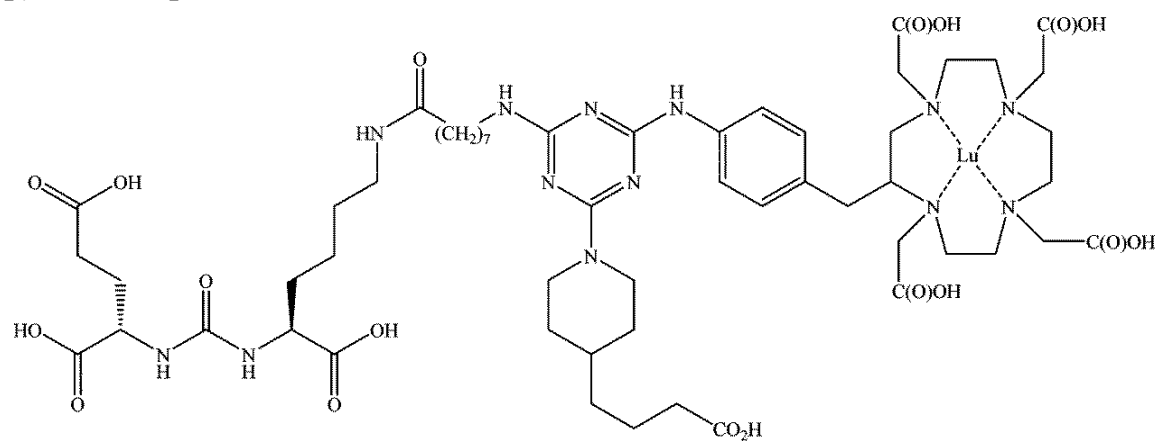


30

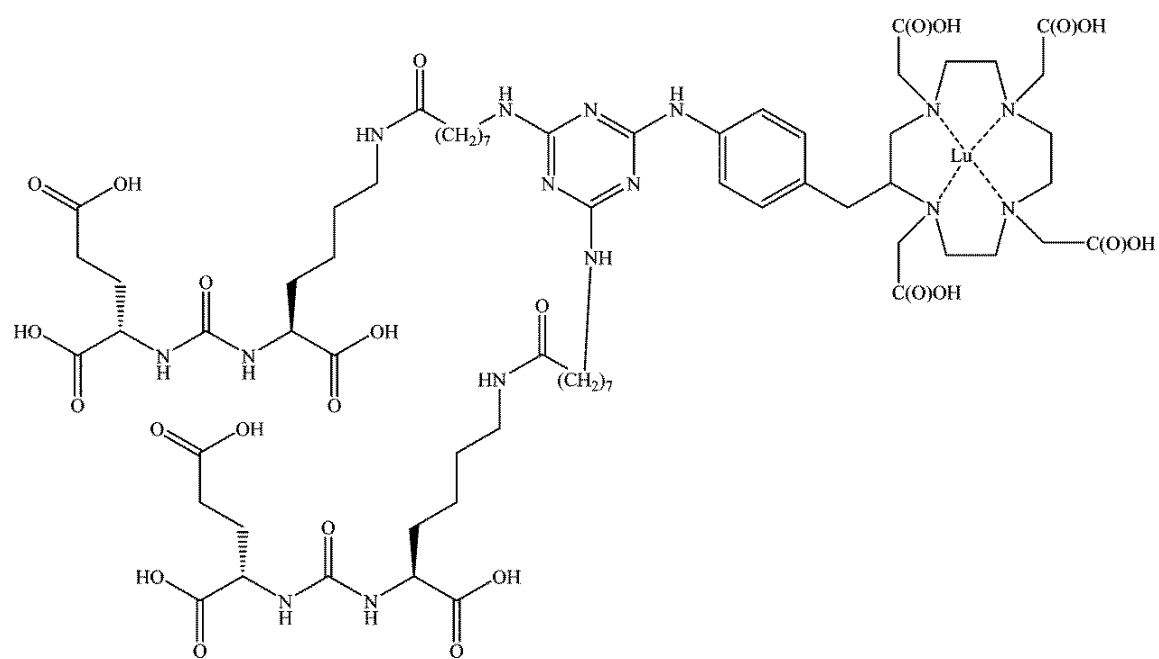


40

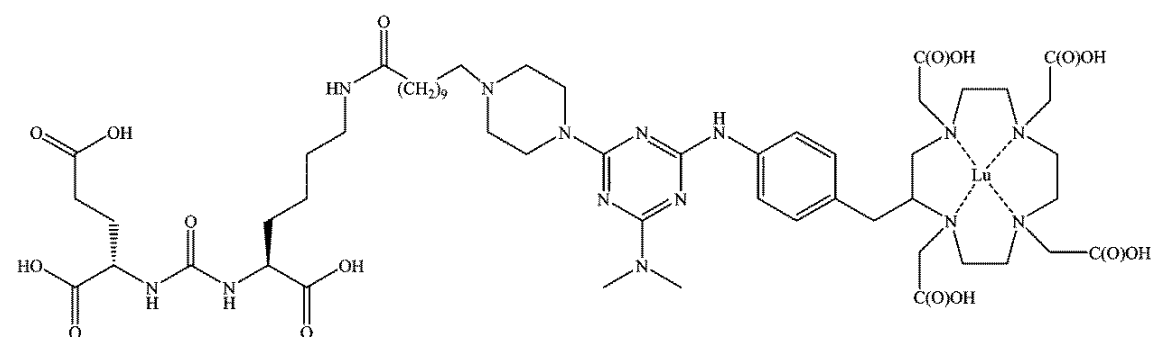
【化 1 7 - 2】



10

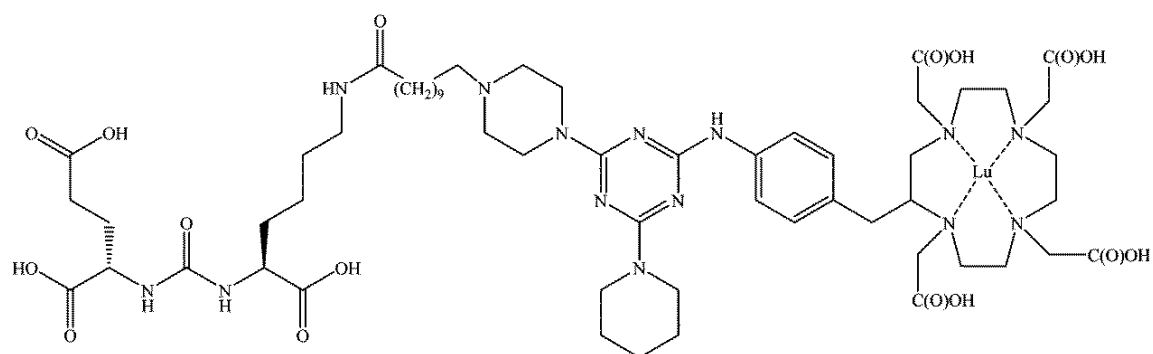


20

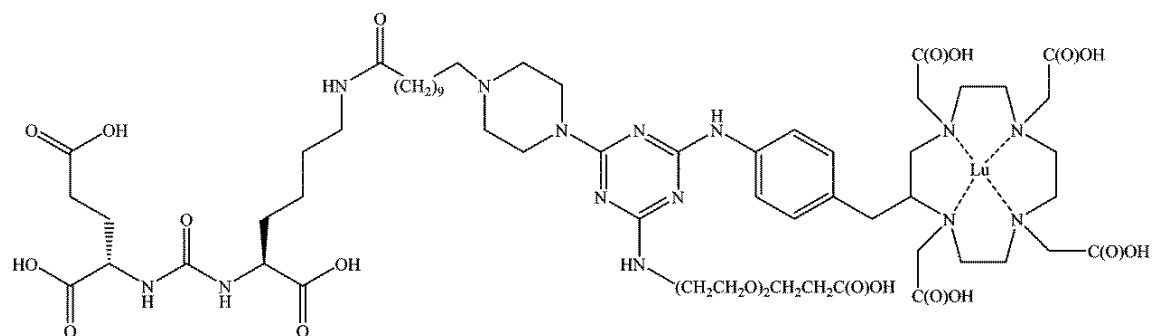


40

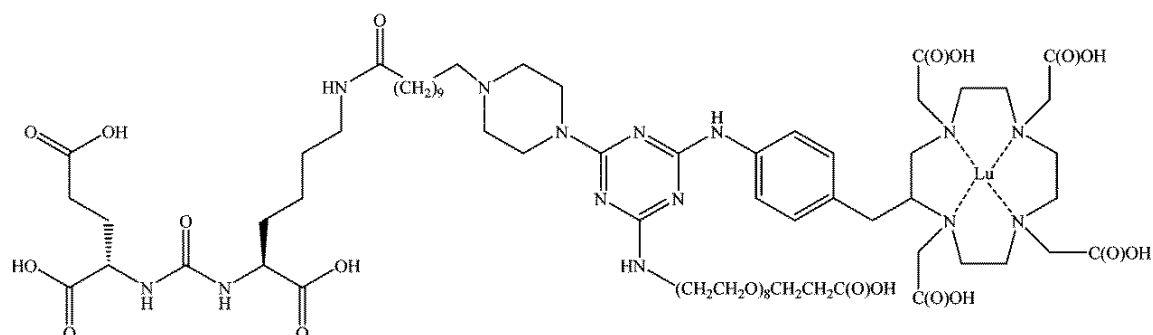
【化 17-3】



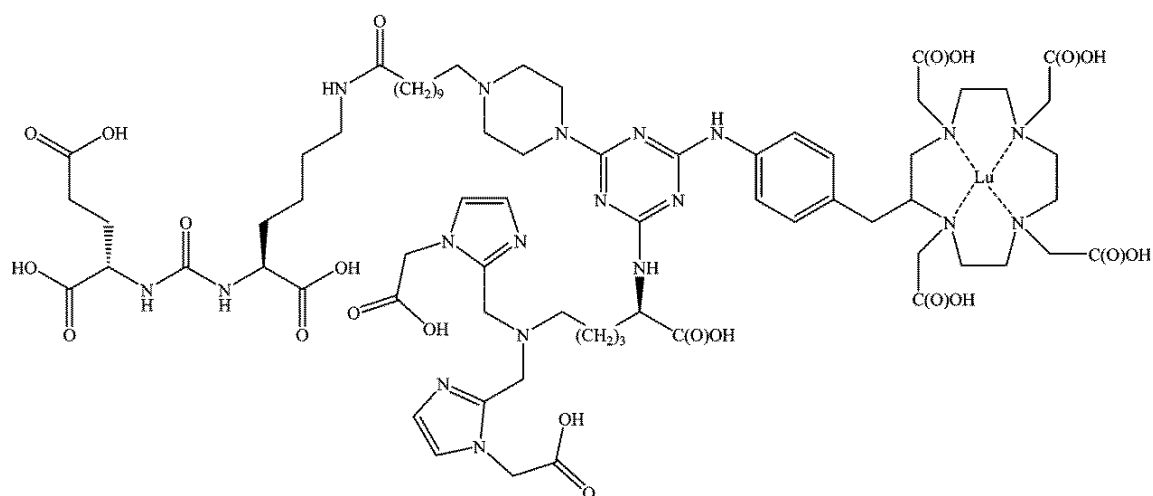
10



20



30



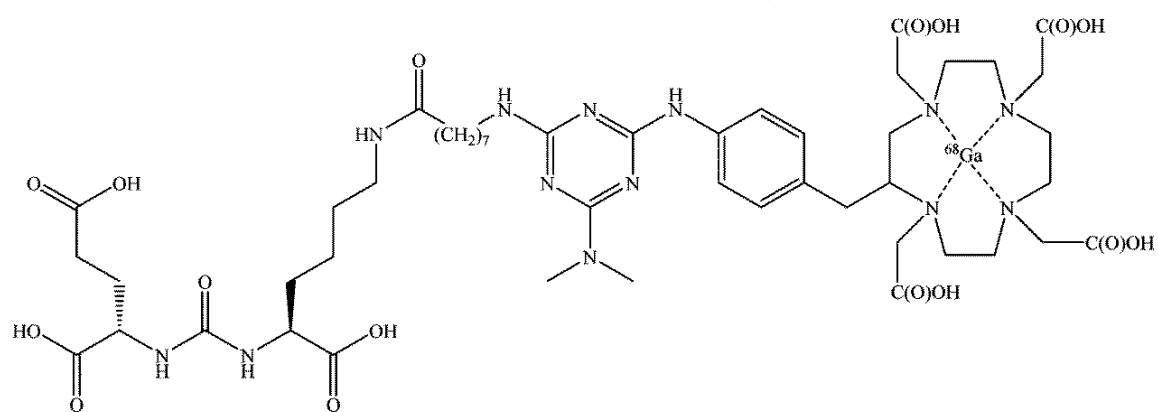
40

OC(=O)C[C@H](NC(=O)N[C@@H](C(=O)O)C)C(=O)OCCCCNC(=O)CCCCCCCCCN1CCN(CC1)N2C=NC3=C(NC4=CC=CC=C4C5C6C7C(C(=O)O)C(C(=O)O)C(C(=O)O)N6C(C(=O)O)C5C8C(C(=O)O)C(C(=O)O)C(C(=O)O)N8)N=C2N3C(CO)CC(CO)C(=O)OOC(=O)C[C@H](NC(=O)N[C@@H](C(=O)O)C)C(=O)NCCCCNC(=O)CCCCCN(CCCCN)C1=NC=NC(NC)=NC1Nc2ccc(cc2)Cc3c4c(c(c(c3)C(=O)O)N4)C(=O)O

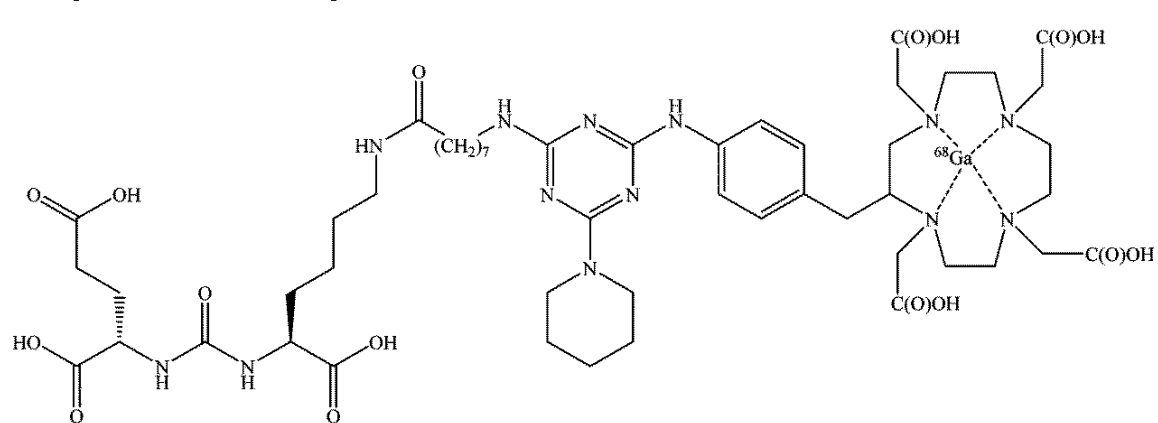
40

[illegible]

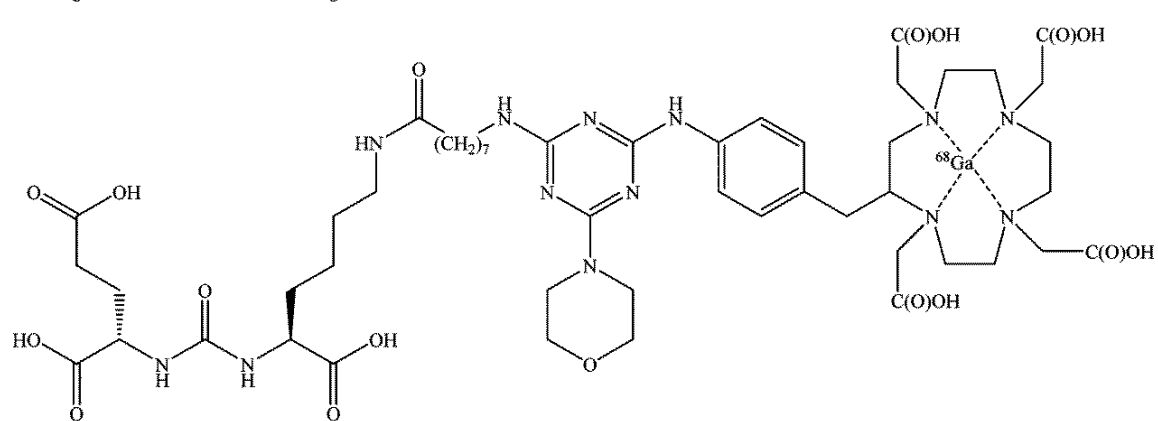
10



20

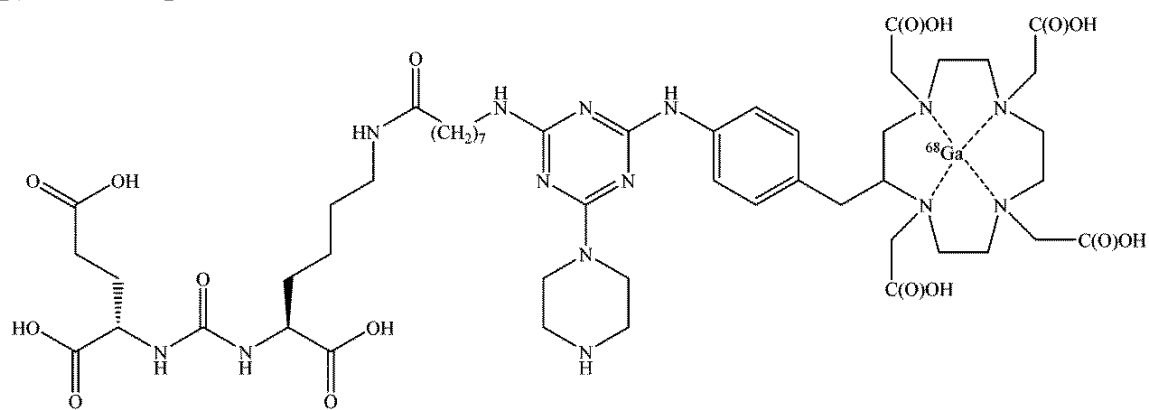


30

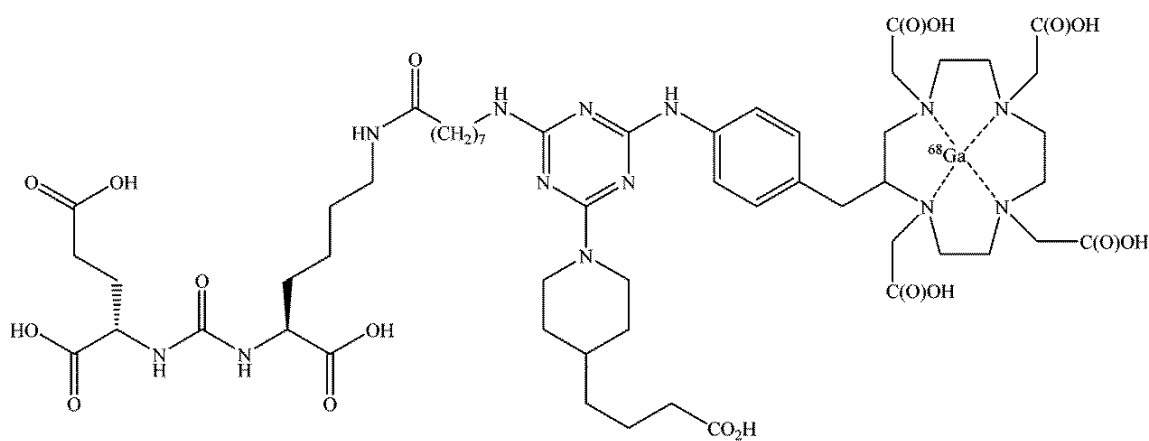


40

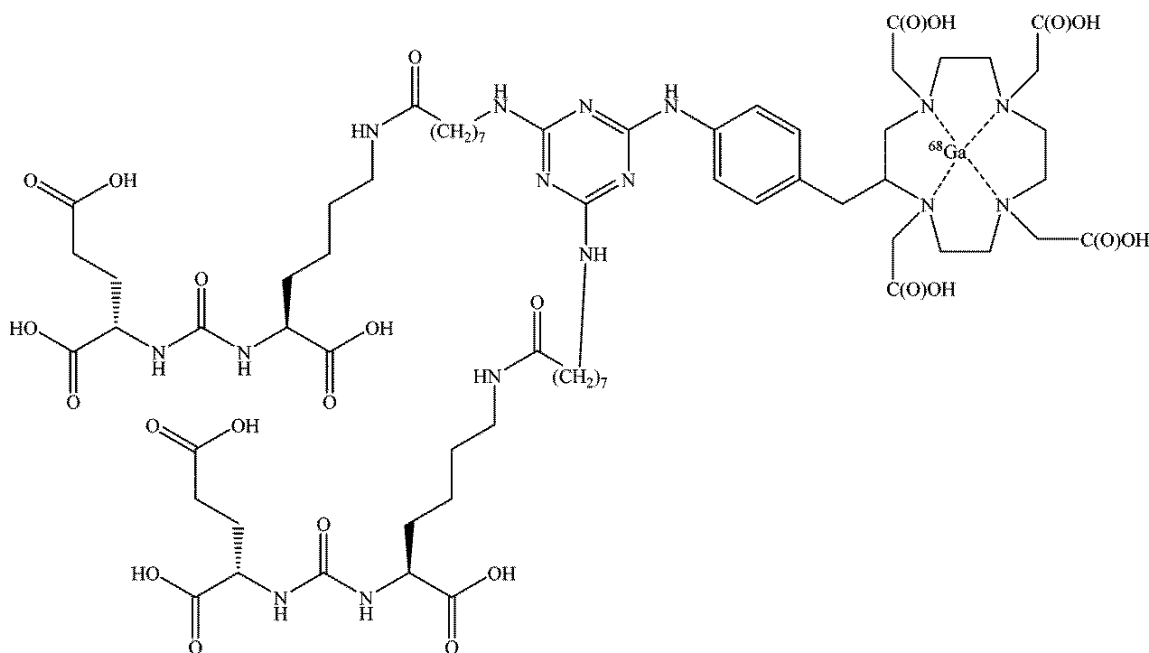
【化 1 7 - 6】



10



20



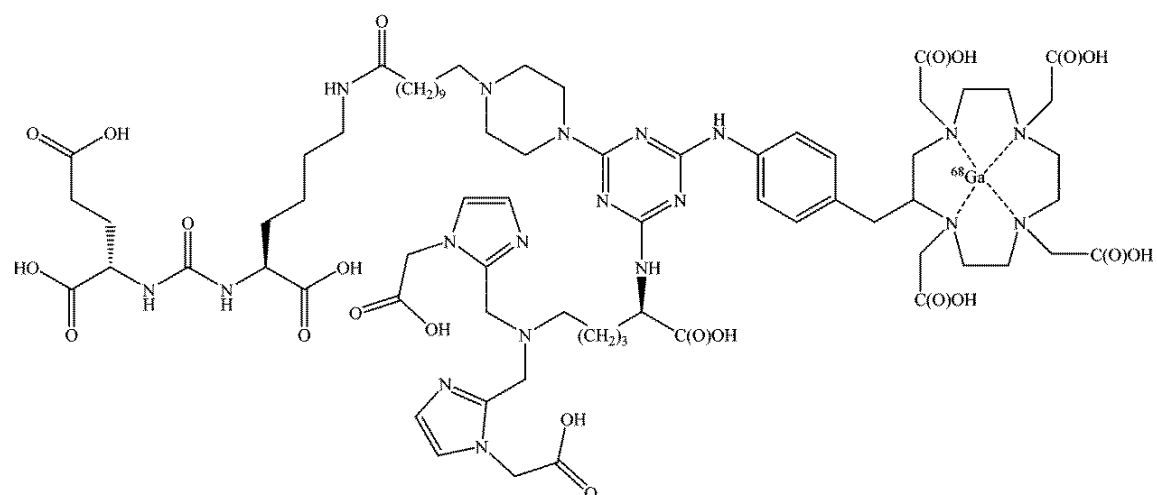
30

40

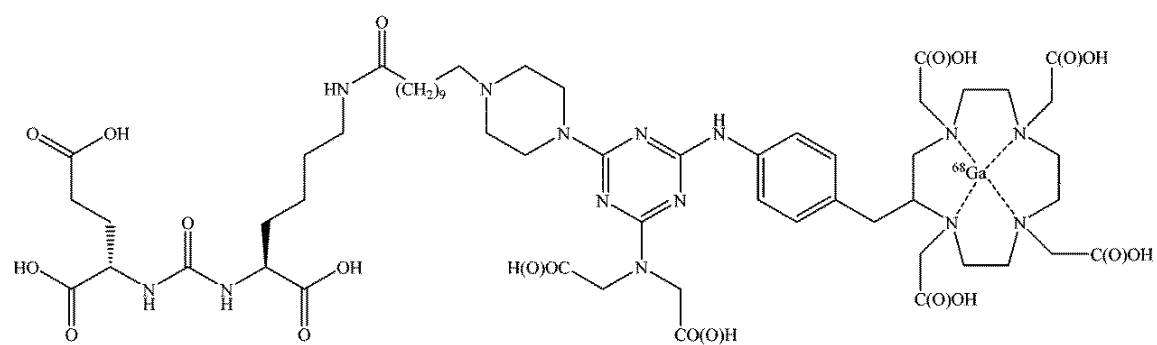
OC(=O)C[C@H](NC(=O)N[C@@H](C(=O)O)C)CCCCNC(=O)CCCCCN1CCN(CC1)C2=NC(=NC(=N2)Nc3ccc(cc3)CC45C6CCN(CC6CC(CO)C4)CC(CO)N5)N7CCCCC7OC(=O)C[C@H](NC(=O)N[C@@H](C(=O)O)C)C(=O)NCCCCNC(=O)CCCCCN(CCCCCCCCC)N1CCN(CC1)N2C=NC3=C(NC(=O)NCCCCOCCOCCOCCOCCOCCOCC)C=CC=C3C2Cc4ccc(cc4)Nc5ncnc6n(c56)N7CCN(CC7)C8CCCCC8Ga9C(C(=O)O)CCN(CC9)CC(C(=O)O)CCN1CCCCC1C(C(=O)O)CC2CCCCC2C(C(=O)O)CC3CCCCC3C(C(=O)O)CC4CCCCC4C(C(=O)O)CC5CCCCC5C(C(=O)O)CC6CCCCC6C(C(=O)O)CC7CCCCC7C(C(=O)O)CC8CCCCC8C(C(=O)O)CC9CCCCC9C(C(=O)O)CC10CCCCC10C(C(=O)O)CC11CCCCC11C(C(=O)O)CC12CCCCC12C(C(=O)O)CC13CCCCC13C(C(=O)O)CC14CCCCC14C(C(=O)O)CC15CCCCC15C(C(=O)O)CC16CCCCC16C(C(=O)O)CC17CCCCC17C(C(=O)O)CC18CCCCC18C(C(=O)O)CC19CCCCC19C(C(=O)O)CC20CCCCC20C(C(=O)O)CC21CCCCC21C(C(=O)O)CC22CCCCC22C(C(=O)O)CC23CCCCC23C(C(=O)O)CC24CCCCC24C(C(=O)O)CC25CCCCC25C(C(=O)O)CC26CCCCC26C(C(=O)O)CC27CCCCC27C(C(=O)O)CC28CCCCC28C(C(=O)O)CC29CCCCC29C(C(=O)O)CC30CCCCC30C(C(=O)O)CC31CCCCC31C(C(=O)O)CC32CCCCC32C(C(=O)O)CC33CCCCC33C(C(=O)O)CC34CCCCC34C(C(=O)O)CC35CCCCC35C(C(=O)O)CC36CCCCC36C(C(=O)O)CC37CCCCC37C(C(=O)O)CC38CCCCC38C(C(=O)O)CC39CCCCC39C(C(=O)O)CC40CCCCC40C(C(=O)O)CC41CCCCC41C(C(=O)O)CC42CCCCC42C(C(=O)O)CC43CCCCC43C(C(=O)O)CC44CCCCC44C(C(=O)O)CC45CCCCC45C(C(=O)O)CC46CCCCC46C(C(=O)O)CC47CCCCC47C(C(=O)O)CC48CCCCC48C(C(=O)O)CC49CCCCC49C(C(=O)O)CC50CCCCC50C(C(=O)O)CC51CCCCC51C(C(=O)O)CC52CCCCC52C(C(=O)O)CC53CCCCC53C(C(=O)O)CC54CCCCC54C(C(=O)O)CC55CCCCC55C(C(=O)O)CC56CCCCC56C(C(=O)O)CC57CCCCC57C(C(=O)O)CC58CCCCC58C(C(=O)O)CC59CCCCC59C(C(=O)O)CC60CCCCC60C(C(=O)O)CC61CCCCC61C(C(=O)O)CC62CCCCC62C(C(=O)O)CC63CCCCC63C(C(=O)O)CC64CCCCC64C(C(=O)O)CC65CCCCC65C(C(=O)O)CC66CCCCC66C(C(=O)O)CC67CCCCC67C(C(=O)O)CC68CCCCC68C(C(=O)O)CC69CCCCC69C(C(=O)O)CC70CCCCC70C(C(=O)O)CC71CCCCC71C(C(=O)O)CC72CCCCC72C(C(=O)O)CC73CCCCC73C(C(=O)O)CC74CCCCC74C(C(=O)O)CC75CCCCC75C(C(=O)O)CC76CCCCC76C(C(=O)O)CC77CCCCC77C(C(=O)O)CC78CCCCC78C(C(=O)O)CC79CCCCC79C(C(=O)O)CC80CCCCC80C(C(=O)O)CC81CCCCC81C(C(=O)O)CC82CCCCC82C(C(=O)O)CC83CCCCC83C(C(=O)O)CC84CCCCC84C(C(=O)O)CC85CCCCC85C(C(=O)O)CC86CCCCC86C(C(=O)O)CC87CCCCC87C(C(=O)O)CC88CCCCC88C(C(=O)O)CC89CCCCC89C(C(=O)O)CC90CCCCC90C(C(=O)O)CC91CCCCC91C(C(=O)O)CC92CCCCC92C(C(=O)O)CC93CCCCC93C(C(=O)O)CC94CCCCC94C(C(=O)O)CC95CCCCC95C(C(=O)O)CC96CCCCC96C(C(=O)O)CC97CCCCC97C(C(=O)O)CC98CCCCC98C(C(=O)O)CC99CCCCC99C(C(=O)O)C100CCCCC100C(C(=O)O)C101CCCCC101C(C(=O)O)C102CCCCC102C(C(=O)O)C103CCCCC103C(C(=O)O)C104CCCCC104C(C(=O)O)C105CCCCC105C(C(=O)O)C106CCCCC106C(C(=O)O)C107CCCCC107C(C(=O)O)C108CCCCC108C(C(=O)O)C109CCCCC109C(C(=O)O)C110CCCCC110C(C(=O)O)C111CCCCC111C(C(=O)O)C112CCCCC112C(C(=O)O)C113CCCCC113C(C(=O)O)C114CCCCC114C(C(=O)O)C115CCCCC115C(C(=O)O)C116CCCCC116C(C(=O)O)C117CCCCC117C(C(=O)O)C118CCCCC118C(C(=O)O)C119CCCCC119C(C(=O)O)C120CCCCC120C(C(=O)O)C121CCCCC121C(C(=O)O)C122CCCCC122C(C(=O)O)C123CCCCC123C(C(=O)O)C124CCCCC124C(C(=O)O)C125CCCCC125C(C(=O)O)C126CCCCC126C(C(=O)O)C127CCCCC127C(C(=O)O)C128CCCCC128C(C(=O)O)C129CCCCC129C(C(=O)O)C130CCCCC130C(C(=O)O)C131CCCCC131C(C(=O)O)C132CCCCC132C(C(=O)O)C133CCCCC133C(C(=O)O)C134CCCCC134C(C(=O)O)C135CCCCC135C(C(=O)O)C136CCCCC136C(C(=O)O)C137CCCCC137C(C(=O)O)C138CCCCC138C(C(=O)O)C139CCCCC139C(C(=O)O)C140CCCCC140C(C(=O)O)C141CCCCC141C(C(=O)O)C142CCCCC142C(C(=O)O)C143CCCCC143C(C(=O)O)C144CCCCC144C(C(=O)O)C145CCCCC145C(C(=O)O)C146CCCCC146C(C(=O)O)C147CCCCC147C(C(=O)O)C148CCCCC148C(C(=O)O)C149CCCCC149C(C(=O)O)C150CCCCC150C(C(=O)O)C151CCCCC151C(C(=O)O)C152CCCCC152C(C(=O)O)C153CCCCC153C(C(=O)O)C154CCCCC154C(C(=O)O)C155CCCCC155C(C(=O)O)C156CCCCC156C(C(=O)O)C157CCCCC157C(C(=O)O)C158CCCCC158C(C(=O)O)C159CCCCC159C(C(=O)O)C160CCCCC160C(C(=O)O)C161CCCCC161C(C(=O)O)C162CCCCC162C(C(=O)O)C163CCCCC163C(C(=O)O)C164CCCCC164C(C(=O)O)C165CCCCC165C(C(=O)O)C166CCCCC166C(C(=O)O)C167CCCCC167C(C(=O)O)C168CCCCC168C(C(=O)O)C169CCCCC169C(C(=O)O)C170CCCCC170C(C(=O)O)C171CCCCC171C(C(=O)O)C172CCCCC172C(C(=O)O)C173CCCCC173C(C(=O)O)C174CCCCC174C(C(=O)O)C175CCCCC175C(C(=O)O)C176CCCCC176C(C(=O)O)C177CCCCC177C(C(=O)O)C178CCCCC178C(C(=O)O)C179CCCCC179C(C(=O)O)C180CCCCC180C(C(=O)O)C181CCCCC181C(C(=O)O)C182CCCCC182C(C(=O)O)C183CCCCC183C(C(=O)O)C184CCCCC184C(C(=O)O)C185CCCCC185C(C(=O)O)C186CCCCC186C(C(=O)O)C187CCCCC187C(C(=O)O)C188CCCCC188C(C(=O)O)C189CCCCC189C(C(=O)O)C190CCCCC190C(C(=O)O)C191CCCCC191C(C(=O)O)C192CCCCC192C(C(=O)O)C193CCCCC193C(C(=O)O)C194CCCCC194C(C(=O)O)C195CCCCC195C(C(=O)O)C196CCCCC196C(C(=O)O)C197CCCCC197C(C(=O)O)C198CCCCC198C(C(=O)O)C199CCCCC199C(C(=O)O)C200CCCCC200C(C(=O)O)C201CCCCC201C(C(=O)O)C202CCCCC202C(C(=O)O)C203CCCCC203C(C(=O)O)C204CCCCC204C(C(=O)O)C205CCCCC205C(C(=O)O)C206CCCCC206C(C(=O)O)C207CCCCC207C(C(=O)O)C208CCCCC208C(C(=O)O)C209CCCCC209C(C(=O)O)C210CCCCC210C(C(=O)O)C211CCCCC211C(C(=O)O)C212CCCCC212C(C(=O)O)C213CCCCC213C(C(=O)O)C214CCCCC214C(C(=O)O)C215CCCCC215C(C(=O)O)C216CCCCC216C(C(=O)O)C217CCCCC217C(C(=O)O)C218CCCCC218C(C(=O)O)C219CCCCC219C(C(=O)O)C220CCCCC220C(C(=O)O)C221CCCCC221C(C(=O)O)C222CCCCC222C(C(=O)O)C223CCCCC223C(C(=O)O)C224CCCCC224C(C(=O)O)C225CCCCC225C(C(=O)O)C226CCCCC226C(C(=O)O)C227CCCCC227C(C(=O)O)C228CCCCC228C(C(=O)O)C229CCCCC229C(C(=O)O)C230CCCCC230C(C(=O)O)C231CCCCC231C(C(=O)O)C232CCCCC232C(C(=O)O)C233CCCCC233C(C(=O)O)C234CCCCC234C(C(=O)O)C235CCCCC235C(C(=O)O)C236CCCCC236C(C(=O)O)C237CCCCC237C(C(=O)O)C238CCCCC238C(C(=O)O)C239CCCCC239C(C(=O)O)C240CCCCC240C(C(=O)O)C241CCCCC241C(C(=O)O)C242CCCCC242C(C(=O)O)C243CCCCC243C(C(=O)O)C244CCCCC244C(C(=O)O)C245CCCCC245C(C(=O)O)C2

