

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-511022
(P2012-511022A)

(43) 公表日 平成24年5月17日(2012.5.17)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 213/38 (2006.01)	C07D 213/38	C S P 4 C 031
C07D 233/64 (2006.01)	C07D 233/64	1 O 5 4 C 033
C07D 277/28 (2006.01)	C07D 277/28	4 C 055
C07D 215/12 (2006.01)	C07D 215/12	4 C 063
C07D 403/12 (2006.01)	C07D 403/12	4 C 084

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 141 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-539752 (P2011-539752)	(71) 出願人	507412863 モレキュラ インサイト ファーマシュー ティカルズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O 2142 ケンブリッジ セカンド スト リート 160
(86) (22) 出願日	平成21年12月4日 (2009.12.4)	(74) 代理人	100078330 弁理士 笹島 富二雄
(85) 翻訳文提出日	平成23年7月29日 (2011.7.29)	(74) 代理人	100129425 弁理士 小川 譲晃
(86) 國際出願番号	PCT/US2009/066832	(74) 代理人	100154106 弁理士 荒木 邦夫
(87) 國際公開番号	W02010/065899		
(87) 國際公開日	平成22年6月10日 (2010.6.10)		
(31) 優先権主張番号	12/350,894		
(32) 優先日	平成21年1月8日 (2009.1.8)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/120,226		
(32) 優先日	平成20年12月5日 (2008.12.5)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/180,341		
(32) 優先日	平成21年5月21日 (2009.5.21)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】テクネチウム及びレニウムービス(ヘテロアリール)錯体及びその使用方法

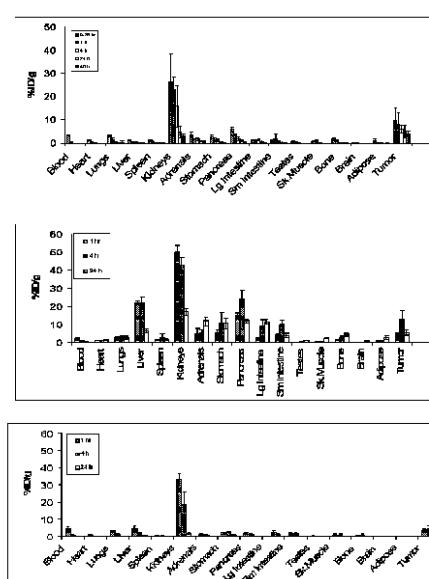
(57) 【要約】

置換ピリジル及びイミダゾイル基を有する配位子に基づき、ヘテロ環式放射性核種の錯体が調製される。配位子は2官能性であり、生理活性分子へのリンカーとして作用することができるアミノ酸残基、及び放射性核種を錯化することができる三座キレーターを有する。生物活性分子は、ペプチド又はソマトスタチンであってもよい。

。

【選択図】図1

FIG. 1

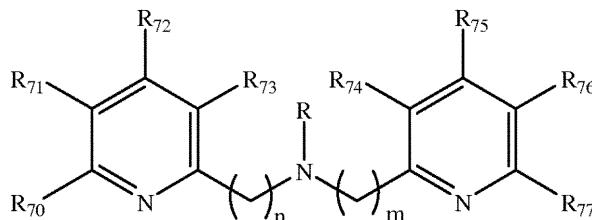


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 式 (I)

【化 1】



I

10

(式中、

Rは、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アシル、アミノアシル、ヒドロキシアシル、チオアシル、-CO₂H、-(CH₂)_d-R₈₀、又はアミノ酸ラジカルであり、

R₈₀は、出現毎に独立にカルボキシアルデヒド、カルボン酸塩、カルボキシアミド、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アンモニウム、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ポリシクリル、アミノ酸、ペプチド、糖類、リボ核酸、(デオキシ)リボ核酸、又はGタンパク質共役型受容体、オキソ還元酵素、転移酵素、加水分解酵素、リガーゼ、オソメラーゼ、リガーゼ、GPCR、直接配位子ゲートチャネル受容体、サイトカイン受容体、インテグリン受容体、チロシンキナーゼ関連受容体、核受容体、ペプチド受容体、膜貫通型受容体、転写因子、骨格細胞タンパク質、構造タンパク質又は信号タンパク質の配位子であり、

dは、0~12の範囲の整数(0と12を含む)であり、

mは、0~6の範囲の整数(0と6を含む)であり、

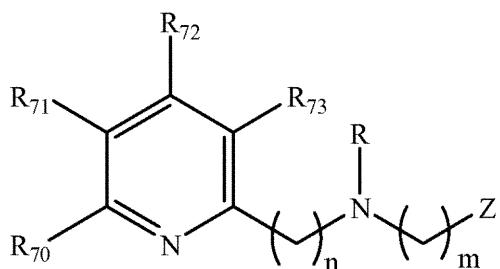
nは、0~6の範囲の整数(0と6を含む)であり、

R₇₀、R₇₁、R₇₂、R₇₃、R₇₄、R₇₅、R₇₆及びR₇₇は、それぞれ独立に水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シリルオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、スルフヒドリル、アルキルチオ、イミノ、アミド、ホスホリル、ホスホン酸塩、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、無水物、シリル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノアルキル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロアルキル、シアノ、グアニジン、アミジン、アセタール、ケタール、アミンオキシド、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アジド、アジリジン、カルバモイル、エポキシド、ヒドロキサム酸、イミド、オキシム、スルホンアミド、チオアミド、チオカルバメート、尿素、チオ尿素、又は-(CH₂)_d-R₈₀であり、

但し、R₇₀、R₇₁、R₇₂、又はR₇₃のうち少なくとも1つは水素ではなく、R₇₄、R₇₅、R₇₆又はR₇₇のうち少なくとも1つは水素ではない。)、

(b) 式 (II)

【化 2】



II

50

(式中、

Rは、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アシル、アミノアシル、ヒドロキシアシル、チオアシル、-CO₂H、-(CH₂)_d-R₈₀、又はアミノ酸ラジカルであり、

R₈₀は、出現毎に独立にカルボキシアルデヒド、カルボン酸塩、カルボキシアミド、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アンモニウム、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ポリシクリル、アミノ酸、ペプチド、糖類、リボ核酸、(デオキシ)リボ核酸、又はGタンパク質共役型受容体、オキソ還元酵素、転移酵素、加水分解酵素、リガーゼ、オソメラーゼ、リガーゼ、GPCR、直接配位子ゲートチャネル受容体、サイトカイン受容体、インテグリン受容体、チロシンキナーゼ関連受容体、核受容体、ペプチド受容体、膜貫通型受容体、転写因子、骨格細胞タンパク質、構造タンパク質又は信号タンパク質の配位子であり、

dは、0~12の範囲の整数(0と12を含む)であり、

mは、0~6の範囲の整数(0と6を含む)であり、

nは、0~6の範囲の整数(0と6を含む)であり、

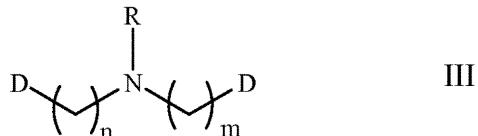
Zは、チオアルキル、カルボン酸塩、2-(カルボキシ)アリール、2-(カルボキシ)ヘテロアリール、2-(ヒドロキシ)アリール、2-(ヒドロキシ)ヘテロアリール、2-(チオール)アリール、又は2-(チオール)ヘテロアリールであり、

R₇₀、R₇₁、R₇₂及びR₇₃は、それぞれ独立に水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シリルオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、スルフヒドリル、アルキルチオ、イミノ、アミド、ホスホリル、ホスホン酸塩、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、無水物、シリル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノアルキル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロアルキル、シアノ、グアニジン、アミジン、アセタール、ケタール、アミンオキシド、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アジド、アジリジン、カルバモイル、エポキシド、ヒドロキサム酸、イミド、オキシム、スルホニアミド、チオアミド、チオカルバメート、尿素、チオ尿素、又は-(CH₂)_d-R₈₀であり、

但し、R₇₀、R₇₁、R₇₂、及びR₇₃のうち少なくとも1つは水素ではなく、R₇₄、R₇₅、R₇₆及びR₇₇のうち少なくとも1つは水素ではない。)、

(c)式(III)

【化3】



(式中、

Rは、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アシル、アミノアシル、ヒドロキシアシル、チオアシル、CO₂H、-(CH₂)_d-R₈₀、又はアミノ酸ラジカルであり、

R₈₀は、出現毎に独立にカルボキシアルデヒド、カルボン酸塩、カルボキシアミド、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アンモニウム、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ポリシクリル、アミノ酸、ペプチド、糖類、リボ核酸、(デオキシ)リボ核酸、又はGタンパク質共役型受容体、オキソ還元酵素、転移酵素、加水分解酵素、リガーゼ、オソメラーゼ、リガーゼ、GPCR、直接配位子ゲートチャネル受容体、サイトカイン受容体、インテグリン受容体、チロシンキナーゼ関連受容体、核受容体、ペプチド受容体、膜貫通型受容体、転写因子、骨格

10

20

30

40

50

細胞タンパク質、構造タンパク質又は信号タンパク質の配位子であり、

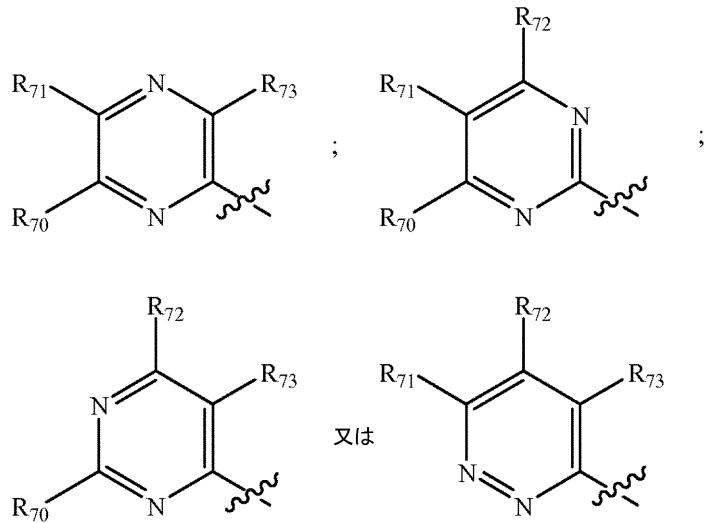
d は、0 ~ 12 の範囲の整数（0 と 12 を含む）であり、

m は、0 ~ 6 の範囲の整数（0 と 6 を含む）であり、

n は、0 ~ 6 の範囲の整数（0 と 6 を含む）であり、

D は、下式のいずれかであり、

【化 4】



10

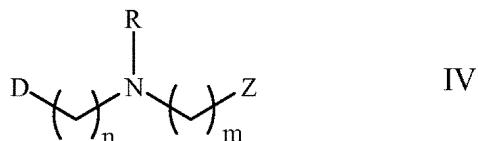
20

30

R_{70} 、 R_{71} 、 R_{72} 、 R_{73} 、 R_{74} 、 R_{75} 、 R_{76} 及び R_{77} は、個々の出現毎に独立に水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シリルオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、スルフヒドリル、アルキルチオ、イミノ、アミド、ホスホリル、ホスホン酸塩、ホスфин、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、無水物、シリル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノアルキル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロアルキル、シアノ、グアニジン、アミジン、アセタール、ケタール、アミンオキシド、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アジド、アジリジン、カルバモイル、エポキシド、ヒドロキサム酸、イミド、オキシム、スルホンアミド、チオアミド、チオカルバメート、尿素、チオ尿素又は $-(CH_2)_d-R_{80}$ である。）、

(d) 式 (IV)

【化 5】



40

(式中、

R は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アシル、アミノアシル、ヒドロキシアシル、チオアシル、 $-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_d-R_{80}$ 、又はアミノ酸ラジカルであり、

R_{80} は、出現毎に独立にカルボキシアルデヒド、カルボン酸塩、カルボキシアミド、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アンモニウム、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ポリシクリル、アミノ酸、ペプチド、糖類、リボ核酸、(デオキシ)リボ核酸、又はGタンパク質共役型受容体、オキソ還元酵素、転移酵素、加水分解酵素、リガーゼ、オソメラーゼ、リガーゼ、G P C R、直接配位子ゲートチャネル受容体、サイトカイン受容体、インテグリン受容体、チロ

50

シンキナーゼ関連受容体、核受容体、ペプチド受容体、膜貫通型受容体、転写因子、骨格細胞タンパク質、構造タンパク質又は信号タンパク質の配位子であり、

d は、0 ~ 12 の範囲の整数 (0 と 12 を含む) であり、

m は、0 ~ 6 の範囲の整数 (0 と 6 を含む) であり、

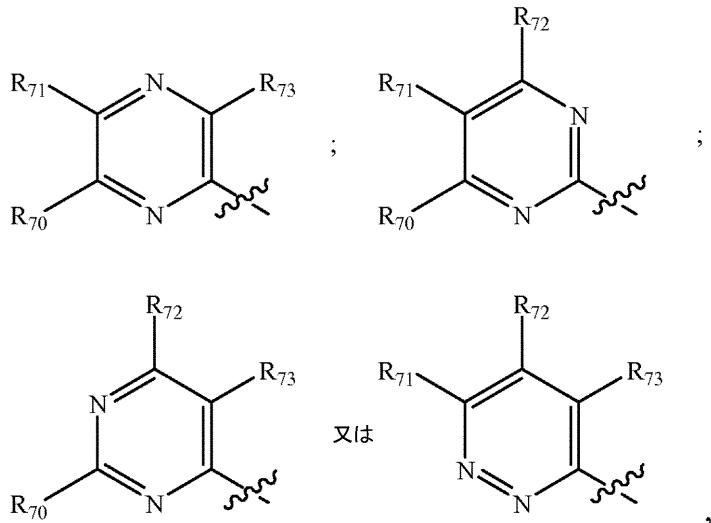
n は、0 ~ 6 の範囲の整数 (0 と 6 を含む) であり、

Z は、チオアルキル、カルボン酸塩、2-(カルボキシ)アリール、2-(カルボキシ)ヘテロアリール、2-(ヒドロキシ)アリール、2-(ヒドロキシ)ヘテロアリール、2-(チオール)アリール又は2-(チオール)ヘテロアリールであり、

D は、下式のいずれかであり、

【化 6】

10



20

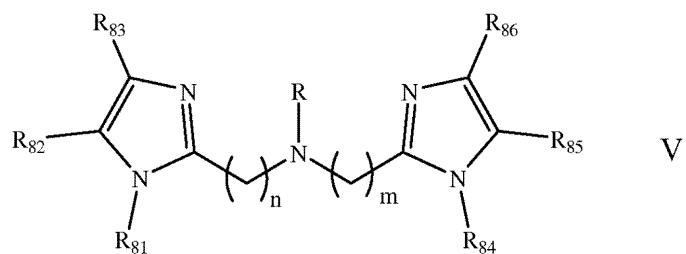
R₇₀、R₇₁、R₇₂、R₇₃、R₇₄、R₇₅、R₇₆ 及び R₇₇ は、個々の出現毎に独立に水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シリルオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、スルフヒドリル、アルキルチオ、イミノ、アミド、ホスホリル、ホスホン酸塩、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、無水物、シリル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノアルキル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロアルキル、シアノ、グアニジン、アミジン、アセタール、ケタール、アミンオキシド、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アジド、アジリジン、カルバモイル、エポキシド、ヒドロキサム酸、イミド、オキシム、スルホンアミド、チオアミド、チオカルバメート、尿素、チオ尿素、又は - (CH₂)_d - R₈₀ である。)、

30

(e) 式 (V)

【化 7】

30



40

(式中、

R は、H、又は置換又は非置換アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アシル、アミノアシル、ヒドロキシアシル、チオアシル

50

、アルキルケト、アミノアルコキシアルキル、ボラートアルキル、ホスホン酸アルキル、ホスフィン酸アルキル、 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{CH})\text{NH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2(\text{CH})\text{NH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $(\text{CC})(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ 、 $(\text{CHCH})(\text{CH}_2)_2\text{CHNH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2)_2(\text{CHO})(\text{CH}_2)\text{CHNH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 又は $(\text{CH}_2)(\text{CHOH})(\text{CH}_2)_2\text{CHNH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $(\text{CO}_2\text{H})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_d-\text{R}_{80}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_d-\text{R}_{80}$ 、又はアミノ酸ラジカルであり、

R_{80} は、発現毎に独立にカルボキシアルデヒド、カルボン酸塩、カルボキシアミド、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アンモニウム、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ポリシクリル、アミノ酸、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ 、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_d\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_d\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_d\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_d\text{C}(\text{CO}_2\text{H})_2$ 、 $(\text{CH}_2)_d\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $(\text{CH}_2)_d\text{B}(\text{OH})_2$ 、ペプチド、糖類、リボ核酸、(デオキシ)リボ核酸、又はGタンパク質共役型受容体、オキソ還元酵素、転移酵素、加水分解酵素、リガーゼ、オソメラーゼ、リガーゼ、G P C R、直接配位子ゲートチャネル受容体、サイトカイン受容体、インテグリン受容体、チロシンキナーゼ関連受容体、核受容体、ペプチド受容体、膜貫通型受容体、転写因子、骨格細胞タンパク質、構造タンパク質又は信号タンパク質の配位子であり、

d は、0～12の範囲の整数(0と12を含む)であり、

m は、0～6の範囲の整数(0と6を含む)であり、

n は、0～6の範囲の整数(0と6を含む)であり、

R_{81} 、 R_{82} 、 R_{83} 、 R_{84} 、 R_{85} 及び R_{86} は、それぞれ独立に水素、ハロゲン、又は置換又は非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シリルオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、スルフヒドリル、アルキルチオ、イミノ、アミド、ホスホリル、ホスホン酸塩、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、無水物、シリル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノアルキル、ケトン、アルデヒド、エーテル、エステル、ヘテロアルキル、シアノ、グアニジン、アミジン、アセタール、ケタール、アミンオキシド、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アリールエーテル、ヘテロアラルキル、アジド、アジリジン、カルバモイル、エポキシド、ヒドロキサム酸、イミド、オキシム、スルホンアミド、チオアミド、チオカルバメート、尿素、チオ尿素、 $-(\text{CH}_2)_d-\text{R}_{80}$ 、 $(\text{CH}_2)_d(\text{CO}_2\text{H})_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ 、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_d\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_d\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_d\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CO}_2\text{H})_2$ 、 $(\text{CH}_2)_d\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $(\text{CH}_2)_d\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_d-\text{R}_{80}$ 、 $(\text{CH}_2)_d\text{R}_{87}$ 又は $-(\text{CH}_2)_d-\text{R}_{88}$ であり、

R_{87} 及び R_{88} は、それぞれ独立に15-クラウン-5、18-クラウン-6、テトラゾール、オキサゾール、アジリジン、トリアゾール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、ヒドロキサム酸、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、チオール、チオエーテル、多糖類、糖類、ヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドである。)又は

(f)式(VI)

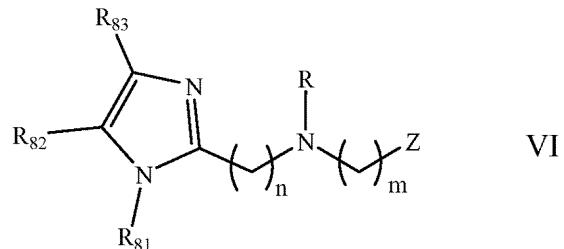
10

20

30

40

【化 8】



(式中、

10

Rは、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アシル、アミノアシル、ヒドロキシアシル、チオアシル、アルキルケト、アミノアルコキシアルキル、ボラートアルキル、ホスホン酸アルキル、ホスフィン酸アルキル、(CH₂)₄CH(NH₂)CO₂H、(CH₂)₃CH(NH₂)CO₂H、(CH₂)₂CH(NH₂)CO₂H、C(O)CH₂(CH)NH₂CO₂H、C(O)(CH₂)₂(CH)NH₂CO₂H、(CC)(CH₂)₂CH(NH₂)CO₂H、(CHCH)(CH₂)₂CHNH₂CO₂H、(CH₂)₂(CHOH)(CH₂)CHNH₂CO₂H又は(CH₂)(CHOH)(CH₂)₂CHNH₂CO₂H、(CO₂H)₂、-CO₂H、-(CH₂)_d-R₈₀、-C(O)(CH₂)_d-R₈₀又はアミノ酸ラジカルであり、

20

R₈₀は、出現毎に独立にカルボキシアルデヒド、カルボン酸塩、カルボキシアミド、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アンモニウム、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ポリシクリル、アミノ酸、CH₂CH₂OCH₂CH₃、CH₂C(OCH₃)₂、(CH₂CH₂O)_dCH₂CH₃、(CH₂)_dNH₂、CH₂CH₂C(O)NH₂、(CH₂)_dN(CH₃)₂、CH₂CH₂OH、(CH₂)_dC(CO₂H)₂、(CH₂)_dP(O)(OH)₂、(CH₂)_dB(OH)₂、ペプチド、糖類、リボ核酸、(デオキシ)リボ核酸、又はGタンパク質共役型受容体、オキソ還元酵素、転移酵素、加水分解酵素、リガーゼ、オソメラーゼ、リガーゼ、GPCR、直接配位子ゲートチャネル受容体、サイトカイン受容体、インテグリン受容体、チロシンキナーゼ関連受容体、核受容体、ペプチド受容体、膜貫通型受容体、転写因子、骨格細胞タンパク質、構造タンパク質又は信号タンパク質の配位子であり、

30

dは、0～12の範囲の整数(0と12を含む)であり、

mは、0～6の範囲の整数(0と6を含む)であり、

nは、0～6の範囲の整数(0と6を含む)であり、

Zは、置換又は非置換チオアルキル、カルボン酸塩、カルボキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、(アミノ酸)、(アミノ酸)アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、2-(カルボキシ)アリール、2-(カルボキシ)ヘテロアリール、2-(ヒドロキシ)アリール、2-(ヒドロキシ)ヘテロアリール、2-(チオール)アリール、2-ピロリジンボロン酸又は2-(チオール)ヘテロアリールであり、

40

R₈₁、R₈₂及びR₈₃は、それぞれ独立に水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シリルオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、スルフヒドリル、アルキルチオ、イミノ、アミド、ホスホリル、ホスホン酸塩、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、無水物、シリル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノアルキル、ケトン、アルデヒド、エーテル、エステル、ヘテロアルキル、シアノ、グアニジン、アミジン、アセタール、ケタール、アミンオキシド、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、アラルキル、アリールエーテル、ヘテロアラルキル、アジド、アジリジン、カルバモイル、エポキシ

50

ド、ヒドロキサム酸、イミド、オキシム、スルホンアミド、チオアミド、チオカルバメート、尿素、チオ尿素、- (CH₂)_d - R₈、(CH₂)_d (CO₂H)₂、CH₂CH₂OCH₂CH₃、CH₂C(OCH₃)₂、(CH₂CH₂O)_dCH₂CH₃、(CH₂)_dNH₂、CH₂CH₂C(O)NH₂、(CH₂)_dN(CH₃)₂、CH₂CH₂OH、(CH₂)_dC(CO₂H)₂、(CH₂)_dP(O)(OH)₂、(CH₂)_dB(OH)₂、- (CH₂)_d - R₈、(CH₂)_dR₈又は- (CH₂)_dR₈であり、

R₈又はR₈は、それぞれ独立にヘテロアリール、ヘテロシクリル、15-クラウン-5、18-クラウン-6、テトラゾール、オキサゾール、アジリジン、トリアゾール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、ヒドロキサム酸、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、チオール、チオエーテル、多糖類、糖類、ヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドである。)

10

で表される化合物。

【請求項2】

式(I)又は(III)において、mが1であり、nが1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式(II)、(IV)又は(VI)において、Zがカルボン酸塩である、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項4】

Zがカルボン酸塩であり、mが1であり、nが1である、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

式(I)において、R₇、R₇、R₇又はR₇のうち少なくとも1つがアミノであり、R₇、R₇、R₇又はR₇のうち少なくとも1つがアミノ基である、請求項1に記載の化合物。

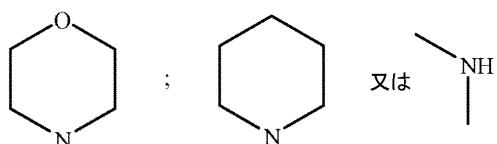
【請求項6】

前記アミノ基が-N(R₉)₂である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

-N(R₉)₂が下式のいずれかである、請求項6に記載の化合物。

【化9】



30

【請求項8】

前記アミノ基が-N(CH₃)₂である、請求項5に記載の化合物。

【請求項9】

式(I)、(II)、(III)、(IV)又は(VI)において、Rが- (CH₂)_d - R₈である、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項10】

前記式(I)又は(III)において、mが1であり、nが1であり、Rが- (CH₂)_d - R₈である、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

式(I)、(II)又は(V)において、Rがアミノ酸ラジカルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

前記アミノ酸ラジカルが、

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH(NH₂)CO₂H、

50

- C H (C O ₂ H) C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ N H ₂ 、
 - C H ₂ C H ₂ C H ₂ C O ₂ H 、
 - C H ₂ (C H ₂) _x C O ₂ H 、
 - C H ₂ (C H ₂) _x C H (N H ₂) C O ₂ H 、又は
 - C H (C O ₂ H) (C H ₂) _x C H (N H ₂) C O ₂ H であり、
 ×が3～9の整数(3と9を含む)である。

請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

R ₈ ₁、R ₈ ₂又はR ₈ ₃のうち少なくとも1つが親水基であるか、又はR ₈ ₄、R ₈ ₅又はR ₈ ₆のうち少なくとも1つが親水基であるか、又はR ₈ ₁、R ₈ ₂又はR ₈ ₃のうち少なくとも1つ及びR ₈ ₄、R ₈ ₅又はのうち少なくとも1つが親水基である、請求項1の式(V)に記載の化合物。 10

【請求項14】

各親水基が、個々にエーテル、アルコキシアラルキル、カルボン酸塩、アルコール又はアミドである、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

R ₈ ₁、R ₈ ₂又はR ₈ ₃のうち少なくとも1つが親水基である、請求項1の式(VI)に記載の化合物。

【請求項16】

各親水基が、独立にエーテル、アルコキシアラルキル、カルボン酸塩、アルコール又はアミドである、請求項13に記載の化合物。 20

【請求項17】

Rが、H、C H ₃、(C H ₂) _d C H ₃、C H ₂ C H ₂ O C H ₂ C H ₃、C H ₂ C H ₂ C (O) N H ₂、C H ₂ C (O C H ₃) ₂、C H ₂ (18-クラウン-6)、C H ₂ (15-クラウン-5)、C (O) (C H ₂) _d (C H) (N H ₂) C O ₂ H、(C H ₂ C H ₂ O) _d C H ₂ C H ₃、(C H ₂) _d P h (S O ₂ N H ₂)、(C H ₂) _d P (O) O H ₂、(C H ₂) _d O C H ₂ N H ₂、(C H ₂) _d N H C H ₂ N H ₂、(C H ₂) _d N H C H ₂ C O ₂ H、(C H ₂) _d N H ₂、(C H ₂) _d N (C H ₃) ₂、(C H ₂) _d C O ₂ H、(C H ₂) _d C O ₂ H、(C H ₂) _d C H (C O ₂ H) (N H C (S) N H) P h (S O ₂ N H ₂)、(C H ₂) _d C (C O ₂ H) ₂、(C H ₂) _d B (O H) ₃、(C H ₂) _d (トリアゾール)、(C H ₂) _d (チオール)、(C H ₂) _d (チオエーテル)、(C H ₂) _d (チアゾール)、(C H ₂) _d (テトラゾール)、(C H ₂) _d (糖類)、(C H ₂) _d (ピラゾール)、(C H ₂) _d (多糖類)、(C H ₂) _d (ホスホン酸塩)、(C H ₂) _d (ホスフィン酸塩)、(C H ₂) _d (オキサゾール)、(C H ₂) _d (オリゴヌクレオチド)、(C H ₂) _d (ヌクレオチド)、(C H ₂) _d (イミダゾール)、(C H ₂) _d (ヒドロキサム酸)、(C H ₂) _d (C O ₂ H) ₂、(C H ₂) _d (C H O H) (C H ₂) _d C H (N H ₂) C O ₂ H、(C H ₂) _d (アジリジン)、(C H ₂) _d O H ₂、(C H ₂) _d O C H ₂ C O ₂ H、(C H ₂) _d O (C H ₂) _n C H ₃、(C H ₂) _d N H ₂、(C H ₂) _d C H (N H ₂) C O ₂ H、(C H ₂) _d (C H O H) (C H ₂) _d C H (N H ₂) C O ₂ H、(C H = C H) (C H ₂) _d C H (N H ₂) C O ₂ H、(C C) (C H ₂) _d C H (N H ₂) C O ₂ Hであり。 40

R ₈ ₁、R ₈ ₂、R ₈ ₃、R ₈ ₄、R ₈ ₅及びR ₈ ₆が、それぞれ独立にH、F、C1、B r、I、N O ₂、C H ₃、(C H ₂) _d C H ₃、C H ₂ C H ₂ O C H ₂ C H ₃、C H ₂ C H ₂ C (O) N H ₂、C H ₂ C (O C H ₃) ₂、C H ₂ (18-クラウン-6)、C H ₂ (15-クラウン-5)、C (O) (C H ₂) _d (C H) (N H ₂) C O ₂ H、(C H ₂ C H ₂ O) _d C H ₂ C H ₃、(C H ₂) _d P h (S O ₂ N H ₂)、(C H ₂) _d P (O) O H ₂、(C H ₂) _d O C H ₂ N H ₂、(C H ₂) _d N H C H ₂ N H ₂、(C H ₂) _d N H C H ₂ C O ₂ H、(C H ₂) _d N H ₂、(C H ₂) _d N (C H ₃) ₂、(C H ₂) _d C O ₂ H、(C H ₂) _d C O ₂ H、(C H ₂) _d C H (C O ₂ H) (N H C (S) N H) P h (S O ₂ N H ₂)、(C H ₂) _d C (C O ₂ H) ₂、(C H ₂) _d B (O H) ₃、 50

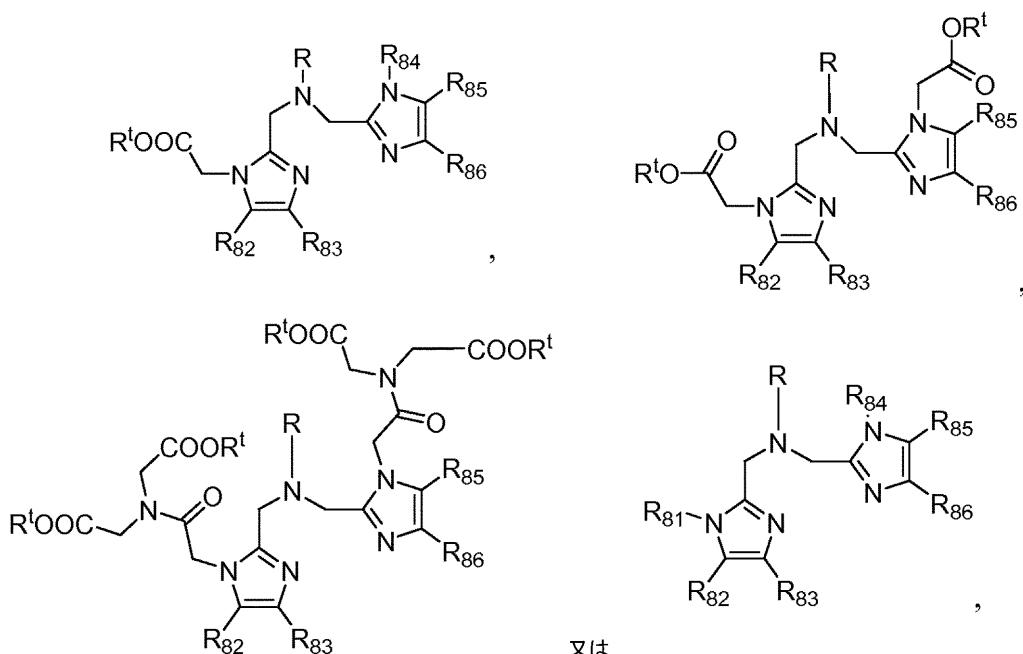
(C₂H₂)_d (トリアゾール)、(C₂H₂)_d (チオール)、(C₂H₂)_d (チオエーテル)、(C₂H₂)_d (チアゾール)、(C₂H₂)_d (テトラゾール)、(C₂H₂)_d (糖類)、(C₂H₂)_d (ピラゾール)、(C₂H₂)_d (多糖類)、(C₂H₂)_d (ホスホン酸塩)、(C₂H₂)_d (ホスフィン酸塩)、(C₂H₂)_d (オキサゾール)、(C₂H₂)_d (オリゴヌクレオチド)、(C₂H₂)_d (ヌクレオチド)、(C₂H₂)_d (イミダゾール)、(C₂H₂)_d (ヒドロキサム酸)、(C₂H₂)_d (CO₂H)₂、(C₂H₂)_d (CHOH) (CH₂)_d CH(NH₂)CO₂H、(C₂H₂)_d (アジリジン)、(C₂H₂)_d OH、(C₂H₂)_d OCH₂CO₂H、(C₂H₂)_d O(CH₂)_nCH₃、(C₂H₂)_d NH₂、(C₂H₂)_d CH(NH₂)CO₂H、(C₂H₂)_d (CHOH) (CH₂)_d CH(NH₂)CO₂H、(C₂C) (CH₂)_d CH(NH₂)CO₂H であり、
10 d が、それぞれ独立に 0 ~ 6 の範囲の整数 (0 と 6 を含む) である。

請求項 1 の式 (V) に記載の化合物。

【請求項 18】

下式のいずれか、

【化 10】



又は薬学的に許容可能な塩又はその溶媒和化合物であり、

式中、

R^t が、H、C₁ - C₈ アルキル基、アンモニウムイオン、又はアルカリ又はアルカリ土類金属イオンであり、

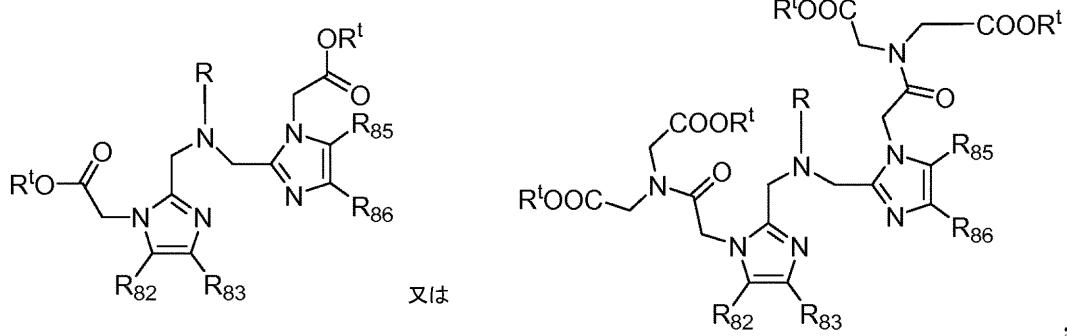
R₈₄ が、アルキルである、
40

請求項 1 又は 12 の式 (V) に記載の化合物。

【請求項 19】

下式のいずれか、

【化11】



又は薬学的に許容可能な塩又はその溶媒和化合物であり、

式中、

R^t が、H、C₁ - C₈ アルキル基、アンモニウムイオン、又はアルカリ又はアルカリ土類金属イオンであり、

R₈₄ が、アルキルである、

請求項1又は12の式(V)に記載の化合物。

【請求項20】

R₈₂、R₈₃、R₈₅ 及びR₈₆ がHである、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

R^v が、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、又はtert-ブチルである、請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

各R^t が、独立にH又はtert-ブチルである、請求項20に記載の化合物。

【請求項23】

Yが請求項1の前記化合物のいずれか1つから誘導される、式Y-ソマトスタチンの化合物。

【請求項24】

前記ソマトスタチンが、オクトレオチド又は3-Tyr-オクトレオチドである、請求項23に記載の化合物。

【請求項25】

Rが-C₂H₂-C₂H₂-C₂H₂-C₂H₂-CH(NH₂)-CO₂Hから誘導される、請求項23又は24に記載の化合物。

【請求項26】

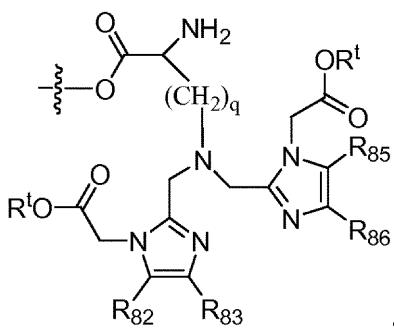
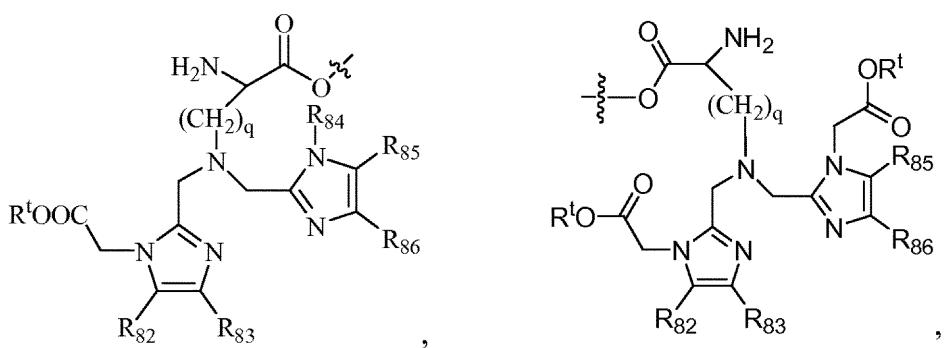
Yが下式のいずれかであり、

10

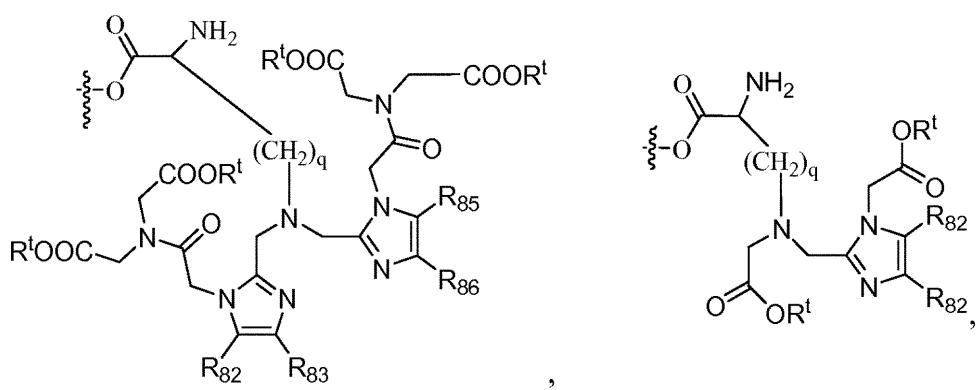
20

30

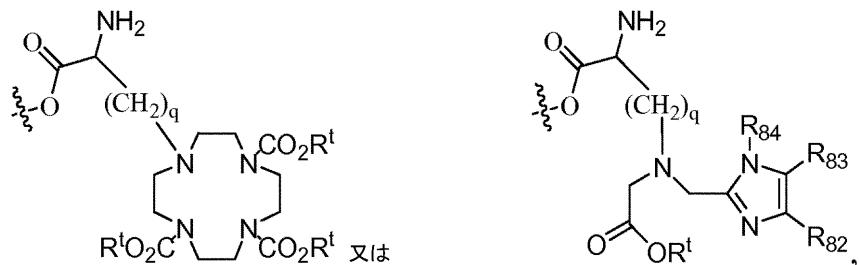
【化12】



10



20



30

R^t が、H、C₁ - C₈ アルキル基、アンモニウムイオン、又はアルカリ又はアルカリ土類金属イオンである、請求項25に記載の化合物。

【請求項27】

R₈₂、R₈₃、R₈₅及びR₈₆がHである、請求項26に記載の化合物。

【請求項28】

放射性核種及び請求項1の前記化合物を含む錯体。

【請求項29】

前記放射性核種が、テクネチウム、レニウム、コバルト、モリブデン、ルテニウム、インジウム、ルテチウム、ガリウム、イットリウム、又は鉄である、請求項28に記載の錯体。

【請求項30】

前記放射性核種が、テクネチウム又はレニウムである、請求項29に記載の錯体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願への相互参照)

本出願は、2008年12月5日出願の米国仮特許出願第61/120,226号、2

40

50

009年1月8日出願の米国特許出願第12/350,894号、及び2009年5月21日出願の米国仮特許出願第61/180,341号に対する優先権を主張し、この出願はあらゆる意味ですべて参照によりその全体を本明細書に組み込むものとする。

【背景技術】

【0002】

放射性医薬品は、その構成放射性核種の物理的特性により診断又は治療薬として使用することができる。したがって、その使用はそれ自体のいかなる薬理作用にも基づいていない。このクラスの大部分の臨床薬は、ガンマ放射核種を組み込んだ診断薬であり、これはその配位結合した配位子の物理、代謝又は生化学的特性により、静脈注射後に特定の器官内に局在する。その結果得られる像は、器官の構造又は機能を反映することができる。これらの像は、放射性分子によって放出された電離放射線の分布を検出するガンマカメラによって得られる。

10

【0003】

放射線撮像では、放射性標識はガンマ線放出放射性核種であり、放射性トレーサはガンマ線検出カメラを使用して位置特定される（このプロセスは往々にしてガンマシンチグラフィと呼ばれる）。撮像した部位が検出可能であるのは、放射性トレーサを病理学的部位に局在化するように選択する（ポジティブコントラストと称する）か、又は放射性トレーサをこのような病理学的部位に特に局在化しないように選択する（ネガティブコントラストと称する）からである。

20

【0004】

核医学の分野で現在実行されている手順の多くは、主要な器官内及び腫瘍内の血流（灌流）の診断画像を提供する放射性医薬品を含む。対象とする器官内におけるこれらの放射性医薬品の局所摂取は流れに比例し、高い流量の領域は放射性医薬品の最高濃度を示し、流れが少ないか、又は流れがない領域は比較的低い濃度を有する。これらの領域の差を示す診断画像は、灌流が乏しい区域を識別する際に有用であるが、灌流が明らかに少ない領域内における組織の状態の生化学的情報又は代謝情報を提供することはない。

30

【0005】

腫瘍は、その悪性表現型を伴う独特的のタンパク質を発現するか、又は正常な構成タンパク質を正常な細胞より多数、過剰発現することがある。腫瘍細胞の表面に独特的タンパク質が発現することで、腫瘍の表現型アイデンティティ及び生化学的組成及び活性を探索することによって疾患を診断し、特徴付ける機会が提供される。特定の腫瘍細胞表面のタンパク質に選択的に結合する放射性分子によって、腫瘍に関連するタンパク質の存在及び量を検出し、それによって疾患の診断及び程度、予後及び治療管理の選択肢に関する極めて重要な情報を提供し得る、分子撮像又は核医学のような非侵襲的撮像技術を使用することができる。また、疾患を撮像するばかりでなく、治療用放射性核種を患部組織に送達することもできる放射性医薬品を調製することができるので、治療、特に癌治療を実現することができる。腫瘍上にペプチド受容体又は他の配位子受容体が発現すると、これを標的とする放射線治療ばかりでなく、非侵襲的撮像にも活用できる魅力的な標的となる。

【0006】

Ga-67、Tc-99m、In-111、I-123、及びI-131を含め、様々な放射性核種が放射線撮像に有用であることが知られている。恐らく、医用撮像に最も広く使用されている放射性同位元素はTc-99mである。その140keVのガンマ線光子は、広く入手可能なガンマカメラで使用するのに理想的である。これは短い半減期（6時間）を有し、患者の線量測定を考慮した場合に望ましい。Tc-99mは、商用生産された⁹⁹Mo/Tc-99m発生システムにより比較的低コストで容易に入手可能である。

40

【0007】

医学的に有用な放射性核種、すなわち、テクネチウム-99m（^{99m}Tc）とレニウム-186/188（¹⁸⁶/¹⁸⁸Re）との組合せは、その配位化学の類似性、及びそれぞれ撮像及び治療を可能にする非常に優れた物理的減衰特性のため、分子撮像及び分

50

子放射性医薬品の開発にとって魅力的である。 ^{99m}Tc と $^{186}/^{188}\text{Re}$ の配位化学は、 $\text{M}(\text{CO})_3\text{L}_3$ の核に関して非常に類似し、 ^{99m}Tc と $^{186}/^{188}\text{Re}$ の配位錯体は親近構造である。その結果の錯体は、pHの極端な状態で長期間にわたって、競合するキレート及び配位子が1000倍余分に存在しても、強固な安定性を示す。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

概略的には、ピリジル及びイミダゾロイルのようなヘテロ環式基を有する配位子、及び配位子のテクネチウム(Tc)及びレニウム(Re)錯体を提供する。ヘテロ環式配位子は親水性であり、それによってこれより親油性の類似体と比較して腎排泄を向上させることができる。治療用途の放射性医薬品ばかりでなく、様々な臨床診断用途の放射線撮像における配位子及びその金属錯体の使用法も提供する。配位子は、 Tc 及び Re のような金属を、撮像及び治療用途に使用するために、ソマトスタチンを含むペプチド、及びPSMA、CA-IX又はセプラーゼを含む小分子拮抗物質のような生体分子に結合させるためにも使用することができる。配位子、テクネチウム及びレニウム錯体、及び標識付き生体分子を調製する方法も述べる。また、錯体を使用して哺乳動物内の部位を撮像する方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】 AR42J マウスの腫瘍モデルにおける、 SSRT2 受容体を媒介にした $^{99m}\text{Tc-DpK}$ -エドトレオチド(中)及び $^{99m}\text{Tc-COOH}$ -イミダゾール(化合物2)-エドトレオチド(下)に対する $^{111}\text{In-DOTA}$ -エドトレオチド(上)の組織体内分布のグラフである。

【図2】 HeLa 異種移植片における化合物22の ^{99m}Tc 錯体の組織体内分布を%ID/g±(SEM)として表したグラフである。

【図3】化合物48の ^{99m}Tc 錯体の正常マウスにおける組織体内分布を%ID/g±(SEM)として表したグラフである。

【図4】セプラーゼ+/-細胞に対する化合物80及び48Aの飽和結合に関する飽和結合実験のグラフである。

【図5】 FaDu 異種移植マウスにおける化合物80の化合物の組織分布のグラフ(%ID/g)である。

【図6】 FaDu 、 H22 (+)及び H17 (-)異種移植マウスにおける化合物80の化合物の組織分布を(%ID/g)として表したグラフである。

【図7】 FaDu 、 H22 (+)及び H17 (-)異種移植マウスにおける化合物80の化合物の組織分布を(%ID/g)として表したグラフである。

【図8】 FaDu 、 H22 (+)及び H17 (-)異種移植マウスにおける化合物80の化合物の組織分布を(%ID/g)として表したグラフである。

【図9】 HeLa 異種移植マウスにおける化合物16Aの ^{99m}Tc 錯体の組織分布の表(%ID/g)である。

【図10】 HeLa 異種移植マウスにおける化合物26の化合物の ^{99m}Tc 錯体の組織分布のグラフ(%ID/g)である。

【図11】 HeLa 異種移植マウスにおける様々な化合物の錯体の組織分布のグラフ(%ID/g)である。

【図12】 LNCaP 異種移植マウスにおける化合物36の化合物の ^{99m}Tc 錯体の組織分布のグラフ(%ID/g)である。

【図13】 LNCaP 異種移植マウスにおける様々な化合物の錯体の組織分布のグラフ(%ID/g)である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

一態様では、三座単一アミノ酸キレーター(tridentate single a

10

20

30

40

50

mino acid chelator, S A A C) 配位子である化合物を提供する。幾つかの実施形態によると、このような配位子は、陽電子放射断層撮影法 (P E T) 及び単一光子放射型コンピュータ断層撮影法 (S P E C T) で使用することができる。この化合物により、運動特性が改善された撮像と、親油性の低下によって金属中心の迅速かつ強固なキレート化が可能になる。例えば幾つかの実施形態では、金属中心は $M(CO)_3$ 基である。他の実施形態では、キレート化は穏やかな状態で、例えば室温、中性の pH、及び / 又は水性溶媒中で生じる。

【0011】

一般的に、S A A C 化合物は、小分子と結合するかペプチド (S S T R 2 ペプチドを含む) に組み込まれる場合に、キレーターの全体的親油性を低下させるために、キレート基として含有機能化極性ヘテロ環式環を含む。このような化合物は腫瘍異種移植片に局在し、劇的に腎クリアランスを向上させ、肝胆道摂取を減少させる。S A A C 化合物は、放射性金属での容易な標識付けを示し、強固な錯体安定性を呈する。S A A C 化合物はアミノ酸類似体であるので、ペプチド配列に直接組み込むことができる。

10

【0012】

別の態様では、このような S A A C 配位子を使用して、これが結合する ^{99m}Tc 放射性標識付き化合物の薬物動態学的プロファイルを誘導し、変化させる。このように誘導された化合物は、 ^{99m}Tc 標識付き放射性医薬品のベースを形成することができる。1つの実施形態では、-アミンにおいて、1つ又は複数の環基を有する別個の2組の供与体原生官能基でリジンを変質させ、環基に結合した酸素及び窒素置換基の結果として親油性が低下した三座キレーターを生成する。例えば幾つかの実施形態では、環基はイミダゾリル及び / 又はピリジル誘導体である。このような誘導体化した化合物は、向上した腎クリアランス及び迅速な背景クリアランスを呈することができる。

20

【0013】

定義

便宜上、本明細書及び添付の特許請求の範囲内で使用する特定の用語をここに集めた。

【0014】

本明細書で使用する場合、「約」は当業者に理解され、それが使用する文脈に応じて多少変動する。それが使用されている文脈から当業者に明白でない用語の使用がある場合、「約」は特定の用語の ± 10 % までを意味する。

30

【0015】

本明細書で例示的に記載される実施形態は、本明細書で個別に開示されていない任意の1つ又は複数の要素、1つ又は複数の制限がない状態で適切に実践することができる。したがって、例えば「含む」、「備える」、「含有する」などの用語は、広義に制限なしに読まれるものとする。また、本明細書で使用される用語及び表現は、制限するためではなく説明の意味で使用されており、そのような用語及び表現を使用する際には、図示及び記載された特徴又はその一部のいかなる均等物も排除するものではなく、特許請求の範囲にある技術の範囲内で様々な変化が可能であることを理解されたい。また、「基本的に、～で構成される」という句は、特許請求の範囲にある技術の基本的及び新規の特徴に具体的に影響しない、個別に列挙された要素、及び追加の要素を含むものと理解されたい。「～のみで構成される」という句は、指定されていないいかなる要素も除外する。

40

【0016】

要素を説明する文脈において(特に添付の特許請求の範囲の文脈において)「a」、「an」及び「the」という用語を使用し、同様のことについて言及するのは、本明細書に別段の指定がない限り、又は文脈と明らかに矛盾していない限り、単数及び複数の両方を含むものと解釈すべきである。

【0017】

本明細書で使用する「親油基」及び「親油性部分」という用語は、極性又は水性環境に対して非極性又は非水性環境により大きい親和性を有する基、部分又は置換基を指す。例えば Merriam Webster のオンライン辞書は、「親油性」を「(脂肪として

50

の)脂質に対して親和性を有する」と定義している。例示的な親油性部分は、脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、芳香族炭化水素基、及び長鎖アシル基を含み、これはすべて、成分炭素の数が増加するにつれて親油性が増大する。一般的に、特定の化合物に親油性部分を添加すると、標準的なオクタノール／水分配係数決定プロトコルにおいて、オクタノールに対する化合物の親和性が増大し、このプロトコルを使用して、化合物の相対的な疎水性(親油性)及び親水性を測定することができる。

【0018】

「ルイス塩基」及び「ルイス塩基の」という用語は、特定の反応状態で一対の電子を供与することができる化学的部分を指す。ルイス塩基を、ルイス塩基及び金属イオンのアイデンティティに応じて、特定の錯体内で1つの電子を供与するものと特徴付けることが可能なこともあるが、大部分の趣旨では、ルイス塩基を2つの電子の供与体と理解するのが最善である。ルイス塩基部分の例は、アルコール、チオール及びアミンのような無電荷化合物、及びアルコキシド、チオレート、カルボニオン、及び様々な他の有機陰イオンのような荷電部分を含む。特定の例では、ルイス塩基は酸化物(O₂⁻)のような1つの原子で構成することができる。それほど一般的ではない特定の状況では、ルイス塩基又は配位子は正の荷電状態であってもよい。ルイス塩基は、金属イオンと配位結合されると、配位子と呼ばれることが多い。

10

【0019】

「配位子」という用語は、何らかの方法で別の種と相互作用する種を指す。一例では、配位子は、ルイス酸と配位結合を形成することができるルイス塩基とすることができます。他の例では、配位子は、金属イオンと配位結合を形成する種であり、往々にして有機体である。配位子は、配位結合して金属イオンになると、当業者に周知の様々な結合モードを有することができ、それは例えば末端(すなわち、1つの金属イオンに結合する)及び架橋(すなわち、ルイス塩基の1つの原子が複数の金属イオンと結合する)を含む。

20

【0020】

「キレート剤」という用語は、金属イオンへの供与に使用可能な2つ以上の非共有電子対を有する分子を指し、往々にして有機分子であり、往々にしてルイス塩基である。金属イオンは通常、2つ以上の電子対によってキレート剤に配位結合する。「二座キレート剤」、「三座キレート剤」及び「四座キレート剤」という用語は、キレート剤によって配位結合した金属イオンに同時に供与するためにすぐ使用可能なそれぞれ2つ、3つ、及び4つの電子対を有するキレート剤を指す。通常、キレート剤の電子対は、1つの金属イオンとの配位結合を形成するが、特定の例では、キレート剤は、複数の金属イオンと配位結合を形成することができ、様々な結合モードが可能である。

30

【0021】

「配位結合」という用語は、複数の電子対がある1つの供与体が1つの金属イオンと配位結合する(「配位結合される」)相互作用である。

【0022】

「錯体」という用語は、それぞれが別々に存在することができる1つ又は複数の電子が少ない分子とともに、これも別々に存在することができる1つ又は複数の電子が多い、及び電子が少ない分子又は原子が結合することによって形成された化合物を指す。

40

【0023】

本明細書で使用する「治療的に有効な量」という句は、任意の治療に適用可能な妥当なベネフィット/リスクの比率で、動物の細胞の少なくとも部分集団に何らかの所望の治療効果を生じるために有効である、化合物、材料、又は化合物を含む組成物の量を意味する。

【0024】

本明細書で使用する「治療する」又は「治療」という用語は、診断、予防、治療及び治癒も含むものとする。この治療を受ける患者は、これを必要としている任意の動物であり、靈長類、特に人間、及びウマ、ウシ、ブタ及びヒツジのような他の哺乳動物、及び一般に家禽及び愛玩動物を含む。

