

(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2007-505155

(P2007-505155A)

(43) 公表日 平成19年3月8日(2007.3.8)

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 D 401/12	(2006.01)	C O 7 D 401/12	C S P	4 C O 6 3
A 6 1 K 49/04	(2006.01)	A 6 1 K 49/04	Z	4 C O 8 5
C O 7 K 5/08	(2006.01)	C O 7 K 5/08		4 H O 4 5
C O 7 K 7/52	(2006.01)	C O 7 K 7/52		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁)

(21) 出願番号 特願2006-532986 (P2006-532986) (86) (22) 出願日 平成16年5月12日 (2004.5.12) (85) 翻訳文提出日 平成18年1月10日 (2006.1.10) (86) 国際出願番号 PCT/US2004/014846 (87) 国際公開番号 W02004/100996 (87) 国際公開日 平成16年11月25日 (2004.11.25) (31) 優先権主張番号 60/469,728 (32) 優先日 平成15年5月12日 (2003.5.12) (33) 優先権主張国 米国 (US) (31) 優先権主張番号 10/842,862 (32) 優先日 平成16年5月11日 (2004.5.11) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 503021180 ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・ファーマ・カンパニー BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY アメリカ合衆国08543-4000 ニュージャージー州プリンストン、ルート206・アンド・プロビンスライン・ロード、ポスト・オフィス・ボックス4000 (74) 代理人 100068526 弁理士 田村 恭生 (74) 代理人 100087114 弁理士 齋藤 みの里 (74) 代理人 100126778 弁理士 品川 永敏 最終頁に続く
---	---

(54) 【発明の名称】 ビトロネクチンレセプタ・アンタゴニスト化合物および放射性薬品製造におけるその使用

(57) 【要約】

本発明は、チオール誘導化標的的成分から成る化合物に関する。標的的成分は、脈管形成中にアップレギュレーションされるレセプタに結合する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脈管形成中にアップレギュレーションされるレセプタに結合するチオール誘導化標的成分から成る化合物。

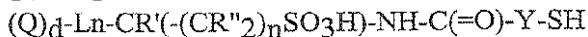
【請求項 2】

レセプタがインテグリン $\alpha v \beta 3$ または $\alpha v \beta 5$ である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 (I) :

【化 1】



10

(I)

[式中、Q は脈管形成中にアップレギュレーションされるレセプタに結合する標的成分；

d は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 および 10 から選ばれ；

Ln は結合基／薬物動力学的モディファイアー；

R' は H、 C_1-C_{15} アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、 C_1-C_{10} アルキルスルホン酸またはアリールスルホン酸；

R'' は H、 C_1-C_{15} アルキル、シクロアルキル、アリールまたはアラルキル；

n は 1、2、3、4 および 5 から選ばれ；および

20

Y はアルキレン、アルキレンアリーレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アルケニレン、アルキニレン、ポリアルキレングリコールの残基、または $CR'''(NH F)$ (ここで、R''' は H および F はアミン保護基) である]

で示される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

d が 1、2 および 3 から選ばれる請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

n が 1 である請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

Y がアルキレン、アリーレン、またはポリアルキレングリコールの残基である請求項 3 に記載の化合物。 30

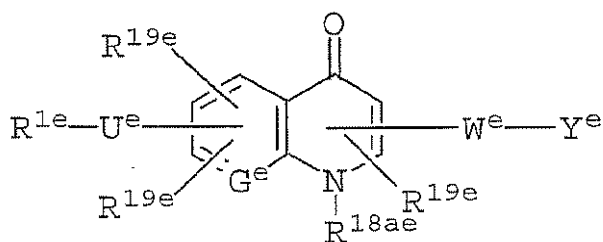
【請求項 7】

Y がアルキレンである請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

Q が式 (II) :