40

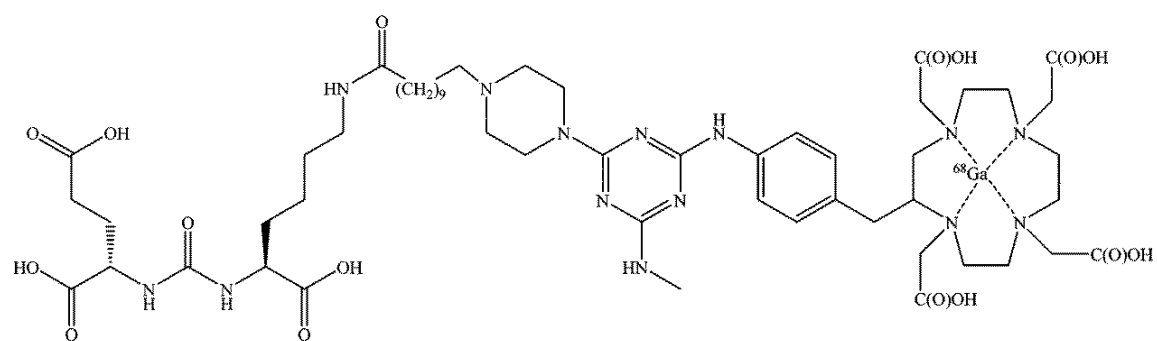
【化 1 7 - 8】



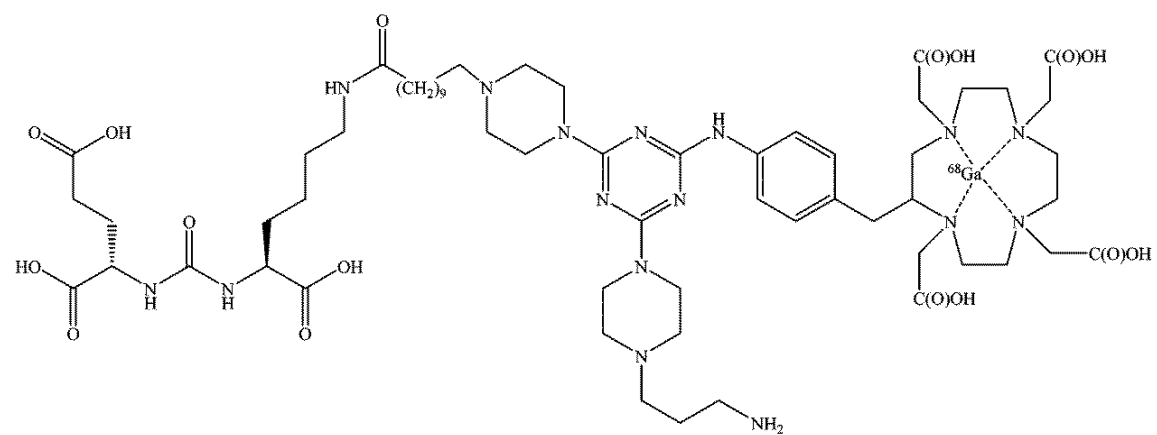
10



20

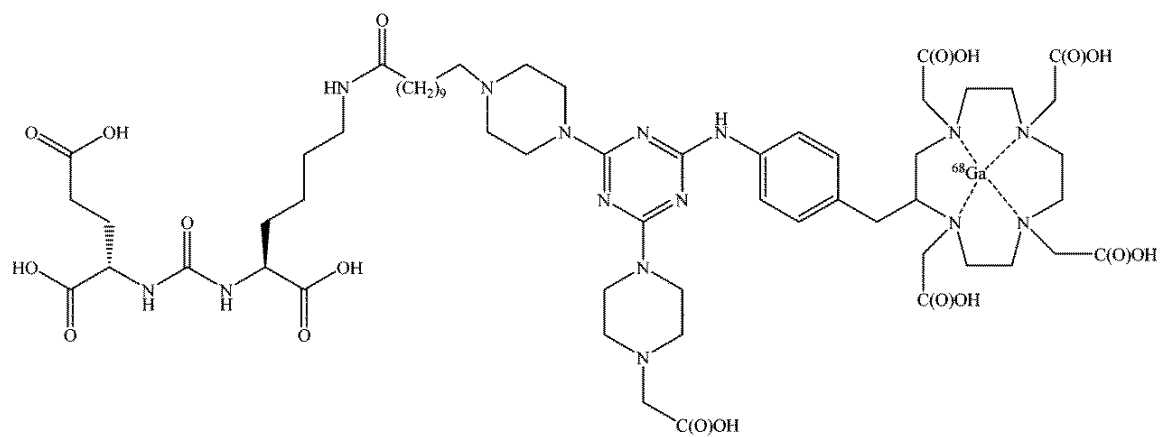


30

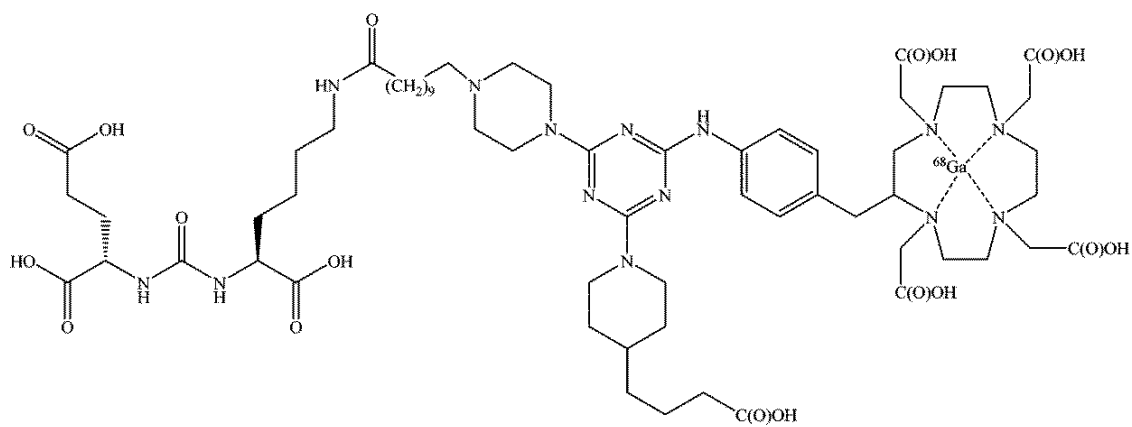


40

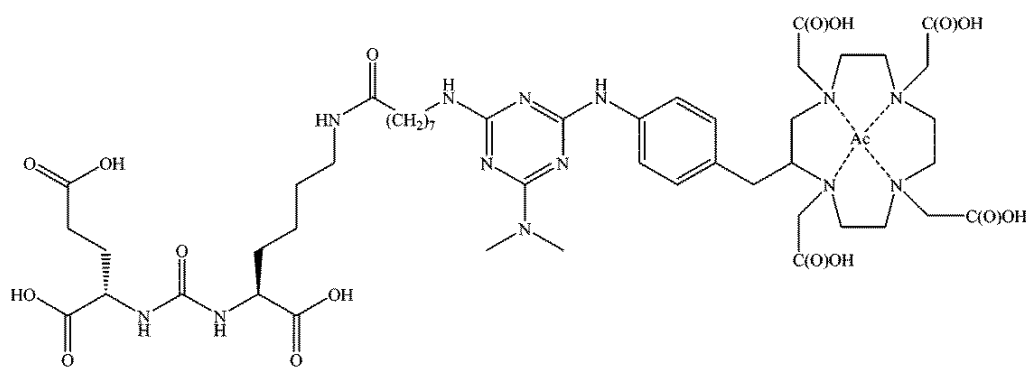
【化 1 7 - 9】



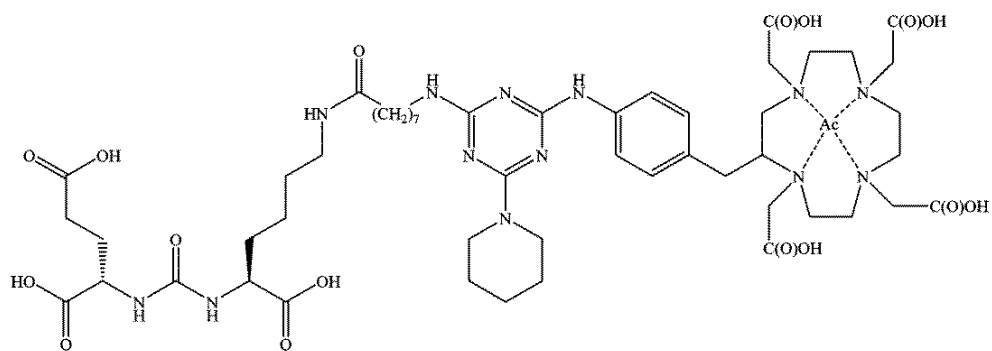
10



20

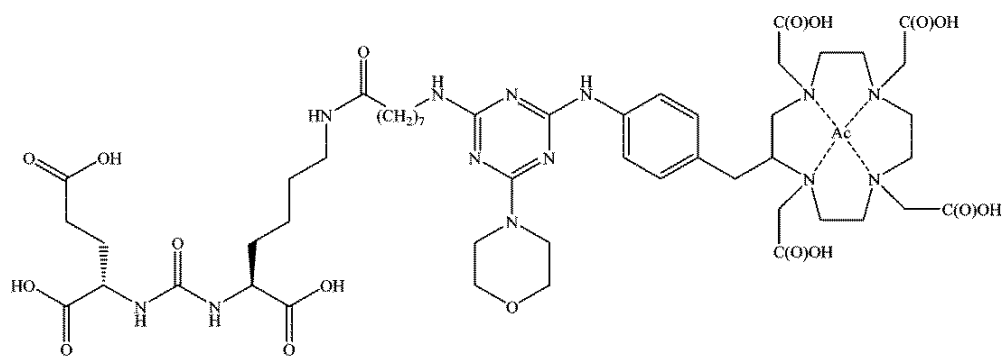


30

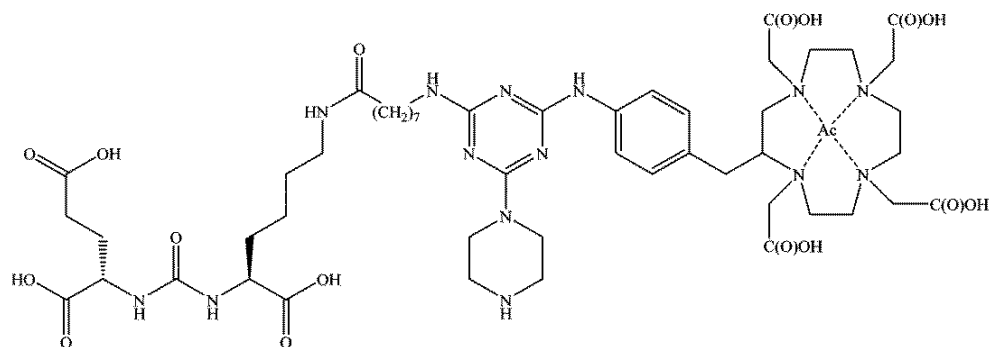


40

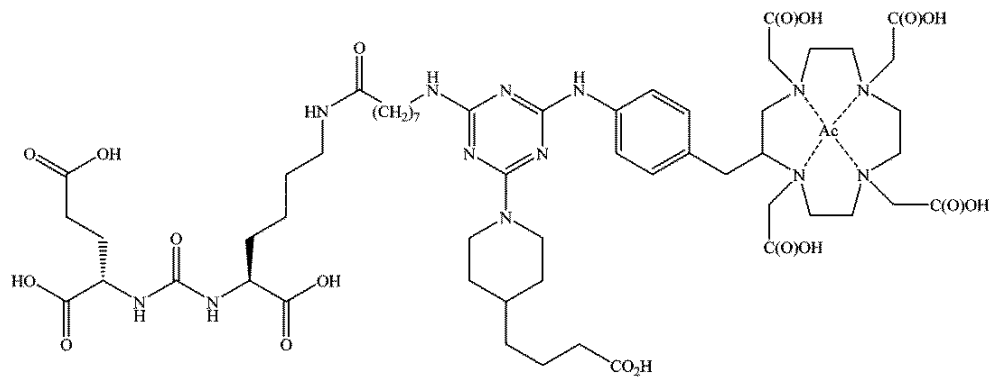
【化 17-10】



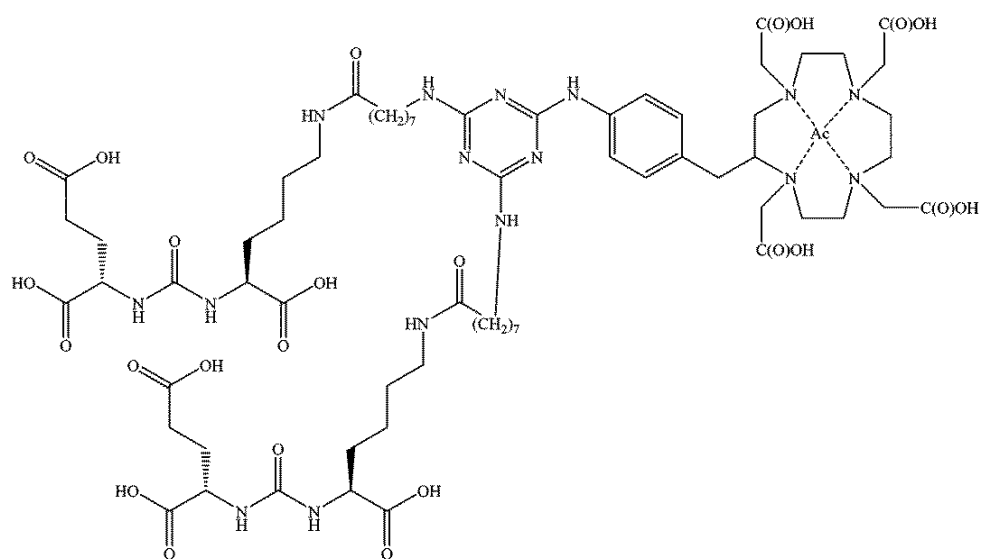
10



20

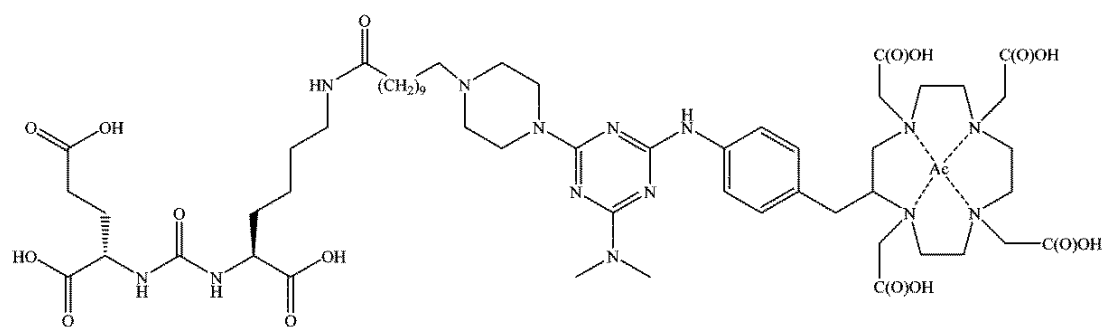


30

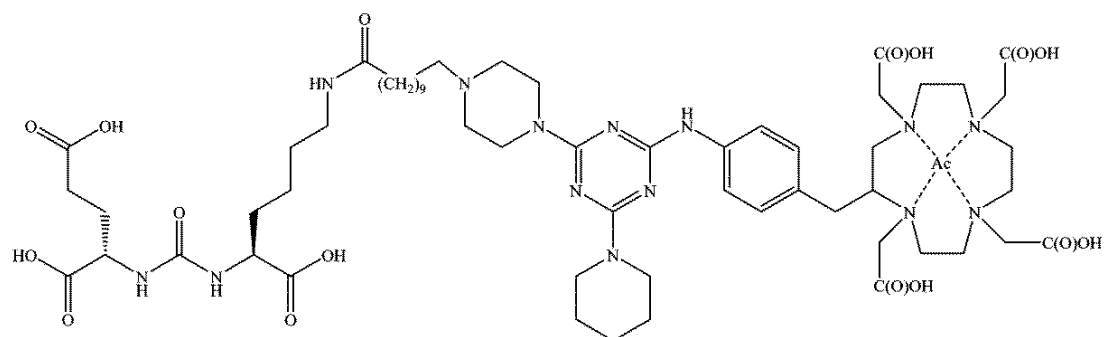


40

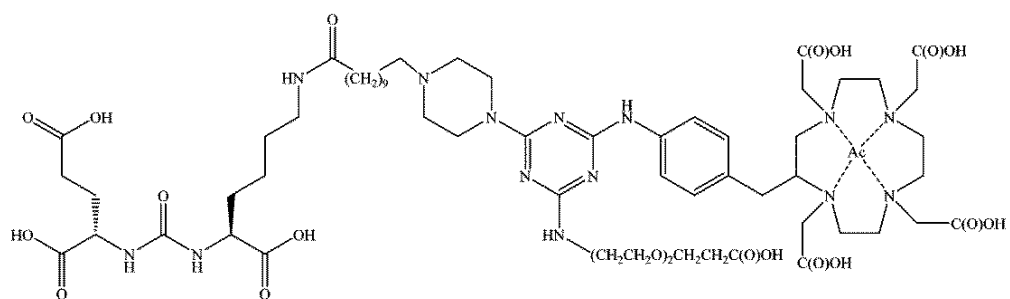
【化 1 7 - 1 1】



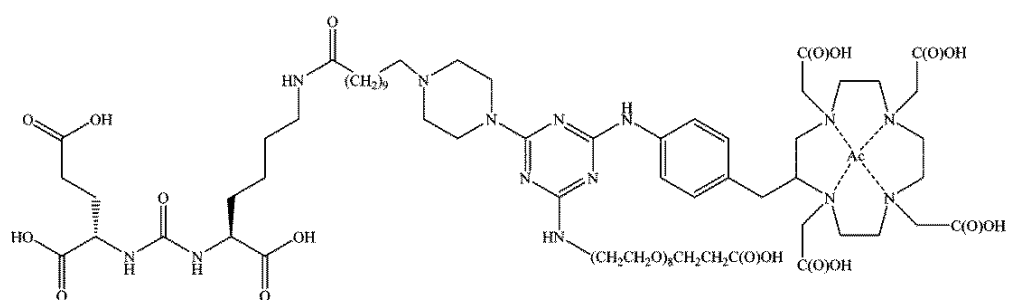
10



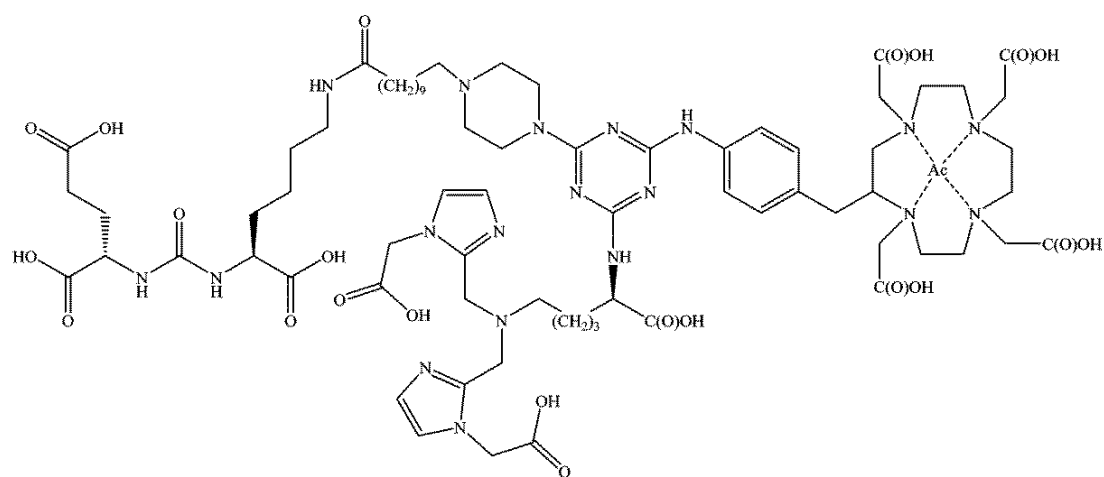
20



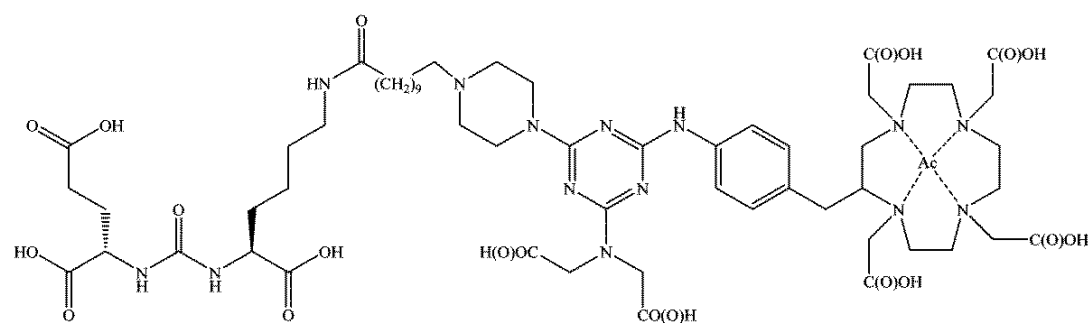
30



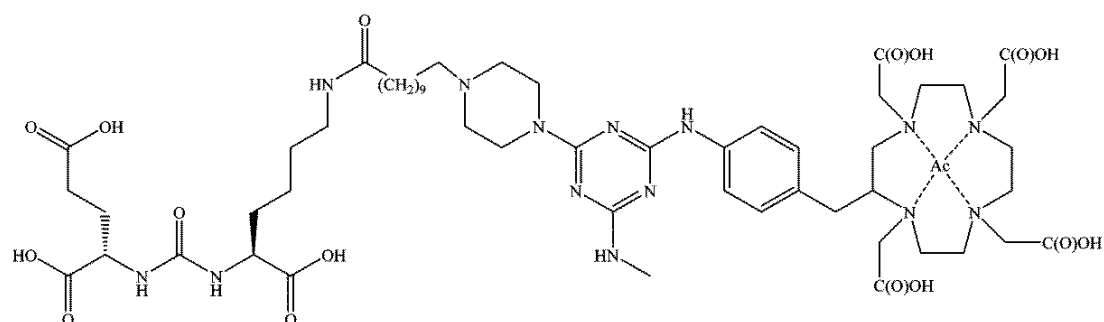
【化 1 7 - 1 2】



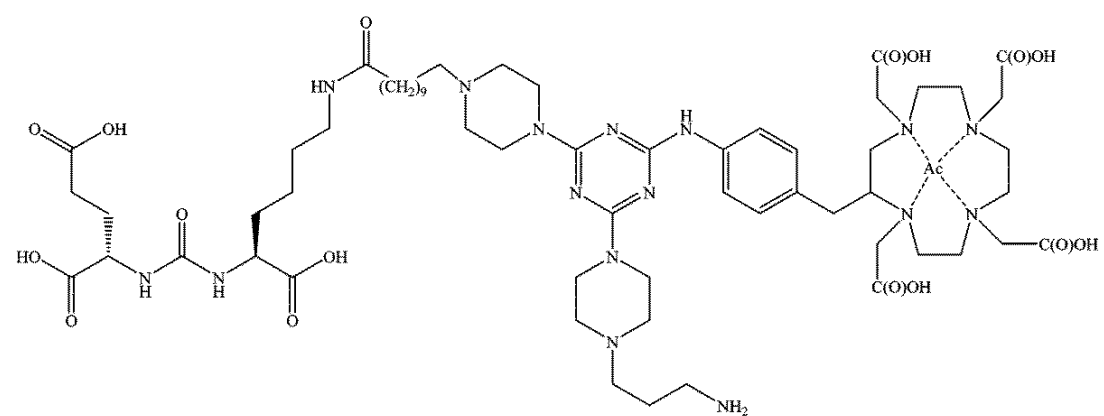
10



20

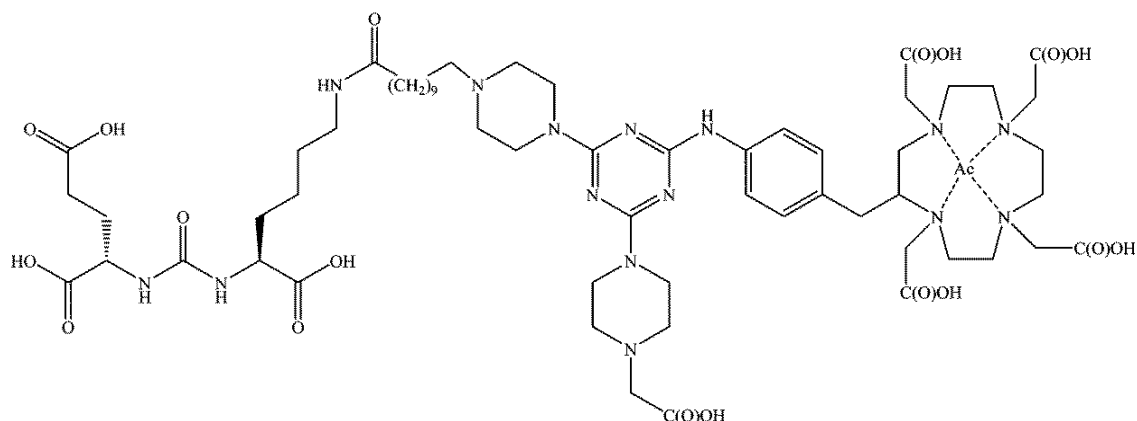


30

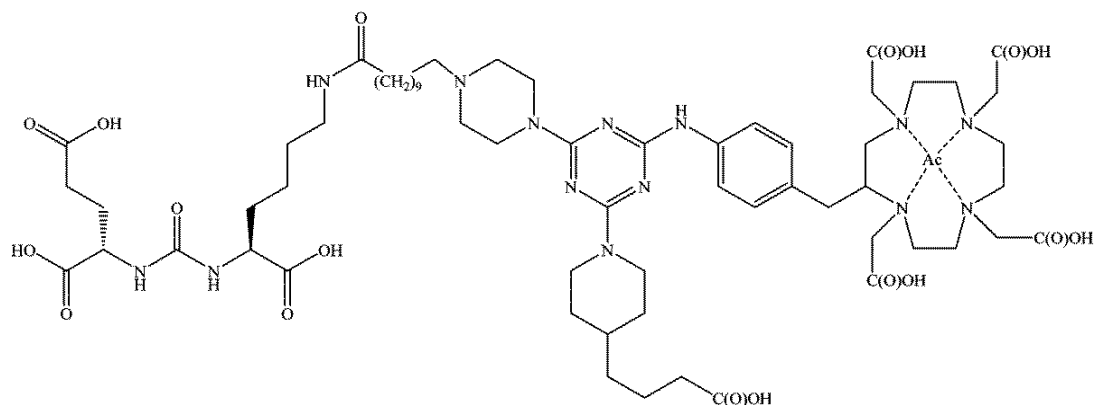


40

【化 1 7 - 1 3】



10



20

【請求項 2 0】

請求項 3 に記載の化合物、又は、その薬学的に許容される塩と、薬学的に許容されるキャリアとを含む、医薬組成物。

【請求項 2 1】

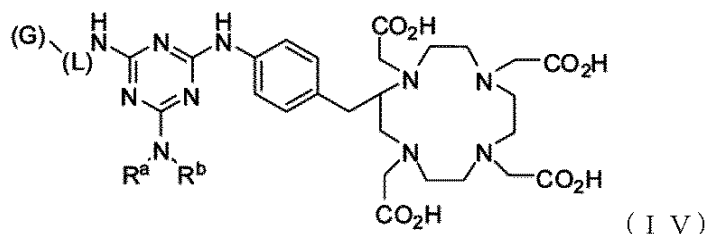
請求項 1 8 に記載の金属錯体、又は、その薬学的に許容される塩と、薬学的に許容されるキャリアとを含む、医薬組成物。

30

【請求項 2 2】

放射性核種と、式 (I V) に従った化合物、又は、その薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む金属錯体を含む組成物であって、

【化 1 8】



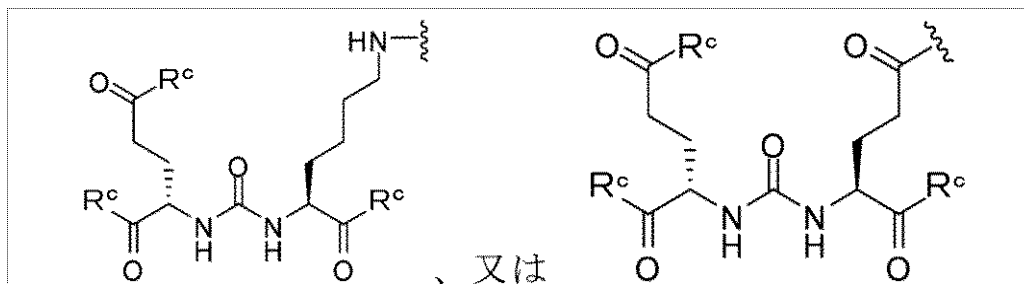
40

前記組成物は、前立腺特異的膜抗原 (P S M A) を発現する 1 つ以上の組織の X 線画像を、P S M A を発現する前記 1 つ以上の組織を前記組成物に接触させる工程と前記 1 つ以上の組織の X 線画像を記録する工程とによって得るために使用され、

式中、

G は、

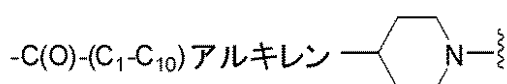
【化 19】



であり、

Lは、 $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン、 $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン
 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン
 $-\text{C}(\text{O})-$ 、又は、

【化 20】

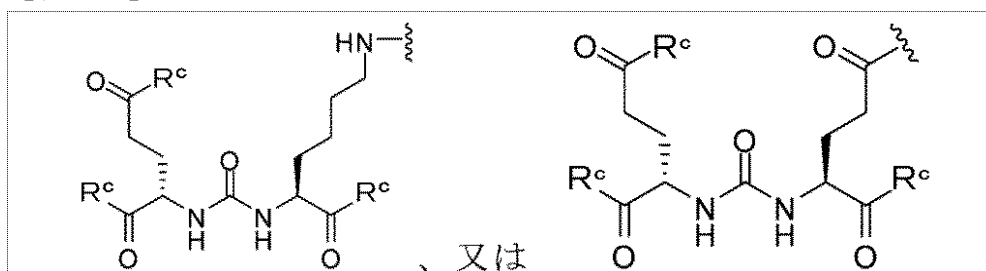


であり、

R^a 及び R^b は、各々独立に、 H 、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-\text{[CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_n-(\text{CH}_2)_2-\text{T}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン
 $-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$ 、ベンジル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ アリール、ハロー
 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、ヒドロキシ
 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、若しくは、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン
 $-\text{NR}^d\text{R}^e$ であるか、又は、 R^a 及び R^b は、これらが結合する窒素と一緒に、 N 、 S 、又は、 O から選択される1つ以上のヘテロ原子をさらに含むことができる、 (C_3-C_6) -ヘテロアリール若しくは (C_3-C_6) -ヘテロシクロアルキルを形成し、

Zは、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、

【化 21】



であり、

R^d 及び R^e は、各々独立に、 H 、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、又は、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ ヘテロアリール
 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレンであり、

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は、10であり、

式 (IV) 中、任意のアルキル、アルキレン、アリール、アリーレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキル、又は、ヘテロシクロアルキレンは、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン
 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、及び、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン
 $-\text{NR}^d\text{R}^e$ からなる群から選択される1個、2個又は3個の置換基で任意に置換される、組成物。

【請求項 23】

前記1つ以上の組織は、前立腺組織、又は、前立腺癌組織から選択される、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記放射性核種は、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{153}Gd 、 ^{155}G

10

20

30

40

50

d、¹⁵⁷Gd、⁵⁹Fe、²²⁵Ac、²¹²Bi、²¹³Bi、⁵⁵Co、⁶⁷Cu、¹⁶⁵Dy、¹⁶⁶Ho、¹⁹²Ir、²²³Ra、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、¹⁰⁵Rh、²¹²Pb、²¹³Pb、¹⁴⁹Tb、²²⁷Th、¹⁵³Sm、⁸⁹Sr、^{117m}Sn、¹⁶⁹Yb、⁹⁰Y、⁸⁶Y、⁸⁹Zr、及び、¹⁷⁷Luからなる群から選択される、請求項22に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願の相互参照]

本出願は、2013年1月14日に出願された米国仮特許出願番号第61/752, 350号及び2013年3月14日に出願された第61/785, 788号の利益を主張するものであって、その両方を、全て本明細書に参照として含む。

【0002】

本技術は、一般的に、放射性医薬品分野、並びに核医学におけるトレーサ、造影剤としての及び様々な病状を処置するためのその使用に関する。

【背景技術】

【0003】

多数の腫瘍は、悪性度及び予後不良の予測因子としての、特有のタンパク質を発現する。このようなタンパク質が腫瘍細胞の表面上で発現されると、このようなタンパク質を癌状態の診断用マーカーとして使用して癌状態の進行を評価し、このようなタンパク質を標的として用いて放射線治療薬を送達する特有の機会が提供される。特定の腫瘍細胞表面のタンパク質と選択的に結合する放射性分子は、非浸潤性状態で腫瘍を撮像及び処置するための魅力的な経路を提供する。特に、本発明は、前立腺特異的膜抗原（PSMA）発現癌細胞の撮像又は放射線ベース治療のための薬剤として、多数の癌細胞の上で過剰に発現される、PSMAタンパク質と特異的に結合する放射性標識リガンドを提供する。

【0004】

100万人以上の男性が前立腺癌に苦しんでおり、60歳～80歳の米国人男性の6人に1人がこの病気に罹ると推定されている。毎年、前立腺癌と新たに診断される症例が30万を超え、その病気による死亡率は、肺癌に次いで2番目である。現在、前立腺癌の処置としての手術、放射線療法及び薬物療法に世界的に推定20億ドルが費やされている。再発性、転移性、アンドロゲン非依存性の前立腺癌には、現在、有効な治療法がない。前立腺癌の迅速な可視化、及び治療目的のこの癌組織の特異的標的化を可能にする新規な薬剤が現在必要とされている。

【0005】

ヒト前立腺特異的膜抗原（PSMA）は、また、葉酸ヒドロラーゼI（FOLH1）としても知られており、正常なヒト前立腺組織の上皮内で主に発現されるが、転移性の病気を含む前立腺癌内でアップレギュレートされる、膜貫通の750アミノ酸II型糖タンパク質である。PSMAは、ポリγ-グルタミン酸型葉酸に対して反応性を有する特有のエクソペプチダーゼであって、ポリγ-グルタミル末端を逐次取り除くことができる。PSMAは、事実上全ての前立腺癌によって発現され、そしてその発現は更に、低分化型、転移性、及びホルモン難治性癌腫において増強するので、前立腺の撮像及び治療にとって極めて魅力的な標的である。したがって、PSMAと相互作用しかつ適切な放射性核種を運ぶリガンドを開発することにより、前立腺癌の検出、処置及び管理にとって有望で新しいアプローチが提供され得る。

【0006】

放射性免疫複合体の形態の抗PSMAモノクローナル抗体（mAb）7E11は、PROSTASCIINTスキャンとして知られており、前立腺癌の転移及び再発を診断するために現在使用されている。最近では、PSMAの細胞外領域と結合し、放射性核種を持つモノクローナル抗体が、動物のPSMA陽性前立腺腫瘍モデル内に蓄積することが分かっている。しかし、モノクローナル抗体を用いた診断及び腫瘍検出は、固形腫瘍内でモノク

10

20

30

40

50

ローナル抗体の低透過性によって制限されている。そのため、低分子量の放射性医薬化合物を用いた腫瘍検出が、有望であり、そしてモノクローナル抗体の放射性複合体に対する有望な診断及び放射性治療薬代替品として研究されている。

【0007】

撮像又は治療のいずれかの目的のために、放射性医薬品によって癌細胞を選択的に標的化することは困難な課題である。種々の放射性核種は、放射線撮像、又は、癌放射線治療に有用であることが知られており、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{68}Ga 、 ^{177}Lu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{123}I 、及び、 ^{131}I が挙げられる。最近、放射性核種錯体と結合した、グルタミン酸塩－尿素－グルタミン酸塩（GUG）、又は、グルタミン酸塩－尿素－リジン（GUL）認識要素を含むいくつかの化合物は、PSMAに対して高親和性を示すことが分かっている。重要なことに、本発明者らは、GUL－放射性核種複合体及びGUG－放射性核種複合体の結合活性が、GUL若しくはGUG基を放射性核種錯体と結合するリンカー若しくはスペーサーの化学的性質及び寸法に少なくともある程度左右されることを見出した。

10

【0008】

本発明は、GUL若しくはGUG基を放射性錯体と結合するリンカーの一部として、1つ以上の任意に置換されたトリアゼン基を有するGUL－放射性錯体若しくはGUG－放射性錯体に焦点を合わせている。具体的には、本発明は、例えば、結合親和性とリンカーの長さとの関係だけでなく、結合親和性とリンカー中のピペラジニル－トリアジン－p－アミノベンジル基のような任意に置換されたトリアジン部位の位置との関係を調査することにより、このようなトリアジン系リンカーの構造機能活性を調査することにより、このようなトリアジン系リンカーの構造機能活性を調査する。また、トリアジン系放射性医薬品の合成方法、並びに癌の診断と処置のための本発明のGUL－放射性核種及びGUG－放射性核種複合体の特性評価及び使用方法も記載されている。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、放射性核種キレート基と結合したPSMA標的部位を有する化合物、並びに本発明の化合物の放射性核種錯体に関する。具体的には、本技術は、一般構造〔PSMA認識モチーフ〕－リンカー－〔放射性核種キレート基〕に一致する化合物、及び本発明の化合物の放射性核種錯体の合成及び使用に焦点を合わせている。さらに後述するように、本発明の化合物及びそれらの放射性核種錯体は、リンカー中に1, 3, 5－トリアジン部位を含む。1, 3, 5－トリアジン基を組み込むと、PSMA認識モチーフと放射性核種キレート基とに対する3つの結合位置を提供し、また、本発明の化合物及びそれらの放射性核種錯体の薬物動態学的特性を改善するため、利点がある。

30

【0010】

本発明は、また、本発明の化合物及びそれらの放射性核種錯体の薬学的に許容される製剤を提供する。このような製剤は、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌、脳癌、肺癌、肝臓癌、子宮体癌、骨癌、卵巣癌、精巣癌、皮膚癌、膵臓癌、子宮癌、子宮頸癌、膀胱癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、又は、腎臓癌を含むが、これらに限定されない、様々な病状の処置に適している。

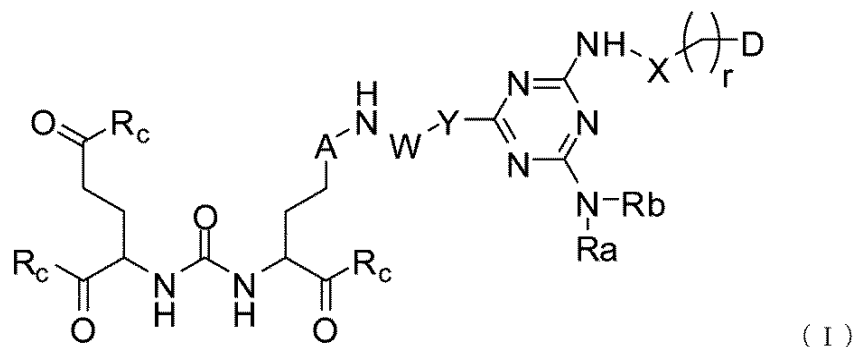
40

【課題を解決するための手段】

【0011】

従って、一形態では、式（I）に、また、その立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び、薬学的に許容される塩、若しくは、エステルに、一致する化合物が提供される。

【化 1】

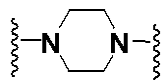


10

【0012】

式 (I) 中、A は、 $(\text{CHR}^1)_m$ 又は $\text{C}(\text{O})$ であり、W は、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{C}(\text{O})[-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_n-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-[\text{CH}(\text{R}^3)_t]_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_n-$ 、及び、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_a-(\text{CH}_2)_n-$ からなる群から選択される。置換基 Y は、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ 、又は、

【化 2】



20

から選択され、式 (I) 中の X は $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン- $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ アリーレン-、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ アリーレン-、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ アリーレン- (C_1-C_1) アルキレン-、フェニレン-、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン- $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ シクロアルキレン-、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ シクロアルキレン-、又は、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ シクロアルキレン- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン- から選択される。

【0013】

式 (I) 中の R^1 及び R^2 は、各々独立に、H、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、ベンジル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ シクロアルキル、又は、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ アリールから選択されることができる。式 (I) の化合物において、 R^a 及び R^b は、各々独立に、H、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_n-(\text{CH}_2)_2-\text{T}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン- $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン- $\text{C}(\text{O})-\text{Z}$ 、ベンジル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ アリール- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン-、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ アリール、ハロー $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、ヒドロキシ $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、及び、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン- NR^dR^e- からなる群から選択されるか、又は、 R^a 及び R^b は、これらが結合する窒素と一緒に、N、S、又は、O から選択される 1 つ以上のヘテロ原子をさらに含むことができる、 (C_3-C_6) -ヘテロアリール若しくは (C_3-C_6) -ヘテロシクロアルキルを形成する。

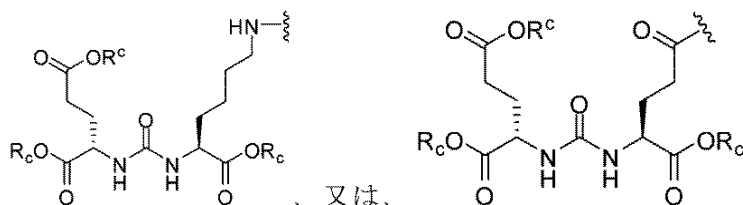
30

40

【0014】

式 (I) 中の Z は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、

【化 3】



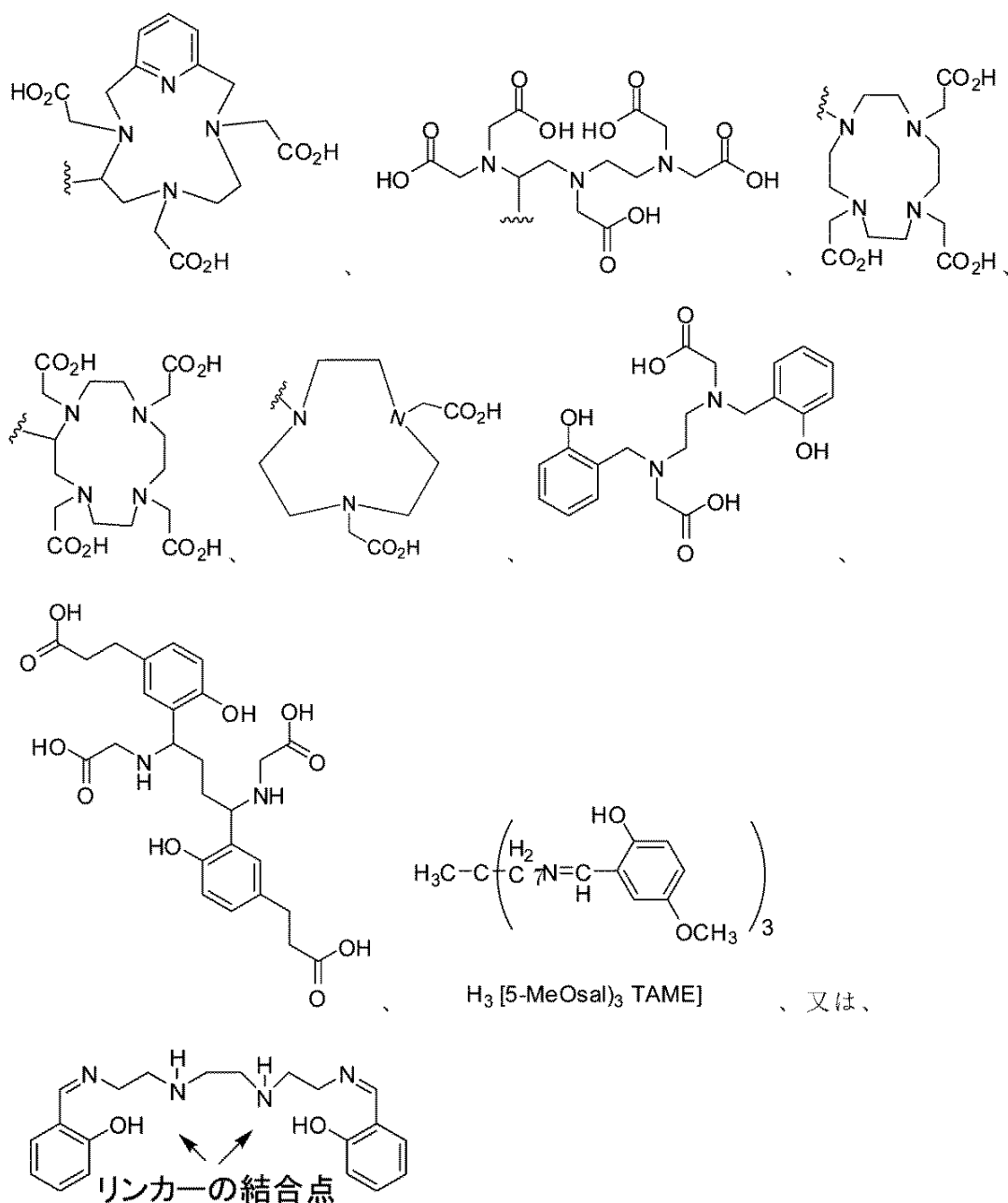
50

から選択され、置換基 R^c は、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-O$ ベンジル、 $-O(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、 $-O(C_3-C_{10})$ アリール、 $-O-(C_1-C_{10})$ アルキレン、 $-(C_3-C_{10})$ アリール、又は、 $-O-(C_1-C_{10})$ アルキレン、 $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキルから選択されることができる。