50

【0025】

「薬学的に許容可能」という句は、本明細書では、健全な薬学的判断の範囲内で、妥当なベネフィット/リスクの比率に対応した過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題又は合併症がない状態で、人間及び動物の組織との接触状態で使用するのに適切な化合物、材料、組成物及び/又は剤形を指すために使用される。

【0026】

本明細書で使用する「薬学的に許容可能な担体」という句は、対象化合物を1つの器官又は体の一部から別の器官又は体の一部へと運ぶ又は輸送することに係わる液体又は固体充填剤、希釈剤、補形剤、又は溶媒封入材料のような薬学的に許容可能な材料、組成物又は賦形剤を意味する。各担体は、組成物の他の成分と適合性であり、患者にとって有害ではないという意味で、「許容可能」でなければならない。薬学的に許容可能な担体として働くことができる材料の幾つかの例は、(1)乳糖、ブドウ糖及び蔗糖のような糖類、(2)コーンスターク及びジャガイモデンプンのようなデンプン、(3)カルボキシル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のようなセルロース及びその誘導体、(4)粉末状トラガカントゴム、(5)麦芽、(6)ゼラチン、(7)滑石、(8)カカオ脂及び座剤ワックスのような補形剤、(9)落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ごま油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油のような油、(10)プロピレングリコールのようなグリコール、(11)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のようなポリオール、(12)オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルのようなエステル、(13)寒天、(14)水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムのような緩衝剤、(15)アルギン酸、(16)発熱性物質を含まない水、(17)等張食塩水、(18)リングル液、(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、及び(22)薬学的な処方に使用されるその他の無毒性で適合性の物質を含む。

10

20

30

40

50

【0027】

本明細書で使用する「非経口投与」及び「非経口投与した」という句は、経腸及び局所投与以外で通常は注射による投与モードを意味し、静脈内、筋内、動脈内、髄腔内、囊内、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、蜘蛛膜下、脊椎内及び胸骨内注射及び注入などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0028】

本明細書で使用する「全身投与」、「全身投与する」、「末梢投与」及び「末梢投与する」という句は、患者の器官系に入り、したがって代謝及び他の同様のプロセスの支配下にあるように、中枢神経系への直接投与以外に、化合物、薬剤又は他の材料を投与することを意味し、例えば皮下投与である。

【0029】

「アミノ酸」という用語は、アミノ酸類似体及び誘導体など、アミノ官能基及び酸官能基の両方を含む天然であれ、合成であれ、すべての化合物を指す。

【0030】

「ヘテロ原子」という用語は、炭素又は水素以外の任意の元素の原子を指す。例示的なヘテロ原子はホウ素、窒素、酸素、リン、硫黄及びセレンを含む。

【0031】

通常、「置換」は、以下で定義されるように(例えばアルキル基)、自身に含有される水素原子への1つ又は複数の結合が非水素又は非炭素原子への結合に取って代わられるアルキル又はアルケニル基を指す。置換基は、炭素又は水素原子への1つ又は複数の結合が、ヘテロ原子への二重結合又は三重結合を含む1つ又は複数の結合によって取って代わられる基も含む。したがって、置換基は他に指定されていない限り、1つ又は複数の置換基で置換される。幾つかの実施形態では、置換基は1、2、3、4、5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(すなわち、F、Cl、Br及びI)；水酸基；アルコキシ、アルケノキシ、アルキノキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、及びヘテロシクリルアルコキシ基；カルボニル(オキソ)；カルボ

キシル；エステル；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコキシアミン；アルルコキシアミン；チオール；硫化物；スルホキシド；スルホン；スルホニル；スルホンアミド；アミン；N酸化物；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；アミド；尿素；アミジン；グアニジン；エナミン；イミド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネート；イミン；ニトロ基；ニトリル（すなわち、CN）などが挙げられる。

【0032】

アルキル基は、1～12個の炭素原子、代表的には1～10個の炭素、幾つかの実施形態では1～8個、1～6個、又は1～4個の炭素原子を有する直鎖状及び分岐状のアルキル基を含む。直鎖状のアルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、及びn-オクチル基のような基が挙げられる。分岐状のアルキル基の例としては、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチル、イソペンチル、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。アルキル基は置換していても又は置換していないてもよい。炭素の数が他で指定されていない限り、「低級アルキル」とは以上で定義した通りであるが、その主鎖構造に1～約10個の炭素、或いは1～約6個の炭素原子を有するアルキル基を指す。同様に、「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。

10

【0033】

「環式アルキル」又は「シクロアルキル」という用語は、3～14個の炭素原子があり、環ヘテロ原子がなく、縮合及び橋かけ環構造を含む1つの環又は複数の環を有する飽和状又は部分飽和状の非芳香族環式アルキル基を指す。シクロアルキル基は置換していても又は置換していないてもよい。シクロアルキル又は環式アルキル基は、環に3～14個の炭素原子、又は幾つかの実施形態では3～12個、3～10個、3～8個、又は3～4、5、6又は7個の炭素原子を有する1環、2環、又は3環アルキル基を含む。例示的な1環シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、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。2環系及び3環系としては、これらに限定されないが、ビシクロ[2.1.1]ヘキサン、アダマンタイル、デカリニルなどの橋かけシクロアルキル基及び縮合環の両方が挙げられる。

20

【0034】

アルケニル基は、以上で定義したような直鎖状及び分岐状及びシクロアルキル基を含むが、2つの炭素原子間に少なくとも1つの二重結合が存在する。したがって、アルケニル基は、幾つかの実施形態では2～約12個の炭素原子、他の実施形態では2～10個の炭素原子、及び他の実施形態では2～8個の炭素原子を有する。その例としては、ビニル、アリール、-CH=CH(CH₃)、-CH=C(CH₃)₂、-C(CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH(CH₃)、-C(CH₂CH₃)=CH₂、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していても又は置換していないてもよい。代表的な置換アルケニル基としては、一置換又は複数回置換することができ、以上で列挙したような置換基で一置換、二置換又は三置換されるが、これらに限定されない。

30

【0035】

アリール基は、ヘテロ原子を含有しない環状芳香族炭化水素である。アリール基は1環、2環及び多環式環系を含む。したがってアリール基としては、フェニル、アズレニル、ヘプタレニル、ビフェニレニル、インダセニル、フルオレニル、フェナントレニル、トリフェニレニル、ピレニル、ナフタセニル、クリセニル、ビフェニル、アントラセニル、インデニル、インダニル、ペンタレニル、及びナフチル基が挙げられるが、これらに限定されない。幾つかの実施形態では、アリール基は、基の環部分に6から14個の炭素、及び他の実施形態では6～12個、さらには6～10個の炭素原子を含有する。アリール基は

40

50

置換及び非置換アリール基の両方を含む。置換アリール基は一置換又は複数回置換することができる。例えば、一置換アリール基としては、以上で列挙したような置換基で置換することができる2-、3-、4-、5-又は6-置換フェニル又はナフチル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0036】

アラルキル基は、アルキル基の水素又は炭素結合が以上で定義したようなアリール基との結合で置換される、以上で定義したようなアルキル基である。幾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。

【0037】

複素環基は、3個以上の環員を含有し、そのうち1個以上がN、O及びS（これに限定されない）のようなヘテロ原子である非芳香族環化合物を含むことを指す。幾つかの実施形態では、ヘテロシクリル基は3~20個の環員を含み、他のこのようない基は3~6個、3~10個、3~12個、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のような不飽和、部分飽和、及び飽和環式構造を包含する。ヘテロシクリル基は置換していても又は置換していなくてもよい。ヘテロシクリル基としては、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ジオキソリル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアン、ジオキシル、ジチアニル、ピラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロジチニル、ジヒドロジチオニル、ホモピペラジニル、キヌクリジル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、アザインドリル（ピロロピリジル）、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾジチニル、ベンゾオキサチニル、ベンゾチアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリジル（アザベンゾイミダゾリル）、トリアゾロピリジル、イソチアゾロピリジル、ブリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、キノリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブテリジニル、チアナフタレニル、ジヒドロベンゾチアジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾトリアゾリル、テトラヒドロピロロピリジル、テトラヒドロピラゾロピリジル、テトラヒドロイミダゾピリジル、テトラヒドロトリアゾロピリジル、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していても又は置換していなくてもよい。代表的な置換ヘテロシクリル基としては、1置換又は複数回置換することができ、以上で列挙したような様々な置換基で2、3、4、5又は6置換される、又は置換されないピリジル又はモルホリニル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0038】

ヘテロアリール基は、5個以上の環員を含有し、そのうち1個以上が、これらに限定されないが、N、O、及びSのようなヘテロ原子である、芳香族環式化合物である。ヘテロアリール基は置換していても又は置換していなくてもよい。ヘテロアリール基としては、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、インドリル、アザインドリル（ピロロピ

10

20

30

40

50

リジル)、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾピリジル(アザベンゾイミダゾリル)、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジル、イソチアゾロピリジル、チアナフタレニル、ブリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、及びキナゾリニル基のような基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0039】

アルコキシ基は、水素原子との結合が以上で定義したような置換又は非置換アルキル基の炭素原子との結合に置き換えられた水酸基(-OH)である。直鎖状のアルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。分岐状のアルコキシ基の例としては、イソプロポキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、イソペントキシ、イソヘキソキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。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していても又は置換していないてもよい。代表的な置換アルコキシ基は、以上に列挙したような置換基で1回又は複数回置換することができる。

【0040】

「ポリシクリル」又は「多環基」という用語は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通である2つ以上の環(例えばシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール及び/又はヘテロシクリル)を指し、例えば環は「縮合環」である。隣接していない原子を通して結合された環は「橋かけ」環と呼ばれる。多環の環はそれぞれ、上述したような置換基、例えばハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、水酸基、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族又はヘテロ芳香族部分、-CF₃、-CNなどで置換することができる。

【0041】

「炭素環」という用語は、環の各原子が炭素である芳香族又は非芳香族環を指す。

【0042】

「ニトロ」という用語は-NO₂を指し、「ハロゲン」という用語は-F、-Cl、-Br又は-Iを指し、「スルフヒドリル」という用語は-SHを指し、「水酸基」という用語は-OHを指し、「スルホニル」という用語は-SO₂⁻を指す。「ハライド」はハロゲンの対応する陰イオンを示し、「擬ハライド」はCotton及びWilkinsによる「Advanced Inorganic Chemistry」の560に述べられた定義を有する。

【0043】

「アミン」及び「アミノ」という用語は、非置換及び置換アミンの両方、例えば一般式-NR₂及び-[NR₂R]⁺で表すことができる部分を指し、式中、R₁、R₂及びR₃は、それぞれ独立に水素、アルキル、アルケニル、-(CH₂)_m-R₁を表し、又はR₁及びR₂は、それに結合するN原子と合わせて、環構造に4~8個の原子を有するヘテロ環を完成し、R₃はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環又は多環を表し、mはゼロ又は1~8の範囲の整数である。他の実施形態ではR₁及びR₂(及び任意選択でR₃)は、それぞれ独立に水素、アルキル、アルケニル、又は-(CH₂)_m-R₁を表す。したがって、「アルキルアミン」という用語は、以上で定義したように、自身に結合した置換又は非置換アルキルを有するアミン基を含み、すなわち、R₁及びR₂のうち少なくとも1つはアルキル基である。

【0044】

「アシルアミノ」という用語は、一般式-N(R₁)C(O)R₂で表すことができる

10

20

30

40

50

部分を指し、式中、R₁ 及び R₂ は以上で定義した通りである。

【0045】

「アミド」という用語はアミノ置換カルボニルであり、一般式 - C(=O)NR₁R₂ で表すことができる部分を含み、式中、R₁、R₂ 及び m は以上で定義した通りである。幾つかの実施形態によると、アミドは不安定になり得るイミドを含まない。

【0046】

「アルキルチオ」という用語は、以上で定義したように、自身に結合した硫黄ラジカルを有するアルキル基を指す。特定の実施形態では、「アルキルチオ」部分は - S - アルキル、- S - アルケニル、- S - アルキニル、及び - S - (CH₂)_m - R のうち 1つで表され、ここで m 及び R は以上で定義されている。代表的なアルキルチオ基はメチルチオ、エチルチオなどを含む。

10

【0047】

「カルボキシル」及び「カルボン酸塩」という用語は、以下の一般式で表すことができるような部分を含む。

【化1】



20

式中、E' は結合、O 又は S であり、R₁ 及び R₂ は以上で定義された通りである。E' が O であり、R₁ 及び R₂ が水素ではない場合、式はエステルを表す。E' が O であり、R₁ が以上で定義された通りである場合、この部分を本明細書ではカルボキシル基と呼び、特に R₁ が水素である場合、式はカルボン酸を表す。E' が O であり、R₁ が水素である場合、式は蟻酸塩を表す。一般に、上式の O を S で置き換えると、式はチオールカルボニル基を表す。E' が S であり、R₁ 及び R₂ が水素ではない場合、式はチオールエステルを表す。E' が S であり、R₁ が水素である場合、式はチオールカルボン酸を表す。E' が S であり、R₁ が水素である場合、式はチオール蟻酸塩を表す。他方で、E' が結合であり、R₁ が水素ではない場合、上式はケトンを表す。E' が結合であり、R₁ が水素である場合、上式はアルデヒド基を表す。

30

【0048】

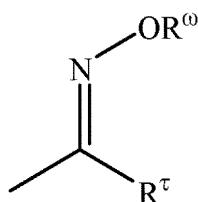
「カルバモイル」という用語は - O(=C=O)NR₁R₂ を指し、式中、R₁ 及び R₂ はそれぞれ独立に H、脂肪族の基、アリール基又はヘテロアリール基である。「オキソ」という用語はカルボニル酸素 (=O) を指す。

【0049】

「オキシム」及び「オキシムエーテル」という用語は、以下の一般式で表すことができる部分を指す。

【化2】

40



式中、R₁ は水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、又は - (CH₂)_m - R₂ であり、R₂ は以上で定義した通りである。この部分は、R₁ が H である場合は「オキシム」であり、R₁ がアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、又は - (CH₂)_m - R₂ である場合は「

50

オキシムエーテル」である。

【0050】

「アルコキシル」又は「アルコキシ」という用語は、以上で定義したように、自身に結合した酸素ラジカルを有するアルキル基を指す。代表的なアルコキシル基はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシなどを含む。「エーテル」は酸素によって共有結合された2個の炭化水素である。したがって、アルキルをエーテルにするそのアルキルの置換基は、-O-アルキル、-O-アルケニル、-O-アルキニル、又は-(CH₂)_m-Rのうち1つで表すことができるようなアルコキシルであるか、それに類似し、ここでm及びRは上述してある。「エーテル」は、複数のエーテル基又は結合を所与の基内で表すことができるポリエーテルも含む。「エーテル」は、環状エーテル及びクラウンエーテルも含み、エーテル結合は環式基内にある。

10

【0051】

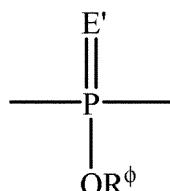
「スルホネート」という用語は、一般式-S(O)₂ORで表すことができる部分を指し、式中、Rは電子対、結合、水素、アルキル、シクロアルキル、又はアリールである。「硫酸塩」という用語は、一般式-OS(O)₂ORで表すことができる部分を含む。「スルホンアミド」という用語は、一般式-N(R)S(O)₂ORで表すことができる部分を含み、式中、R及びRは以上で定義した通りである。「スルファモイル」という用語は、一般式-S(O)₂NR₂で表すことができる部分を指し、R及びRは以上で定義した通りである。「スルホニル」という用語は、一般式-S(O)₂Rで表すことができる部分を指し、Rは水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールである。「スルホキシド」という用語は、一般式-S(O)Rで表すことができる部分を指し、Rは以上で定義されている。

20

【0052】

「ホスホリル」という用語は通常、下式で表すことができる。

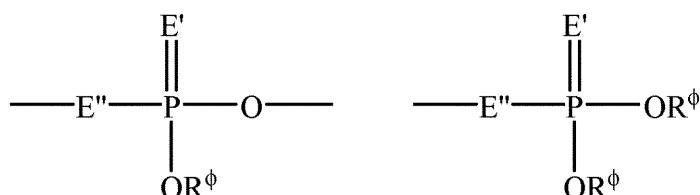
【化3】



30

式中、E'はS又はO、R^φは水素、低級アルキル又はアリールを表す。置換に使用される場合、例えばアルキルでは、ホスホリルアルキルのホスホリル基は以下の一般式で表すことができる。

【化4】



40

式中、E'及びR^φは、それぞれ独立に以上で定義され、E''はO、S又はNを表す。E'がSである場合、ホスホリル部分は「ホスホロチオエート」である。

【0053】

各式、例えばアルキル、m、nなどの定義は、任意の構成中で複数回生じる場合、同じ構成中で他にあるその定義とは無関係であるよう意図される。

【0054】

50

トリフリル、トシル、メシル、及びノナフリルという用語は、それぞれトリフルオロメタンスルホニル、p-トルエンスルホニル、メタンスルホニル、及びノナフルオロブタンスルホニル基を指す。トリフレート、トシレート、メシレート、及びノナフレートという用語は、それぞれトリフルオロメタンスルホネートエステル、p-トルエンスルホネートエステル、メタンスルホネートエステル、及びノナフルオロブタンスルホネートエステル官能基及び該基を含有する分子を指す。略語 M e、E t、P h、T f、N f、T s 及び M s は、それぞれメチル、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。当業者の有機化学者が使用する略語のさらに包括的なリストは、Journal of Organic Chemistry の各巻の第 1 号にあり、このリストは通常、Standard List of Abbreviations と題した表で表される。10

【0055】

組成物に含有される特定の化合物は、特定の幾何学的又は立体異性形態で存在することができる。また、化合物は光学活性でもよい。また、化合物は、シス及びトランス異性体、R- 及び S- 鏡像体、ジアステレオ異性体、(D)- 異性体、(L)- 異性体、そのラセミ混合物、及び他のその混合物も含むことができる。追加の非対称炭素原子がアリール基のような置換基内に存在することができる。例えば化合物の特定の鏡像体が望ましい場合、これは不斉合成によって、又はキラル助剤によって調製することができ、その結果のジアステレオ異性混合物が分離され、助剤基が分割されて純粋な所望の鏡像体を提供する。あるいは、分子がアミノのような塩基性官能基、又はカルボキシルのような酸性官能基を含有する場合、ジアステレオ異性塩が適切な光学活性酸又は塩基で形成され、その後に分別結晶化又は当技術分野で周知の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異性体が分割され、それに続いて純粋な鏡像体が回収される。20

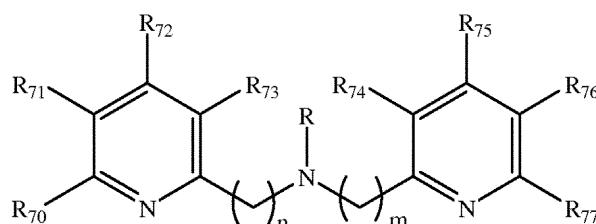
【0056】

本明細書で使用する「保護基」という句は、潜在的に反応性の官能基を望ましくない化学的変換から保護する一時的置換基を意味する。このような保護基の例としては、カルボキシル酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、及びそれぞれ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。保護基の化学的性質の分野はレビューされている (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第 3 版, Wiley, ニューヨーク, 1999)。30

【0057】

一態様では、式 I の化合物を提供する。

【化 5】



I

式中、R は H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アシル、アミノアシル、ヒドロキシアシル、チオアシル、-CO₂H、-(CH₂)_d-R₈₀、又はアミノ酸ラジカルであり、R₈₀ は出現毎に独立にカルボキシアルデヒド、カルボン酸塩、カルボキシアミド、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アンモニウム、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ポリシクリル、アミノ酸、ペプチド、糖類、リボ核酸、(デオキシ)リボ核酸、又は G タンパク質共役型受容体、オキソ還元酵素、転移酵素、加水分解40

50

酵素、リガーゼ、オソメラーゼ、リガーゼ、G P C R、直接配位子ゲートチャネル受容体、サイトカイン受容体、インテグリン受容体、チロシンキナーゼ関連受容体、核受容体、ペプチド受容体、膜貫通型受容体、転写因子、骨格細胞タンパク質、構造タンパク質又は信号タンパク質の配位子であり、dは0～12の範囲の整数であり、mは0～6の範囲の整数であり、nは0～6の範囲の整数であり、R_{7,0}、R_{7,1}、R_{7,2}、R_{7,3}、R_{7,4}、R_{7,5}、R_{7,6}及びR_{7,7}は、それぞれ独立に水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シリルオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、スルフヒドリル、アルキルチオ、イミノ、アミド、ホスホリル、ホスホン酸塩、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、無水物、シリル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノアルキル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロアルキル、シアノ、グアニジン、アミジン、アセタール、ケタール、アミンオキシド、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アジド、アジリジン、カルバモイル、エポキシド、ヒドロキサム酸、イミド、オキシム、スルホンアミド、チオアミド、チオカルバメート、尿素、チオ尿素、又は-(CH₂)_d-R_{8,0}である。あるいは、R_{7,0}とR_{7,1}、R_{7,1}とR_{7,2}、又はR_{7,2}とR_{7,3}は結びつけられて環を形成することができ、R_{7,4}とR_{7,5}、R_{7,5}とR_{7,6}、又はR_{7,6}とR_{7,7}は結びつけられて環を形成することができる。幾つかの実施形態では、式Iの化合物は、R_{7,0}、R_{7,1}、R_{7,2}又はR_{7,3}のうち少なくとも1つが水素ではなく、R_{7,4}、R_{7,5}、R_{7,6}又はR_{7,7}のうち少なくとも1つが水素ではないという条件に従う。

10

20

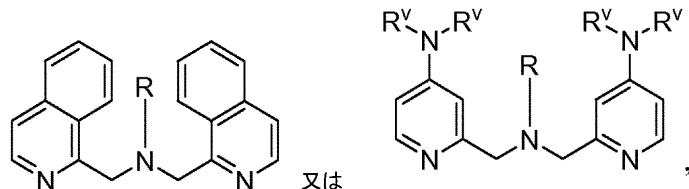
30

40

【0058】

幾つかの実施形態では、式Iの化合物は以下のいずれか1つによる一般構造を有する。

【化6】

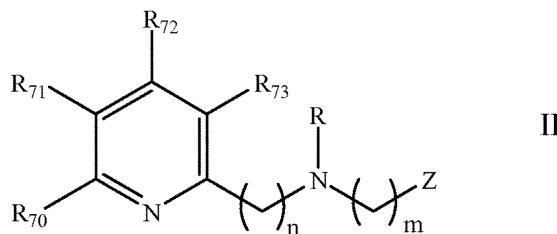


式中、R^vはアルキルである。幾つかの実施形態によると、R^vはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、又はtert-ブチルである。他の実施形態では、R^vはメチルである。幾つかの実施形態では、Rはヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アシル、アミノアシル、ヒドロキシアシル、チオアシル、-CO₂H、-(CH₂)_d-R_{8,0}、又はアミノ酸ラジカルであり、R_{8,0}は出現毎に独立にカルボキシアルデヒド、カルボン酸塩、カルボキシアミド、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アンモニウム、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ポリシクリル、アミノ酸、ペプチド、糖類、リボ核酸、(デオキシ)リボ核酸、又はGタンパク質共役型受容体、オキソ還元酵素、転移酵素、加水分解酵素、リガーゼ、オソメラーゼ、リガーゼ、G P C R、直接配位子ゲートチャネル受容体、サイトカイン受容体、インテグリン受容体、チロシンキナーゼ関連受容体、核受容体、ペプチド受容体、膜貫通型受容体、転写因子、骨格細胞タンパク質、構造タンパク質又は信号タンパク質の配位子であり、dは0～12の範囲の整数であり、mは0～6の範囲の整数であり、nは0～6の範囲の整数である。

【0059】

別の態様では、式IIの化合物を提供する。

【化7】



式中、R、m及びnは式Iの化合物に関して以上で定義した通りである。式IIでは、Zはチオアルキル、カルボン酸塩、2-(カルボキシ)アリール、2-(カルボキシ)ヘテロアリール、2-(ヒドロキシ)アリール、2-(ヒドロキシ)ヘテロアリール、2-(チオール)アリール、又は2-(チオール)ヘテロアリールであり、R₇₀、R₇₁、R₇₂及びR₇₃は、それぞれ独立に水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シリルオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、スルフヒドリル、アルキルチオ、イミノ、アミド、ホスホリル、ホスホン酸塩、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、無水物、シリル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノアルキル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロアルキル、シアノ、グアニジン、アミジン、アセタール、ケタール、アミンオキシド、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アジド、アジリジン、カルバモイル、エポキシド、ヒドロキサム酸、イミド、オキシム、スルホンアミド、チオアミド、チオカルバメート、尿素、チオ尿素、又は-(CH₂)_dR₈₀である。あるいは、R₇₀とR₇₁、R₇₁とR₇₂又はR₇₂とR₇₃は結びつけられて環を形成することができる。幾つかの実施形態では、式IIの化合物は、R₇₀、R₇₁、R₇₂及びR₇₃のうち少なくとも1つが水素ではなく、R₇₄、R₇₅、R₇₆及びR₇₇のうち少なくとも1つが水素ではないという条件に従う。

【0060】

幾つかの実施形態では、式IIの化合物は以下の一般構造を有する。

【化8】



式中、R^tはH、C₁-C₈アルキル基、アンモニウムイオン、又はアルカリ又はアルカリ土類金属イオンである。幾つかの実施形態では、R^tはH又はtert-ブチルである。さらに他の実施形態では、R^tはHである。

【0061】

幾つかの実施形態では、式I又はIIの化合物は放射性核種で錯化される。幾つかの実施形態では、式I又はIIの化合物が放射性核種で錯化され、放射性核種はテクネチウム又はレニウムである。

【0062】

幾つかの実施形態では、式I又はIIの化合物でmは1である。幾つかの実施形態では、式I又はIIの化合物でnは1である。幾つかの実施形態では、式I又はIIの化合物でmは1であり、nは1である。

【0063】

幾つかの実施形態では、式I又はIIの化合物でR₇₀、R₇₁、R₇₂又はR₇₃のうち少なくとも1つはアミノである。幾つかの実施形態では、式I又はIIの化合物でR₇₄、R₇₅、R₇₆又はR₇₇のうち少なくとも1つはアミノである。幾つかの実施形

10

20

20

30

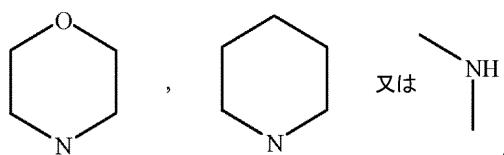
40

50

態では、式 I 又は II の化合物で $R_{7,0}$ 、 $R_{7,1}$ 、 $R_{7,2}$ 又は $R_{7,3}$ のうち少なくとも 1 つはアミノであり、 $R_{7,4}$ 、 $R_{7,5}$ 、 $R_{7,6}$ 又は $R_{7,7}$ のうち少なくとも 1 つはアミノである。幾つかの実施形態では、式 I 又は II の化合物で $R_{7,1}$ はアミノである。幾つかの実施形態では、式 I 又は II の化合物で $R_{7,2}$ はアミノである。幾つかの実施形態では、式 I 又は II の化合物で $R_{7,5}$ はアミノである。幾つかの実施形態では、式 I 又は II の化合物で $R_{7,6}$ はアミノである。幾つかの実施形態では、式 I 又は II の化合物で $R_{7,2}$ は $-N(CH_3)_2$ である。幾つかの実施形態では、式 I 又は II の化合物で $R_{7,5}$ は $-N(CH_3)_2$ である。幾つかの実施形態では、式 I 又は II の化合物で $R_{7,1}$ は $-N(R_{9,0})_2$ である。幾つかの実施形態では、式 I 又は II の化合物で $R_{7,6}$ は $-N(R_{9,0})_2$ である。幾つかの実施形態では、 $-N(R_{9,0})_2$ は下式になる。

10

【化 9】



【0064】

幾つかの実施形態では、式 I 又は II の化合物で R は $- (CH_2)_d - R_{8,0}$ である。幾つかの実施形態では、式 I 又は II の化合物で m は 1 であり、n は 1 であり、R は $- (CH_2)_d - R_{8,0}$ である。幾つかの実施形態では、式 I 又は II の化合物で R はアミノ酸ラジカルである。幾つかの実施形態では、アミノ酸ラジカルは $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH(CO_2H)CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2(CH_2)_xCO_2H$ 、 $-CH_2(CH_2)_xCH(NH_2)CO_2H$ 又は $-CH(CO_2H)(CH_2)_xCH(NH_2)CO_2H$ であり、x は 3 ~ 9 の整数である。

20

【0065】

幾つかの実施形態では、式 II の化合物で Z はカルボン酸塩である。幾つかの実施形態では、式 II の化合物で Z はカルボン酸塩であり、m は 1 であり、n は 1 である。

【0066】

別の態様では、式 I 又は II の化合物、及び薬学的に許容可能な補形剤を含む処方物を提供する。

30

【0067】

別の態様では、患者内の部位を撮像する方法は、診断上有効な量の式 I 又は II の化合物を患者に投与するステップを含む。幾つかの実施形態では、方法はさらに、上記患者の上記部位の像を入手するステップを含む。

【0068】

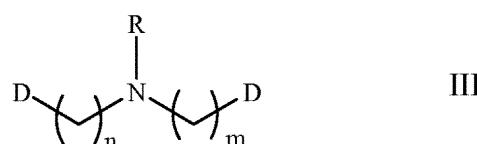
別の態様では、式 I 又は II の化合物を組み込んだペプチド抱合体を調製する方法は、固体相ペプチド合成技術を使用してペプチド抱合体を合成するステップを含む。

【0069】

別の態様では、式 III の化合物を提供する。

40

【化 10】



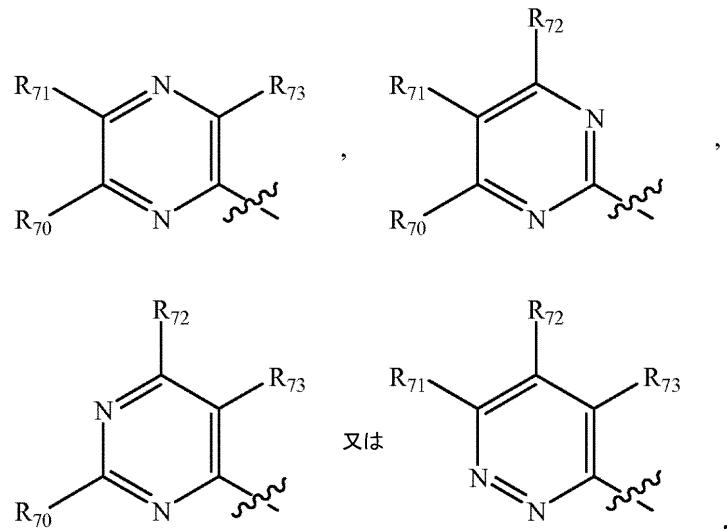
式中、R は H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アシル、アミノアシル、ヒドロキシアシル、チオアシル、 $-CO_2H$ 、 $- (CH_2)_d - R_{8,0}$ 、又はアミノ酸ラジカルであり、 $R_{8,0}$ は出現毎に独立にカルボキ

50

シアルデヒド、カルボン酸塩、カルボキシアミド、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アンモニウム、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ポリシクリル、アミノ酸、ペプチド、糖類、リボ核酸、(デオキシ)リボ核酸、又はGタンパク質共役型受容体、オキソ還元酵素、転移酵素、加水分解酵素、リガーゼ、オソメラーゼ、リガーゼ、G P C R、直接配位子ゲートチャネル受容体、サイトカイン受容体、インテグリン受容体、チロシンキナーゼ関連受容体、核受容体、ペプチド受容体、膜貫通型受容体、転写因子、骨格細胞タンパク質、構造タンパク質又は信号タンパク質の配位子であり、dは0～12の範囲の整数であり、mは0～6の範囲の整数であり、nは0～6の範囲の整数であり、Dは下式のいずれかであり、

【化11】

10



20

R₇₀、R₇₁、R₇₂、R₇₃、R₇₄、R₇₅、R₇₆及びR₇₇は個々の出現毎に独立に水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シリルオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、スルフヒドリル、アルキルチオ、イミノ、アミド、ホスホリル、ホスホン酸塩、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、無水物、シリル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノアルキル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロアルキル、シアノ、グアニジン、アミジン、アセタール、ケタール、アミンオキシド、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アジド、アジリジン、カルバモイル、エポキシド、ヒドロキサム酸、イミド、オキシム、スルホンアミド、チオアミド、チオカルバメート、尿素、チオ尿素又は-(C_H₂)_d-R₈₀である。

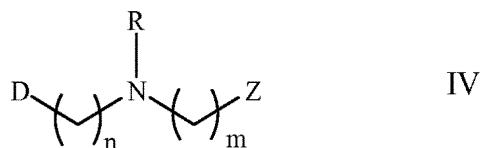
30

【0070】

別の態様では、式IVの化合物を提供する。

【化12】

40



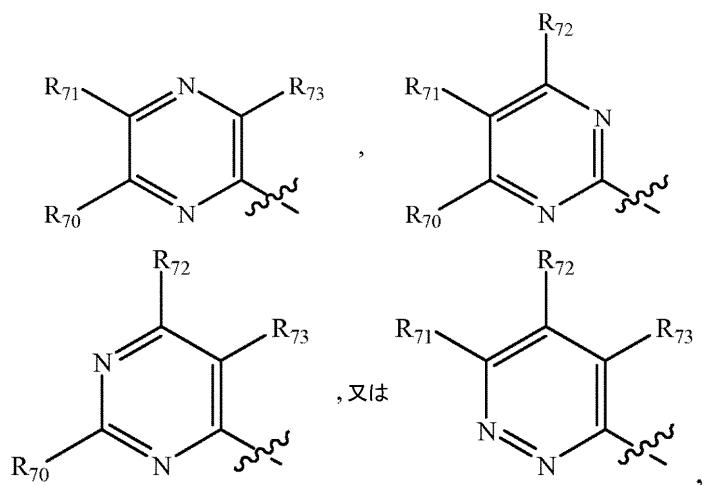
式中、RはH、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アシル、アミノアシル、ヒドロキシアシル、チオアシル、-CO₂H、-(C_H₂)_d-R₈₀、又はアミノ酸ラジカルであり、R₈₀は出現毎に独立にカルボキシアルデヒド、カルボン酸塩、カルボキシアミド、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アンモニウム、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアル

50

ケニル、ヘテロシクリル、ポリシクリル、アミノ酸、ペプチド、糖類、リボ核酸、(デオキシ)リボ核酸、又はGタンパク質共役型受容体、オキソ還元酵素、転移酵素、加水分解酵素、リガーゼ、オソメラーゼ、リガーゼ、G P C R、直接配位子ゲートチャネル受容体、サイトカイン受容体、インテグリン受容体、チロシンキナーゼ関連受容体、核受容体、ペプチド受容体、膜貫通型受容体、転写因子、骨格細胞タンパク質、構造タンパク質又は信号タンパク質の配位子であり、dは0～12の範囲の整数であり、mは0～6の範囲の整数であり、nは0～6の範囲の整数であり、Zはチオアルキル、カルボン酸塩、2-(カルボキシ)アリール、2-(カルボキシ)ヘテロアリール、2-(ヒドロキシ)アリール、2-(ヒドロキシ)ヘテロアリール、2-(チオール)アリール又は2-(チオール)ヘテロアリールであり、Dは下式のいずれかであり、

10

【化13】



20

R₇₀、R₇₁、R₇₂、R₇₃、R₇₄、R₇₅、R₇₆及びR₇₇は個々の出現毎に独立に水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シリルオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、スルフヒドリル、アルキルチオ、イミノ、アミド、ホスホリル、ホスホン酸塩、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、無水物、シリル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノアルキル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロアルキル、シアノ、グアニジン、アミジン、アセタール、ケタール、アミンオキシド、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アジド、アジリジン、カルバモイル、エポキシド、ヒドロキサム酸、イミド、オキシム、スルホンアミド、チオアミド、チオカルバメート、尿素、チオ尿素、又は-(CH₂)_d-R₈₀である。

30

【0071】

幾つかの実施形態では、式I I I又はI Vの化合物が放射性核種で錯化される。幾つかの実施形態では、式I I I又はI Vの化合物が放射性核種で錯化され、放射性核種はテクネチウム又はレニウムである。

40

【0072】

幾つかの実施形態では、式I I I又はI Vの化合物でmは1である。幾つかの実施形態で、式I I I又はI Vの化合物でnは1である。幾つかの実施形態で、式I I I又はI Vの化合物でmは1であり、nは1である。

【0073】

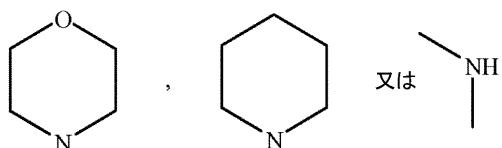
幾つかの実施形態で、式I I I又はI Vの化合物でR₇₀、R₇₁、R₇₂又はR₇₃のうち少なくとも1つはアミノである。幾つかの実施形態では、式I I I又はI Vの化合物でR₇₄、R₇₅、R₇₆又はR₇₇のうち少なくとも1つはアミノである。幾つかの実施形態では、式I I I又はI Vの化合物でR₇₀、R₇₁、R₇₂又はR₇₃のうち少なくとも1つはアミノであり、R₇₄、R₇₅、R₇₆又はR₇₇のうち少なくとも1つ

50

はアミノである。幾つかの実施形態では、式 I II 又は I V の化合物で $R_{7,1}$ はアミノである。幾つかの実施形態では、式 I II 又は I V の化合物で $R_{7,2}$ はアミノである。幾つかの実施形態では、式 I II 又は I V の化合物で $R_{7,5}$ はアミノである。幾つかの実施形態では、式 I II 又は I V の化合物で $R_{7,6}$ はアミノである。幾つかの実施形態では、式 I II 又は I V の化合物で $R_{7,2}$ は $-N(CH_3)_2$ である。幾つかの実施形態では、式 I II 又は I V の化合物で $R_{7,5}$ は $-N(CH_3)_2$ である。幾つかの実施形態では、式 I II 又は I V の化合物で $R_{7,1}$ は $-N(R_{9,0})_2$ である。幾つかの実施形態では、式 I II 又は I V の化合物で $R_{7,6}$ は $-N(R_{9,0})_2$ である。幾つかの実施形態では、 $-N(R_{9,0})_2$ は下式になる。

【化 14】

10



【0074】

幾つかの実施形態では、式 I II 又は I V の化合物で R は $- (CH_2)_d - R_{8,0}$ である。幾つかの実施形態では、式 I II 又は I V の化合物で m は 1 であり、 n は 1 であり、 R は $- (CH_2)_d - R_{8,0}$ である。幾つかの実施形態では、式 I II 又は I V の化合物で R はアミノ酸ラジカルである。幾つかの実施形態では、アミノ酸ラジカルは $CH_2CH_2CH_2CH(NH_2)CO_2H$ 、 $-CH(CO_2H)CH_2CH_2CH_2CH_2$ NH_2 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2(CH_2)_xCO_2H$ 、 $-CH_2(CH_2)_xCH(NH_2)CO_2H$ 又は $-CH(CO_2H)(CH_2)_xCH(NH_2)CO_2H$ であり、 x は 3 ~ 9 の整数である。

20

【0075】

幾つかの実施形態では、式 I V の化合物で Z はカルボン酸塩である。幾つかの実施形態では、式 I V の化合物で Z はカルボン酸塩であり、 m は 1 であり、 n は 1 である。

【0076】

別の態様では、式 I II 又は I V の化合物、及び薬学的に許容可能な補形剤を含む処方物を提供する。

30

【0077】

別の態様では、患者内の部位を撮像する方法は、診断上有効な量の式 I II 又は I V の化合物を患者に投与するステップを含む。幾つかの実施形態では、方法はさらに、上記患者の上記部位の像を入手するステップを含む。

【0078】

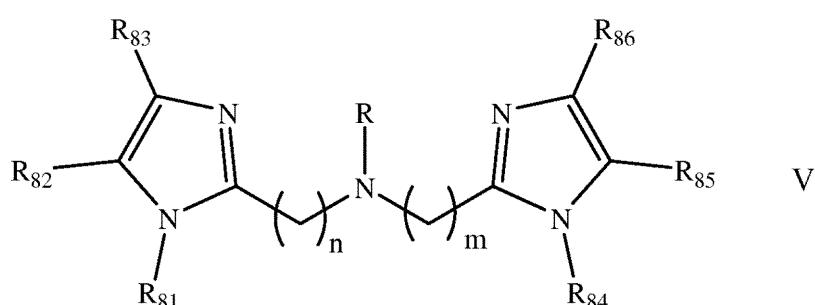
別の態様では、式 I II 又は I V の化合物を組み込んだペプチド抱合体を調製する方法は、固体相ペプチド合成技術を使用してペプチド抱合体を合成するステップを含む。

【0079】

別の態様では、式 V の化合物を提供する。

【化 15】

40



50

式中、RはH、又は置換又は非置換アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アシル、アミノアシル、ヒドロキシアシル、チオアシル、アルキルケト、アミノアルコキシアルキル、ボラートアルキル、ホスホン酸アルキル、ホスフィン酸アルキル、 $(CH_2)_4CH(NH_2)CO_2H$ 、 $(CH_2)_3CH(NH_2)CO_2H$ 、 $C(O)CH_2(CH)NH_2CO_2H$ 、 $C(O)(CH_2)_2(CH)NH_2CO_2H$ 、 $(CC)(CH_2)_2CH(NH_2)CO_2H$ 、 $(CHCH)(CH_2)_2CHNH_2CO_2H$ 、 $(CH_2)_2(CH(OH)(CH_2)CHNH_2CO_2H$ 又は $(CH_2)(CHOH)(CH_2)_2CHNH_2CO_2H$ 、 $(CO_2H)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_d-R_{80}$ 、 $-C(O)(CH_2)_d-R_{80}$ 、又はアミノ酸ラジカルであり、 R_{80} は発現毎に独立にカルボキシアルデヒド、カルボン酸塩、カルボキシアミド、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アンモニウム、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ポリシクリル、アミノ酸、 $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2C(OCH_3)_2$ 、 $(CH_2CH_2O)_dCH_2CH_3$ 、 $(CH_2)_dNH_2$ 、 $(CH_2)_dC(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_dN(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2OH 、 $(CH_2)_dC(CO_2H)_2$ 、 $(CH_2)_dP(O)(OH)_2$ 、 $(CH_2)_dB(OH)_2$ 、ペプチド、糖類、リボ核酸、(デオキシ)リボ核酸、又はGタンパク質共役型受容体、オキソ還元酵素、転移酵素、加水分解酵素、リガーゼ、オソメラーゼ、リガーゼ、GPCR、直接配位子ゲートチャネル受容体、サイトカイン受容体、インテグリン受容体、チロシンキナーゼ関連受容体、核受容体、ペプチド受容体、膜貫通型受容体、転写因子、骨格細胞タンパク質、構造タンパク質又は信号タンパク質の配位子であり、dは0～12の範囲の整数であり、mは0～6の範囲の整数であり、nは0～6の範囲の整数であり、 R_{81} 、 R_{82} 、 R_{83} 、 R_{84} 、 R_{85} 及び R_{86} は、それぞれ独立に水素、ハロゲン、又は置換又は非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シリルオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、スルフヒドリル、アルキルチオ、イミノ、アミド、ホスホリル、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、無水物、シリル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノアルキル、ケトン、アルデヒド、エーテル、エステル、ヘテロアルキル、シアノ、グアニジン、アミジン、アセタール、ケタール、アミンオキシド、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アリールエーテル、ヘテロアラルキル、アジド、アジリジン、カルバモイル、エポキシド、ヒドロキサム酸、イミド、オキシム、スルホンアミド、チオアミド、チオカルバメート、尿素、チオ尿素、 $-(CH_2)_dR_{80}$ 、 $(CH_2)_d(CO_2H)_2$ 、 $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2C(OCH_3)_2$ 、 $(CH_2CH_2O)_dCH_2CH_3$ 、 $(CH_2)_dNH_2$ 、 $(CH_2)_dC(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_dN(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2OH 、 $(CH_2)_nC(CO_2H)_2$ 、 $(CH_2)_dP(O)(OH)_2$ 、 $(CH_2)_dB(OH)_2$ 、 $-(CH_2)_d-R_{80}$ 、 $(CH_2)_dR_{87}$ 又は $-(CH_2)_d-R_{88}$ であり、 R_{87} 及び R_{88} は、それぞれ独立に15-クラウン-5、18-クラウン-6、テトラゾール、オキサゾール、アジリジン、トリアゾール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、ヒドロキサム酸、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、チオール、チオエーテル、多糖類、糖類、ヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドである。幾つかの実施形態では、式Vの化合物は、 R_{81} 、 R_{82} 又は R_{83} のうち少なくとも1つが親水基であるという条件に従う。幾つかの実施形態では、式Vの化合物は R_{84} 、 R_{85} 又は R_{86} のうち少なくとも1つが親水基であるという条件に従う。幾つかの実施形態では、式Vの化合物は R_{81} 及び R_{84} のうち少なくとも1つが親水基であるという条件に従う。幾つかの実施形態では、親水基はエーテル、アルコキシアルキル、カルボン酸塩、アルコール又はアミドである。幾つかの実施形態では、式Vの化合物は R_{81} 、 R_{82} 又は R_{83} のうち

10

20

30

40

50

少なくとも1つが親水基であるという条件に従う。

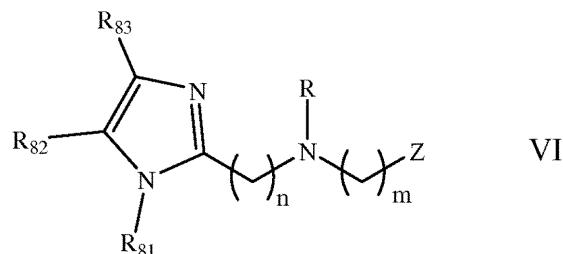
【0080】

幾つかの実施形態では、RはH、CH₃、(CH₂)_dCH₃、CH₂CH₂OCH₂CH₃、(CH₂)_dC(O)NH₂、CH₂C(OCH₃)₂、CH₂(18-クラウン-6)、CH₂(15-クラウン-5)、C(O)(CH₂)_d(CH)(NH₂)CO₂H、(CH₂CH₂O) dCH₂CH₃、(CH₂)_dPh(SO₂NH₂)、(CH₂)_dP(O)OH₂、(CH₂)_dOCH₂NH₂、(CH₂)_dNHCH₂NH₂、(CH₂)_dNHCH₂CO₂H、(CH₂)_dCO₂H、(CH₂)_dCH(CO₂H)(NH₂C(S)NH)Ph(SO₂NH₂)、(CH₂)_dC(CO₂H)₂、(CH₂)_dB(OH)₃、(CH₂)_d(トリアゾール)、(CH₂)_d(チオール)、(CH₂)_d(チオエーテル)、(CH₂)_d(チアゾール)、(CH₂)_d(テトラゾール)、(CH₂)_d(糖類)、(CH₂)_d(ピラゾール)、(CH₂)_d(多糖類)、(CH₂)_d(ホスホン酸塩)、(CH₂)_d(ホスフィン酸塩)、(CH₂)_d(オキサゾール)、(CH₂)_d(オリゴヌクレオチド)、(CH₂)_d(ヌクレオチド)、(CH₂)_d(イミダゾール)、(CH₂)_d(ヒドロキサム酸)、(CH₂)_d(CO₂H)₂、(CH₂)_d(CHOH)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(CH₂)_d(アジリジン)、(CH₂)_dOH、(CH₂)_dOCH₂CO₂H、(CH₂)_dO(CH₂)_nCH₃、(CH₂)_dNH₂、(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(CH₂)(COH)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(CH=CH)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(C=C)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂Hであり、R₈₁、R₈₂、R₈₃、R₈₄、R₈₅及びR₈₆は、それぞれ独立にH、F、Cl、Br、I、NO₂、CH₃、(CH₂)_dCH₃、CH₂CH₂OCH₂CH₃、(CH₂)_dC(O)NH₂、CH₂C(OCH₃)₂、CH₂(18-クラウン-6)、CH₂(15-クラウン-5)、C(O)(CH₂)_d(CH)(NH₂)CO₂H、(CH₂CH₂O) dC(H₂CH₃)、(CH₂)_dPh(SO₂NH₂)、(CH₂)_dP(O)OH₂、(CH₂)_dOCH₂NH₂、(CH₂)_dNHCH₂NH₂、(CH₂)_dNHCH₂CO₂H、(CH₂)_dNH₂、(CH₂)_dN(CH₃)₂、(CH₂)_dCO₂H、(CH₂)_dCO₂H、(CH₂)_dCH(CO₂H)(NH₂C(S)NH)Ph(SO₂NH₂)、(CH₂)_dC(CO₂H)₂、(CH₂)_dB(OH)₃、(CH₂)_d(トリアゾール)、(CH₂)_d(チオール)、(CH₂)_d(チオエーテル)、(CH₂)_d(チアゾール)、(CH₂)_d(テトラゾール)、(CH₂)_d(糖類)、(CH₂)_d(ピラゾール)、(CH₂)_d(多糖類)、(CH₂)_d(ホスホン酸塩)、(CH₂)_d(ホスフィン酸塩)、(CH₂)_d(オキサゾール)、(CH₂)_d(オリゴヌクレオチド)、(CH₂)_d(ヌクレオチド)、(CH₂)_d(イミダゾール)、(CH₂)_d(ヒドロキサム酸)、(CH₂)_d(CO₂H)₂、(CH₂)_d(CHOH)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(CH₂)_d(アジリジン)、(CH₂)_dOH、(CH₂)_dOCH₂CO₂H、(CH₂)_dO(CH₂)_nCH₃、(CH₂)_dNH₂、(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(CH₂)(COH)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(C=C)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂Hであり、dは、それぞれ独立に0~6の範囲の整数である。

【0081】

別の態様では、式V Iの化合物を提供する。

【化16】



式中、RはH、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アシル、アミノアシル、ヒドロキシアシル、チオアシル、 $(CH_2)_4$ 、 $H(NH_2)CO_2H$ 、 $(CH_2)_3CH(NH_2)CO_2H$ 、 $(CH_2)_2CH(NH_2)CO_2H$ 、 $C(O)CH_2(CH)NH_2CO_2H$ 、 $C(O)(CH_2)_2(CH)NH_2CO_2H$ 、 $(CH_2)_2(CO_2H)$ 、 $(CH_2)_2(CH_2)_2(CO_2H)$ 、 $(CH_2)_2(CH_2)_2(CO_2H)$ 、 $(CH_2)_2(CH_2)_2(CH_2)_2(CO_2H)$ 、 $(CH_2)_2(CH_2)_2(CH_2)_2(CH_2)_2(CO_2H)$ 又は $(CH_2)_2(CH_2)_2(CH_2)_2(CH_2)_2(CO_2H)$ 、 $(CH_2)_2(CH_2)_2(CH_2)_2(CH_2)_2(CH_2)_2(CO_2H)$ 、 $(CO_2H)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 又はアミノ酸ラジカルであり、 R_{80} は出現毎に独立にカルボキシアルデヒド、カルボン酸塩、カルボキシアミド、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アンモニウム、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ポリシクリル、アミノ酸、 $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2C(OCH_3)_2$ 、 $(CH_2CH_2O)_dCH_2CH_3$ 、 $(CH_2)_dNH_2$ 、 $(CH_2)_dC(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_dN(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2OH 、 $(CH_2)_dC(CO_2H)_2$ 、 $(CH_2)_dP(O)(OH)_2$ 、 $(CH_2)_dB(OH)_2$ 、ペプチド、糖類、リボ核酸、(デオキシ)リボ核酸、又はGタンパク質共役型受容体、オキソ還元酵素、転移酵素、加水分解酵素、リガーゼ、オソメラーゼ、リガーゼ、GPCR、直接配位子ゲートチャネル受容体、サイトカイン受容体、インテグリン受容体、チロシンキナーゼ関連受容体、核受容体、ペプチド受容体、膜貫通型受容体、転写因子、骨格細胞タンパク質、構造タンパク質又は信号タンパク質の配位子であり、dは0~12の範囲の整数であり、mは0~6の範囲の整数であり、nは0~6の範囲の整数であり、Zは置換又は非置換チオアルキル、カルボン酸塩、2-(カルボキシ)アリール、2-(カルボキシ)ヘテロアリール、2-(ヒドロキシ)アリール、2-(ヒドロキシ)ヘテロアリール、2-(チオール)アリール、2-ピロリジンボロン酸又は2-(チオール)ヘテロアリールであり、 R_{81} 、 R_{82} 及び R_{83} は、それぞれ独立に水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、シリルオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、スルフヒドリル、アルキルチオ、イミノ、アミド、ホスホリル、ホスホン酸塩、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、無水物、シリル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノアルキル、ケトン、アルデヒド、エーテル、エステル、ヘテロアルキル、シアノ、グアニジン、アミジン、アセタール、ケタール、アミンオキシド、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アリールエーテル、ヘテロアラルキル、アジド、アジリジン、カルバモイル、エポキシド、ヒドロキサム酸、イミド、オキシム、スルホンアミド、チオアミド、チオカルバメート、尿素、チオ尿素、 $-CH_2$ 、 $-R_{80}$ 、 $(CH_2)_dCO_2H$ 、 $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2C(OCH_3)_2$ 、 $(CH_2CH_2O)_dCH_2CH_3$ 、 $(CH_2)_dNH_2$ 、 $(CH_2)_dC(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_dN(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2OH 、 $(CH_2)_dC(CO_2H)_2$ 、 $(CH_2)_dP(O)(OH)_2$ 、 $(CH_2)_dB(OH)_2$ 、 $-CH_2$ 、 $-R_{80}$ 、 $(CH_2)_dR_{87}$ 又は $-CH_2$ 、 $-R_{88}$ であり、 R_{87} 及び R_{88} は、それぞれ独立に15-クラウン-5、18-クラウン-6、テトラゾール、オキサゾール、アジリジン、トリアゾール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、ヒドロキ

10

20

30

40

50

サム酸、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、チオール、チオエーテル、多糖類、糖類、ヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドである。幾つかの実施形態では、式V Iの化合物はR₈₁、R₈₂又はR₈₃のうち少なくとも1つの親水基であるという条件に従う。幾つかの実施形態では、式V Iの化合物はR₈₁が親水基であるという条件に従う。幾つかの実施形態では、親水基はエーテル、アルコキシアルカル、カルボン酸塩、アルコール又はアミドである。