【化 2】

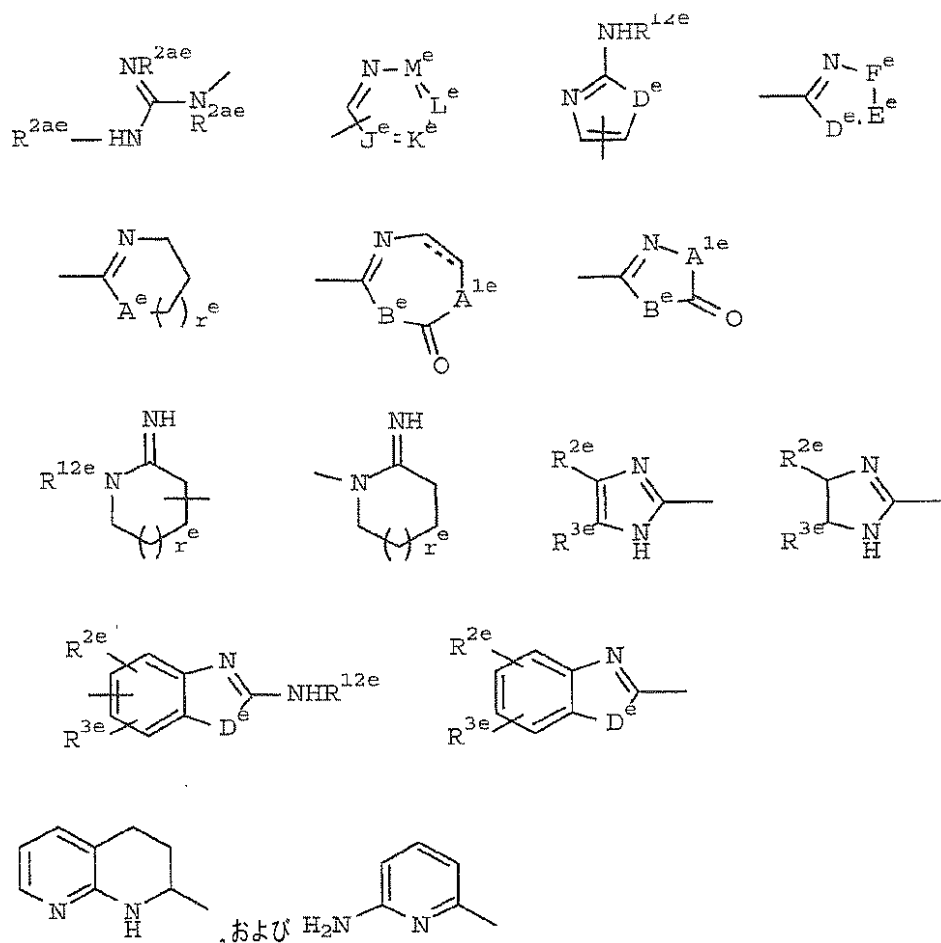


40

(II)

[式中、 R^{1e} は

【化 3】



10

20

から選ばれ；

A^e は CH_2 または $N(R^{10e})$ ；

A^{1e} および B^e はそれぞれ独立して、 CH_2 または $N(R^{10e})$ ；

D^e は $N(R^{10e})$ または S ；

$E^e - F^e$ は $C(R^{2e}) = C(R^{3e})$ または $C(R^{2e})_2 C(R^{3e})_2$ ；

J^e は $C(R^{2e})$ または N ；

K^e , L^e および M^e はそれぞれ独立して、 $C(R^{2e})$ または $C(R^{3e})$ ；

R^{2e} および R^{3e} はそれぞれ独立して、 H 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $NR^{11e} R^{12e}$ 、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、($C_1 - C_6$ アルキル) カルボニル、($C_1 - C_6$ アルコキシ) カルボニル、アリールカルボニル、および 0～4 個の R^{7e} で置換されたアリールから選ばれ、別法として、 R^{2e} と R^{3e} が隣接原子上の置換基であるとき、 R^{2e} と R^{3e} はそれらが結合する炭素原子と共に合して、5～7 員炭素環式環基または 5～7 員複素環式芳香族もしくは非芳香族環基を形成でき、かかる炭素環式または複素環式環基は $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、シアノ、アミノ、 CF_3 および NO_2 から選ばれる 0～2 個の基で置換され；