【0015】

式 (I) の化合物において、 R^3 は、 H 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_p-COOH$ 、又は、 $-(CH_2)_p-NH_2$ から選択され、置換基 T は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、又は、 $-NR^dR^e$ から選択され、 R^d 及び R^e は、各々独立に、 H 、結合、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、又は、 $-(C_3-C_{10})$ ヘテロアリール、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレンから選択される。式 (I) 中の下付きの添字、 m 、 n 、 p 、 q 、 t 、及び、 r は、各々独立に、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、又は、 10 であり、 D 基は、

【化 4】



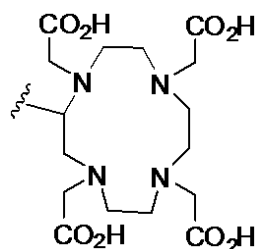
から選択される。

【0016】

式(I)中の任意のアルキル、アルキレン、アリール、アリーレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキル、又は、ヘテロシクロアルキレンは、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(C_1-C_{10})$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_{10})$ アミノアルキル、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-COOH、 $-(C_1-C_{10})$ ヒドロキシアルキル、-OH、ハロゲン、 $-NH_2$ 、-COOH、 $-C(O)-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-C(O)-、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-C(O)-X、 $-NH-(C_1-C_{10})$ アルキル、及び、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-NR^dR^e-、及び、 $-NR^dR^e$ からなる群から選択される1個、2個又は3個の置換基で任意に置換される。これらの定義によると、特定の式(I)の化合物において、Xはフェニレンであり、rは1であり、Dは、

10

【化5】



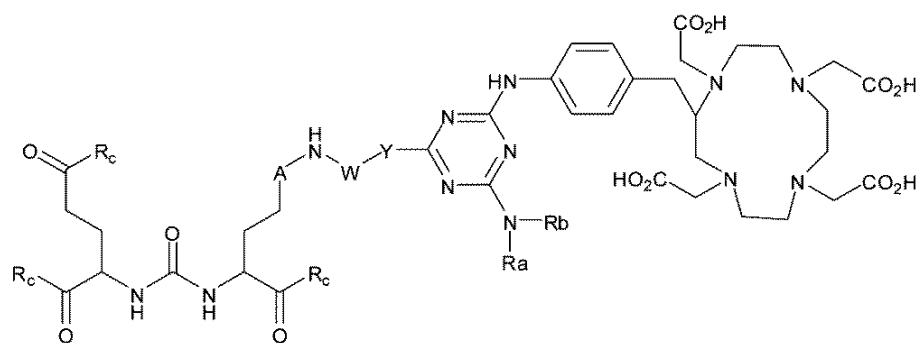
である。

20

【0017】

本発明は、また、制御されない細胞増殖に関連する種々の病状を処置するための治療薬として、式(II)に、その立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び薬学的に許容される塩、若しくは、エステルに、またそれらの薬学的に許容される製剤に、一致する化合物を提供する。

【化6】



30

(II)

【0018】

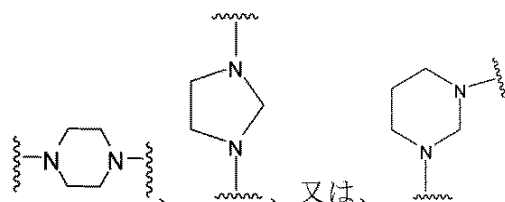
式(II)中、Aは、 $(CHR^1)_m$ 又はC(O)であり、置換基Wは、 $-C(O)-(CH_2)_p-$ 、 $-C(O)-[-CH_2-CH_2-O]_n-$ 、 $-[CH_2-CH_2-O]_n-(CH_2)_2-$ 、 $-C(O)-[CH(R^3)_t]_q-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S(O)_2-(CH_2)_n-$ 、及び、 $-(CH_2)_m-NR^a-(CH_2)_n-$ からなる群から選択される。

40

【0019】

式(II)中のY基は、 $-NH-$ 、 $-NR^2-$ 、

【化 7】



から選択され、変数 R^1 及び R^2 は、各々独立に、 H 、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-C(O)-(C_1-C_{10})$ アルキル、ベンジル、 $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、又は、 $-(C_3-C_{10})$ アリールから選択される。

10

【0020】

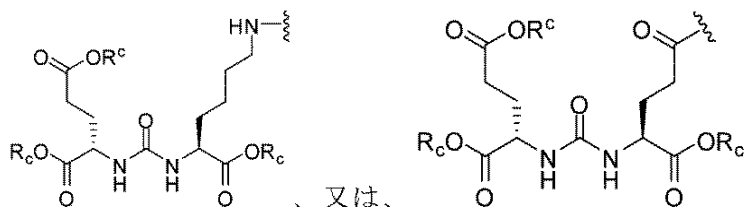
式 (I I) 中、 R^a 及び R^b は、各々独立に、 H 、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-[CH_2-CH_2-O]_n-(CH_2)_2-T$ 、 $-C(O)-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- $C(O)-$ 、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- $C(O)-Z$ 、ベンジル、 $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_{10})$ アリール- (C_1-C_{10}) アルキレン、 $-(C_3-C_{10})$ アリール、ハロ- (C_1-C_{10}) アルキル、ヒドロキシ- (C_1-C_{10}) アルキル、 $-NH-(C_1-C_{10})$ アルキル、及び、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- $NR^d R^e$ からなる群から選択される。また、 R^a 及び R^b は、これらが結合する窒素と一緒に、 N 、 S 、又は、 O から選択される 1 つ以上のヘテロ原子をさらに含むことができる、 (C_3-C_6) -ヘテロアリール若しくは (C_3-C_6) -ヘテロシクロアルキルを形成する。

20

【0021】

式 (I I) 中の Z は、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_{10})$ アルキル、

【化 8】



30

から選択され、置換基 R^c は、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-O$ ベンジル、 $-O(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、 $-O(C_3-C_{10})$ アリール、 $-O-(C_1-C_{10})$ アルキレン- (C_3-C_{10}) アリール、又は、 $-O-(C_1-C_{10})$ アルキレン- (C_3-C_{10}) シクロアルキルから選択される。

【0022】

式 (I I) の化合物において、 R^3 は、 H 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_p-COOH$ 、又は、 $-(CH_2)_p-NH_2$ から選択され、 T は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、又は、 $-NR^d R^e$ から選択され、 R^d 及び R^e の各々は、独立に、 H 、結合、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、又は、 $-(C_3-C_{10})$ ヘテロアリール- (C_1-C_{10}) アルキレンから選択される。

40

【0023】

式 (I I) 中の任意のアルキル、アルキレン、アリール、アリーレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキル、又は、ヘテロシクロアルキレンは、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(C_1-C_{10})$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_{10})$ アミノアルキル、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- $COOH$ 、 $-(C_1-C_{10})$ ヒドロキシアルキル、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- $C(O)-$ 、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- $C(O)-X$ 、 $-NH-(C_1-C_{10})$ アルキル、及び、 $-(C_1-C_1$

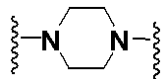
50

$_0$) アルキレン- NR^dR^e -、及び、 $-\text{NR}^d\text{R}^e$ からなる群から選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基で任意に置換されることができ、そして下付きの添字、 m 、 n 、 p 、 q 、 t 、及び、 x は、各々独立に、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は、10 である。

【0024】

特定の式 (I I) の化合物において、 A は $(\text{CH}_2)_m$ であり、 W は $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_p-$ であり、 Y は、 $-\text{NH}-$ 又は

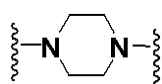
【化 9】



10

である。一実施形態では、 A は $(\text{CH}_2)_2$ であり、 W は、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_7-$ 又は、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{10}-$ であり、 Y は

【化 10】



であり、 R^a 及び R^b は、各々独立に、水素又はメチルであり、置換基 R^c は $-\text{OH}$ である。

【0025】

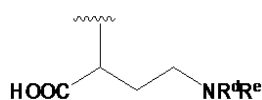
20

一実施形態では、 R^a 及び R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、イソチアゾリジン、イソオキサゾリジン、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、オキサゾリジン、又は、4-(ピペリジン-4-イル)ブタン酸から選択される基である、 (C_3-C_6) -ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0026】

特定の他の式 (I I) の化合物において、 R^a は $-\text{H}$ であり、 R^b は、

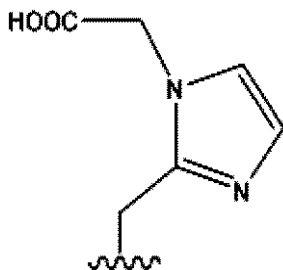
【化 11】



30

であり、 R^d 及び R^e 基は、各々独立に、

【化 12】



40

のような $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ -ヘテロアリール- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -アルキレンである。

【0027】

また、放射性核種と、式 (I) 若しくは式 (I I) に従った化合物とを含む金属錯体が、本技術に包含される。使用される放射性核種は、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{153}Gd 、 ^{155}Gd 、 ^{157}Gd 、 ^{59}Fe 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{55}Co 、 ^{67}Cu 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{192}Ir 、 ^{223}Ra 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{105}Rh 、 ^{212}Pb 、 ^{213}Pb 、 ^{149}Tb 、 ^{227}Th 、 ^{153}Sm 、 ^{89}Sr 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{169}Yb 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、及び、

50

¹⁷⁷Lu からなる群から選択される。

【0028】

本発明は、また、式（I）若しくは式（II）の化合物の薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、又は、プロドラッグ、並びに、式（I）若しくは式（II）の化合物の放射性核種錯体を提供する。

【0029】

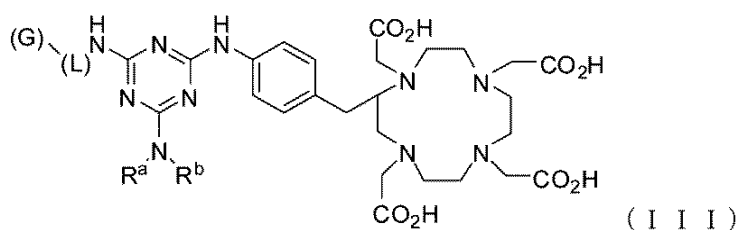
式（I）若しくは式（II）の化合物の放射性核種錯体、及びそれらの製剤は、X線画像を取得するため、又は、前立腺癌、乳癌、結腸癌、脳癌、肺癌、肝臓癌、子宮体癌、骨癌、卵巣癌、又は、腎臓癌を含むが、それらに限定されない、多様な疾患及び病状を処置するために有用である。

10

【0030】

一形態では、本発明は、（a）前立腺特異的膜抗原（PSMA）を発現する1つ以上の組織を、放射性核種と、式（III）に従った化合物、又は、その薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む金属錯体に接触させる工程と、（b）1つ以上の組織のX線画像を記録する工程とによって、PSMAを発現する1つ以上の組織のX線画像を得る方法を提供する。

【化13】

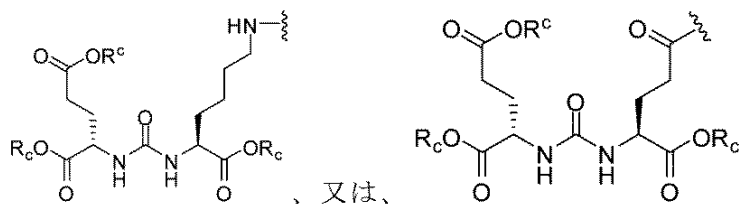


20

【0031】

この方法によれば、式（III）中の変数Gは

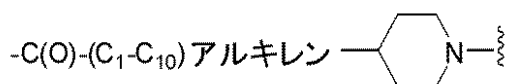
【化14】



30

であり、Lは、 $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン、 $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン- $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン- $\text{C}(\text{O})-$ 又は

【化15】



40

から選択され、 R^a 及び R^b は、各々独立に、 H 、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-\text{[CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_n-(\text{CH}_2)_2-\text{T}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン- $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン- $\text{C}(\text{O})-\text{Z}$ 、ベンジル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ アリール、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ アリール、ハロ- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、ヒドロキシ- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、及び、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン- NR^dR^e からなる群から選択される。

【0032】

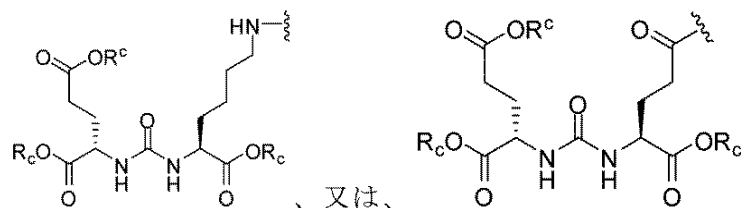
特定の式（III）の化合物において、 R^a 及び R^b は、これらが結合する窒素と一緒に

50

に、N、S、又は、Oから選択される1つ以上のヘテロ原子をさらに含むことができる、
(C₃ - C₆) - ヘテロアリアル若しくは (C₃ - C₆) - ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0033】

式 (I I I) 中の置換基 Z は、-OH、-O (C₁ - C₁₀) アルキル、
【化16】



10

から選択され、置換基 R^d 及び R^e は、各々独立に、H、結合、-OH、- (C₁ - C₁₀) アルキル、又は、- (C₃ - C₁₀) ヘテロアリアル - (C₁ - C₁₀) アルキレンから選択され、下付きの添字 n は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は、10から選択される整数である。

【0034】

一形態によれば、上述したように、本発明は、例えば前立腺癌のような癌と診断された被験者を処置するための治療薬として、式 (I) 若しくは式 (I I) の化合物の放射性核種錯体を提供する。本発明の方法による処置は、トリアジニレンリンカーを含み、非 P S M A 発現組織よりも、P S M A 発現腫瘍組織内で長い期間保持されることができる前立腺特異的膜抗原 (P S M A) 結合錯体の治療有効量を被験者に投与することによって達成される。

20

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】 L N C a p 異種移植マウスにおける、本発明による (2 S) - 2 - (3 - (1 - カルボキシ - 5 - (11 - (4 - (4 - ((2 - (2 - (2 - カルボキシエトキシ) エトキシ) エチル) アミノ) - 6 - ((4 - ((1, 4, 7, 10 - テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 2 - イル) メチル) フェニル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ウンデカンアミド) ペンチル) ウレイド) ペンタン二酸の ¹⁷⁷ Lu - 錯体の組織生体内分布を示す。

30

【図2】 L N C a p 異種移植マウスにおける、本発明による (2 S) - 2 - (3 - ((1 S) - 1 - カルボキシ - 5 - (11 - (4 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) - 6 - ((4 - ((1, 4, 7, 10 - テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 2 - イル) メチル) フェニル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ウンデカンアミド) ペンチル) ウレイド) ペンタン二酸の ¹⁷⁷ Lu - 錯体の組織生体内分布を示す。

【図3】 L N C a p 異種移植マウスにおける、対照群として使用された、(21 S、25 S) - 8, 15, 23 - トリオキソ - 1 - (4 - ((1, 4, 7, 10 - テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 2 - イル) メチル) フェニルアミノ) - 1 - チオキソ - 2, 7, 16, 22, 24 - ペンタアザヘプタコサン - 21, 25, 27 - トリカルボン酸の ¹⁷⁷ Lu - 錯体の組織生体内分布を示す。

40

【図4】 L N C a p 異種移植マウスにおける、本発明による (2 S) - 2 - (3 - ((1 S) - 1 - カルボキシ - 5 - (11 - (4 - (4 - (ジメチルアミノ) - 6 - ((4 - ((1, 4, 7, 10 - テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 2 - イル) メチル) フェニル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ウンデカンアミド) ペンチル) ウレイド) ペンタン二酸の ¹⁷⁷ Lu - 錯体の組織生体内分布を示す。

【図5】 (2 S) - 2 - (3 - ((1 S) - 1 - カルボキシ - 5 - (11 - (4 - (4 -

50

(ジメチルアミノ) - 6 - ((4 - ((1, 4, 7, 10 - テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロデカン - 2 - イル) メチル) フェニル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ウンデカンアミド) ペンチル) ウレイド) ペンタン二酸の¹⁷⁷Lu - 錯体による生体内の LNCaP 腫瘍増殖の阻害を示す。

【図 6】前立腺癌を有する被験者に、(2S) - 2 - (3 - ((1S) - 1 - カルボキシ - 5 - (11 - (4 - (4 - (ジメチルアミノ) - 6 - ((4 - ((1, 4, 7, 10 - テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロデカン - 2 - イル) メチル) フェニル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ウンデカンアミド) ペンチル) ウレイド) ペンタン二酸の⁶⁸Ga 錯体を投与することにより得られる X 線画像を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0036】

2 種類の放射性医薬品があり、これは、(i) 血流又はかん流によって厳密に定められた生体内分布を持つものであって、糸球体ろ過、食作用、肝細胞クリアランス及び骨吸収などの大容量系を対象とするもの、及び (ii) 特異的な酵素又は受容体の結合相互作用によって定められた分布を持つ、低容量部位のものである。式 (I) 若しくは式 (II) に従った放射性医薬品は、2 つ目の種類に属しており、またトリアジン部位を有するリンカーを用いて、放射性核種配位錯体を PSMATAN パク質に対して選択的な生物学的活性分子と接合することによって合成される。

20

【0037】

用語「リンカー」、「スペーサー」、「リンカー基」、又は、「スペーサー基」は、本明細書において互換的に使用され、また、他の 2 つの特定基間の距離を結ぶ基又は間に「間隔が空いている」基を意味する。リンカー、又は、スペーサーは、結合、有機基、又は無機の基若しくは原子であってもよい。

【0038】

いくつかの実施形態では、リンカー、又は、スペーサーは、任意に置換された (C₁ - C₁₅) アルキレン、(C₂ - C₁₅) アルケニレン、(C₂ - C₁₅) アルキニレン基、-C(O) - (C₁ - C₁₅) アルキレン-、-C(O) - (C₃ - C₁₅) アリーレン - (C₁ - C₁₅) アルキレン-、-W-Y- (C₃ - C₁₅) ヘテロアリーレン-NH-X-(CH₂)_r-、又は、-C(O) - (C₁ - C₁₅) アルキレン-Y- (C₃ - C₁₅) ヘテロアリーレン-NH-X-であり、変数「W」、「X」、及び、「Y」は、更に後述されている。例示的な置換基としては、限定されないが、カルボキシル基、カルボキシレート、ヒドロキシル基、及びアミノ (NR^aR^b) 基が挙げられる。特定の実施形態において、上述のリンカー中の (C₁ - C₁₅) アルキレン基は、(C₁ - C₁₅) ポリオール、例えば、ポリエチレングリコール (PEG) 部位で置換されることができ、例示的なリンカー、又は、スペーサー基は、限定されないが、本明細書及び実施例全体に例示されている。

30

【0039】

ここで便宜上、本明細書中及び添付の特許請求の範囲中で使用される特定の用語を定義する。

40

【0040】

本明細書で使用された「約」は、当業者によって理解されているが、使用される文脈に応じてある程度異なる。使用された用語が当業者に不明瞭であると、使用された文脈を考慮し、「約」は、特定条件の ±10% までを意味する。

【0041】

本明細書で例示的に説明される実施態様は、本明細書に具体的に開示されていない、任意の要素や際限なしに適切に実行される可能性がある。従って、例えば、用語「含む」、「包含する」、「含有する」などは、広義に解釈されるべきであって、限定されるものではない。さらに、本明細書で用いられる用語及び表現は、説明するために使用されたもの

50

【 0 0 4 2 】

10

20

30

40

50

$^{53}_{15}\text{Gd}$ 、 $^{155}_{67}\text{Gd}$ 、 $^{157}_{67}\text{Gd}$ 、 $^{59}_{26}\text{Fe}$ 、 $^{225}_{88}\text{Ac}$ 、 $^{212}_{83}\text{Bi}$ 、 $^{213}_{83}\text{Bi}$ 、 $^{55}_{27}\text{Co}$ 、 $^{67}_{29}\text{Cu}$ 、 $^{165}_{66}\text{Dy}$ 、 $^{166}_{66}\text{Ho}$ 、 $^{192}_{78}\text{Ir}$ 、 $^{223}_{88}\text{Ra}$ 、 $^{186}_{78}\text{Re}$ 、 $^{188}_{78}\text{Re}$ 、 $^{105}_{45}\text{Rh}$ 、 $^{212}_{82}\text{Pb}$ 、 $^{213}_{82}\text{Pb}$ 、 $^{149}_{65}\text{Tb}$ 、 $^{227}_{90}\text{Th}$ 、 $^{153}_{62}\text{Sm}$ 、 $^{89}_{38}\text{Sr}$ 、 $^{117}_{50}\text{mSn}$ 、 $^{169}_{70}\text{Yb}$ 、 $^{90}_{40}\text{Y}$ 、 $^{86}_{40}\text{Y}$ 、 $^{89}_{40}\text{Zr}$ 、及び、 $^{177}_{70}\text{Lu}$ を挙げることができるが、これらに限定されない。しかし、前記用語は、これらの4種の放射性核種に限定されない。

【0048】

Fmocは、化学基であるフルオレニルメチルオキシカルボニルの略語である。

【0049】

本明細書で使用された語句「有効量」又は「治療有効量」は、任意の医学的処置に応用できる正当な利益／リスク比で、動物の少なくとも1種の細胞亜集団においていくつかの所望の治療効果を発揮するのに有効な本発明の化合物若しくは他の活性成分を含む化合物、材料、又は組成物の量を意味する。本発明の化合物に関する治療有効量は、病気の処置、又は、予防において治療上の利益を提供する、治療薬単独の、又は別の治療薬と組み合わせた治療薬の量を意味する。本発明の化合物に関連して使用された前記用語は、治療全般を改善させる量、病気の症状若しくは原因を軽減又は回避する量、又は、別の治療薬の治療効果を高める量、又は別の治療薬との相乗効果を増強させる量を包含し得る。

【0050】

本明細書で使用された、用語「処置すること」又は「処置」は、診断、予防、治療及び治癒を包含するものとする。この治療を受ける患者は、必要としている任意の動物であって、霊長類、特に、ヒト、及び、ウマ、ウシ、ブタ及びヒツジなどの他の哺乳動物、並びに、一般に家禽及びペットが挙げられる。

【0051】

語句「薬学的に許容される」は、本明細書では、堅実な医学的判断の範疇において過剰な毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題点若しくは合併症を伴わずにヒト及び動物の組織と接触させて使用するために適している、正当な利益／リスク比に見合った化合物、材料、組成物、及び／又は、剤形を意味するために使用される。

【0052】

本明細書で使用された語句「薬学的に許容されるキャリア」は、対象化合物を、体の1つの器官又は一部分から体の別の器官又は一部分に、運搬又は搬送することに関与する、薬学的に許容される材料、組成物、又は、ビークル、例えば、液体又は固体充填剤、希釈剤、賦形剤、又は、溶媒封入材料を意味する。各キャリアは、製剤の他の成分と適合しかつ患者に有害ではないという意味で「許容される」べきである。薬学的に許容されるキャリアとして機能し得る材料のいくつかの例としては、(1)糖類、例えばラクトース、グルコース及びスクロース、(2)でんぷん類、例えばコーンスターチ及びジャガイモでんぷん、(3)セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース、(4)粉末トラガカント、(5)モルト、(6)ゼラチン、(7)タルク、(8)賦形剤類、例えばココアバター及び座薬ワックス、(9)油類、例えばピーナツ油、綿実油、ベニバナ油、ごま油、オリーブ油、コーン油及び大豆油、(10)グリコール類、例えばプロピレングリコール、(11)ポリオール類、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール、(12)エステル類、例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル、(13)寒天、(14)緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム、(15)アルギン酸、(16)発熱性物質を除去した水、(17)等張食塩水、(18)リンガー溶液、(19)エチルアルコール、(20)pH緩衝液、(21)ポリエステル、ポリカーボネート及び／又はポリ無水物、並びに(22)薬学的製剤に用いられる他の非毒性相溶性物質が挙げられる。

【0053】

「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の薬学的に許容される有機若しくは無機の酸又は塩基塩である。代表的な薬学的に許容される塩としては、例えば、アルカリ金属

10

20

30

40

50

塩、アルカリ土類塩、アンモニウム塩、水溶性塩、水不溶性塩、例えば、酢酸塩、アムソ
ン酸塩（4, 4-ジアミノスチルベン-2, 2-ジスルホン酸塩）、ベンゼンスルホン酸
塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酸性酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、酪酸塩、カル
シウム、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、クラブラリ
エート（clavulariate）、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレ
ート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリ
コリルアルサニレート、ヘキサフルオロリン酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミ
ン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオネート、乳酸
塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシ
ル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムカート、ナプシレート、硝酸塩、N-
メチルグルカミンアンモニウム塩、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、オレイン酸塩、
シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩（1, 1-メテン-ビス-2-ヒドロキシ-3-
ナフトエ酸塩、アインボネート）、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ピクリン酸
塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩
、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、スラメー
ト（suramate）、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシレート、トリエ
チオジド（triethiodide）、及び吉草酸塩が挙げられる。薬学的に許容され
る塩は、構造中に荷電原子を2個以上有することができる。この場合、薬学的に許容され
る塩は、複数の対イオンを有することができる。したがって、薬学的に許容される塩は、
1つ以上の荷電原子及び／又は1つ以上の対イオンを有することができる。

10

20

【0054】

本明細書で使用された語句「非経口投与」及び「非経口に投与される」は、経腸投与及
び局所以外に、通常、注射による投与形態を意味し、限定されないが、静脈内、筋肉内、
動脈内、髄腔内、関節包内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関
節内、被膜下、くも膜下、脊髄内及び胸骨内の注射及び注入が挙げられる。

【0055】

本明細書で使用された語句「全身投与」、「全身に投与される」、「末梢投与」及び「
末梢に投与される」は、患者の身体に入って代謝及び他の同様な過程を受けるように、中
枢神経系への直接投与とは違う方法で、化合物、薬剤、又は、他の材料を投与すること、
例えば、皮下投与を意味する。

30

【0056】

「患者」としては、動物、例えばヒト、ウシ、ウマ、ヒツジ、子羊、豚、鶏、七面鳥、
ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ又はモルモットが挙げられる。動物は、非
霊長類及び霊長類（例えば、サル及びヒト）などの哺乳動物であり得る。一実施形態では
、患者は、ヒト、例えばヒト乳児、小児、青年、又は、成人である。

【0057】

用語「プロドラッグ」は、患者へ投与されたとき、代謝過程によって化学的に転換した
後、活性な薬剤となることが求められる化合物である、薬剤前駆体を意味する。式（I）
に従った化合物の例示的なプロドラッグは、エステル類、好ましくはアルキルエステル類
、又は、脂肪酸エステル類である。

40

【0058】

用語「ヘテロ原子」は、炭素若しくは水素以外の任意の元素の原子を意味する。例示的
なヘテロ原子としては、ホウ素、窒素、酸素、リン、硫黄及びセレンが挙げられる。

【0059】

一般に、「置換された」は、以下に定義されるような、アルキル基、アルキレン基、ア
ルケニル基、アルケニレン基、アルキン基、アルキニレン基、アリール基、アリーレン基
、シクロアルキル基、又は、シクロアルキレン基であって、その中に含まれる水素原子と
の1つ以上の結合が非水素原子若しくは、非炭素原子との結合で置換されたものを意味す
る。置換基としてはまた、炭素原子若しくは水素原子との1つ以上の結合がヘテロ原子と
の2重結合、又は、3重結合を含む1つ以上の結合で置換された基が挙げられる。したが

50

って、置換基は、特に指定しない限り、1個以上の置換基で置換される。いくつかの実施形態では、置換基は、1個、2個、3個、4個、5個、又は、6個の置換基で置換される。置換基の例としては、ハロゲン類（すなわち、F、Cl、Br及びI）、ヒドロキシル類、アルコキシ基、アルケンオキシ基、アルキンオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ヘテロシクリルオキシ基、及び、ヘテロシクリルアルコキシ基、カルボニル類（オキソ）、カルボキシル類、エステル類、ウレタン類、オキシム類、ヒドロキシルアミン類、アルコキシアミン類、アラルコキシアミン類、チオール類、スルフィド類、スルホキシド類、スルホン類、スルホニル類、スルホンアミド類、アミン類、N-オキシド類、ヒドラジン類、ヒドラジド類、ヒドラゾン類、アジド類、アミド類、ウレア類、アミジン類、グアニジン類、エナミン類、イミド類、イソシアネート類、イソチオシアネート類、シアネート類、チオシアネート類、イミン類、ニトロ基、ニトリル類（すなわち、CN）、ハロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキルなどが挙げられる。

10

【0060】

アルキル基は、炭素原子数が1～12、典型的には炭素原子数が1～10の直鎖及び分枝鎖アルキル基を包含し、いくつかの実施形態では、炭素原子数が1～8、1～6又は1～4の直鎖及び分枝鎖アルキル基を包含する。直鎖アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、及びn-オクチル基などの基が挙げられる。分岐アルキル基の例としては、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、及び2,2-ジメチルプロピル基が挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、置換されていても、非置換であってもよい。炭素原子数が特に指定されない限り、「低級アルキル」とは、上記で定義されたように、その主鎖構造中に1～約10個の炭素原子、或いは1～約6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。同じく、「低級アルケニル」及び「低級アルキニル」は同様の鎖長を有する。

20

【0061】

用語「アルキレン」及び「置換アルキレン」は、各々、2価のアルキル及び2価の置換アルキルを意味する。アルキレンの例としては、限定されないが、エチレン（-CH₂-CH₂-）が挙げられる。「任意に置換されたアルキレン」は、アルキレン、又は、置換アルキレンを意味する。

30

【0062】

用語「アルキルカルボニル」又は「アルキレンカルボニル」は、-(C₁-C₈)アルキル-C(O)-基又は-C(O)-(C₁-C₈)アルキル-基を示し、前記式中、C₁-C₈アルキル基におけるメチレンの少なくとも1つが、C(O)基で置換されている。代表的な例としては、アセチル基、プロピオニル基、及びCH₃(CH₂)₂C(O)-基、又は、-CH₂(CH₂)₂C(O)-が挙げられるが、これらに限定されない。

【0063】

用語「環式アルキル」又は「シクロアルキル」は、炭素原子数が3～14の飽和又は部分飽和非芳香族環式アルキル基であって、環ヘテロ原子を有さずしかも単環又は融合環系及び架橋環系を包含する多環を有するものを意味する。シクロアルキル基は、置換されていてもよく、又は非置換であってもよい。シクロアルキル基又は環式アルキル基は、環中の炭素原子数が3～14の単環式、二環式又は三環式アルキル基を包含し、或いはいくつかの実施態様では炭素原子数が3～12、3～10、3～8又は3～4、5、6若しくは7の単環式、二環式又は三環式アルキル基を包含する。代表的な単環式シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基及びシクロオクチル基が挙げられるが、これらに限定されない。二環式系又は三環式系としては、架橋シクロアルキル基と融合環の両者、例えばビスクロ[2.1.1]ヘキサン、アダマンチル、デカリニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0064】

50

「シクロアルキレン」は、炭素原子数が3～14の2価の飽和又は部分飽和非芳香族環式アルキル基であって、環ヘテロ原子を有さない。

【0065】

アルケニル基は、2個の炭素原子間に少なくとも1つの二重結合が存在すること以外には、上記で定義した直鎖及び分枝鎖のシクロアルキル基を含む。したがって、アルケニル基は、いくつかの実施形態では2～約12の炭素原子、他の実施形態では2～10の炭素原子、他の実施形態では2～8の炭素原子を有する。例としては、ビニル、アリル、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、及び、ヘキサジエニル、などが挙げられるが、これらに限定されない。アルケニル基は、置換されていても、非置換であってもよい。代表的な置換アルケニル基は、一置換であっても、二置換以上であってもよく、例えば前述のものなどの置換基で一置換、二置換又は三置換されていてよいが、これらに限定されない。

10

【0066】

用語「アルケニレン」は、2価のアルケンを意味する。アルケニレンの例としては、限定されないが、エテニレン($-\text{CH}=\text{CH}-$)及びそのあらゆる立体異性体及び立体配座異性体が挙げられる。「置換されたアルケニレン」は、2価置換アルケンを意味する。「任意に置換されたアルケニレン」は、アルケニレン、又は、置換アルケニレンを意味する。

【0067】

20

「アルキン」又は「アルキニル」は、前記炭素原子数と少なくとも1つの3重結合とを有する直鎖及び分枝鎖の不飽和炭化水素を意味する。 (C_2-C_8) アルキニル基の例としては、アセチレン、プロピン、1-ブチン、2-ブチン、1-ペンチン、2-ペンチン、1-ヘキシン、2-ヘキシン、3-ヘキシン、1-ヘプチン、2-ヘプチン、3-ヘプチン、1-オクチン、2-オクチン、3-オクチン、及び4-オクチンが挙げられるが、これらに限定されない。アルキニル基は、非置換であっても、本明細書において後述する1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。

【0068】

用語「アルキニレン」は、2価のアルキンを意味する。アルキニレンの例としては、限定されないが、エチニレン、プロピニレンが挙げられる。「置換アルキニレン」は、2価の置換アルキンを意味する。

30

【0069】

アリール基は、ヘテロ原子を含有しない環式芳香族炭化水素である。アリール基は、単環式系、二環式系及び多環式系を含む。従って、アリール基としては、フェニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニレニル基、インダセニル基、フルオレニル基、フェナントレニル基、トリフェニレニル基、ピレニル基、ナフタセニル基、クリセニル基、ビフェニル基、アントラセニル基、インデニル基、インダニル基、ペンタレニル基、及びナフチル基が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリール基は、当該基の環部分中に6～14個の炭素を含み、別の実施形態では、3～12又は3～10個の炭素原子を含む。アリール基は、置換アリール基及び非置換アリール基を含む。置換アリール基は、1置換であっても、2置換以上であってもよい。例えば、1置換アリール基としては、2-、3-、4-、5-、若しくは、6-置換のフェニル基又はナフチル基が挙げられるが、これらに限定されず、上記の挙げたものような置換基で置換されていてよい。

40

【0070】

「アリーレン」は、2価のアリールを示し、「置換アリーレン」は、置換された2価のアリールを意味する。「任意に置換されたアリーレン」は、アリーレン、又は、置換アリーレンを意味する。例示的なアリーレン基は、フェニレンである。

【0071】

「ヘテロシクロアルキル」は、炭素原子数が5～14個の、飽和又は不飽和非芳香族単

50

環式、二環式、三環式、又は、多環式環系であって、環中に1～3個の炭素原子が、O、S、又はNのヘテロ原子で置換されているものを意味する。ヘテロシクロアルキルは、任意に5～6個の環員のベンゾ、又は、ヘテロアリールと融合し、酸化されたS又はN、例えば、スルフィニル、スルホニル及び三級環窒素のN-オキシドを含む。ヘテロシクロアルキル環の結合点は、安定な環が保持されるように炭素又はヘテロ原子である。ヘテロシクロアルキル基の例としては、限定されないが、モルホリノ、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジヒドロベンゾフリル、及びジヒドロインドリルが挙げられる。

【0072】

「任意に置換されたヘテロシクロアルキル」は、安定な化合物を生成するために、任意の利用可能な原子において結合した1～3個の置換基、例えば、1個、2個、又は、3個の置換基で置換されたヘテロシクロアルキルであって、置換基は、本明細書で記載された置換基であるものを示す。

10

【0073】

用語「シクロアルキル」は、単環式系、二環式系、三環式系、又は、多環式系の、3～14員環であって、不飽和又は飽和芳香族であるものを意味する。シクロアルキル基は、任意の原子を介して結合していてもよい。シクロアルキルは、上記で定義されたアリール、又は、ヘテロアリール環とシクロアルキルが融合された融合環も意図されている。シクロアルキルの代表例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、非置換であ

20

【0074】

用語「シクロアルキレン」は、2価のシクロアルキルを意味する。用語「任意に置換されたシクロアルキレン」は、安定な化合物を生成するために、任意の利用可能な原子において結合した1～3個の置換基、例えば、1個、2個、又は、3個の置換基で置換されたシクロアルキレンであって、置換基は、本明細書で記載された置換基であるものを意味する。

【0075】

用語「(C₃—C₁₄)アリール—(C₁—C₆)アルキレン」は、2価のアルキレンであって、C₁—C₆アルキレン基中の1つ以上の水素原子が、(C₃—C₁₄)アリール基で置換されているものを意味する。(C₃—C₁₄)アリール—(C₁—C₆)アルキレン基の例としては、限定されないが、1-フェニルブチレン、フェニル-2-ブチレン、1-フェニル-2-メチルプロピレン、フェニルメチレン、フェニルプロピレン、及びナフチルエチレンが挙げられる。

30

【0076】

用語「(C₁—C₁₀)アルキレン—(C₃—C₁₄)アリーレン」は、2価のアリーレンであって、C₃—C₁₄アリーレン中の1以上の水素原子が(C₁—C₁₀)アルキル基で置換され、前記アルキル基の水素原子の1つが別の基で置換されているものを意味する。「(C₁—C₁₀)アルキレン—(C₃—C₁₄)アリーレン基の例としては、限定されないが、ブチレン-4-フェニレン、プロピレン-2-フェニレン、及び1-[2-メチルプロピレン]フェニレンが挙げられる。

40

【0077】

用語「(C₃—C₁₄)アリーレン—(C₁—C₁₀)アルキレン」は、2価のアルキレンであって、C₁—C₁₀アルキレン中の1つ以上の水素原子が、2価の(C₃—C₁₄)アリーレン基で置換されたものを意味する。「(C₃—C₁₄)アリーレン—(C₁—C₁₀)アルキレン基の例としては、限定されないが、フェニレン-4-ブチレン、フェニレン-2-ブチレン、及びフェニレン-1-[2-メチルプロピレン]が挙げられる。

【0078】

50

アラルキル基は、上記で定義したように、アルキル基の水素結合又は炭素結合がアリー
ル基との結合で置換された上記で定義したようなアルキル基である。いくつかの実施形態
では、アラルキル基は、7～20個の炭素原子、7～14個の炭素原子、又は、7～10
個の炭素原子を含む。