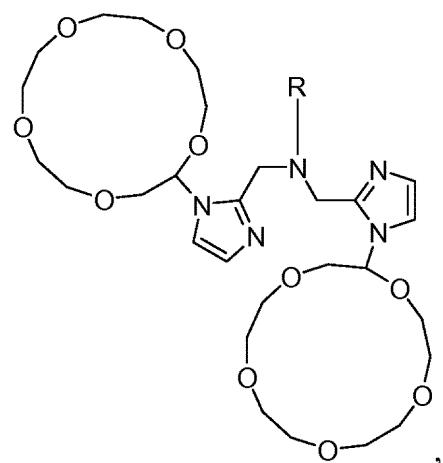
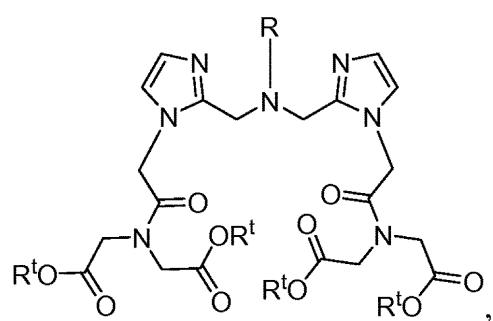
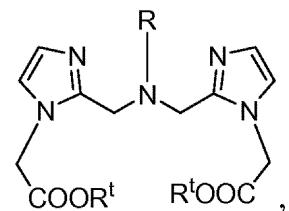
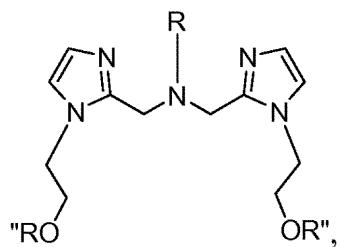
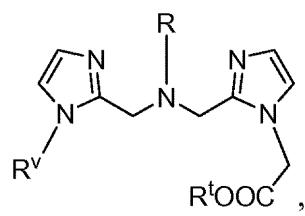
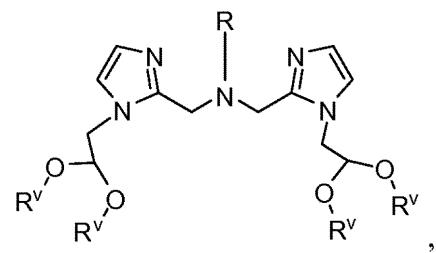
【0082】

幾つかの実施形態では、RはH、CH₃、(CH₂)_dCH₃、CH₂CH₂OCH₂CH₃、(CH₂)_dC(O)NH₂、CH₂C(OCH₃)₂、CH₂(18-クラウン-6)、CH₂(15-クラウン-5)、C(O)(CH₂)_d(CH)(NH₂)CO₂H、(CH₂CH₂O)_dCH₂CH₃、(CH₂)_dPh(SO₂NH₂)、(CH₂)_dP(O)OH₂、(CH₂)_dOCH₂NH₂、(CH₂)_dNHCH₂NH₂、(CH₂)_dNHCH₂CO₂H、(CH₂)_dNH₂、(CH₂)_dN(CH₃)₂、(CH₂)_dCO₂H、(CH₂)_dCO₂H、(CH₂)_dCH(CO₂H)(NHCS(NH)Ph(SO₂NH₂))、(CH₂)_dC(CO₂H)₂、(CH₂)_dB(OH)₃、(CH₂)_d(トリアゾール)、(CH₂)_d(チオール)、(CH₂)_d(チオエーテル)、(CH₂)_d(チアゾール)、(CH₂)_d(テトラゾール)、(CH₂)_d(糖類)、(CH₂)_d(ピラゾール)、(CH₂)_d(多糖類)、(CH₂)_d(ホスホン酸塩)、(CH₂)_d(ホスフィン酸塩)、(CH₂)_d(オキサゾール)、(CH₂)_d(オリゴヌクレオチド)、(CH₂)_d(ヌクレオチド)、(CH₂)_d(イミダゾール)、(CH₂)_d(ヒドロキサム酸)、(CH₂)_d(CO₂H)₂、(CH₂)_d(CHOH)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(CH₂)_d(アジリジン)、(CH₂)_dOH、(CH₂)_dOCH₂CO₂H、(CH₂)_dO(CH₂)_nCH₃、(CH₂)_dNH₂、(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(CH₂)(COH)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(CH=CCH)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(C=C)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂Hであり、R₈₁、R₈₂及びR₈₃は、それぞれ独立にH、F、Cl、Br、I、NO₂、CH₃、(CH₂)_dCH₃、CH₂CH₂OCH₂CH₃、(CH₂)_dC(O)NH₂、CH₂C(OCH₃)₂、CH₂(18-クラウン-6)、CH₂(15-クラウン-5)、C(O)(CH₂)_d(CH)(NH₂)CO₂H、(CH₂CH₂O)_dCH₂CH₃、(CH₂)_dPh(SO₂NH₂)、(CH₂)_dP(O)OH₂、(CH₂)_dOCH₂NH₂、(CH₂)_dNHCH₂NH₂、(CH₂)_dN(CH₃)₂、(CH₂)_dCO₂H、(CH₂)_dCO₂H、(CH₂)_dCH(CO₂H)(NHCS(NH)Ph(SO₂NH₂))、(CH₂)_dC(CO₂H)₂、(CH₂)_dB(OH)₃、(CH₂)_d(トリアゾール)、(CH₂)_d(チオール)、(CH₂)_d(チオエーテル)、(CH₂)_d(チアゾール)、(CH₂)_d(テトラゾール)、(CH₂)_d(糖類)、(CH₂)_d(ピラゾール)、(CH₂)_d(多糖類)、(CH₂)_d(ホスホン酸塩)、(CH₂)_d(ホスフィン酸塩)、(CH₂)_d(オキサゾール)、(CH₂)_d(オリゴヌクレオチド)、(CH₂)_d(ヌクレオチド)、(CH₂)_d(イミダゾール)、(CH₂)_d(ヒドロキサム酸)、(CH₂)_d(CO₂H)₂、(CH₂)_d(CHOH)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(CH₂)_d(アジリジン)、(CH₂)_dOH、(CH₂)_dOCH₂CO₂H、(CH₂)_dO(CH₂)_nCH₃、(CH₂)_dNH₂、(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(CH₂)(COH)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(CH=CCH)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(C=C)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂Hであり、dは、それぞれ独立に0~6の範囲の整数である。

【0083】

幾つかの実施形態では、式Vの化合物は以下のいずれか1つによる一般構造を有する。

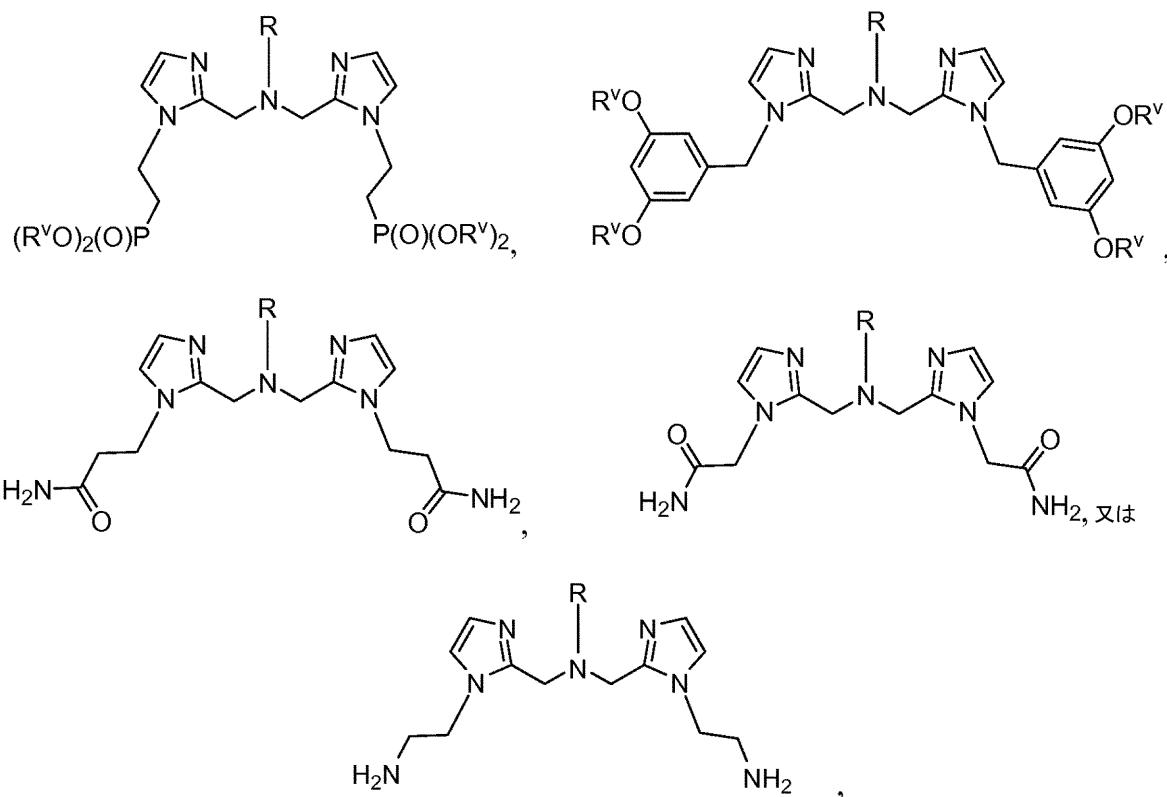
【化 17】



10

20

【化18】



10

20

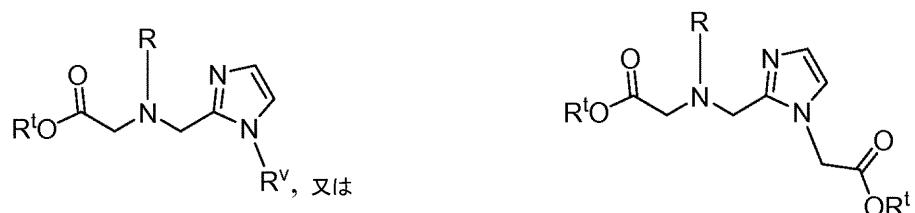
30

R^t は H、 $C_1 - C_8$ アルキル基、 アンモニウムイオン、 又はアルカリ又はアルカリ土類金属イオンであり、 R^v はアルキルである。幾つかの実施形態によると、 R^v はメチル、 エチル、 n - プロピル、 イソプロピル、 n - プチル、 イソブチル又は t e r t - プチルである。他の実施形態では、 R^v はメチルである。幾つかの実施形態では、 R^t は、 それぞれ独立に H 又は t e r t - プチルである。さらに他の実施形態では、 R^t は H である。幾つかの実施形態では、 R はヒドロキシアルキル、 アルコキシアルキル、 アミノアルキル、 チオアルキル、 アラルキル、 ヘテロアラルキル、 ヒドロキシアシル、 $C_1 - C_8$ アミド、 又はアミノ酸ラジカルであり、 R_{80} は発現毎に独立にカルボン酸塩、 カルボキシアミド、 アルコキシカルボニル、 アリールオキシカルボニル、 アミノ、 アミノ酸、 ペプチド、 糖類、 リボ核酸、 (デオキシ)リボ核酸、 又は G タンパク質共役型受容体の配位子、 又はオキソ還元酵素、 転移酵素、 加水分解酵素、 リガーゼ、 オソメラーゼ、 リガーゼ、 直接配位子ゲートチャネル受容体、 サイトカイン受容体、 インテグリン受容体、 チロシンキナーゼ関連受容体、 核受容体、 ペプチド受容体、 膜貫通型受容体、 転写因子、 骨格細胞タンパク質、 構造タンパク質又は信号タンパク質の配位子であり、 d は 0 ~ 12 の範囲の整数であり、 m は 0 ~ 6 の範囲の整数であり、 n は 0 ~ 6 の範囲の整数である。

【0084】

幾つかの実施形態では、 式 V-I の化合物は以下のいずれか 1 つによる一般構造を有する。

【化19】



R^t は、 $C_1 - C_8$ アルキル基、 アンモニウムイオン、 又はアルカリ又はアルカリ

50

土類金属イオンであり、 R^{\vee} は、H又はアルキルである。幾つかの実施形態では、 R^{\vee} は、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル又はtert-ブチルである。他の実施形態では、 R^{\vee} はメチルである。他の実施形態では、 R^{\vee} はHである。幾つかの実施形態では、 R^{\dagger} は、それぞれ独立にH又はtert-ブチルである。さらに他の実施形態では、 R^{\dagger} はHである。幾つかの実施形態では、Rはヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアシル、 $CH_2)_d - R_8$ 又はアミノ酸ラジカルであり、 R_8 は発現毎に独立にカルボン酸塩、カルボキシアミド、アルコキカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、アミノ酸、ペプチド、糖類、リボ核酸、(デオキシ)リボ核酸、又はGタンパク質共役型受容体の配位子、又はオキソ還元酵素、転移酵素、加水分解酵素、リガーゼ、オソメラーゼ、リガーゼ、直接配位子ゲートチャネル受容体、サイトカイン受容体、インテグリン受容体、チロシンキナーゼ関連受容体、核受容体、ペプチド受容体、膜貫通型受容体、転写因子、骨格細胞タンパク質、構造タンパク質又は信号タンパク質の配位子であり、dは0～12の範囲の整数であり、mは0～6の範囲の整数であり、nは0～6の範囲の整数である。

10

【0085】

幾つかの実施形態では、式V又はVIの化合物は放射性核種で錯化される。幾つかの実施形態では、式V又はVIの化合物は放射性核種で錯化され、放射性核種はテクネチウム又はレニウムである。

20

【0086】

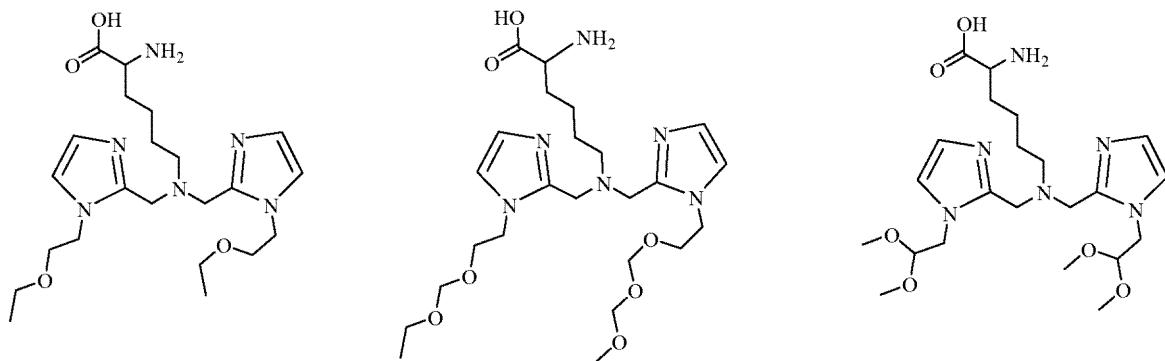
幾つかの実施形態では、式V又はVIの化合物でmは1である。幾つかの実施形態では、式V又はVIの化合物でnは1である。幾つかの実施形態では、式V又はVIの化合物でmは1であり、nは1である。

【0087】

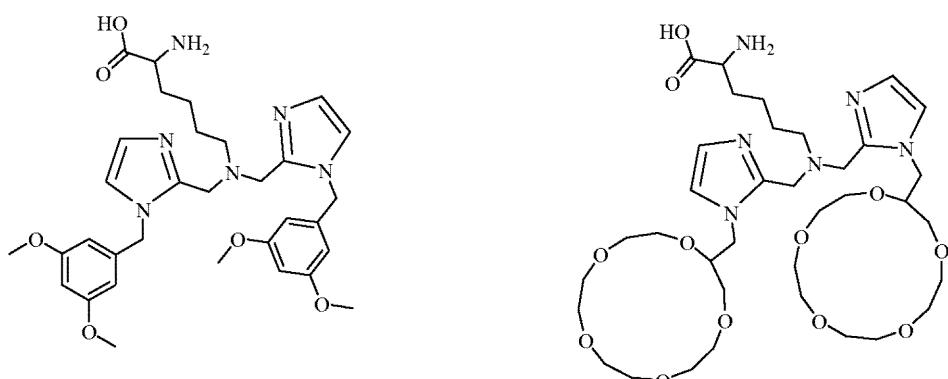
幾つかの実施形態では、式V又はVIの化合物で $R_{8,1}$ 、 $R_{8,2}$ 又は $R_{8,3}$ のうち少なくとも1つはエーテル、アルコキシアルキル、カルボン酸塩、アルコール又はアミドである。幾つかの実施形態では、式Vの化合物で $R_{8,4}$ 、 $R_{8,5}$ 又は $R_{8,6}$ のうち少なくとも1つはエーテル、アルコキシアルキル、カルボン酸塩、アルコール又はアミドである。幾つかの実施形態では、式Vの化合物で $R_{8,1}$ 、 $R_{8,2}$ 又は $R_{8,3}$ のうち少なくとも1つ、及び $R_{8,4}$ 、 $R_{8,5}$ 又は $R_{8,6}$ のうち少なくとも1つはエーテル、アルコキシアルキル、カルボン酸塩、アルコール又はアミドである。幾つかの実施形態では、式V又はVIの化合物で $R_{8,1}$ はエーテル、アルコキシアルキル、カルボン酸塩、アルコール又はアミドである。幾つかの実施形態では、式Vの化合物で $R_{8,4}$ はエーテル、アルコキシアルキル、カルボン酸塩、アルコール又はアミドである。幾つかの実施形態では、 $R_{8,1}$ 及び/又は $R_{8,4}$ は独立に2-エトキシエチル基、2-(エトキシメトキシメトキシ)エチル基、2,2-ジメトキシエチル基、ジメトキシフェニルメチル基、2-ヒドロキシエタノール基、3-プロパン酸基、3-プロポキシアミド基又は15-クラウン-5-エーテル基である。リジン残基を含む基本式Vの例示的化合物を以下に示す。

30

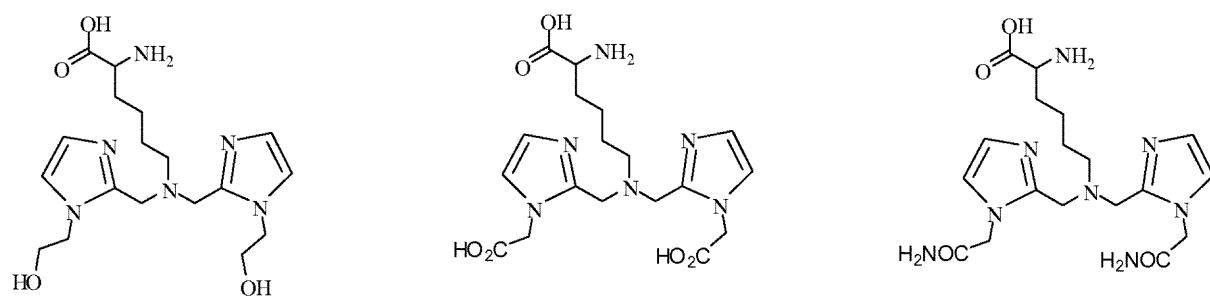
【化 2 0】



10



20



30

【0 0 8 8】

幾つかの実施形態では、式V又はVIの化合物でRは、 $-(CH_2)_d-R_{80}$ である。幾つかの実施形態では、式V又はVIの化合物でmは1であり、nは1であり、Rは $-(CH_2)_d-R_{80}$ である。幾つかの実施形態では、式V又はVIの化合物でRはアミノ酸ラジカルである。幾つかの実施形態で、アミノ酸ラジカルは $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH(CO_2H)CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2(CH_2)_xCO_2H$ 、 $-CH_2(CH_2)_xCH(NH_2)CO_2H$ 又は $-CH(CO_2H)(CH_2)_xCH(NH_2)CO_2H$ であり、xは3~9の整数である。

40

【0 0 8 9】

幾つかの実施形態では、式VIの化合物でZはカルボン酸塩である。幾つかの実施形態では、式VIの化合物でZはカルボン酸塩であり、mは1であり、nは1である。

【0 0 9 0】

別の態様では、式V又はVIの化合物、及び薬学的に許容可能な補形剤を含む処方物を提供する。

【0 0 9 1】

別の態様では、哺乳動物の組織を撮像する方法が提供され、それは置換又は非置換ジ(イミダゾリルアルキル)アミンを含む化合物でキレート化された放射性核種を含み、少なくとも1つの親水性置換基を有する撮像剤を哺乳動物に投与することと、哺乳動物内で撮

50

像剤の空間的分布を検出することとを含む。

【0092】

別の態様では、患者内の部位を撮像する方法は、診断上有効な量の式V又はVIの化合物を患者に投与するステップを含む。幾つかの実施形態では、方法はさらに、上記患者の上記部位の像を入手するステップを含む。

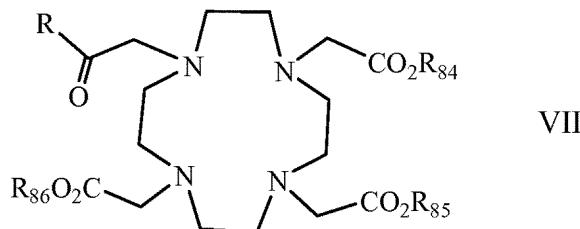
【0093】

別の態様では、式V又はVIの化合物を組み込んだペプチド抱合体を調製する方法は、固体相ペプチド合成技術を使用してペプチド抱合体を合成するステップを含む。

【0094】

別の態様では、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ酢酸(DOTA)系のキレーターを組み込んだ式VIIの化合物を提供する。 10

【化21】



VIIで表される化合物では、Rはアルコキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アシル、アミノアシル、ヒドロキシアシル、チオアシル、(CH₂)₄CH(NH₂)CO₂H、(CH₂)₃CH(NH₂)CO₂H、(CH₂)₂CH(NH₂)CO₂H、C(O)CH₂(CH)NH₂CO₂H、C(O)(CH₂)₂(CH)NH₂CO₂H、(CCC)(CH₂)₂CH(NH₂)CO₂H、(CHCH)₂CH(NH₂)CO₂H、(CH₂)₂CO₂H、(CH₂)₂(CHOH)(CH₂)CHNH₂CO₂H又は(CH₂)(CHOH)(CH₂)₂CHNH₂CO₂H、(CO₂H)₂、-CO₂H、-(CH₂)_d-R₈₀、又はアミノ酸ラジカルであり、R₈₀は出現毎に独立にカルボキシアルデヒド、カルボン酸塩、カルボキシアミド、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アンモニウム、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ポリシクリル、アミノ酸、CH₂CH₂OCH₂CH₃、CH₂C(OCH₃)₂、(CH₂CH₂O)_dCH₂CH₃、(CH₂)_dNH₂、(CH₂)_dC(O)NH₂、(CH₂)_dN(CH₃)₂、CH₂CH₂OH、(CH₂)_dC(O₂H)₂、(CH₂)_dP(O)(OH)₂、(CH₂)_dB(OH)₂、ペプチド、糖類、リボ核酸、(デオキシ)リボ核酸、又はGタンパク質共役型受容体、オキソ還元酵素、転移酵素、加水分解酵素、リガーゼ、オソメラーゼ、リガーゼ、GPCR、直接配位子ゲートチャネル受容体、サイトカイン受容体、インテグリン受容体、チロシンキナーゼ関連受容体、核受容体、ペプチド受容体、膜貫通型受容体、転写因子、骨格細胞タンパク質、構造タンパク質又は信号タンパク質の配位子であり、dは0~12の範囲の整数であり、R₈₄、R₈₅及びR₈₆は独立にH又はアルキルである。 30

【0095】

幾つかの実施形態では、RはCH₂CH₂OCH₂CH₃、(CH₂)_dC(O)NH₂、CH₂C(OCH₃)₂、CH₂(18-クラウン-6)、CH₂(15-クラウン-5)、C(O)(CH₂)_d(CH)NH₂CO₂H、(CH₂CH₂O)_dCH₂CH₃、(CH₂)_dPh(SO₂NH₂)、(CH₂)_dP(O)OH₂、(CH₂)_dOCH₂NH₂、(CH₂)_dNHCH₂NH₂、(CH₂)_dNHCH₂CO₂H、(CH₂)_dNH₂、(CH₂)_dN(CH₃)₂、(CH₂)_dCO₂H、(CH₂)_dCO₂H、(CH₂)_dCH(CO₂H)(NHCS(N)H)Ph(SO₂NH₂)、(CH₂)_dC(CO₂H)₂、(CH₂)_dB(OH)₃、(CH₂)_d(トリア) 40

20

30

40

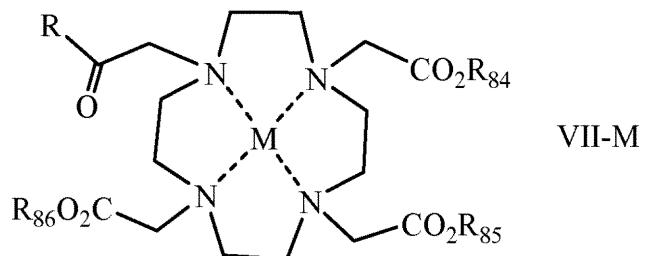
50

ゾール)、(CH₂)_d(チオール)、(CH₂)_d(チオエーテル)、(CH₂)_d(チアゾール)、(CH₂)_d(テトラゾール)、(CH₂)_d(糖類)、(CH₂)_d(ピラゾール)、(CH₂)_d(多糖類)、(CH₂)_d(ホスホン酸塩)、(CH₂)_d(ホスフィン酸塩)、(CH₂)_d(オキサゾール)、(CH₂)_d(オリゴヌクレオチド)、(CH₂)_d(ヌクレオチド)、(CH₂)_d(イミダゾール)、(CH₂)_d(ヒドロキサム酸)、(CH₂)_d(CO₂H)₂、(CH₂)_d(CHOH)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(CH₂)_d(アジリジン)、(CH₂)_dOH、(CH₂)_dOCH₂CO₂H、(CH₂)_dO(CH₂)_nCH₃、(CH₂)_dNH₂、(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H及び(CH=CH)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂H、(C-C)(CH₂)_dCH(NH₂)CO₂Hである。幾つかの実施形態では、R₈₄、R₈₅及びR₈₆はHである。
10

【0096】

幾つかの実施形態では、このようなDOTA系のキレーターを、イットリウム、ルテチウム、ガリウム及びインジウムを含むが、これらに限定されない金属のキレート化に使用することができる。このような金属キレート化した化合物は一般式VII-Mを有することができ、式中、MはY、Lu、Ga又はInである。

【化22】



【0097】

別の態様では、式VII又はVII-Mの化合物、及び薬学的に許容可能な補形剤を含む処方物を提供する。

【0098】

別の態様では、患者内の部位を撮像する方法は、診断上有効な量の式VII又はVII-Mの化合物を患者に投与するステップを含む。幾つかの実施形態では、方法はさらに、上記患者の上記部位の像を入手するステップを含む。
30

【0099】

別の態様では、式VII又はVII-Mの化合物を組み込んだペプチド抱合体を調製する方法は、固体相ペプチド合成技術を使用してペプチド抱合体を合成するステップを含む。
。

【0100】

上記配位子/キレーターは、放射線撮像剤として使用される放射性核種錯体に組み込むことができる。さらに、これらの配位子又は錯体は、抗体、酵素、ペプチド、ペプチド模倣体、ホルモンなどの生物学的活性担体分子に共有結合又は非共有結合することができる。錯体は、放射性核種錯体を形成する反応条件で、上記配位子の1つを放射性核種含有溶液と反応させることによって調製される。特に、テクネチウム剤が望ましい場合、反応は、テクネチウム-99m錯体を形成する反応条件で、過テクネチウム酸溶液で実行される。次に、蒸発のような任意の適切な手段によって溶媒を除去することができる。次に、薬学的に許容可能な媒体中に溶解又は懸濁させることによって、患者に投与する錯体を調製する。
40

【0101】

別の態様では、薬学的に許容可能な放射線医学賦形剤とともに、上述したような放射性核種錯体を撮像するのに十分な量含有する撮像剤を提供する。放射線医学賦形剤は、ヒト

血清アルブミンや、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、重炭酸塩などの緩衝水溶液や、滅菌水や、生理食塩水や、塩化物及び/又は重炭酸塩、又はカルシウム、カリウム、ナトリウム及びマグネシウムのような正常な血漿陽イオンを含有する平衡イオン溶液のように、注入又は吸入に適切でなければならぬ。

【0102】

放射線医学賦形剤中の撮像剤の濃度は、満足できる撮像を提供するのに十分でなければならない。例えば、水溶液を使用する場合、線量は約1.0~50ミリキュリーである。撮像剤は、約1時間~3時間、患者の体内に留まるように投与しなければならないが、これより長い期間及び短い期間の両方が許容可能である。したがって、1~10mLの水溶液を含有する都合の良いアンプルを調製することができる。

10

【0103】

撮像は通常の方法で、例えば適切な撮像を提供するのに十分な量の撮像組成物を注入し、次にガンマカメラのような適切な機械で走査することによって実行することができる。特定の実施形態では、患者内の部位を撮像する方法は、放射性核種で錯化した化合物を診断上有効な量、患者に投与するステップと、上記患者の部位を放射線に曝露するステップと、上記患者の上記部位の像を入手するステップとを含む。患者の部位を撮像する方法の特定の実施形態では、上記患者の上記部位は頭部又は胸部である。

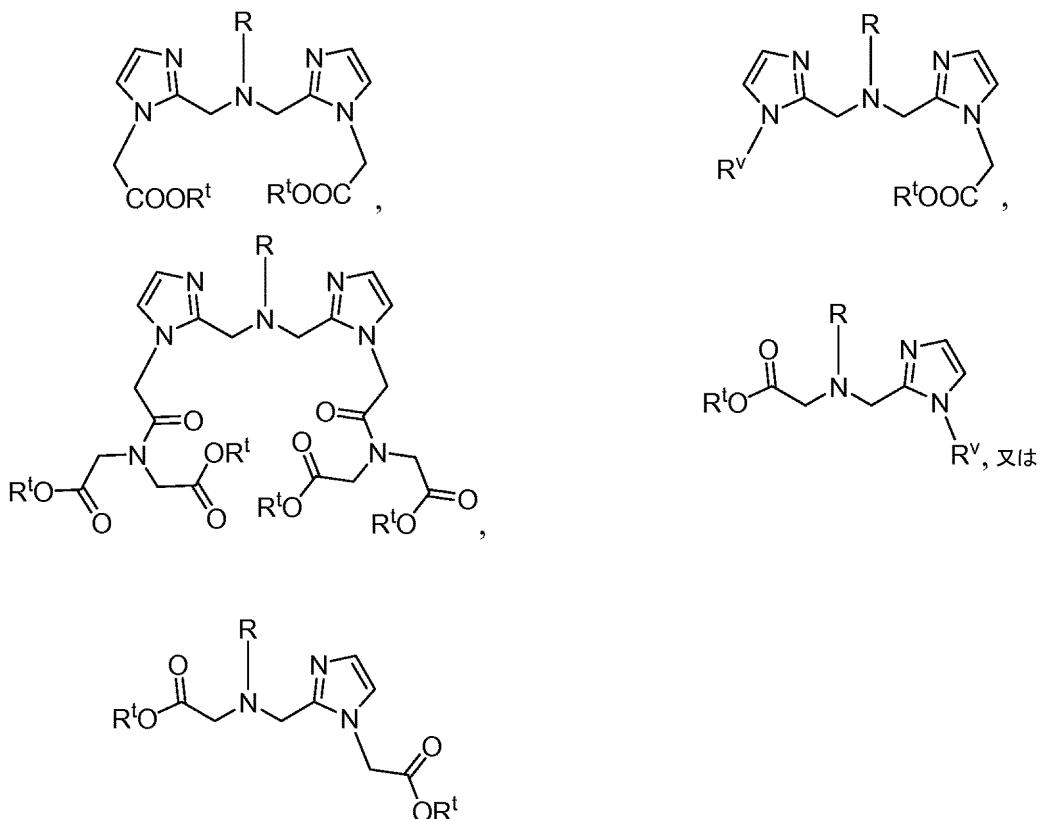
20

【0104】

別の態様では、患者からの放射性医薬品化合物の腎クリアランスを改善する方法は、式I、II、III、IV、VI又はVIIの錯体を被験者に投与することを含む。幾つかの実施形態では、化合物は式V又はVIのものである。他の実施形態では、Rは親水基である。幾つかの実施形態では、化合物は下式を有する。

30

【化23】



30

40

【0105】

別の態様では、式Y-ターゲットの化合物が提供され、Yは式I、II、III、IV、VI、V、VII及びVIIIで表される化合物から誘導され、ターゲットは関心薬物のターゲッ

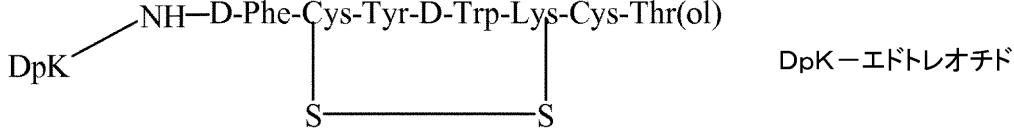
50

トであり、以下を含むが、これらに限定されない。すなわち、シクロオキシゲナーゼ、アロマターゼ、ジヒドロ葉酸レダクターゼ、キサンチン酸化酵素及び5-アルファテストステロンレダクターゼで例示されるが、これらに限定されないオキソレダクターゼと、タンパク質キナーゼC、DNA及びRNAポリメラーゼ及びチロシンキナーゼで例示されるが、これらに限定されない転移酵素と、アスパルチルプロテアーゼ、セリンプロテアーゼ（例えばプラスミノゲン、トロンビン）、金属プロテアーゼ（例えばACE、セプラーーゼ、PSMA、DPPIV）、システインプロテアーゼ（カスパーーゼ）、ゼラチナーゼ（MMP-9）、リバーゼ、ホスファターゼ、ホスホリラーゼ及びGTPアーゼで例示されるが、これらに限定されない加水分解酵素と、炭酸脱水酵素、特にCA-I X及びグアニリルシクラーゼで例示されるが、これらに限定されないリアーゼと、DNAジャイレース及びトポイソメラーゼで例示されるが、これらに限定されないオソメラーゼと、チミジル酸シンターゼ及びmTORで例示されるが、これらに限定されない、シンターゼとしても知られるリガーゼと、ソマトスタチン受容体及びGRP/ボンベシン受容体、アンギオテンシン受容体、カンナビノイド受容体、アデノシン受容体、GLP-1受容体、オピオイド受容体、アドレナリン受容体、プロスタノイド受容体、セロトニン受容体、ドーパミン受容体及びバソプレシン受容体で例示されるペプチド受容体で例示されるが、これらに限定されないGPCRと、GABA受容体及びグルタミン酸受容体で例示されるが、これらに限定されない直接配位子ゲートチャネル受容体と、TNF-アルファ受容体で例示されるが、これらに限定されないサイトカイン受容体と、VLA-4、糖タンパク質I I b / I I I a、v 3及びv 6で例示されるが、これらに限定されないインテグリン受容体と、インスリン受容体で例示されるが、これらに限定されないチロシンキナーゼ関連受容体と、プロゲステロン受容体、エストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体で例示されるが、これらに限定されない核受容体（ステロイドホルモン受容体）と、ソマトスタチン受容体、GRP/ボンベシン受容体、接着タンパク質で例示されるが、これらに限定されないペプチド受容体と、ノッチのような膜貫通型受容体と、転写因子と、骨格細胞タンパク質と、構造タンパク質と、信号タンパク質である。

【0106】

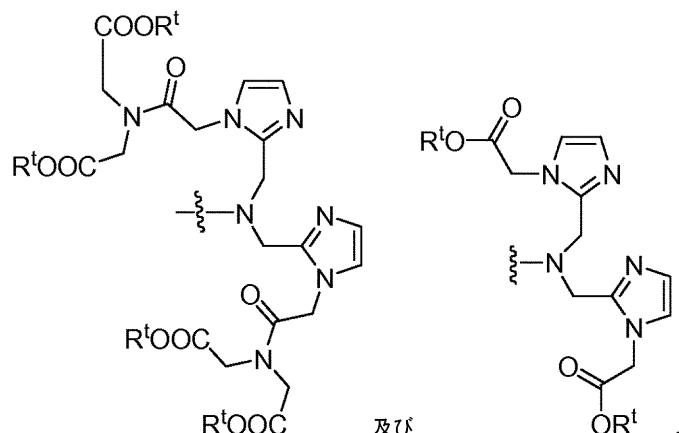
別の態様では、式Y-ターゲットの化合物を提供する。幾つかの実施形態では、ターゲットはソマトスタチンであり、したがってY-ターゲットは式Y-ソマトスタチンの化合物である。このような実施形態では、Yは、式I、II、III、IV、V、VI及びVIIで表される化合物から誘導される。幾つかの実施形態では、ソマトスタチンはオクトレオチド又は3-チロシン-オクトレオチドである。幾つかの実施形態では、I、II、III、IV、V、VI及びVIIの誘導式それぞれで、Rは-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH(NH₂)CO₂Hから誘導される。一例として、誘導体化したチロシン-3-オクトレオチド（エドトレオチド）は、式DpK-エドトレオチドを有することができる。

【化24】



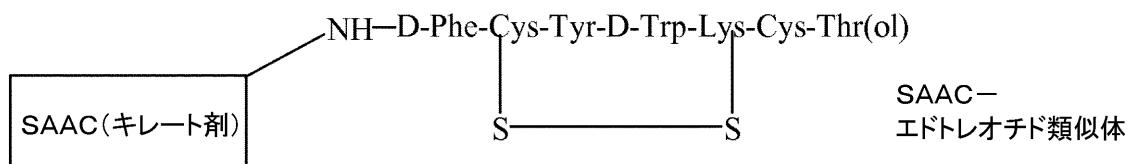
この例では、DpKは[-{N,N-ジ(ピリジル-2-メチル)}-リジン]の略語であるが、ジ(ピリジンメチル)アミン(DPMA)及びジ(イミダゾリルメチル)アミン(DIMA)誘導体のような他のSAC誘導体。エドトレオチド及びオクトレオチドのようなソマトスタチンの追加のSAC誘導体は、DOTAのものを含む。

【化25】



このような化合物は、一般構造の SAAC - エドトレオチドを有することができる。

【化26】



【0107】

幾つかの実施形態では、医薬品又は生体分子の生物学的挙動が変更されていないキレート化 - Tc - 99m 標識付き医薬品又は生体分子を提供する。これらの標識付けの方法では、キレート化された放射性核種が、受容体結合部位から離れたペンドント鎖を介して生体分子に結合される。この設計の利点は、ペンドント鎖の長さ及び位置を変化させることができること、及びキレート部分を変更できることを含む。

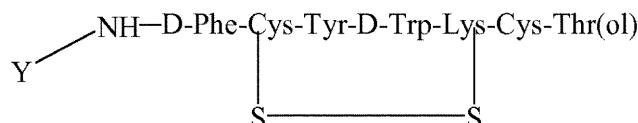
【0108】

幾つかの態様では、化合物は、患者の腎クリアランスを提供するように構成される。幾つかの実施形態によると、親油性が低下した化合物を提供する。幾つかの実施形態では、親油性の低下は、様々なエーテル、アミン、酸及び他の水溶性官能基を SAAC 配位子の環構造に組み込むことにより達成される。水溶性官能基を組み込むことにより、SAAC 配位子、及び SAAC 配位子が結合する生体関連分子の薬物動態学的特性を実現することができる。

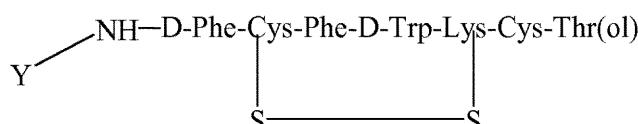
【0109】

式 Y - ソマトスタチンの化合物の幾つかの実施形態では、化合物は下式を有する。

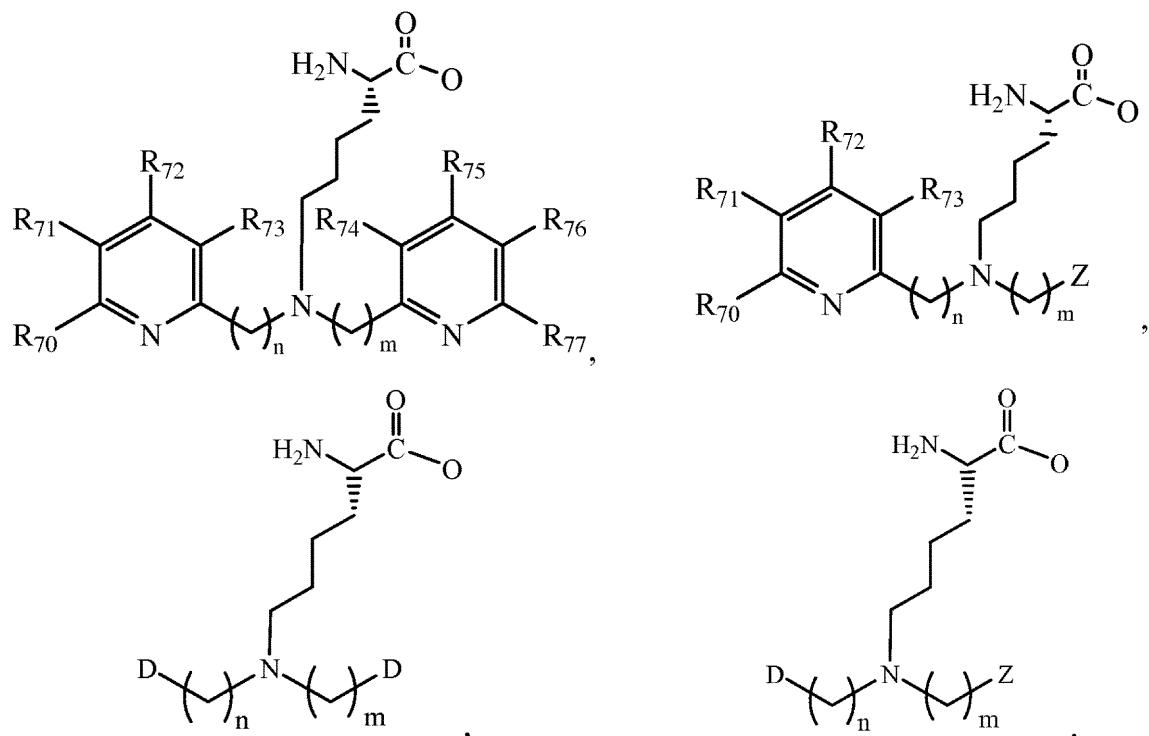
【化27】



又は



このような実施形態では、Yは下式のいずれかである。
【化28】



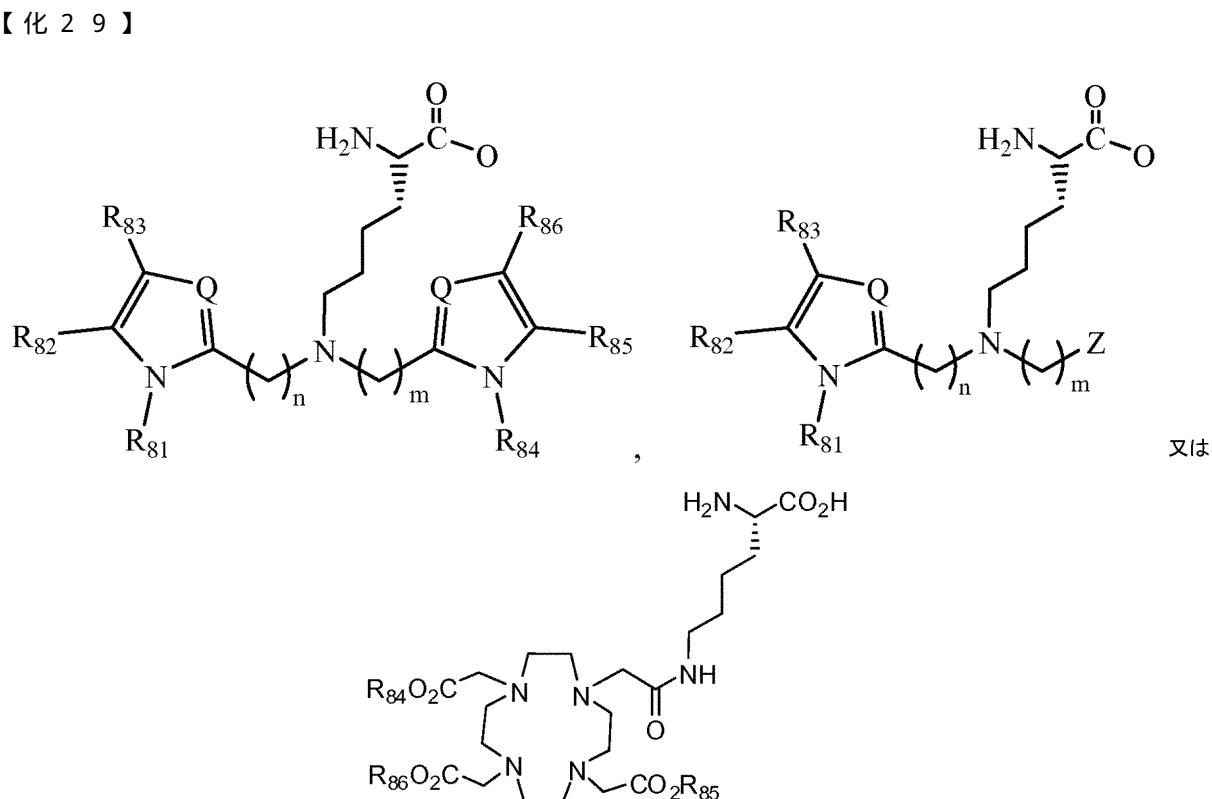
10

20

30

又は

40



【0110】

カルボキシル基を通して以上の錯体を結合することは、結合の一手段にすぎないことが、当業者には認識される。何故なら、リジン又は他のアミノ酸残基は、結合するためにアクセスできるアミノ官能基を有する、又は有することができるからである。カルボキシル基を通してソマトスタチンに結合された、以上で示したような錯体と同様に、アミノ基を

50

通してペプチド又はソマトスタチンとの他の結合を達成することができる。

【0111】

別の態様では、薬学的に許容可能な補形剤を含む化合物Y-ソマトスタチンの処方物を提供する。

【0112】

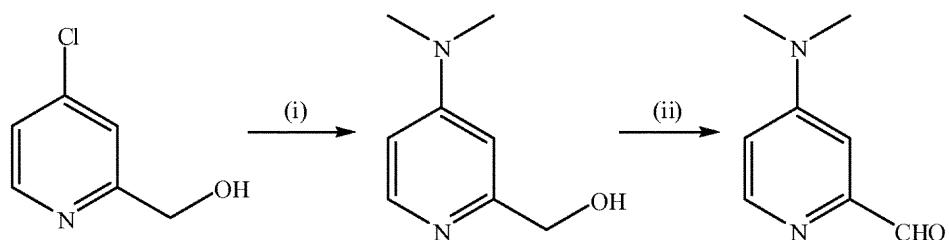
別の態様では、診断上有効な量の式Y-ソマトスタチンの化合物を患者に投与するステップと、上記患者内の部位の像を入手するステップを含む、患者内の部位を撮像する方法を提供する。

【0113】

式I又はIIの化合物を調製する1つの非限定的な例では、スキーム1で示すように、
10
ピリジルアルデヒドの調製を通して合成を開始することができる。

スキーム1：反応物／条件：(i)ジメチルアミンと110で反応、(ii)二酸化マンガン

【化30】



10

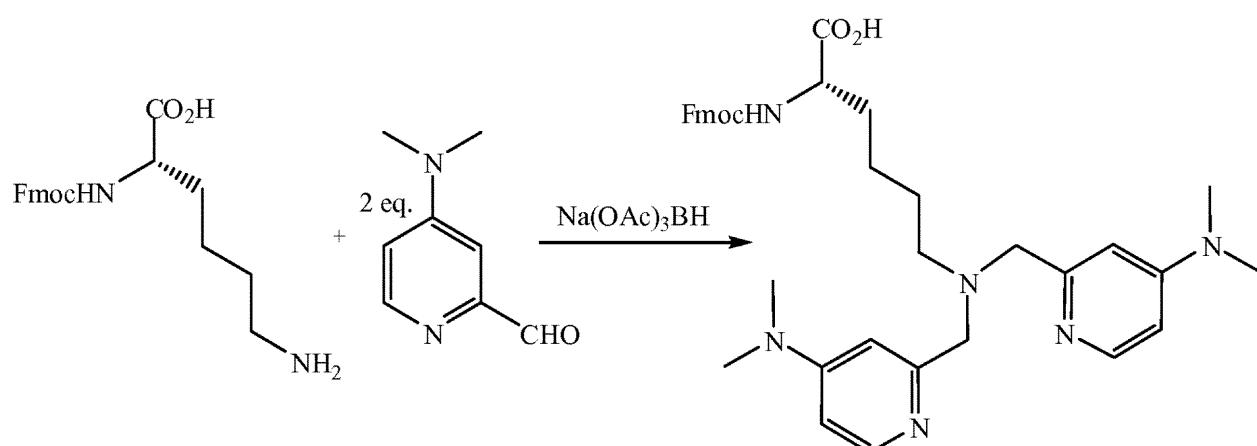
20

【0114】

スキーム2に示すように、次にスキーム1の生成物をさらに官能基化し、SAC配位子を形成する。

スキーム2：保護されたリジン残基の還元アルキル化を介した4-ジメチルアミノピリジン-2-カルボキシアルデヒドの2つの等価物からのDPMAs類似体の合成

【化31】



30

40

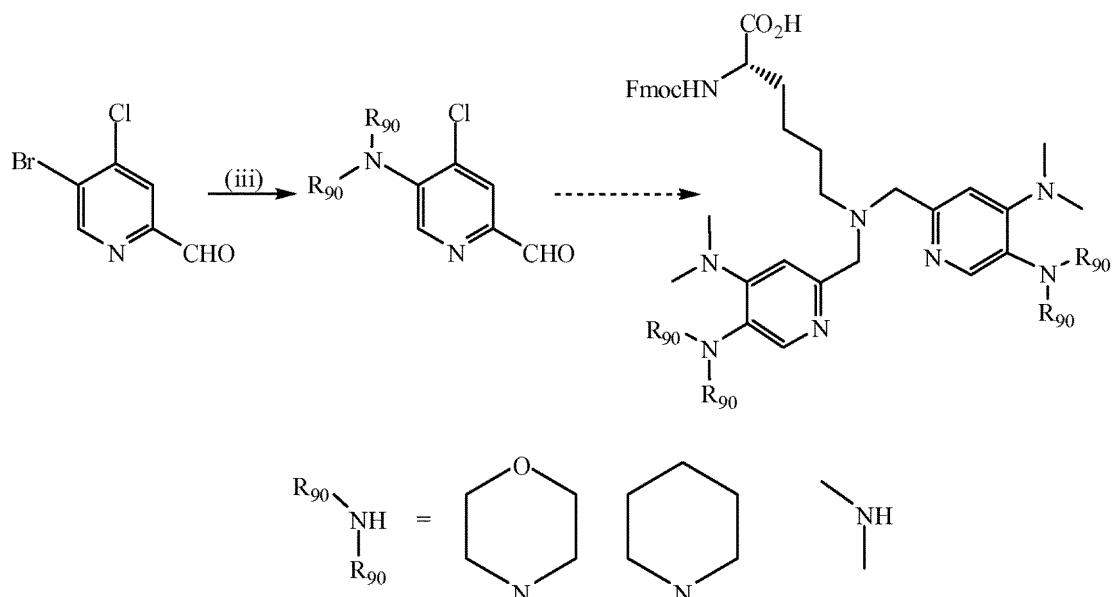
【0115】

他のDPMAs類似体を、様々な実施形態に従って合成してもよい。例えば、ハロゲン化ピリジル類似体も調製してもよい。例えば、スキーム1で例示したアルデヒド調製の開始材料として、4-ブロモ-3-クロロ-1-ヒドロキシメタノールピリジン、4-フルオロ-3-クロロ-1-ヒドロキシメタノールピリジン、3,4-ジクロロ-1-ヒドロキシメタノールピリジン及び3-クロロ-2-フルオロ-1-ヒドロキシメタノールピリジンを使用してもよい。スキーム3は、Buchwald-Hartwigアミノ化を介したDPMAs類似体への代替経路を示す。

スキーム3：反応物／条件：(i) Pd(0)、NH(R₉0)₂

50

【化32】



【0116】

当業者に周知であるように、スキーム1、2及び3に示したピリジン基は、アミノ基の置換により、非置換ピリジン基より電子が豊富である。このような置換の結果であるピリジル基の極性は、化合物の水溶性も増大させる。化合物は金属キレート化の向上も呈する。

20

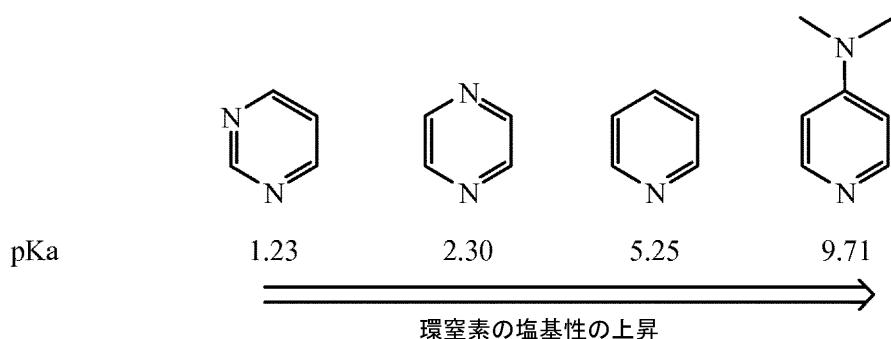
【0117】

テクネチウムを錯化する窒素原子の能力は、錯化に係わる供与体窒素のpKaに関連づけることができる。非置換2-ピリジン環構造より電子が豊富な環構造を有するヘテロ環は、より大きいpKaを有する可能性が高く、したがって酸性が弱くなり、その結果、塩基性が強くなる（スキーム4）。追加の供与能力は^{99m}Tc及び/又はReの結合を改善し、その結果、同じ強固な安定性で化合物の比放射能が高くなるはずである。

スキーム4. ピリジン環構造のpKaに対する追加の環窒素及び窒素置換の効果

30

【化33】

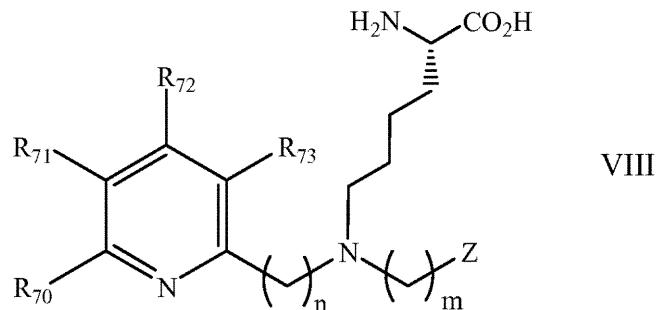


40

【0118】

Iで表されたジピリジル化合物がDPMAs類似体に組み込まれるスキーム2及び3に示した化合物と同様に、IIによって表された化合物もそのようにできる。Rがリシニルであるこのような対応する化合物は、VIIIで表すことができる。