R^{2ae} は H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、($C_2 - C_7$ アルキル) カルボニル、アリールカルボニル、($C_2 - C_{10}$ アルコキシ) カルボニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルコキシカルボニル、 $C_7 - C_{11}$ ビシクロアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール ($C_1 - C_{10}$ アルコキシ) カルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニルオキシ ($C_1 - C_4$ アルコキシ)

50

カルボニル、アリールカルボニルオキシ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) カルボニル、および $C_3 - C_7$ シクロアルキルカルボニルオキシ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) カルボニルから選ばれ;

R^{7e} は H、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、アリール、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、($C_1 - C_4$ アルキル) カルボニル、 $CO_2 R^{18ae}$ 、 $SO_2 R^{11e}$ 、 $SO_2 NR^{10e} R^{11e}$ 、 OR^{10e} 、および $N(R^{11e}) R^{12e}$ から選ばれ;

U^e は

$(CH_2)_n^e$ 、 $(CH_2)_n^e O(CH_2)_m^e$ 、 $(CH_2)_n^e N(R^{12e})(CH_2)_m^e$ 、 $NH(CH_2)_n^e$ 、 $(CH_2)_n^e C(=O)(CH_2)_m^e$ 、 $(CH_2)_n^e S(O)_p^e (CH_2)_m^e$ 、 $(CH_2)_n^e NHNH(CH_2)_m^e$ 、 $N(R^{10e})C(=O)$ 、 $NHC(=O)(CH_2)_n^e$ 、 $C(=O)N(R^{10e})$ 、および $N(R^{10e})S(O)_p^e$ 10

から選ばれ;

G^e は N または CR^{19e} ;

W^e は $C(=O)N(R^{10e})(C_1 - C_3$ アルキレン)、ここで、アルキレン基は R^{8e} および R^{9e} で置換され;

R^{8e} および R^{9e} はそれぞれ独立して、H、 $CO_2 R^{18be}$ 、 $C(=O)R^{18be}$ 、 $CONR^{17} R^{18be}$ 、0~1 個の R^{6e} で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル、0~1 個の R^{6e} で置換された $C_2 - C_{10}$ アルケニル、0~1 個の R^{6e} で置換された $C_2 - C_{10}$ アルキニル、0~1 個の R^{6e} で置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、0~1 個の R^{6e} で置換された $C_5 - C_6$ シクロアルケニル、($C_1 - C_{10}$ アルキル) カルボニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、0~3 個の R^{6e} で置換されたフェニル、0~3 個の R^{6e} で置換されたナフチル、1~3 個の N、O または S ヘテロ原子を含有する 5~10 員複素環式環 (ここで、該複素環式環は飽和、部分飽和または完全不飽和であってよく、また 0~2 個の R^{7e} で置換され)、0~2 個の R^{7e} で置換された $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、 $N(R^{10e}) R^{11e}$ 、 $N(R^{16e}) R^{17e}$ 、アリール ($C_0 - C_6$ アルキル) カルボニル、アリール ($C_3 - C_6$ アルキル)、ヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $CONR^{18ae} R^{20e}$ 、 $SO_2 R^{18ae}$ 、および $SO_2 NR^{18ae} R^{20e}$ から選ばれ、但し、上記アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基はいずれも、非置換または 1~2 個の R^{7e} で置換されてよく; 20 30

R^{6e} は H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、ニトロ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルカルボニル、 $N(R^{11e}) R^{12e}$ 、シアノ、ハロ、 CF_3 、 CHO 、 $CO_2 R^{18be}$ 、 $C(=O)R^{18be}$ 、 $CONR^{17e} R^{18be}$ 、 $OC(=O)R^{10e}$ 、 OR^{10e} 、 $OC(=O)NR^{10e} R^{11e}$ 、 $NR^{10e} C(=O)R^{10e}$ 、 $NR^{10e} C(=O)OR^{21e}$ 、 $NR^{10e} C(=O)NR^{10e} R^{11e}$ 、 $NR^{10e} SO_2 NR^{10e} R^{11e}$ 、 $NR^{10e} SO_2 R^{21e}$ 、 $S(O)_p^e R^{11e}$ 、 $SO_2 NR^{10e} R^{11e}$