【0079】

「ヘテロシクリル」、又は、ヘテロシクロアルキルとは、3つ以上の環員を有する非芳
香族環化合物であって、その1個以上の環炭素原子が例えばN、O、及びSであるがこれ
らに限定されないヘテロ原子で置換されたものを意味する。いくつかの実施形態では、ヘ
テロシクリル基は、3～20個の環員を含む反面、他の実施形態では、このようなヘテロ
シクリル基は、3～6, 3～10, 3～12、又は3～15個の環員を有する。ヘテロシ
クリル基は、例えば、イミダゾリル、イミダゾリニル及びイミダゾリジニル基などの不飽
和環系、部分飽和環系及び飽和環系を包含する。ヘテロシクリル基は、置換されていても
、非置換であってもよい。ヘテロシクリル基としては、アジリジニル基、アゼチジニル基
、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、チアゾリジニル基、テトラ
ヒドロチオフェニル基、テトラヒドロフラニル基、ジオキソリル基、フラニル基、チオフ
ェニル基、ピロリル基、ピロリニル基、イミダゾリル基、イミダゾリニル基、ピラゾリ
ル基、ピラゾリニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサ
ゾリル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、オキサ
ジアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、
テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサチアン基、ジオキシル基
、ジチアニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジ
ニル基、トリアジニル基、ジヒドロピリジル基、ジヒドロジチイニル (d i h y d r o d i
t h i n y l) 基、ジヒドロジチオニル基、ホモピペラジニル基、キヌクリジル基、イン
ドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、アザインドリル (ピロロピリジル) 基
、インダゾリル基、インドリジニル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、
ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサジアゾ
リル基、ベンゾオキサジニル基、ベンゾジチイニル (b e n z o d i t h i n y l) 基、
ベンゾオキサチイニル (b e n z o x a t h i n y l) 基、ベンゾチアジニル (b e n
z o t h i a z i n y l) 基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチア
ジアゾリル基、ベンゾ [1, 3] ジオキソリル基、ピラゾロピリジル基、イミダゾピリ
ジル (アザベンズイミダゾリル) 基、トリアゾロピリジル基、イソオキサゾロピリジル基、
プリニル基、キサンチニル基、アデニニル基、グアニニル基、キノリニル基、イソキノ
リニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタ
ラジニル基、ナフチリジニル基、プテリジニル基、チアナフタレニル基、ジヒドロベン
ゾチアジニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、ジヒドロインドリル基、ジヒドロベン
ゾジオキシニル基、テトラヒドロインドリル基、テトラヒドロインダゾリル基、テトラ
ヒドロベンズイミダゾリル基、テトラヒドロベンゾトリアゾリル基、テトラヒドロピ
ロロピリジル基、テトラヒドロピラゾロピリジル基、テトラヒドロイミダゾピリ
ジル基、テトラヒドロトリアゾロピリジル基、及びテトラヒドロキノリニル基が挙げ
られるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル基は、置換されていても、非置換
であってもよい。代表的な置換されたヘテロシクリル基は、一置換又は二置換以上
であってもよく、例えば、2-置換、3-置換、4-置換、5-置換、若しくは6-置換の
ピリジル又はモルホリニル基、又は上記列挙された置換基ものなどの置換基で二
置換されたピリジル又はモルホリニル基であってもよいが、これらに限定されない。

【0080】

ヘテロアリール基は、5個以上の環員を含む芳香族環化合物であり、その1つ以上の環
炭素原子が、例えばN、O、及びSであるがこれらに限定されないヘテロ原子で置換され
ている。ヘテロアリール基は、置換されていても、非置換であってもよい。ヘテロアリー
ル基としては、ピロリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサ
ゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニ

10

20

30

40

50

ル基、ピラジニル基、チオフェニル基、ベンゾチオフェニル基、フラニル基、ベンゾフラニル基、インドリル基、アザインドリル（ピロロピリジル）基、インダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル（アザベンズイミダゾリル）基、ピラゾロピリジル基、トリアゾロピリジル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、イミダゾピリジル基、イソオキサゾロピリジル基、チアナフタレニル基、プリニル基、キサンチニル基、アデニル基、グアニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、キノキサリニル基、及びキナゾリニル基等の基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0081】

用語「アルコキシ」は、前記炭素原子数を有するO-アルキル基を意味する。例えば、 (C_1-C_{10}) アルコキシ基としては、-O-メチル（メトキシ）、-O-エチル（エトキシ）、-O-プロピル（プロポキシ）、-O-イソプロピル（イソプロポキシ）、-O-ブチル（ブトキシ）、-O-sec-ブチル（sec-ブトキシ）、-O-tert-ブチル（tert-ブトキシ）、-O-ペンチル（ペントキシ）、-O-イソペンチル（イソペントキシ）、-O-ネオペンチル（ネオペントキシ）、-O-ヘキシル（ヘキシルオキシ）、-O-イソヘキシル（イソヘキシルオキシ）、及び-O-ネオヘキシル（ネオヘキシルオキシ）が挙げられる。シクロアルコキシ基の例としては、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。アルコキシ基は、置換されていても、非置換であってもよい。

【0082】

用語「炭素環」は、環原子が各々炭素である芳香族又は非芳香族環を意味する。

【0083】

用語「ニトロ」は、 $-NO_2$ を意味する。

【0084】

用語「ハロゲン」は、当該技術分野において認識されており、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は、 $-I$ を意味しており、用語「スルフヒドリル」は、当該技術分野において認識されており、 $-SH$ を意味しており、用語「ヒドロキシル」は、 $-OH$ を意味しており、用語「スルホニル」は当該技術分野において認識されており、 $-SO_2-$ を意味する。「ハロゲン化物」はハロゲンの対応するアニオンを表しており、「擬似ハロゲン化物」は、コッ

【0085】

用語「アミン又はアミノ」は、 $-NR^dR^e$ 基を意味しており、前記式中、 R^d 及び R^e が各々独立に、水素、 (C_1-C_8) アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、及び、ヘテロシクロアルキル基を意味する。 R^d 及び R^e が同一窒素原子と結合する場合、それらは、窒素原子と組み合わせて5員環、6員環、又は、7員環を形成することができる。例えば、 $-NR^dR^e$ は1-ピロリジニル、ピリジニル又は4-モルホリニル環を含むものである。

【0086】

用語「アミド」は、当技術分野においてアミノ置換カルボニルと認識され、一般式- $C(O)NR^dR^e$ 基で表すことができる部位を含むものであり、前記式中、 R^d 及び R^e は上記で定義された通りである。

【0087】

用語「ニトリル又はシアノ」は、互換的に使用でき、ヘテロアリール環、アリール環及びヘテロシクロアルキル環の炭素原子と結合する $-CN$ 基を意味することもある。

【0088】

用語「アミノアルキル」は、 (C_1-C_{10}) アルキル基を意味し、前記式中 (C_1-C_{10}) アルキル基中の1つ以上の水素原子は、 $-NR^dR^e$ 基で置換されており、 R^d 及び R^e は、同一又は異なっていてよく、例えば、 R^d 及び R^e は、各々独立に、水素、

($C_1 - C_8$) アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基、($C_1 - C_8$) ハロアルキル基、及び、($C_1 - C_{10}$) ヒドロキシアルキル基を意味する。アミノアルキル基の例としては、アミノメチル、アミノエチル、4-アミノブチル及び3-アミノブチリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0089】

用語「ハロアルコキシ」は、 $-O-(C_1 - C_8)$ アルキル基を意味し、前記式中、 $C_1 - C_8$ アルキル基中の1つ以上の水素原子は、同一又は異なっていてよい、ハロゲン原子で置換されている。ハロアルキル基の例としては、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、4-クロロブトキシ、3-ブロモプロピルオキシ、ペンタクロロエトキシ、及び1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブロモ-2-クロロエトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0090】

用語「ヒドロキシアルキル」は、前記炭素原子数のアルキル基であって、アルキル基の水素原子のうちの1つ以上が $-OH$ 基で置換されたものを意味する。ヒドロキシアルキル基の例としては、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、及び、その分枝形態が挙げられるが、これらに限定されない。

【0091】

「ヒドロシル」又は「ヒドロキシ」は、 $-OH$ 基を意味する。

20

【0092】

用語「カルボキシル」及び「カルボキシレート」は、以下の一般式で表すことができるような部位を含む：

【化17】



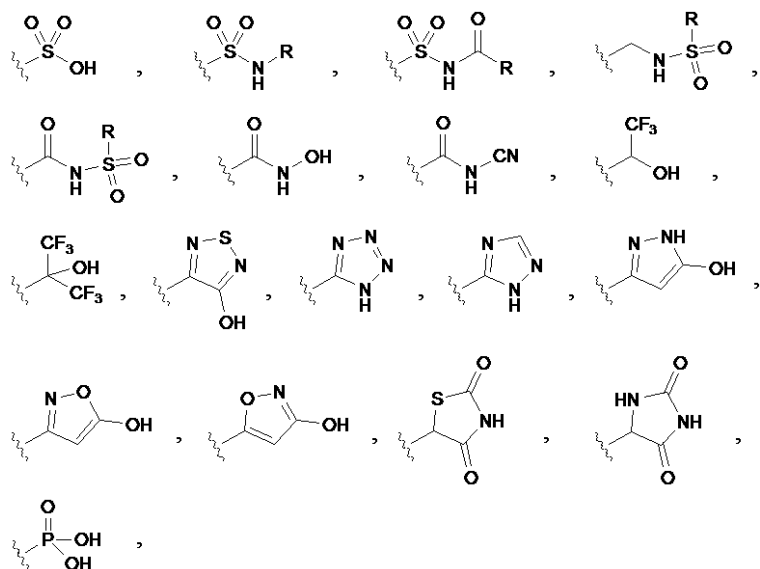
前記式中、Eは結合であるか、又は、O又はSを表し、 R^f 及び $R^{f'}$ は、個別にH、アルキル、アルケニル、アリール、又は、薬学的に許容される塩である。EがOであり、 R^f が、上記で定義された通りである場合、その部分は、本明細書で、カルボキシル基と呼ばれ、特に R^f が水素である場合、前記式は「カルボン酸」を表す。一般的に、明示された酸素が硫黄で置換された場合、前記式は「チオカルボニル」基を表す。

30

【0093】

置換基 $-CO_2H$ は、生物学的等価性置換成分、例えば

【化 18】



10

などで置き換えてもよく、前記式中、Rは、本明細書で定義されたR'及びR"と同じ定義を有する。例えば、医薬品化学の実践（アカデミック・プレス発行、1996年、ニューヨーク）の203ページ参照。

【0094】

20

用語「アルコキシル」又は「アルコキシ」は、上で定義した通り、酸素ラジカルが結合したアルキル基を意味する。代表的なアルコキシル基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。「エーテル」は、2つの炭化水素が酸素によって共有結合されたものである。「エーテル」は、所与の基中に2個以上のエーテル基又は結合が存在し得るポリエーテルも含む。「エーテル」は、環式エーテル、及びクラウンエーテルであって、環式基の中にエーテル結合があるものも含む。

【0095】

用語「(C₅-C₁₄)アリール-(C₁-C₁₀)アルキレン」は、2価のアルキレンであって、C₁-C₁₀のアルキレン基の1個以上の水素原子が、(C₃-C₁₄)アリール基で置換されたものを意味する。(C₃-C₁₄)アリール-(C₁-C₁₀)アルキレン基の例としては、限定されないが、1-フェニルブチレン、フェニル-2-ブチレン、1-フェニル2-メチルプロピレン、フェニルメチレン、フェニルプロピレン、及びナフチルエチレンが挙げられる。

30

【0096】

用語「(C₅-C₁₄)ヘテロアリール-(C₁-C₁₀)アルキレン」は、2価のアルキレンであって、前記式中、C₁-C₁₀アルキレン基中の1個以上の水素原子が、(C₃-C₁₄)ヘテロアリール基で置換されたものを意味する。(C₃-C₁₄)ヘテロアリール-(C₁-C₁₀)アルキレン基の例としては、限定されないが、1-ピリジルブチレン、キノリニル-2-ブチレン及び1-ピリジル-2-メチルプロピレンが挙げられる。

40

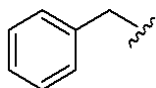
【0097】

用語「-(C₅-C₁₄)ヘテロアリーレン-(C₁-C₁₀)アルキレン」は、2価のアルキレンであって、C₁-C₁₀アルキレン基中の1以上の水素原子が、(C₃-C₁₄)ヘテロアリール基で置換されており、(C₃-C₁₄)ヘテロアリール基の水素中の1つ又はヘテロ原子中の一つが、別の基、例えば、(C₁-C₁₀)アルキル基と結合するものを意味する。

【0098】

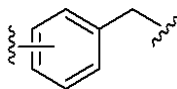
「ベンジル」は、

【化 19】



であり、用語「ベンジレン」は、以下の構造で表される 2 価のベンジル部位を表す。

【化 20】



【0099】

ハロゲンは、塩素、臭素、フッ素、又は、ヨウ素を意味する。

【0100】

例えば、アルキル、m、n、等の各表現の定義は、その表現が任意の構造中に二度以上出る場合に、同一の構造中の他の場所におけるその定義とは無関係であるものとする。

【0101】

用語「トリフリル、トシル、メシル、及びノナフリル」は、各々、トリフルオロメタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基、及びノナフルオロブタンスルホニル基を意味する。用語「トリフレート、トシレート、メシレート、及びノナフレート」は、各々、当技術分野において認識されており、トリフルオロメタンスルホン酸エステル官能基、p-トルエンスルホン酸エステル官能基、メタンスルホン酸エステル官能基、及びノナフルオロブタンスルホン酸エステル官能基、並びにその基を含む分子を意味する。略語 Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts、及び、Ms は、各々、メチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、ノナフルオロブタンスルホニル、p-トルエンスルホニル及びメタンスルホニルを表す。当業者である有機化学者が用いるより包括的な略語リストは、有機化学ジャーナルの各巻の第 1 号に掲載されており、このリストは、典型的には、略語の標準リストと題する表で提示されている。

【0102】

組成物中に含まれる特定の化合物は、具体的に幾何又は立体異性体で存在してもよい。さらに、化合物はまた、光学活性であってもよい。化合物はまた、シス及びトランス異性体、R-及びS-鏡像異性体、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、そのラセミ混合物、及びこれらの他の混合物を含んでもよい。さらなる不斉炭素原子がアルキル基のような置換基中に含まれていてもよい。例えば、化合物の特定の鏡像異性体が求められている場合、不斉合成によって調製されてもよく、又は、キラル補助基による誘導体化によって調製されてもよく、得られたジアステレオマー混合物を分離して、キラル補助基を開裂することで純粋な所望の鏡像異性体が提供される。あるいは、分子は、例えば、アミノなどの塩基性官能基を含有するか、又は、カルボキシルなどの酸性官能基を含有する場合、適切な光学活性を有する酸又は塩基からジアステレオマー塩を形成した後、当技術分野ではよく知られている分別結晶又はクロマトグラフィ法によってこのように形成されたジアステレオマー塩を分解し、その後純粋な鏡像異性体を回収する。

【0103】

本明細書で使用した語句「保護基」は、望ましくない化学変換から潜在的な反応性官能基を保護する一時的な置換基を意味する。このような保護基の例としては、各々、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、並びにアルデヒド及びケトンのアセタール及びケタールが挙げられる。保護基化学の分野についても検討されている (T. W. グリーン (Greene); P. G. M. ワッツ (Wuts)、「有機合成における保護基」、第 3 版、ワイリー、ニューヨーク、1999)。

【0104】

特に断らない限り、「立体異性体」は、化合物の 1 つの立体異性体であって、当該化合物の他の立体異性体を実質的に含まないものを意味する。したがって、1 つのキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、当該化合物の反対の鏡像異性体を実質的に含ま

10

20

30

40

50

ない。2つのキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、当該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。立体異性体的に純粋な典型的な化合物は、約80重量%を超える当該化合物の1個の立体異性体と約20重量%未満の当該化合物の他の立体異性体とを含み、例えば、約90重量%を超える当該化合物の1個の立体異性体と約10重量%未満の当該化合物の他の立体異性体とを含むか、又は約95重量%を超える当該化合物の1個の立体異性体と約5重量%未満の当該化合物の他の立体異性体とを含むか、又は約97重量%を超える当該化合物の1個の立体異性体と約3重量%未満の当該化合物の他の立体異性体とを含む。

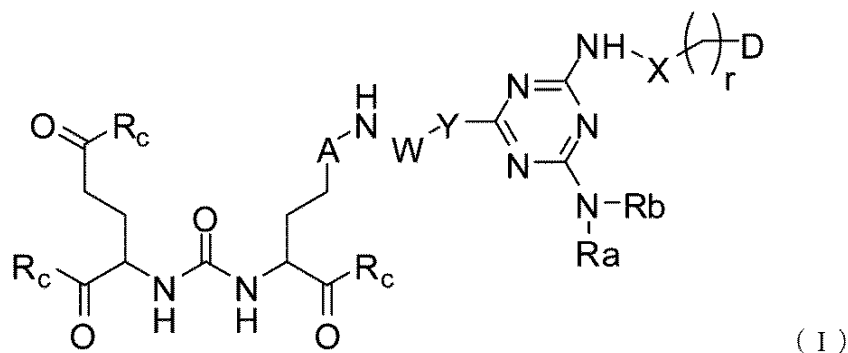
【0105】

示された構造と当該構造に付けられた名前とが矛盾する場合は、示された構造が支配する。さらに、構造又は構造の一部の立体化学が例えば太線又は破線で示されていない場合、当該構造又は当該構造の一部はその全ての立体異性体を包含するものと解釈されるものとする。

【0106】

前述したように、本発明は、式(I)に従った化合物に関する。

【化21】



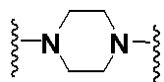
【0107】

式(I)の化合物において、変数Aは $(CHR^1)_m$ 、又は、 $C(O)$ であり、Wは、 $-C(O)-(CH_2)_p-$ 、 $-C(O)-[CH_2-CH_2-O]_n-$ 、 $-[CH_2-CH_2-O]_n-(CH_2)_2-$ 、 $-C(O)-[CH(R^3)_t]_q-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S(O)_2-(CH_2)_n-$ 、及び、 $-(CH_2)_m-NR_a-(CH_2)_n-$ からなる群から選択される。

【0108】

式(I)中の変数Yは、 $-NH-$ 、 $-NR^2-$ 、又は、

【化22】



から選択され、Xは、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- (C_3-C_{10}) アリーレン- $-(C_3-C_{10})$ アリーレン- $-(C_3-C_{10})$ アリーレン- $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-、フェニレン- $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- (C_3-C_{10}) シクロアルキレン-、 $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキレン-、又は、 $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキレン- $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-から選択される基である。特定の式(I)の化合物において、Xは、 $-(C_3-C_{10})$ アリーレン、例えば、フェニレン基である。

【0109】

式(I)中の置換基 R^1 及び R^2 は、各々独立に、H、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-C(O)-(C_1-C_{10})$ アルキル、ベンジル、 $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、又は、 $-(C_3-C_{10})$ アリールから選択されるが、基 R^a 及び R^b は、各々独立に、H、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-[CH_2-CH_2-O]_n-(CH_2)$

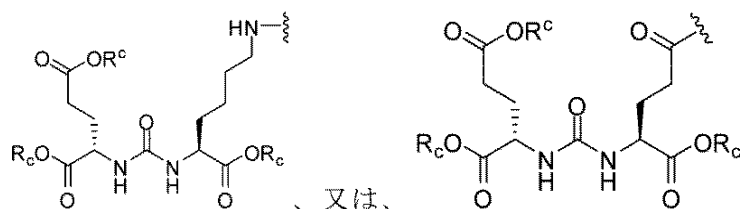
$_2-T$ 、 $-C(O)-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- $C(O)-$ 、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- $C(O)-Z$ 、ベンジル、 $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、 $-(C_3-C_{10})$ アリール- (C_1-C_{10}) アルキレン、 $-(C_3-C_{10})$ アリール、ハロ- (C_1-C_{10}) アルキル、ヒドロキシ- (C_1-C_{10}) アルキル、 $-NH-(C_1-C_{10})$ アルキル、及び、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- NR^dR^e からなる群から選択される。特定の式 (I) の化合物において、 R^a 及び R^b は、それらが結合する窒素と一緒に、N、S、又は、O から選択される 1 つ以上のヘテロ原子をさらに含むことができる、 (C_3-C_6) -ヘテロアリール若しくは (C_3-C_6) -ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0110】

10

式 (I) 中の Z は、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_{10})$ アルキル、

【化23】



から選択されることができ、置換基 R^c は、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-O$ ベンジル、 $-O(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、 $-O(C_3-C_{10})$ アリール、 $-O-(C_1-C_{10})$ アルキレン- (C_3-C_{10}) アリール、又は、 $-O-(C_1-C_{10})$ アルキレン- (C_3-C_{10}) シクロアルキルから選択され、 R^3 は、H、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_p-COOH$ 、又は、 $-(CH_2)_p-NH_2$ から選択される。

20

【0111】

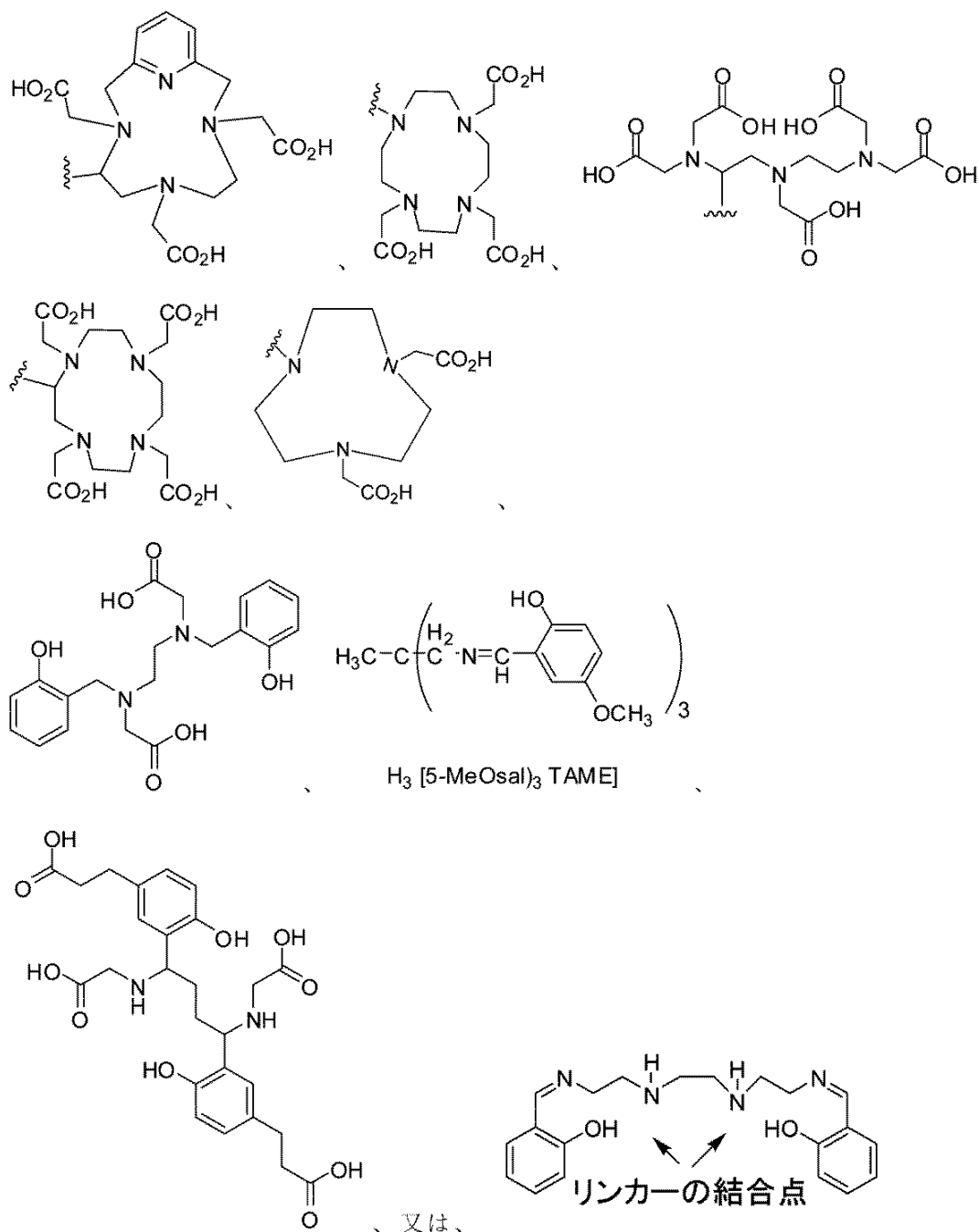
式 (I) 中の T は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、又は、 $-NR^dR^e$ から選択され、T が $-NR^dR^e$ である場合、置換基 R^d 及び R^e は、各々独立に、H、結合、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、又は、 $-(C_3-C_{10})$ ヘテロアリール- (C_1-C_{10}) アルキレンから選択される。

30

【0112】

下付きの添字 m、n、p、q、t、及び、r は、各々独立に、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 であり、キレート基 D は、

【化 2 4】



である。

【0113】

式(I)の化合物において、任意のアルキル、アルキレン、アリール、アリーレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキル、又は、ヘテロシクロアルキレンは、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(C_1-C_{10})$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_{10})$ アミノアルキル、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-COOH、 $-(C_1-C_{10})$ ヒドロキシアルキル、-OH、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-C(O)-、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-C(O)-X、 $-NH-(C_1-C_{10})$ アルキル、及び、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-NR^dR^e-、及び、 $-NR^dR^e$ からなる群から選択される1個、2個又は3個の置換基で任意に置換される。

【0114】

10

20

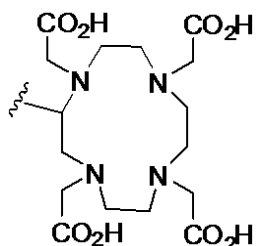
30

40

50

本発明の式 (I) の化合物の一形態では、Xはフェニレンであり、下付きの添字「r」は1であり、Dは、金属キレートDOTA、

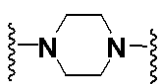
【化25】



10

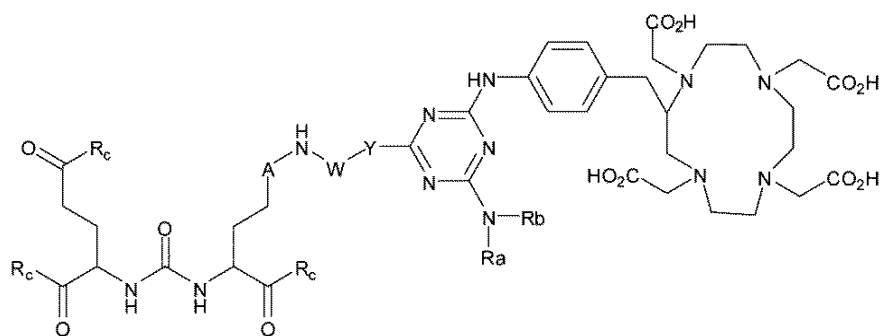
である。これらの定量によって式 (II) の化合物は下記のように記載される。特定の式 (II) の化合物において、Aは、 $(\text{CHR}^1)_m$ であり、Wは、 $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_7$ -基又は、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{10}-$ 基であり、Yは、

【化26】



である。

【化27】



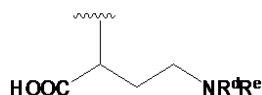
(II)

20

【0115】

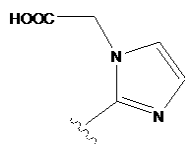
一実施形態では、Aは $(\text{CHR}^1)_m$ であり、 R^1 は水素であり、mは2である。特定の式 (II) の化合物において、 R^a 及び R^b は、これらが結合する窒素と一緒に、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、イソチアゾリジン、イソオキサゾリジン、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、又は、オキサゾリジンから選択される (C_3-C_6) -ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの式 (II) の化合物において、 R^a は-Hであり、 R^b は、

【化28】



であり、 R^d 及び R^e は、各々独立に、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ ヘテロアリール- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレンであり、例えば、 R^d 及び R^e は、各々独立に、

【化29】



である。

【0116】

上記の定義に適合する例示的な式 (II) の化合物を以下に示す。

30

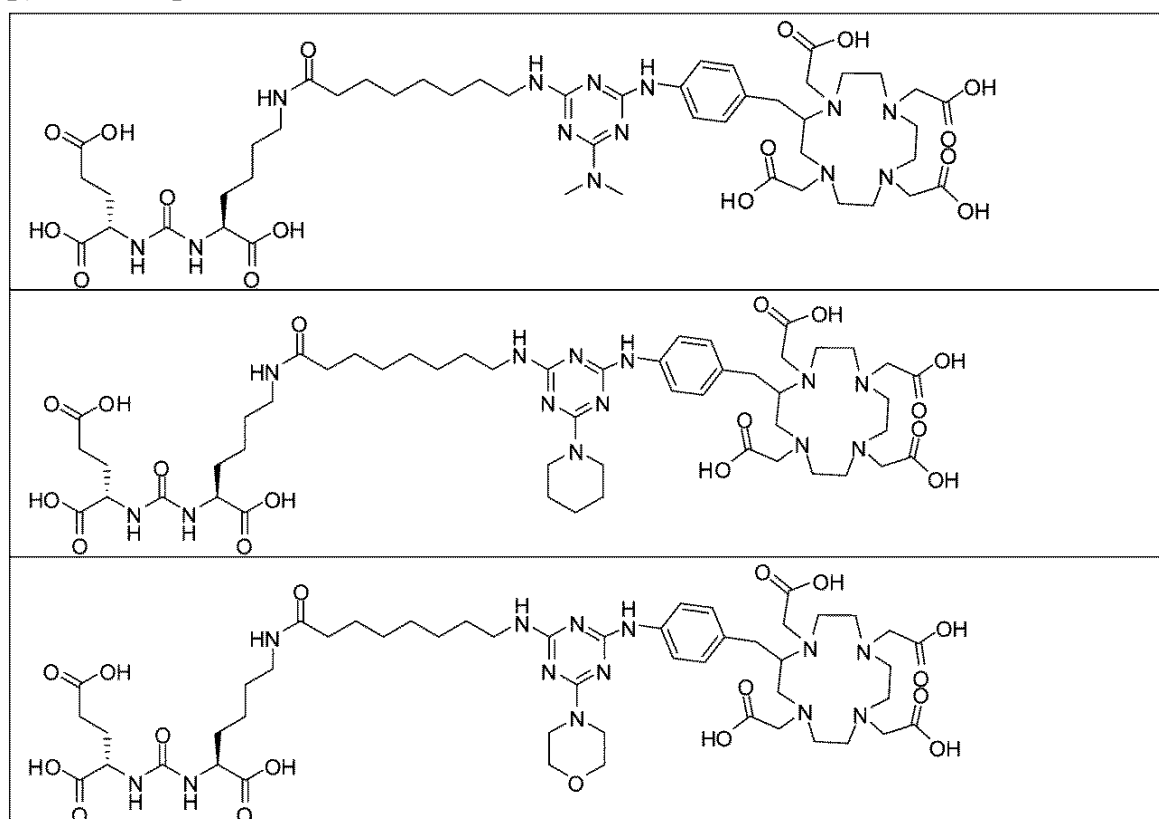
40

[illegible]

10

他の例示的な式 (I) 若しくは式 (II) の化合物としては、限定されず、以下の表 1 に記載した化合物が挙げられる。いくつかの例示的な化合物を立体化学的に表しているが、本発明は、このような化合物のすべての可能な立体異性体、例えばジアステレオマーを含むと理解されるべきである。

【化 3 1 - 1】

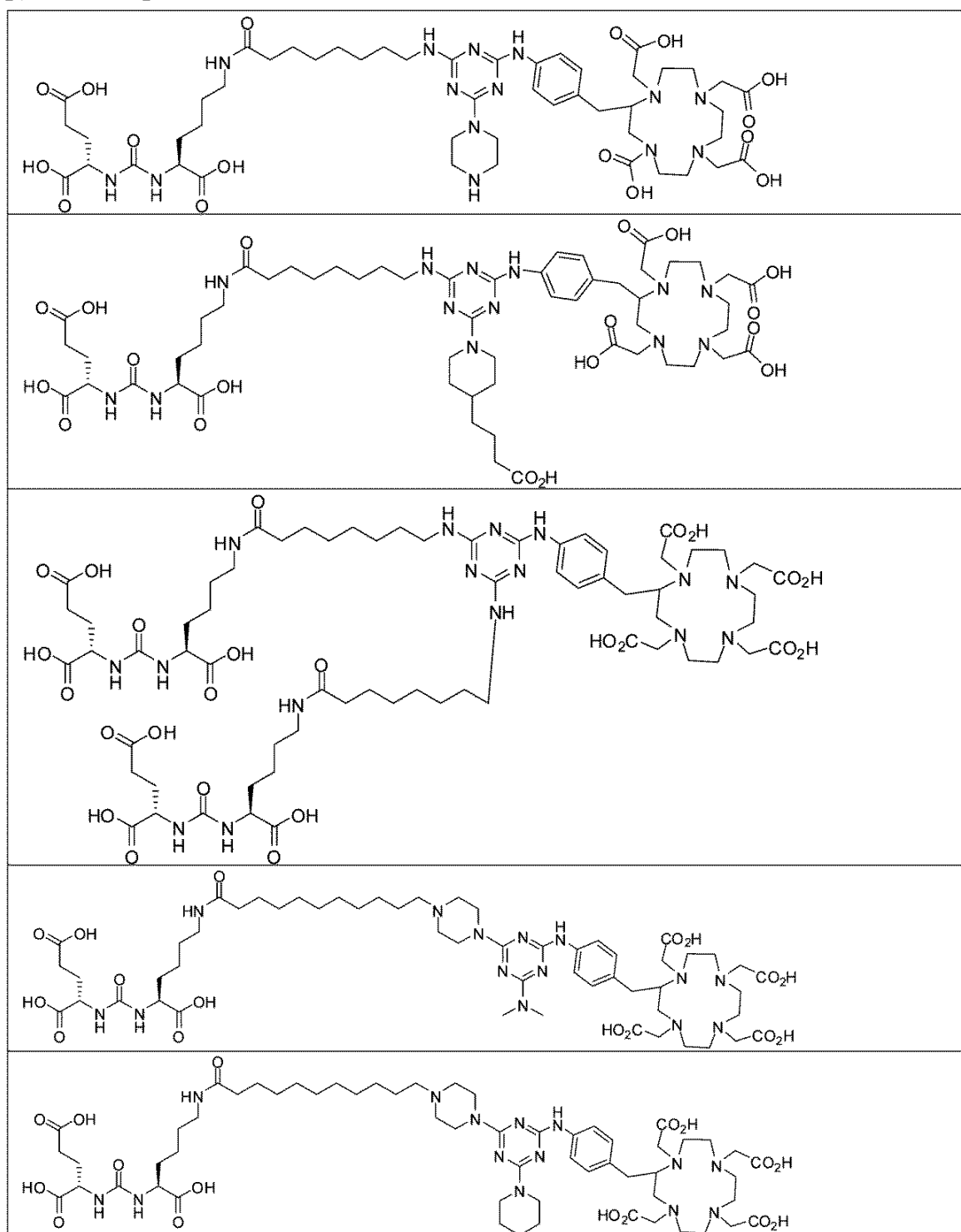


20

30

40

【化 3 1 - 2】



10

20

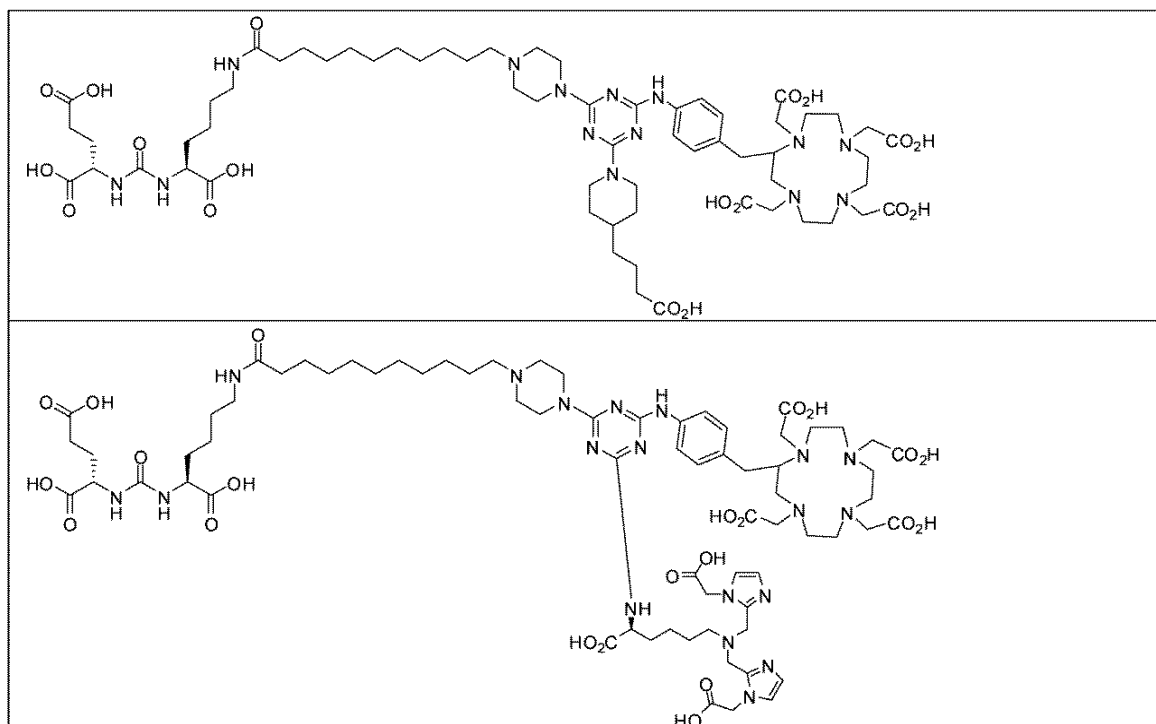
30

40

[illegible]

40

【化 3 1 - 4】



10

20

【0118】

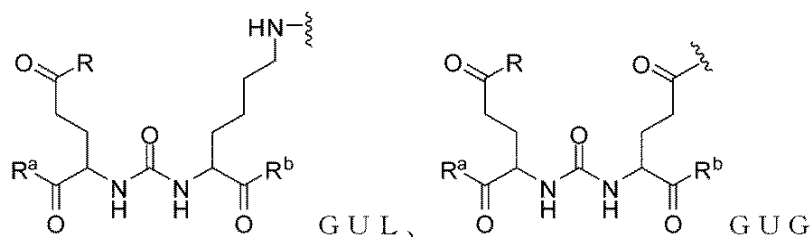
上で示された本発明の式（I）及び式（II）の化合物の、薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物はまた、本発明の範囲内である。いくつかの実施形態では、キレート基、例えば、DOTA基は、放射性核種と錯体を形成しない。DOTAが錯体を形成しないと、DOTA基のカルボン酸基は、遊離酸の形態、又は、塩の形態であることができる。また、遊離カルボン酸基をエステル化して、式（I）若しくは式（II）の化合物のプロドラッグ形態を得ることができる。好適なエステルプロドラッグとしては、飽和及び不飽和C₈～C₁₈脂肪酸を含む種々のアルキルエステルが挙げられる。

【0119】

本発明の化合物は、キレート剤基が、リンカーを介してGUL-部位、又は、GUG-部位と接合したグルタミン酸塩-尿素-リジン（GUL-）類似物、又は、グルタミン酸塩-尿素-グルタミン酸塩（GUG）類似物である。