【化34】



10

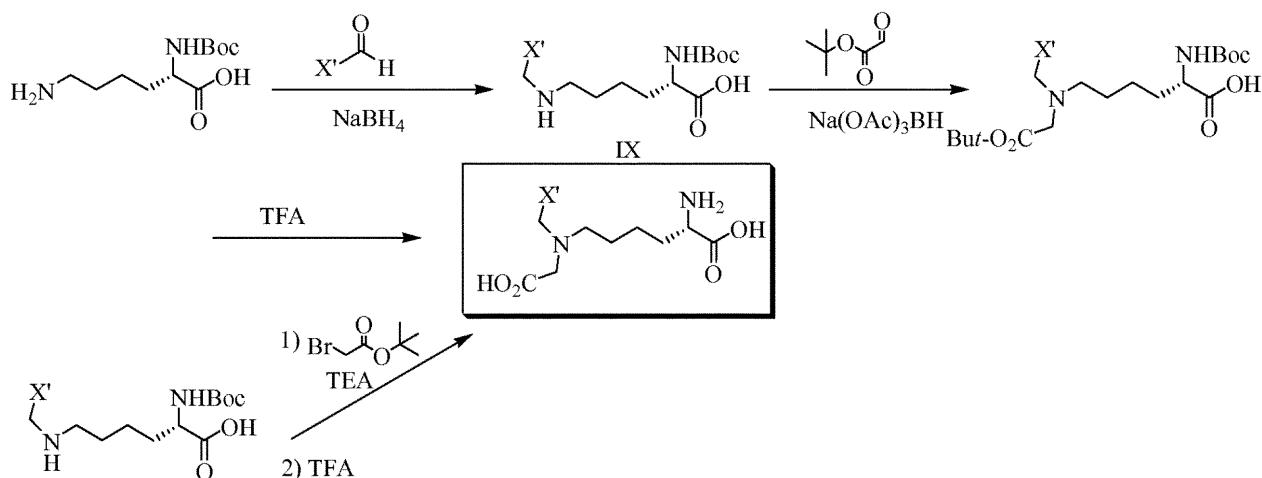
式中、R₇₀、R₇₁、R₇₂、R₇₃、m、n及びZは以上で定義した通りであり、NH₂基は図示の通りであってもよく、又は保護してもよい。幾つかの実施形態では、Zはカルボン酸基である。ピリジル基と比較して、Z基の方が立体プロファイルが小さいので、このようなSAAC配位子は金属中心にある方が小さく、妨害も少ない。

【0119】

式II、IV又はVIの化合物の代替合成スキームも使用することができる。例えばRがリジンである場合、このような化合物は、保護されたリジンの二重還元アルキル化シクエンスで調製することができる。第1のアルデヒドを添加し、その後に還元すると、式II、IV又はVIの化合物が式IXの化合物を形成できるようにすることができる。その後にシュウ酸塩でIXを処理し、続いて保護を解除すると、その結果、式II、IV又はVIの化合物になり、式中、Rはリジン基である。これを以下のスキーム5で示す。

スキーム5：X'はII、IV又はVIで表された化合物で示すように、イミダゾリル又はピリジル基を表す

【化35】



20

30

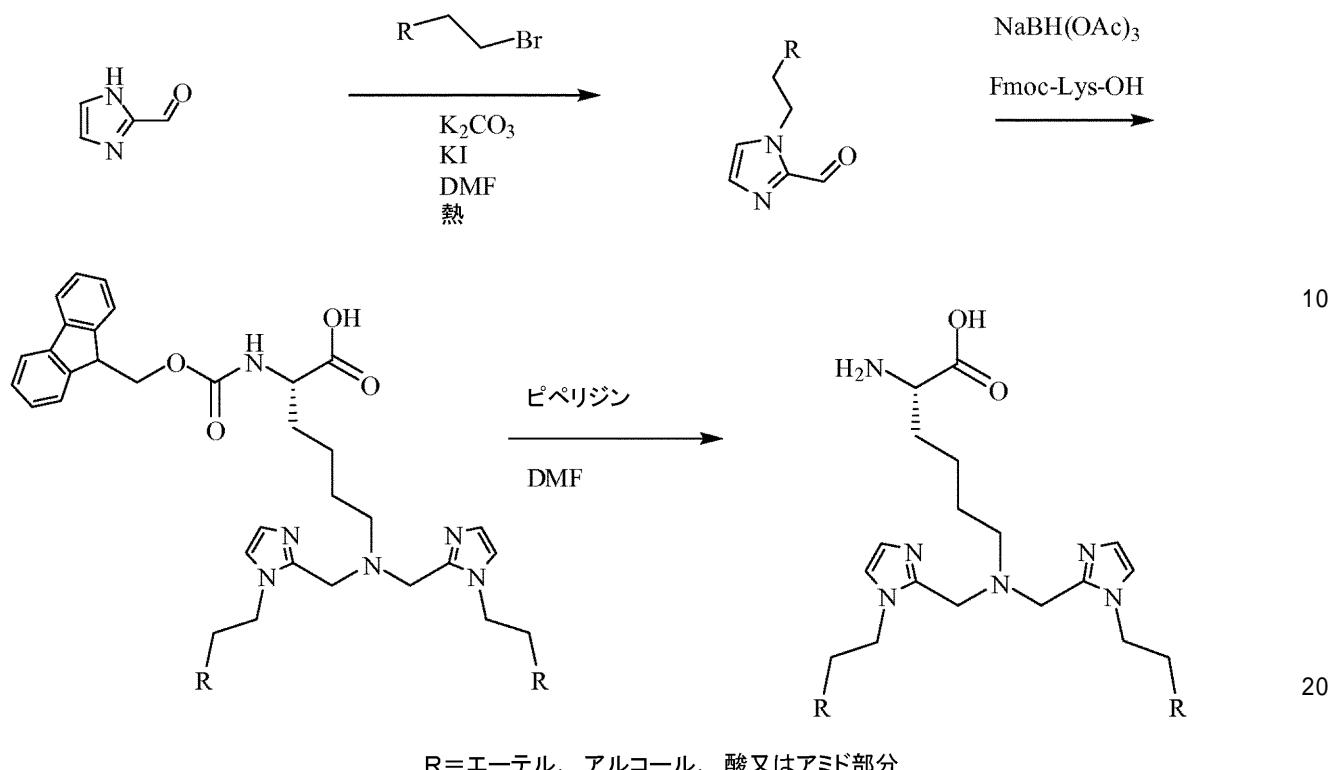
【0120】

1つの実施形態では、イミダゾールエーテルを誘導して、リジンイミダゾールエーテル(LIMES)を形成する。1つの例示的な合成スキームをスキーム6に示す。上述し、V及びVIで表した化合物の実施形態として表されたようなLIMES化合物を、Vの例として示した特定の化合物とともに調製することができ、式中、R₈₁及びR₈₄は、エチレン基がアルコール、エーテル、酸又はアミド基をイミダゾリル環に結合する基である。

スキーム6：LIMES化合物の調製

40

【化36】



【0121】

別の態様では、少なくとも1つの親水性置換基を有する置換又は非置換ジ(イミダゾリルアルキル)アミンを有する化合物、又はその薬物学的に許容可能な塩、及び生理学的に許容可能な担体を提供する。

【0122】

別の態様では、上記化合物のうち1つ又は複数を治療上有効な量含み、1つ又は複数の薬学的に許容可能な担体(添加剤)及び/又は希釈剤とともに配合された、薬学的に許容可能な組成物を提供する。以下で詳細に述べるように、医薬品組成物は、固体又は液体の形態で投与するために特に配合することができ、以下に適合するようなものを含む。すなわち、(1)経口投与、例えば飲薬(水溶液又は非水溶液又は懸濁液)、錠剤、例えば顆粒、舌下、及び全身吸収、丸薬、粉剤、顆粒、舌に塗布するペースト剤、(2)例えば皮下、筋内、静脈内又は硬膜外注射による、例えば滅菌溶液又は懸濁液、又は徐放性処方物としての非経口投与、(3)例えば皮膚に塗布するクリーム、軟膏、又は放出制御パッチ又は噴霧などの局所適用、(4)例えば腔坐剤、クリーム又は泡などの腔内又は直腸内、(5)舌下、(6)目、(7)経皮的、又は(8)経鼻的である。

【0123】

化合物の配合は、部分的にリポゾームに基づくことができる。リポゾームは、水性の核の周囲に殻を形成するリン脂質二重層で構成される。患者に投与するリポゾームを調製する方法は当業者に周知であり、例えば米国特許第4,798,734号は、リポゾームに生物学的材料を封入する方法を述べている。生物学的材料を水溶液に溶解させ、必要に応じて界面活性剤とともに、適切なリン脂質及び脂質を添加する。次に、材料を必要に応じて透析又は音波処理する。既知の方法の概観が、G. Gregoriadisの、「Drug Carriers in Biology and Medicine」の第14章(「リポゾーム」)、pp. 287~341(Academic Press, 1979)に表されている。

【0124】

化合物の配合は、部分的にポリマー微粒子に基づくことができる。ポリマー又はタンパ

10

20

30

40

50

ク質で形成された微小球も当業者には周知であり、例えば米国特許第4,906,474号、第4,925,673号及び第3,625,214号に述べられているように、胃腸管を通過するように調整することができる。微小球を調製するために、溶媒蒸発及びコアセルベーション／相分離など、幾つかの周知の方法がある。Mathiowitz他の、J. Appl. Polymer Sci. 35, 755~774 (1988) 及びP. D easyの「Microencapsulation and Related Drug Processes」のpp. 61~193 (Dekker, 1984) で述べているように、薬剤を送達する微小球を作成するために開発された方法のいずれかを使用して、生体侵食性微小球を調製することができ、その教示は本明細書に組み込まれる。方法の選択は、例えばBenita他の、J. Pharm. Sci. 73, 1721~1724 (1984)、Jalil及びJ. Nixonの「Microencapsulation」、7, 297~325 (1990)、及びMathiowitz他の、「Scanning Microscopy 4」、329~340 (1990) で検討されているように、薬物の特性及びポリマーの選択、さらに所望のサイズ、外部形態、及び結晶度によって決定され、その教示は本明細書に組み込まれる。

10

【0125】

例えばMathiowitz他の(1990)、Benita及びJaffeeの米国特許第4,272,398号で述べられた溶媒蒸発では、ポリマーを揮発性有機溶媒に溶解させる。可溶性又は微粒子の形態の薬物をポリマー溶液に添加し、混合物を、ポリ(ビニルアルコール)のような表面活性剤を含有する水相に懸濁させる。得られた乳剤を、有機溶媒の大部分が蒸発して、固体の微小球が残るまで攪拌する。不安定ではないポリマーに有用なこの方法で、様々なサイズ(1~1000ミクロン)及び形態の微小球を獲得することができる。

20

【0126】

コアセルベーション／相分離技術は、固体及び液体の核材料を様々なポリマーコーティングで封入するために使用してきた。例えばGreen及びSchleichterの米国特許第2,730,456号、第2,730,457号及び第2,800,457号が、ゼラチン及びゼラチン-アカシア(アラビアゴム)コーティング構造について述べている。簡単なコアセルベーションは1つのコロイド(例えば水中のゼラチン)を使用し、アルコール及び塩のような水に対する親和性が比較的高い薬品で、分散したコロイドの周囲から関連する水を除去することを含む。複雑なコアセルベーションは、複数のコロイドを使用し、分離は主に脱水ではなく、反対の電荷を有するコロイドの電荷中性化によって進行する。コアセルベーションは、例えばNakano他の、Int. J. Pharm. 4, 29~298 (1980) に記載されているように、非水性媒質を使用して誘導することもできる。

30

【0127】

アルギン酸塩又はポリフオスファゼン又は他のジカルボン酸ポリマーのようなゲルタイプのポリマーで作成されたヒドロゲル微小球は、ポリマーを水溶液に溶解させ、混合物に組み込むべき材料を懸濁させ、窒素ガスジェットを装備した微小滴形成装置を通してポリマー混合物を押出すことによって調製することができる。その結果の微小球を、例えばSalib他の、Pharmazeutische Industrie 40-11A、1230 (1978) で図示されているように、ゆっくり攪拌するか、イオン硬化浴に入れ、その教示は本明細書に組み込まれる。このシステムの利点は、例えばLim他の、J. Pharm. Sci. 70, 351~354 (1981) に記載されているように、作製した後にこれをポリカチオンポリマーでコーティングすることによって、微小球の表面をさらに変質できることである。微小球の粒子サイズは、押出装置のサイズ、さらにポリマー及び気体の流量によって決定される。

40

【0128】

使用することができるポリマーの例としては、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリアルキレン及びその誘導体、例えばポリアルキレングリコール、ポリアルキレンオキシド、

50

ポリアルキレンテレフタレート、アクリル及びメタクリルエステルのポリマー、例えばポリ(メタクリル酸メチル)、ポリ(メタクリル酸エチル)、ポリ(メタクリル酸ブチル)、ポリ(メタクリル酸イソブチル)、ポリ(メタクリル酸ヘキシル)、ポリ(メタクリル酸イソデシル)、ポリ(メタクリル酸ラウリル)、ポリ(メタクリル酸フェニル)、ポリ(アクリル酸メチル)、ポリ(アクリル酸イソプロピル)、ポリ(アクリル酸イソブチル)、及びポリ(アクリル酸オクタデシル)、ポリビニルポリマー、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルエステル、ハロゲン化ポリビニル、ポリ(酢酸ビニル)、及びポリビニルビロリドン、ポリグリコリド、ポリシロキサン、ポリウレタン及びその共重合体、セルロース、例えばアルキセルロース、ヒドロキシアルキセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、ニトロセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシブチルメチルセルロース、酢酸セルロース、セルロースプロピオネート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシルエチルセルロース、セルローストリニアセテート、及び硫酸セルロースナトリウム塩、ポリブロピレン、ポリエチレン、例えばポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、及びポリ(エチレンテレフタレート)、及びポリスチレンが挙げられる。

【0129】

生分解性ポリマーの例としては、乳酸及びグリコール酸のポリマー、ポリ無水物、ポリ(オルト)エステル、ポリウレタン、ポリ(酪酸)(poly(butic acid))、ポリ(吉草酸)、及びポリ(ラクチド-コカプロラクトン)のような合成ポリマーと、デキストラン及びセルロースを含むアルブミンアルギン酸及び他の多糖類、コラーゲン、その化学的誘導体(置換、化学基、例えばアルキル、アルキレンの添加、水酸化、酸化、及び当業者が日常実行する他の修飾)、アルブミン及び他の親水性タンパク質、ゼイン及び他のプロラミン及び疎水性タンパク質、共重合体及びその混合物のような天然ポリマーが挙げられる。一般に、これらの材料は酵素加水分解、又は表面又はバルク侵食による生体内での水への曝露によって分解する。

【0130】

特に関連がある生体接着性ポリマーは、その教示を本明細書に組み込むものとするH. S. Sawhney、C. P. Pathak及びJ. A. Hubbellの、Macro molecules(1993, 26, 581~587)に記載された生体侵食性ヒドロゲル、ポリヒアルロン酸、カゼイン、ゼラチン、グルテン、ポリ無水物、ポリアクリル酸、アルギン酸、キトサン、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリ(メタクリル酸エチル)、ポリ(メタクリル酸ブチル)、ポリ(メタクリル酸イソブチル)、ポリ(メタクリル酸ヘキシル)、ポリ(メタクリル酸イソデシル)、ポリ(メタクリル酸ラウリル)、ポリ(メタクリル酸フェニル)、ポリ(アクリル酸メチル)、ポリ(アクリル酸イソプロピル)、ポリ(アクリル酸イソブチル)及びポリ(アクリル酸オクタデシル)を含む。

【0131】

組成物中で使用される希釈剤は、有効成分の密度を高めて所望の質量を与えることができる1つ又は複数の化合物とすることができる。好ましい希釈剤は、リン酸カルシウムのような鉱物リン酸塩；水化又は無水ラクトース、又はマンニトールのような糖類；セルロース又はセルロース誘導体、例えば微結晶セルロース、デンプン、コーンスターーチ又は化デンプンである。非常に特段に好ましい希釈剤は、単独又は混合物で使用される乳酸1水和物、マンニトール、微結晶セルロール及びコーンスターーチ、例えば乳酸1水和物とコーンスターーチの混合物又は乳酸1水和物とコーンスターーチと微結晶セルロースの混合物である。

【0132】

組成物中に使用される結合剤は、式(I)の化合物の密度を高め、それを流れ特性が向上し、密度が低下した粒子及び密度が上昇した粒子に変換することができる1つ又は複数の化合物とすることができる。好ましい結合剤はアルギン酸又はアルギン酸ナトリウムと、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、ヒドロキシエチルセルロ

10

20

30

40

50

ース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はメチルセルロース、ゼラチンのようなセルロース及びセルロース誘導体と、アクリル酸ポリマーと、ポビドン、例えばポビドンK-30であり、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポビドンK-30が非常に特段に好ましい結合剤である。

【0133】

崩壊剤は組成物に含めることができ、水性媒体中に配置した場合に調製した処方物の分解を容易にする1つ又は複数の化合物を含む。好ましい崩壊剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶セルロース、セルロース粉末、クロスポビドンのようなセルロース又はセルロース誘導体と、化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、又はデンプンである。クロスプロビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム及びカルボキシメチルスターチナトリウムが好ましい崩壊剤である。

10

【0134】

化合物中で使用される付着防止剤は、処方物の粘着性特徴を低下させ、例えば金属表面への付着を防止することができる1つ又は複数の化合物とすることができます。適切な付着防止剤は、ケイ素、例えばシリカ又は滑石を含有する化合物を含む。

【0135】

幾つかの実施形態によると、流れ促進剤を組成物に含めることができる。流れ促進剤は、調製された処方物の流れを容易にすることができます1つ又は複数の化合物でよい。適切な促進剤は、ケイ素、例えば無水コロイドシリカ又は沈降シリカを含有する化合物を含む。

20

【0136】

幾つかの実施形態によると、潤滑剤を組成物に含めることができる。潤滑剤は、圧縮又は充填中に機械中で発生する粘着及び/又は焼き付きの問題のように、乾燥形態の調製に伴う問題を防止することができる1つ又は複数の化合物でよい。適切な潤滑剤は、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリン、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリールフマル酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛又はステアリン酸のような脂肪酸又は脂肪酸誘導体か、硬化植物油、例えば硬化ヒマシ油か、ポリアルキレングリコール又はポリエチレングリコールか、安息香酸ナトリウムか、滑石を含む。幾つかの実施形態では、潤滑剤はステアリン酸マグネシウム又はステアリールフマル酸ナトリウムである。

30

【0137】

幾つかの実施形態によると、使用される着色剤は組成物に含めることができる。着色剤は、調製した処方物に所望の色を与えることができる1つ又は複数の化合物とすることができます。着色剤の追加は、例えば様々な用量の有効成分を含有する処方物を区別する働きをすることができる。好ましい着色剤は酸化鉄である。

【0138】

以上で述べたように、本化合物の特定の実施形態は、アミノ又はアルキルアミノのような塩基性官能基を含有することができ、したがって薬学的に許容可能な酸で薬学的に許容可能な塩を形成することができる。塩は、投与賦形剤又は調剤形態の製造プロセス中にin situで調製するか、遊離塩基形態の精製化合物を適切な有機又は無機酸と別個に反応させ、その後の精製中に、このように形成された塩を分離することによって調製することができる。代表的な塩は臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トリラート、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチレート、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩及びラウリルスルホン酸塩などを含む。(例えば、Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19参照。)

40

【0139】

50

薬学的に許容可能な塩は例えば無毒性の有機又は無機酸からの化合物の無毒塩又は第四級アンモニウム塩を含む。例えばこのような従来の無毒塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などのような無機酸や、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シウ酸、イソチオノン酸などのような有機酸から調製した塩を含む。

【0140】

幾つかの実施形態では、化合物は1つ又は複数の酸性官能基を含有し、したがって薬学的に許容可能な塩基とともに薬学的に許容可能な塩を形成することができる。これらの塩は同様に、投与賦形剤又は調剤形態の製造プロセス中にその場で調製するか、遊離酸形態の精製化合物を、水酸化物、薬学的に許容可能な金属陽イオンの炭酸塩又は重炭酸塩のような適切な塩基と、アンモニアと、又は薬学的に許容可能な有機第一級、第二級又は第三級アミンと別個に反応させることによって調製することができる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類塩はリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム塩などを含む。追加の塩基性塩を形成するのに有用な代表的有機アミンはエチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどを含む。上記Berge et al.を参照されたい。

【0141】

組成物中には、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムのような湿潤剤、乳化剤及び潤滑剤ばかりでなく、着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味剤、着香剤及び香料、保存剤及び酸化防止剤も存在することができる。

【0142】

薬学的に許容可能な酸化防止剤の例としては、(1)アスコルビン酸、塩酸システィン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、硫酸ナトリウムなどのような水溶性酸化防止剤、(2)アスコルビン酸パルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、-トコフェロールなどの油溶性酸化防止剤、及び(3)クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤が挙げられる。

【0143】

化合物の処方物は、経口、経鼻、局所(頬側及び舌下を含む)、直腸、腔及び/又は非経口投与に適切なものを含む。処方物は、単位調剤の形態で提示することができ、薬学的技術分野で周知の任意の方法で調製することができる。1つの処方物形態を生成するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は、治療を受けるホスト、特定の投与モードに非常に依存する。1つの処方物形態を生成するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は通常、治療効果を生じる化合物の量となる。通常、100パーセントのうち、この量は有効成分の約1パーセント~約99パーセント、約5パーセント~約70パーセント、又は約10パーセント~約30パーセントになる。

【0144】

特定の実施形態では、化合物の処方物はシクロデキストリン、リポゾーム、ミセル形成剤、例えば胆汁酸、及びポリマー担体、例えばポリエステル、又はポリ無水物から選択される補形剤を含む。特定の実施形態では、上記処方物により、生物が化合物を経口利用可能になる。

【0145】

これらの処方物又は組成物を調製する方法は、化合物を担体と、及び任意選択で1つ又は複数の補助成分と合わせるステップを含む。一般に、処方物は、均一かつ均質に化合物を液体担体と、又は細かく分割した固体担体、又はその両方と合わせ、次に必要に応じて生成物を成形することによって調製される。

【0146】

10

20

30

40

50

非経口投与に適した薬剤組成物は、1つ又は複数の薬学的に許容可能な無菌等張水溶液又は非水溶液、分散液、懸濁液又は乳剤、又は使用する直前に再構成して注入可能な無菌溶液又は分散液にすることができる無菌粉末と組み合わせた1つ又は複数の化合物を含むことができ、これは糖類、アルコール、酸化防止剤、緩衝剤、静菌薬、処方物を意図される受容者の血液と等張にする溶質、又は懸濁又は増粘剤を含有することができる。

【0147】

薬剤組成物に使用することができる適切な水性及び非水性担体の例としては、水、エタノール、(グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどのような)ポリオール、及びその適切な混合物、オリーブ油のような植物油、及びオレイン酸エチルのような注入可能な有機エステルが挙げられる。例えばレシチンのようなコーティング材料を使用する、分散液の場合に必要な粒子サイズを維持する、及び界面活性剤を使用することによって、適切な流動性を維持することができる。

10

【0148】

これらの組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤のような補助剤も含有することができる。対象の化合物に対する微生物の作用を防止することは、様々な抗菌剤及び抗力剤、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含むことによって確実にすることができる。糖類、塩化ナトリウムなどの等張剤を化合物に含めることも望ましいことがある。また、注入可能な薬剤形態の長期間の吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンのような吸収を遅らせる作用物質を含むことによって実行することができる。

20

【0149】

幾つかの場合、薬物の効果を長引かせるために、皮下又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅くすることが望ましい。これは、水溶性が低い結晶質又は非晶質材料の液体懸濁を使用することによって達成することができる。これで、薬物の吸収速度は溶解速度に依存し、ひいては結晶のサイズ及び結晶質の形態に依存することがある。あるいは、非経口投与の薬物形態の遅延吸収は、薬物を油媒質中に溶解又は懸濁させることによって達成される。

20

【0150】

注入可能なデポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドのような生分解性ポリマー内に対象化合物のマイクロカプセル基質を形成することによって作成される。ポリマーに対する薬物の比率に応じて、使用される特定のポリマーの性質、薬物放出の速度を制御することができる。他の生適合性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)が挙げられる。注入可能なデポー処方物は、リポゾーム又は体組織と適合性であるマイクロエマルジョンで薬物を閉じ込めてることによっても調製される。

30

【0151】

化合物を薬剤として人間又は動物に投与する場合、これは、それ自体で、又は例えば薬学的に許容可能な担体と組み合わせた0.1~99.5% (さらに好ましくは0.5~90%) の有効成分を含有する薬学的組成物として生成することができる。

30

【0152】

薬学的処方物は経口、非経口、局所又は直腸内で与えることができる。これらは言うまでもなく、各投与経路に適した形態で与えられる。これは例えば錠剤又はカプセルの形態で、注射、吸入、目薬、軟膏、座剤などによって投与され、注射、注入又は吸入による投与、ローション剤又は軟膏による局所適用、及び座剤による直腸内適用である。幾つかの実施形態では、処方物は経口投与される。

40

【0153】

選択された投与の形態に関係なく、化合物は適切な水和形態で使用されてもよく、及び/又は薬学的組成物は当業者に周知である従来の方法で処方され、薬学的に許容可能な剤形になる。

【0154】

薬学的組成物中の有効成分の実際の投与量レベルは、患者に有害にならない状態で、特

50

定の患者、組成物及び投与モードに応じて所望の治療を達成するのに効果的である有効成分の量を獲得するように変更することができる。選択される投与量レベルは、使用される特定の化合物、又はそのエステル、塩又はアミドの活性、投与の経路、投与時間、使用されている特定の化合物の排出又は代謝の速度、治療の継続時間、使用される特定の化合物との組合せで使用される他の薬物、化合物及び／又は材料、治療されている患者の年令、性別、体重、状態、全体的健康及び以前の病歴、などの医学分野で周知の要素に依存する。一般に、化合物の適切な1日の投与量は、治療効果を生じるのに有効な最低投与量の化合物の量でよい。このような有効投与量は通常、上記要素に依存する。一般に、指示された鎮痛効果のために使用する場合、患者のための化合物の静脈内、脳室内及び皮下投与量は、体重1キログラムにつき毎日約0.0001～約100mgの範囲になる。所望に応じて、有効な化合物の1日の有効投与量を、1日中を通して適切な間隔で別個に投与される2つ、3つ、4つ、5つ、6つ又はそれ以上の部分投与量として、任意選択で単位投与量の形態で投与することができる。

【0155】

別の態様では、薬学的に許容可能な組成物を提供する。幾つかの実施形態によると、薬学的に許容可能な組成物は、1つ又は複数の薬学的に許容可能な担体（添加剤）及び／又は希釈剤と一緒に処方された式I、II、III、IV、V、VI、VII又はVIIIの化合物のうち1つ又は複数を治療に有効な量含む。以下で詳細に述べるように、薬学的組成物は固体又は液体の形態で投与するために特別に処方することができ、以下に適合したものを含む。すなわち、(1)経口投与、例えば飲薬（水性又は非水性溶液又は懸濁液）、錠剤、丸薬、粉末、顆粒、舌に塗布するペースト剤、(2)例えば無菌溶液又は懸濁液として、例えば皮下、筋肉内又は静脈内注射による非経口投与、(3)例えば皮膚、肺、又は口腔に適用されるクリーム、軟膏又は噴霧としての局部適用、又は(4)例えば腔座薬として腔内又は直腸内、(5)舌下、(6)眼、(7)経皮、又は(8)鼻である。

【0156】

式I、II、III、IV、V、VI、VII又はVIIIの化合物はこのように、又は薬学的に許容可能な担体との混合剤で投与することができ、ペニシリン、セファロスボリン、アミノグリコシド及び糖ペプチドのような抗菌剤と組み合わせて投与することができる。したがって、結合的治療は、最初に投与したものの治療効果が、その後を投与する時に完全には消えていないという方法で、有効化合物を同時及び別個に投与することを含む。

【0157】

一態様では、必要とする哺乳動物に、薬学的に許容可能な担体内に少なくとも1つの親水性置換基を有し、置換又は非置換ジ（イミダゾリルアルキル）アミンを含む治療薬を投与することを含む治療処理の方法を提供する。

【0158】

このように概略的に述べた本発明は、本発明の例示として提供され、それを限定するものではない以下の実施例を参照することにより、さらに容易に理解される。

【実施例】

【0159】

本開示を、以下の実施例及び例示的化合物によってさらに例示するが、これはいかなる意味でも限定を意図するものではない。

【0160】

基本的方法。他に明記されていない限り、すべての反応はアルゴン雰囲気下にて乾燥したガラス器具内で実行された。反応物は、Biotope SP4を使用し、中圧にてカラムクロマトグラフィで、又はVarian Prostarモデル320の紫外線可視光検出器に接続され、波長254nmをモニタする半分取Vydac C18逆相カラム（250mm×10mm×5μm）を装備したVarian Prostar 210の分取HPLCシステムを使用し、分取高圧液体クロマトグラフィで精製した。5～50%のBの二元溶媒勾配を21分間にわたって使用し、最終的なテクネチウム錯体精製物を得

た (A = アンモニウムリン酸トリエチル (T E A P) 、 pH 3 、 B = メタノール) 。分析的 Vydac C 18 逆相カラム (250 mm × 4.6 mm × 5 μm) と同じ方法を使用して、放射性ヨウ化化合物の分析的 HPLC を実行した。Bruker の 400 MHz の計器で ¹H NMR のスペクトルを得た。スペクトルを ppm の単位で報告し、CDCl₃ 、 DMSO - d₆ 又はメタノール - d₄ の溶媒共振と関連づけた。Prevaleure Life Sciences, Inc. が元素分析を実行した。⁹⁹mTc を食塩水中の Na⁹⁹mTcO₄ 溶液として、商用の ⁹⁹Mo / ⁹⁹mTc 発生剤溶離液として使用した (Cardinal Health)。⁹⁹mTc を含有する溶液は、常に十分な鉛遮蔽物の背後に維持した。使用する [⁹⁹mTc (CO)₃ (H₂O)₃]⁺ は、市販の Isolink (商標) キット (Mallinckrodt) から調製した。溶媒はすべて Sigma Aldrich から購入した。試薬は Sigma Aldrich (ミズーリ州セントルイス) 、 Bachem (スイス) 、 Akaa1 (カリフォルニア州ロングビーチ) 、又は Anaspec (カリフォルニア州サンノゼ) から購入した。以下の略語を使用した。すなわち、 Fmoc = フルオレニルメチルオキシカルボニル、 DPMAN , N -ジメチルアミノピロリジン、 DMF = N , N -ジメチルホルムアミド、 DCM = ジクロロメタン、 NaOH = 水酸化ナトリウム、 ID / g = グラム当たりの注入投与量、 PBS = リン酸緩衝食塩水、 RCP = 放射化学純度、 RCY = 放射化学収率である。

10

【0161】

上記のスキーム 6 は、 SAAC 類似体を調製するために使用した、及び使用することができる基本手順を示している。このスキームで、塩基は、アミン塩基のような当業者に周知の塩基であってもよい。例示的アミン塩基は、アンモニアか、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリ (n - 又はイソ -) プロピルアミン、トリ (n - 、イソ - 、又は tert -) プチルアミンのようなトリアルキルアミンか、ジエチルメチルアミンのような混合トリアルキルアミンか、置換又は非置換ピリジン及びピペラジンのようなヘテロ環式アミンか、又はジアザビシクロウンデカンを含む。R は親水基である。

20

【0162】

DMF (1 mL) 中に 2 - イミダゾールカルボキシアルデヒドを含む溶液に、それぞれ 1 当量の臭化アルキル及び炭酸カリウム、及び触媒量のヨウ化カリウムを添加する。反応物を約 110 °C で 18 時間加熱し、その後に乾燥状態まで蒸発させる。次に、 DCM 中に 5 ~ 50 % のメタノールという勾配法で Biotope SP4 を使用し、精製していない R - アルキルイミダゾールカルボキシアルデヒド生成物を精製することができる。

30

【0163】

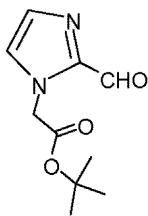
ジクロロエタン (DCE) (2 mL) 中に L - Fmoc - リジン - OH HCl (90 mg 、 0.185 mmol) を含む溶液に、 2.1 当量の R - アルキルイミダゾールカルボキシアルデヒドを添加する。反応物を約 50 °C で 1 時間加熱し、その後にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (36 mg 、 0.185 mmol) を添加する。次に反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、次に乾燥状態まで蒸発させた。これで、 DCM 中に 5 ~ 50 % のメタノールという勾配法で Biotope SP4 を使用し、 f m o c - 保護化合物を精製することができる。次に、精製した f m o c - 保護化合物 (24 mg 、 0.034 mmol) を、 DMF 中のビペリジン (「塩基」、 1 : 1 、 1 mL) で処理することによって保護解除し、反応物を室温で 2 時間攪拌する。揮発性成分が蒸発した後、残留物を抽出し、過剰量の塩化メチレンで洗浄して、オフホワイトの固体として所望の化合物を生じる。

40

【0164】

化合物 1 : tert - プチル 2 - (2 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) 酢酸

【化 3 7】



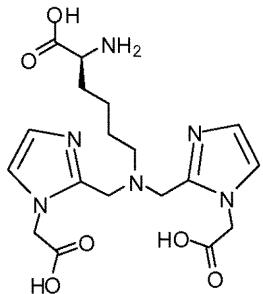
【 0 1 6 5 】

D M F (1 m L) 中に 2 - イミダゾールカルボキシアルデヒド (1 . 0 0 g 、 1 0 . 4 mm o l) を含む溶液に 1 当量の *t* e r t - 臭化酢酸ブチル、炭酸カリウム及び触媒量のヨウ化カリウムを添加した。反応物を 1 1 0 ° で 1 8 時間加熱し、その後に乾燥状態まで蒸発させ、D C M 中に 5 ~ 5 0 % のメタノールという勾配法で B i o t a g e S P 4 を使用して精製し、所望の化合物 (8 5 0 m g 、 4 . 0 3 mm o l 、 3 9 % 収率) を產生した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.6 (s, H), 7.23 (s, H), 5.15 (s, 2H), 1.40 (s, 9 H).

【 0 1 6 6 】

化合物 2 : 2 , 2 ' - (2 , 2 ' - (5 - アミノ - 5 - カルボキシペンチルアザンジイ
ル) ピス (メチレン) ピス (1 H - イミダゾール - 2 , 1 - ジイル)) 二酢酸

【化 3 8】



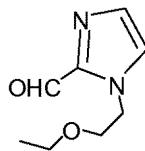
【 0 1 6 7 】

DCE (20 mL) 中に L-Fmoc-リジン-OH HC1 (200 mg, 0.494 mmol) を含む溶液に、tert-ブチル2-(2-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸 (219 mg, 1.04 mmol) を添加した。反応物を 50 °C で 1 時間加熱し、次にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (219 mg, 1.04 mmol) を添加した。反応物を室温で 12 時間攪拌し、その後に乾燥状態まで蒸発させ、DCM 中に 5~50% のメタノールという勾配法で Biotage SP4 を使用して、Fmoc-保護生成物として精製した (155 mg, 0.205 mmol, 42% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.67 (d, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.30 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.2 (m, 4H), 3.4 (d, 2H), 2.4 (m, 2H), 1.8 (s, 2H), 1.39 (s, 18H). 1.2 (m, 2H). ESMS m/z: 758 (M+H)⁺. 精製した化合物を、ピペリジン / DMF 1:1 (1 mL) で処理することによって保護解除し、反応物を室温で 18 時間攪拌した。残留物が出るまで蒸発した後、塩化メチレンによる水抽出がオフホワイトの固体として所望の化合物を生じた (25 mg, 0.047 mmol, 25% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.0 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.2 (m, 4H), 3.2 (d, 2H), 2.4 (m, 2H), 1.8 (s, 2H), 1.39 (s, 18H). 1.15 (m, 2H). ESMS m/z: 535 (M+H)⁺.

【 0 1 6 8 】

化食物 3 : 1 - (2 - エトキシエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド

【化39】



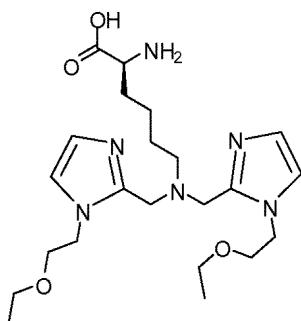
D M F (1 mL) 中にイミダゾール - 2 - カルボキシアルデヒド (2.00 g、21 mmol) を含む溶液に 1.1 当量の 1 - プロモ - 2 - エトキシエタン (3.51 g、22 mmol)、炭酸カリウム及び触媒量のヨウ化カリウムを添加した。反応物を 110 で 18 時間加熱し、その後に乾燥状態まで蒸発させ、D C M 中に 5 ~ 50 % のメタノールという勾配法で B i o t a g e S P 4 を使用して精製し、所望の化合物を產生した (580 mg、3.56 mmol、17 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.63 (s, H), 7.6 (s, H), 7.21 (s, H), 4.45 (dd, 2H), 3.62 (dd, 2H), 3.38 (m, 2H), 1.05 (t, 3H)。

10

【0169】

化合物 4 : 2 - アミノ - 6 - (ビス ((1 - (2 - エトキシエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸

【化40】



20

【0170】

30

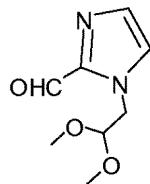
D C E (20 mL) 中に L - F m o c - リジン - O H H C l (200 mg、0.494 mmol) を含む溶液に、1 - (2 - エトキシエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド (169 mg、1.04 mmol) を添加した。反応物を 50 で 1 時間加熱し、その後にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (219 mg、1.04 mmol) を添加した。反応物を室温で 12 時間攪拌し、その後に乾燥状態まで蒸発させ、D C M 中に 5 ~ 50 % の勾配法で B i o t a g e S P 4 を使用し、F m o c - 保護生成物として精製した (141 mg、0.210 mmol、44 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.67 (d, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.30 (m, 2H), 7.05 (s, H), 6.75 (s, H), 3.95 (m, 4H), 3.58 (d, 4H), 3.55 (s, 4H), 3.3 (s, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.15 (s, 2H), 1.05 (t, 6H). ESMS m/z: 674 (M+H)⁺. 精製した化合物をビペリジン / D M F 1 : 1 (1 mL) で処理することによって保護解除し、反応物を室温で 18 時間攪拌した。残留物が出るまで蒸発した後、塩化メチレンでの水抽出によりオフホワイトの固体として所望の化合物を生じた (31 mg、0.069 mmol、91 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.35 (s, H), 7.98 (s, H), 7.05 (s, H), 6.75 (s, H), 3.95 (m, 4H), 3.58 (d, 4H), 3.55 (s, 4H), 3.3 (s, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.15 (s, 2H), 1.05 (t, 6H). ESMS m/z: 451 (M+H)⁺.

40

【0171】

化合物 5 : 1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド

【化41】



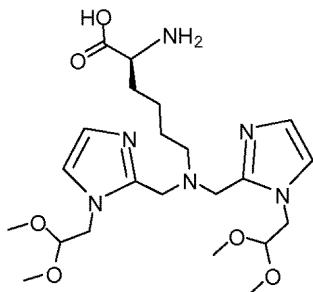
【0172】

D M F (1 mL) 中にイミダゾール - 2 - カルボキシアルデヒド (0.41 g、4.27 mmol) を含む溶液に、1.1当量の 2 - プロモ - 1 , 1 - ジメトキシエチル (0.79 g、4.69 mmol) 、炭酸カリウム及び触媒量のヨウ化カリウムを添加した。反応物を 110 で 18 時間加熱し、その後に乾燥状態まで蒸発させ、D C M 中に 5 ~ 50 % の勾配法で B i o t a g e S P 4 を使用して精製し、所望の化合物を產生した (248 mg、1.35 mmol、32 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.9 (s, H), 7.85 (s, H), 7.55 (s, H), 5.82 (m, H), 4.75 (d, 2H), 3.45 (s, 6H).

【0173】

化合物 6 : 2 - アミノ - 6 (ピス ((1 - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) アミノ) ヘキサン酸

【化42】



20

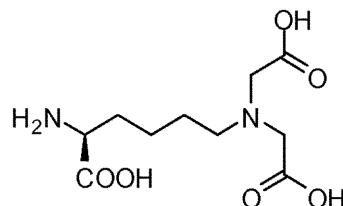
【0174】

D C E (20 mL) 中に L - F m o c - リジン - O H H C 1 (100 mg、0.250 mmol) を含む溶液に、1 - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド (95 mg、0.52 mmol) を添加した。反応物を 50 で 1 時間加熱し、その後にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (110 mg、0.52 mmol) を添加した。反応物を室温で 12 時間攪拌し、その後に乾燥状態まで蒸発させ、D C M 中に 5 ~ 50 % の勾配法で B i o t a g e S P 4 を使用し、F m o c - 保護生成物として精製した (93 mg、0.132 mmol、54 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.90 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.05 (s, H), 6.75 (s, H), 4.45 (m, 3H), 4.2 (m, 4H), 3.95 (d, 2H), 3.80 (m, H), 3.55 (s, 2H), 3.2 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 1.60 (m, H), 1.35 (m, H) 1.15 (m, 2H). ESMS m/z: 705 (M+H)⁺. 精製した化合物をピペリジン / D M F 1 : 1 (1 mL) で処理することによって保護解除し、反応物を室温で 18 時間攪拌した。残留物が出るまで蒸発した後、塩化メチレンでの水抽出によりオフホワイトの固体として所望の化合物を生じた (44 mg、0.093 mmol、76 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.98 (s, H), 7.05 (s, H), 6.85 (s, H), 4.45 (s, 2H), 3.95 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.2 (s, 6H), 2.85 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.15 (m, 2H). ESMS m/z: 483 (M+H)⁺.

【0175】

化合物 7 : 2 , 2 ' - (5 - アミノ - 5 - カルボキシペンチルアザンジイル) 二酢酸

【化43】



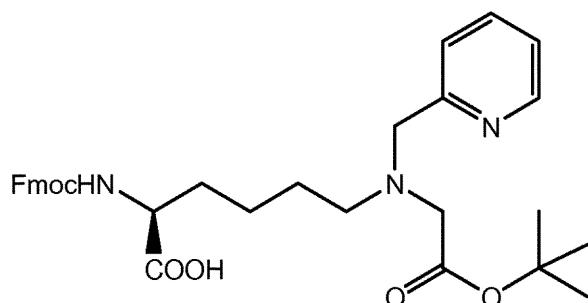
【0176】

DCE (20 mL) 中に L - Fmoc - リジン - OH · HCl (200 mg, 0.49 10
4 mmol) を含む溶液に、tert - ブチル 2 - オキソアセテート (134 mg, 1.04 mmol) を添加した。反応物を 50 °C で 1 時間加熱し、その後にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (219 mg, 1.04 mmol) を添加した。反応物を室温で 1 2 時間攪拌し、その後に乾燥状態まで蒸発させ、DCM 中に 5 ~ 50 % の勾配法で Biotage SP4 を使用し、Fmoc - 保護生成物として精製した (100 mg, 0.1 68 mmol, 34 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.67 (d, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.30 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 3.3 (d, 2H), 2.4 (m, 2H), 1.8 (s, 2H), 1.45 (m, 2H). ESMS m/z: 484 (M+H)⁺. 精製した化合物をピペリジン / DMF 1 : 1 (1 mL) で処理することによって保護解除し、反応物を室温で 18 時間攪拌した。残留物が出るまで蒸発した後、塩化メチレンでの水抽出によりオフホワイトの固体として所望の化合物を生じた (3 mg, 0.11 mmol, 55 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.9 (s, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (d, 2H), 2.4 (m, 2H), 1.8 (s, 2H), 1.45 (m, 2H). ESMS m/z: 263 (M+H)⁺.

【0177】

化合物 8 : (S) - 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 14, 14 - ジメチル - 3, 12 - ジオキソ - 10 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 2, 13 - ジオキサ - 4, 10 - ジアザペンタデカン - 5 - カルボン酸 (PAMA-K)

【化44】



【0178】

DCE (100 mL) 中に Fmoc - Lys - OH · HCl (4.859 g, 12 mmol) 及び 2 - ピリジンカルボキシアルデヒド (1.285 g, 12 mmol) を含む濁液を窒素下で 30 分間還流した。反応混合物を 0 °C まで冷却し、その後に NaBH(OAc)₃ (6.36 g, 30 mmol) 及び精製していない tert - ブチルグリオキシレート (2.34 g, 18 mmol) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水で分解した。反応混合物を DCM で抽出した。有機層を減圧して乾燥・濃縮した。残留物をシリカゲルでフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(S) - 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 14, 14 - ジメチル - 3, 12 - ジオキソ - 10 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 2, 13 - ジオキサ - 4, 10 - ジアザペンタデカン - 5 - カルボン酸) を生じた (1.924 g, 28 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.89 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.88 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.30 (m, 4 H), 4.70 (m, 2 H), 4.55 (m, 2 H), 3.3 (d, 2 H), 2.4 (m, 2 H), 1.8 (s, 2 H), 1.45 (m, 2 H). ESMS m/z: 484 (M+H)⁺.

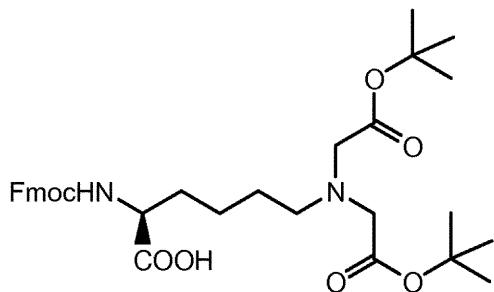
Hz, 2 H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.66 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.60-7.53 (m, 4 H), 6.03 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.67-4.22 (m, 8 H), 3.64-3.53 (m, 2 H), 3.12 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.19-2.08 (m, 2 H), 1.92-1.79 (m, 2 H), 1.73 (s, 9 H); MS (ESI), 564 (M+H)⁺.

【0179】

化合物9：(S)-10-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-14,14-ジメチル-3,12-ジオキソ-2,13-ジオキサ-4,10-ジアザペンタデカン-5-カルボン酸

【化45】

10



【0180】

20

DCE (50 mL) 中に Fmoc-Lys-OH (1.47 g, 4.0 mmol) 及び精製していない tert-ブチルグリオキシレート (3.60 g) を含む溶液を窒素下で 30 分間 75 度攪拌した。反応混合物を 0 度まで冷却し、NaBH(OAc)₃ (2.12 g, 10 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、水で分解した。反応混合物を DCM で抽出し、有機層を減圧して乾燥・濃縮した。残留物をシリカゲルでフラッショクロマトグラフィによって精製し、(S)-10-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエトキシ)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-14,14-ジメチル-3,12-ジオキソ-2,13-ジオキサ-4,10-ジアザペンタデカン-5-カルボン酸を生じた (1.70 g, 71%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.40-4.34 (m, 3 H), 4.22 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.49 (s, 4 H), 2.83-2.64 (m, 4 H), 1.96-1.77 (m, 4 H), 1.40 (s, 18 H); MS (ESI), 564 (M+H)⁺.

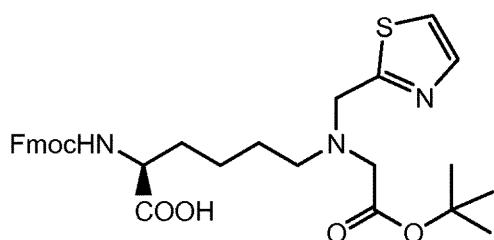
30

【0181】

化合物10：(S)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-14,14-ジメチル-3,12-ジオキソ-10-(チアゾール-2-イルメチル)-2,13-ジオキサ-4,10-ジアザペンタデカン-5-カルボン酸 (MTMA-K)

【化46】

40



【0182】

50

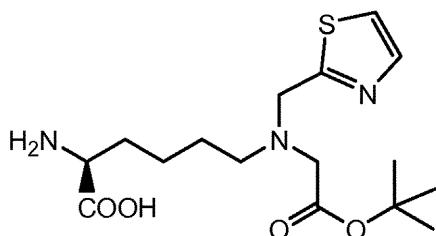
DCE (100 mL) 中に Fmoc-Lys-OH·HCl (6.07 g, 15 mmol) 及びチアゾール-2-カルバルデヒド (1.697 g, 15 mmol) を含む懸濁液を窒素下で 30 分間還流した。反応混合物を 0 度まで冷却し、NaBH(OAc)₃ (7

.95 g、37.5 mmol) 及び精製していない tert - ブチルグリオキシレート(3.53 g)で順番に処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水で分解した。反応混合物をDCMで抽出した。有機層を減圧して乾燥・濃縮した。残留物をシリカゲルでフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(S)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-14,14-ジメチル-3,12-ジオキソ-10-(チアゾール-2-イルメチル)-2,13-ジオキサ-4,10-ジアザペンタデカン-5-カルボン酸を生じた(1.85 g、21%)。MS (ESI), 580 (M+H)⁺.

【0183】

化合物11: (S)-2-アミノ-6-((2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(チアゾール-2-イルメチル)アミノ)ヘキサン酸

【化47】



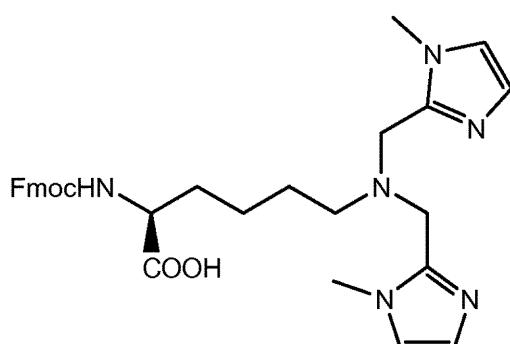
【0184】

DMF (1.0 mL) 中に (S)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-14,14-ジメチル-3,12-ジオキソ-10-(チアゾール-2-イルメチル)-2,13-ジオキサ-4,10-ジアザペンタデカン-5-カルボン酸(72.5 g、0.125 mol)を含む溶液にピペリジン(0.20 mL)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧して蒸発させて、残留物を生じ、これをシリカゲルでフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(S)-2-アミノ-6-((2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(チアゾール-2-イルメチル)アミノ)ヘキサン酸を生じた(25 mg、35%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.70 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 3.52 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1 H), 3.38 (s, 2 H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.91-1.76 (m, 2 H), 1.60-1.44 (m, 13 H); MS (ESI), 358 (M+H)⁺.

【0185】

化合物12: (S)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-6-(ビス((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸

【化48】



【0186】

DCP(50 mL) 中に Fmoc - Lys - OH · HCl (1.822 g、4.5 mmol) 及び 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド(1.10 g、10 m

10

20

30

40

50

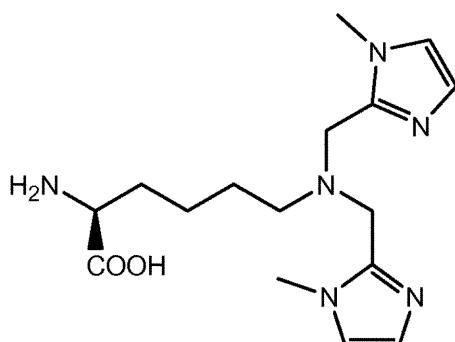
mol)を含む溶液を窒素下で30分間75℃で攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、NaBH(OAc)₃(3.165g, 15mmol)で処理した。反応混合物をDCMで抽出し、有機層を減圧して乾燥・濃縮した。残留物をシリカゲルでフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-6-(ビス(((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸を生じた(2.30g, 92%)。MS (ESI), 557 (M+H)⁺.

【0187】

化合物13：(S)-2-アミノ-6-(ビス(((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸

10

【化49】



20

【0188】

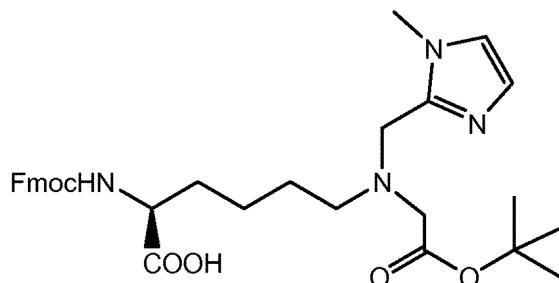
DMF(4.0mL)中に(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-6-(ビス(((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸(556mg, 1.00mmol)を含む溶液にピペリジン(0.80mL)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧して蒸発させ、残留物を生じ、これをAmberchromで精製して、(S)-2-アミノ-6-(ビス(((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸を生じた(330mg, 99%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.94 (s, 1 H), 7.04 (d, J = 3=1.2 Hz, 2 H), 6.74 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 3.54 (s, 4 H), 3.98 (brs, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 2.35 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.60-1.54 (m, 1 H), 1.43-1.29 (m, 3 H), 1.16-1.11 (m, 2 H); MS (ESI), 335 (M+H)⁺.

30

【0189】

化合物14：(S)-1-((9H-フルオレン-9-イル)-14,14-ジメチル-10-(((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3,12-ジオキソ-2,13-ジオキサ-4,10-ジアザペンタデカン-5-カルボン酸

【化50】



40

【0190】

標題の化合物は、化合物1の調製で述べたものと同じ手順を辿って調製したが、但し、2-ピリジンカルボキサルデヒド(2-pyridinecarboxaldehyde)

50

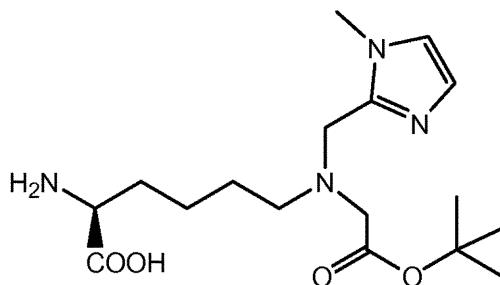
) の代わりに 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドを使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.88 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.71 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 4 H), 7.01 (s, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 4.27-4.18 (m, 3 H), 3.88-3.83 (m, 1 H), 3.72 (s, 2 H), 3.14 (s, 2 H), 1.62-1.50 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.33-1.21 (m, 4 H); MS (ESI), 577 (M+H)⁺.

【0191】

化合物 15 : (S) - 2 - アミノ - 6 - ((2 - tert - プトキシ - 2 - オキソエチル) ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) アミノ) ヘキサン酸

【化51】

10



【0192】

20

D M F (2.0 mL) 中に (S) - 1 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - 14, 14 - ジメチル - 10 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 3, 12 - ジオキソ - 2, 13 - ジオキサ - 4, 10 - ジアザペンタデカン - 5 - カルボン酸 (190 mg, 0.33 mmol) を含む溶液にピペリジン (0.40 mL) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧して蒸発させ、残留物を生じ、これを Ambreicromで精製し、(S) - 2 - アミノ - 6 - ((2 - tert - プトキシ - 2 - オキソエチル) ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) アミノ) ヘキサン酸を生じた (115 mg, 100 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.27 (brs, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 3.73 (s, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.15 (s, 2 H), 3.04 (dd, J = 6.8, 5.2 Hz, 1 H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.65-1.46 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.30-1.21 (m, 4 H); MS (ESI), 355 (M+H)⁺.