30

【化 3 2】

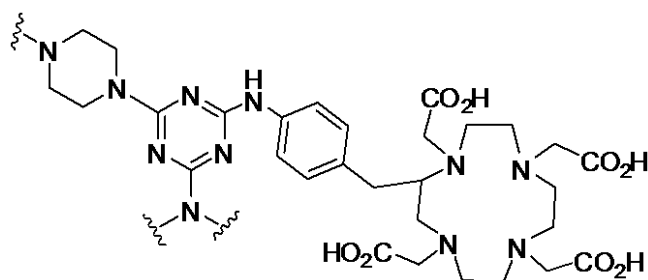


40

【0120】

更に後述するように、リンカー基の長さ及び化学的性質は、本発明の化合物と標的組織との結合親和力に影響を及ぼすと考えられる。したがって、リンカー中にピペラジーン-トリアジニル-p-アミノベンジル-DOTA部位を有する、式（I）若しくは式（II）の化合物の放射性核種錯体は、血液、心臓、肺、肝臓、脾臓、胃、大腸及び小腸、精巣、骨格筋、骨、脳、及び脂肪組織などの非腫瘍組織内よりも腫瘍組織内での濃度が高いことが観察された。

【化 3 3】



【0121】

10

これらの化合物は、また、急速に腎臓によって排除された。96時間観察すると、ピペラジン-トリアジニル-p-アミノベンジル-DOTA-含有化合物は、初めに腎臓内で高濃度に存在したが、長い期間では急速に腎臓によって排除された。例えば、投与後4時間で、式(I)若しくは式(II)の化合物は、腫瘍内よりも腎臓内での濃度が高い。しかしながら、腫瘍内での本発明の化合物の濃度は、時間によって変化しなかった。したがって、式(I)若しくは式(II)の化合物の、投与後4時間で腫瘍内の濃度は、投与後24時間及び96時間での腫瘍内の濃度と類似する。

【0122】

20

式(I)若しくは式(II)の化合物が放射線造影剤又は放射性医薬品として使用されるかどうかに応じて、異なる放射性核種が当該化合物と錯体を形成する。例示的な好適な放射性核種は、遷移金属のアクチニド系列、ランタニド系列及び放射性核種から選択されるもの、例えば、¹¹¹In、⁹⁰Y、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、¹⁵³Gd、¹⁵⁵Gd、¹⁵⁷Gd、⁵⁹Fe、²²⁵Ac、²¹²Bi、²¹³Bi、⁵⁵Co、⁶⁷Cu、¹⁶⁵Dy、¹⁶⁶Ho、¹⁹²Ir、²²³Ra、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、¹⁰⁵Rh、²¹²Pb、²¹³Pb、¹⁴⁹Tb、²²⁷Th、¹⁵³Sm、⁸⁹Sr、^{117m}Sn、¹⁶⁹Yb、⁹⁰Y、⁸⁶Y、⁸⁹Zr、及び、¹⁷⁷Luである。

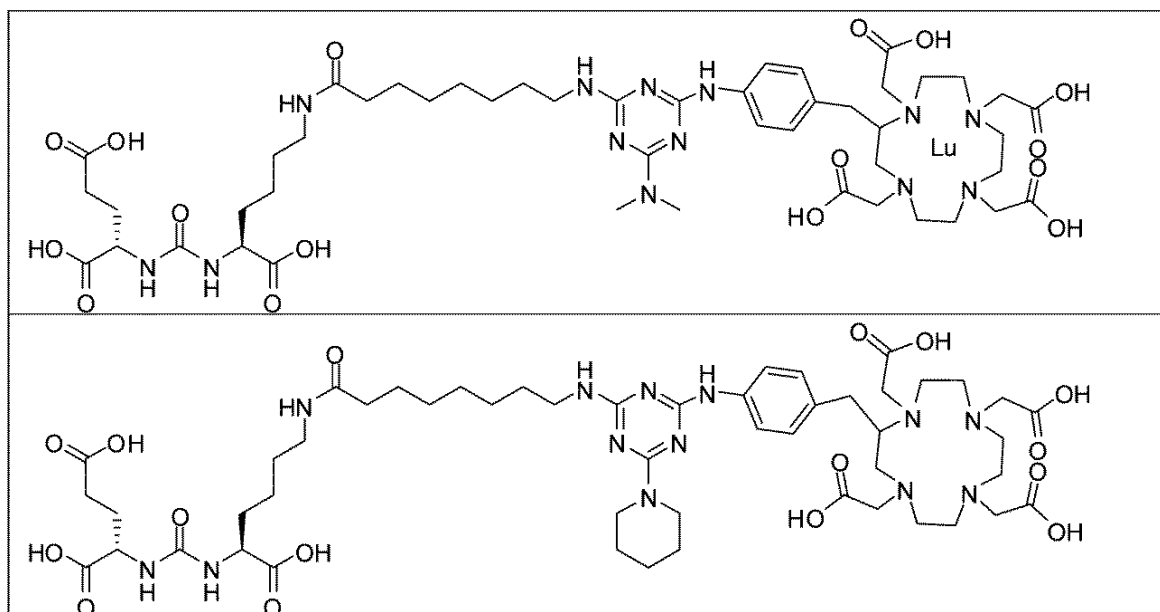
【0123】

例示的な放射性核種¹⁷⁷Luと錯体を形成した、式(I)若しくは式(II)の化合物、又は、その薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の例は以下の表2に示したものである。

30

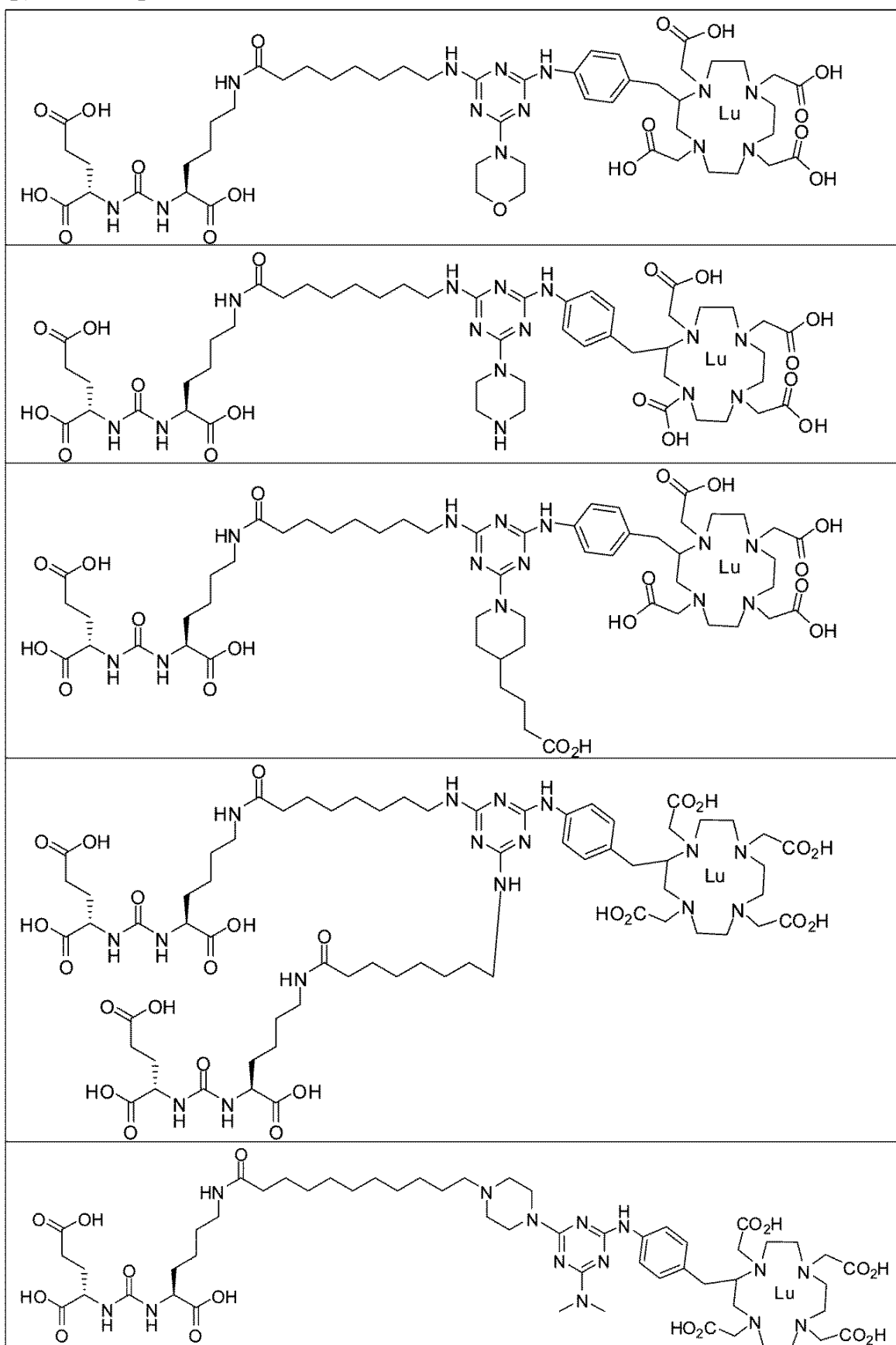
表 2

【化 3 4-1】



40

【化 3 4 - 2】



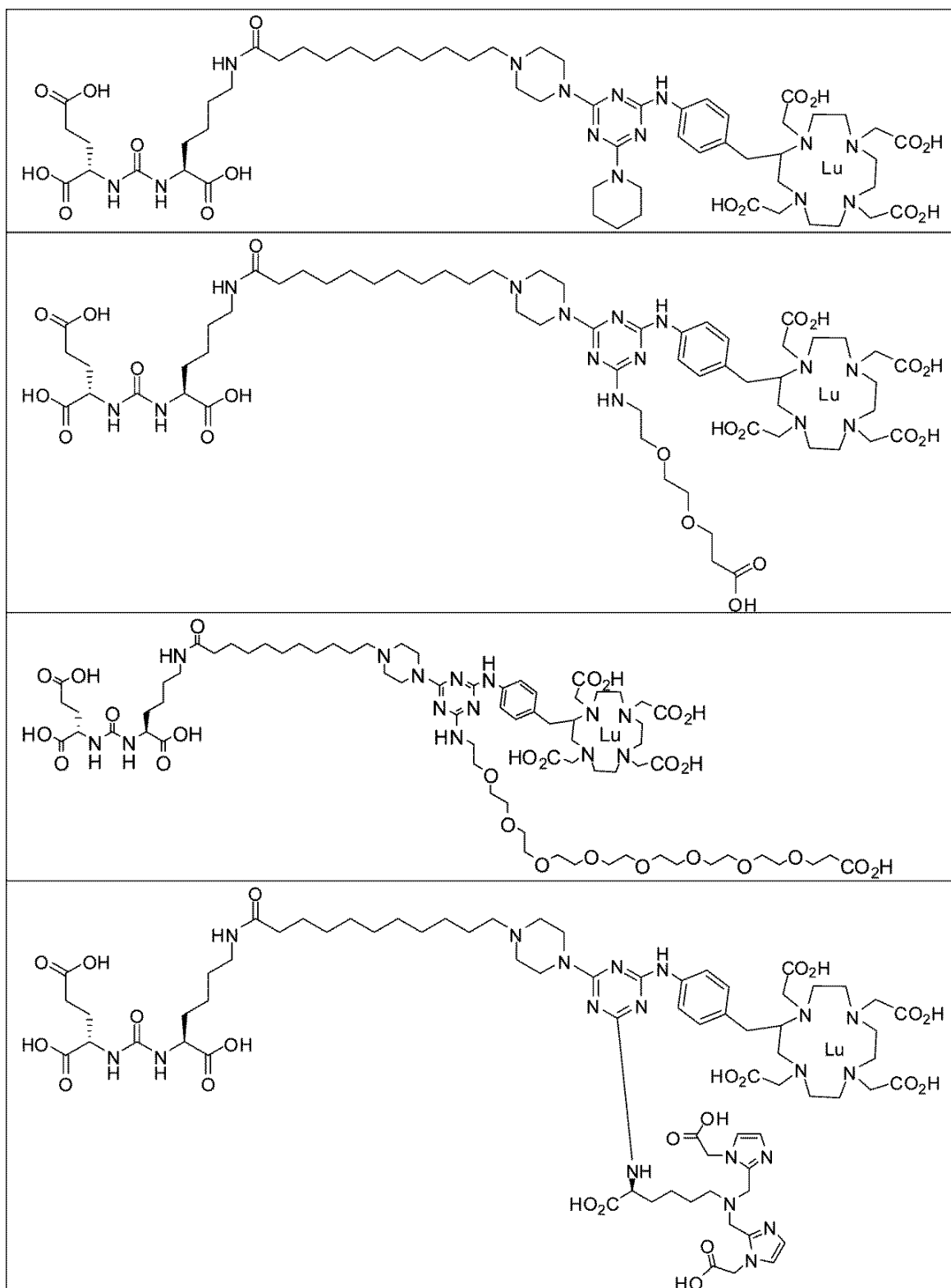
10

20

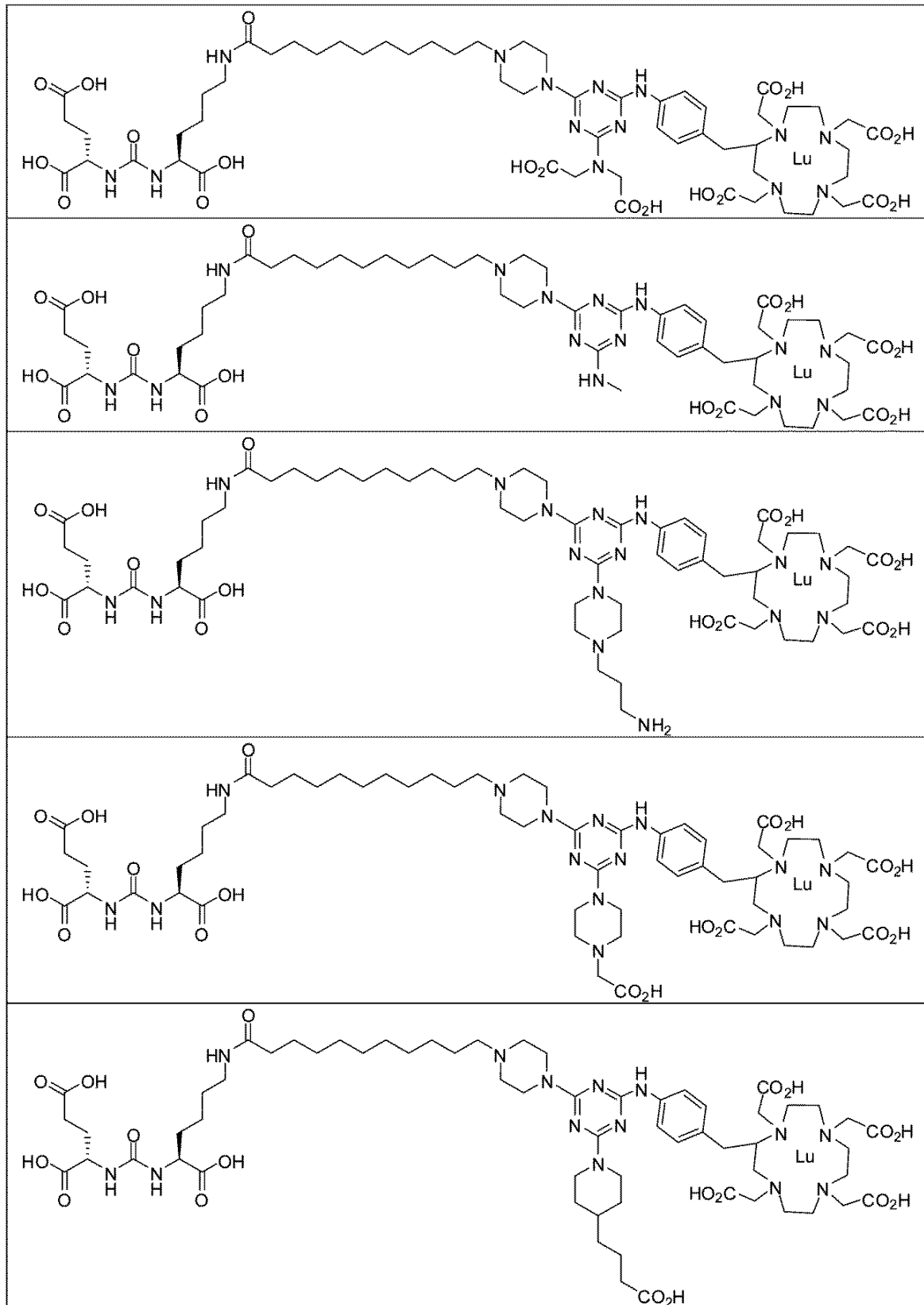
30

40

【化 3 4 - 3】



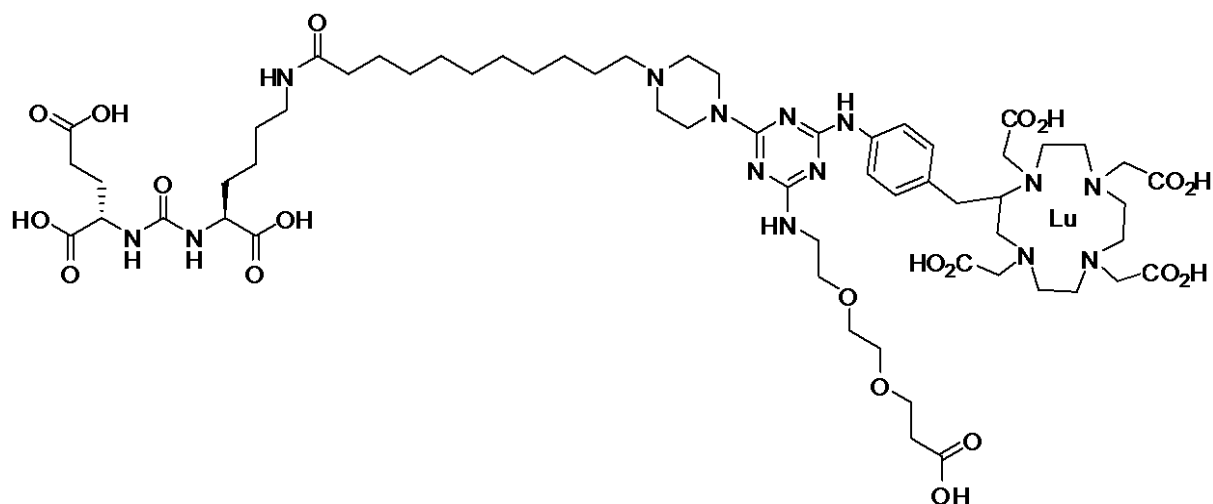
【化 3 4 - 4】



【 0 1 2 4】

図 1 及び図 2 は、LNCa p 異種移植マウスにおける、式 (I) 及び式 (I I) に従った GUL- [ピペラジントリアジニル-p-アミノベンジル]-DOTA-¹⁷⁷Lu 錯体の生体分布研究の結果を示すが、図 3 は、LNCa p 異種移植マウスにおける、GUL- [アルキレンチオ尿素]-DOTA-¹⁷⁷Lu 錯体の生体内分布の研究結果を示す。

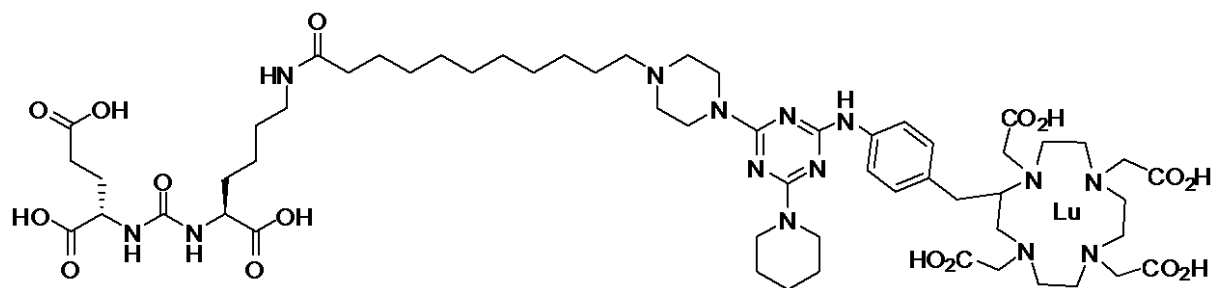
【化 3 5】



10

(A)

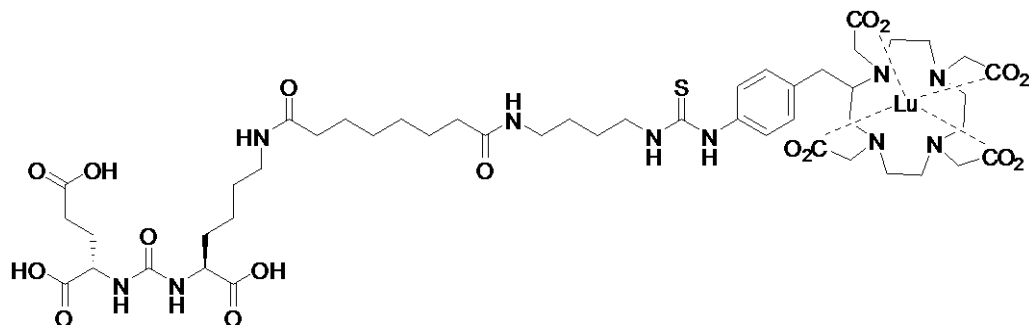
【化 3 6】



20

(B)

【化 3 7】



30

(C)

【0 1 2 5】

これらの図面に棒グラフで示すように、錯体 (A)、(B) 及び (C) は、他の組織内よりも腎臓内及び腫瘍内での濃度が高い。実際に、投与後 4 時間で各錯体 (A)、(B) 及び (C) の濃度は、腫瘍内よりも腎臓内で高いことが観察された。しかし、図 1～図 3 に示されているように、投与後 24 時間及び 96 時間で、LNCaP 腫瘍細胞における本発明の GUL- [ピペラジーン-トリアジニル-p-アミノベンジル]-DOTA-¹⁷⁷ Lu 錯体 (A) 及び (B) の濃度は変化しないが、対照群として用いられた LNCaP 腫瘍細胞における錯体 (C) の濃度は、このような長い期間で減少した。

40

【0 1 2 6】

このような結果は予想外であり、式 (I) 若しくは式 (II) の化合物の放射性核種錯体が、腫瘍細胞内で高濃度に存在することができることを示唆している。図 1 及び図 2 で示されるように、また、本発明の錯体 (A) 及び (B) は、腎臓から迅速に排除される。式 (I) 若しくは式 (II) の化合物の放射性核種錯体は、腫瘍内で高濃度に存在して急速に腎臓によって排除されるので、式 (I) 若しくは式 (II) の化合物の放射性核種錯

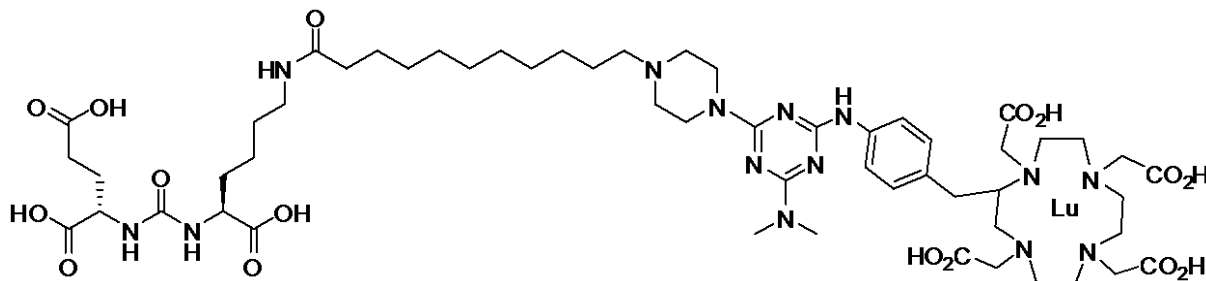
50

体は、癌、例えば、前立腺癌を処置するための候補治療薬である。

【0127】

また、本発明の錯体はLNCaP腫瘍内で高濃度に存在するが、LNCaP腫瘍保有マウスへの投与後、腎臓を含む他の組織からより迅速に排除されているというさらなる確認が、以下に示された、GUL- [ピペラジーン-トリアジニル-p-アミノベンジル] -DOTA-¹⁷⁷Lu錯体 (D) を使用する、個別の拡張生体内分布の研究において得られた。

【化38】



(D)

【0128】

図4の棒グラフにより示されているように、本発明の錯体は、投与後の短い期間で他の組織内よりも、腎臓内及び腫瘍内での濃度が高い。例えば、腎臓及び腫瘍における (D) 錯体の濃度は、時間の関数として投与後最初の8時間にわたって徐々に増加する。しかし、長い期間、例えば、24時間～96時間で、腫瘍内で錯体 (D) の濃度変化は観察されないが、腎臓内で錯体 (D) の濃度は減少する。

【0129】

さらに、腫瘍保持及び腎クリアランスの薬物動態を調査するために、生体内分布の研究を、3週までに延長した。投与後1週での錯体 (D) を組織分析すると、LNCaP腫瘍細胞におけるこの錯体の細胞内濃度は明らかに変化しなかった。投与後1週で腎内の錯体 (D) の濃度は、より短い期間、例えば、投与後8時間以内、で腎内の錯体 (D) の濃度よりも著しく低い。

【0130】

投与後3週の組織を分析すると、腫瘍内の錯体 (D) の濃度が減少する。しかし、腫瘍内の本発明の錯体の濃度の減少は、腎内の錯体 (D) の濃度の減少に比べて、少ない。前述したように、拡張された生体内分布の研究によると、初期の観察から、同一の期間に腫瘍内よりも腎臓内の錯体 (D) の濃度がより急速に減少することが確認された。まとめると、これらの結果によると、式 (I) 若しくは式 (I I) に適合する本発明の放射性核種錯体は、例えば、血液、心臓、肺、肝臓、脾臓、胃、大腸及び小腸、精巣、骨格筋、骨、脳、及び脂肪組織などの非腫瘍組織よりも腫瘍細胞に対する、より高い親和性を示している。したがって、式 (I) 及び式 (I I) の化合物は、選択的にLNCaP腫瘍細胞を撮像するための候補の治療薬又は造影剤である。

【0131】

式 (I) 若しくは式 (I I) の化合物を、PSMAの既知の阻害剤である (7S, 14S, 18S) -7-アミノ-1-((1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾル-2-イル)-2-((1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾル-2-イル)メチル)-8, 16-ジオキソ-2, 9, 15, 17-テトラアザイコサン-14, 18, 20-トリカルボン酸 (^{99m}Tc-MIP-1405) に対するPSMA陽性 (+) LNCaP細胞を用いてヒト前立腺癌細胞競合的結合アッセイでスクリーニングし、IC₅₀値を算出した。

【0132】

手短に言えば、LNCaPヒト前立腺癌細胞は、メリーランド州ロックビルのアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション (American Type Culture

10

20

30

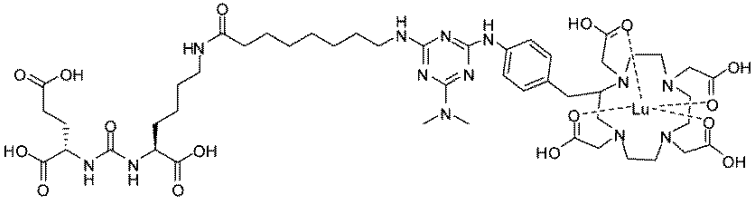
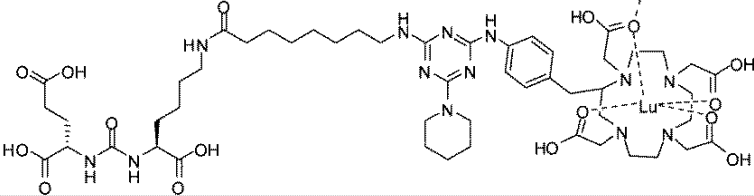
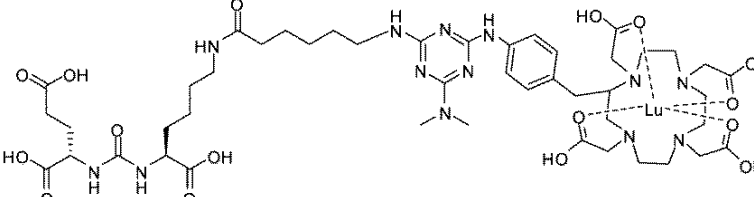
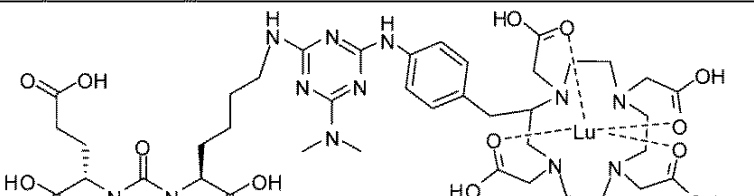
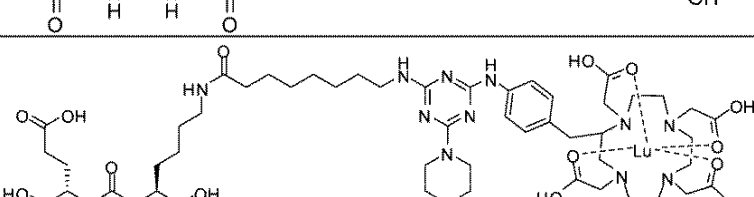
40

50

Collection) から入手した。LNCaP細胞を、10%ウシ胎児血清 (FBS) を補充したRPMI-1640培地内で維持した。放射性標識化合物の結合及び冷たい誘導体とLNCaP細胞との競合は、公開されている方法に従って行った。細胞を、12ウェルプレートに約 4×10^5 細胞/ウェルで播種し、37°C/5%二酸化炭素の加湿インキュベーター中で48時間培養してから化合物を添加した。式(I)若しくは式(II)の化合物の溶液を調製し、0.5%ウシ血清アルブミン(BSA)と3nM ^{99m}Tc -MIP-1405(既知の阻害剤)との組み合わせを含む無血清細胞培地中で希釈した。全結合は、試験化合物を含まない ^{99m}Tc -MIP-1405を培養することによって決定した。プレートを室温で1時間培養した。細胞をプレートから取り出し、エッペンドルフチューブに移した。試料を微量遠心機により10K×gで15秒間処理した。培地を吸引し、ペレットを、新鮮なアッセイ培地に分散することによって2回洗浄してから、微量遠心機で処理した。 ^{99m}Tc -MIP-1405の細胞結合は、自動ガンマカウンターで細胞ペレットを計数することによって決定した。表3は、代表的な式(II)の非放射性 ^{175}Lu 錯体の IC_{50} 値を示す。

表3

【化39-1】

錯体	IC_{50} (nM)
	7.2
	11
	20
	6.7
	47

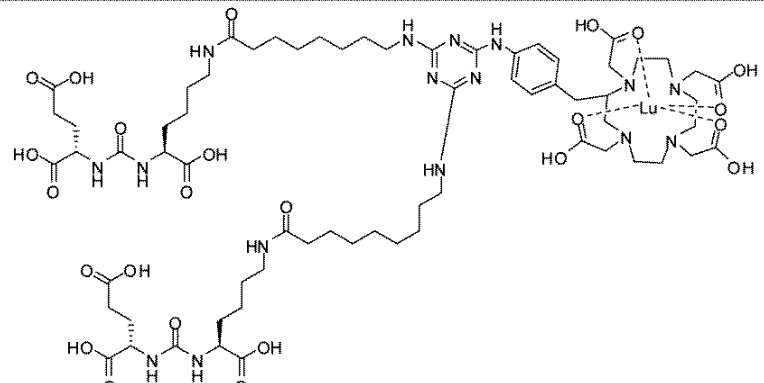
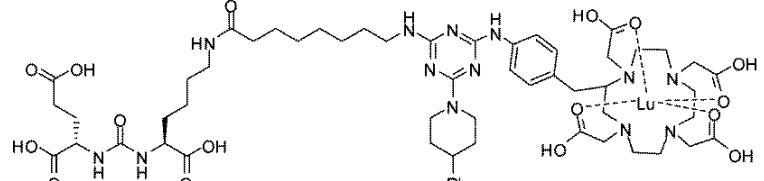
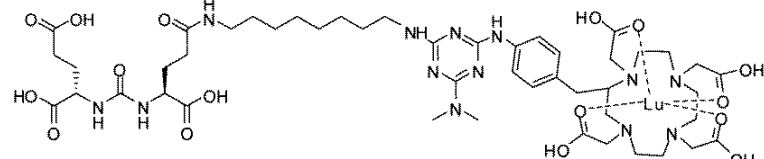
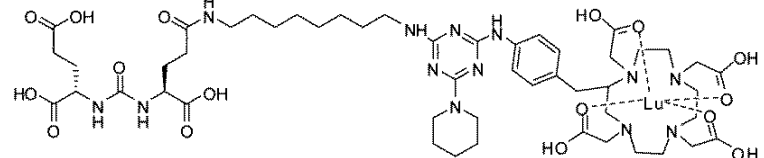
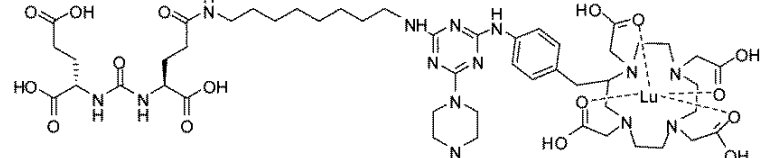
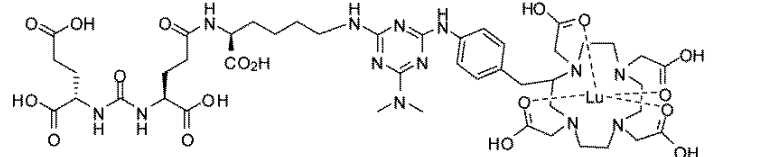
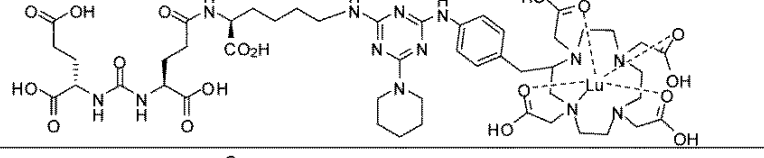
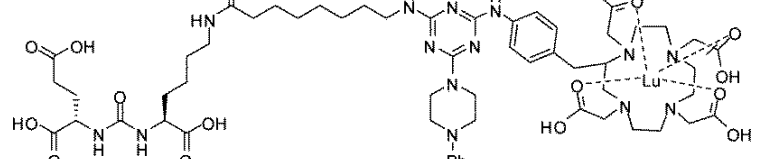
10

20

30

40

【化 3 9 - 2】

	1. 3
	1 3
	1 0
	4 0
	1 2 9
	9 0
	1 2 1
	2 2

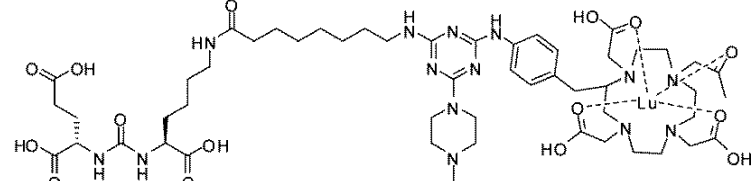
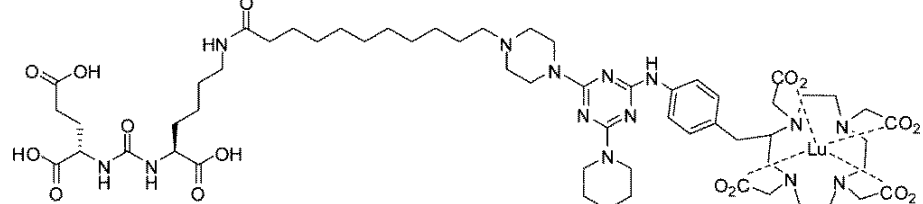
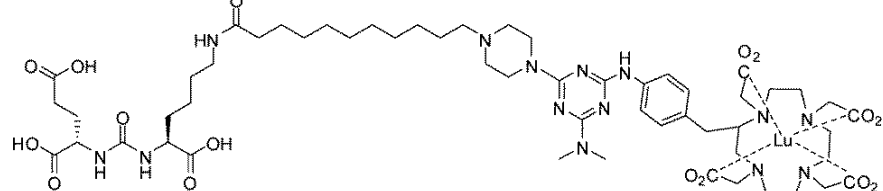
10

20

30

40

【化 3 9 - 3】

	20
	17
	6

10

【0133】

上記で示したように、本発明の式（I）及び式（II）の化合物は、前立腺癌細胞の表面で発現される PSMA と結合しており、 IC_{50} 値はナノモル範囲内にある。従って、本発明の化合物は、前立腺癌腫瘍の増殖を阻害するための候補放射線治療薬である。上記及びこの開示の他の部分で示されたいくつかの構造では、特定の官能基と金属放射性核種との間の推定上の相互作用を示す破線又は実線が、存在しても、存在しなくてもよいことを注意する。これらの描写は、可能な結合相互作用の単なる例示であるが、決して、可能な、又は、実際の金属-リガンド相互作用が、示された特定の金属錯体のみに対して存在することとして解釈されるべきではない。例えば、1つ以上の大環式アザ基は、場合によって、金属イオンとキレートリガンドとの間の全体的な結合相互作用に寄与する可能性がある。

20

【0134】

図5は、マウスにおける LNCaP 腫瘍の増殖を阻害するための本発明の例示的なルテチウム錯体の生体内の効果を示す。腫瘍増殖の阻止は、研究群の各マウスに、 $450 \mu Ci$ の (2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(ジメチルアミノ)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸のルテチウム錯体を投与することによって決定された。対照群のマウスには、生理食塩水を投与した。試験及び対照群のマウスの腫瘍体積を毎週2回測定した。本発明によるルテチウム錯体を受けたマウスの腫瘍体積は、対照群のマウスの腫瘍体積よりも有意に低かった。

30

【0135】

実際に、図5に示すように、本発明の錯体を投与したとき、試験群のマウスの LNCaP 腫瘍体積は、研究の初期での腫瘍体積よりも低い体積まで減少することが観察された。対照的に、生理食塩水を受けたマウスで LNCaP 腫瘍の体積が増加した。これらの観察によると、本発明の式（I）及び式（II）の化合物の放射性核種錯体は、生体内での前立腺癌の増殖を阻止するのに有効であることを示す。

40

【0136】

本発明の別の実施形態によれば、式（I）及び式（II）の化合物の放射性金属錯体は、被験者における前立腺癌及びこれに伴って起こる転移を撮像するために使用した。簡単に言えば、 ^{68}Ga は、(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11

50

ー（４－（４－（ジメチルアミノ）－６－（（４－（（１，４，７，１０－テトラキス（カルボキシメチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロデカン－２－イル）メチル）フェニル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）ウンデカンアミド）ペンチル）ウレイド）ペンタン二酸と錯体を形成し、得られた錯体は、前立腺癌を有する被験者に投与した。被験者は、本発明の ^{68}Ga 錯体の投与後１時間及び３時間で、例えば、 ^{68}Ga －PSMA PET／CTスキャナを用いて撮像した。図６に示すように、PSMA特異的な病変は、前立腺組織自体に加えて、リンパ節及び骨で検出された。いくつかの造影剤が、１時間で、被験者の膀胱で見え、３時間のスキャンまでに排除された。図６のX線画像は、さらに、本発明の錯体が、涙腺や唾液腺、腎臓、肝臓、及び膀胱内に蓄積することを示す。全体的に、この撮像研究は、前立腺癌などの癌に対して適切な放射線造影としての、本発明の化合物の放射性金属錯体の使用を助ける。

10

【０１３７】

式（Ⅰ）及び式（ⅠⅠ）の化合物及びそれらの放射性核種錯体は、１つ以上のキラル中心を有することができるので、本発明は、鏡像異性体、並びにすべてのジアステレオ異性体を包含する。また、天然アミノ酸のL及びD型は、式（Ⅰ）及び式（ⅠⅠ）の化合物を合成するために使用することができる。すなわち、本発明は、式（Ⅰ）及び式（ⅠⅠ）の化合物の立体異性体、互変異性体、及びプロドラッグ、及びそれらの放射性核種錯体を含む。

【０１３８】

上述のように、式（Ⅰ）若しくは式（ⅠⅠ）の化合物の放射性核種錯体は、制御されない、急速増殖細胞、例えば、PSMAを発現する前立腺癌細胞、に関連する疾患の処置のための放射性造影剤として、又は、放射性治療薬として使用するのに適している１つ以上の放射性核種を含んでいてもよい。したがって、一実施形態では、金属及び式（Ⅰ）若しくは式（ⅠⅠ）の化合物を含む錯体、その塩、溶媒和物、立体異性体、又は、互変異性体と、薬学的に許容されるキャリアとを含む医薬組成物が提供される。

20

【０１３９】

一般に、式（Ⅰ）若しくは式（ⅠⅠ）の化合物の金属錯体、又は、その医薬組成物は、経口投与されてもよく、又は、非経口経路を通じて、通常は、注射によって投与されてもよい。非経口経路としては、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、関節包内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内及び胸骨内注射及び注入が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、化合物、又は、その医薬組成物は、経口投与される。このような組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、半固体、粉末、溶液、懸濁液、エリキシル剤、エアロゾル、又は、任意の他の適切な組成物の形態をとることができる。

30

【０１４０】

別の態様によれば、生体内の撮像及び放射線治療に適している医薬組成物が提供される。好適な医薬組成物は、一要素、すなわち放射性ヨウ素として、又は、式（Ⅰ）若しくは式（ⅠⅠ）の化合物の放射性金属キレート錯体としてのいずれかの放射性核種を、撮像するのに十分な量で、薬学的に許容される放射線ビークルと併せて有する放射線治療薬、又は、放射線造影剤を含有してもよい。放射線ビークルは、ヒト血清アルブミン、例えば、トリス（ヒドロメチル）アミノメタン（及びその塩）、リン酸塩、クエン酸塩、重炭酸塩、などの水性緩衝液、滅菌水、生理食塩水、及び、塩化物及び／又はジカルボン酸塩を含有するイオンバランス溶液、若しくはカルシウム、カリウム、ナトリウム、及びマグネシウムなどの正常の血漿陽イオンのように、注射又は吸引のために適切であるべきである。

40

【０１４１】

放射線ビークル中の造影剤又は治療薬の濃度は、良好な画像を提供するのに十分であるべきである。例えば、水溶液を使用した場合、投与量は、約１．０から５０ミリキュリーである。しかしながら、撮像、又は、治療目的のために患者に投与される実際の用量は、処置を行う医師によって決められる。造影剤又は治療薬は、患者の中に約１時間～２４時間留まることができるように投与する必要があるが、期間はそれより長くても短くても許

50

容される。したがって、水溶液の1～10 mLを含む便利なアンプルを調製してもよい。

【0142】

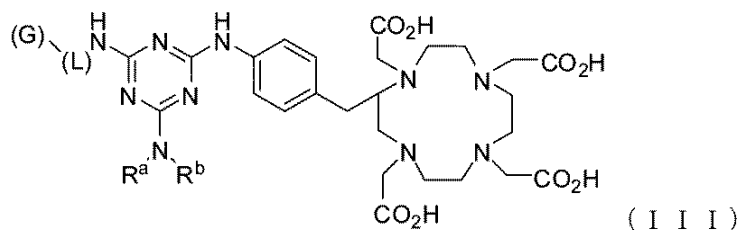
撮像は、通常の方法で、例えば適切に撮像を行った後でガンマ線カメラなどの好適な装置で走査するのに十分な量の造影組成物を注射することによって行ってもよい。特定の実施形態では、患者の領域を撮像する、例えば、前立腺特異的膜抗原（PSMA）を発現する1つ以上の組織を撮像する方法は、(i) PSMAを発現する1つ以上の組織を、式(I)、式(II)、若しくは、式(III)の化合物の放射性核種錯体に接触させるように、放射性核種と錯体を形成する、式(I)、式(II)、若しくは、式(III)の化合物の診断有効量を、患者に投与する工程と、(ii) 1つ以上の組織のX線画像を記録する工程とを含む。一実施形態では、撮像された組織は、前立腺組織、又は、前立腺癌組織である。本発明の方法によれば、撮像は、放射性核種と錯体を形成する式(I)の化合物、放射性核種と錯体を形成する式(II)の化合物、又は放射性核種と錯体を形成する式(III)の化合物、又は本発明の錯体の薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の診断有効量を患者に投与することによって行うことができる。

10

【0143】

したがって、一実施形態では、撮像は、式(III)の化合物の放射性核種錯体を用いて行われる。

【化40】

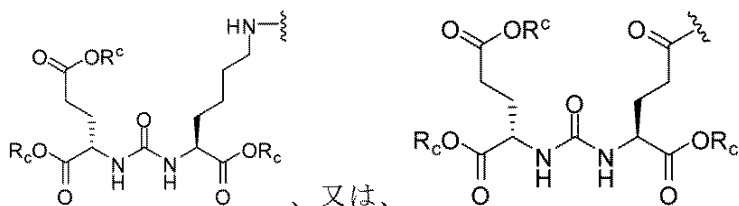


20

【0144】

式(III)中、Gは

【化41】



30

であり、Lは—NH—(C₁—C₁₀)アルキレン—、—NH—(C₁—C₁₀)アルキレン—C(O)—、—C(O)—(C₁—C₁₀)アルキレン—、—C(O)—(C₁—C₁₀)アルキレン—C(O)—又は

【化42】



40

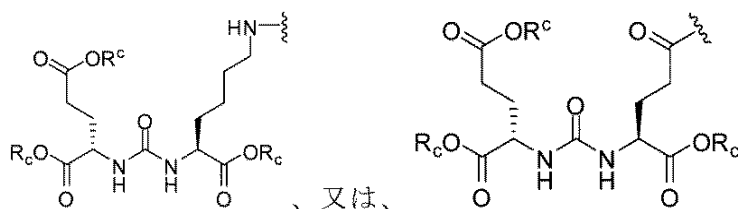
から選択され、変数R^a及びR^bは、各々独立に、H、—OH、—(C₁—C₁₀)アルキル、—[CH₂—CH₂—O]_n—(CH₂)₂—T、—C(O)—(C₁—C₁₀)アルキル、—(C₁—C₁₀)アルキレン—C(O)—、—(C₁—C₁₀)アルキレン—C(O)—Z、ベンジル、—(C₃—C₁₀)シクロアルキル、—(C₃—C₁₀)アリール—(C₁—C₁₀)アルキレン、—(C₃—C₁₀)アリール、ハロ—(C₁—C₁₀)アルキル、ヒドロキシ—(C₁—C₁₀)アルキル、—NH—(C₁—C₁₀)アルキル、及び、—(C₁—C₁₀)アルキレン—NR^dR^e—からなる群から選択されるか、又は、R^a及びR^bは、それらが結合する窒素と一緒に、N、S、又は、Oから選択

50

される1つ以上のヘテロ原子をさらに含むことができる、 $(C_3 - C_6)$ -ヘテロアリール若しくは $(C_3 - C_6)$ -ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0145】

式(I I I)中のZは、 $-OH$ 、 $-O(C_1 - C_{10})$ アルキル、
【化43】



10

から選択されるが、 R^d 及び R^e は、各々独立に、 H 、結合、 $-OH$ 、 $-(C_1 - C_{10})$ アルキル、又は、 $-(C_3 - C_{10})$ ヘテロアリール- $(C_1 - C_{10})$ アルキレンから選択される。下付きの添字「n」は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は、10から選択される整数である。式(I I I)の化合物において、任意のアルキル、アルキレン、アリール、アリーレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキル、又は、ヘテロシクロアルキレンは、 $-(C_1 - C_{10})$ アルキル、 $-(C_1 - C_{10})$ ハロアルキル、 $-(C_1 - C_{10})$ アミノアルキル、 $-(C_1 - C_{10})$ アルキレン- $COOH$ 、 $-(C_1 - C_{10})$ ヒドロキシアルキル、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O) - (C_1 - C_{10})$ アルキル、 $-(C_1 - C_{10})$ アルキレン- $C(O) -$ 、 $-(C_1 - C_{10})$ アルキレン- $C(O) - X$ 、 $-NH - (C_1 - C_{10})$ アルキル、及び、 $-(C_1 - C_{10})$ アルキレン- $NR^d R^e -$ 、及び、 $-NR^d R^e$ からなる群から選択される1個、2個又は3個の置換基で任意に置換される。

20

【0146】

錯体を形成するために使用される金属は、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{153}Gd 、 ^{155}Gd 、 ^{157}Gd 、 ^{59}Fe 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{55}Co 、 ^{67}Cu 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{192}Ir 、 ^{223}Ra 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{105}Rh 、 ^{212}Pb 、 ^{213}Pb 、 ^{149}Tb 、 ^{227}Th 、 ^{153}Sm 、 ^{89}Sr 、 ^{117m}Sn 、 ^{169}Yb 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、及び、 ^{177}Lu から選択される放射性核種である。

30

【0147】

式(I)、式(I I)、若しくは、式(I I I)の化合物、又は、放射性金属と、式(I)若しくは式(I I)による化合物との錯体、又はその塩、溶媒和物、立体異性体、又は、互変異性体を含む製剤が患者に投与される量は、医師によって定期的に用いられるいくつかの生理的因子に依存し、これは、実行すべき撮像の性質、撮像の対象となる組織、及び、撮像される患者の体重及び病歴を含む。

【0148】

また、トリアジニレンリンカーを含む前立腺特異的膜抗原(P S M A)結合錯体の治療有効量を癌と診断された患者に投与することによってこのような患者を治療するための方法について記載する。この方法の一実施形態では、トリアジニレンリンカーを含む、前立腺特異的膜抗原(P S M A)結合錯体は、放射性核種と式(I)、式(I I)、若しくは、式(I I I)の化合物の錯体、又は、その錯体の薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。上記のように式(I)、式(I I)及び式(I I I)の化合物の放射性核種錯体は、優先的に、腎臓、肝臓、脾臓、心臓、血液、肺、筋肉、骨、大腸、小腸、脳、又は、脂肪などの非P S M A発現組織内よりもP S M A発現腫瘍組織内で保持されている。前立腺癌に加えて、式(I)若しくは式(I I)の化合物の放射性核種錯体は、乳癌、結腸癌、脳癌、肺癌、肝臓癌、又は、腎臓癌を治療するための候補治療薬である。

40

【0149】

一般的にこのように記載された本発明は、次の実施例を参照してより容易に理解される

50

が、実施例は例示目的で記載するものであって本発明を限定するものではない。

【実施例】

【0150】

[細胞培養のための一般的プロトコール]

ヒト前立腺癌 LNCaP 細胞は、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクションから入手した。細胞培養用品は、特に断りのない限り、インビトロゲンからであった。LNCaP 細胞を、37°C/5%CO₂ の加湿インキュベーター中で、10%ウシ胎児血清（ハイクロン社）、4mMのL-グルタミン、1mMのピルビン酸ナトリウム、10mMのHEPES、2.5mg/mlのDグルコース、及び50μg/mLのゲンタマイシンを補充したRPMI-1640培地中で維持した。細胞をフラスコから取り出し、マウスで継代接種するか、又は0.25%トリプシン/EDTAでそれらを培養することにより、12ウェルアッセイプレートへ転送した。

10

【0151】

[競合的結合のための一般的プロトコール]

LNCaP細胞内でPSMAとの結合のために、PSMA阻害剤を含む非放射性ルテチウムが^{99m}Tc-((7S, 14S, 18S)-7-アミノ-1-(1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾル-2-イル)-2-((1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾル-2-イル)メチル)-8, 16-ジオキソ-2, 9, 15, 17-テトラアザイコサン-14, 18, 20-トリカルボン酸)と競合する能力を調べた。LNCaP細胞(三つの、12ウェルプレート内の4×10⁵細胞/ウェル)を、1~10,000nMの試験化合物の存在下で、0.5%BSAを含有するRPMI培地内で3nMの^{99m}Tc錯体を用いて、1時間培養した。細胞を徐々にピペティングすることによってエッペンドルフチューブに移し、RPMI+0.5%BSAで2回洗浄し、計数した。

20

【0152】

[マウスの研究]

全ての動物研究は、動物管理及び使用委員会によって、実験動物の人的管理及び使用に関するアメリカ公衆衛生局の政策によって定められた指針に従って承認された。マウスは、承認された施設で標準的な条件下で12時間の明/暗サイクルで飼育し、食物及び水を自由に与えた。雄無胸腺NCr-nu/nuマウスはタコニック社から購入した。マウスに接種するために、LNCaP細胞を、細胞培養培地：マトリゲル(BD Biosciences)の1:1混合物中で10⁷細胞/mlに再懸濁した。各マウスは、0.25mlの細胞懸濁液を右脇腹に注射した。腫瘍が約100~400mm³に達した時、マウスを組織分布研究のために使用した。

30

【0153】

[組織分布]

¹⁷⁷Lu標識化合物の組織分布の定量分析は、LNCaP細胞の異種移植片を有する雄のNCR-nu/nuマウスの別々のグループで行った。当該化合物を、尾静脈を介して0.05mLの一定の体積にボーラス注射(約10μCi/マウス)で投与した。動物(N=5/時点)は、注射後の示された時点で二酸化炭素で窒息により安楽死させた。組織、例えば、血液、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、胃、大腸及び小腸(内容物を含む)、精巣、骨格筋、骨、脳、脂肪、及び腫瘍を、解剖し、切除し、湿潤秤量し、自動γカウンターで計数した。組織時間放射能レベルは、組織のグラムあたり注射用量率(%ID/g)として表した。

40

【0154】

[生体内効果]

平均体積が約100~500mm³であるLNCaP異種移植片を有するマウスを、無作為に対照群、又は、処置群に割当した(n=群あたり10匹のマウス)。試験群のマウスは、本発明の式(I)若しくは式(II)の化合物の¹⁷⁷Lu-錯体を450μCi/マウス受けるが、対照群のマウスには、生理食塩水を投与した。各動物は、0.05mLの量で静脈内に試験物質を投与した。腫瘍の寸法は、デジタルノギスで毎週2回測定し

50

、腫瘍体積は、式 $(4/3 \times \pi \times \text{幅}^2 \times \text{長さ}) / 6$ を用いて計算した。ビークル群における腫瘍体積が I A C U C ガイドラインで許容される最大値 ($1,500 \text{ mm}^3$) になるまで測定を行った。

【0155】

[一般的な合成方法]

式 (I) の化合物の合成、及び式 (I) の化合物と放射性核種との錯体形成に対する一般的な手順を記載する。ルテチウムと式 (I) の化合物との錯体を形成するためのプロトコルが以下に例示されているが、他の放射性核種との錯体を形成するために、同様の合成手順が続くことができることを理解すべきである。したがって、ルテチウムを下記に記載された様々な例で具体的に示すことができるが、In、Y、Zr、Ga、Lu、Cu、Gd、Ac、Fe、Bi、Co、Dy、Ho、Ir、Ra、Re、Rh、Sr、又は、Sm などの他の放射性核種との錯体が、本発明の範囲内である。さらに、これらの要素の様々な同位体は、錯体を形成してもよく、例えば、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{153}Gd 、 ^{155}Gd 、 ^{157}Gd 、 ^{59}Fe 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{55}Co 、 ^{67}Cu 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{192}Ir 、 ^{223}Ra 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{105}Rh 、 ^{212}Pb 、 ^{213}Pb 、 ^{149}Tb 、 ^{227}Th 、 ^{153}Sm 、 ^{89}Sr 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{169}Yb 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、及び、 ^{177}Lu が挙げられることを理解すべきである。

【0156】

[ルテチウム錯体の形成のための一般的な実験条件]

式 (I) の化合物のルテチウム錯体は、市販の LuCl_3 を式 (I) に従った化合物と接触させることを含む反応から便利に単離された。簡潔には、密閉バイアル内で、アセトニトリル及びリン酸緩衝液の 1:1 等量の体積混合物中の、所望の式 (I) 若しくは式 (II) の化合物の $10^{-6} \text{ M} \sim 10^{-4} \text{ M}$ 溶液を、 LuCl_3 と接触させた。反応混合物を 100°C で、30～45 分間加熱した。冷却時、反応を、逆相高圧液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) によって純度及び完了について分析し、必要に応じて RP-HPLC、又は、C18 Sep-Pak カラムを用いて精製した。精製後ルテチウムと錯体を形成した製品の全体の平均収率は、約 20%～約 99% の範囲内にあった。しかし、HPLC 精製後の放射化学的純度 (RCP) は、一貫して、95% 以上であった。

【0157】

初期の結果では、 10^{-6} M 程度の低い濃度での、式 (I) 若しくは式 (II) の化合物の放射性標識を証明し、この試薬の濃度で放射化学的収率 (RCY) は約 80% 以下であった。95% 超過の高い RCY を達成するために、反応温度及び反応混合物中の試薬の濃度は、 10^{-4} M までに増加した。

【0158】

他の放射性核種を組み込むために、類似の合成戦略が使用された。さらに、放射性核種の導入は、式 (I) 若しくは式 (II) の化合物の脱保護の前、又は、式 (I) の化合物を脱保護した後に、行うことができる。

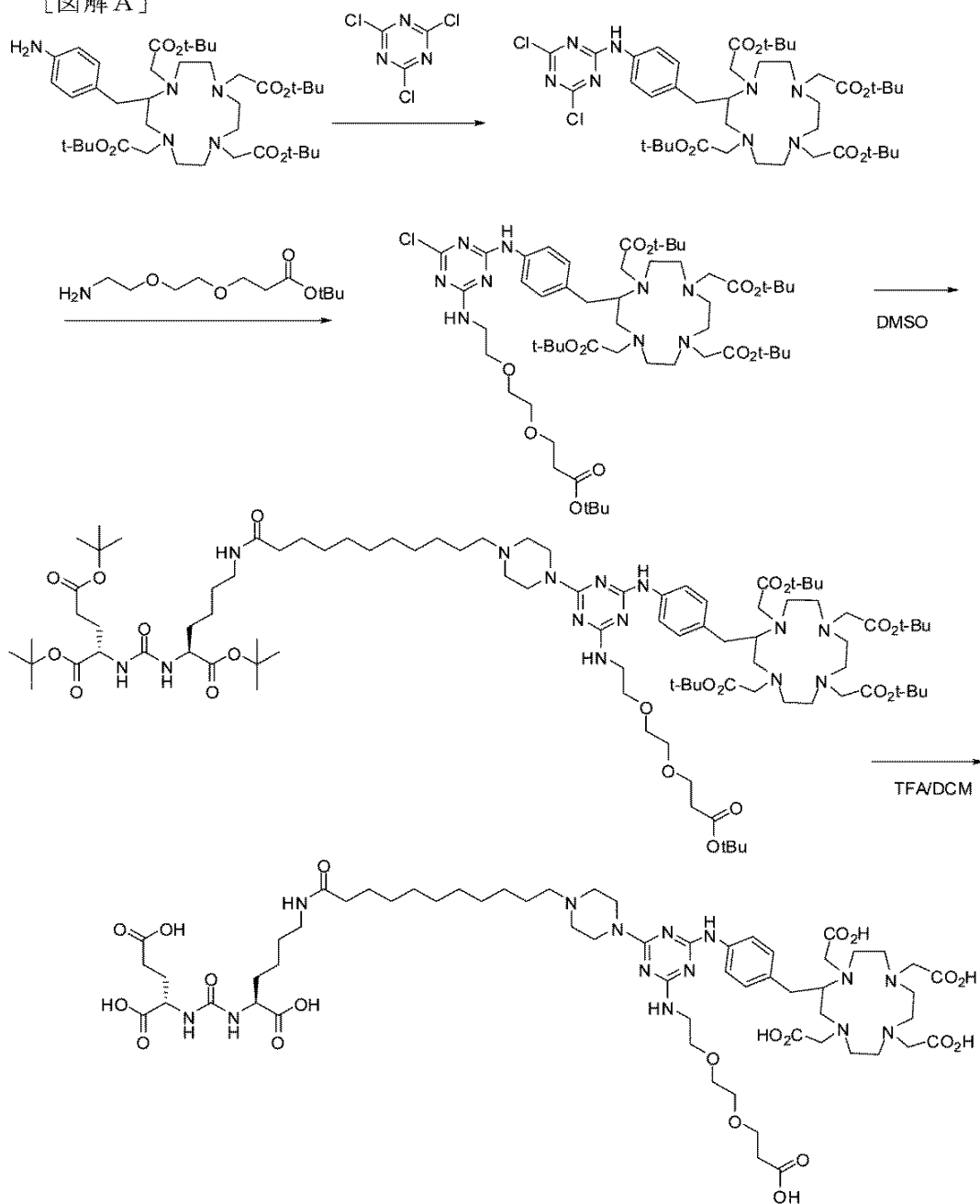
【0159】

[例示的なトリアジン-ピペラジン系の式 (I)、式 (II)、若しくは、式 (III) の化合物の合成]

図解 A、B、及び C は、例示的な式 (I) の化合物に対する一般的な合成プロトコルを示す。簡単にいえば、p-アミノベンジル DO TA を、塩化シアヌルと接触させた後、得られた生成物をアミンと反応させた。次いで、このように形成された生成物を、GUG-、又は、GUL-リンカー-ピペラジン部位と接触させて式 (I) の化合物を得た。

【化 4 4】

[図解 A]



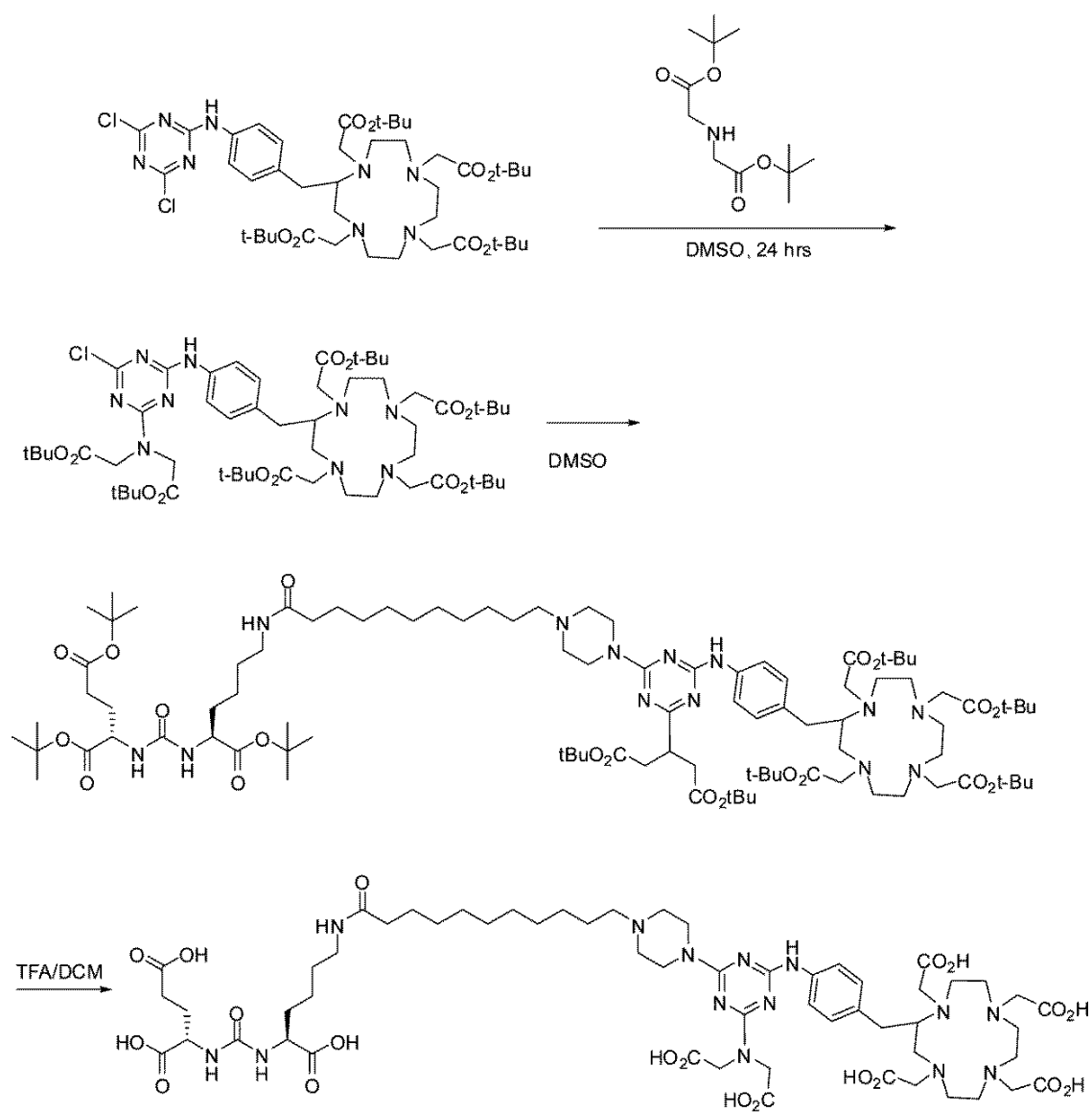
10

20

30

【化 4 5】

[図解 B]



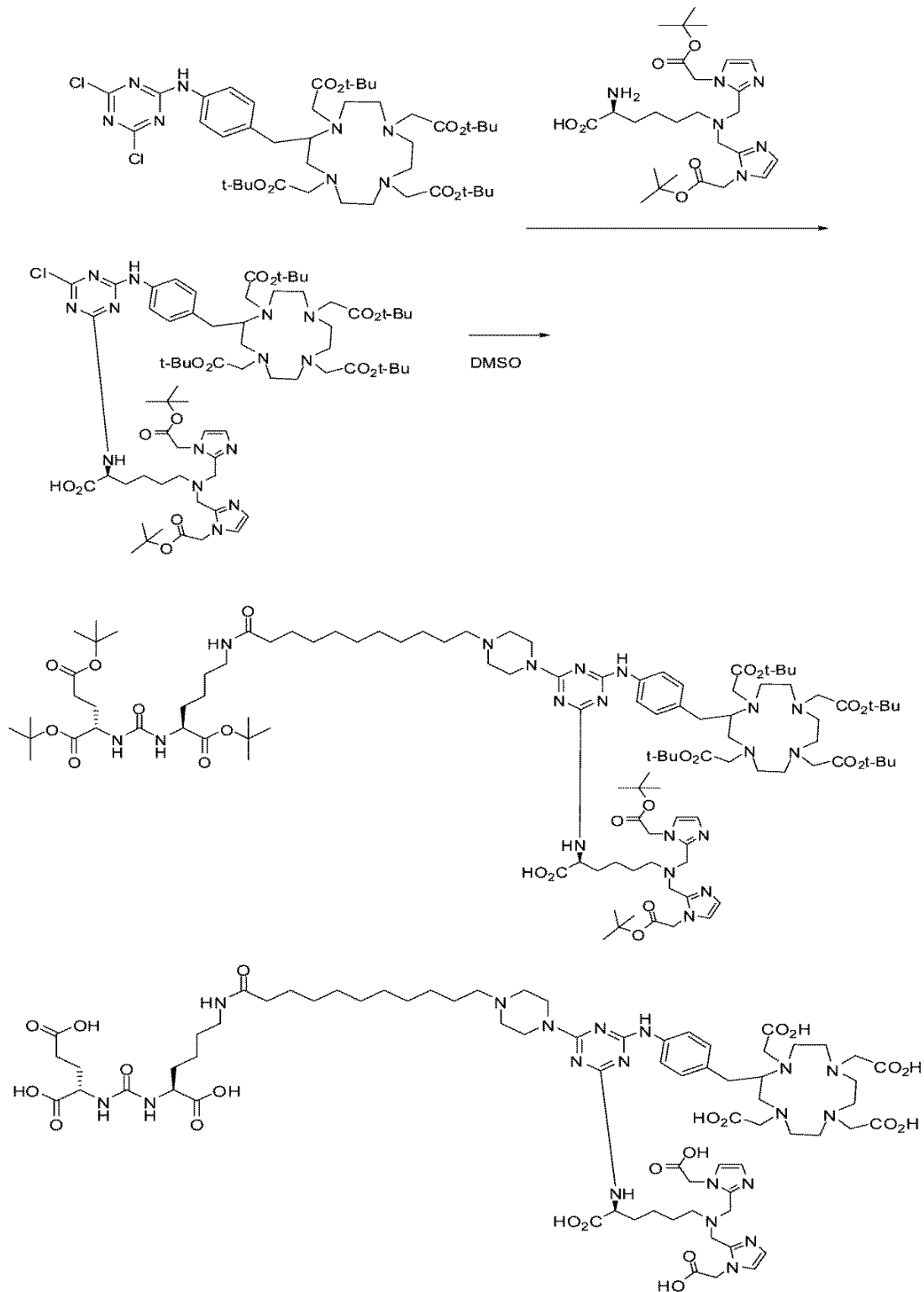
10

20

30

【化 4 6】

[図解 C]

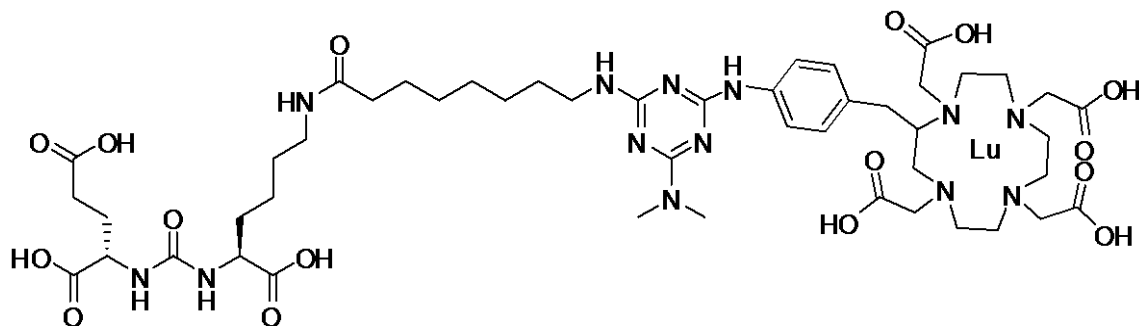


【0160】

[実施例 1]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(8-((4-(ジメチルアミノ)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【化 4 7】



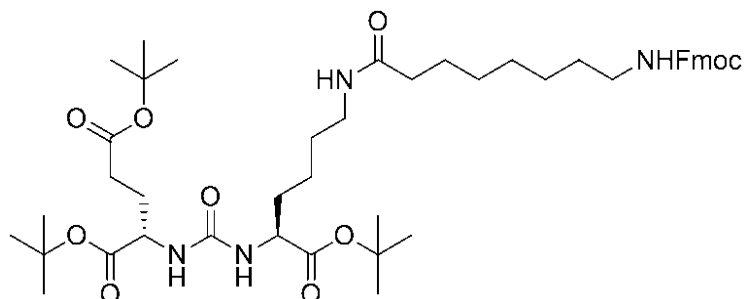
10

【0161】

[工程 1]

(18S, 22S) - トリ-tert-ブチル 1 - (9H-フルオレン-9-イル) - 3, 12, 20-トリオキソ-2-オキサ-4, 13, 19, 21-テトラアザテトラコサン-18, 22, 24-トリカルボキシレート。

【化 4 8】



20

【0162】

DCE (100 mL) 中の、(S) - ジ-tert-ブチル 2 - (3 - ((S) - 6 - アミノ-1 - (tert-ブトキシ) - 1-オキソヘキサ-2-イル) ウレイド) ペンタンジオアート (1.9677 g, 4.03 mmol)、8 - (((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) オクタン酸 (1.84 g, 4.84 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDCI、0.770 g, 4.03 mmol)、HOBT (0.544 g, 4.03 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA、(2.0 mL)) の溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発して残渣を得て、それを、溶離剤として DCM/MeOH の混合物を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage) により精製して、(18S, 22S) - トリ-tert-ブチル 1 - (9H-フルオレン-9-イル) - 3, 12, 20-トリオキソ-2-オキサ-4, 13, 19, 21-テトラアザテトラコサン-18, 22, 24-トリカルボキシレート (2.099 g, 61%) を白色固体として得た。MS (ESI), 851.2 (M+H)⁺。

30

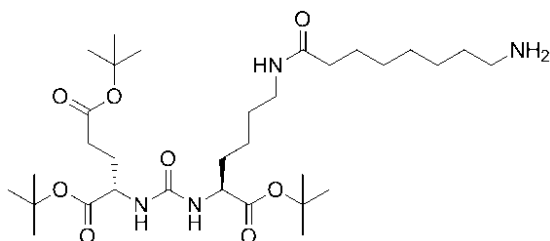
【0163】

[工程 2]

(S) - ジ-tert-ブチル 2 - (3 - ((S) - 6 - (8-アミノオクタンアミド) - 1 - (tert-ブトキシ) - 1-オキソヘキサ-2-イル) ウレイド) ペンタンジオアート。

40

【化 4 9】



【0164】

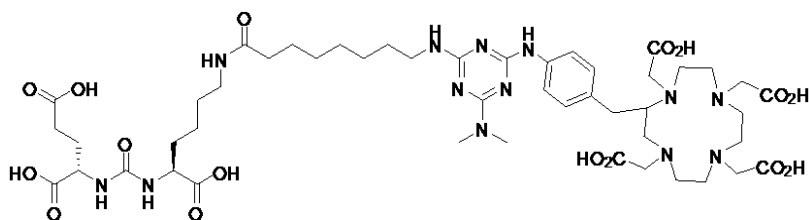
DMF (4.0 mL) 中の、(18S, 22S) -トリ-tert-ブチル 1-(9H-フルオレン-9-イル)-3, 12, 20-トリオキソ-2-オキサー-4, 13, 19, 21-テトラアザテトラコサン-18, 22, 24-トリカルボキシレート (1.983 mg, 2.333 mmol) の溶液に、ピペリジン (4.0 mL) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した後、溶媒を減圧下で、蒸発させて残渣を得て、この残渣を、Bio tag SP4 カラム、及び溶離溶媒としてDCM:メタノールの1:1混合物に100% DCMを用いた勾配溶離を用いてカラムクロマトグラフィーによって精製した。このように得られた生成物 (S)-ジ-tert-ブチル-2-(3-((S)-6-(8-アミノオクタンアミド)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソヘキサン-2-イル)ウレイド)ペンタンジォアート (1.039 mg, 71%) を、¹H NMR及び質量分析法を用いて特徴付けた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.71 (t, J=5.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.74 (brs, 2H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.63 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.20-1.22 (m, 49H), MS (ESI), 629.3 (M+H)⁺。

【0165】

[工程3]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(ジメチルアミノ)-6-(4-((1, 4, 7, 10-テトラキス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸。

【化 5 0】



【0166】

DCM (4.0 mL) 中の p-NH₂-Bn-DOTA-テトラ (t-Bu-エステル) (67.8 mg, 0.080 mmol) 及び塩化シアヌル (14.7 mg, 0.080 mmol) の溶液に、DIPEA (0.10 mL) を添加した。この溶液は、室温で3時間攪拌した後、窒素気流下で溶媒を除去して残渣を得た。残渣のDMSO (4.0 mL) 溶液に、(S)-ジ-tert-ブチル-2-(3-((S)-6-(8-アミノオクタンアミド)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソヘキサン-2-イル)ウレイド)ペンタンジォアート (50.3 mg, 0.08 mmol) 及びK₂CO₃ (100 mg) を添加した。懸濁液を室温で約2時間攪拌し、次いでジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (0.3 mL, THF中2.0 M) を反応混合物に添加した。連続して16時間室温で攪拌した後、反応混合物を、凍結乾燥して粗トリアジン中間体を得た。粗生成物にTFA (4.0 mL) 及びDCM (1.0 mL) を添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌することにより脱保護した。窒素ガス気流を用いて溶媒を除去して、残渣を得て、この残渣

を、C18カートリッジを介してBiotage SP4を用いて精製して、(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(ジメチルアミノ)-6-(4-(1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸(67mg)を、白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)・7.83-7.60(m, 3H), 7.17(d, J=8.0Hz, 2H), 6.32(d, J=8.0Hz, 1H), 6.28(d, J=8.4Hz, 1H), 4.10-1.27(m, 61H), MS(ESI), 1091.4(M+H)⁺。

【0167】

10

[工程4]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(ジメチルアミノ)-6-(4-(1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【0168】

固体(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(ジメチルアミノ)-6-(4-(1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸(5.7mg, 0.00522mmol)に、LuCl₃(0.00357mmol/mLの1.46mL, 0.00522mmol)及びアセトニトリル(0.50mL)を加えた。反応混合物を95°Cで1時間加熱し、次いで、凍結乾燥して(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(ジメチルアミノ)-6-(4-(1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体(6.2mg)を白色固体として得た。MS(ESI), 1263.0(M+H)⁺。

20

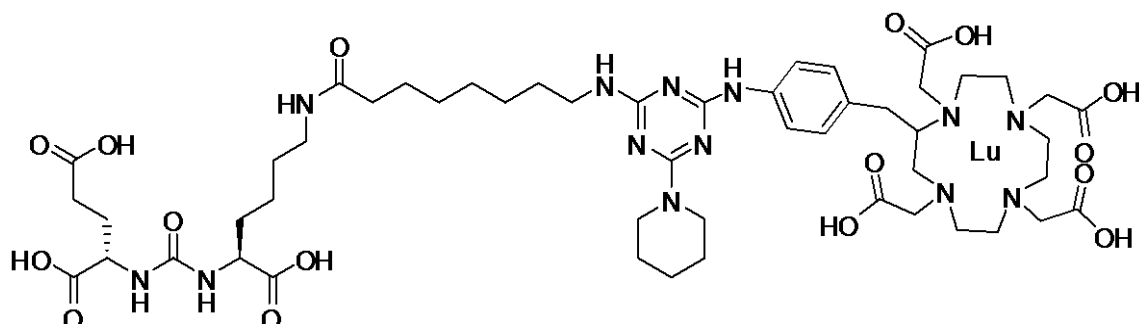
【0169】

30

[実施例2]

(S)-2-(3-((S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(ピペリジン-1-イル)-6-(4-((S)-1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【化51】



40

【0170】

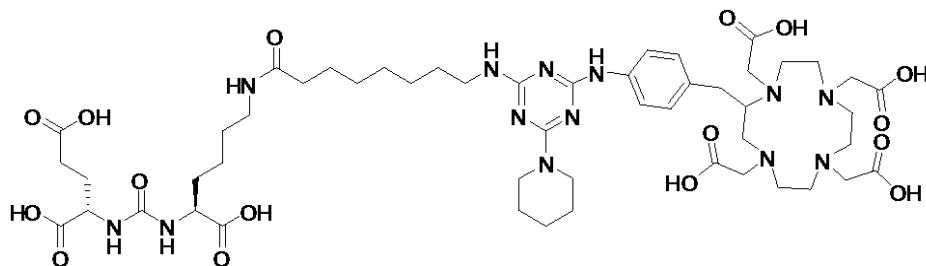
[工程1]

(2S)-2-(3-((S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(ピペリジン-1-イル)-6-(4-((S)-1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

50

， 7， 10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸。

【化52】



10

【0171】

DCM (2.0 mL) 中の p-NH₂-Bn-DOTA-テトラ (t-Bu-エステル) (Macrocyclics) (42.4 mg, 0.050 mmol) 及び塩化シアヌル (9.2 mg, 0.050 mmol) の溶液に、DIPEA (0.10 mL) を添加した。この反応混合物を、室温で2時間攪拌した後、窒素気流を用いて溶媒を除去して残渣を得た。このように得られた残渣をDMSO (4.0 mL) に溶解し、(S)-ジ-tert-ブチル-2-(3-((S)-6-(8-アミノオクタンアミド)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソヘキサン-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート (31.4 mg, 0.05 mmol) 及びK₂CO₃ (100 mg) を加えた。懸濁液を室温で2時間攪拌し、次いで、ピペリジン (0.10 mL) を加えた。反応混合物を室温で14時間さらに攪拌し、次いで凍結乾燥してトリアジン中間体を得て、それをDCM (1.0 mL) 中のTFA (2.0 mL) を添加することによって脱保護した。反応混合物を室温で4時間攪拌することにより脱保護を行った。脱保護の後、窒素気流を用いて溶媒を除去して残渣を得て、それをC18カートリッジを用いてBiota SP4により精製して、純粋な(2S)-2-(3-((S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(ピペリジン-1-イル)-6-(4-((1, 4, 7, 10-テトラキス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸 (25.8 mg) を白色固体として得た。

20

30

【0172】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.75-7.60 (m, 3H), 7.18 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.33 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.12-1.24 (m, 65H), MS (ESI), 1131.2 (M+H)⁺。