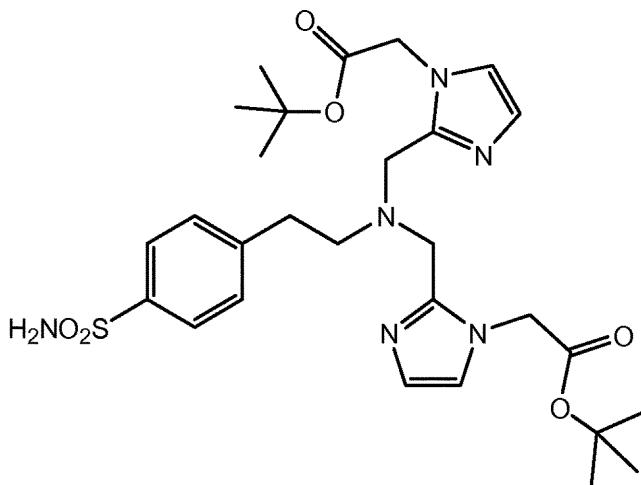
【0193】

30

化合物 16 (保護) : 2, 2' - (2, 2' - (4 - スルファモイルフェネチルアザネジイル) - ビス (メチレン) ビス (1 H - イミダゾール - 2, 1 - ジイル)) 二酢酸

【化52】

40



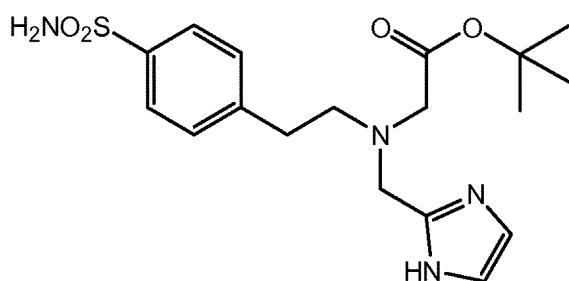
50

DCE (20 mL) 中に 4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミド (110 mg, 0.55 mmol)、AcOH (0.10 mL) 及び tert-ブチル 2-(2-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸 (250 mg, 1.19 mmol) を含む溶液を窒素下で 80 °C にて 30 分間攪拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、NaBH(OAc)₃ (3.165 g, 15 mmol) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水で分解した。反応混合物を DCM で抽出した。有機層を減圧して乾燥・濃縮した。残留物をシリカゲルでフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert-ブチル 2,2'-[(2,2'-[(4-スルファモイルフェネチルアザネジイル)ビス(メチレン)ビス(1H-イミダゾール-2,1-ジイル)])二酢酸を生じた (132 mg, 41%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.07 (s, 2 H), 6.93 (s, 2 H), 4.58 (s, 4 H), 3.68 (s, 4 H), 2.84-2.74 (m, 4 H), 1.44 (s, 18 H); MS (ESI), 589.4 (M+H)⁺.

[0 1 9 4]

化合物 17 (保護、金属錯化の前) : 2-(2-(((カルボキシメチル)(4-スル
ファモイルフェネチル)アミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸

【化 5 3】



【 0 1 9 5 】

DCE (20 mL) 中に 4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホニアミド (0.70 g, 3.55 mmol)、AcOH (0.20 mL) 及び tert-ブチル 2-(2-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸 (0.735 g, 3.5 mmol) を含む溶液を窒素下で 80 °C にて 30 分間加熱した。反応混合物を 0 °C に冷却し、NaBH(OAc)₃ (2.25 g, 10.5 mmol) 及び精製されていない tert-ブチルグリオキシレート (1.80 g)¹ で順番に処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水で分解した。反応混合物を DCM で抽出した。有機層を減圧して乾燥・濃縮した。残留物をシリカゲルでフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert-ブチル 2-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-(4-スルファモイルフェネチル)アミノ)酢酸を生じた (0.63 g, 35%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.25 (s, 2 H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.04 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.24 (s, 2 H), 2.69-2.66 (m, 4 H), 1.41 (s, 9 H), 1.40 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 509 (M+H)⁺。

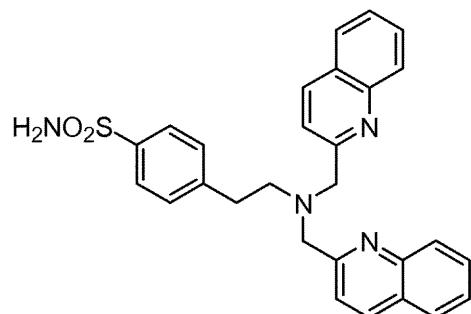
[0 1 9 6]

上述したように、及び上記の保護された実施例 16 及び 17 から明白であるように、下記の表 1 の化合物は単離してもしなくてもよい。むしろ、酸又は他の基を保護してもよい。

【 0 1 9 7 】

化合物 24 : 4-(2-(ビス(イソキノリン-1-イルメチル)アミノ)エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化54】



10

DCE (50 mL) 中に 4 - (2 - アミノエチル) ベンゼンスルホンアミド (1.0 g、5.0 mmol)、AcOH (1.0 mL) 及びイソキノリン - 1 - カルバルデヒド (2.09 g、13.3 mmol) を含む溶液を窒素下で 75 °C にて 30 分間攪拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、NaBH(OAc)₃ (3.165 g、15 mmol) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水で分解した。反応混合物を DCM で抽出した。有機層を減圧して乾燥・濃縮した。残留物をシリカゲルでフラッシュクロマトグラフィによって精製し、4 - (2 - (ビス(イソキノリン - 1 - イルメチル)アミノ)エチル) ベンゼンスルホンアミドを生じた (1.86 g、77%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.29 (s, 2 H), 4.01 (s, 4 H), 2.94 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.78 (t, J = 7.0 Hz, 2 H); MS (ESI), 483.3 (M+H)⁺

【0198】

以下の例は、保護された基に関して上述したように単離するか、又は上述のように *in situ* で、上記の方法によって調製された又は調製される。

【表1-1】

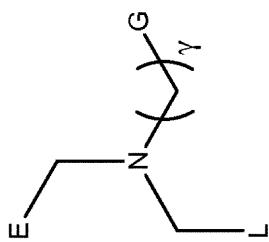


表1. 化合物1～15で例示された方法により適切な試薬の選択で調製される化合物

例示的 化合物 番号	化合物名	E	L	γ	G
2	2-アミノ-6-[ビス-(1-カルボキシメチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-ヘキサン酸			4	
4	2-アミノ-6-(ビス-(1-(2-(エトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸			4	
7	2-アミノ-6-(ビス-カルボキシメチル-アミノ)-ヘキサン酸			4	
13	2-アミノ-6-[ビス-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-ヘキサン酸			4	

10

20

30

40

【表 1 - 2】

例示的化合物	化合物名	E	L	γ	G
16	t-ブチル保護2,2'-(2,2'-(4-スルファモイルフェネチル)アザネジイル)ビス(メチレン)ビス(1H-イミダゾール-2,1-ジル)二酢酸			2	
16A	2,2'-(2,2'-(4-スルファモイルフェネチル)ビス(メチレン)ビス(1H-イミダゾール-2,1-ジル)二酢酸			2	
17	2-(2-(((カルボキシメチル)(4-スルファモイルフェネチル)アミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸			2	
18	(S)-2-アミノ-6-((カルボキシメチル)((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸			4	
19	2-アミノ-6-(ビス(((1-(1,4,7,10,13-ペントオキサシクロヘキシタデカシ-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸			4	

10

20

30

40

【表 1 - 3】

例示的化合物	化合物名	E	L	γ	G
20	2-アミノ-6-(ビス((1-(3-(ジエトキシホスホリル)プロピル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸			4	
21	4-(2-(ビリジン-2-イルメチル)アミノ)エチルベンゼンスルホニアミド			2	
22	2-(ビリジン-2-イルメチル)(4-スルファモイル-フェニル)アミノ)酢酸			2	
23	4-(2-(ビス((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)エチル)ベンゼンスルホニアミド			2	
24	化合物24: 4-(2-(ビス(キノリン-2-イルメチル)アミノ)エチル)ベンゼンスルホニアミド			2	
25	2-(((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)(4-スルファモイルフェニル)アミノ)酢酸			2	
26	2, 2'-(4-スルファモイル-フェニルアザネジイル)二酢酸			2	

10

20

30

40

【表1-4】

例示的 化合物 番号	化合物名	E	L	γ	G
27	4-(3-(8-(ビス(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)オクチル)チオウレアド)ベンゼンスルホンアミド			8	
28	4-(3-(2-(2-(2-(ビス(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)-エトキシ)エトキシ)エチル)チオウレアド)ベンゼンスルホンアミド			2	
29	4-(3-(5-(ビス(2-イルメチル)アミノ)ペンチル)チオウレアド)ベンゼンスルホンアミド			5	
30	2-((ピリジン-2-イルメチル)(8-(3-(4-スルファモイルフェニル)チオウレアド)アミノ)酢酸			8	
31	4-(3-(10-(ビス((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)デシル)チオウレアド)ベンゼンスルホンアミド			10	
37	1-(2-(5-(ビス(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ベンゼンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イルホウ酸			4	

10

20

30

40

【表 1 - 5】

例示的 化合物	化合物名	E	L	γ	G
38	2-((6-(2-(2-ボロノ ピロリジン-1-イル)-2- オキソエチルアルミニノ)-6- オキソヘキシル) (ピリジン- 2-イルメチル) アミノ) 酢酸			5	
39	1-(2-(6-(ビス ((1- メチル-1H-イミダゾール- 2-イル) メチル) アミノ) ヘキサンアミド) アセチル) ピロリジン-2-イルホウ酸			5	
40	2,2'-(2,2'-(2-(2- ボロノピロリジン-1-イル)- 2-オキソエチルアルミニノ)-6- オキソヘキシルアルザネジイル) ビス (メチレン) ビス (1H- イミダゾール-2, 1-ジイル)) 二酢酸			5	
42	2-アミノ-6-(カルボキシ メチル-チアゾール-2- イルメチル-アミノ)- ヘキサン酸			4	
44	2,2'-(2,2'-(2-(2-ボロノ ピロリジン-1-イル)-2- オキソエチルアルザネジイル)- ビス (メチレン) ビス (1H- イミダゾール-2, 1-ジイル)) 二酢酸			1	

10

20

30

40

【表 1 - 6】

例示的化合物	化合物名	E	L	γ	G
45	1-(2-(ビリジン-2-イルメチル)アミノ)アセチルピロリジン-2-イルホウ酸			1	
48	2-((6-(2-(2-(2-ボロノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチルアミノ)-6-オキソヘキシル)(ビリジン-2-イルメチル)アミノ)酢酸			5	
49	2-アミノ-6-[(ビス((1-(2-tert-ブチル-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-メチル)アミノ)-ヘキサン酸			4	
79	2-アミノ-6-[ビス-(4-ジメチルアミノ-ビリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ヘキサン酸			4	
200	11-(ビス(ビリジン-2-イルメチル)アミノ)-N-(4-スルファモイルフェニル)ウンデカノンアミド			10	
201	11-(ビス(ビリジン-2-イルメチル)アミノ)-N-(4-スルファモイルベンジル)ウンデカノンアミド			10	

10

20

30

40

【表 1 - 7】

例示的 化合物 番号	化合物名	E	L	γ	G
202	11-((ビス(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)-N-(4-スルファモイルフェニル)ウンデカンアミド)			10	
203	2-((6-オキソ-6-(4-スルファモイルフェニルアルアミノ)ヘキシル)-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)酢酸			5	
204	[[5-(ビス(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)-ペニチルカルバモイル]メチル]-(2-[カルボキシメル]-[(4-スルファモイルフェニルカルバモイル)メチル]アミノ)-エチル)アミノ]酢酸			4	
205	[[[8-(ビス(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)-オクチルカルバモイル]メチル]-(2-[カルボキシメル]-[(4-スルファモイル)メチル]アミノ)-エチル)アミノ]酢酸			8	

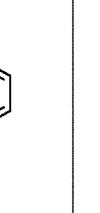
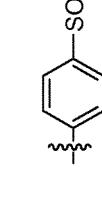
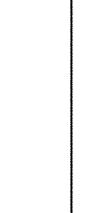
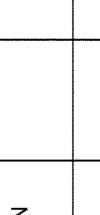
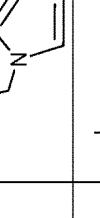
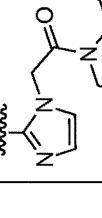
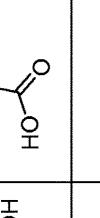
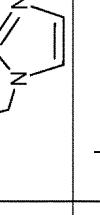
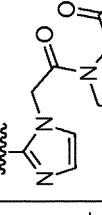
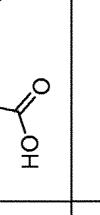
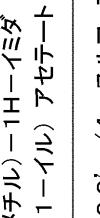
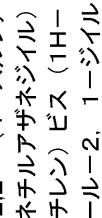
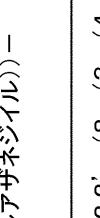
10

20

30

40

【表 1 - 8】

例示的 化合物 番号	化合物名	E	L	γ	G
206	tert-ブチル2-((2- <i>tert</i> -ブトキシ-2-オキソエチル)(4-スルファモイルフェニチル)アミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)アセテート			2	
207	2,2'-(2,2'-(4-スルフルアモイルフェニチルアザネジル)ビス(メチレン)ビス(1H-イミダゾール-2,1-ジユル-アセチルアザネジル))-二酢酸			2	
208	2,2'-(2,2'-(8-(3-(4-スルフルアモイルフェニル)オクチド)オクチルアザネジル)ビス(メチレン)ビス(1H-イミダゾール-2,1-ジユル))二酢酸			8	
209	3-(2-(2-(ビス(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)-エトキシ)エトキシ)-N-(4-スルファモイルフェニチル)プロパンアミド			2	
210	3-(2-(2-(ビス(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)-エトキシ)エトキシ)-N-(4-スルファモイルフェニチル)プロパンアミド			2	

10

20

30

40

【表 1 - 9】

例示的 化合物	化合物名	E	L	γ	G
211	3-(2-(2-(ビス(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)エトキシ)エトキシ)-N-(4-スルファモイルベンジル)プロパンアミド			2	
212	11-(ビス((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)-N-(4-スルファモイルフェニル)ウニデカシアミド			10	
213	6-(ビス(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)-N-(4-スルファモイルフェニル)ヘキサンアミド			5	

10

20

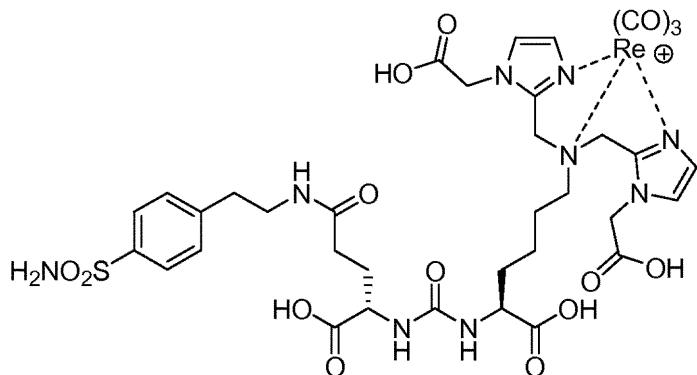
30

40

【0199】

化合物 214 : [Re (CO)₃] [(S) - 6 - (ビス ((1 - (カルボキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (3 - ((S) - 1 - カルボキシ - 4 - オキソ - 4 - (4 - スルファモイルフェニルアミノ) ブチル) ウレイド) ヘキサン酸] (214 - Re)

【化55】

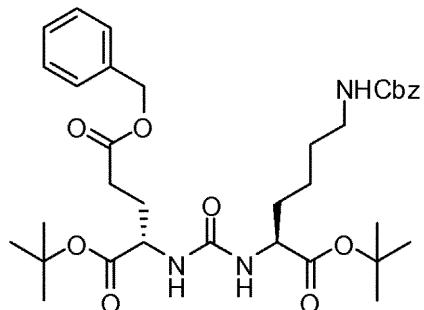


10

【0200】

ステップ1. (9S, 13S)-15-ベンジル 13, 9-ジ-tert-ブチル
 3, 11-ジオキソ-1-フェニル-2-オキサ-4, 10, 12-トリアザペンタデカ
 ン-9, 13, 15-トリカルボキシラート

【化56】



20

-78に冷却したDCE (70mL) 中にL-Glu(OBu)-OtBu塩酸塩 (3.13mg、9.49mmol) 及びトリホスゲン (923mg、3.13mmol) を含む溶液に、窒素下でトリエチルアミン (2.80mL) を添加した。-78で2時間攪拌した後、DCE (10mL) 中にL-Lys(Z)-OtBu (3.88g、10.40mmol) 及びTEA (1.5mL) を含む溶液を添加した。混合物を1時間の期間、室温になるようにし、室温で一晩攪拌した。反応物を1NのHClで反応停止し、DCMで抽出した。有機層を減圧して乾燥・濃縮し、Biotaage SP4を使用して残留物を精製し、(9S, 13S)-15-ベンジル 13, 9-ジ-tert-ブチル
 3, 11-ジオキソ-1-フェニル-2-オキサ-4, 10, 12-トリアザペンタデカ
 ン-9, 13, 15-トリカルボキシラートを無色油として生じた (4.71g、76%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34-7.29 (m, 10H), 5.13-5.04 (m, 6H), 4.97 (brs, 1H), 4.38-4.28 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.58-1.33 (m, 21H).

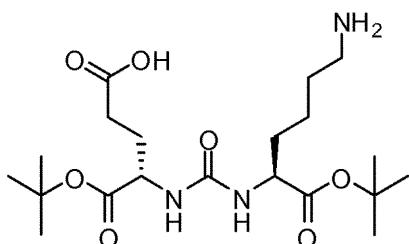
30

【0201】

ステップ2. (S)-4-(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)-5-tert-ブトキシ-5-オキソペンタン酸

40

【化57】

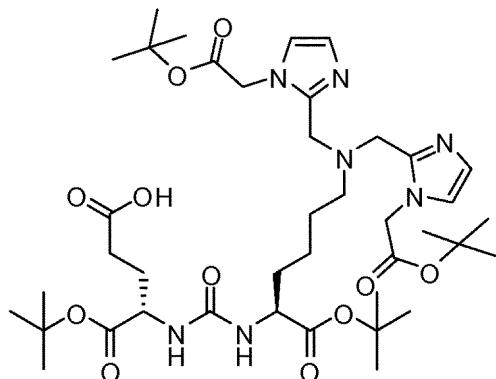


空のバルーンの下で EtOH (70 mL) 中に (S)-4-((S)-6-アミノ-1-tert-ブトキシ-1-オキソヘキサン-2-イル)ウレイド) - 5 - tert - ブトキシ - 5 - オキソペンタン酸 (4.07 g, 70%) を生成し、これはさらに精製せずに使用した。ESMS m/z: 432.3(M/2+H)⁺. 10

【0202】

ステップ3. (S)-4-((S)-6-アミノ-1-tert-ブトキシ-1-オキソエチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル)アミノ) - 1 - tert - ブトキシ - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル)ウレイド) - 5 - tert - ブトキシ - 5 - オキソペンタン酸 20

【化58】



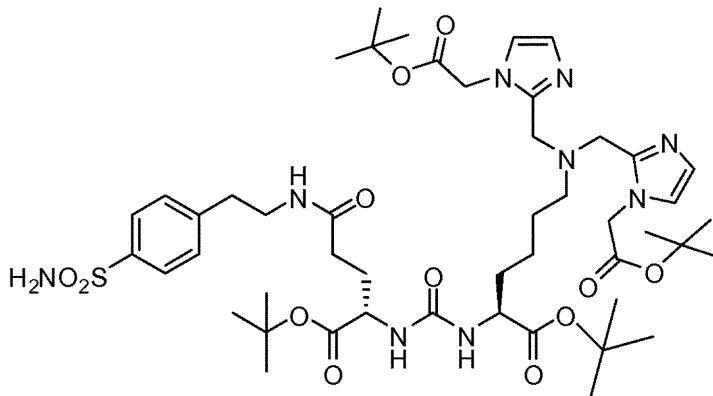
DCE (20 mL) 中に (S)-4-((S)-6-アミノ-1-tert-ブトキシ-1-オキソヘキサン-2-イル)ウレイド) - 5 - tert - ブトキシ - 5 - オキソペンタン酸 (432 mg, 純度 70%, 0.70 mmol)、AcOH (0.10 mL) 及び tert - ブチル2 - (2 - ホルミル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)酢酸 (470 mg, 2.0 mmol) を含む溶液を、窒素下で 75 度 30 分間攪拌した。反応混合物を 0 度に冷却し、NaBH(OAc)₃ (0.633 g, 3.0 mmol) で処理した。室温で攪拌する状態で一晩、反応が進めるようにした。反応混合物を水で反応停止し、減圧して濃縮し、残留物を生じて、これを DCM 中に 5 ~ 50% の MeOH を含む勾配を使用し、Biotope SP4 で精製して、(S)-4-((S)-6-アミノ-1-tert-ブトキシ-1-オキソエチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル)アミノ) - 1 - tert - ブトキシ - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル)ウレイド) - 5 - tert - ブトキシ - 5 - オキソペンタン酸 (300 mg, 52%) を無色油として生じた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (s, 2H), 6.84 (s, 2H), 4.57 (s, 4H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 4H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.49-2.37 (m, 4H) 40

), 1.95-1.41 (m, 42H); ESMS m/z: 410.8 (M/2+H)⁺.

【0203】

ステップ4. (S)-tert-ブチル6-(ビス((1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)-2-(3-((S)-1-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソ-5-(4-スルファモイルフェネチルアミノ)ペンタン-2-イル)ウレイド)ヘキサン酸アート

【化59】



D M F (5 mL) 中に (S)-4-(3-((S)-6-(ビス((1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)-1-tert-ブトキシ-1-オキソヘキサン-2-イル)ウレイド)-5-tert-ブトキシ-5-オキソペンタン酸 (80 mg, 0.098 mmol)、4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミド (30 mg, 0.15 mmol)、2-(1-H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-ヘキサフルオロリン酸テトラメチルウロニウムメタンアミニウム (HATU, 50 mg, 0.17 mmol)、及びD I P E A (0.50 mL) を含む溶液を 40 で一晩攪拌した。溶媒を減圧して蒸発させ、残留物を生成し、これを D C M 中に 0~20% の MeOH を含む勾配を使用して Bio tage S P 4 で精製し、(S)-tert-ブチル6-(ビス((1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)-2-(3-((S)-1-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソ-5-(4-スルファモイルフェネチルアミノ)ペンタン-2-イル)ウレイド)ヘキサン酸 (100 mg, 100%) を生じた。ESMS m/z: 501.9 (M/2+H)⁺.

【0204】

ステップ5. [Re(CO)₃][(S)-6-(ビス((1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)-2-(3-((S)-1-カルボキシ-4-オキソ-4-(4-スルファモイルフェネチルアミノ)ブチル)ウレイド)ヘキサン酸] (214)。MeOH 中に (S)-tert-ブチル6-(ビス((1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)-2-(3-((S)-1-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソ-5-(4-スルファモイルフェネチルアミノ)ペンタン-2-イル)ウレイド)ヘキサン酸アート (60 mg, 0.060 mmol) 及び [N E t₄]₂[ReBr₃(CO)₃] (60 mg, 0.077 mmol) を含む溶液 (4.0 mL) を、密封した圧力管に入れて 80 で一晩攪拌した。溶液を減圧して蒸発させ、残留物を生成した。以上の単離した残留物の溶液を D C M (2.0 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (TFA) (2.0 mL) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧して除去し、残留物を生じた。これを H P L C で精製し、[Re(CO)₃][(S)-6-(ビス((1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)-2-(3-((S)-1-カルボキシ-4-オキソ-4-(4-スルファモイルフェネチルアミノ)ブチル)ウレイド)ヘキサン酸] (16 mg, 2 ステップで 25%) を白い固体として生じた。¹H N

10

20

30

40

50

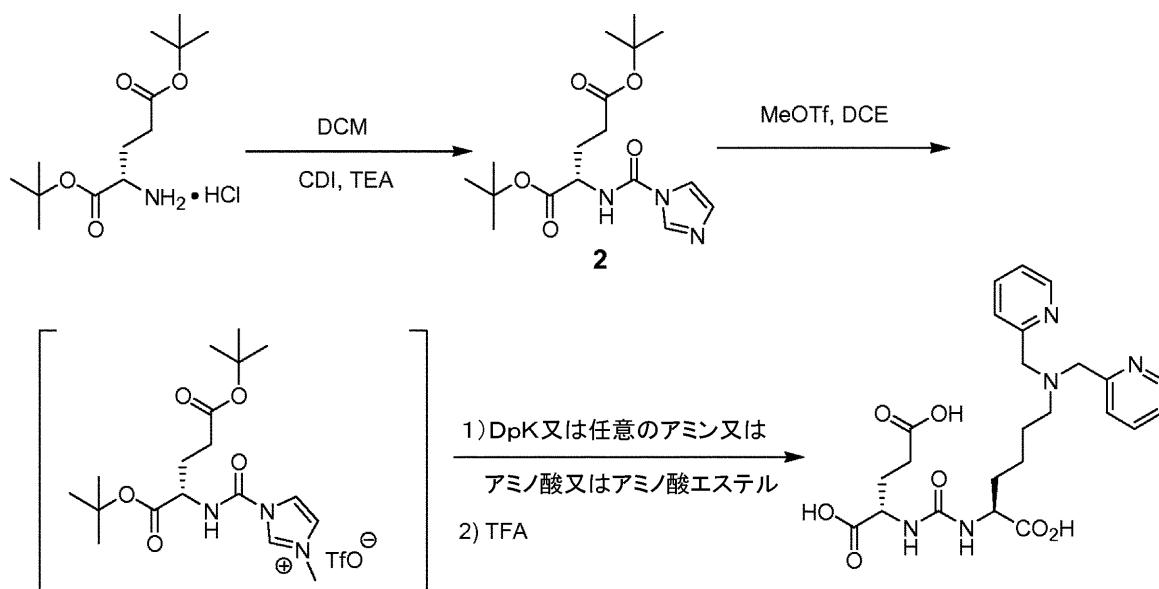
MR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.94 (brs, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.37-6.33 (m, 2H), 4.83 (s, 4H), 4.55 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.05-1.30 (m, 10H); ESMS m/z: 524.8 (M/2+H)⁺.

【0205】

化合物217～220、230及び231a、b及びcはすべて、スキーム7で描かれた経路に従って、20～40%の範囲の全体的歩留まりで調製された。最初のステップは、不活性状態で0にて実行され、塩基の存在下でCDIを有するグルタミン酸のジ-t-ブチルエステルを使用し、中間のGlu-尿素-イミダゾール誘導体2を形成した。この中間物を塩基性状態でMeOTfで活性化させて、メチル化イミダゾール3を生じ、これは不活性状態でアミンに容易に反応した。DCM中の20%のTFAを使用し、室温で1～4時間かけてtert-ブチルエステル保護基を除去した。保護解除が終了したら、反応物をロータリーエバボレータで濃縮するか、窒素を吹き付けて乾燥させ、シリカカラムで精製するか、再結晶化させた。最終生成物をin vitro及びin vivoで試験した。

スキーム7。

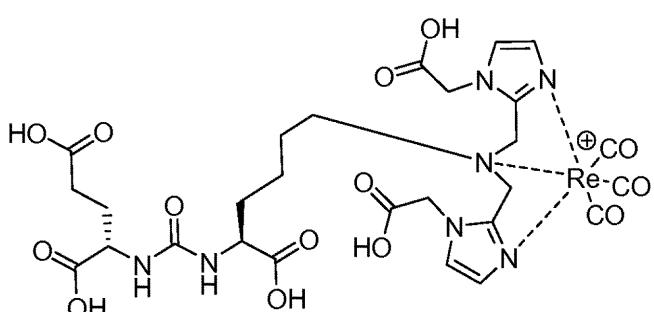
【化60】



【0206】

化合物217：[Re(CO)₃{(S)-2-[3-((R)-5-[(ビス((1-カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ]-1-カルボキシペンチル)ウレイド]ペンタンジオン酸}]

【化61】



スキーム7に示したものと同じ基本手順を使用し、2-[3-(5-アミノ-1-カルボキシ-ペニチル)ウレイド]-ペンタンジオン酸ジt-ブチルエステルを使用して、

10

20

30

40

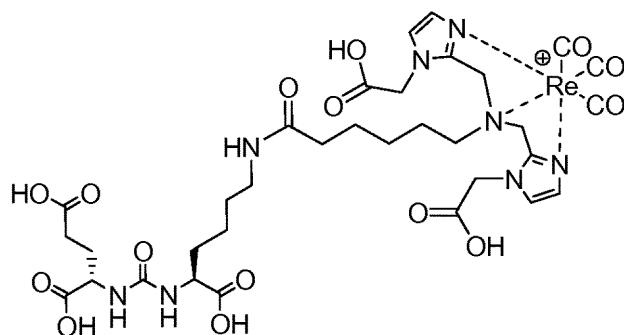
50

(S)-2-(3-((R)-5-(ビス((1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)-1-カルボキシペンチル)ウレイド)ペンタンジオン酸を調製した。レニウムの基本実験で述べたものと同じ手順を使用し、レニウムエステル錯体を調製した。TFAを使用する上記方法を使用して、化合物の保護を解除し、オフホワイトの固体として所望の生成物(4.0mg、29%)を產生した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.2 (s, 2H), 7.0 (s, 2H), 6.3 (s, 2H), 4.85 (s, 4H), 4.55 (d, 2H), 4.4 (d, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.5 (s, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.7 (m, 6H), 1.25 (m, 2H). ESMS m/z: 866 (M+H)⁺.

【0207】

化合物218: [Re(CO)₃{(14R,18S)-1-(1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-((1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-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}]

【化62】



スキーム7に示したものと同じ基本手順を使用し、既に調製して保護した2-[3-(5-アミノ-1-カルボキシペンチル)-ウレイド]-ペンタンジオン酸ジt-ブチルエステルを使用して、(14R,18S)-1-(1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-((1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-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-トリカルボン酸を調製した。レニウムの基本実験で述べたものと同じ手順を使用し、レニウムエステル錯体を調製した。TFAを使用する上記方法を使用して、化合物の保護を解除し、オフホワイトの固体として所望の生成物(8.0mg、13%)を產生した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.9 (s, 1H), 7.2 (s, 2H), 7.0 (2, 2H), 6.3 (s, 2H), 4.85 (s, 4H), 4.55 (d, 2H), 4.4 (d, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 2.9 (s, 4H), 2.2 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.6 (m, 6H), 1.3 (m, 4H). ESMS m/z: 979 (M+H)⁺.

【0208】

化合物219: [Re(CO)₃{(19R,23S)-1-(1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-((1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-13,21-ジオキソ-2,14,20,22-テトラアザペンタコサン-19,23,25-トリカルボン酸}]

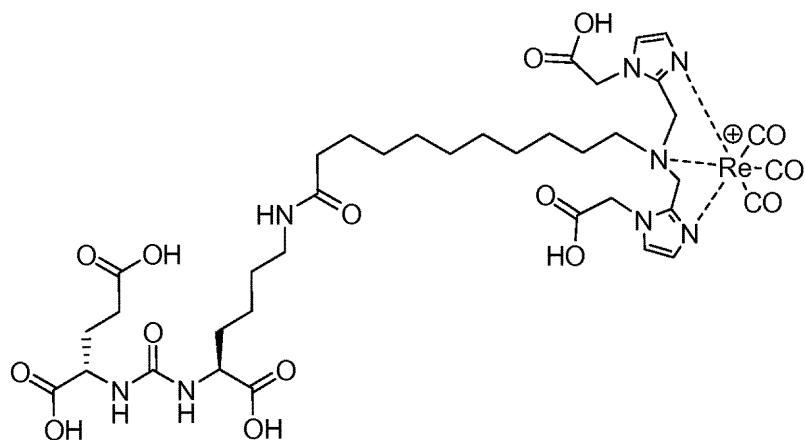
10

20

30

40

【化 6 3】



10

スキーム 7 に示したものと同じ基本手順を使用し、既に調製して保護した 2 - [3 - (5 - アミノ - 1 - カルボキシ - ペンチル) - ウレイド] - ペンタンジオン酸ジ t - ブチルエステルを使用して、(19R, 23S) - 1 - (1 - (カルボキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 - (カルボキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 13, 21 - ジオキソ - 2, 14, 20, 22 - テトラアザペンタコサン - 19, 23, 25 - トリカルボン酸を調製した。レニウムの基本実験で述べたものと同じ手順を使用し、レニウムエステル錯体を調製した。TFAを使用する上記方法を使用して、化合物の保護を解除し、オフホワイトの固体として所望の生成物 (7.0 mg, 24%) を產生した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.8 (s, H), 7.2 (s, 2H), 7.0 (2, 2H), 6.3 (s, 2H), 4.8 (s, 4H), 4.55 (d, 2H), 4.4 (d, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.05 (m, 4H), 1.9 (m, 4H), 1.6 (m, 4H), 1.4 (m, 2H) 1.3 (m, 16H). ESMS m/z: 525 (M/2).

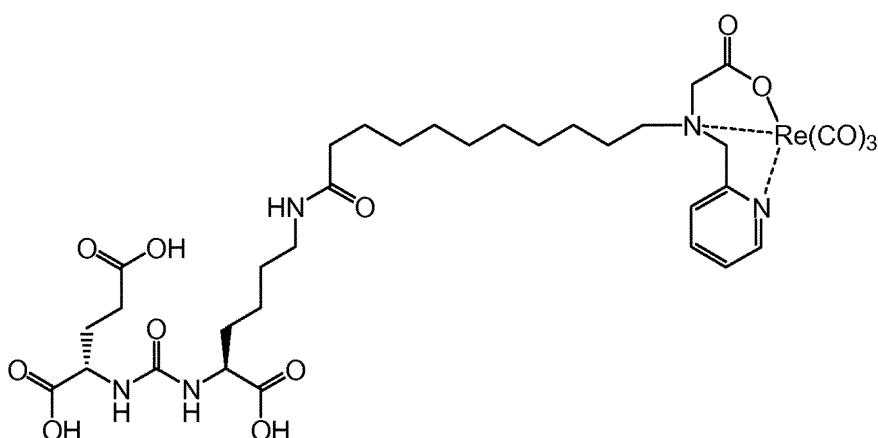
20

【0209】

化合物 230 : [Re(CO)₃ { (19R, 23S) - 13, 21 - ジオキソ - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 2, 14, 20, 22 - テトラアザペンタコサン - 1, 19, 23, 25 - トリカルボン酸 }]

30

【化 6 4】



40

スキーム 7 で概略した基本手順と同じ基本手順を使用し、既に調製して保護した 2 - [3 - (5 - アミノ - 1 - カルボキシ - ペンチル) - ウレイド] - ペンタンジオン酸ジ t - ブチルエステルを使用して、C11 - PAMA 化合物、(19R, 23S) - 13, 21 - ジオキソ - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 2, 14, 20, 22 - テトラアザペンタコサン - 1, 19, 23, 25 - トリカルボン酸を調製した。レニウムの基本実験で述べたものと同じ手順を使用し、レニウムエステル錯体を調製した。上記方法を使用して

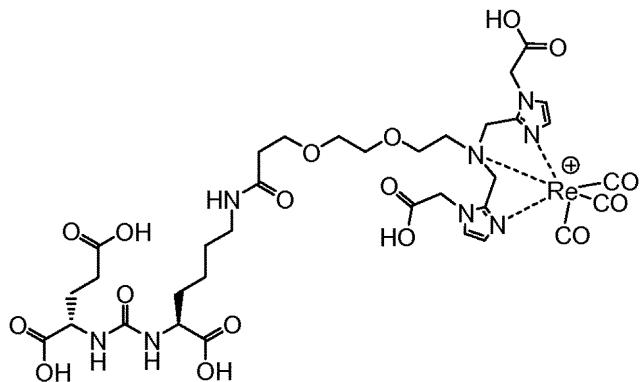
50

、化合物の保護を解除し、オフホワイトの固体として所望の生成物（3.0 mg、75%）を产生した。ESMS m/z : 922 ($M+H$)⁺.

【 0 2 1 0 】

化合物 220 : [R e (C O)₃ { (17R, 21S) - 1 - (1 - (カルボキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 - (カルボキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 11, 19 - ジオキソ - 5, 8 - ジオキサ - 2, 12, 18, 20 - テトラアザトリコサン - 17, 21, 23 - トリカルボン酸 }]

【化 6 5】

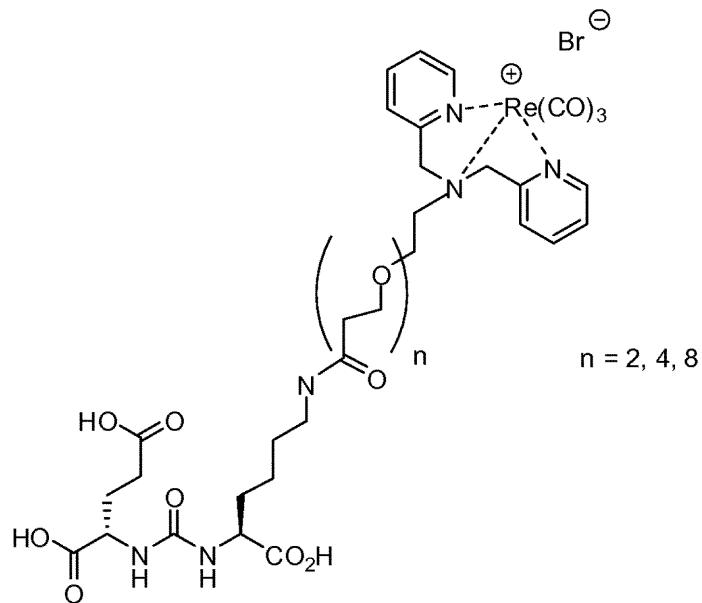


スキーム 7 に示したものと同じ基本手順を使用し、既に調製して保護した 2-[3-(5-アミノ-1-カルボキシ-ペンチル)-ウレイド]-ペンタニジオン酸ジ t-ブチルエステルを使用して、(17R, 21S)-1-(1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-((1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-11, 19-ジオキソ-5, 8-ジオキサ-2, 12, 18, 20-テトラアザトリコサン-17, 21, 23-トリカルボン酸を調製した。レニウムの基本実験で述べたものと同じ手順を使用し、レニウムエステル錯体を調製した。TFA を使用する上記方法を使用して、化合物の保護を解除し、オフホワイトの固体として所望の生成物 (6.0 mg, 38%) を產生した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.9 (s, H), 7.2 (s, 2H), 7.0 (s, 2H), 6.3 (s, 2H), 4.85 (s, 4H), 4.6 (d, 2H), 4.5 (d, 2H), 3.80 (m, 12H), 3.5 (m, 10H), 2.4 (m, 4H). ESMS m/z: 738 (M+H) $^+$.

【 0 2 1 1 】

化合物 2 3 1 a、b 及び c :

【化 6 6】



10

20

30

40

50

【0212】

化合物231a (n=2) : G1u-尿素-Lys-PEG2-ReDP : [Re(CO)₃{(17R, 21S)-11, 19-ジオキソ-1-(ピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチル)-5, 8-ジオキサ-2, 12, 18, 20-テトラアザトリコサン-17, 21, 23-トリカルボン酸}] [Br]。化合物220のそれと同じ基本手順を使用し、既に調製して保護した2-[3-(5-アミノ-1-カルボキシ-ペニチル)-ウレイド]-ペニタンジオン酸ジt-ブチルエステルを使用して、PEG2ジピリジル化合物、(17R, 21S)-11, 19-ジオキソ-1-(ピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチル)-5, 8-ジオキサ-2, 12, 18, 20-テトラアザトリコサン-17, 21, 23-トリカルボン酸を調製した。レニウムの基本実験で述べたものと同じ手順を使用し、レニウムエステル錯体を調製した。上記方法を使用して、化合物の保護を解除し、オフホワイトの固体として所望の生成物(2mg、20%)を產生した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.8 (d), 8.00 (dd), 7.55 (d), 7.42 (dd), 6.45 (s), 3.95 (m), 3.4-3.6 (m), 2.45 (m), 1.25 (m), 1.1 (m), 0.8 (m). ESMS m/z: 931 (M+H)⁺.

【0213】

化合物231b (n=4) : G1u-尿素-Lys-PEG4-ReDP : [Re(CO)₃{(23R, 27S)-17, 25-ジオキソ-1-(ピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチル)-5, 8, 11, 14-テトラアザオキサ-2, 18, 24, 26-テトラアザノナコサン-23, 27, 29-トリカルボン酸}] [Br]。化合物231aのそれと同じ基本手順を使用し、以前に調製して保護した2-[3-(5-アミノ-1-カルボキシ-ペニチル)-ウレイド]-ペニタンジオン酸ジt-ブチルエステルを使用して、PEG4ジピリジル化合物、(23R, 27S)-17, 25-ジオキソ-1-(ピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチル)-5, 8, 11, 14-テトラオキサ-2, 18, 24, 26-テトラアザノナコサン-23, 27, 29-トリカルボン酸を調製した。レニウムの基本実験で述べたものと同じ手順を使用し、レニウムエステル錯体を調製した。上記方法を使用して、化合物の保護を解除し、白い固体として所望の生成物(5.1mg、29.6%)を產生した。ESMS m/z: 1019 (M+H)⁺.

【0214】

化合物231c (n=8) : G1u-尿素-Lys-PEG8-ReDP : [Re(CO)₃{(35R, 39S)-29, 37-ジオキソ-1-(ピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチル)-5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26-オクタオキサ-2, 30, 36, 38-テトラアザヘンテトラコンタン-35, 39, 41-トリカルボン酸}] [Br]。化合物231aと同じ基本手順を使用し、以前に調製して保護した2-[3-(5-アミノ-1-カルボキシ-ペニチル)-ウレイド]-ペニタンジオン酸ジt-ブチルエステルを使用して、PEG8ジピリジル化合物、(35R, 39S)-29, 37-ジオキソ-1-(ピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチル)-5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26-オクタオキサ-2, 30, 36, 38-テトラアザヘンテトラコンタン-35, 39, 41-トリカルボン酸を調製した。レニウムの基本実験で述べたものと同じ手順を使用し、レニウムエステル錯体を調製した。上記方法を使用して、化合物の保護を解除し、白い固体として所望の生成物(8.0mg、30.4%)を產生した。ESMS m/z: 1195 (M+H)⁺.

【0215】

化合物221 : [Re(CO)₃][(19S, 23S)-2-((1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-13, 21-ジオキソ-2, 14, 20, 22-テトラアザペンタコサン-1, 19, 23, 25-テトラカルボン酸]

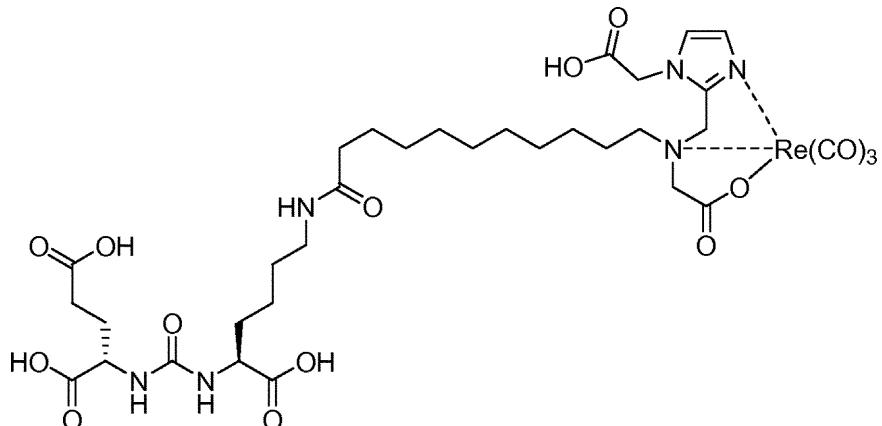
10

20

30

40

【化67】

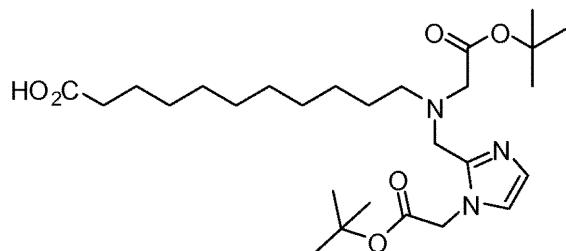


10

【0216】

ステップ1. 11 - ((2 - tert - プトキシ - 2 - オキソエチル) ((1 - (2 - tert - プトキシ - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - メチル) アミノ) ウンデカン酸

【化68】



20

DCE (20 mL) 中に 11 - アミノウンデカン酸 (603 mg, 3.0 mmol)、2 - ピリジンカルボキシアルデヒド (630 mg, 3.0 mmol) 及び AcOH (0.20 mL) を含む懸濁液を、窒素下で 30 分間還流した。反応混合物を 0 ℃ まで冷却し、NaBH(OAc)₃ (1.908 g, 9.0 mmol) 及び精製されていない tert - プチルグリオキシレート (1.50 g, 11.5 mmol) で順番に処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水で分解した。反応混合物を DCM で抽出した。有機層を減圧して乾燥・濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上で biotage で精製し、黄色い油として 11 - ((2 - tert - プトキシ - 2 - オキソエチル) ((1 - (2 - tert - プトキシ - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) アミノ) ウンデカン酸 (343 mg, 22%) を産生した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (d, J = 1.2 Hz, 0.46 H), 6.99 (d, J = 1.2 Hz, 0.54 H), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 0.54 H), 6.86 (d, J = 1.2 Hz, 0.46 H), 5.30 (s, 1.08 H), 5.07 (s, 0.92 H), 4.67 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 3.83 (s, 0.92 H), 3.17 (s, 1.08 H), 2.41-2.32 (m, 2 H), 1.66-1.63 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 1.45 (s, 9 H), 1.42-1.10 (m, 14 H); MS (ESI), 510 (M+H)⁺.

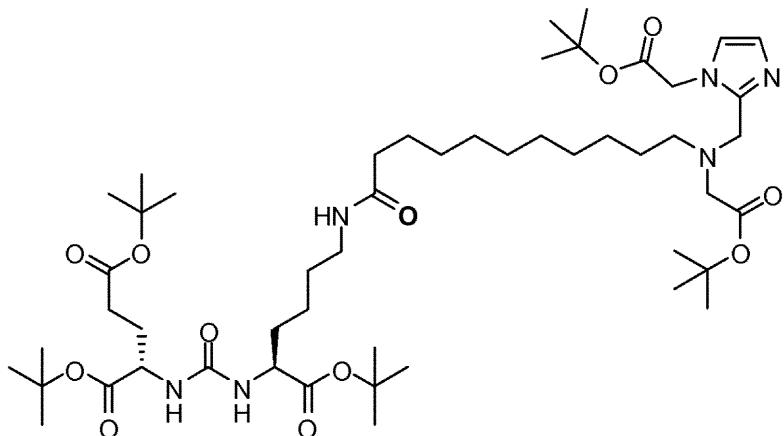
30

40

【0217】

ステップ2. (19S, 23S) - テトラ - tert - プチル 2 - ((1 - (2 - tert - プトキシ - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - メチル) - 13, 21 - ジオキソ - 2, 14, 20, 22 - テトラアザペンタコサン - 1, 19, 23, 25 - テトラカルボン酸

【化69】



10

DCM (5.0 mL) 中に (S)-ジ-tert-ブチル 2-((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) ペンタンジオン酸 (85 mg、0.175 mmol)、11-((2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)((1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ウンデカン酸 (89 mg、0.175 mmol)、EDCI (38 mg、0.20 mmol)、HOBT (26 mg、0.20) 及び DIPPEA (0.30 mL) を含む溶液を室温で3日間攪拌した。反応混合物を DCM 中の 1%~10% の MeOH で biotage で溶出することによって精製し、黄色い油として (19S, 23S)-テトラ-tert-ブチル 2-((1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-13, 21-ジオキソ-2, 14, 20, 22-テトラアザペンタコサン-1, 19, 23, 25-テトラカルボン酸 (111 mg、65%) を產生した。MS (ESI), 490.5 (M/2+H)⁺.

20

【0218】

ステップ3. [Re(CO)₃] [(19S, 23S)-2-((1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-13, 21-ジオキソ-2, 14, 20, 22-テトラアザペンタコサン-1, 19, 23, 25-テトラカルボン酸] (221)。TFA (1.0 mL) / DCM (1.0 mL) 中に (19S, 23S)-テトラ-tert-ブチル 2-((1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-13, 21-ジオキソ-2, 14, 20, 22-テトラアザペンタコサン-1, 19, 23, 25-テトラカルボン酸塩 (18.8 mg、0.019 mmol) を含む溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、無色の油として (19S, 23S)-2-((1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-13, 21-ジオキソ-2, 14, 20, 22-テトラアザペンタコサン-1, 19, 23, 25-テトラカルボン酸を生成した。水 (1.0 mL) 中で保護を解除し、2NのNaOHでpH=9に調節した上記生成物の溶液に、Re(CO)₃ (H₂O) OTf (0.50 mL、0.10 mL / mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、HPLC で精製して、白い固体として標題の化合物 (4.0 mg、19%) を生じた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.70 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.13 (s, 2 H), 6.29 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.26 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.96 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 4.56 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 4.12 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 4.07-3.90 (m, 2 H), 3.70 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 3.40 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 2.98-2.94 (m, 4 H), 2.21 (q, J = 7.73, 2 H), 1.99 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.70-1.22 (m, 24 H); MS (ESI), 485.2 (M/2+H)⁺.

30

40

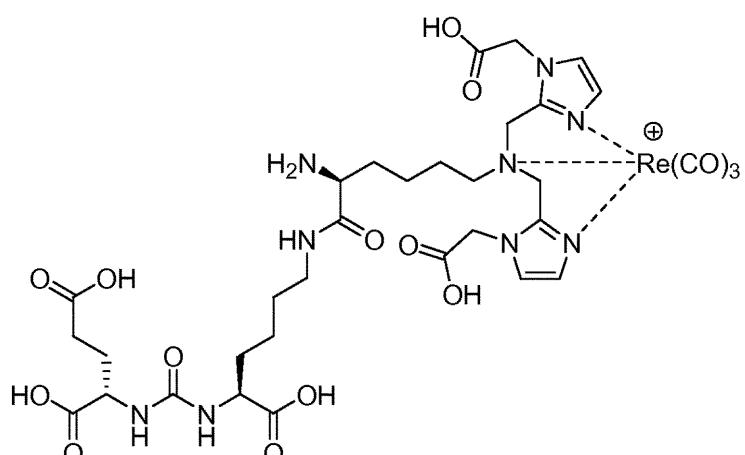
【0219】

化合物222: [Re(CO)₃] [(7S, 14S, 18S)-7-アミノ-1-(1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-((1-(カルボキ

50

シメチル) - 1 H - イミダゾール - 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]

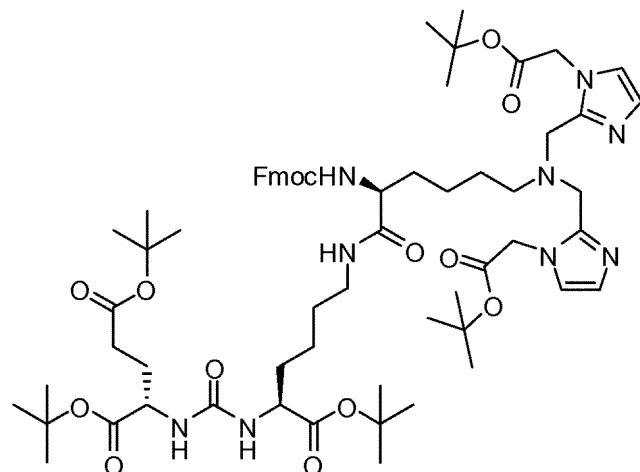
【化 7 0 】



【 0 2 2 0 】

ステップ 1 . (5 S , 12 S , 16 S) - トリ - t e r t - ブチル 5 - (4 - (ビス (1 - (2 - t e r t - ブトキシ - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) アミノ) ブチル) - 1 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - 3 , 6 , 14 - ト 20 リオキソ - 2 - オキサ - 4 , 7 , 13 , 15 - テトラアザ - オクタデカン - 12 , 16 , 18 - トリカルボキシラート

【化 7 1 】



DCM (5 . 0 mL) 中に (S) - ジ - t e r t - ブチル 2 (3 - ((S) - 6 - アミノ - 1 - t e r t - 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 (97 mg 、 0 . 20 mmol) 、 化合物 2 (151 mg 、 0 . 20 mmol) 、 EDCI (38 mg 、 0 . 20 mmol) 、 HOBt (26 mg 、 0 . 20) 及び DIP 40 EA (0 . 30 mL) を含む溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を DCM 中の 1 % ~ 10 % の MeOH で biotage で溶出することによって精製し、白い固体として (5 S , 12 S , 16 S) - トリ - t e r t - ブチル 5 - (4 - (ビス (1 - (2 - t e r t - ブトキシ - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) アミノ) ブチル) - 1 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - 3 , 6 , 14 - トリオキソ - 2 - オキサ - 4 , 7 , 13 , 15 - テトラアザオクタデカン - 12 , 16 , 18 - トリカルボキシラート (85 . 7 mg 、 35 %) を生じた。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.29 (dd, J = 7.6 , 4.4 Hz, 2 H), 7.02 (brs, 1 H), 6.93 (s, 2 H), 6.80 (s, 2 H), 6.08 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.75 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.67 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H),

10

20

30

40

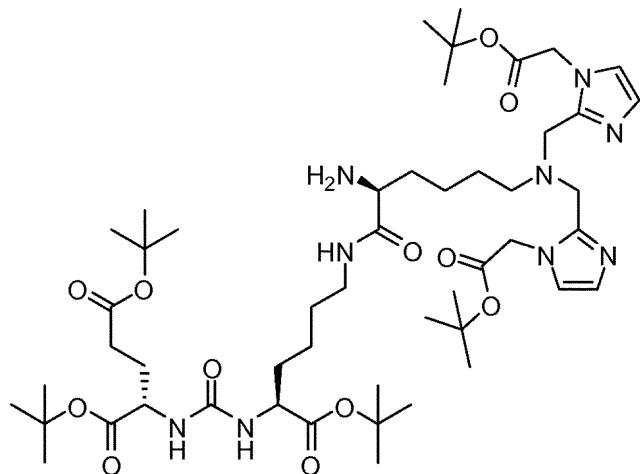
50

4.56 (s, 2 H), 4.55-4.52 (m, 1 H), 4.36-4.29 (m, 3 H), 4.21 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.13 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.63 (s, 4 H), 3.48-3.46 (m, 1 H), 3.05-3.01 (m, 1 H), 2.53 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.33-2.26 (m, 2 H), 2.07-2.00 (m, 2 H), 1.77-1.26 (m, 55 H); MS (ESI), 614.0 ($M/2+H$)⁺.

〔 0 2 2 1 〕

ステップ2 . (7 S , 1 4 S , 1 8 S) - トリ - t e r t - ブチル7 - アミノ - 1 - (1 - (2 - t e r t - ブトキシ - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 - (2 - t e r t - ブトキシ - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 8 , 1 6 - ジオキソ - 2 , 9 , 1 5 , 1 7 - テトラアザイコサン - 1 4 , 1 8 , 2 0 - トリカルボキシラート

【化 7 2】



D M F (0 . 5 0 m L) 中に (5 S , 1 2 S , 1 6 S) - トリ - t e r t - ブチル 5 - (4 - (ビス ((1 - (2 - t e r t - ブトキシ - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) アミノ) ブチル) - 1 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - 3 , 6 , 1 4 - トリオキソ - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 3 , 1 5 - テトラアザオクタデカン - 1 2 , 1 6 , 1 8 - トリカルボキシラート (8 4 m g , 0 . 0 6 9 m m o l) を含む溶液に、ピペリジン (0 . 5 0 m L) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧して蒸発させ、残留物を生じた。これを、 D C M 中の 5 % の M e O H から 2 5 % の M e O H で b i o t a g e で溶出することによって精製し、 (7 S , 1 4 S , 1 8 S) - トリ - t e r t - ブチル 7 - アミノ - 1 - (1 - (2 - t e r t - ブトキシ - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 - (2 - t e r t - ブトキシ - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 8 , 1 6 - ジオキソ - 2 , 9 , 1 5 , 1 7 - テトラアザイコサン - 1 4 , 1 8 , 2 0 - トリカルボキシラート (5 9 m g , 8 6 %) を生じた。¹H NMR (400 M H z , C D C l ₃) 6.96 (d , J = 0.8 H z , 2 H) , 6.85 (d , J = 0.8 H z , 2 H) , 5.55 (b r s , 1 H) , 5.43 (b r s , 1 H) , 4.59 (s , 4 H) , 4.37-4.28 (m , 2 H) , 3.61 (s , 4 H) , 3.35-3.27 (m , 2 H) , 3.18-3.12 (m , 1 H) , 2.53 (t , J = 7.4 H z , 2 H) , 2.34-2.28 (m , 2 H) , 2.10-2.00 (m , 2 H) , 1.85-1.26 (m , 5 5 H) ; M S (E S I) , 503.0 (M / 2 + H) ⁺ .

【 0 2 2 2 】

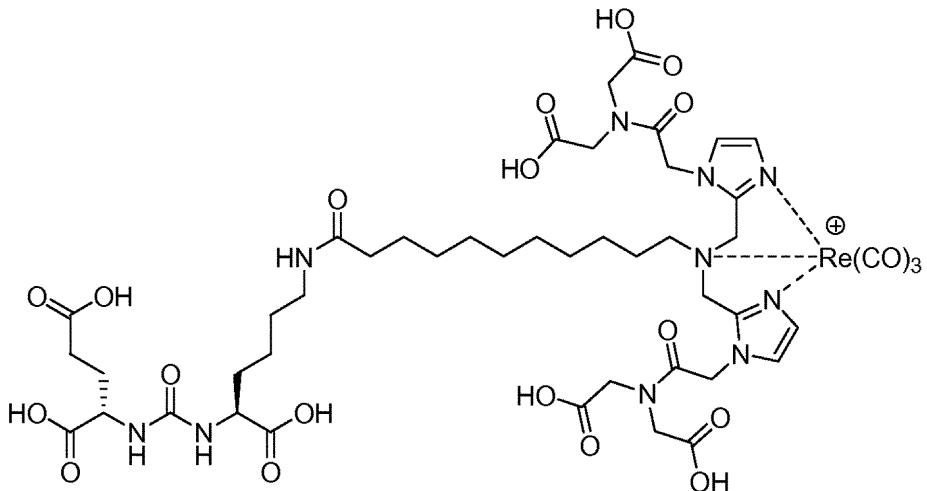
ステップ3. [$\text{Re}(\text{CO})_3$] [(7S, 14S, 18S) - 7 - アミノ - 1 - (1 - (カルボキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 - (カルボキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 8, 16 - ジオキソ - 2, 9, 15, 17 - テトラアザイコサン - 14, 18, 20 - トリカルボン酸]。MeOH (5mL) 中に (7S, 14S, 18S) - トリ - tert - ブチル 7 - アミノ - 1 - (1 - (2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソエチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 - (2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソエチル) - 1H - イミダゾール - 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 - トリカルボキシラート (42 mg, 0.042 mmol) 及び [N E t₄]₂ [Re(CO)₃Br₃] (42 mg, 0.055 mmol) を含む溶液を圧力管にて 90 で 4 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を生成した。これは次のステップに直接使用した。TFA (3.0 mL) / DCM (3.0 mL) 中に上記生成物を含む溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて、精製されていない生成物が得られ、これを HPLC で精製して白い固体として標題の化合物 (27.9 mg, 2ステップで 67%) を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.42 (brs, 1 H), 8.10 (brs, 2 H), 7.18 (s, 2 H), 7.04 (s, 2 H), 6.32 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.29 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.02 (s, 4 H), 4.56-4.37 (m, 4 H), 4.08-4.01 (m, 2 H), 3.68-3.61 (m, 3 H), 3.11-3.08 (m, 2 H), 2.23-1.29 (m, 16 H); MS (ESI), 497.7 (M/2+H)⁺.

【0223】

化合物 223 : [Re(CO)₃] [(19S, 23S) - 1 - (1 - (2 - (ビス(カルボキシメチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 - (2 - (ビス(カルボキシメチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 13 , 21 - ジオキソ - 2 , 14 , 20 , 22 - テトラアザペンタコサン - 19 , 23 , 25 - トリカルボン酸]

【化73】



20

30

【0224】

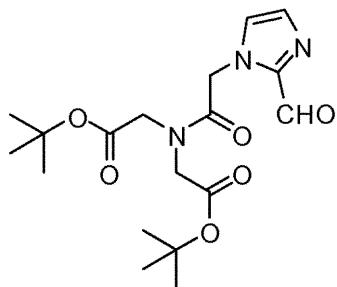
ステップ1. *tert* - ブチル 2 , 2 ' - (2 - ブロモアセチルアザンジイル) ジアセテート。DCM (100 mL) 中に *tert* - ブチル 2 , 2 ' - 二酢酸アザンジイル (3.00 g, 12.24 mmol) 及び 2 - 臭化ブロモアセチル (1.39 mL, 3.23 g, 16.00 mmol) を含む溶液に、室温で Et₃N (2.0 mL) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を DCM (300 mL) で希釈し、水で洗浄して Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧して蒸発させ、残留物を生じた。これを EtOAc 中の 10% のヘキサンから EtOAc 中の 50% のヘキサンで biotage で溶出することによって精製し、*tert* - ブチル 2 , 2 ' - (2 - ブロモアセチルアザンジイル) ジアセテート (4.68 g, 100%) にした。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.09 (s, 2 H), 4.07 (s, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 1.46 (s, 9 H); MS (ESI), 388, 390 (M+Na)⁺.

40

【0225】

ステップ2. *tert* - ブチル 2 , 2 ' - (2 - (2 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)アセチルアザンジイル) ジアセテート

【化 7 4】



10

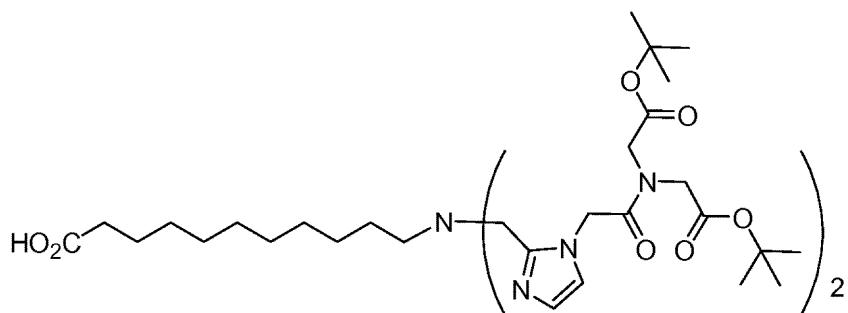
t e r t - プチル 2 , 2 ' - (2 - ブロモアセチルアザンジイル) ジアセテート (4 . 5 5 g, 1 2 . 4 3 mm o l) 、 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド (1 . 5 3 6 g, 1 6 . 0 mm o l) 、 D I P E A (5 . 0 mL) 、 及び K I (0 . 6 4 g, 4 . 0 m m o l) の溶液を 8 0 °C で一晩攪拌した。溶液を減圧して蒸発させた後、反応混合物を D C M で希釈し、水で洗浄して、乾燥した。溶媒を減圧して蒸発させ、残留物を生じ、これを D C M で D C M 中の 3 % の M e O H に対して b i o t a g e で溶出することによって精製し、t e r t - プチル 2 , 2 ' - (2 - (2 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセチルアザンジイル) ジアセテート (3 . 9 6 g, 8 4 %) にした。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.76 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 4.07 (s, 2 H), 1.51 (s, 9 H), 1.43 (s, 9 H); MS (ESI), 382 (M+H)⁺.

20

【 0 2 2 6 】

ステップ3 . 1 1 - (ビス ((1 - (2 - (ビス (2 - t e r t - プトキシ - 2 - オキソエチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) アミノ) ウンデカン酸

【化 7 5 】



30

DCE (30 mL) 中に 11-ウンデカン酸アミノ (100 mg, 0.50 mmol)、tert-ブチル 2,2'--(2-(2-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)アセチルアザンジイル)ジアセテート (381 mg, 1.0 mmol) 及び AcOH (0.02 mL) を含む溶液を、窒素下で 75 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を 0 °C まで冷却し、NaBH(OAc)₃ (0.3165 g, 1.5 mmol) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水で分解した。溶媒を減圧して蒸発させ、残留物を生じ、これを DCM 中の 1~10% の MeOH で biotage で溶出し、11-(ビス((1-(2-(ビス(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ウンデカン酸 (368 mg, 79%) にした。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.93 (s, 2 H), 6.76 (s, 2 H), 5.02 (s, 4 H), 4.29 (s, 4 H), 3.93 (s, 4 H), 3.44 (s, 4 H), 2.30 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.09 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.43 (s, 18 H), 1.35 (s, 18 H), 1.29-1.00 (m, 16 H); MS (ESI), 466.9 (M/2+H)⁺.

40

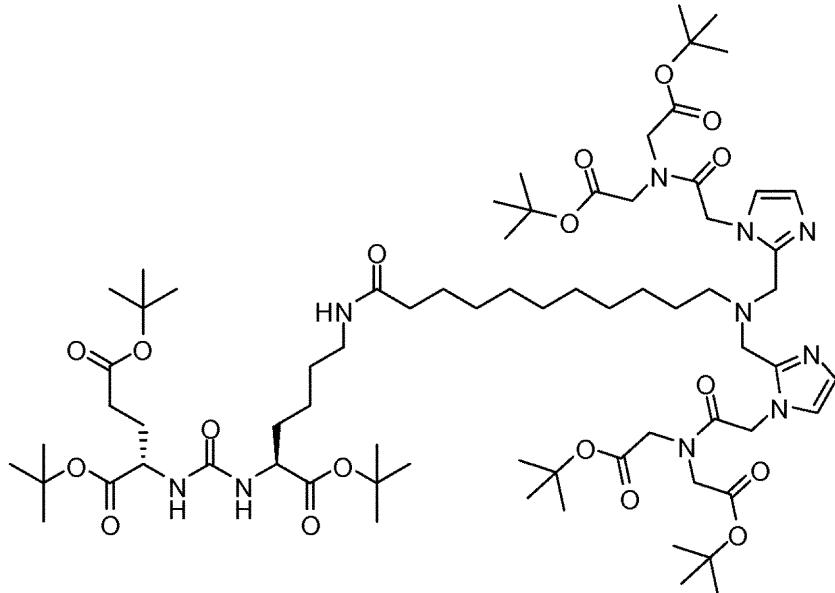
【 0 2 2 7 】

ステップ4. (195, 235) - トリ - t e r t - プチル1 - (1 - (2 - (ビス(

50

2 - t e r t - プトキシ - 2 - オキソエチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 - (2 - (ビス (2 - t e r t - プトキシ - 2 - オキソエチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 1 3 , 2 1 - ジオキソ - 2 , 1 4 , 2 0 , 2 2 - テトラアザペンタコサン - 1 9 , 2 3 , 2 5 - トリカルボキシラート

【化 7 6】



DCM (5.0 mL) 中に (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 (85 mg, 0.174 mmol)、11-(ビス((1-(2-(ビス(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ウンデカン酸 (118 mg, 0.127 mmol)、EDCI (38 mg, 0.20 mmol)、HOBT (26 mg, 0.20) 及び DIPPEA (0.30 mL) を含む溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を DCM 中に 1% ~ 10% の MeOH で biotage で溶出することによって精製し、無色の油として (19S, 23S)-トリ-tert-ブチル 1-(1-(2-(ビス(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-((1-(2-(ビス(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-13,21-ジオキソ-2,14,20,22-テトラアザペンタコサン-19,23,25-トリカルボキシラート (38 mg, 21%) を生じた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.95 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 6.83 (d, J = 0.80 Hz, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 5.28 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.23 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.94 (s, 4 H), 4.33-4.25 (m, 2 H), 4.12 (s, 4 H), 4.03 (s, 4 H), 3.63 (s, 4 H), 3.25-3.16 (m, 2 H), 2.53 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.33-2.24 (m, 2 H), 2.15 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.08-2.03 (m, 2 H), 2.02-1.20 (m, 85 H); MS (ESI), 701.6 (M/2+H)⁺.

【 0 2 2 8 】

ステップ5. [$\text{Re}(\text{CO})_3$] [(19S, 23S) - 1 - (1 - (2 - (ビス (カルボキシメチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 - (2 - (ビス (カルボキシメチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 13, 21 - ジオキソ - 2, 14, 20, 22 - テトラアザペンタコサン - 19, 23, 25 - トリカルボン酸] (223)。 MeOH (5mL) 中に (19S, 23S) - トリ - tert - ブチル 1 - (1 - (2 - (ビス (2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソエチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1H - イミダゾ

ール-2-イル)-2-((1-(2-(ビス(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-13, 21-ジオキソ-2, 14, 20, 22-テトラアザペンタコサン-19, 23, 25-トリカルボキシラート(28mg、0.02mmol)及び[NEt₄]₂[Re(CO)₃Br₃](30mg、0.039mmol)を含む溶液を圧力管にて90で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて残留物を生成し、これは次のステップで直接使用した。TFA(3.0mL)/DCM(3.0mL)中に以上の生成物を含む溶液を室温で3時間攪拌した。溶媒を蒸発させて精製されていない生成物が得られ、これをHPLCによって精製して、白い固体として標題の化合物(17.6mg、2ステップで69%)を生成した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 7.70(t, J=4.8Hz, 1H), 7.10(s, 2H), 7.03(s, 2H), 6.29(d, J=8.4Hz, 1H), 6.26(d, J=8.4Hz, 1H), 5.02(s, 4H), 4.37-3.97(m, 14H), 3.60-3.57(m, 2H), 3.01-2.94(m, 2H), 2.24-1.22(m, 28H); MS (ESI), 640.3(M/2+H)⁺.

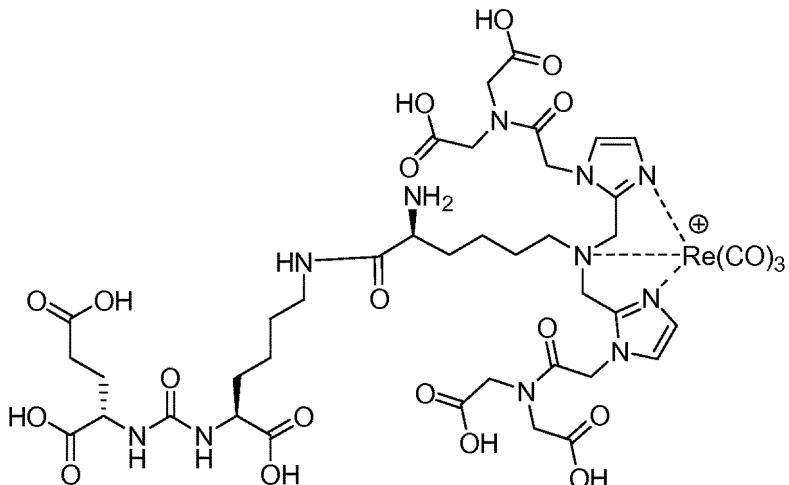
10

【0229】

化合物224: [Re(CO)₃][(7S,14S,18S)-7-アミノ-1-(1-(2-(ビス(カルボキシメチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-((1-(2-(ビス(カルボキシメチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-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]

20

【化77】



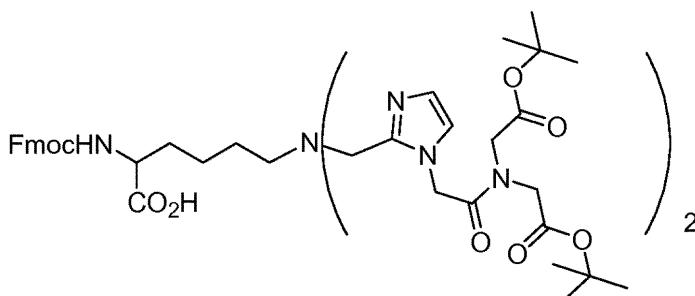
30

【0230】

ステップ1. 2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-6-(ビス((1-(2-(ビス(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸

40

【化78】



DCE(30mL)中にL-Fmoc-リジン-OH(0.202g、0.50mmol)

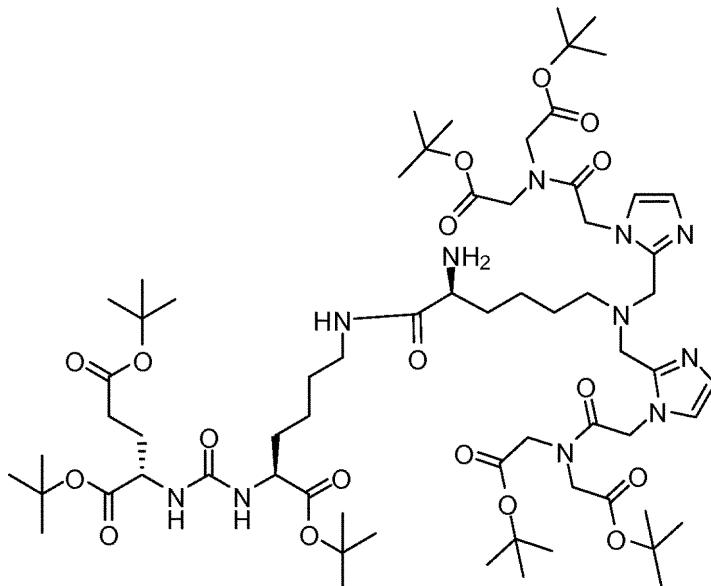
50

1)、*tert*-ブチル 2,2'--(2-(2-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)アセチルアザンジイル)ジアセテート(0.381g、1.00mmol)を含む溶液を80で30分間加熱した。反応混合物を0に冷却し、NaBH(OAc)₃(0.3165g、1.50mmol)で処理した。反応物を室温で12時間攪拌し、水で分解した。反応混合物をDCMで抽出した。有機層を減圧して乾燥・濃縮した。残留物を、DCM中に5~25%のメタノールという勾配法でBiotaage SP4によって精製し、白い固体として2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-6-(ビス((1-(2-(ビス(2-*tert*-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸(0.408g、74%収率)を生じた。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.74(d, J=7.6Hz, 2H), 7.67(t, J=6.0Hz, 2H), 7.38(t, J=7.4Hz, 2H), 7.29(d, J=7.6Hz, 2H), 6.92(s, 2H), 6.29(s, 2H), 6.19(brs, 1H), 5.09-5.04(m, 2H), 4.81-4.79(m, 1H), 4.39-4.30(m, 4H), 4.23(t, J=7.2Hz, 1H), 4.22-3.58(m, 10H), 3.48(s, 2H), 2.34-2.30(m, 2H), 1.67-1.26(m, 6H), 1.50(s, 18H), 1.42(s, 18H). ESMS m/z: 550.5 (M/2+H)⁺.

【0231】

ステップ2. (7S,14S,18S)-トリ-*tert*-ブチル7-アミノ-1-(1-(2-(ビス(2-*tert*-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-((1-(2-(ビス(2-*tert*-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-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-トリカルボキシラート

【化79】



DCM(5.0mL)中に(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(97mg、0.20mmol)、2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-6-(ビス((1-(2-(ビス(2-*tert*-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸(132mg、0.12mmol)、EDCI(38mg、0.20mmol)、HOBT(26mg、0.20)及びDIPEA(0.30mL)を含む溶液を室温で2日間攪拌した。反応混合物をDCM中の1%のMeOHでbiotaageで溶出することによって精製し、油として(5S,12S,16S)-トリ-*tert*-ブチル5-(4-(ビス((1-(2-(ビス(2-*tert*-ブトキシ-2-

10

20

30

40

50

オキソエチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)メチル)アミノ)ブチル) - 1 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - 3 , 6 , 14 - トリオキソ - 2 - オキサ - 4 , 7 , 13 , 15 - テトラアザオクタデカン - 12 , 16 , 18 - トリカルボン酸(不純)を生じた。

【0232】

D M F (1.0 mL)中に上記生成物、すなわち、(5 S , 12 S , 16 S) - トリ - t e r t - ブチル 5 - (4 - (ビス((1 - (2 - (ビス(2 - t e r t - ブトキシ - 2 - オキソエチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)メチル)アミノ)ブチル) - 1 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - 3 , 6 , 14 - トリオキソ - 2 - オキサ - 4 , 7 , 13 , 15 - テトラアザオクタデカン - 12 , 16 , 18 - トリカルボキシラートを含む溶液に、ピペリジン(0.50 mL)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧して蒸発させて、残留物を生じ、これをD C M中の5%のM e O Hから50%のM e O Hでb i o t a g eで溶出させることによって精製し、白い固体として(7 S , 14 S , 18 S) - トリ - t e r t - ブチル 7 - アミノ - 1 - (1 - (2 - (ビス(2 - t e r t - ブトキシ - 2 - オキソエチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 - (2 - (ビス(2 - t e r t - ブトキシ - 2 - オキソエチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 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 - トリカルボキシラート(40 mg、25%)を生じた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.96 (s, 2 H), 6.83 (d, 2 H), 6.37 (brs, 1 H), 6.33 (brs, 1 H), 5.05 (s, 4 H), 4.87 (brs, 2 H), 4.27-4.24 (m, 2 H), 4.18 (s, 4 H), 4.10 (s, 4 H), 3.88 (d, J = 15.2 Hz, 2 H), 3.62 (d, J = 15.2 Hz, 2 H), 3.14-3.12 (m, 1 H), 2.30-1.24 (m, 83 H); MS (ESI), 674.1 (M/2+H)⁺.

【0233】

ステップ3. [R e (C O)₃] [(7 S , 14 S , 18 S) - 7 - アミノ - 1 - (1 - (2 - (ビス(カルボキシメチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 - (2 - (ビス(カルボキシメチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 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](224)。M e O H(3 mL)中に(7 S , 14 S , 18 S) - トリ - t e r t - ブチル 7 - アミノ - 1 - (1 - (2 - (ビス(2 - t e r t - ブトキシ - 2 - オキソエチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 - (2 - (ビス(2 - t e r t - ブトキシ - 2 - オキソエチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 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 - トリカルボキシラート(19 mg、0.014 mmol)及び[N E t₄]₂[R e (C O)₃Br₃](19 mg、0.024 mmol)を含む溶液を圧力管にて90°で3時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、残留物を生成し、これは次のステップで直接使用した。T F A(3.0 mL)/D C M(3.0 mL)中に以上の生成物を含む溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて、精製されていない生成物が得られ、これをH P L Cによって精製し、白い固体として[R e (C O)₃] [(7 S , 14 S , 18 S) - 7 - アミノ - 1 - (1 - (2 - (ビス(カルボキシメチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 - (2 - (ビス(カルボキシメチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 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](14.1 mg、2ステップで82%)を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.43 (brs, 1 H), 8.09 (brs, 3 H), 7.10 (s, 2 H), 7.03 (s, 2 H), 6.51 (brs, 1 H), 6.31 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.28 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.00 (s, 4 H), 4.40-4.01 (m, 14 H), 3.70-3.64 (m, 3 H), 3.11-3.08 (m, 2 H), 2.26-1.29 (m, 16 H); MS (ESI), 612.8 (M+H)/2⁺.

【0234】

10

20

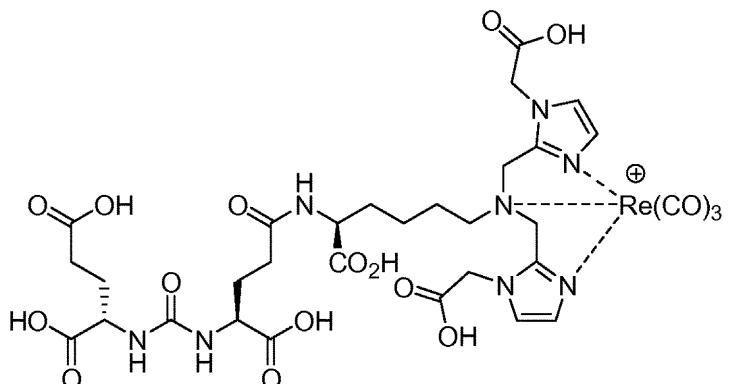
30

40

50

化合物 225 : $\text{Re}(\text{CO})_3$] [(7S, 14S, 18S) - 1 - (1 - (カルボキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 - (カルボキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 9, 14 - ジオキソ - 2, 8, 13, 15 - テトラアザオクタデカン - 7, 12, 16, 18 - テトラカルボン酸]

【化 8 0】



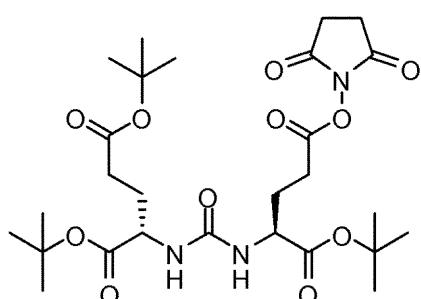
10

【0235】

ステップ1. (S)-ジ-tert-ブチル2-(3-((S)-1-tert-ブトキシ-5-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ)-1,5-ジオキソペンタン-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート

20

【化 8 1】



30

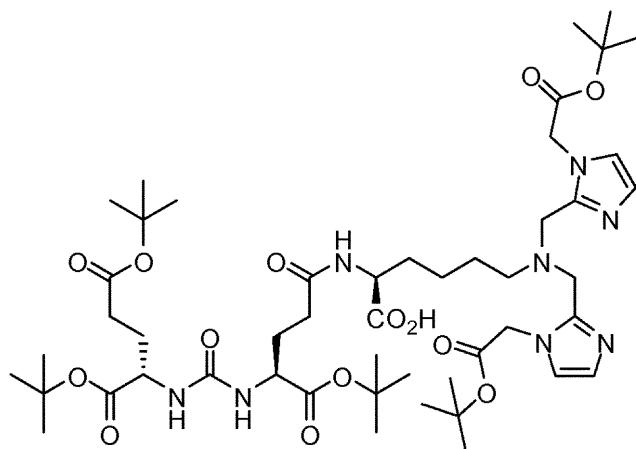
CH_3CH (5.0 mL) 中に (S)-5-tert-ブトキシ-4-(3-((S)-1,5-ジ-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル)ウレイド)-5-オキソペンタン酸 (S.A. Kularatne 他、Mol. Pharmaceuticals, 2009, 6, 790~800) (164 mg, 0.336 mmol)、N,N'-炭酸ジスクシンイミジル (128 mg, 0.50 mmol) 及びピリジン (0.10 mL) を含む溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧して除去し、残留物を生成し、これをヘキサン中の 10%~70% の EtOAc で biotage で溶出することによって精製し、白い固体として (S)-ジ-tert-ブチル2-(3-((S)-1-tert-ブトキシ-5-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ)-1,5-ジオキソペンタン-2-イル)ウレイド)ペンタンジオン酸 (190 mg, 97%) を生じた。

40

【0236】

ステップ2. (2S, 7S, 11S)-2-(4-(ビス((1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ブチル)-7, 11-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-16, 16-ジメチル-4, 9, 14-トリオキソ-15-オキサ-3, 8, 10-トリアザヘプタデカン-1-オイック酸

【化 8 2】



10

DMF (1.0 mL) 中に (S)-ジ-tert-ブチル 2-(3-((S)-1-tert-ブトキシ-5-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ)-1,5-ジオキソペンタン-2-イル)ウレイド) ペンタンジオン酸 (138 mg, 0.236 mmol)、(S)-2-アミノ-6-(ビス((1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸 (127 mg, 0.237 mmol) 及び DIPEA (0.50 mL) を含む溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧して除去し、残留物を生成し、これを DCM 中の 1% ~ 50% の MeOH で biotage で溶出することによって精製し、白い固体として (2S, 7S, 11S)-2-(4-(ビス((1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ブチル)-7,11-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-16,16-ジメチル-4,9,14-トリオキソ-15-オキサ-3,8,10-トリアザヘプタデカン-1-オイック酸 (203 mg, 86%) を生じた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.40 (brs, 1 H), 6.99 (s, 2 H), 6.79 (s, 2 H), 6.12 (brs, 1 H), 5.62 (brs, 1 H), 4.67-4.28 (m, 7 H), 3.68 (d, J = 14.0 Hz, 2 H), 3.62 (d, J = 14.0 Hz, 2 H), 2.62-2.53 (m, 2 H), 2.34-2.02 (m, 8 H), 1.83-1.42 (m, 51 H); MS (ESI), 503.5 (M/2+H)⁺.

20

30

【0237】

ステップ 3. [Re(CO)₃][(7S, 12S, 17S)-1-(1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-((1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9, 14-ジオキソ-2, 8, 13, 15-テトラアザオクタデカン-7, 12, 16, 18-テトラカルボン酸] (225)。MeOH (5 mL) 中に ((2S, 7S, 11S)-2-(4-(ビス((1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ブチル)-7, 11-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-16, 16-ジメチル-4, 9, 14-トリオキソ-5-オキサ-3, 8, 10-トリアザヘプタデカン-1-オイック酸 (45 mg, 0.0448 mmol) 及び [Ne_t]₂[Re(CO)₃Br₃] (45 mg, 0.058 mmol) を含む溶液を圧力管にて 90 °C で 4 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて残留物を生成し、これは次のステップで直接使用した。TFA (2.0 mL) / DCM (3.0 mL) 中に上記生成物を含む溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて精製されていない生成物が得られ、これを HPLC で精製して、白い固体として [Re(CO)₃][(7S, 12S, 16S)-1-(1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9, 14-ジオキソ-2, 8, 13, 15-テトラアザオクタデカン-7, 12, 16, 18-テトラカルボン酸] (30 mg、2ステップで 67%) を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.14 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 0.8 Hz, 2 H), 7.05 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 6.37-6.34 (m, 2 H), 4.85 (s, 4 H), 4.58

40

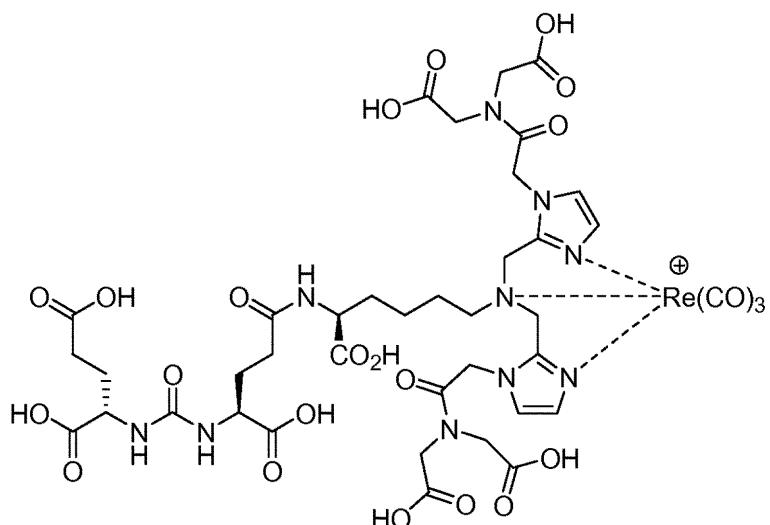
50

(dd, $J = 16.4, 2.8$ Hz, 2 H), 4.40 (dd, $J = 16.0, 2.8$ Hz, 2 H), 4.22-4.04 (m, 3 H), 3.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.25-1.32 (m, 16 H); MS (ESI), 995.3 M⁺.

【0238】

化合物226: [Re(CO)₃][((7S,12S,16S)-1-(1-(2-(ビス(カルボキシメチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-((1-(2-(ビス(カルボキシメチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9,14-ジオキソ-2,8,13,15-テトラアザオクタデカン-7,12,16,18-テトラカルボン酸]

【化83】



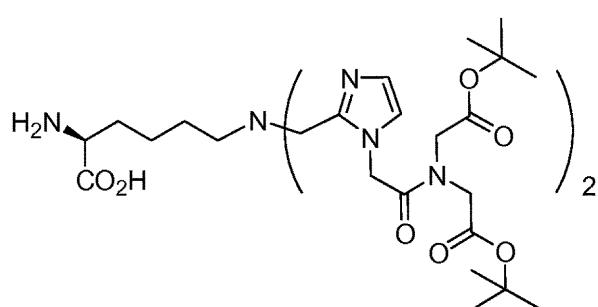
10

20

【0239】

ステップ1. (S)-2-アミノ-6-((ビス(((1-(2-(ビス(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸

【化84】



30

D M F (0.50 mL) 中に 2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-6-((ビス(((1-(2-(ビス(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸 (190 mg, 0.173 mmol) 及びピペリジン (0.50 mL) を含む溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧して蒸発させ、精製されていない生成物が得られた。精製されていない生成物を、DCM中に5~50%のメタノールという勾配法で Biotope S P 4 によって精製し、(S)-2-アミノ-6-((ビス(((1-(2-(ビス(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸 (0.120 g, 7.9%) を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 6.92 (s, 2 H), 6.76 (s, 2 H), 5.01 (s, 4 H), 4.32 (s, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 3.92 (s, 4 H), 3.44 (s, 4 H), 3.01-2.99 (m, 1 H), 2.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.60-1.57 (m, 2 H), 1.43 (s, 18 H), 1.35 (m,

40

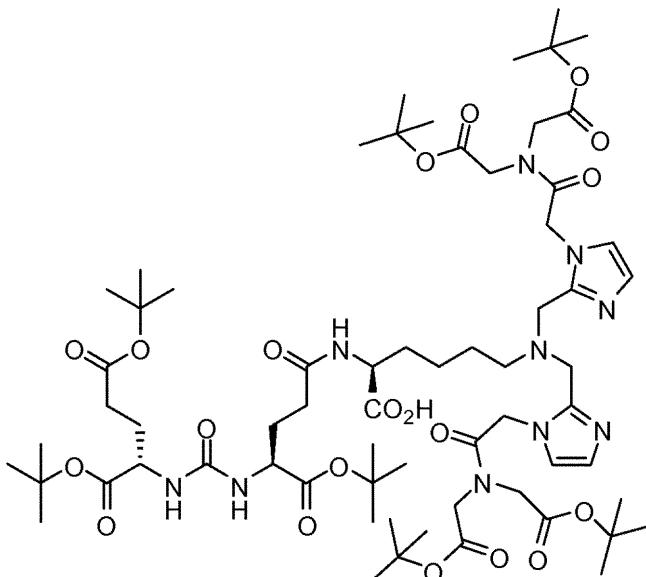
50

18 H). 1.30-1.12 (m, 4 H); MS (ESI), 439.4 (M/2+H)⁺.

【0240】

ステップ2. (2S, 7S, 11S)-2-(4-(ビス((1-(2-(ビス(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ブチル)-7,11-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-16,16-ジメチル-4,9,14-トリオキソ-15-オキサ-3,8,10-トリアザヘプタデカン-1-オイック酸

【化85】



D M F (2.0 mL) 中に (S)-ジ-tert-ブチル 2-(3-((S)-1-tert-ブトキシ-5-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ)-1,5-ジオキソペンタン-2-イル)ウレイド) ペンタンジオアート (82 mg, 0.14 mmol)、((S)-2-アミノ-6-(ビス((1-(2-(ビス(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸 (98 mg, 0.11 mmol) 及び D I P E A (0.5 0 mL) を含む溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧して除去し、残留物を生成し、これを D C M 中の 1% ~ 40% の M e O H で biotage で溶出することによって精製し、白い固体として (2S, 7S, 11S)-2-(4-(ビス((1-(2-(ビス(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ブチル)-7,11-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-16,16-ジメチル-4,9,14-トリオキソ-5-オキサ-3,8,10-トリアザヘプタデカン-1-オイック酸 (125 mg, 84%) を生じた。MS (ESI), 674.6 (M/2+H)⁺.

【0241】

ステップ3. [R e (C O)₃] [(7S, 12S, 16S)-1-(1-(2-(ビス(カルボキシメチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-((1-(2-(ビス(カルボキシメチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9,14-ジオキソ-2,8,13,15-テトラアザオクタデカン-7,12,16,18-テトラカルボン酸] (226)。M e O H (5 mL) 中に (2S, 7S, 11S)-2-(4-(ビス((1-(2-(ビス(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ブチル)-7,11-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-16,16-ジメチル-4,9,14-トリオキソ-15-オキサ-3,8,10-トリアザヘプタデカン-1-オイック酸 (54 mg, 0.040 mmol) 及び [N E t₄]₂ [R e (C O)₃ B r₃] (47 mg, 0.060 mmol) を含む溶

10

20

30

40

50

液を圧力管にて 90 度で 4 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて残留物を生成し、これは次のステップで直接使用した。TFA (2.0 mL) / DCM (3.0 mL) 中に以上の生成物を含む溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて精製されていない生成物が得られ、これを HPLC で精製して、白い固体として標題の化合物 (44.8 mg、2ステップで 91%) を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.17 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 7.03 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 6.37-6.33 (m, 2 H), 5.02 (s, 4 H), 4.40-3.98 (m, 15 H), 3.65 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.25-1.32 (m, 14 H); MS (ESI), 613.3 (M+H)²⁺.

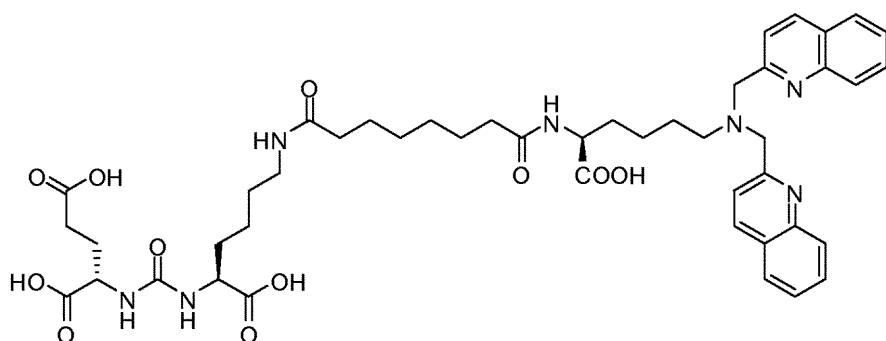
【0242】

適切な試薬の選択し上記方法で調製した追加の化合物には、以下の化合物 32～37 及び 50 が含まれる。

【0243】

化合物 32 : (7S, 22S, 26S)-9, 16, 24-トリオキソ-1-(キノリン-2-イル)-2-(キノリン-2-イルメチル)-2, 8, 17, 23, 25-ペンタアザオクタコサン-7, 22, 26, 28-テトラカルボン酸

【化86】



10

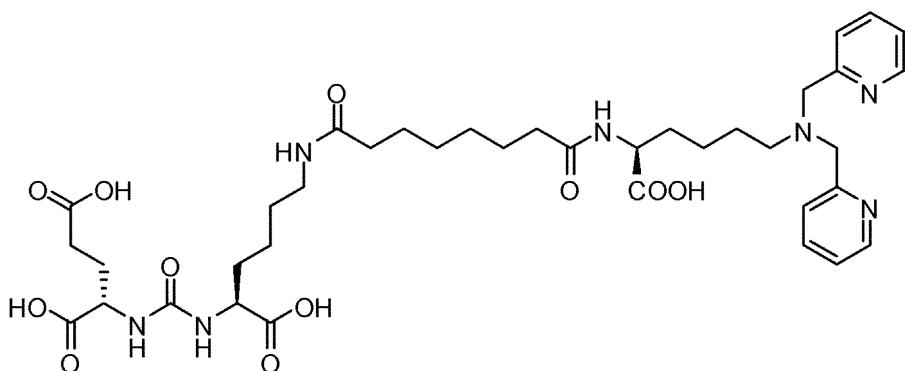
20

【0244】

化合物 33 : (7S, 22S, 26S)-9, 16, 24-トリオキソ-1-(ピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチル)-2, 8, 17, 23, 25-ペンタアザオクタコサン-7, 22, 26, 28-テトラカルボン酸

30

【化87】

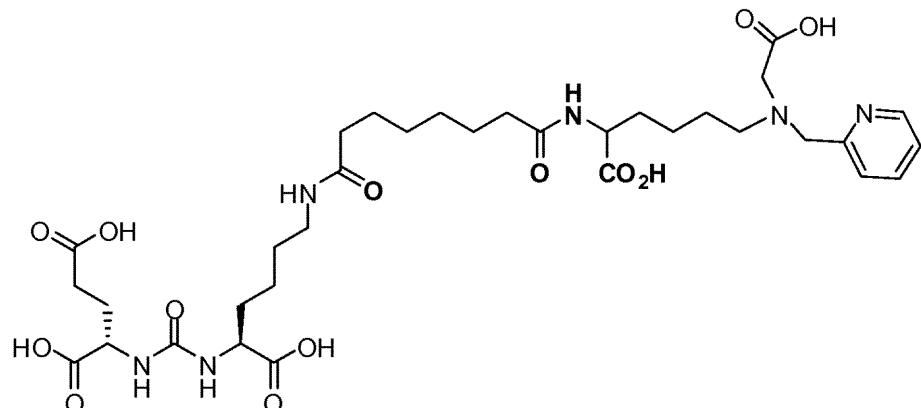


40

【0245】

化合物 34 : (22S, 26S)-9, 16, 24-トリオキソ-2-(ピリジン-2-イルメチル)-2, 8, 17, 23, 25-ペンタアザオクタコサン-1, 7, 22, 26, 28-ペンタカルボン酸

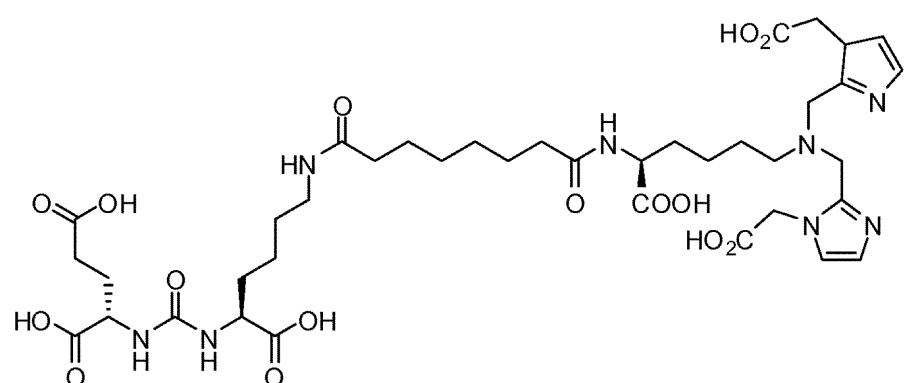
【化88】



【0246】

化合物35：(7S,22S,26S)-1-(1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-((3-(カルボキシメチル)-3H-ピロール-2-イル)メチル)-9,16,24-トリオキソ-2,8,17,23,25-ペンタアザオクタコサン-7,22,26,28-テトラカルボン酸

【化89】

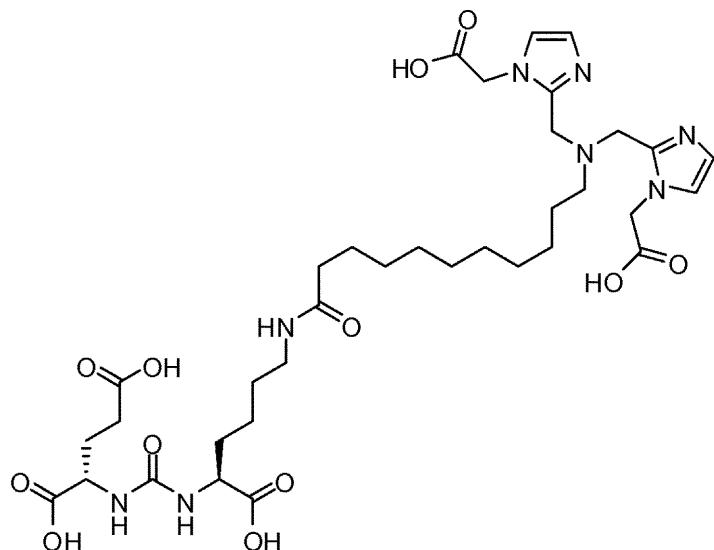


【0247】

化合物36：(19S,23S)-1-(1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-((1-(カルボキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-13,21-ジオキソ-2,14,20,22-テトラアザペンタコサン-19,23,25-トリカルボン酸

30

【化90】



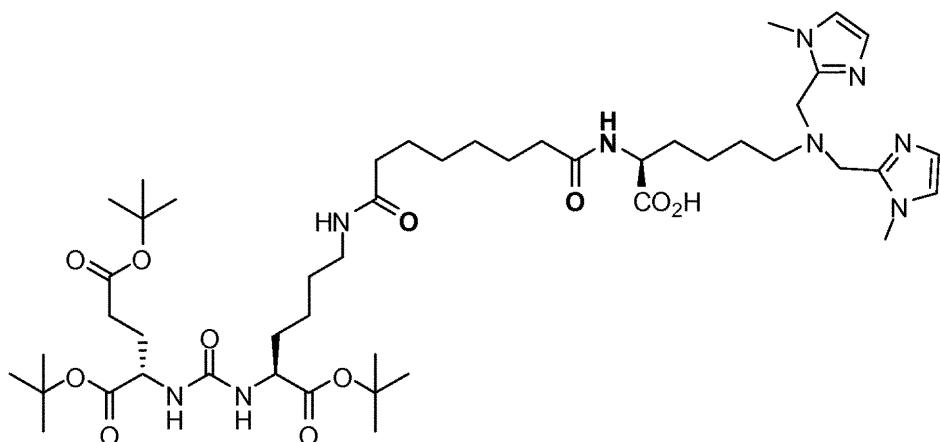
10

【0248】

化合物50：(7S,11S,26S)-26-(4-(ビス(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ブチル)-7,11-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-4,9,17,24-テトラオキソ-3-オキサ-8,10,16,25-テトラアザヘプタコサン-27-オイック酸

20

【化91】



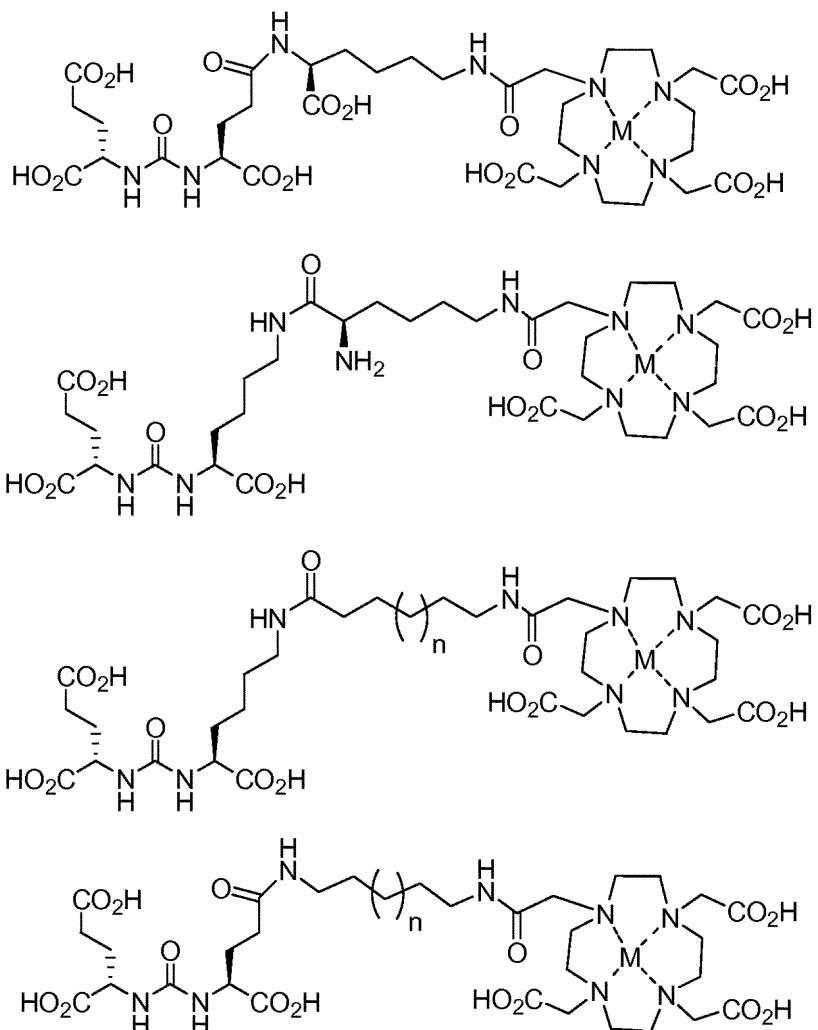
30

【0249】

他の化合物は、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ酢酸(DOTA)に基づいたキレーターを組み込んで調製することができる。このようなDOTA系のキレーターは、イットリウム、ルテチウム、ガリウム及びインジウムを含むが、これらに限定されない撮像金属をキレート化するために使用することができる。DOTA系のキレーターは、すでに概略したように、DOTAの酸基のうち1つを利用し、他のR基に結合して調製することができる。例示的なDOTA系の化合物は下式を含むが、それに限定されず、ここでMはY、Lu、Ga又はInであり、nは0~20である。

40

【化92】



【0250】

⁹⁹mTc及びRe錯体の基本調製。⁹⁹mTc-SAACの放射性標識。SAAC構造の放射性標識を達成し、同様の方法を使用して遊離-L-アミノ酸、又は適切にN保護したアミノ酸誘導体として錯体を形成し、SAAC構造の調製の容易さ及びその設計の融通性を示した。⁹⁹mTc(I)(CO)₃⁺の放射性標識は、2ステップで達成し、市販のIsolink(商標)キット(Covidien)を使用して、[⁹⁹mTc(CO)₃(H₂O)₃]⁺中間体を形成し、これが1:1のアセトニトリルとリン酸緩衝液の等量混合液中で適切なSAAC配位子(10⁻⁶M-10⁻⁴M)と反応した。密封したバイアルを100℃で30分間加熱した。冷却した後、HPLCにより反応物の純度を分析した。HPLC精製の後、放射化学的純度(RCP)は、「担体なし」生成物となり、これはHPLCにより求められ、一貫して95%以上になることが示された。初期結果は、10⁻⁶Mしかない濃度で放射性標識を示したが、RCYは80%未満であった。75℃で95%超のRCYを達成するには、反応濃度を10⁻⁴Mまで増加させる必要があった。多くの場合、試験及び取り扱いの目的で非放射性類似体を調製するために、対応するRe錯体が調製され、Tc錯体として試験される。したがって、Reを特に示すことができるが、Tc錯体も含むことが理解される。

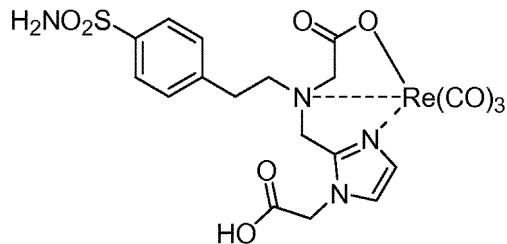
【0251】

化合物16-Re。実施例16からの化合物のRe(CO)₃錯体。MeOH(3.0mL)中にtert-ブチル2',2'-(2,2'-(4-スルファモイルフェネチルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(1H-イミダゾール-2,1-ジイル))ジアセテート(65mg, 0.11mmol)及び[NEt₄]₂[ReBr₃(CO)₃](9

2.4 mg、0.12 mmol)を含む溶液を圧力管にて95で4時間攪拌した。反応混合物を、MeOH/H₂OでAmberchromで溶出することによって精製し、白い固体として[Re(CO)₃][tert-ブチル2,2'--(2,2'-(4-スルファモイルフェネチル-アザンジイル)ビス(メチレン)ビス(1H-イミダゾール-2,1-ジイル)ジアセテート](51 mg、54%)を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.31 (s, 2 H), 7.26 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 4.95 (s, 4 H), 4.74 (d, J = 16.4 Hz, 2 H), 3.90-3.86 (m, 2 H), 3.16-3.14 (m, 2 H), 1.45 (s, 18 H); MS (ESI), 859.3 M⁺. TFA (1.0 mL) 及びDCM (1.0 mL) 中に[Re(CO)₃][tert-ブチル2,2'--(2,2'-(4-スルファモイルフェネチル-アザンジイル)ビス(メチレン)ビス(1H-イミダゾール-2,1-ジイル)ジアセテート](20 mg)を含む溶液を、次に室温で4時間攪拌した。次に、溶媒を減圧して除去し、[Re(CO)₃][2,2'-(2,2'-(4-スルファモイルフェネチルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(1H-イミダゾール-2,1-ジイル)二酢酸](21.5 mg)を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.30 (s, 2 H), 7.23 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 7.08 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 4.91 (s, 4 H), 4.72 (s, 4 H), 3.89-3.85 (m, 2 H), 3.18-3.14 (m, 2 H); MS (ESI), 747.2 M⁺.

【0252】

化合物17-Re. 実施例17からの化合物のRe(CO)₃錯体
【化93】



【0253】

ステップ1. DCE (20 mL) 中に4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミド(0.70 g、3.5 mmol)、AcOH(0.20 mL) 及びtert-ブチル2-(2-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)アセテート(0.735 g、3.5 mmol)を含む溶液を窒素下で80で30分間加熱した。反応混合物を0まで冷却し、NaBH(OAc)₃(2.25 g、10.5 mmol) 及び精製されていないtert-グリオキサン酸ブチル(1.80 g)¹で順番に処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水で分解した。反応混合物をDCMで抽出した。有機層を減圧して乾燥・濃縮した。残留物をシリカゲルでフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert-ブチル2-(((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)(4-スルファモイルフェネチル)アミノ)アセテート(0.63 g、35%)を生じた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.25 (s, 2 H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.04 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.24 (s, 2 H), 2.69-2.66 (m, 4 H), 1.41 (s, 9 H), 1.40 (s, 9 H); MS (ESI), 509 (M+H)⁺.