【0173】

[工程2]

(2S)-2-(3-((S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(ピペリジン-1-イル)-6-(4-((1, 4, 7, 10-テトラキス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

40

【0174】

固体(2S)-2-(3-((S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(ピペリジン-1-イル)-6-(4-((1, 4, 7, 10-テトラキス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸 (9.2 mg, 0.00814 mmol) に、LuCl₃ (0.00513 mmol/mL の 1.60 mL, 0.0082 mmol) 及びアセトニトリル (0.50 mL) を加えた。反応混合物を95°Cで1時間加熱し、次いで、凍結乾燥して、(2S)-2

50

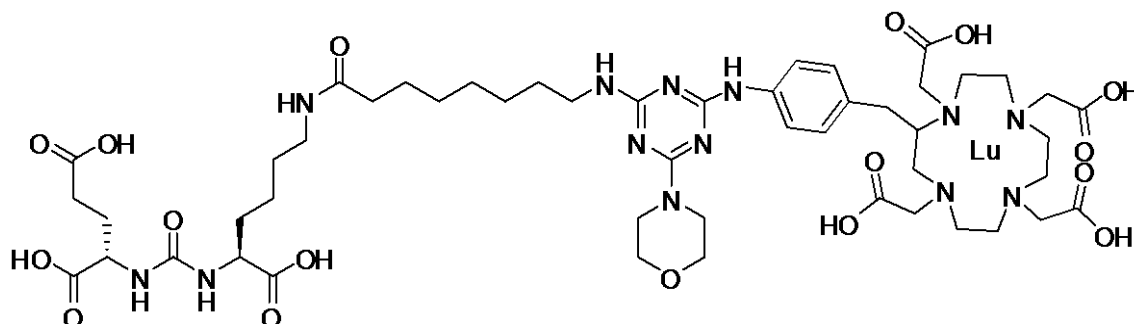
－（３－（（Ｓ）－１－カルボキシ－５－（８－（４－（ピペリジン－１－イル）－６－（４－（（１，４，７，１０－テトラキス（カルボキシメチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロデカン－２－イル）メチル）フェニルアミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イルアミノ）オクタンアミド）ペンチル）ウレイド）ペンタン二酸ルテチウム錯体（９．４ｍｇ）を白色固体として得た。MS（ESI）， $1302.2 (M+H)^+$ 。

【０１７５】

〔実施例３〕

（２Ｓ）－２－（３－（（１Ｓ）－１－カルボキシ－５－（８－（４－モルホリノ－６－（４－（（１，４，７，１０－テトラキス（カルボキシメチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロデカン－２－イル）メチル）フェニルアミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イルアミノ）オクタンアミド）ペンチル）ウレイド）ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【化５３】

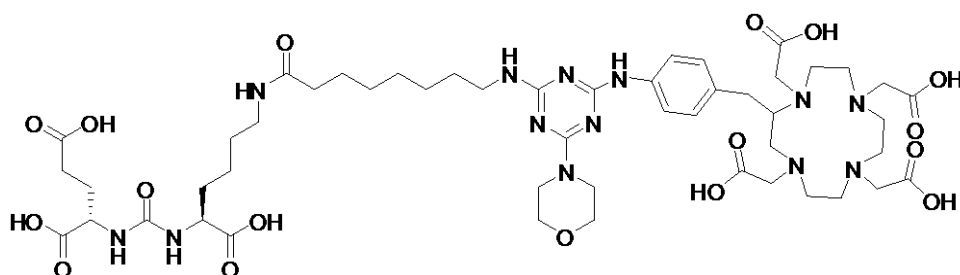


【０１７６】

〔工程１〕

（２Ｓ）－２－（３－（（１Ｓ）－１－カルボキシ－５－（８－（４－モルホリノ－６－（４－（（１，４，７，１０－テトラキス（カルボキシメチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロデカン－２－イル）メチル）フェニルアミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イルアミノ）オクタンアミド）ペンチル）ウレイド）ペンタン二酸。

【化５４】



【０１７７】

DCM（２．０ｍＬ）中のp-NH₂-Bn-DOTA-テトラ（t-Bu-エステル）（Macrocyclics）（４２．４ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）及び塩化シアヌル（９．２ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）の溶液に、DIPEA（０．１０ｍＬ）を添加した。反応物を、室温で２時間攪拌し、次いで窒素気流を用いて溶媒を除去して残渣を得た。残渣をDMSO（４．０ｍＬ）に溶解し、次いでDMSO溶液に（Ｓ）－ジ－tert-ブチル２－（３－（（Ｓ）－６－（８－アミノオクタンアミド）－１－（tert-ブトキシ）－１－オキソヘキサン－２－イル）ウレイド）ペンタンジオアート（３１．４ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）及びK₂CO₃（１００ｍｇ）を添加した。懸濁液を、室温で２時間攪拌した後、モルホリン（０．１０ｍＬ）を添加し、反応混合物を室温で１４時間さらに攪拌した。反応混合物を凍結乾燥して、トリアジン中間体を得て、それにTFA（２．０ｍＬ）及びDCM（１．０ｍＬ）を添加した。この混合物を、室温で、４時間攪拌して脱保護した後、窒素気流を用いて溶媒を除去して粗生成物の残渣を得た。Biota g

e S P 4 及び C 1 8 カートリッジを用いて精製して (2 S) - 2 - (3 - ((1 S) - 1 - カルボキシ - 5 - (8 - (4 - モルホリノ - 6 - (4 - ((1, 4, 7, 10 - テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロデカン - 2 - イル) メチル) フェニルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) オクタンアミド) ペンチル) ウレイド) ペンタン二酸 (29.8 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.75-7.65 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 6.55 (m, 2H), 6.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.10-1.27 (m, 61H), MS (ESI), 1133.2 (M+H)⁺。

【0178】

10

[工程2]

(2 S) - 2 - (3 - ((1 S) - 1 - カルボキシ - 5 - (8 - (4 - モルホリノ - 6 - (4 - ((1, 4, 7, 10 - テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロデカン - 2 - イル) メチル) フェニルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) オクタンアミド) ペンチル) ウレイド) ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【0179】

固体 (2 S) - 2 - (3 - ((1 S) - 1 - カルボキシ - 5 - (8 - (4 - モルホリノ - 6 - (4 - ((1, 4, 7, 10 - テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロデカン - 2 - イル) メチル) フェニルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) オクタンアミド) ペンチル) ウレイド) ペンタン二酸 (10.4 mg, 0.0092 mmol) に、LuCl₃ (1.80 mL, 0.00513 mmol/mL, 0.0092 mmol) 及びアセトニトリル (0.50 mL) を加えた。反応混合物を 95°C で 1 時間加熱し、次いで凍結乾燥して、(2 S) - 2 - (3 - ((1 S) - 1 - カルボキシ - 5 - (8 - (4 - モルホリノ - 6 - (4 - ((1, 4, 7, 10 - テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロデカン - 2 - イル) メチル) フェニルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) オクタンアミド) ペンチル) ウレイド) ペンタン二酸ルテチウム錯体 (9.9 mg) を白色固体として得た。MS (ESI), 1304.9 (M+H)⁺。

20

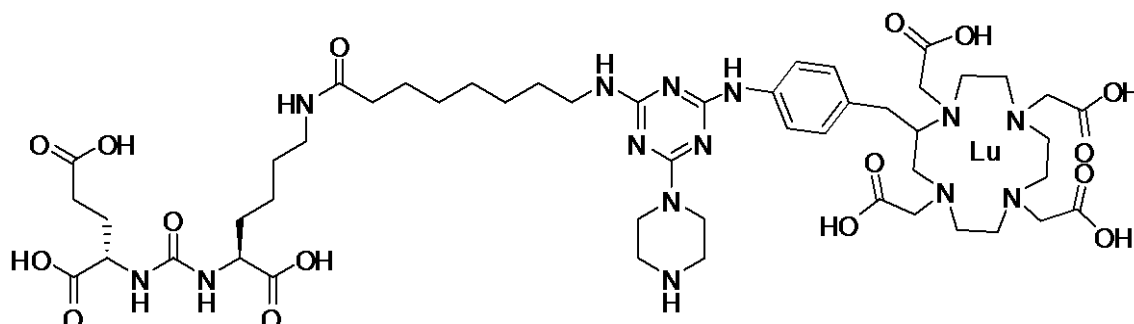
【0180】

30

[実施例4]

(2 S) - 2 - (3 - ((1 S) - 1 - カルボキシ - 5 - (8 - (4 - (4 - ((4 - カルボキシ - 1, 7, 10 - トリス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロデカン - 2 - イル) メチル) フェニルアミノ) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) オクタンアミド) ペンチル) ウレイド) ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【化55】



40

【0181】

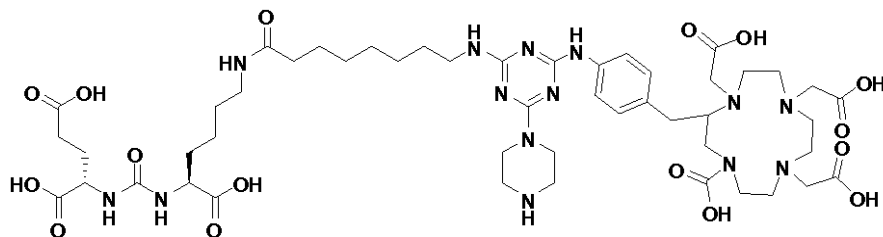
[工程1]

(2 S) - 2 - (3 - ((1 S) - 1 - カルボキシ - 5 - (8 - (4 - (4 - ((4 - カルボキシ - 1, 7, 10 - トリス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラア

50

ザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-6-(ピペラジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸。

【化56】



10

【0182】

DCM (2.0 mL) 中の、p-NH₂-Bn-DOTA-テトラ (t-Bu-エステル) (Macrocyclics) (42.4 mg、0.050 mmol) 及び塩化シアヌル (9.2 mg、0.050 mmol) の溶液に、DIPEA (0.10 mL) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。窒素気流を用いて溶媒を除去して残渣を得て、それをDMSO (4.0 mL) に溶解し、次いでDMSO溶液に (S)-ジ-tert-ブチル-2-(3-((S)-6-(8-アミノオクタンアミド-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソヘキサン-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート (31.43 mg、0.05 mmol) 及びK₂CO₃ (100 mg) を添加した。得られた懸濁液を、室温で2時間攪拌した後、ピペラジン (100 mg) を加え、室温で16時間さらに攪拌した。次いで、粗反応物を凍結乾燥し、このように得られたトリアジン中間体にTFA (2.0 mL) 及びDCM (1.0 mL) を添加して脱保護した。混合物を室温で一晩攪拌して脱保護した後、窒素気流を用いて溶媒を除去して、粗生成物の残渣を得て、それをC18カートリッジを用いてBiotage SP4により精製して、(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(4-(4-カルボキシ-1,7,10-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-6-(ピペラジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸 (18.9 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.85 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 6.55 (m, 2H), 6.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.11-1.23 (m, 61H), MS (ESI), 1132.2 (M+H)⁺。

20

30

【0183】

[工程2]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(4-(4-カルボキシ-1,7,10-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-6-(ピペラジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

40

【0184】

固体 (2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(4-(4-カルボキシ-1,7,10-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-6-(ピペラジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸 (7.8 mg、0.0069 mmol) に、LuCl₃ (0.00385 mmol/mL の1.80 mL、0.0069 mmol) 及びアセトニトリル (0.5 mL) を加えた。反応混合物を95°Cで1時間加熱し、次いで、凍結乾燥して、(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(4-(4-カルボキシ-1,7,10-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロ

50

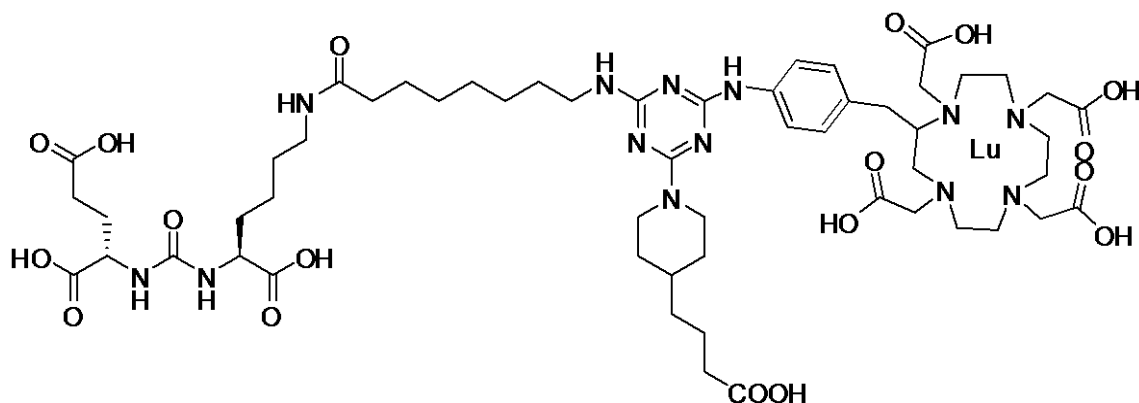
ドデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-6-(ピペラジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体(8.3 mg)を白色固体として得た。MS (ESI), 1303.6 (M+H)⁺。

【 0 1 8 5 】

[实施例 5]

(2S)-2-(3-((1S)-1-carboxy-5-(8-(4-(4-(3-carboxypropyl) piperidin-1-yl)-6-(4-((1,4,7,10-tetraakis(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecan-2-yl)methyl) phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino) octanamide) pentyl) ureido) pentanedic acid ruthenium complex.

【化 5 7】

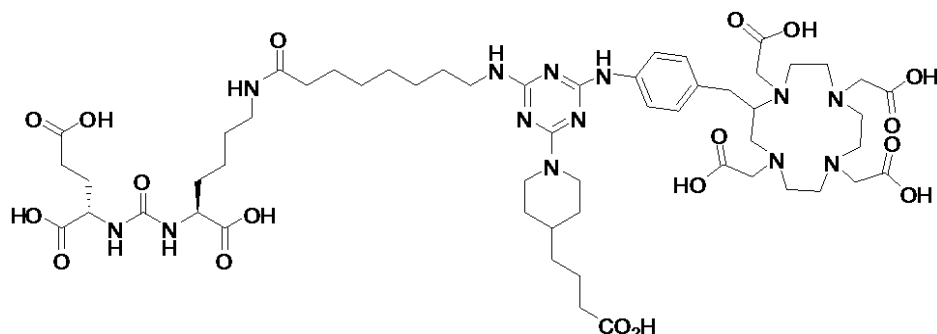


【 0 1 8 6 】

[工程 1]

(2S)-2-(3-((1S)-1-carboxy-5-(8-(4-(4-(3-carboxypentyl) piperidin-1-yl)-6-(4-((1,4,7,10-tetraakis(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecan-2-yl)methyl) phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl) amino) octanamide) pentyl) ureido) pentanedioic acid.

【化 5 8】



【 0 1 8 7 】

DCM (2.0 mL) 中の、p-NH₂-Bn-DOTA-テトラ (t-Bu-エステル) (Macrocyclics) (42.4 mg、0.050 mmol) 及び塩化シアヌル (9.2 mg、0.050 mmol) の溶液に、DIPEA (0.10 mL) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、窒素気流を用いて溶媒を除去して、残渣を得て、それをDMSO (4.0 mL) に溶解させた。このDMSO溶液に (S)-ジ-tert-ブチル 2-(3-((S)-6-(8-アミノオクタンアミド)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソヘキサネ-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート (31.43 mg、0.05 mmol) 及び K₂CO₃ (100 mg) を添加し、得られた懸濁液を、室温で2時間攪拌した後、4-(ピペリジン-4-イル)ブタン酸 (30 mg) を添

加した。室温で16時間さらに攪拌した後、反応混合物を凍結乾燥してトリアジン中間体を得て、それをTFA(2.0mL)及びDCM(1.0mL)を用いて脱保護した。室温で一晩攪拌した後、窒素気流を用いて溶媒を除去して、表題の粗生成物の残渣を得た。Biota g e S P 4及びC18カートリッジを用いて精製して、(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(4-(3-カルボキシプロピル)ピペリジン-1-イル)-6-(4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸(18.8mg)を白色固体として得た。MS(ESI), 608.8(M/2+H)⁺。

10

【0188】

[工程2]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(4-(3-カルボキシプロピル)ピペリジン-1-イル)-6-(4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【0189】

固体(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(4-(3-カルボキシプロピル)ピペリジン-1-イル)-6-(4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸(7.4mg, 0.006086mmol)に、LuCl₃(0.00385mmol/mLの1.58mL, 0.006086mmol)を加えた。反応混合物を95°Cで1時間加熱し、次いで、凍結乾燥して(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(8-(4-(4-(3-カルボキシプロピル)ピペリジン-1-イル)-6-(4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)オクタンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体(9.0mg)を白色固体として得た。MS(ESI), 1388.8(M+H)⁺。

20

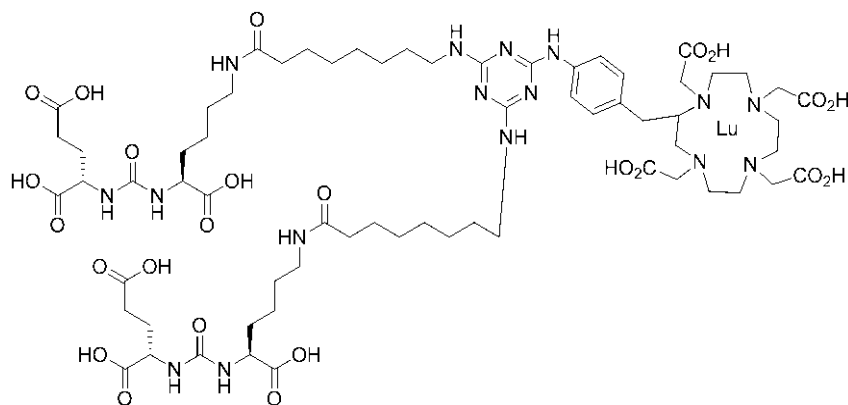
30

【0190】

[実施例6]

((2S, 2'S)-2, 2'-(((((1S, 1'S)-((8, 8'-((6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジイル)ビス(アザンジイル))ビス(オクタノイル))ビス(アザンジイル))ビス(1-カルボキシペンタン-5,1-ジイル))ビス(アザンジイル))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ジペンタン二酸ルテチウム錯体。

【化 5 9】



10

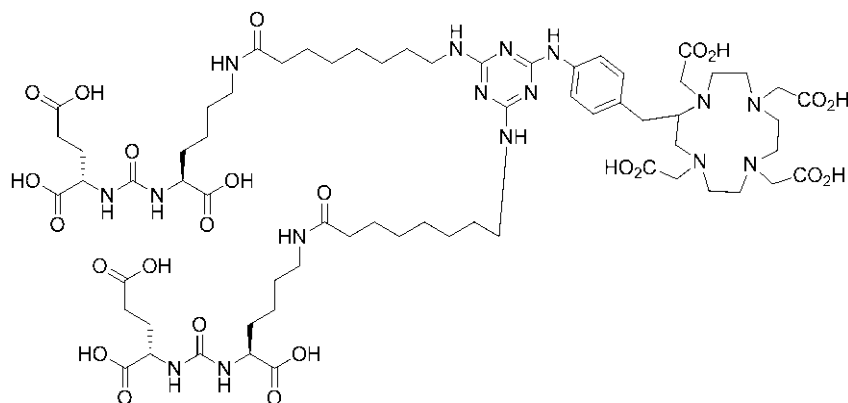
【0191】

[工程 1]

((2S, 2'S) - 2, 2' - (((1S, 1'S) - ((8, 8' - ((6 - ((4 - ((1, 4, 7, 10 - テトラキス(カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 2 - イル) メチル) フェニル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル) ビス(アザンジイル)) ビス(オクタノイル)) ビス(アザンジイル)) ビス(1 - カルボキシペンタン - 5, 1 - ジイル)) ビス(アザンジイル)) ビス(カルボニル)) ビス(アザンジイル)) ジペンタン二酸。

20

【化 6 0】



30

【0192】

DCM (2.0 mL) 中の、p-NH₂-Bn-DOTA-テトラ(t-Bu-エステル) (Macrocyclics) (42.4 mg, 0.050 mmol) 及び塩化シアヌル (9.2 mg, 0.050 mmol) の溶液に、DIPEA (0.10 mL) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。攪拌後、窒素気流を用いて溶媒を除去して残渣を得た。この残渣を、DMSO (4.0 mL) に溶解し、得られたDMSO溶液に(S)-ジ-tert-ブチル 2-(3((S)-6-(8-アミノオクタンアミド)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソヘキサン-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート (62.8 mg, 0.10 mmol) 及びK₂CO₃ (100 mg) を加えた。このように得られた懸濁液を室温で72時間攪拌し、次いで凍結乾燥して、トリアジン中間体を得て、それをTFA (4.0 mL) 及びDCM (1.0 mL) を用いて脱保護した。TFA/DCM混合物を、室温で一晩攪拌した後、窒素気流を用いて溶媒を除去して固体として表題の粗生成物を得た。粗生成物をC18カートリッジを用いてBiotage SP4により精製して、純粋な((2S, 2'S) - 2, 2' - (((1S, 1'S) - ((8, 8' - ((6 - ((4 - ((1, 4, 7, 10 - テトラキス(カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 2 - イル) メチル) フェニル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル) ビス(アザンジイル)) ビス(オクタノイル)) ビス(アザンジイル)) ビス(1 - カルボキシペンタン - 5, 1 - ジイル)) ビス(ア

40

50

ザンジイル)) ビス (カルボニル)) ビス (アザンジイル)) ジペンタン二酸 (10.0 mg) を白色固体として得た。MS (ESI), 753.2 (M/2+H)⁺。

【0193】

[工程2]

((2S, 2'S)-2, 2'-(((1S, 1'S)-((8, 8'-((6-((4-((1, 4, 7, 10-テトラキス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル)ビス(アザンジイル))ビス(オクタノイル))ビス(アザンジイル))ビス(1-カルボキシペンタン-5, 1-ジイル))ビス(アザンジイル))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ジペンタン二酸ルテチウム錯体。

10

【0194】

固体((2S, 2'S)-2, 2'-(((1S, 1'S)-((8, 8'-((6-((4-((1, 4, 7, 10-テトラキス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル)ビス(アザンジイル))ビス(オクタノイル))ビス(アザンジイル))ビス(1-カルボキシペンタン-5, 1-ジイル))ビス(アザンジイル))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ジペンタン二酸(8.5 mg、0.005646 mmol)に、LuCl₃(0.00385 mmol/mLの1.47 mL、0.005646 mmol)を加えた。反応混合物を70°Cで1時間加熱し、次いで凍結乾燥して、(2S, 2'S)-2, 2'-(((1S, 1'S)-((8, 8'-((6-((4-((1, 4, 7, 10-テトラキス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル)ビス(アザンジイル))ビス(オクタノイル))ビス(アザンジイル))ビス(1-カルボキシペンタン-5, 1-ジイル))ビス(アザンジイル))ビス(カルボニル))ビス(アザンジイル))ジペンタン二酸ルテチウム錯体(8.6 mg)を白色固体として得た。MS (ESI), 1678.0 (M+H)⁺。

20

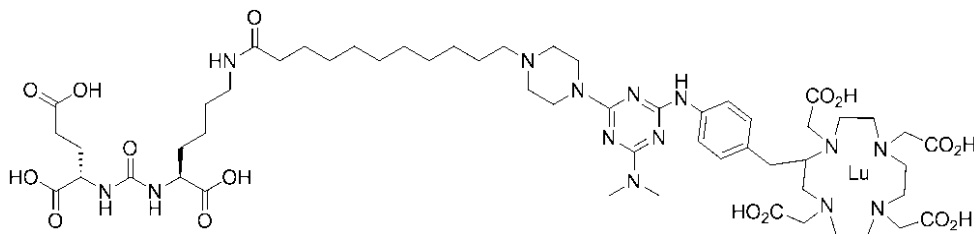
【0195】

[実施例7]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(ジメチルアミノ)-6-((4-((1, 4, 7, 10-テトラキス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

30

【化61】



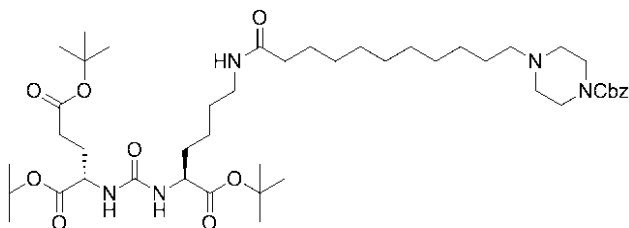
40

【0196】

[工程1]

(S)-ジェ-tert-ブチル2-(3-((S)-6-(11-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソヘキサン-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート。

【化 6 2】



【0197】

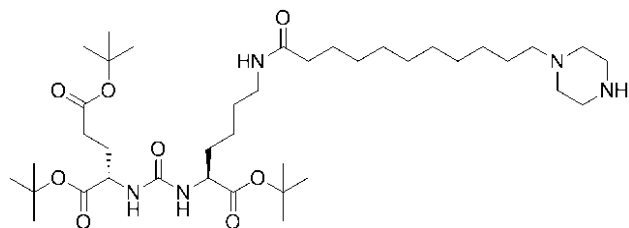
ジクロロエタン (DCE、25 mL) 中の、(S)-ジ-tert-ブチル 2-(3-((S)-6-アミノ-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソヘキサン-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート (1.023 g、2.097 mmol)、11-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペラジン-1-イル)ウンデカン酸 (0.77 g、1.9059 mmol)、EDCI (0.40 g、2.097 mmol)、HOBt (0.27 g、2.097 mmol) 及び DIPEA (1.0 mL) の溶液を室温で一晩攪拌した。翌日、溶媒を蒸発して残渣を得て、それを Biota 9 カラムクロマトグラフィー及び溶離液として DCM/メタノールの混合物を用いて精製して、(S)-ジ-tert-ブチル 2-(3-((S)-6-((11-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソヘキサン-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート (1.52 g、91%) を黄色がかった固体として得た。MS (ESI), 874.3 (M+H)⁺。

【0198】

[工程 2]

(S)-ジ-tert-ブチル 2-(3-((S)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソ-6-((11-(ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ヘキサン-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート。

【化 6 3】



【0199】

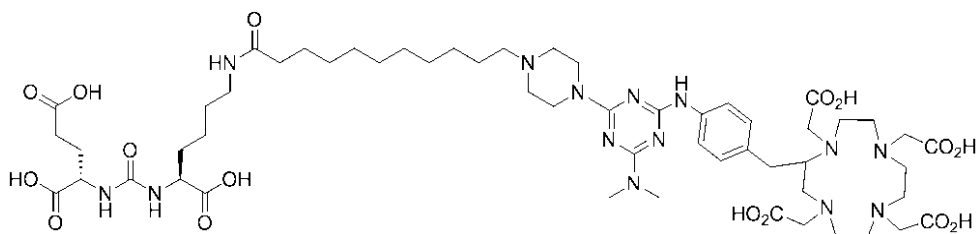
エタノール (60 mL) 中の (S)-ジ-tert-ブチル 2-(3-((S)-6-((11-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソヘキサン-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート (1.50 g、1.72 mmol) 及びギ酸アンモニウム (1.0 g) 溶液に、パラジウム炭素 (300 mg) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、セライトのパッドを通して濾過した後、酢酸エチル (EtOAc) を用いてセライトパッドを洗浄した。減圧下で、溶媒を除去し、残渣をジクロロメタン (DCM) に溶解させた。DCM 溶液を飽和重炭酸ナトリウムを用いて洗浄し、次いで、分配して水層から有機層を分離した。減圧下で、有機層を濃縮して、黄色がかった固体として表題の生成物 (1.2345 g、97% 収率) を得た。MS (ESI), 740.4 (M+H)⁺。

【0200】

[工程 3]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-((11-(4-((4-(ジメチルアミノ)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸。

【化 6 4】



【0201】

DCM (2.0 mL) 中の、p-NH₂-Bn-DOTA-テトラ (t-Bu-エステル) (Macrocyclics) (42.4 mg、0.050 mmol) 及び塩化シアヌル (9.2 mg、0.050 mmol) の溶液に、DIPEA (0.10 mL) を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。攪拌後、窒素気流下で溶媒を除去して残渣を得て、それをDMSO (1.0 mL) に溶解させた後、(S)-ジ-tert-ブチル 2-(3-((S)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソ-6-(11-(ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ヘキサ-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート (34 mg、0.05 mmol) 及びK₂CO₃ (50 mg) を添加した。得られた懸濁液を室温で2時間攪拌した後、ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (0.2 mL、THF中2.0 M) を加えた。反応混合物を、室温で16時間さらに攪拌した後、凍結乾燥して、粗トリアジン中間体を得た。粗生成物を、TFA (2.0 mL) 及びDCM (1.0 mL) を用いて、室温で一晩脱保護した。翌日、窒素気流下で溶媒を除去して残渣を得て、それをC18カートリッジを用いてBiotage SP4により精製して、(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(ジメチルアミノ)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸 (24 mg) を白色固体として得た。MS (ESI), 601.2 (M/2+H)⁺。

【0202】

[工程 4]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(ジメチルアミノ)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【0203】

固体 (2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(ジメチルアミノ)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸 (9.4 mg、0.00783 mmol) に、LuCl₃ (0.00770 mmol/mL の1.02 mL、0.00783 mmol) を加えた。反応混合物を90°Cで1時間加熱した後、凍結乾燥して、(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(ジメチルアミノ)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体 (11.1 mg) を白色固体として得た。MS (ESI), 1373.7 (M+H)⁺。

【0204】

10

20

30

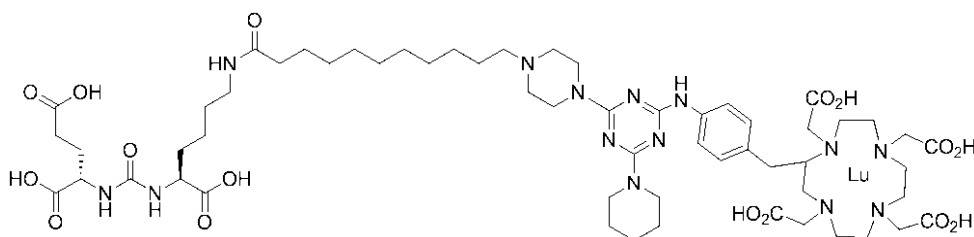
40

50

[実施例 8]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(ピペリジン-1-イル)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【化 6 5】



10

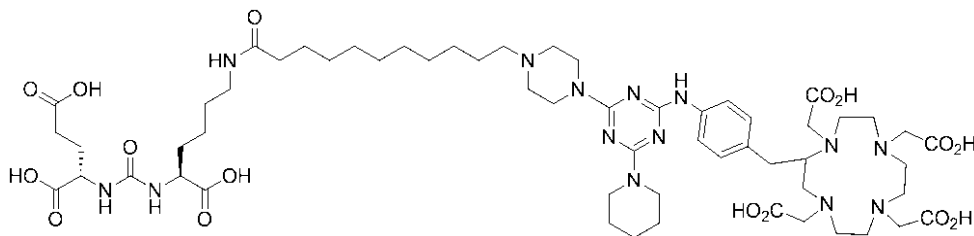
【0205】

[工程 1]

((2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(ピペリジン-1-イル)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸。

20

【化 6 6】



【0206】

DCM (2.0 mL) 中の p-NH₂-Bn-DOTA-テトラ(t-Bu-エステル) (Macrocyclics) (42.4 mg、0.050 mmol) 及び塩化シアヌル (9.2 mg、0.050 mmol) の溶液に、DIPEA (0.10 mL) を加え、溶液を室温で 2 時間攪拌した。次いで、窒素気流を用いて溶媒を除去して残渣を得て、それを DMSO (1.0 mL) に溶解させた後、ピペリジン (4.25 mg、0.05 mmol) を添加した。得られた懸濁液を室温で 2 時間攪拌した後、DMSO 溶液に (S)-ジ-tert-ブチル 2-(3-((S)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソ-6-(11-(ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ヘキサ-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート (37 mg、0.05 mmol) 及び K₂CO₃ (50 mg) を加えた。室温で 16 時間さらに攪拌した後、混合物を凍結乾燥して粗トリアジン中間体を得て、それを TFA (2.0 mL) 及び DCM (1.0 mL) を用いて脱保護した。粗生成物を、室温で一晩攪拌することによって脱保護し、翌日、窒素気流を用いて溶媒を除去して残渣を得て、それを C18 カートリッジを用いて Biotage SP4 で精製して、((2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(ピペリジン-1-イル)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸 (22 mg) を白色固体として得た。MS (ESI), 621.2 (M/2+H)⁺。

30

40

【0207】

50

[工程 2]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(ピペリジン-1-イル)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【0208】

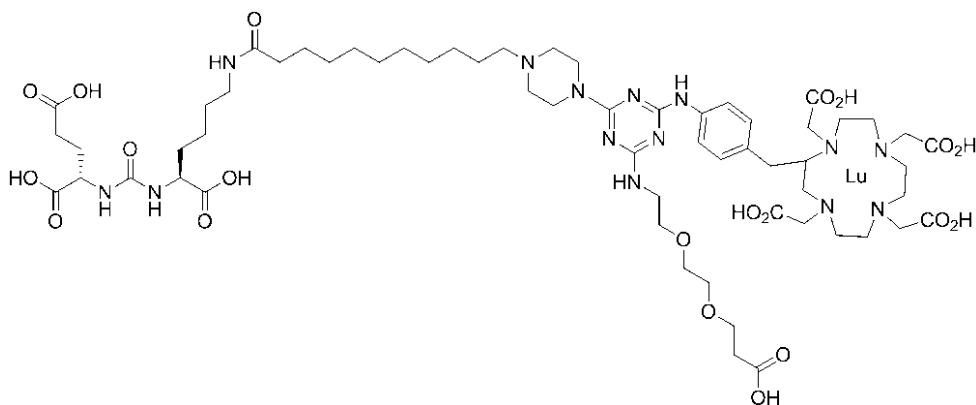
固体(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(ピペリジン-1-イル)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸(12.4mg, 0.01mmol)に、LuCl₃(0.00770mmol/mLの1.30mL, 0.01mmol)を加えた。反応混合物を90°Cで1時間加熱し、次いで凍結乾燥して(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(ピペリジン-1-イル)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体(14.0mg)を白色固体として得た。MS(ESI), 1413.7(M+H)⁺。

【0209】

[実施例 9]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(2-(2-(2-カルボキシエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【化 67】

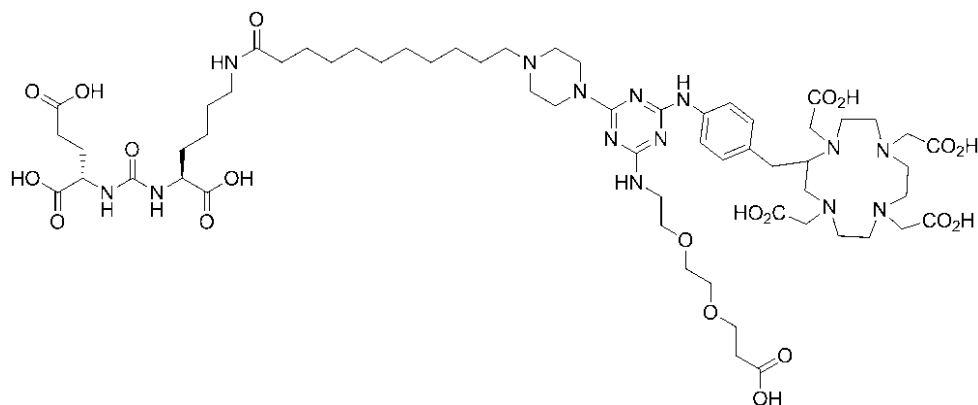


【0210】

[工程 1]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(2-(2-(2-カルボキシエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸。

【化 6 8】



10

【0211】

p-NH₂-Bn-DOTA-テトラ (t-Bu-エステル) (Macrocyclics) (42.4 mg、0.050 mmol) 及び塩化シアヌル (9.2 mg、0.050 mmol) のDCM溶液 (2.0 mL) にDIPEA (0.10 mL) を添加した。室温で2時間攪拌した後、窒素気流下で溶媒を除去して残渣を得て、それをDMSO (1.0 mL) に溶解させた。次いで、DMSO溶液にtert-ブチル3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパン酸 (11.67 mg、0.05 mmol) 及びK₂CO₃ (50 mg) を添加し、得られた懸濁液を室温で2時間攪拌した。次いで、(S)-ジ-tert-ブチル2-(3-((S)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソ-6-(11-(ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ヘキサノ-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート (37 mg、0.05 mmol) を加えた。16時間攪拌後、反応混合物を凍結乾燥し、粗トリアジン中間体を得て、それをTFA (2.0 mL) 及びDCM (1.0 mL) を用いて脱保護した。この粗生成物を室温で一晩攪拌することにより脱保護し、翌日、窒素気流を用いて溶媒を除去して残渣を得て、それをC18カートリッジを用いてBiotage SP4で精製して、(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(2-(2-(2-カルボキシエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-6-((4-(1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸 (29.4 mg) を白色固体として得た。MS (ESI), 667.2 (M/2+H)⁺。

20

30

【0212】

[工程2]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(2-(2-(2-カルボキシエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-6-((4-(1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

40

【0213】

固体(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(2-(2-(2-カルボキシエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-6-((4-(1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸 (13.1 mg、0.01 mmol) に、LuCl₃ (0.00770 mmol/mL) の1.30 mL、0.01 mmol) を加えた。反応混合物を、90°Cで1時間加熱し、凍結乾燥して、(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-

50

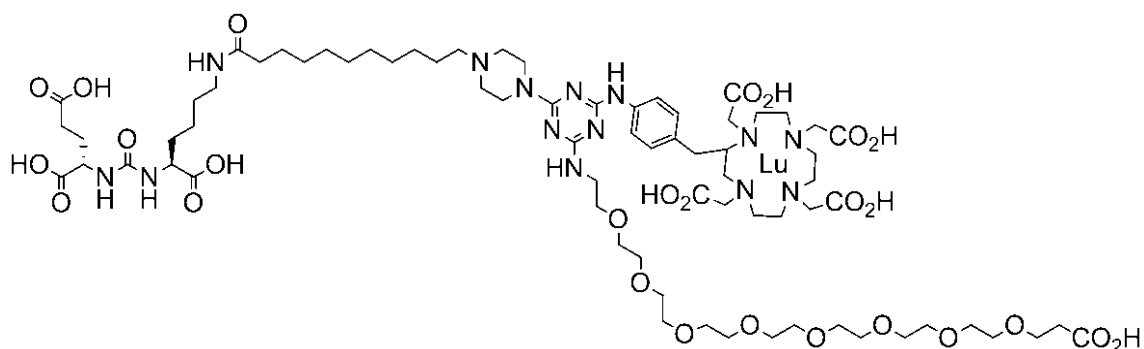
(4-((2-(2-(2-カルボキシエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-6-(4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体(14.5mg)を白色固体として得た。MS(ESI), 1505.7(M+H)⁺。

【0214】

[実施例10]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(26-カルボキシ-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘキサコシル)アミノ)-6-(4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【化69】

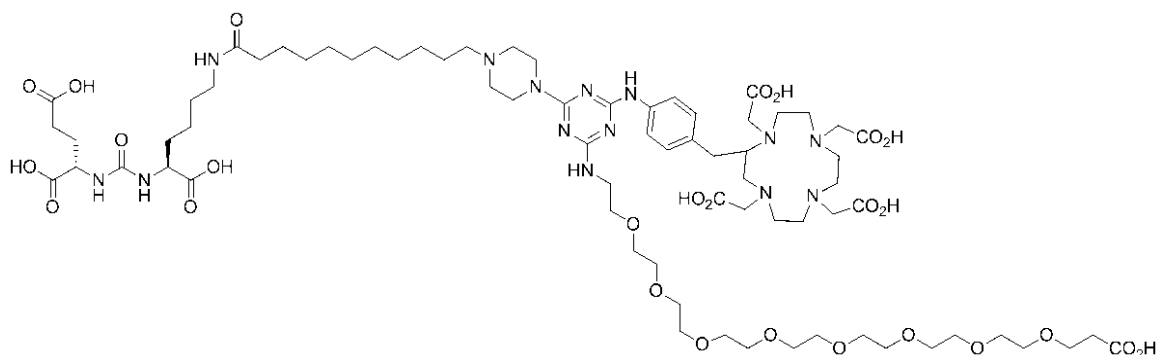


【0215】

[工程1]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(26-カルボキシ-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘキサコシル)アミノ)-6-(4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸。

【化70】



【0216】

DCM(2.0mL)中の、p-NH₂-Bn-DOTA-テトラ(t-Bu-エステル)(Macrocyclics)(42.4mg、0.050mmol)及び塩化シアヌル(9.2mg、0.050mmol)の溶液に、DIPEA(0.10mL)を添加した。この反応物を室温で2時間攪拌し、攪拌後窒素気流を用いて溶媒を除去した。このように得られた残渣をDMSO(1.0mL)に溶解し、DMSO溶液に1-アミノ3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘプタコサン-27-オイック酸

(22.1 mg、0.05 mmol) 及び K_2CO_3 (50 mg) を加えた。得られた懸濁液を室温で2時間攪拌した後、(S)-ジ-tert-ブチル2-(3-((S)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソ-6-(11-(ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ヘキサノ-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート (37 mg、0.05 mmol) を添加した。室温で16時間さらに攪拌した後、粗反応物を凍結乾燥して、トリアジン中間体を得て、それをTFA (2.0 mL) 及びDCM (1.0 mL) を用いて室温で一晩脱保護した。粗生成物をC18カートリッジを用いてBiotage SP4により精製して、(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(26-カルボキシ-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-オクタオキサヘキサコシル)アミノ)-6-(4-(1, 4, 7, 10-テトラキス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸 (31.4 mg) を白色固体として得た。MS (ESI), 799.3 (M/2+H)⁺。

【0217】

[工程2]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(26-カルボキシ-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-オクタオキサヘキサコシル)アミノ)-6-(4-(1, 4, 7, 10-テトラキス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【0218】

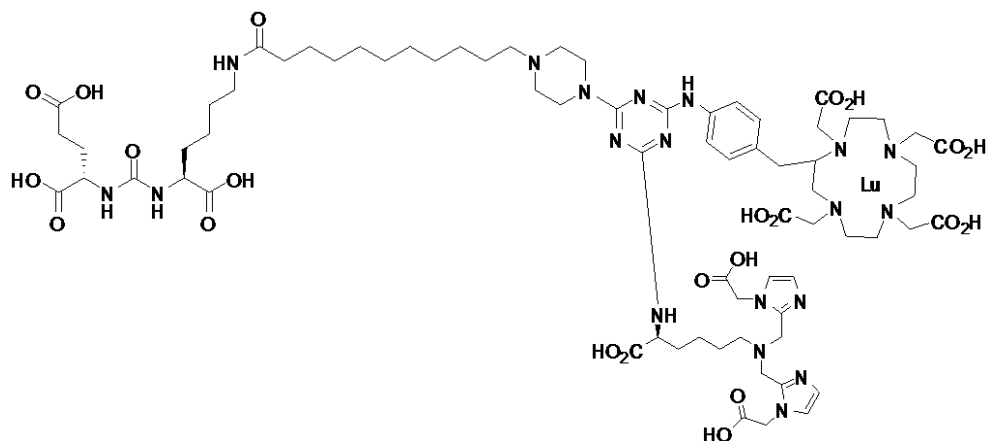
固体(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(26-カルボキシ-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-オクタオキサヘキサコシル)アミノ)-6-(4-(1, 4, 7, 10-テトラキス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸 (8.5 mg、0.00532 mmol) に、 $LuCl_3$ (0.00770 mmol/mLの0.69 mL、0.00532 mmol) を添加した。反応混合物を90°Cで1時間加熱し、次いで凍結乾燥して、(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(26-カルボキシ-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-オクタオキサヘキサコシル)アミノ)-6-(4-(1, 4, 7, 10-テトラキス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体 (8.2 mg) を白色固体として得た。MS (ESI), 885.2 (M/2+H)⁺。

【0219】

[実施例11]

(2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-((S)-5-(ビス((1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾル-2-イル)メチル)アミノ)-1-カルボキシペンチル)アミノ)-6-(4-(1, 4, 7, 10-テトラキス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)-1-カルボキシペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【化 7 1】



10

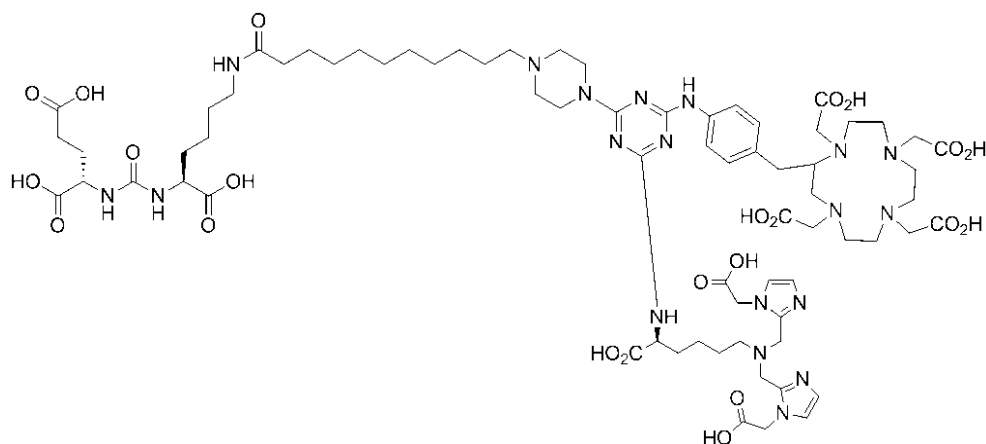
【0 2 2 0】

[工程 1]

(2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-((S)-5-(bis((1-(carboxymethyl)-1H-imidazol-2-yl)methyl)amino)-1-carboxypentyl)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecan-2-yl)methyl)phenyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)piperazin-1-yl)undecanamide)-1-carboxypentyl)ureido)pentanedioic acid.

20

【化 7 2】



30

【0 2 2 1】

DCM (2.0 mL) 中の、p-NH₂-Bn-DOTA-テトラ (t-Bu-エステル) (Macrocyclics) (42.4 mg、0.050 mmol) 及び塩化シアヌル (9.2 mg、0.050 mmol) の溶液に、DIPEA (0.10 mL) を添加した。室温で2時間攪拌した後、溶媒を窒素ガス気流を用いて除去して残渣を得た。この残渣をDMSO (1.0 mL) に溶解し、(S)-2-アミノ-6-(bis((1-(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)-1H-imidazol-2-yl)methyl)amino)ヘキサン酸 (26.7 mg、0.05 mmol) 及びK₂CO₃ (50 mg) を添加した。得られた懸濁液を室温で一晩攪拌した。翌日 (S)-ジ-tert-butyl 2-(3-((S)-1-(tert-butoxy)-1-oxo-6-(11-(piperazin-1-yl)undecanamide)ヘキサン-2-yl)ureido)ペンタンジオアート (37 mg、0.05 mmol) を添加し、反応混合物を室温で24時間さらに攪拌した。凍結乾燥して、粗トリアジン中間体を得て、それをTFA (3.0 mL) 及びDCM (1.0 mL) を用いて室温で一晩脱保護した。脱保護された最終粗生成物を、C18 カートリッジを用いてBiotage SP4により精製して、(2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-((S)-5-(bis((1-(carboxymethyl)-1H-imidazol-2-yl)methyl)amino)-1-carboxypentyl)amino)-6-((4-((1,4,7,10-tetrakis(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecan-2-yl)methyl)phenyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)piperazin-1-yl)undecanamide)-1-carboxypentyl)ureido)pentanedioic acid.

40

50

ル) - 1H-イミダゾル-2-イル) メチル) アミノ) - 1-カルボキシペンチル) アミノ) - 6- ((4- ((1, 4, 7, 10-テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-2-イル) メチル) フェニル) アミノ) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) ウンデカンアミド) - 1-カルボキシペンチル) ウレイド) ペンタン二酸 (41. 5 mg) を白色固体として得た。MS (ESI), 789. 6 (M/2+H)⁺。

【0222】

[工程2]

(2S) - 2- (3- ((1S) - 5- (11- (4- (4- ((S) - 5- (ビス ((1- (カルボキシメチル) - 1H-イミダゾル-2-イル) メチル) アミノ) - 1-カルボキシペンチル) アミノ) - 6- ((4- ((1, 4, 7, 10-テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-2-イル) メチル) フェニル) アミノ) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) ウンデカンアミド) - 1-カルボキシペンチル) ウレイド) ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【0223】

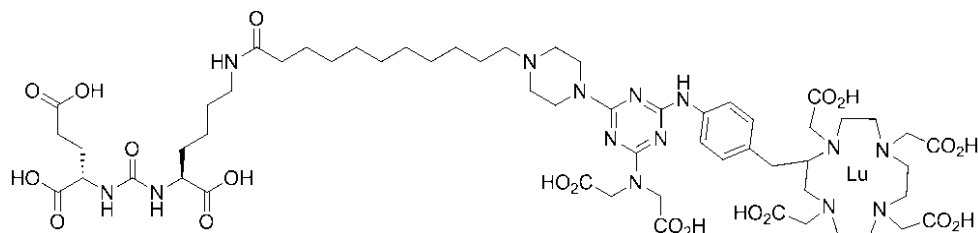
固体 (2S) - 2- (3- ((1S) - 5- (11- (4- (4- ((S) - 5- (ビス ((1- (カルボキシメチル) - 1H-イミダゾル-2-イル) メチル) アミノ) - 1-カルボキシペンチル) アミノ) - 6- ((4- ((1, 4, 7, 10-テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-2-イル) メチル) フェニル) アミノ) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) ウンデカンアミド) - 1-カルボキシペンチル) ウレイド) ペンタン二酸 (16. 3 mg、0. 0103 mmol) に、LuCl₃ (1. 0 mL、0. 0103 mmol/mL、0. 0103 mmol) を添加した。反応混合物を90°Cで1時間加熱し、次いで凍結乾燥して、(2S) - 2- (3- ((1S) - 5- (11- (4- (4- ((S) - 5- (ビス ((1- (カルボキシメチル) - 1H-イミダゾル-2-イル) メチル) アミノ) - 1-カルボキシペンチル) アミノ) - 6- ((4- ((1, 4, 7, 10-テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-2-イル) メチル) フェニル) アミノ) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) ウンデカンアミド) - 1-カルボキシペンチル) ウレイド) ペンタン二酸ルテチウム錯体 (15. 7 mg) を白色固体として得た。MS (ESI), 875. 6 (M/2+H)⁺。

【0224】

[実施例12]

(2S) - 2- (3- ((1S) - 5- (11- (4- (4- (ビス (カルボキシメチル) アミノ) - 6- ((4- ((1, 4, 7, 10-テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-2-イル) メチル) フェニル) アミノ) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) ウンデカンアミド) - 1-カルボキシペンチル) ウレイド) ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【化73】



【0225】

[工程1]

(2S) - 2- (3- ((1S) - 5- (11- (4- (4- (ビス (カルボキシメチル) アミノ) - 6- ((4- ((1, 4, 7, 10-テトラキス (カルボキシメチル) -

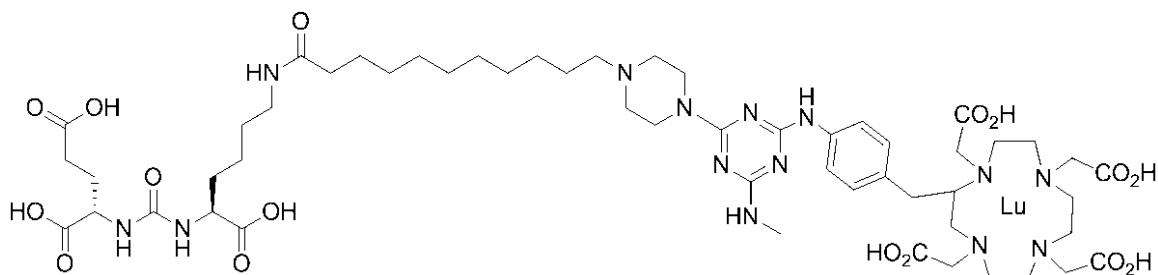
ーカルボキシペンチル) ウレイド) ペンタン二酸ルテチウム錯体 (12.0 mg) を白色固体として得た。MS (ESI), 731.2 (M/2+H)⁺。

【0229】

[実施例13]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(メチルアミノ)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【化75】

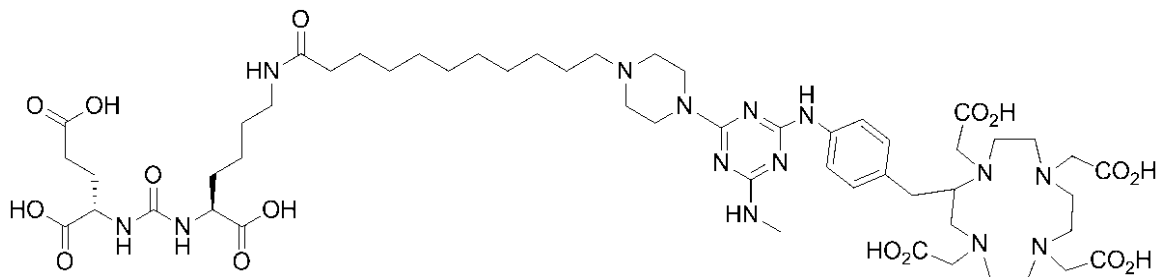


【0230】

[工程1]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(メチルアミノ)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸。

【化76】



【0231】

p-NH₂-Bn-DOTA-テトラ(t-Bu-エステル) (Macrocyclics) (42.4 mg, 0.050 mmol) 及び塩化シアヌル (9.2 mg, 0.050 mmol) のDCM (2.0 mL) 溶液に、DIPEA (0.10 mL) を加え、溶液を室温で2時間攪拌した。攪拌後、窒素ガス気流を用いて溶媒を除去して、残渣を得た。この残渣をDMSO (1.0 mL) に溶解し、溶液をメタンアミン (0.10 mL、THF中の2.0 M) 及びK₂CO₃ (50 mg) と接触させた。得られた懸濁液を室温で4時間攪拌した。DMSO溶液に(S)-ジ-tert-ブチル2-(3-((S)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソ-6-(11-(ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ヘキサ-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート (37 mg, 0.05 mmol) を添加し、次いで添加し、反応混合物を室温でさらに24時間攪拌した後、凍結乾燥して、粗トリアジン中間体を得た。TFA (3.0 mL) 及びDCM (1.0 mL) を用いて室温で一晩脱保護した後、窒素気流を用いて溶媒を除去して粗生成物を得て、それをC18カートリッジを用いてBiotope SP4により精製して、(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(メチルアミノ)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10

ーテトラアザシクロドデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸(10.8mg)を白色固体として得た。MS(ESI), 594.2(M/2+H)⁺。

【0232】

[工程2]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(メチルアミノ)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

10

【0233】

固体(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(メチルアミノ)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸(7.7mg、0.00649mmol)に、LuCl₃(0.0103mmol/mLの0.63mL、0.00649mmol)を加えた。反応混合物を90°Cで1時間加熱し、次いで凍結乾燥して、(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(メチルアミノ)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体(7.9mg)を白色固体として得た。MS(ESI), 680.2(M/2+H)⁺。

20

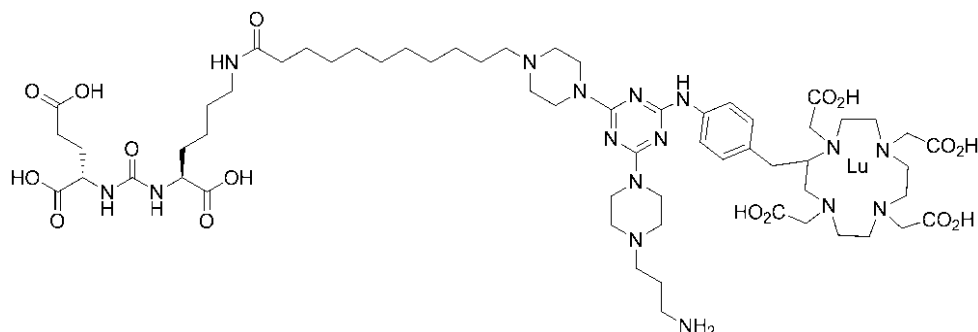
【0234】

[実施例14]

(2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(4-(3-アミノプロピル)ピペラジン-1-イル)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)-1-カルボキシペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

30

【化77】



40

【0235】

[工程1]

(2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(4-(3-アミノプロピル)ピペラジン-1-イル)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)-1-カルボキシペンチル)ウレイド)ペンタン二酸。

NC(=O)CCCN1CCN(C1)CCCCCCCCCCCCCCC(=O)NCCC[C@H](C(=O)O)C(=O)N[C@@H](C(=O)O)C(=O)O

10

DCM (2.0 mL) 中の、p-NH₂-Bn-DOTA-テトラ (t-Bu-エステル) (Macrocyclics) (42.4 mg、0.050 mmol) 及び塩化シアヌル (9.2 mg、0.050 mmol) の溶液に、DIPEA (0.10 mL) を加え、この溶液を室温で2時間攪拌した。攪拌後、窒素気流下で溶媒を除去して残渣を得て、それをDMSO (1.0 mL) に溶解した後、(S)-ジ-tert-ブチル2-(3-((S)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソ-6-(11-(ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ヘキサノ-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート (37 mg、0.05 mmol) 及びK₂CO₃ (50 mg) を添加した。得られた懸濁液を室温で2時間攪拌し、次いで3-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-アミン (47 mg) を添加した後、反応混合物を室温で16時間さらに攪拌した。16時間後、凍結乾燥して、粗トリアジン中間体を得て、それをTFA (2.0 mL) 及びDCM (1.0 mL) を用いて、一晚、室温で脱保護した。脱保護された生成物をC18カートリッジを用いてBiota-SP4により精製して(2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(4-(3-アミノプロピル)ピペラジン-1-イル)-6-(4-(1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)-1-カルボキシペンチル)ウレイド)ペンタン二酸 (25 mg) を白色固体として得た。MS (ESI), 650.3 (M/2+H)⁺。

20

30

[工程 2]

(2S)-2-(3-((1S)-5-(11-(4-(4-(4-(3-アミノプロピル)ピペラジン-1-イル))-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)-1-カルボキシペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

固体 (2S) - 2 - (3 - ((1S) - 5 - (11 - (4 - (4 - (4 - (3 - アミノプロピル) ピペラジン - 1 - イル) - 6 - ((4 - ((1, 4, 7, 10 - テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロデカン - 2 - イル) メチル) フェニル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ウンデカンアミド) - 1 - カルボキシペンチル) ウレイド) ペンタン二酸 (10.7mg、0.00824mmol) に、 LuCl_3 (0.0103mmol/mL の 0.80mL、0.00824mmol) を加えた。反応混合物を 90°C で 1 時間加熱し、次いで凍結乾燥して (2S) - 2 - (3 - ((1S) - 5 - (11 - (4 - (4 - (4 - (3 - アミノプロピル) ピペラジン - 1 - イル) - 6 - ((4 - ((1, 4, 7, 10 - テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロデカン - 2 - イル) メチル) フェニル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ウンデカンアミド) - 1 - カルボキシペンチル) ウレイド) ペンタン二酸ルテチウム錯

40

50

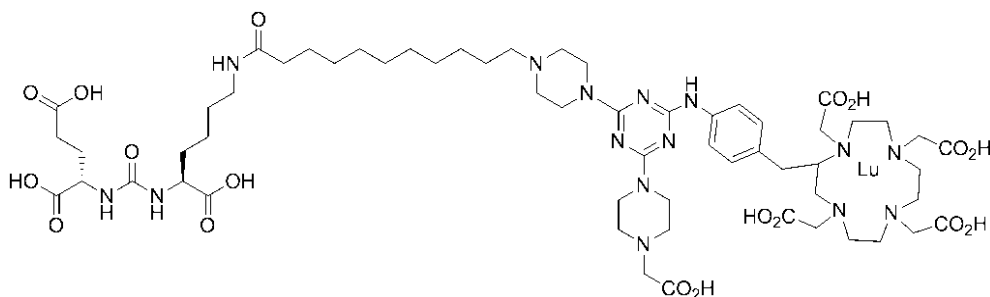
体 (10.2 mg) を白色固体として得た。MS (ESI), 736.2 (M/2+H)⁺。

【0239】

[実施例15]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(4-(カルボキシメチル)ピペラジン-1-イル)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

【化79】

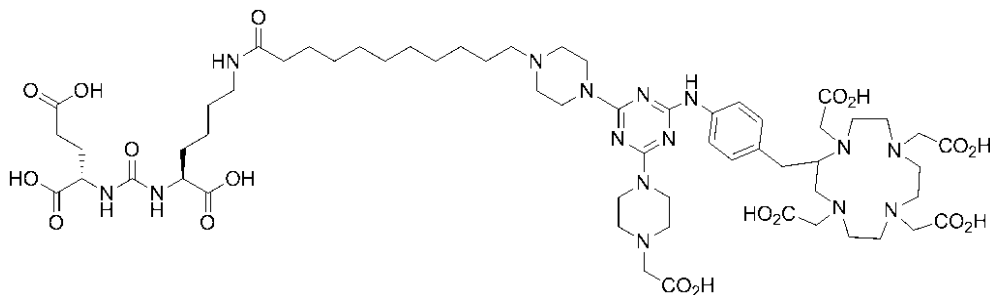


【0240】

[工程1]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(4-(カルボキシメチル)ピペラジン-1-イル)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸。

【化80】



【0241】

p-NH₂-Bn-DOTA-テトラ(t-Bu-エステル) (Macrocyclics) (42.4 mg, 0.050 mmol) 及び塩化シアヌル (9.2 mg, 0.050 mmol) のDCM溶液 (2.0 mL) に、DIPEA (0.10 mL) を加え、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。攪拌後、窒素気流を用いて溶媒を除去して残渣を得て、それをDMSO (1.0 mL) に溶解した後、(S)-ジ-tert-ブチル2-(3-((S)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソ-6-(11-(ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ヘキサ-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート (37 mg, 0.050 mmol) 及びK₂CO₃ (50 mg) を添加した。このように得られた懸濁液を室温で2時間攪拌し、次いで反応混合物にtert-ブチル2-(ピペラジン-1-イル)酢酸 (50 mg) を添加し、室温で16時間持続的にさらに攪拌した。16時間後、反応混合物を凍結乾燥して、保護された最終生成物の残渣を得た。この残渣を、TFA (2.0 mL) 及びDCM (1.0 mL) と室温で一晩接触させて保護基を除去した後、窒素気流下で溶媒を除去して、脱保護された粗生成物を得て、それをC18カートリッジを用いてBiotage SP4により精製した。表題化合物 (2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(4-(カルボキシメチル)ピペ

ラジン-1-イル)-6-(4-(1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸(14mg)を白色固体として得た。MS(ESI), 650.8 (M/2+H)⁺。

【0242】

[工程2]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(4-(カルボキシメチル)ピペラジン-1-イル)-6-(4-(1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

10

【0243】

固体(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(4-(4-(カルボキシメチル)ピペラジン-1-イル)-6-(4-(1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸(6.0mg、0.00426mmol)に、LuCl₃(0.0103mmol/mLの0.45mL、0.00462mmol)を加えた。反応混合物を90°Cで1時間加熱し、凍結乾燥して、(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(4-(4-(カルボキシメチル)ピペラジン-1-イル)-6-(4-(1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体(5.6mg)を白色固体として得た。MS(ESI), 736.8 (M/2+H)⁺。

20

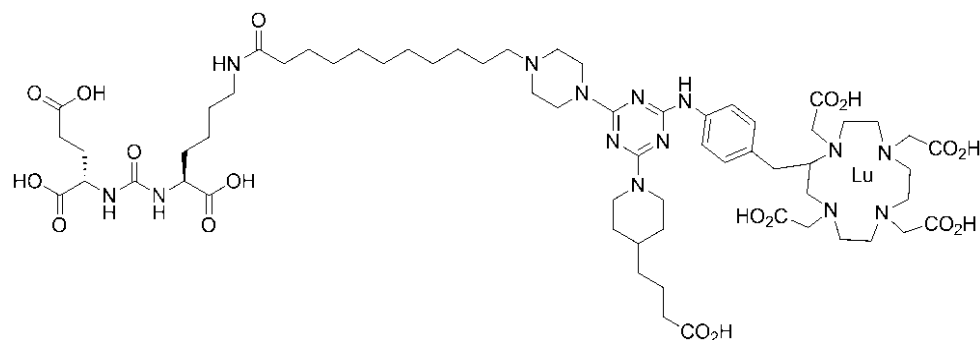
【0244】

[実施例16]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(4-(3-カルボキシプロピル)ピペリジン-1-イル)-6-(4-(1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸ルテチウム錯体。

30

【化81】



40

【0245】

[工程1]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(4-(3-カルボキシプロピル)ピペリジン-1-イル)-6-(4-(1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸。

50

OC(=O)C[C@H](NC(=O)N[C@@H](C(=O)O)C)C(=O)O

10

DCM (2.0 mL) 中の、p-NH₂-Bn-DOTA-テトラ (t-Bu-エステル) (Macrocyclics) (42.4 mg、0.050 mmol) 及び塩化シアヌル (9.2 mg、0.050 mmol) の溶液に、DIPEA (0.10 mL) を添加した。室温で2時間攪拌後、窒素気流を用いて溶媒を除去して残渣を得て、それをDMSO (1.0 mL) に溶解した後、(S)-tert-ブチル 2-(3-((S)-1-(tert-ブトキシ)-1-オキソ-6-(11-(ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ヘキサ-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート (37 mg、0.05 mmol) 及びK₂CO₃ (50 mg) 添加した。形成された懸濁液を、室温で2時間攪拌し、次いで懸濁液に4-(ピペリジン-4-イル)ブタン酸 (160 mg) を加えた。室温で72時間持続的に攪拌した後、反応を凍結乾燥させて停止し、保護されたトリアジン化合物を得た。TFA (4.0 mL) 及びDCM (1.0 mL) を使用して室温で一晩脱保護した後、Biota SP4 及びC18カートリッジを使用して精製して、(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(4-(3-カルボキシプロピル)ピペリジン-1-イル)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸 (15.3 mg) を白色固体として得た。MS (ESI), 650.8 (M/2+H)⁺。

20

30

(2S)-2-(3-((1S)-1-carboxy-5-(1,1-(4-(4-(4-(3-carboxypropyl) piperidin-1-yl)-6-((4-(1,4,7,10-tetrais-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecan-2-yl)methyl) phenyl) amino)-1,3,5-triazin-2-yl) piperazin-1-yl) undecanamide) pentanedic acid ruthenium complex.

固体 (2 S) - 2 - (3 - ((1 S) - 1 - カルボキシ - 5 - (11 - (4 - (4 - (4 - (3 - カルボキシプロピル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - ((4 - ((1, 4, 7, 10 - テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロデカン - 2 - イル) メチル) フェニル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ウンデカンアミド) ペンチル) ウレイド) ペンタン二酸 (6.9 mg、0.00520 mmol) に、 LuCl_3 (0.50 mL、0.0103 mmol/mL、0.00520 mmol) を加えた。反応混合物を 90°C で 1 時間加熱し、凍結乾燥して (2 S) - 2 - (3 - ((1 S) - 1 - カルボキシ - 5 - (11 - (4 - (4 - (4 - (3 - カルボキシプロピル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - ((4 - ((1, 4, 7, 10 - テトラキス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロデカン - 2 - イル) メチル) フェニル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ウンデカンアミド) ペンチル) ウレイド) ペンタン二酸ルテチウム錯体 (7.9 mg) を白色固体として得た。MS (ESI), 750.2 (M/2 + H)⁺

40

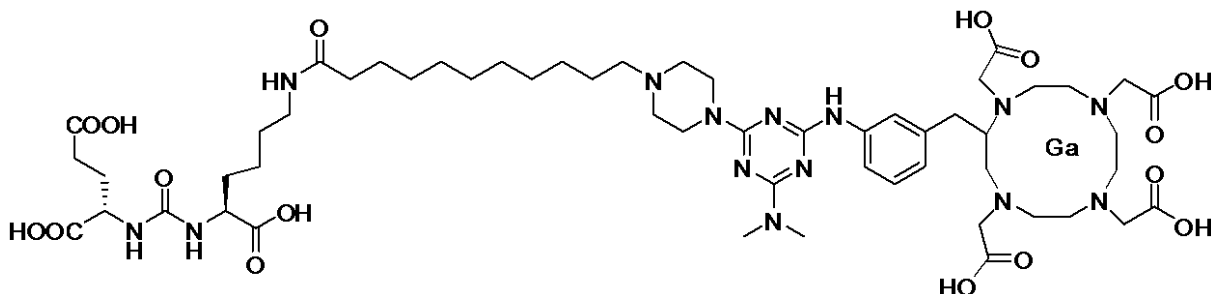
50

【0249】

[実施例17]

(2S)-2-(3-((1S)-1-カルボキシ-5-(11-(4-(4-(ジメチルアミノ)-6-((4-((1,4,7,10-テトラキス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-2-イル)メチル)フェニル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)ペンチル)ウレイド)ペンタン二酸の ^{68}Ga 標識。

【化83】



【0250】

^{68}Ga は、ガリウム-68ジェネレータ（オランダ IDB社）を用いて合成した。最大の ^{68}Ga 活性を含む（0.6 MのHCl超純水（suprapure）を用いて溶離された）ジェネレータ溶離液の1 mLの分画を、2 μL の対象化合物（DMSO中の10 mM溶液）及び10 μL のアスコルビン酸（水中の20%）を含む反応混合物と混合した。反応混合物のpHは、約290 μL の酢酸ナトリウム水溶液（水中の2.5 M）の添加によって3.9~3.6のpH範囲に調整した。

【0251】

混合物を攪拌しながら90℃で10分間加熱した。完全な錯体形成を確認するために、反応混合物の試験サンプルをHPLCによって分析した。次いで、反応混合物を2 mLの生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム）で希釈し、予備処理済みPlexaカートリッジ（60 mg、バリアン、ボンド・エルトプレクサ）上にロードした。カートリッジは、2 mLの生理食塩水で洗浄した後、0.5 mLのエタノールを使用して所望の錯体を溶離した。溶離液を、注射器に取り付けられた滅菌フィルター（ミリポア、ミレックスGV）を通過させた後、5 mLの生理食塩水及び200 μL のリン酸緩衝液を通過させて、フィルターを洗浄した。

【0252】

放射性標識化合物は、（両方0.1% TFAを含む）水中の0%から100%アセトニトリルまでの直線勾配を用いて、クロモリス（Chromolith）パフォーマンスRP-18eカラム（1003 mm メルク社、ダルムシュタット、ドイツ）上でHPLCにより5分間分析した。UV吸光度を214 nmで検出した。これらの条件下で ^{68}Ga -MIP-1558は、約2.25分で溶離される。放射化学的収率は、77%~97%の範囲であり、平均RCP=87%（放射性崩壊のために補正されたデータ）であった。

【0253】

[等価物]

特定の実施態様について例示しかつ説明してきたが、当業者によって、以下の請求項で定義するような広義の態様の技術から逸脱することなく変更及び修正が可能であると解されるべきである。

【0254】

本開示は、本出願に記載された特定の実施形態の観点から限定されるものではない。当業者には明白なように、その趣旨及び範囲を逸脱することなく多くの修正及び変更が可能である。本明細書に列挙されたものに加えて、本開示の範疇に含まれる機能的に同等の方法及び組成物も前述の説明から当業者には明白であろう。このような修正及び変更は、添

10

20

30

40

50

付の請求項の範疇に含まれるものとする。本開示は、添付の請求項に権利があるあらゆる均等物範囲に加えて、添付の請求項の条項によってのみ限定されるものである。本開示は、特定の方法、試薬、化合物、組成物又は生体系に限定されるものではなく、それらも当然変更できるものと解されるべきである。また、本明細書で使用する専門用語は、特定の実施態様のみを説明することを目的としており、限定的なものではないと解されるべきである。

【0255】

その上、本開示の特徴又は態様がマーカッシュグループについて説明している場合、当業者には、本開示がそれによってマーカッシュグループの各構成要素又は構成要素のサブグループについて説明していることも分かるであろう。

10

【0256】

当業者には分かるように、ありとあらゆる目的のために、特に記述説明を提示するという点で、本明細書に開示された全範囲は、ありとあらゆる考えられる部分範囲及びその部分範囲の組み合わせも網羅する。列挙した範囲はいずれも、少なくとも等分、3等分、4等分、5等分、10等分などに分割された範囲を十分に説明しておりかつ分割可能であるものと容易にみなすことができる。非限定例として、本明細書に述べた範囲はそれぞれ、下部三分の一、中央の三分の一そして上部三分の一などに容易に分割され得る。当業者にも分かるように、「最大で」、「少なくとも」、「を上回る」、「未満」などのような言葉はいずれも、記載した数を包含し、しかも上述のように部分範囲に後から分割可能な範囲を意味する。最後に、当業者には分かるように、ある範囲には、その範囲に挙げた最初の数と最後の数を包含する各要素がそれぞれ包含される。

20

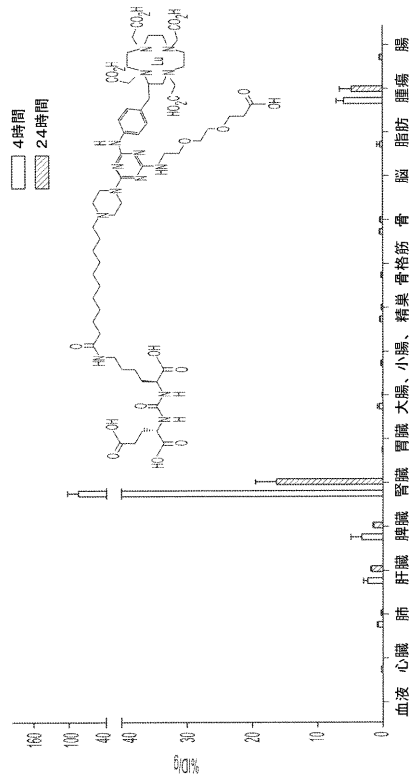
【0257】

本明細書中で参照された刊行物、特許出願、登録特許及び他の文献はいずれも、刊行物、特許出願、登録特許又は他の文献の全体がそれぞれ参照として組み込まれるように明確にかつ独立して表示されているかのように、本明細書に参照として組み込まれる。参照として組み込まれた原文に含まれる定義は、本開示における定義と矛盾する範囲を排除する。

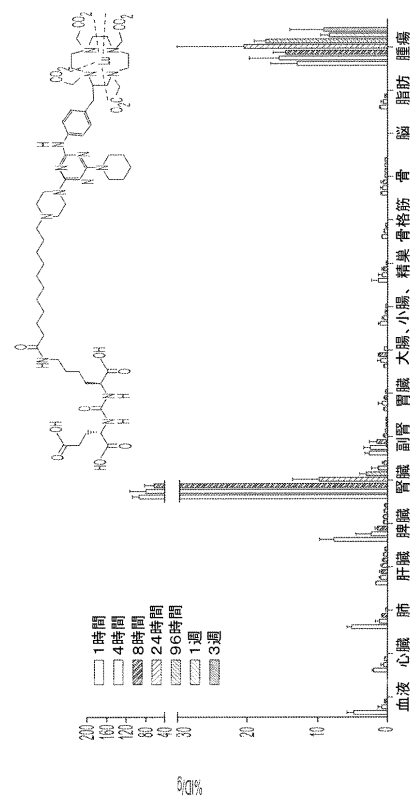
【0258】

他の実施形態は、以下の特許請求の範囲に記載されている。

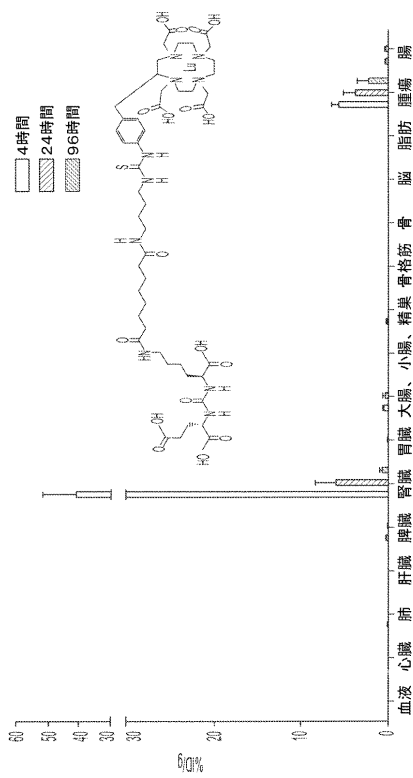
【図 1】



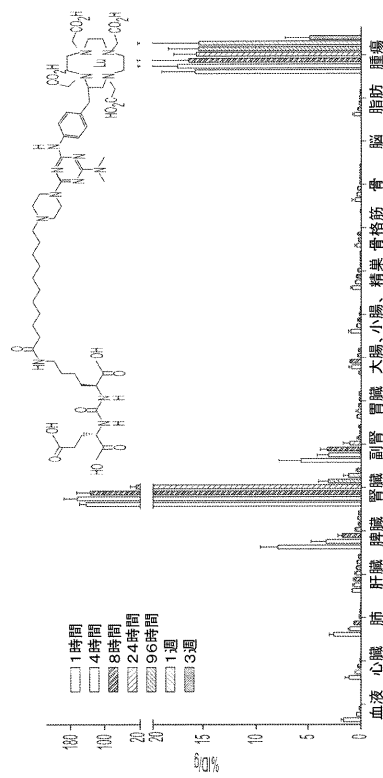
【図 2】



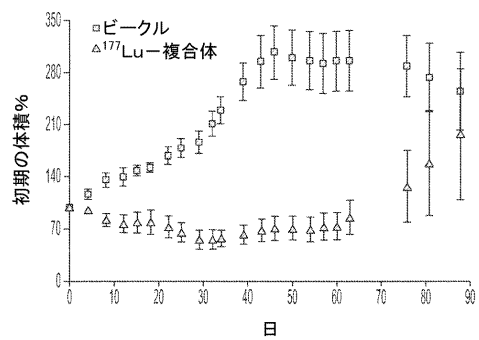
【図 3】



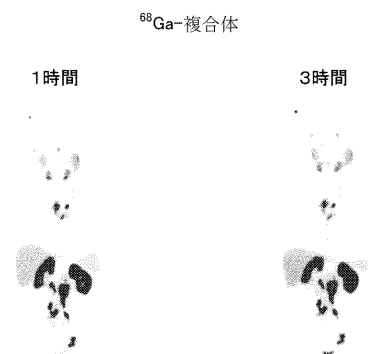
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	49/04	(2006.01)	A 6 1 K	49/04	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/555	(2006.01)	A 6 1 K	31/555	
C 0 7 F	5/00	(2006.01)	C 0 7 F	5/00	D

- (72)発明者 バビッチ・ジョン・ダブリュ
アメリカ合衆国、1 0 0 1 4 ニューヨーク州、ニュー・ヨーク、ウエスト・テンス・ストリート
2 7 7、アパートメント・7エヌ
- (72)発明者 ジマーマン・クレイグ
アメリカ合衆国、0 1 9 8 3 マサチューセッツ州、トップスフィールド、ノース・ストリート
3 1
- (72)発明者 ジョヤル・ジョン・エル
アメリカ合衆国、0 2 1 7 6 マサチューセッツ州、メルローズ、ビーチ・アベニュー 8 8
- (72)発明者 ルー・ジェンリアン
アメリカ合衆国、0 1 8 9 0 マサチューセッツ州、ウィンチェスター、スワントン・ストリート
2 0 0、アパートメント・4 0 5

審査官 村守 宏文

- (56)参考文献 国際公開第2 0 1 0 / 1 0 8 1 2 5 (WO, A 1)
特表2 0 1 0 - 5 0 9 3 5 8 (JP, A)
特表2 0 1 2 - 5 1 1 0 2 3 (JP, A)
特開平0 8 - 3 1 4 2 4 0 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
A 6 1 K
A 6 1 P
CAplus/REGISTRY (STN)