【0254】

ステップ2. DCM (2.0 mL) 及びTFA (2.0 mL) 中にtert-ブチル2-(((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)(4-スルファモイルフェネチル)アミノ)アセテート(40 mg、0.079 mmol)を含む溶液を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧して除去し、2-((2-(((カルボキシメチル)(4-スルファモイルフェネチル)アミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸を生成

10

20

30

40

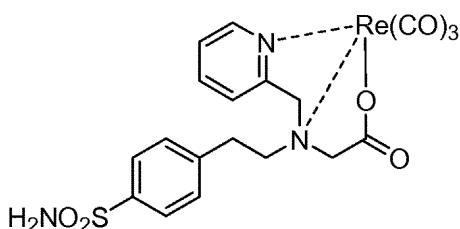
50

した。MeOH (2.0 mL) 及び H₂O (2.0 mL) 中に 2-(2-((カルボキシメチル)(4-スルファモイルフェネチル)アミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸及び [N_Et₄]₂[ReBr₃(CO)₃] (70 mg, 0.09 mmol) を含む溶液を、2NのNaOHを使用してpH = 9に調節した。混合物を圧力管にて95℃で一晩攪拌した。反応混合物をHPLCによって精製し、白い固体として [Re(CO)₃][2-(2-((カルボキシメチル)(4-スルファモイルフェネチル)アミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸] (20 mg, 38%) を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.26 (s, 2 H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 4.73 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.00 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 3.60-3.51 (m, 3 H), 3.10-3.05 (m, 2 H); MS (ESI), 667.2 (M+H)⁺. 10

【0255】

化合物 23-Re. 実施例 23 の Re(CO)₃ 錯体

【化94】



20

【0256】

ステップ1. DCE (50 mL) 中に 4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミド (1.60 g, 8.0 mmol)、AcOH (0.30 mL) 及び 2-ピリジンカルボキシアルデヒド (0.76 mL, 8.0 mmol) を含む溶液を、窒素下で 75℃で 30 分加熱した。反応混合物を 0℃まで冷却し、NaBH(OAc)₃ (6.36 g, 30 mmol) 及び精製されていない tert - グリオキサン酸ブチル (2.08 g)¹ で順番に処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水で分解した。反応混合物を DCM で抽出した。有機層を減圧して乾燥・濃縮した。残留物をシリカゲルでフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert - ブチル 2-((ピリジン-2-イルメチル)(4-スルファモイルフェネチル)アミノ)アセテート (1.04 g, 32%) 及び tert - ブチル 2,2' - (4-スルファモイルフェネチルアザンジイル)ジアセテート (0.624 g, 18%) を生じた。tert - ブチル 2-((ピリジン-2-イルメチル)(4-スルファモイルフェネチル)アミノ)アセテート: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 0.42 H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 0.58 H), 7.83 (t, J = 6.4 Hz, 0.42 H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1.58 H), 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 0.58 H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 0.58 H), 7.34-7.24 (m, 4 H), 5.49 (s, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 2.91 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.47 (s, 9 H); MS (ESI), 406 (M+H)⁺; tert - ブチル 2,2' - (4-スルファモイルフェネチルアザンジイル)ジアセテート: ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl₃) 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.45 (s, 4 H), 2.97 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.87 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.49 (s, 18 H); MS (ESI), 429 (M+H)⁺. 30

【0257】

ステップ2. DCM (3.0 mL) 及び TFA (3.0 mL) 中に tert - ブチル 2-((ピリジン-2-イルメチル)(4-スルファモイルフェネチル)アミノ)アセテート (150 mg, 0.37 mmol) を含む溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧して除去し、2-((ピリジン-2-イルメチル)(4-スルファモイルフェネチル)アミノ)酢酸 (129 mg, 100%) を生成した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.73 (d, J = 5.6 Hz, 0.46 H), 8.58 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.57 (t, J = 8.0 Hz, 0.46 H), 8.1 50

6 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 0.54 H), 7.96 (t, J = 6.8 Hz, 0.54 H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 3.36 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.05 (t, J = 7.6 Hz, 2 H); MS (ESI), 355 (M+H)⁺.

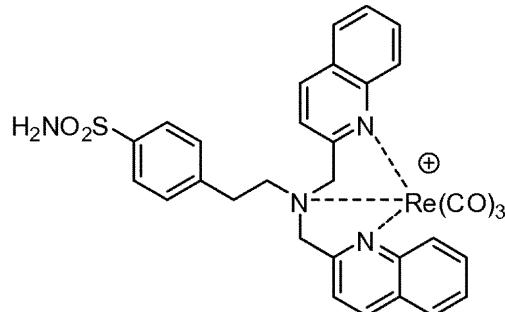
【0258】

ステップ3. MeOH (6.0 mL) 中に 2 - ((ピリジン-2-イルメチル)(4-スルファモイルフェネチル)アミノ)酢酸 (61 mg, 0.173 mmol)、[NEt₄]₂[ReBr₃(CO)₃] (192 mg, 0.25 mmol) 及び K₂CO₃ (30 mg) を含む溶液を圧力管にて100 で5時間攪拌した。反応混合物を MeOH/H₂O で Amberchrom (CG-161) で溶出することによって精製し、白い固体として [Re(CO)₃][2 - ((ピリジン-2-イルメチル)(4-スルファモイルフェネチル)アミノ)酢酸] (18.9 mg, 18%) を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.77 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.17 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.29 (s, 2 H), 4.92 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.77 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.10 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 3.74-3.68 (m, 1 H), 3.64-3.58 (m, 1 H), 3.53 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 3.14-3.08 (m, 2 H); MS (ESI), 620 (M+H)⁺.

【0259】

化合物24-Re. 実施例24の化合物の Re(CO)₃ 錯体

【化95】



10

20

30

【0260】

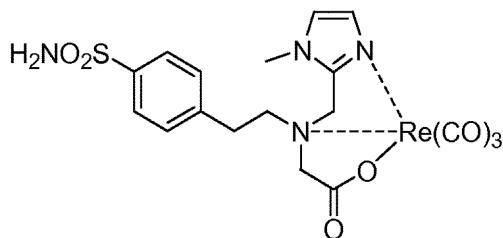
MeOH (6.0 mL) 中に化合物24 (230 mg, 0.477 mmol) 及び [NEt₄]₂[ReBr₃(CO)₃] (367 mg, 0.477 mmol) を含む溶液を圧力管にて100 で3時間攪拌した。反応混合物を MeOH/H₂O で Amberchrom で溶出することによって精製し、黄色い固体として [Re(CO)₃][4-(2-(ビス(イソキノリン-1-イルメチル)アミノ)エチル)ベンゼンスルホニアミド] (173 mg, 48%) を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.69 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.95 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.75 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.34 (s, 2 H), 5.46 (d, J = 18.0 Hz, 2 H), 5.25 (d, J = 18.0 Hz, 2 H), 4.07-4.03 (m, 2 H), 3.32-2.99 (m, 2 H); MS (ESI), 753.2 M⁺.

40

【0261】

化合物25-Re. 実施例25の Re(CO)₃ 錯体

【化96】



【0262】

10

DCE (40 mL) 中に 4 - (2 - アミノエチル) ベンゼンスルホンアミド (1.40 g、7.0 mmol)、AcOH (0.30 mL) 及び 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド (0.77 g、7.0 mmol) を含む溶液を窒素下で 80 で 30 分間加熱した。反応混合物を 0 まで冷却し、NaBH(OAc)₃ (4.45 g、21 mmol) 及び精製されていない tert - グリオキサン酸ブチル (1.80 g)¹ で順番に処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水で分解した。反応混合物を DCM で抽出した。有機層を減圧して乾燥・濃縮した。残留物をシリカゲルでフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert - ブチル 2 - ((1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) (4 - スルファモイルフェネチル) アミノ) アセテート (0.63 g、22%) にした。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.26 (s, 2 H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.99 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.28 (s, 2 H), 2.79 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.69 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.40 (s, 9 H); MS (ESI), 409 (M+H)⁺.

20

【0263】

20

ステップ 2. DCM (3.0 mL) 及び TFA (3.0 mL) 中に tert - ブチル 2 - ((1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) (4 - スルファモイルフェネチル) アミノ) アセテート (110 mg、0.27 mmol) を含む溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧して除去し、2 - ((1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) (4 - スルファモイルフェネチル) アミノ) 酢酸を生成した。MeOH (6.0 mL) 中に 2 - ((1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) (4 - スルファモイルフェネチル) アミノ) 酢酸、[NEt₄]₂ [ReBr₃(CO)₃] (270 mg、0.35 mmol) 及び K₂CO₃ (78 mg) を含む溶液を圧力管にて 90 で 4 時間攪拌した。反応混合物を MeOH / H₂O で Amberchrom (CG - 161) で溶出することによって精製し、白い固体として [Re(CO)₃] [2 - ((1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) (4 - スルファモイルフェネチル) アミノ) 酢酸] (105 mg、63%) を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 7.25 (s, 2 H), 7.15 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 4.76 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 4.58 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.03 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 3.67 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 3.65 - 3.49 (m, 2 H), 3.17-3.09 (m, 2 H); MS (ESI), 623 (M+H)⁺.

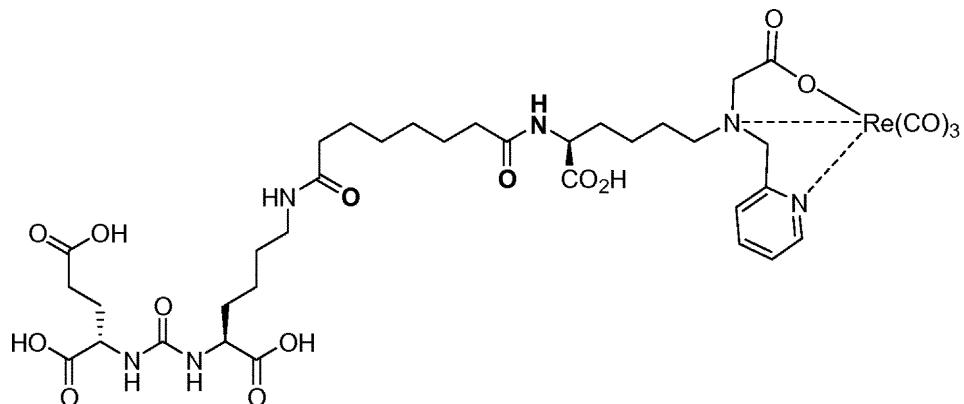
30

【0264】

40

化合物 34 - Re. 実施例 34 の化合物の Re(CO)₃ 錯体

【化 9 7】



10

【 0 2 6 5 】

D M F (5 . 0 m L) 中に P A M A - K (0 . 6 0 0 g 、 1 . 0 4 7 m m o l) 及びピペリジン (1 . 0 m L) を含む溶液を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧して蒸発させ、残留物を生成し、これを M e O H / H ₂ O で A m b e r c h r o m (C G - 1 6 1 C) で溶出することによって精製し、 (S) - 2 - アミノ - 6 - ((2 - t e r t - プトキシ - 2 - オキソエチル) (ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ヘキサン酸 (0 . 2 5 6 g 、 7 0 %) を生成した。 M S (E S I) , 3 5 2 (M + H) ⁺ .

20

【 0 2 6 6 】

D M F (5 . 0 m L) 中に (S) - ジ - t e r t - プチル 2 - (3 - ((S) - 1 - t e r t - プトキシ - 6 - (8 - (2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イルオキシ) - 8 - オキソオクタンアミド) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) ウレイド) ペンタンジオアート (0 . 5 2 8 g 、 0 . 7 1 2 m m o l) 、 (S) - 2 - アミノ - 6 - ((2 - t e r t - プトキシ - 2 - オキソエチル) (ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ヘキサン酸 (0 . 2 5 g 、 0 . 7 1 2 m m o l) 及び D I P E A (1 . 0 m L) を含む溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて、残留物を生成し、これを D C M / M e O H で B i o t a g e で溶出することによって精製し、 (7 S , 1 1 S , 2 6 S) - 2 6 - (4 - ((2 - t e r t - プトキシ - 2 - オキソエチル) (ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) プチル) - 7 , 1 1 - ビス (t e r t - プトキシカルボニル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 , 9 , 1 7 , 2 4 - テトラオキソ - 3 - オキサ - 8 , 1 0 , 1 6 , 2 5 - テトラアザヘプタコサン - 2 7 - オイック酸 (0 . 2 2 6 g 、 3 2 %) を生成した。MS (E S I) , 489.5 (M / 2 + H) ⁺ .

30

[0 2 6 7]

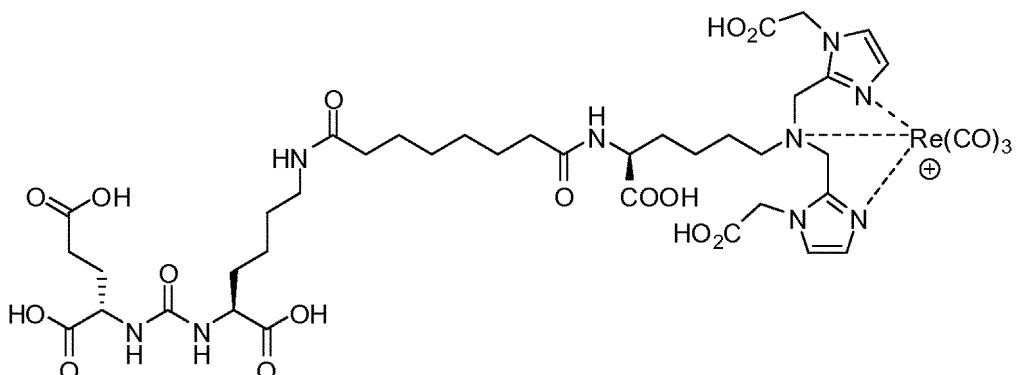
40

= 16.0 Hz, 1 H), 4.24-3.98 (m, 3 H), 3.80 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 3.38 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 2.97-2.95 (m, 2 H), 2.22 (q, J = 7.7 Hz, 2 H), 2.11 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.00 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.78-1.60 (m, 8 H), 1.52-1.19 (m, 16 H); MS (ESI), 512.3 (M/2+H)⁺.

【0268】

化合物35-Re. 実施例35の化合物のRe(CO)₃錯体

【化98】



10

20

30

40

50

【0269】

D M F (2.0 mL) 中に化合物2の化合物 (300 mg, 0.396 mmol) 及びピペリジン (0.40 mL) を含む溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧して蒸発させ、精製されていない生成物が得られた。精製されていない生成物を H₂O / AcCN で Amber chrom (CG-161C) で溶出することによって精製し、(S)-2-アミノ-6-(ビス((1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸 (0.211 g, 100%) を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.0 (s, 2 H), 6.65 (s, 2 H), 4.70 (s, 4 H), 4.2 (m, 4 H), 3.2 (d, 2 H), 2.4 (m, 2 H), 1.8 (s, 2 H), 1.39 (s, 18 H), 1.15 (m, 2 H); MS (ESI), 535.4 (M+H)⁺.

【0270】

D M F (20 mL) 中に (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 (0.488 g, 1.0 mmol) を含む溶液を1滴ずつ、D M F (80 mL) 中にスペリン酸ビス(N-ヒドロキシスクシンイミドエステル) (1.47 g, 4.0 mmol) を含む溶液にシリングポンプを介して添加した。2時間後、溶媒を減圧して蒸発させ、残留物を生成し、これを AcCN / DCM で溶出したシリカゲルでフラッショクロマトグラフィによって精製し、(S)-ジ-tert-ブチル2-(3-((S)-1-tert-ブトキシ-6-(8-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ)-8-オキソオクタンアミド)-1-オキソヘキサン-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート (0.54 g, 73%) を生成した。MS (ESI), 741.6 (M+H)⁺.

【0271】

D M F (4.0 mL) 中に (S)-ジ-tert-ブチル2-(3-((S)-1-tert-ブトキシ-6-(8-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ)-8-オキソオクタンアミド)-1-オキソヘキサン-2-イル)ウレイド)ペンタンジオアート (0.291 g, 0.45 mmol)、(S)-2-アミノ-6-(ビス((1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ヘキサン酸 (0.22 g, 0.412 mmol) 及び D I P E A (1.0 mL) を含む溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて残留物を生成し、これを DCM / MeOH で Biologe で溶出することによって精製し、(7S, 11S, 26S)-2-6-(4-(ビス((1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ブチル)-7, 11-ビス(tert-ブトキシ

カルボニル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 , 9 , 17 , 24 - テトラオキソ - 3 - オキサ - 8 , 10 , 16 , 25 - テトラアザヘプタコサン - 27 - オイック酸 (0.1089 g、21%) を生成した。MS (ESI), 581 (M/2+H)⁺.

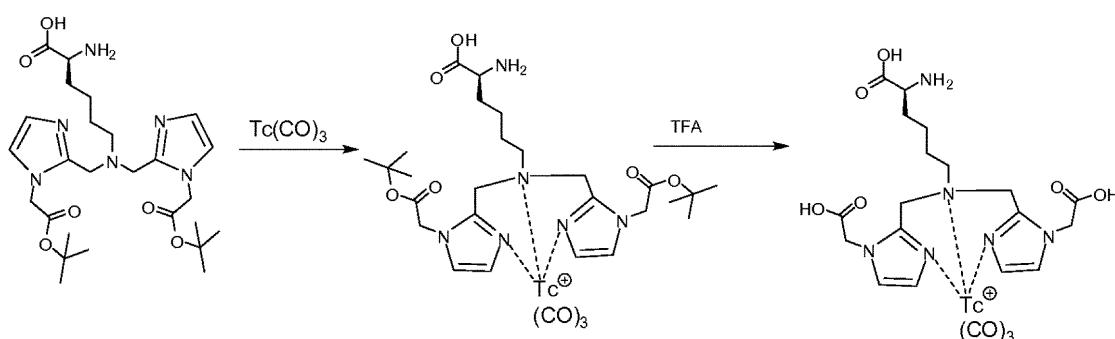
【0272】

MeOH (4 mL) 中に (7S, 11S, 26S) - 26 - (4 - (ビス ((1 - (2 - tert - プトキシ - 2 - オキソエチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) アミノ) プチル) - 7 , 11 - ビス (tert - プトキシカルボニル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 , 9 , 17 , 24 - テトラオキソ - 3 - オキサ - 8 , 10 , 16 , 25 - テトラアザヘプタコサン - 27 - オイック酸 (30 mg、0.029 mmol) 及び [NEt₄]₂ [Re(CO)₃Br₃] (30 mg、0.039 mmol) を含む溶液を圧力管にて 10 95 で 4 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて残留物を生成し、これは次のステップで直接使用した。TFA / DCM 中に以上の生成物を含む溶液を室温で 5 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて精製されていない生成物が得られ、これを HPLC によって精製し、白い固体として [Re(CO)₃] [(22S, 26S) - 1 - (1 - (カルボキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 - (カルボキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 9 , 16 , 24 - トリオキソ - 2 , 8 , 17 , 23 , 25 - ペンタアザオクタコサン - 7 , 22 , 26 , 28 - テトラカルボン酸] (2.2 mg) を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 7.04 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 6.30 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.27 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.84 (s, 4 H), 4.56 (d, J = 16.8 Hz, 2 H), 4.38 (d, J = 16.4 Hz, 2 H), 4.30-4.18 (m, 1 H), 4.01-3.98 (m, 2 H), 3.60-3.58 (m, 2 H), 2.97-2.92 (m, 2 H), 2.24-2.11 (m, 2 H), 2.07 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.99 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.80-1.19 (m, 22 H); MS (ESI), 575.9 (M/2+H)⁺.

【0273】

化合物 49 - Tc : 放射性標識付き化合物 49。化合物 49 は、Tc(CO)₃ を、t - プチル保護二酸として錯化されたビス - イミダゾール化合物で錯化し、これをその後、TFA で保護解除し、以下で述べるような所望の錯体を生じることによって、Tc - 99m で放射性標識を付けた。

【化99】



【0274】

化合物 50 - Re . 実施例 50 の化合物の Re(CO)₃ 錯体

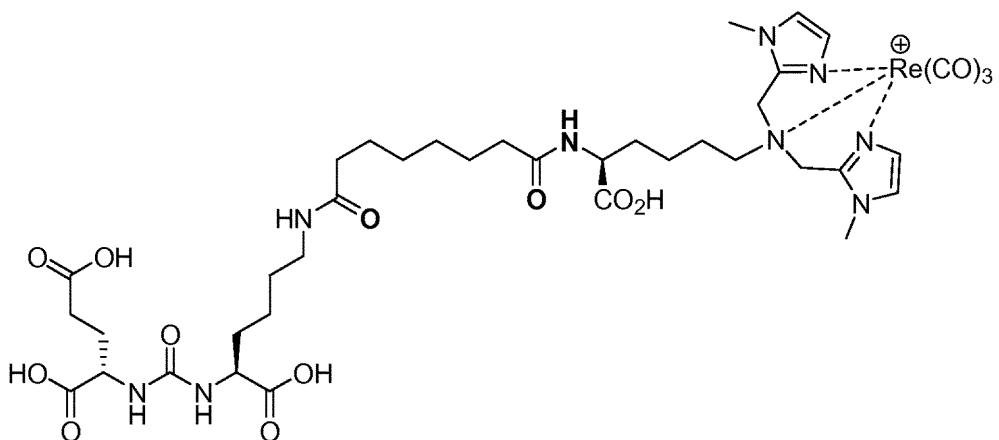
10

20

30

40

【化100】



10

【0275】

DMF (5.0 mL) 中に (S)-ジ-tert-ブチル 2-(3-((S)-1-tert-ブトキシ-6-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ)-8-オキソオクタンアミド)-1-オキソヘキサン-2-イル)ウレイド) ペンタンジオアート (0.356 g, 0.48 mmol)、化合物 13 の化合物 (0.16 g, 0.48 mmol) 及び DIPEA (1.0 mL) を含む溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて残留物を生成し、これを DCM / MeOH で Biotage で溶出することによって精製し、(7S, 11S, 26S)-26-(4-(ビス((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ブチル)-7, 11-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2, 2-ジメチル-4, 9, 17, 24-テトラオキソ-3-オキサ-8, 10, 16, 25-テトラアザヘプタコサン-27-オイック酸 (81 mg, 18%) を生成した。MS (ESI), 481 (M/2+H)⁺.

20

【0276】

MeOH (4 mL) 中に (7S, 11S, 26S)-26-(4-(ビス((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)ブチル)-7, 11-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2, 2-ジメチル-4, 9, 17, 24-テトラオキソ-3-オキサ-8, 10, 16, 25-テトラアザヘプタコサン-27-オイック酸 (72 mg, 0.075 mmol) 及び [Ne t₄]₂[Re(CO)₃Br₃] (72 mg, 0.094 mmol) を含む溶液を圧力管にて 95 °C で 4 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて残留物を生成し、これは次のステップで直接使用した。TFA / DCM 中に上記生成物を含む溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて精製されていない生成物が得られ、これを HPLC によって精製し、白い固体として [Re(CO)₃] [(7S, 22S, 26S)-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9, 16, 24-トリオキソ-2, 8, 17, 23, 25-ペンタアザオクタコサン-7, 22, 26, 28-テトラカルボン酸] (4.0 mg) を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.72 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 7.05 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 6.31 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.28 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.69 (d, J = 16.8 Hz, 2 H), 4.54 (d, J = 16.8 Hz, 2 H), 4.28-4.23 (m, 1 H), 4.11-4.03 (m, 2 H), 3.78 (s, 6 H), 2.97-2.92 (m, 2 H), 2.26-2.20 (m, 2 H), 2.11 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.99 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.90-1.20 (m, 24 H); MS (ESI), 531.8 (M/2+H)⁺.

30

【0277】

レニウム標識、テクネチウム標識又は他の金属標識が付いた他の化合物を、上記例示的な方法で調製することができる。調製されている化合物は、表 2 に列挙されているような化合物を含む。ランタニドの収縮により、レニウム及びテクネチウムは同様のサイズ及び反応性を有するが、レニウムは放射性ではない安定した同位元素を幾つか有し、したがつ

40

50

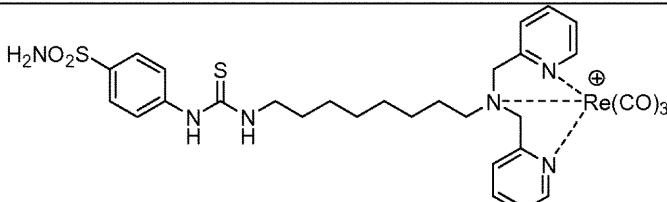
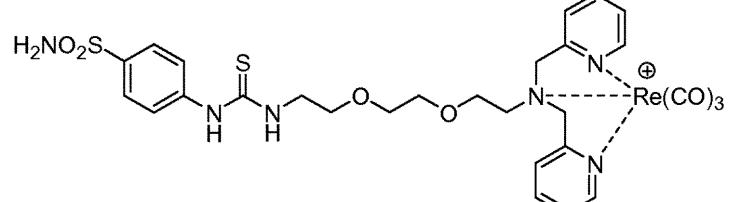
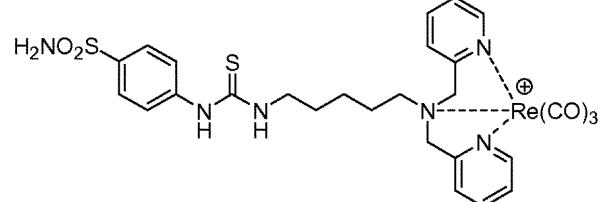
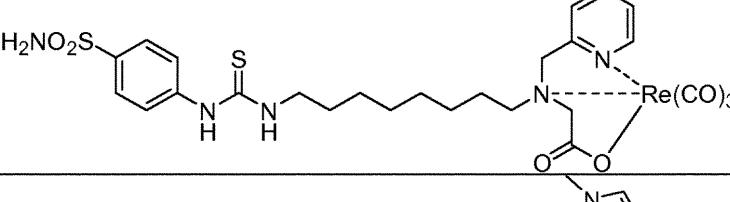
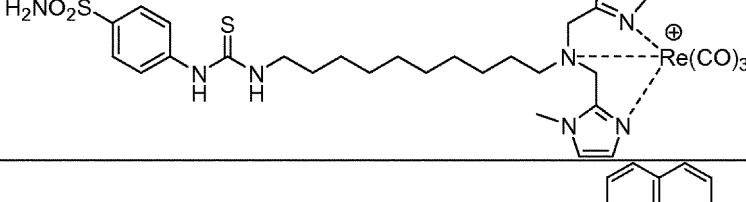
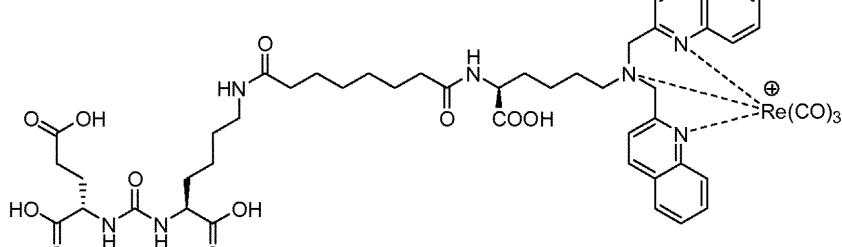
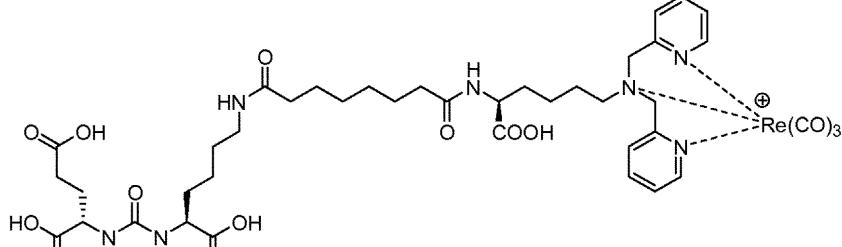
てレニウム化合物は、対応する放射性テクネチウム化合物の挙動の良好な合成及び試験モデルになる。したがって、表2の化合物はそれぞれ、Tc類似体として調製することもできるが、材料の取扱者の安全性を考慮する観点で、実際には調製されないことがある。

【表2-1】

表2. 例示的なRe及びTcキレート化化合物

例示的 化合物	化合物構造	
16-Re		10
17-Re		
18-Tc		20
21-Re		
22-Re		30
23-Re		
24-Re		40
26-Re		

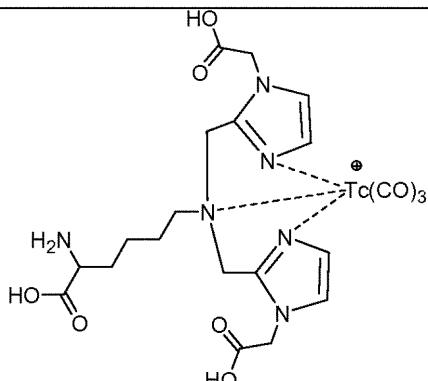
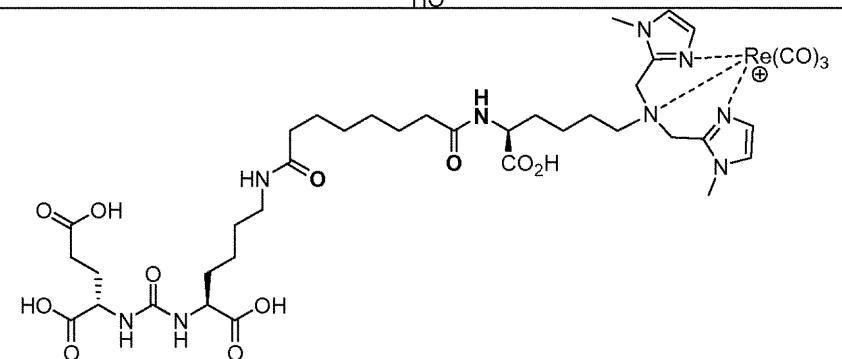
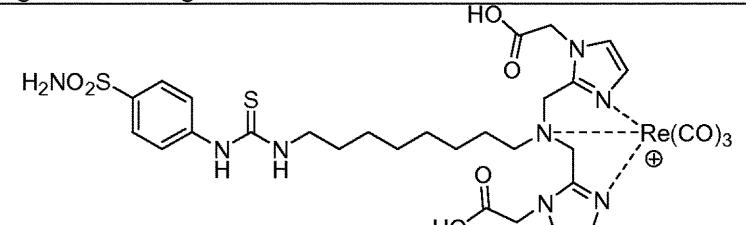
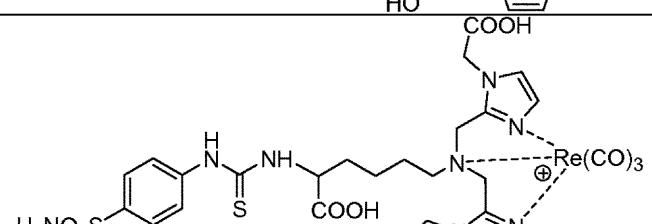
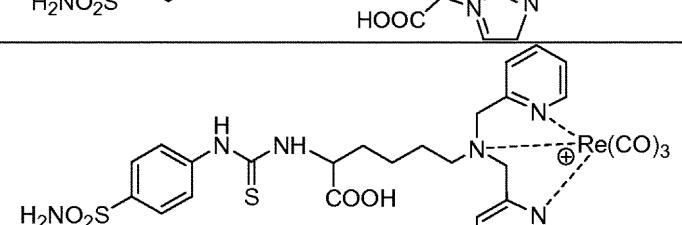
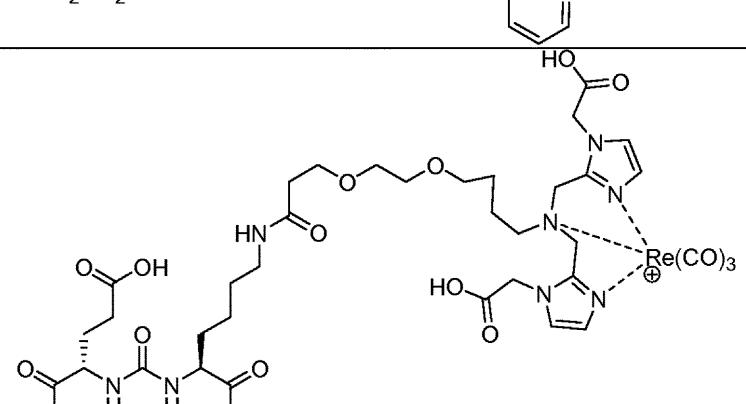
【表 2 - 2】

27-Re		
28-Re		10
29-Re		
30-Re		20
31-Re		
32-Re		30
33-Re		40

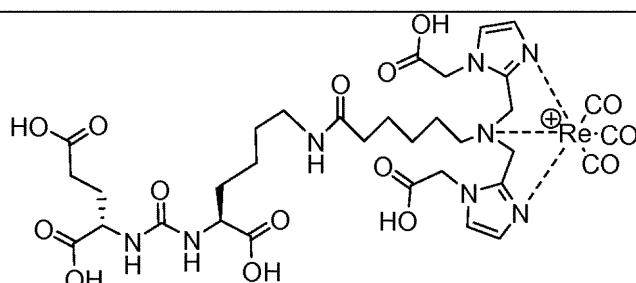
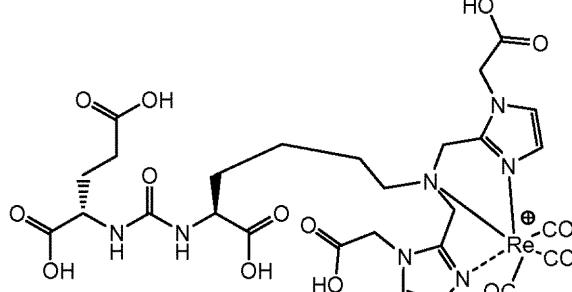
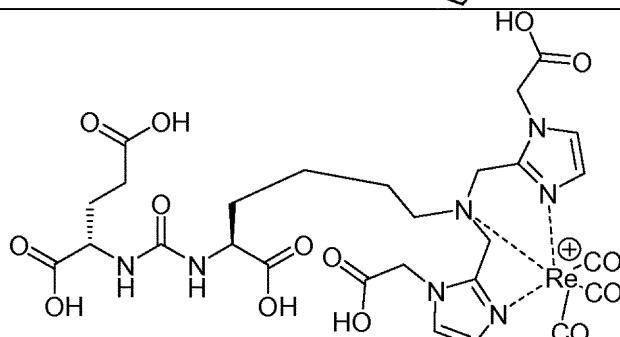
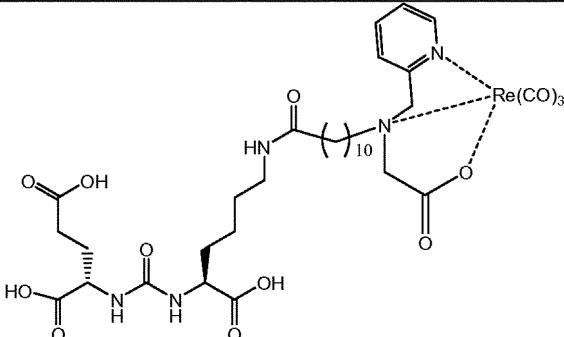
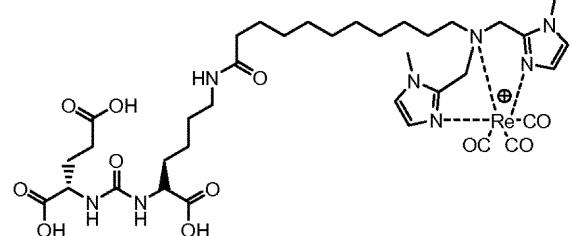
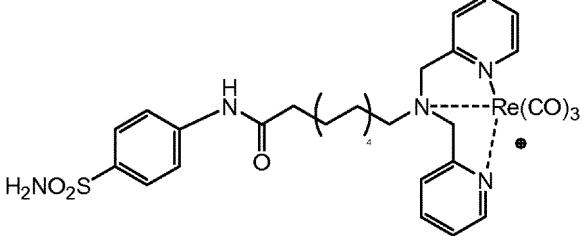
【表 2 - 3】

36-Re		
37-Re		10
38-Re		
39-Re		20
40-Re		30
44-Re		
45-Re		40
48-Re		

【表 2 - 4】

49-Tc		10
50-Re		20
69-Re		
70-Re		30
71-Re		
73-Re		40

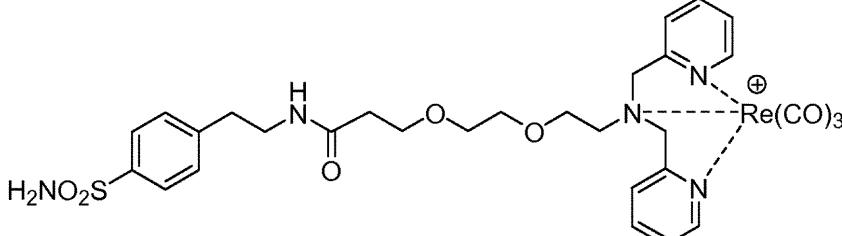
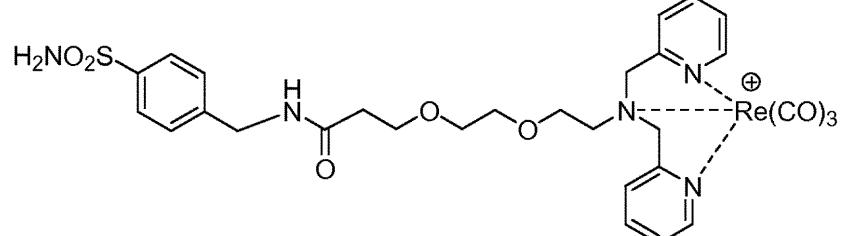
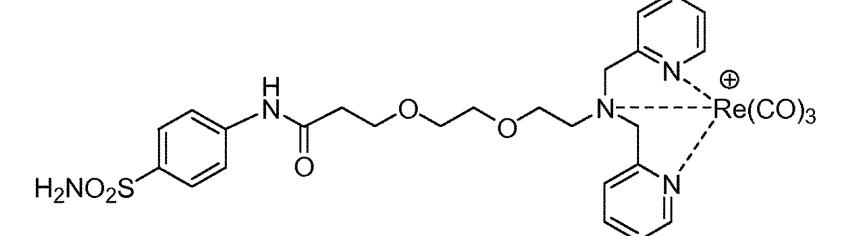
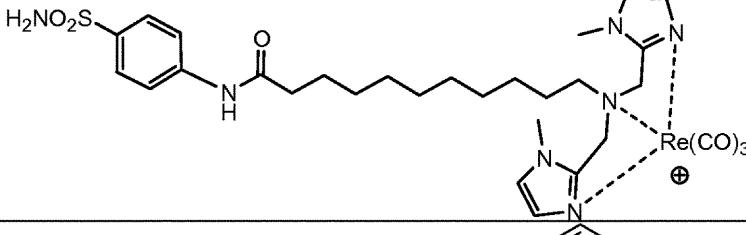
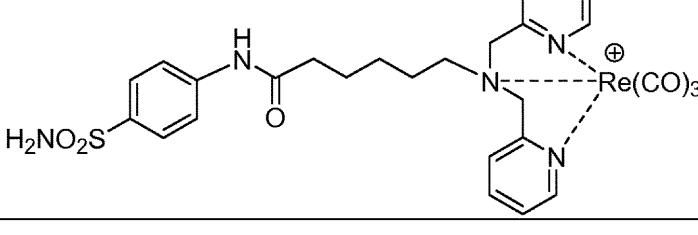
【表 2 - 5】

74-Re		10
75-Re		
76-Re		20
77-Re		30
78-Re		40
200-Re		

【表 2 - 6】

201-Re		10
202-Re		
203-Re		20
204-Re		
205-Re		30
206-Re		
207-Re		40

【表2-7】

209-Re		
210-Re		10
211-Re		20
212-Re		
213-Re		30

【0278】

実施例1: $10gP$ 値の決定。 ^{99m}Tc (I) 錯体の $10gP$ 値を以下のように求めた。 ^{99m}Tc - SAAC 錯体を調製し、RP - HPLC で精製した。所望のピークを収集し、サンプルを窒素流で蒸発させた。残留物を $25\mu\text{L}$ の食塩水に溶解させ、等量の n - オクタノール (3mL) 及び 25mM で $\text{pH} = 7.4$ のリン酸緩衝液 (3mL) に入れた。サンプルをボルテックスで 20 分間混合して、 8000rpm で 5 分間遠心分離し、 $100\mu\text{L}$ のアリコートを 3 個を、ガンマカウンタ (Wallac 1282) で分析するために水層及び有機層の両方から得た。その後、 1mL のリン酸緩衝液 - Tc - 錯体の溶液を得て、有機成分がすべて完全に抽出されるようにするために、新しい n - オクタノールでプロセスを、すなわち、抽出を合計 6 回繰り返した。式: $P = (n\text{-オクタノール中の放射能濃度}) / (水層中の放射能濃度)$ を使用して、分配係数を計算した。報告された $10gP$ 値は、様々な測定値の平均値から計算したものである。

【0279】

【表3】

表3. ^{99m}Tc -SAAC 錯体の分配係数 (LogP) と HPLC 保持時間の比較

99mTc錯体	HPLC Rt [分]	Log P
DpK	14.0	-1.89
DtK	12.5	-2.40
PAMA-K	14.0	-1.80
ジフェノール-K	17.2	n.d.
化合物 79-Tc	18.4	-0.42
化合物 4-Tc	18.9	-1.10
化合物 6-Tc	17.8	-1.72
化合物 42-Tc	14.4	n.d.
化合物 13-Tc	16.9	-2.0
化合物 2-Tc	16.7	-2.33
化合物 18-Tc	14.4	-1.84
化合物 7-Tc	11.8	-2.20
DTPA	11.1	n.d.
ヒスチジン	10.2	n.d.

n.d. = 測定せず

[0 2 8 0]

実施例2：ラットの組織分布の研究。尾の静脈を介して0.1mlの一定量をボーラス注入（約10 μ Ci/匹）として投与された正常なオスのSprague Dawleyラット（180～200グラム）で、選択された 99m Tc-SAAC錯体の分布及び薬物動態を評価した。動物（n=5/時点）は、注射後5、30、60及び120分に二酸化炭素で窒息させ、安楽死させた。組織（血液、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胃、腸（内容物を含む）、精巣、骨格筋、骨及び脳）を切開、切除、湿式計量、及び自動カウンタ（LKB Model 1282、Wallac Oy、フィンランド）でカウントした。組織1グラム当たりのパーセント注入量（%ID/g）として表される組織の時間・放射能レベルを測定した。

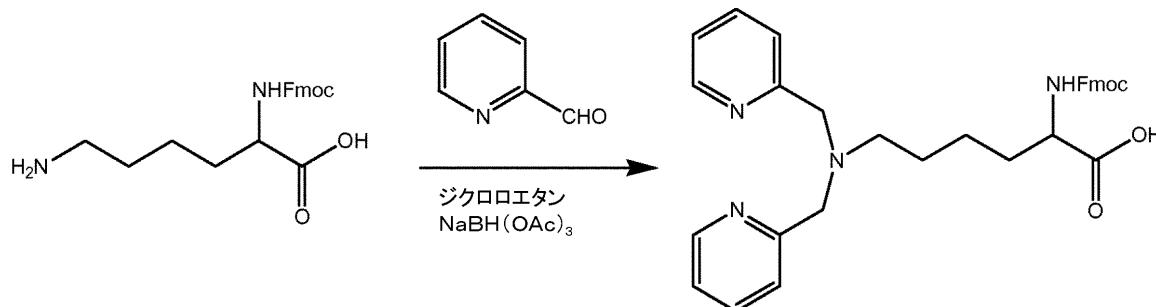
〔 0 2 8 1 〕

実施例 3：化合物 5-1 の調製及び Tc - 99m の標識付けの研究

【 0 2 8 2 】

ステップ1. [- { N , N - ジ (ピリジル - 2 - メチル) } - (f m o c) リジン] (F m o c - D p K) 。

【化 1 0 1 】



f m o c - リジン、2 - ピリジンカルボキシアルデヒド及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを1, 2 - ジクロロエタン中で混合した。懸濁液をアルゴン雰囲気中で周囲温度にて1時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムと水に分割した。残留物を、メタノール - クロロホルムを使用してシリカゲルのパッドに通して精製し、85%の収率で生成物を得た。Fmocの保護解除には、4 - ジメチルアミノピリジンをDMF / メタノール

中で 25 にて 12 時間攪拌することを使用した。¹H 及び ¹³C の NMR で構造確認を実行した。¹H NMR (CDCl₃): 10.85 (bs, 1H, CO₂H), 8.50 (d, J = 5.10 Hz, 2H, PyH), 7.70 (d, J = 7.24 Hz, 2H, FIH), 7.55 (m, 4H, PyH, FIH), 7.46 (d, J = 7.24, 2H, F IH), 7.32 (t, J = 7.72, 2H, Py), 7.22 (t, J = 7.52, 2H, Py), 7.09 (t, J = 6.20, 2H, FIH), 6.0 (d, J = 9.31, 1H, NH), 4.29 (m, 3H, OCH₂, NCHCO₂), 4.17 (t, J = 6.20, 1H, CH), 3.86 (s, 4H, PyCH₂), 2.57 (t, 2H, NCH₂), 1.90-1.20 (m, 6H, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃): 175.96 (C, CO₂H), 157.74 (2C, Py), 156.15 (C, CONH), 148.29 (2CH, Py), 144.12 (2C, FI), 141.27 (2C, FI), 137.38 (2CH, Py), 127.68 (2CH, Py), 127.08 (2CH, Py), 125.26 (2CH, FI), 123.92 (2CH, FI), 122.64 (2CH, FI), 119.96 (2CH, FI), 66.81 (1C, OCH₂), 59.03 (2C, PyCH₂), 54.48 (C, NCHCO₂), 53.87 (C, NCH₂), 47.24 (C, FI), 32.54 (C, CH₂), 26.04 (C, CH₂), 22.86 (C, CH₂). 10

【0283】

ステップ2. [Re(CO)₃{³-{N,N-ジ(ピリジル-2-メチル)}(fmoc)リジン}] [Br]。化合物51。メタノール(20mL)中に[Ne_t₄]₂[Re(CO)₃Br₃] (1.12g, 1.45mmol)を含む攪拌溶液に、2mLのメタノール中の[-{N,N-ジ(ピリジル-2-メチル)}- (fmoc)リジン] (0.8g, 1.45mmol)を添加し、その後、溶液を5時間還流して濃縮した。残留物をクロロホルムに溶解させ、水で洗浄して、乾燥し(Na₂SO₄)、乾燥状態まで蒸発させて無色の生成物(1.04g, 80%)を生成した。¹H NMR (MeOH-d₄): 8.88 (d, J = 5.29, 2H), 8.02-7.37 (m, 14H), 5.05 (d, J = 17.64 Hz, 2H, PyCH₂), 4.82 (d, J = 17.64 Hz, 2H, PyCH₂), 4.44-4.35 (m, 4H), 3.88 (m, 2H), 2.20-1.50 (m, 6H, CH₂). ¹³C NMR (MeOH-d₄): 197.47, 196.44 (fac-Re-CO₃), 175.42 (C, CO₂H), 161.82 (2C, Py), 158.30 (C, CONH), 152.87 (2CH, Py), 145.13 (2C, FIH), 142.29 (2C, FIH), 141.48 (2CH, Py), 129.07 (2CH, Py), 128.46 (2CH, Py), 126.94 (2CH, FIH), 126.58 (2CH, FIH), 124.83 (2CH, FIH), 121.23 (2CH, FIH), 71.66 (NCH₂), 68.72 (2C, PyCH₂), 67.70 (C, OCH₂), 55.27 (NCHCO₂), 32.15 (C, CH₂), 25.71 (2C, CH₂), 24.39 (C, CH₂). 20

【0284】

3. Tc-99mの標識付け。[⁹⁹mTc(CO)₃(H₂O)₃]⁺を、0.5mLのメタノール中の[-{N,N-ジ(ピリジル-2-メチル)}- (fmoc)リジン] (DpK) (1mg/mL)とともに100℃で30分間加熱した。C18 HPLCで分析した純度は99%超のRCYを示した。負荷実験で、HPLCで精製した生成物は、37のpH7.2のPBS中で18時間かけ、100mMのシステインでもヒスチジンでも減成を示さなかった。わずか2μg/mLというレベルで、50%超のRCYという標識付け収率が達成可能であった。 30

【表4】

表4. Tc99m-DpK錯体の標識付け結果

配位子量 (μg)	標識付けFmoc-DpK %	標識付けDpK %	40
500	100	100	
100	100	47	
10	93.9	32	
1	52	16	
0.1	7	5	

【0285】

実施例4: Tc(V)-オキソ及びTc(I)(CO)₃L₃の核に基づく標識付け方法を使用したTc-99mでのDPMAs類似体の標識付け。(a) Tc(V)-オキソの核: Tc-99m標識付きDPMAs誘導体の調製は、10mCiのTcO₄⁻をDPMAs 50

誘導体の 0.9% 食塩水 (200 mg / 3 mL) に添加することによって達成された。混合物を 80 度で 30 分間加熱した。生物学的配位子に応じて、溶液を必要に応じて使用するか、酢酸エチル (3.1 mL 部分) で混合物を抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、N₂ で乾燥させた。次に、残留物をエタノール (400 μL) に再溶解させ、反応生成物を溶出するためにメタノールを使用し、Vydac C18 (5 mm、25 cm) のカラムによって HPLC で純度をチェックした。

【0286】

(b) $Tc(I)(CO)_3^+$ の核 : $Tc(I)$ のカルボニルの化学的性質により、安定した ^{99m}Tc - DPMA 錯体を形成する代替経路を可能にすることができる。この標識付け方法を調査するために、まず Na_2CO_3 (0.004 g、0.038 mmol) 10 、 $NaBH_4$ (0.005 g、0.13 mmol) 、及び 2 mg の DPMA 誘導体をバイアルに入れた。次に、バイアルを密封し、CO を 10 分間流した。バイアルに 1 mL の食塩水中の $Na^{99m}CO_4^-$ を添加した。最後に、溶液を 100 度まで 30 分間加熱した。冷却後、次に、反応生成物を溶出するためにメタノールを使用し、Vydac C18 (5 mm、25 cm) のカラムによって HPLC で反応物の純度をチェックした。

【0287】

あるいは、「2ポット」合成を実行することができ、ここで $[^{99m}Tc(OH_2)_3(CO)_3]^+$ の形成後に DPMA 誘導体を添加した。冷却後に 0.3 mL の 1 M の PBS 溶液を添加し (pH 7.4) 、その結果、 $[^{99m}Tc(OH_2)_3(CO)_3]^+$ が 20 安定して形成された。次に、この $Tc(I)$ トリカルボニル核種を DPMA 誘導体とともに 75 度で 30 分間加熱し、 ^{99m}Tc - DPMA 錯体を形成した。次に、反応生成物を溶出するためにメタノールを使用し、Vydac C18 (5 mm、25 cm) のカラムによって HPLC で反応生成物の純度をチェックした。反応の融通性によって、様々な生物学的感受性 DPMA 誘導体化配位子の反応を、理想化された条件で維持することができる。

【0288】

実施例 5 : SAAC 配位子の調製。SAAC 配位子の調製に使用した化学的性質は、以上で述べたように還元的アルキル化反応の使用に基づいていた。化合物は、カラムクロマトグラフィによって精製し、純粋な基本型 SAAC 構造、(ジピリジル)リジン (DpK) 、(ジチアゾール)リジン (DTK) 、(ピリジルアミン) - 酢酸リジン (PAMAK) 、及びジフェノールリジン (ジフェノール K) を生じることができる。SAAC のペプチド配列への取り込み、又は小分子への結合は、SAAC のカルボン酸又はアミン官能基への標準的なアミド結合カップリングによって達成される。

【0289】

実施例 6 : SAAC (^{99m}Tc - SAAC 錯体) の放射性標識。SAAC 配位子の放射性標識は、同様の方法を使用して遊離アミノ酸上で、又は適切に N 保護したアミノ酸誘導体として実行することができ、SAAC 配位子の調製の容易さ及びその設計の融通性を示す。 $^{99m}Tc(I)(CO)_3^+$ の放射性標識は、2ステップで達成し、市販の $Isolink$ (商標) キット (Mallinckrodt) を使用して、 $[^{99m}Tc(CO)_3(H_2O)_3]^+$ 中間体を形成し、これが 0.5 mL のアセトニトリル中の適切な SAAC (1×10^{-4} M) と反応した。密封したバイアルを 75 度で 30 分間加熱した。冷却した後、Vydac C18 (4.6 mm、25 cm) のカラムを使用し、HPLC を介して反応生成物の純度を分析した。C18 高圧液体クロマトグラフィ (HPLC) により放射化学的純度 (RCP) を測定し、85% であることが示された。初期結果は、特定の場合では 10^{-6} M しかない濃度で放射性標識を示したが、放射化学収率 (RCY) は高くて 55% 未満であった。

【0290】

実施例 7 : 錯体の安定性 : ^{99m}Tc 負荷実験。システイン及びヒスチジンの負荷に対して、HPLC で錯体の安定性を経時分析した。生成物 (担体なし) は、37 度 pH 7.2 のリン酸緩衝液 (PBS) 中で 18 時間、100 mM のシステイン又は 100 mM

10

20

30

40

50

のヒスチジンでインキュベートしても HPLC 分析で減少は示されなかった。 ^{99m}Tc - S A A C 錯体は、D P K、D T K 及び P A M A K キレーターについて、過度のヒスチジン及びシステイン負荷に対して 18 時間以上 37^{99m}Tc - ジフェノール K は安定性がはるかに低かった。

【0291】

実施例 8 : ペプチドの合成及び特徴付け。ペプチドは、カップリング剤として p - ベンゾトリニアゾール - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (H B T U) を使用し、Advanced ChemTech 348 Peptide Synthesizer で調製する。F m o c 保護キレート、又は臭化物塩としてその有機金属錯体を D M F に溶解させ、約 4 倍過剰な配位子を使用して成長中のペプチド鎖に結合する。完全な転化を与えるための結合ステップの継続時間は、反応混合物から採取した樹脂のサンプルを、ニンヒドリン含有溶液に曝すことによって求められる。両方のケースでアミンからアミドへの転化を完了する時間は、天然アミノ酸誘導体に使用する条件と同一である。その結果、標準的なペプチドカップリングプロトコルを変更する必要はない。ペプチドは、エタンジチオール (E D T 、 2 %) 、水 (2 %) 及びトリイソプロピルシラン (T I S 、 2 %) を含有する T F A 溶液を使用して樹脂から分割される。メチオニンが存在するので、チオエーテルがスルホキシドに酸化するのを回避するために、酸素を除外し、新たに蒸留した E D T を使用することが必要である。低温エーテルでの粉碎によって、ペプチド T F A 塩の析出が生じる。その結果の固体を遠心分離で収集し、低温エーテルで洗浄する。蒸留水に溶解し、凍結乾燥した後、化合物を固体として回収する。

10

20

30

【0292】

実施例 9 : 正常なラットの組織分布の研究。正常なラットの組織分布の研究を、オスの Sprague Dawley ラットのグループ (n = 4 / グループ、それぞれ 180 ~ 200 グラム) で注入後 5 、 30 、 60 、及び 120 分に $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\{^3-\text{(DPK)}\}]$ 、 $[\text{Tc}(\text{CO})_3\{^3-\text{(DTK)}\}]$ 及び $[\text{Tc}(\text{CO})_3\{^3-\text{(PAMAK)}\}]$ で実行した。化合物を食塩水に入れて (10 μCi / 100 μl) 尾の静脈を介して注入した。選択された組織からのクリアランスを表 5 に示す。3 つの S A A C 配位子、すなわち、 $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\{^3-\text{(DPK)}\}]$ 、 $[\text{Tc}(\text{CO})_3\{^3-\text{(DTK)}\}]$ 及び $[\text{Tc}(\text{CO})_3\{^3-\text{(PAMAK)}\}]$ はそれぞれ、腎臓及び肝臓で有意に異なる薬物動態学的プロファイル及びクリアランスパターンを呈した。 $[\text{Tc}(\text{CO})_3\{^3-\text{(DTK)}\}]$ は、 $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\{^3-\text{(DPK)}\}]$ 又は $[\text{Tc}(\text{CO})_3\{^3-\text{(PAMAK)}\}]$ のいずれよりも血液からゆっくり消失した。3 つの S A A C 配位子はすべて、胃腸 (G I) 管における蓄積及び保持が非常に高かった。これらのデータは、一般に、親油性置換を有する S A A C 配位子は高い肝胆汁排出を呈することを示す。親水性 S A A C 配位子の設計は、錯体の親油性を緩和し、肝臓及び G I のクリアランスに対して腎臓のクリアランスを潜在的に優先することによって薬物動態学を変更することができる。このような結果は、望ましい薬物動態学的特性を有する、臨床的に関連のある分子撮像放射性医薬品の開発を容易にすることができる。

【表5】

表5. 平均%ID/g±(SEM)で表した、^{99m}Tc-SAAC錯体の選択組織への分布結果

	5分	30分	60分	120分	
[^{99m} Tc(CO) ₃ (DPK)]					
血液	7.01 ± 1.38	1.12 ± 0.31	0.39 ± 0.16	0.18 ± 0.01	
肝臓	16.28 ± 5.12	26.03 ± 1.50	22.71 ± 1.14	14.44 ± 2.75	10
腎臓	8.88 ± 3.20	9.72 ± 0.68	9.47 ± 1.23	7.08 ± 1.58	
胃腸	4.65 ± 1.78	15.01 ± 1.82	24.46 ± 6.20	38.90 ± 5.94	
[^{99m} Tc(CO) ₃ (DTK)]					
血液	44.78 ± 11.26	31.50 ± 1.37	19.28 ± 1.21	10.55 ± 1.06	
肝臓	14.11 ± 3.94	17.49 ± 1.10	20.30 ± 2.46	22.98 ± 3.60	
腎臓	5.81 ± 1.35	8.19 ± 1.06	8.25 ± 0.41	8.79 ± 0.45	
胃腸	4.55 ± 1.91	8.61 ± 1.42	11.59 ± 4.60	13.13 ± 2.34	
[^{99m} Tc(CO) ₃ (PAMAK)]					
血液	9.77 ± 1.79	3.19 ± 0.43	1.16 ± 0.07	0.59 ± 0.18	
肝臓	10.93 ± 2.64	11.84 ± 1.38	4.69 ± 0.87	1.67 ± 0.26	
腎臓	11.47 ± 2.52	6.79 ± 0.49	2.34 ± 0.26	0.86 ± 0.14	20
胃腸	2.95 ± 0.47	22.13 ± 5.61	33.40 ± 5.46	39.39 ± 15.73	

【0293】

実施例10：AR42J担癌マウスのSAAC及びDOTAソマトスタチンの薬物動態学的特性の評価。SAAC-DpKを、Tyr-3-オクトレオチドのN末端、ソマトスタチン受容体II(SSTRII)選択的ペプチドアゴニストに組み込んだ。SAAC-DpKを、AR42J異種移植片を担持するマウスにおける組織分布、腫瘍の取り込み及び保持、クリアランス、及び排出経路に関して、¹¹¹In-DOTA-Tyr-3-オクトレオチド、すなわち、カルチノイド及び他の神経内分泌腫瘍検出用撮像剤と比較した。結果を図1に示す。^{99m}Tc-DpK-Tyr-3-オクトレオチド及び¹¹¹In-DOTA-Tyr-3-オクトレオチドは両方とも、腫瘍及び脾臓のような標的組織内の取り込み及び保持を示しているが、肝臓及び胃腸の^{99m}Tc-DpK-Tyr-3-オクトレオチドの取り込みは¹¹¹In-DOTA-Tyr-3-オクトレオチドより有意に多い。この結果は、ラットにキレーターのみで得たデータと同様であり、それにより腎クリアランスを優先する薬物動態学的プロファイルを有するSAAC配位子の開発の必要性が強調される。

【0294】

実施例11：Prague-Dawleyラットにおける様々な例示的配位子の^{99m}Tc錯体。データを表6に提示する。

【表6-1】

表6.

化合物	組織	5分	30分	60分	120分
4	血液	0.83±0.09	0.09±0.02	0.02±0	0.01±0
	肝臓	1.61±0.32	0.35±0.08	0.28±0.07	0.14±0.02
	腎臓	6.86±0.86	12.13±2.36	12.54±1	12.54±0.81
	胃腸	0.57±0.13	2.33±0.61	3.62±0.3	2.96±0.44
	骨格筋	0.13±0.02	0.02±0.01	0.01±0	0.01±0
42	血液	0.94±0.19	0.22±0.06	0.09±0	0.03±0.01
	肝臓	1.16±0.09	1.06±0.35	1.04±0.18	0.72±0.16
	腎臓	10.84±1.25	9.07±0.66	4.19±0.57	1.63±0.51
	胃腸	0.16±0.03	1.16±0.4	1.93±0.37	2.27±0.59
	骨格筋	0.21±0.03	0.05±0.01	0.02±0	0.01±0
79	血液	0.36±0.06	0.09±0.02	0.07±0.02	0.05±0.01
	肝臓	3.55±0.38	0.94±0.28	0.88±0.15	0.51±0.08
	腎臓	4.56±0.79	4.34±1.07	3.36±0.46	3.57±0.96
	胃腸	1.63±0.26	2.95±1.27	4.03±1.01	4.67±1.18
	骨格筋	0.1±0.01	0.02±0	0.02±0	0.01±0
18	血液	1.03±0.14	0.45±0.1	0.22±0.02	0.09±0.01
	肝臓	0.95±0.14	3.02±0.59	0.98±0.22	0.44±0.14
	腎臓	10.79±1.97	17.05±3.17	9.52±2.54	3.94±0.43
	胃腸	0.16±0.01	1.96±0.49	1.64±0.64	2.53±0.7
	骨格筋	0.21±0.05	0.09±0.02	0.05±0.01	0.02±0
DPK	血液	0.58±0.05	0.07±0.01	0.03±0.01	0.01±0.00
	肝臓	3.36±0.44	2.75±0.11	2.59±0.08	2.20±0.06
	腎臓	6.05±1.03	4.94±0.11	4.93±0.43	3.89±0.42
	胃腸	0.49±0.08	0.89±0.07	1.46±0.09	2.73±0.57
	骨格筋	0.18±0.02	0.03±0.00	0.03±0.01	0.01±0.00
6	血液	1.46±0.21	0.47±0.05	0.14±0.04	0.04±0.01
	肝臓	1.06±0.34	0.45±0.04	0.24±0.04	0.16±0.02
	腎臓	13.82±2.81	34.1±5.59	40.25±5.17	33.18±2.75
	胃腸	0.34±0.12	1.05±0.2	1.39±0.24	1.21±0.27
	骨格筋	0.3±0.04	0.1±0.01	0.04±0.01	0.01±0
13	血液	1.18±0.18	0.28±0.03	0.11±0.02	0.03±0.01
	肝臓	0.8±0.28	1.03±0.21	0.86±0.16	0.74±0.14
	腎臓	6.65±2.06	22.2±3.9	25.4±1.7	25.5±3.4
	胃腸	0.15±0.02	0.45±0.11	0.84±0.1	1.12±0.37
	骨格筋	0.22±0.03	0.06±0.02	0.03±0.01	0.01±0
2	血液	1.33±0.2	1.14±0.23	0.86±0.17	0.72±0.12
	肝臓	0.52±0.07	0.55±0.07	0.42±0.08	0.39±0.07
	腎臓	6.85±1.85	10.7±2.3	16.8±4.8	10.2±2.5
	胃腸	0.15±0.02	0.44±0.08	0.76±0.31	1.22±0.27
	骨格筋	0.29±0.04	0.21±0.06	0.16±0.03	0.14±0.02
PAMAK	血液	0.63±0.12	0.19±0.03	0.07±0.00	0.03±0.01
	肝臓	1.26±0.27	1.34±0.29	0.56±0.1	0.2±0.06
	腎臓	6.4±1.4	3.55±0.49	1.14±0.27	0.47±0.09
	胃腸	0.18±0.04	1.22±0.34	1.82±0.35	2.44±1.18
	骨格筋	0.15±0.07	0.05±0	0.02±0.00	0.02±0.01

10

20

30

40

【表6-2】

化合物	組織	5分	30分	60分	120分
DTK	血液	3.32±0.82	2.33±0.26	1.4±0.07	0.76±0.12
	肝臓	1.7±0.42	1.93±0.15	2.05±0.041	2.61±0.31
	腎臓	3.26±1.04	4.71±0.41	4.78±0.14	4.83±0.41
	胃腸	0.3±0.15	0.59±0.13	0.73±0.29	0.87±0.2
	骨格筋	0.16±0.05	0.16±0.01	0.15±0.02	0.12±0.01

【0295】

10

実施例12：炭酸脱水酵素活性の選択的阻害。化合物を、炭酸脱水イソ酵素II及びIXをin vitroで阻害するその能力について試験した。精製したヒト酵素はR&D Systems(ミネソタ州ミネアポリス)から得た。CA-II及びCA-IXの阻害定数(K_i)を、Pocke r及びStoneの方法で測定した。様々な炭酸脱水イソ酵素で触媒下での4-ニトロフェニルアセテート加水分解の初速度を、分光光度計で400 nmにて測定した。無水アセトニトリル中で基質の溶液($1 \times 10^{-2} \sim 1 \times 10^{-6}$ M)を調製した。実験条件(9 mMのトリスHCl、81 mMのNaCl、pH 7.4、25°C)で加水分解によって形成された4-ニトロフェノラートについて、 $18,000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ のモル吸光係数を使用した。酵素濃度は、CA-IXは100 nM、CA-IIは30 nMであった。添加した酵素がない状態で測定した非酵素の加水分解速度を、観察した速度から引いた。阻害剤の原液は、10~20%のDMSO(酵素活性を阻害しない)を含む脱イオン水で作成した。阻害剤の希釈溶液を酵素溶液に添加し、10分間ブレンキュベートして、基質を添加する前にE-I錯体が形成できるようにした。全分析試験に、正の対照としてアセタゾールアミドを含めた。幾つかの実施例の結果を表7に提示する。

20

【表7】

20

表7. CA-IX分析試験の要約

化合物	CA-IX IC ₅₀ (nM)	CA-II IC ₅₀ (nM)
21-Re	40	445
22-Re	23	170
23-Re	564	652
27-Re	42	140
28-Re	305	2159
29-Re	260	770
30-Re	189	405
31-Re	130	669

30

【0296】

40

実施例13：化合物22の組織分布研究。HeLa異種移植マウスで、化合物22-Reの⁹⁹mTc類似キレートで組織分布データを得た。データを図2に示す。

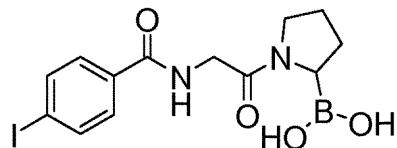
【0297】

実施例14：化合物16の組織分布研究。HeLa異種移植マウスで、⁹⁹mTcキレート類似化合物16-Reで組織分布データを得た。データを図9に示す。

【0298】

実施例15：セプラーゼ+/-細胞に対する化合物80及び化合物48-Reの飽和結合について、飽和結合実験を実施した。結果を図4にグラフで示す。¹²³I-標識付き化合物80は以下の構造を有する。

【化102】



【0299】

実施例16：セプラーゼ酵素を分析評価し、幾つかの化合物の結果を表8に示す。

【表8】

10

表8.

化合物	説明	FAP (IC ₅₀ nM)	POP (IC ₅₀ nM)	DPPIV (IC ₅₀ nM)
48-Re	Re-DP-C5-Gly-Pro-Boro	21	102	25,400
38-Re	Re-PAMA-C5-Gly-Pro-Boro	3,533	11,400	19,620
39-Re	Re-ジーメチルイミダゾール-Gly-Pro-Boro	20	59	12,380

【0300】

20

実施例17：正常なマウスで、化合物48-ReのTcキレート類似体で組織分布データを得た。結果を図3に示す。

【0301】

実施例18：Fadu異種移植マウスで、^{1 2 3}I-化合物80に関する組織分布データを得て、(%ID/g)で表した。結果を図5に示す。

【0302】

実施例19：Fadu、H22(+)及びH17(-)異種移植マウスの^{1 2 3}I-化合物80に関する組織分布データ(%ID/g)の比較を、それぞれ図6、図7及び図8に示す。データは、遮断して1時間で得た。

【0303】

30

実施例20：HeLa異種移植マウスで、化合物26-Re(すなわち、26-Tc)の^{9 9}mTcキレート類似体で、組織分布データを得た。データを図10に示す。

【0304】

実施例21：Tc-PSMA錯体の遊離配位子の幾つかの例について、IC₅₀値を測定し、表9に示す。

【表9】

表9. IC₅₀値

化合物／錯体	IC ₅₀ 値 (遊離配位子)
Glu-尿素-Lys-DP-Re	>2000 (98)
Glu-尿素-Lys-PAMA-Re	>2000 (31)
Glu-尿素-Lys-DIMK	600
Glu-尿素-Glu-C4-DP-Re	580 (1700)
Glu-尿素-Lys-PEG2DP-Re	215
Glu-尿素-Lys-PEG4DP-Re	866
Glu-尿素-Lys-PEG8DP-Re	1747
化合物 76-Re	113
化合物 77-Re	696
化合物 78-Re	180
化合物 36-Re	25
化合物 74-Re	57
化合物 75-Re	>2000
化合物 73-Re	>2000
Glu-尿素-Lys-C14-DpK-Re	106 (23)
Glu-尿素-Lys-C14(スペレート)-DqK-Re	25
Glu-尿素-Lys-C14-PAMA-Re	37
Glu-尿素-Lys-C14-DP-Re	279 (246)
Glu-尿素-Lys-スペレート-PAMA-K-Re	26
化合物 35-Re	111
Glu-尿素-Lys-スペレート-Lys-NMI-Re	126

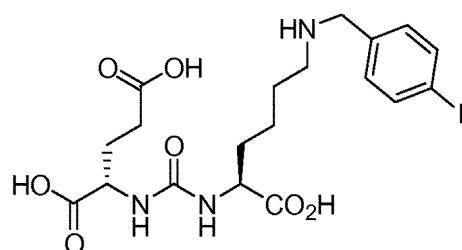
【0305】

実施例22：LNCap異種移植マウスで、化合物36の組織分布データの比較を%ID/gで表し、図12に示す。

【0306】

実施例23：LNCaP異種移植マウスで、化合物85、76-Re、77-Re、78-Re、33-Re及び36-Reの組織分布データの比較を図13に示す。^{1 2 3} I標識付き化合物85は2-[3-[1-カルボキシ-5-(4-ヨード-ベンジルアミノ)-ペンチル]-ウレイド]-ペンタンジオン酸である。

【化103】



【0307】

下表(表10)は、式VII、VIII、IX及びXの化合物のリストであり、これは通常、上記方法を使用して得ることができる。これらの化合物は、以上で例示したものと同様の特性及び活性を呈すると予想される。

10

20

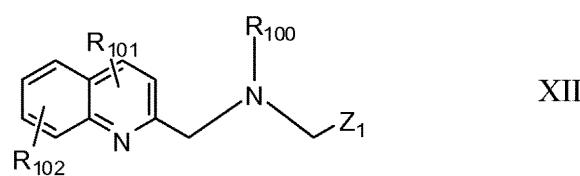
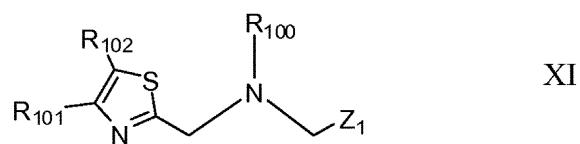
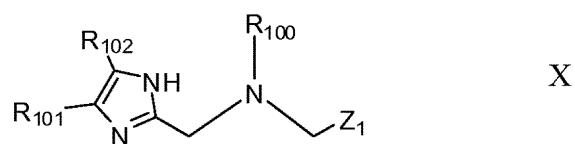
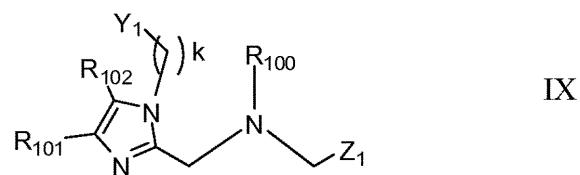
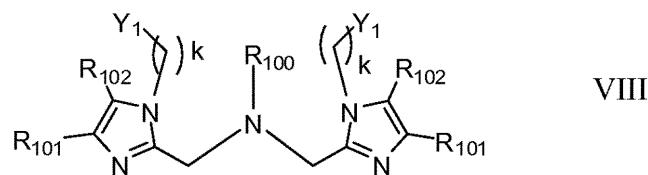
30

40

50

【表 10 - 1】

表10. 式VIII、IX、X、XI及びXIIIの化合物。 R_{100} 、 R_{101} 、 R_{102} 及び X は、下記例示のように交換可能で、 n は1~12に等しい。



【表 10 - 2】

化合物番号	R ₁₀₀	R ₁₀₁	R ₁₀₂	Y ₁	Z ₁
100	(CH ₂) ₄ CH-(NH ₂)CO ₂ H	H	H	H	N/A
101	(CH ₂) ₃ CH-(NH ₂)CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N/A
102	(CH ₂) ₂ CH-(NH ₂)CO ₂ H	(CH ₂) _n CO ₂ H	(CH ₂) _n CO ₂ H	(CH ₂) _n CO ₂ H	N/A
103	C(O)CH ₂ (CH)-NH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n (CO ₂ H) ₂	(CH ₂) _n (CO ₂ H) ₂	(CH ₂) _n (CO ₂ H) ₂	N/A
104	C(O)(CH ₂) ₂ - (CH)NH ₂ CO ₂ H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	N/A
105	(CH ₂) _n CO ₂ H	CH ₂ C(OCH ₃) ₂	CH ₂ C(OCH ₃) ₂	CH ₂ C(OCH ₃) ₂	N/A
106	(CC)(CH ₂) ₂ CH- (NH ₂)CO ₂ H	(CH ₂ CH ₂ O) _n -CH ₂ CH ₃	(CH ₂ CH ₂ O) _n -CH ₂ CH ₃	(CH ₂ CH ₂ O) _n -CH ₂ CH ₃	N/A
107	(CH(CH)CH ₂) ₂ - CHNH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n NH ₂	(CH ₂) _n NH ₂	(CH ₂) _n NH ₂	N/A
108	(CH ₂) ₂ (CHOH)- (CH ₂) ₂ CHNH ₂ CO ₂ H	CH ₂ CH ₂ C(O)NH ₂	CH ₂ CH ₂ C(O)NH ₂	CH ₂ CH ₂ C(O)NH ₂	N/A
109	(CH ₂) ₂ (CHOH)- (CH ₂) ₂ CHNH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n N(CH ₃) ₂	(CH ₂) _n N(CH ₃) ₂	(CH ₂) _n N(CH ₃) ₂	N/A
110	(CH ₂) _n NHCH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	N/A
111	(CH ₂) _n NHCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n C(CO ₂ H) ₂	(CH ₂) _n C(CO ₂ H) ₂	(CH ₂) _n C(CO ₂ H) ₂	N/A
112	(CH ₂) _n OCH ₂ NH ₂	(CH ₂) _n P(O)OOH ₂	(CH ₂) _n P(O)OOH ₂	(CH ₂) _n P(O)OOH ₂	N/A
113	(CH ₂) _n OCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n B(OH) ₃	(CH ₂) _n B(OH) ₂	(CH ₂) _n B(OH) ₂	N/A
114	(CH ₂) _n Ph(SO ₂ NH ₂)	CH ₂ (15-クラウン-5)	CH ₂ (15-クラウン-5)	CH ₂ (15-クラウン-5)	N/A
115	(CH ₂) _n CH(CO ₂ H)NH C(S)NH)Ph(SO ₂ NH ₂)	CH ₂ (18-クラウン-6)	CH ₂ (18-クラウン-6)	CH ₂ (18-クラウン-6)	N/A
116	(CH ₂) ₄ CH(NH ₂)CO ₂ H	(CH ₂) _n (テトラゾール)	(CH ₂) _n (テトラゾール)	(CH ₂) _n (テトラゾール)	N/A
117	(CH ₂) ₃ CH(NH ₂)CO ₂ H	(CH ₂) _n (オキサゾール)	(CH ₂) _n (オキサゾール)	(CH ₂) _n (オキサゾール)	N/A
118	(CH ₂) ₂ CH(NH ₂)CO ₂ H	(CH ₂) _n (アリジン)	(CH ₂) _n (アリジン)	(CH ₂) _n (アリジン)	N/A
119	C(O)CH ₂ (CH)-NH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n (トリアゾール)	(CH ₂) _n (トリアゾール)	(CH ₂) _n (トリアゾール)	N/A
120	C(O)(CH ₂) ₂ - (CH)NH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n (イミダゾール)	(CH ₂) _n (イミダゾール)	(CH ₂) _n (イミダゾール)	N/A
121	(CH ₂) _n CO ₂ H	(CH ₂) _n (ピラゾール)	(CH ₂) _n (ピラゾール)	(CH ₂) _n (ピラゾール)	N/A
122	(CC)(CH ₂) ₂ CH- (NH ₂)CO ₂ H	(CH ₂) _n (チアゾール)	(CH ₂) _n (チアゾール)	(CH ₂) _n (チアゾール)	N/A
123	(CH(CH)CH ₂) ₂ - CHNH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n -(ヒドロキサム酸)	(CH ₂) _n -(ヒドロキサム酸)	(CH ₂) _n -(ヒドロキサム酸)	N/A
124	(CH ₂) ₂ (CHOH)- (CH ₂) ₂ CHNH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n -(ホスホン酸塩)	(CH ₂) _n -(ホスホン酸塩)	(CH ₂) _n -(ホスホン酸塩)	N/A

【表 10 - 3】

化合物番号	R ₁₀₀	R ₁₀₁	R ₁₀₂	Y ₁	Z ₁
125	(CH ₂)(CHOH)- (CH ₂) ₂ CHNH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n - (ホスフィン酸塩)	(CH ₂) _n - (ホスフィン酸塩)	(CH ₂) _n - (ホスフィン酸塩)	N/A
126	(CH ₂) _n NHCH ₂ NH ₂	(CH ₂) _n (チオール)	(CH ₂) _n (チオール)	(CH ₂) _n (チオール)	N/A
127	(CH ₂) _n NHCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n (チオエーテル)	(CH ₂) _n (チオエーテル)	(CH ₂) _n (チオエーテル)	N/A
128	(CH ₂) _n OCH ₂ NH ₂	(CH ₂) _n - (多糖類)	(CH ₂) _n - (多糖類)	(CH ₂) _n - (多糖類)	N/A
129	(CH ₂) _n OCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n (糖類)	(CH ₂) _n (糖類)	(CH ₂) _n (糖類)	N/A
130	(CH ₂) _n Ph(SO ₂ NH ₂)	(CH ₂) _n (スルオキド)	(CH ₂) _n (スルオキド)	(CH ₂) _n (スルオキド)	N/A
131	(CH ₂) _n CH(CO ₂ H)(NH)- CS(NH)Ph(SO ₂ NH ₂)	(CH ₂) _n (オリゴヌクレオチド)	(CH ₂) _n (オリゴヌクレオチド)	(CH ₂) _n (オリゴヌクレオチド)	N/A
132	(CH ₂) ₄ CH-(NH ₂)CO ₂ H	H	H	H	CO ₂ H
133	(CH ₂) ₃ CH-(NH ₂)CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) _n CO ₂ H
134	(CH ₂) ₂ CH-(NH ₂)CO ₂ H	(CH ₂) _n CO ₂ H	(CH ₂) _n CO ₂ H	(CH ₂) _n CO ₂ H	(CO ₂ H) ₂
135	C(O)CH ₂ (CH)-NH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n (CO ₂ H) ₂	(CH ₂) _n (CO ₂ H) ₂	(CH ₂) _n (CO ₂ H) ₂	(CH ₂) _n NH ₂
136	C(O)(CH ₂) ₂ - (CH)NH ₂ CO ₂ H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	(CH ₂) _n OH
137	(CH ₂) _n CO ₂ H	CH ₂ C(OCH ₃) ₂	CH ₂ C(OCH ₃) ₂	CH ₂ C(OCH ₃) ₂	(CH ₂) _n SH
138	(CC)(CH ₂) ₂ CH- (NH ₂)CO ₂ H	(CH ₂ CH ₂ O) _n CH ₂ CH ₃	(CH ₂ CH ₂ O) _n CH ₂ CH ₃	(CH ₂ CH ₂ O) _n CH ₂ CH ₃	アミノ酸
139	(CHCH)(CH ₂) ₂ - CHNH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n NH ₂	(CH ₂) _n NH ₂	(CH ₂) _n NH ₂	ヒリジン
140	(CH ₂) ₂ (CHOH)- (CH ₂)CHNH ₂ CO ₂ H	CH ₂ CH ₂ C(O)NH ₂	CH ₂ CH ₂ C(O)NH ₂	CH ₂ CH ₂ C(O)NH ₂	CO ₂ H
141	(CH ₂) _n (CHOH)- (CH ₂) ₂ CHNH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n N(CH ₃) ₂	(CH ₂) _n N(CH ₃) ₂	(CH ₂) _n N(CH ₃) ₂	(CH ₂) _n CO ₂ H
142	(CH ₂) _n NHCH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	(CO ₂ H) ₂
143	(CH ₂) _n NHCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n C(CO ₂ H) ₂	(CH ₂) _n C(CO ₂ H) ₂	(CH ₂) _n C(CO ₂ H) ₂	(CH ₂) _n NH ₂
144	(CH ₂) _n OCH ₂ NH ₂	(CH ₂) _n P(O)OH ₂	(CH ₂) _n P(O)OH ₂	(CH ₂) _n P(O)OH ₂	(CH ₂) _n OH
145	(CH ₂) _n OCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n B(OH) ₃	(CH ₂) _n B(OH) ₃	(CH ₂) _n B(OH) ₃	(CH ₂) _n SH
146	(CH ₂) _n Ph(SO ₂ NH ₂)	CH ₂ (15-クラウン-5)	CH ₂ (15-クラウン-5)	CH ₂ (15-クラウン-5)	アミノ酸
147	(CH ₂) _n CH(CO ₂ H)(NH)- CS(NH)Ph(SO ₂ NH ₂)	CH ₂ (18-クラウン-6)	CH ₂ (18-クラウン-6)	CH ₂ (18-クラウン-6)	ヒリジン
148	(CH ₂) ₄ CH(NH ₂)CO ₂ H	(CH ₂) _n (テトラゾール)	(CH ₂) _n (テトラゾール)	(CH ₂) _n (テトラゾール)	CO ₂ H
149	(CH ₂) ₃ CH(NH ₂)CO ₂ H	(CH ₂) _n (オキサゾール)	(CH ₂) _n (オキサゾール)	(CH ₂) _n (オキサゾール)	(CH ₂) _n CO ₂ H
150	(CH ₂) ₂ CH(NH ₂)CO ₂ H	(CH ₂) _n (アジリジン)	(CH ₂) _n (アジリジン)	(CH ₂) _n (アジリジン)	(CO ₂ H) ₂
151	C(O)CH ₂ (CH)-NH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n (トリアゾール)	(CH ₂) _n (トリアゾール)	(CH ₂) _n (トリアゾール)	(CH ₂) _n NH ₂
152	C(O)(CH ₂) _n - C(O)CH ₂ -	(CH ₂) _n (イミダゾール)	(CH ₂) _n (イミダゾール)	(CH ₂) _n (イミダゾール)	(CH ₂) _n OH

【表 10 - 4】

化合物番号	R ₁₀₀	R ₀₁	R ₁₀₂	Y ₁	Z ₁
	(CH)NH ₂ CO ₂ H				
153	(CH ₂) _n CO ₂ H	(CH ₂) _n (ピラゾール)	(CH ₂) _n (ピラゾール)	(CH ₂) _n (ピラゾール)	(CH ₂) _n SH
154	(CC)(CH ₂) ₂ CH-(NH ₂)CO ₂ H	(CH ₂) _n (チアゾール)	(CH ₂) _n (チアゾール)	(CH ₂) _n (チアゾール)	アミノ酸
155	(CHCH)(CH ₂) ₂ -CHNH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n -(ヒドロキサム酸)	(CH ₂) _n -(ヒドロキサム酸)	(CH ₂) _n -(ヒドロキサム酸)	ビリジン
156	(CH ₂) ₂ (CHOH)- (CH ₂) ₂ CHNH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n -(ホスホン酸塩)	(CH ₂) _n -(ホスホン酸塩)	(CH ₂) _n -(ホスホン酸塩)	CO ₂ H
157	(CH ₂) ₂ (CHOH)- (CH ₂) ₂ CHNH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n -(ホスフィン酸塩)	(CH ₂) _n -(ホスフィン酸塩)	(CH ₂) _n -(ホスフィン酸塩)	(CH ₂) _n CO ₂ H
158	(CH ₂) _n NHCH ₂ NH ₂	(CH ₂) _n (チオール)	(CH ₂) _n (チオール)	(CH ₂) _n (チオール)	(CO ₂ H) ₂
159	(CH ₂) _n NHCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n (チオエーテル)	(CH ₂) _n (チオエーテル)	(CH ₂) _n (チオエーテル)	(CH ₂) _n NH ₂
160	(CH ₂) _n OCH ₂ NH ₂	(CH ₂) _n -(多糖類)	(CH ₂) _n -(多糖類)	(CH ₂) _n -(多糖類)	(CH ₂) _n OH
161	(CH ₂) _n OCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) _n (糖類)	(CH ₂) _n (糖類)	(CH ₂) _n (糖類)	(CH ₂) _n SH
162	(CH ₂) _n Ph(SO ₂ NH ₂)	(CH ₂) _n (スクレオチド)	(CH ₂) _n (スクレオチド)	(CH ₂) _n (スクレオチド)	アミノ酸
163	(CH ₂) _n CH(CO ₂ H)(NH)-CS(NH)Ph(SO ₂ NH ₂)	(CH ₂) _n (オリゴスクレオチド)	(CH ₂) _n (オリゴスクレオチド)	(CH ₂) _n (オリゴスクレオチド)	ビリジン

【0 3 0 8】

均等物

特定の実施形態を図示し、説明してきたが、添付の特許請求の範囲で定義されるようなより広義の態様における技術から逸脱することなく、当技術分野の通常の技術に従って、変更及び修正をできることを理解されたい。

【0309】

本開示は、本出願で述べた特定の実施形態によって制限されるものではない。当業者には明白なように、その精神及び範囲から逸脱することなく、多くの変更及び変形が可能である。本明細書で列挙されているものに加えて、開示の範囲内にある機能的に同等の方法及び組成物が、以上の説明から当業者には明白になる。このような修正及び変形は、特許請求の範囲に入るものとする。本開示は、特許請求の範囲、及びこのような請求項によって資格を与えられた均等物の全範囲によってのみ限定される。本開示は、特定の方法、試薬、化合物、組成物又は生物学的構造に限定されず、これが言うまでもなく変化できることを理解されたい。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的とし、限定するものではないことも理解されたい。

10

【0310】

また、マーカッシュグループに関して開示の特徴又は態様を述べる場合、その開示はマーカッシュグループの個々のメンバ又はメンバのサブグループに関しても述べられることが、当業者には認識される。

【0311】

当業者には理解されるように、いかなる意味でも、特に書面による説明の提供に関して、本明細書で開示された範囲はすべて、任意かつすべての可能な部分範囲及びその部分範囲の組合せも含む。列挙されたいかなる範囲も、同じ範囲を少なくとも均等の2分の1、3分の1、4分の1、5分の1、10分の1などに分割することを十分に説明し、それを可能にすると容易に認識することができる。非限定的な例として、本明細書で検討した各範囲は、下位3分の1、中位3分の1及び上位3分の1などに容易に分割することができる。も当業者に理解されるように、「最大」、「少なくとも」、「より大きい」、「未満」などの言語はすべて、列挙された数を含み、以上で検討したように後で部分範囲に分割することができる範囲を指す。最後に、当業者に理解されるように、ある範囲は個々の数をそれぞれ含む。

20

【0312】

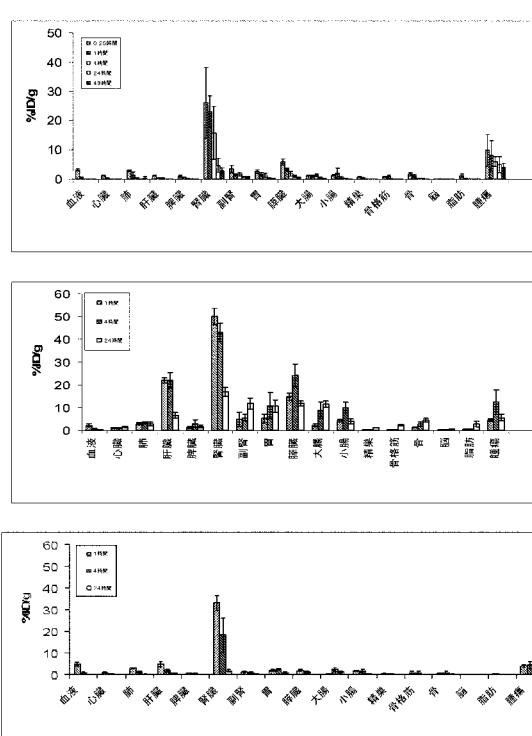
本明細書で言及されたすべての出版物、特許出願、発行された特許、又は他の文書は、個々の各出版物、特許出願、発行された特許、又は他の文書が参照により全体が特に個別に組み込まれたかのように、参照により本明細書に組み込まれる。参照により組み込まれた文章に含まれる定義は、本開示の定義と矛盾する場合は除外される。

30

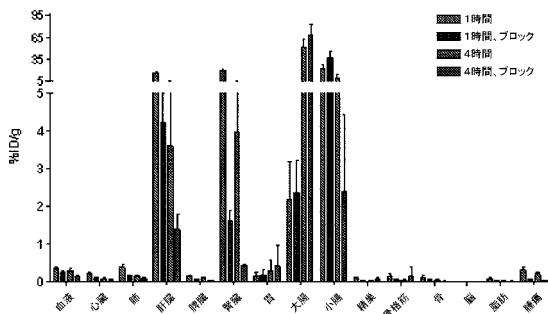
【0313】

他の実施形態は、添付の特許請求の範囲に記載されている。

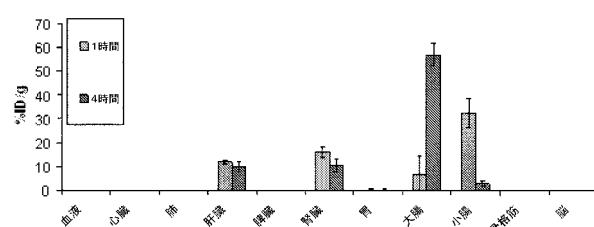
【図1】



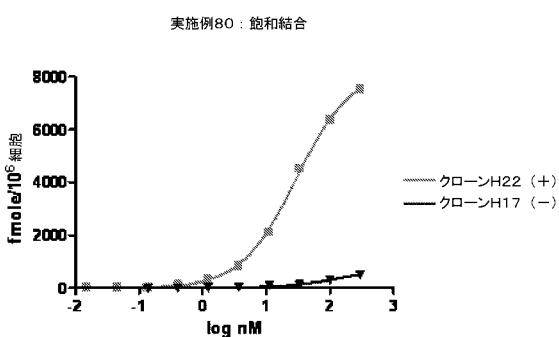
【図2】



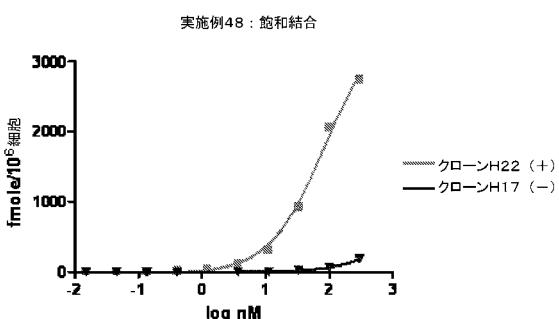
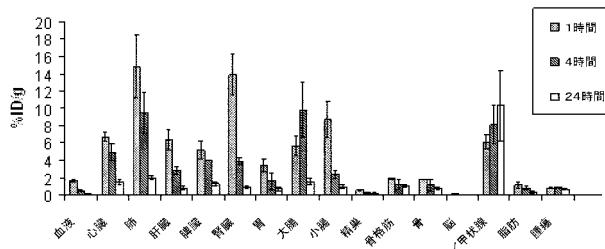
【図3】



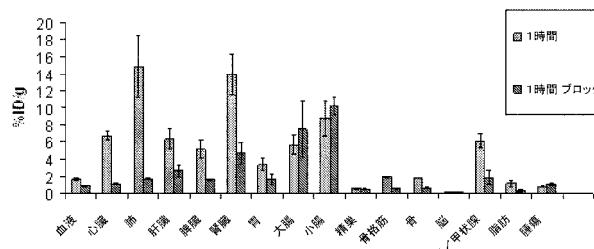
【図4】



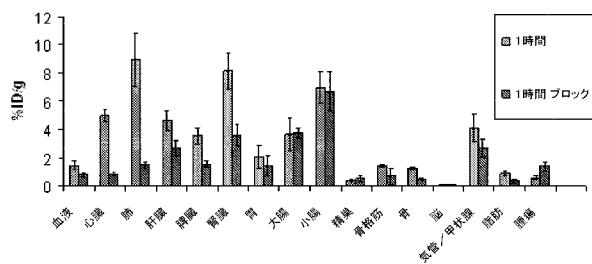
【図5】



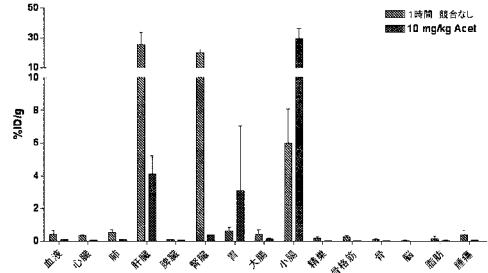
【図6】



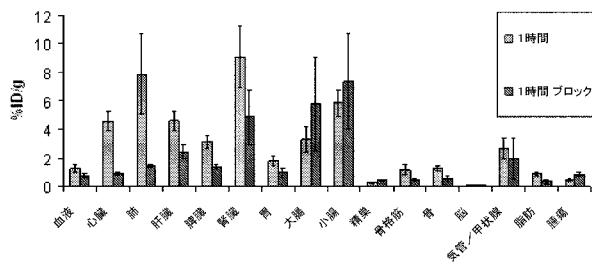
【図7】



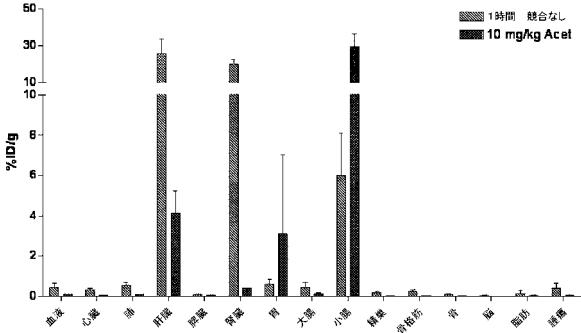
【図9】



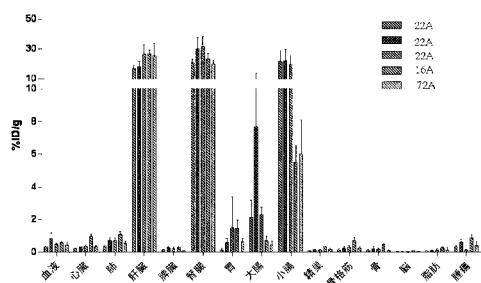
【図8】



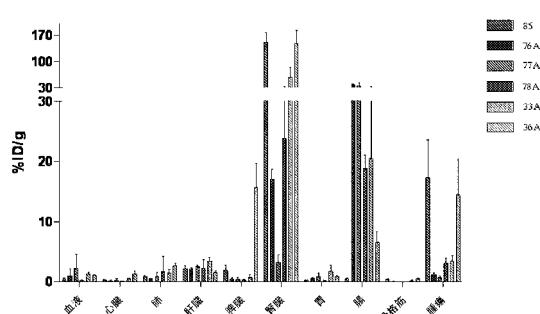
【図10】



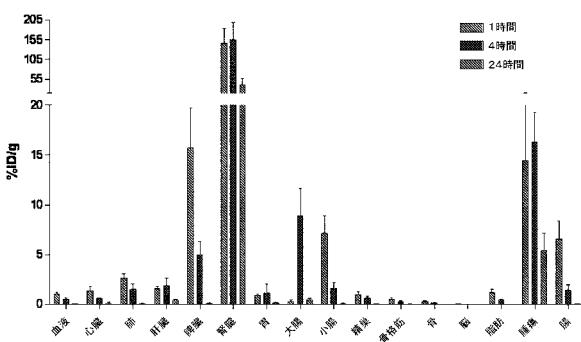
【図11】



【図13】



【図12】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		
		International application No PCT/US2009/066832
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D213/38 A61K51/08 C07F13/00 A61K51/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K C07F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/079865 A1 (MOLECULAR INSIGHT PHARMACEUTIC [US]; BABICH JOHN [US]; MARESCA KEVIN P) 1 September 2005 (2005-09-01) pages 1-16; claims; examples pages 51,67 -----	1-12, 23-25, 28-30 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the International search report
9 April 2010		14/10/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5815 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Härtinger, Stefan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/066832

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BANERJEE S R ET AL: "Bifunctional Single Amino Acid Chelates for Labeling of Biomolecules with the $\{Tc(CO)_3\}^+$ and $\{Re(CO)_3\}^+$ Cores. Crystal and Molecular Structures of $[ReBr(CO)_3(H_2NCH_2C_5H_4N)]$, $[Re(CO)_3((C_5H_4NCH_2)_2N)]Br$, $[Re(CO)_3((C_5H_4NCH_2)_2NCH_2CO_2H)]Br$, $[Re(CO)_3(X(Y)NCH_2CO_2CH_2CH_3)]Br$ ($X = Y = 2$ -pyridylmethyl; $X = 2$ -py" INORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US LNKD-DOI:10.1021/IC020476E, vol. 41, no. 24, 7 November 2002 (2002-11-07), pages 6417-6425, XP002380958 ISSN: 0020-1669 page 6419	1-12, 23-25, 28-30
X	BANERJEE S R ET AL: "RE(III)Cl ₃ Core complexes with bifunctional single amino acid chelates" INORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US LNKD-DOI:10.1021/IC020391D, vol. 41, no. 22, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 5795-5802, XP008112145 ISSN: 0020-1669 [retrieved on 2002-09-28] page 5796	1-12, 23-25, 28-30
X	WO 03/077727 A2 (BIOSTREAM INC [US]) 25 September 2003 (2003-09-25) page 23, column 28; claims; examples 1-18	1-12, 28-30
X	US 2004/209921 A1 (BRIDGER GARY [US] ET AL BRIDGER GARY J [US] ET AL) 21 October 2004 (2004-10-21) paragraph [0078]; claims; examples	1-12, 28
X	WO 2005/056520 A1 (JUVANTIA PHARMA LTD OY [FI]; KNUUTTILA PIA [FI]; SALO HARRI [FI]; TOMP) 23 June 2005 (2005-06-23) page 3 claims; example 5	1-12, 23-25, 28-30
X, P	US 2009/175794 A1 (ZIMMERMAN CRAIG [US] ET AL) 9 July 2009 (2009-07-09) claims; table 1	1-12, 28-30
X, P	WO 2009/076434 A1 (MOLECULAR INSIGHT PHARMACEUTIC [US]; ZIMMERMAN CRAIG N [US]; BABICH JO) 18 June 2009 (2009-06-18) paragraph [0057]; claims	1-12, 28-30
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/066832

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/227962 A1 (MAZZANTI MARINELLA [FR]) 18 September 2008 (2008-09-18) claims; compound H4tpaen	1-12, 28-30
X	WO 2007/090461 A1 (CIBA SC HOLDING AG [CH]; SCHLINGLOFF GUNTHER [CH]; NIVALKAR KISHOR RAM) 16 August 2007 (2007-08-16) claims; examples 21,22,23	1-12,28
X	US 2005/038258 A1 (KOIKE TOHRU [JP] ET AL) 17 February 2005 (2005-02-17) claims; figures 1-3	1-12, 28-30
X	KOJIMA TAKAHICO ET AL: "Synthesis and characterization of mononuclear ruthenium(III) pyridylamine complexes and mechanistic insights into their catalytic alkane functionalization with m-chloroperbenzoic acid." 2007, CHEMISTRY (WEINHEIM AN DER BERGSTRASSE, GERMANY) 2007 LNKD- PUBMED:17625799, VOL. 13, NR. 29, PAGE(S) 8212 - 8222 , XP002577056 ISSN: 0947-6539 paragraph [0011] - paragraph [0016]; compounds 2,3,4,5	1-12,28
X	BONOMI RENATO ET AL: "Phosphate diester and DNA hydrolysis by a multivalent, nanoparticle-based catalyst." 26 November 2008 (2008-11-26), JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 26 NOV 2008 LNKD- PUBMED:18975902, VOL. 130, NR. 47, PAGE(S) 15744 - 15745 , XP002577057 ISSN: 1520-5126 compounds BAPA,1,3	1-12,28, 29
X	THALLAJ NASSER K ET AL: "A ferrous center as reaction site for hydration of a nitrile group into a carboxamide in mild conditions." 27 February 2008 (2008-02-27), JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 27 FEB 2008 LNKD- PUBMED:18232692, VOL. 130, NR. 8, PAGE(S) 2414 - 2415 , XP002577058 ISSN: 1520-5126 figures; compounds L1,L2	1-12,28, 29
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2009/066832

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HENSON MARK J ET AL: "Resonance raman investigation of equatorial ligand donor effects on the Cu(2)O(2)(2+) core in end-on and side-on mu-peroxo-dicopper(II) and bis-mu-oxo-dicopper(III) complexes." 30 April 2003 (2003-04-30), JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 30 APR 2003 LNKD- PUBMED:12708870, VOL. 125, NR. 17, PAGE(S) 5186 - 5192 , XP002577059 ISSN: 0002-7863 page 5187, right-hand column	1-12, 28
X	FENG GUOQIANG ET AL: "Comparing a mononuclear Zn(II) complex with hydrogen bond donors with a dinuclear Zn(II) complex for catalysing phosphate ester cleavage." 7 May 2006 (2006-05-07), CHEMICAL COMMUNICATIONS (CAMBRIDGE, ENGLAND) 7 MAY 2006 LNKD- PUBMED:16622503, NR. 17, PAGE(S) 1845 - 1847 , XP002577060 ISSN: 1359-7345 page 1845; compounds 3,Zn-3	1-12, 28, 29
X	NONAT ALINE ET AL: "Structure, stability, dynamics, high-field relaxivity and ternary-complex formation of a new tris(aquo) gadolinium complex." 2007, CHEMISTRY (WEINHEIM AN DER BERGSTRASSE, GERMANY) 2007 LNKD- PUBMED:17659512, VOL. 13, NR. 30, PAGE(S) 8489 - 8506 , XP002577061 ISSN: 0947-6539 page 8489; compounds H3tpaa, H3dpaa	1-12, 28, 29
X	EP 1 961 744 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]) 27 August 2008 (2008-08-27) paragraph [0608]; claims; examples	1-12
X	EP 1 550 657 A1 (KUREHA CHEMICAL IND CO LTD [JP] KUREHA CORP [JP]) 6 July 2005 (2005-07-06) claims; table 1; compounds 1-169	1-12
X	EP 1 389 460 A1 (KUREHA CHEMICAL IND CO LTD [JP]) 18 February 2004 (2004-02-18) claim 1; example 12	1-12
X	WO 2007/148738 A1 (ISHIHARA SANGYO KAISHA [JP]; KIMURA HIROHIKO [JP]; MORITA MASAYUKI [JP]) 27 December 2007 (2007-12-27) compounds 162,163	1-12
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/066832

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 1958, Profft: XP002577062 Database accession no. Citation No 990210 the whole document</p> <p>-----</p>	1-12
A	<p>ALBERTO ET AL: "A Novel Organometallic Aqua Complex of Technetium for the Labeling of Biomolecules: Synthesis of [99mTc(OH₂)₃(CO)₃]⁺ from [99mTcO₄]⁻ in Aqueous Solution and Its Reaction with a Bifunctional Ligand" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, NEW YORK, USA LNKD- DOI:10.1021/JA980745T, vol. 120, no. 31, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 7987-7988, XP002149527 ISSN: 0002-7863 compound PADA</p> <p>-----</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/066832

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-12, 23-25, 28-30 (all partially)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2009/066832

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-12, 23-25, 28-30(all partially)
compounds (I) and complexes thereof

2. claims: 1-12, 23-25, 28-30(all partially)
compounds (II) and complexes thereof

3. claims: 1-12, 23-25, 28-30(all partially)
compounds (III) and complexes thereof

4. claims: 1-12, 23-25, 28-30(all partially)
compounds (IV) and complexes thereof

5. claims: 13, 14, 17-22(completely); 1-12, 23-30(partially)
compounds (V) and complexes thereof

6. claims: 15, 16(completely); 1-12, 23-25, 28-30(partially)
compounds (VI) and complexes thereof

7. claims: 26, 27(partially)
Somatostatin-Y compound wherein Y is a
tetraaza-cyclododecane

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/066832

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2005079865	A1	01-09-2005	AU	2005215507 A1 AU 2005215510 A1 CA 2555959 A1 CA 2555963 A1 EP 1713515 A1 EP 1718342 A1 JP 2007524685 T JP 2007523902 T KR 20070029148 A KR 20070028333 A US 2009148382 A1 US 2008025915 A1 WO 2005079866 A1	01-09-2005 01-09-2005 01-09-2005 01-09-2005 25-10-2006 08-11-2006 30-08-2007 23-08-2007 13-03-2007 12-03-2007 11-06-2009 31-01-2008 01-09-2005
WO 03077727	A2	25-09-2003	AU	2003213819 A1 CA 2478305 A1 EP 1482985 A2 JP 2005519957 T	29-09-2003 25-09-2003 08-12-2004 07-07-2005
US 2004209921	A1	21-10-2004	US	2008255197 A1	16-10-2008
WO 2005056520	A1	23-06-2005	CA	2547863 A1	23-06-2005
			EP	1692099 A1	23-08-2006
			JP	2007513928 T	31-05-2007
US 2009175794	A1	09-07-2009	AU	2009204133 A1	16-07-2009
			CA	2711678 A1	16-07-2009
			WO	2009089383 A2	16-07-2009
WO 2009076434	A1	18-06-2009	US	2009180951 A1	16-07-2009
US 2008227962	A1	18-09-2008	CA	2622283 A1	22-03-2007
			EP	1931685 A1	18-06-2008
			FR	2890657 A1	16-03-2007
			WO	2007031640 A1	22-03-2007
			JP	2009507905 T	26-02-2009
WO 2007090461	A1	16-08-2007	CN	101415493 A	22-04-2009
			EP	1981635 A1	22-10-2008
			JP	2009525994 T	16-07-2009
			US	2009044345 A1	19-02-2009
US 2005038258	A1	17-02-2005	DE	10297577 B4	22-11-2007
			DE	10297577 T5	13-01-2005
			WO	03053932 A1	03-07-2003
			JP	4303595 B2	29-07-2009
			US	2008108815 A1	08-05-2008
EP 1961744	A1	27-08-2008	WO	2007058322 A1	24-05-2007
			US	2009169567 A1	02-07-2009
EP 1550657	A1	06-07-2005	AU	2003261974 A1	30-04-2004
			CA	2488785 A1	25-03-2004
			CN	1646495 A	27-07-2005
			WO	2004024697 A1	25-03-2004
			JP	3714948 B2	09-11-2005
			KR	20050035873 A	19-04-2005
			US	2005165063 A1	28-07-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/066832

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
EP 1550657	A1	US	2007208033 A1		06-09-2007
EP 1389460	A1	18-02-2004	CN 1630517 A WO 02094261 A1 US 2004157818 A1		22-06-2005 28-11-2002 12-08-2004
WO 2007148738	A1	27-12-2007	AU 2007262055 A1 CN 101472895 A EP 2030971 A1 KR 20090018657 A US 2010160326 A1 ZA 200810739 A		27-12-2007 01-07-2009 04-03-2009 20-02-2009 24-06-2010 31-03-2010

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 257/02 (2006.01)	C 0 7 D 257/02	4 C 0 8 5
A 6 1 K 38/04 (2006.01)	A 6 1 K 37/43	4 H 0 4 5
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/02	B 4 H 0 5 0
C 0 7 K 14/655 (2006.01)	A 6 1 K 49/02	C
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 43/00	
C 0 7 F 13/00 (2006.01)	C 0 7 K 14/655 A 6 1 P 35/00 C 0 7 F 13/00	Z

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,S,K,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 バピッチ, ジヨン, ダブリュ.
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02142、ケンブリッジ、セカンド ストリート 16
0、モレキュラー インサイト ファーマシューティカルズ インコーポレーティッド内
- (72)発明者 ツイマーマン, クレイグ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 01983、トップスフィールド、ノース ストリート 31
- (72)発明者 ジョヤル, ジヨン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02176、メルローズ、ビーチ アベニュー 88
- (72)発明者 マレスカ, ケヴィン, ピー.
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 01876、チューカスベリ、ベイリー ロード 13
- (72)発明者 マーキス, ジヨン
アメリカ合衆国、ニューハンプシャー州 03063、ナシュア、ルター ドライブ 27
- (72)発明者 ルー, ジャンリン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 01890、ウィンチェスター、スワントン ストリート 200、アパート 405
- (72)発明者 ワン, ジエン - シエン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02151、レビア、オーバーリック テラス #140 21
- (72)発明者 ヒリアー, ショーン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 01923、ダンバーズ、ホバート ストリート 85

F ターム(参考) 4C031 BA02

4C033 AD06 AD17
4C055 AA01 BA02 BA06 BA27 BB02 BB11 CA01 DA01 GA02
4C063 AA01 BB09 CC25 DD04 EE10
4C084 AA07 AA12 BA32 BA33 BA44 CA59 DB11 ZB262
4C085 HH03 KA29 KB09 KB10 KB45 KB56 KB95 LL18
4H045 AA10 AA20 AA30 BA63 CA40 DA35 EA20 FA10
4H050 AA01 AA03 AB28 WB13 WB14