、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 CF_3 、 $S(O)_m^e Me$ および NMe_2 から選ばれる 0~3 個の基で置換されたアリール、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル) (該アリールはハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 CF_3 、 $S(O)_p^e Me$ および NMe_2 から選ばれる 0~3 個の基で置換され)、および 1~3 個の N、O または S ヘテロ原子を含有する 5~10 員複素環式環 (ここで、該複素環式環は飽和、部分飽和または完全不飽和であってよく、また 0~2 個の R^{7e} で置換され) から選ばれ; 40

R^{10e} は H、 CF_3 、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、アリール、($C_3 - C_{11}$ シクロアルキル) メチル、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、および 0~2 個の R^{6e} で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルから選ばれ;

R^{11e} は H、ヒドロキシ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、($C_3 - C_{11}$ シクロアルキル) メチル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、アダマンチルメチル、および 0~2 個の R^{4e} で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルから選ばれ;

R^{4e} はH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、($C_1 - C_{10}$ アルキル) カルボニル、アリール、ヘテロアリール、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、およびヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル) から選ばれ、ここで、上記アリールまたはヘテロアリール基は $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、F、Cl、Br、 CF_3 および NO_2 からなる群から選ばれる0～2個の置換基で置換され、別法として、 R^{10e} と R^{11e} が共に同一窒素原子上の置換基であるとき ($NR^{10e}R^{11e}$ の如く)、 R^{10e} と R^{11e} はそれらが結合する窒素原子と共に合して、3-アザビシクロノニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル、1-ピペリジニル、1-モルホリニル、1-ピロリジニル、チアモルホリニル、チアゾリジニルおよび1-ピペラジニルから選ばれる複素環を形成し、該複素環は $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、($C_1 - C_6$ アルキル) カルボニル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) カルボニル、($C_1 - C_6$ アルコキシ) カルボニル、アリール ($C_1 - C_4$ アルコキシ) カルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、およびアリールスルホニルから選ばれる0～3個の基で置換され；

R^{12e} はH、 $C_1 - C_6$ アルキル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、メトキシフェニルジフェニルメチル、トリメチルシリルエトキシメチル、($C_1 - C_6$ アルキル) カルボニル、($C_1 - C_6$ アルコキシ) カルボニル、($C_1 - C_6$ アルキル) アミノカルボニル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール、ヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル) カルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、($C_1 - C_6$ アルキル) カルボニル、アリールカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル) スルホニル、アリールオキシカルボニル、およびアリール ($C_1 - C_6$ アルコキシ) カルボニルから選ばれ、ここで、上記アリール基は $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、 CF_3 およびニトロからなる群から選ばれる0～2個の置換基で置換され；

R^{16e} は
 $C(=O)OR^{18ae}$, $C(=O)R^{18be}$, $C(=O)N(R^{18be})_2$, $C(=O)NHSO_2R^{18ae}$, $C(=O)NHC(=O)R^{18be}$, $C(=O)NHC(=O)OR^{18ae}$, $C(=O)NHSO_2NHR^{18be}$, SO_2R^{18ae} , $SO_2N(R^{18be})_2$, および $SO_2NHC(=O)OR^{18be}$

から選ばれ；

R^{17e} はH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、およびヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル) から選ばれ；

R^{18ae} は、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換される $C_1 - C_8$ アルキル、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換される $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるアリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換される ($C_1 - C_6$ アルキル) ヘテロアリール、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるビアリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるヘテロアリール、3～4個の R^{19e} で置換されかつ L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるフェニル、0～4個の R^{19e} で置換されかつ L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるナフチル、および L_n への結合から選ばれ、ここで、上記アリールまたはヘテロアリール基は必要に応じて0～4個の R^{19e} で置換され；

R^{18be} はHまたは R^{18ae} ；

R^{19e} はH、ハロゲン、 CF_3 、 CO_2H 、CN、 NO_2 、 $NR^{11e}R^{12e}$ 、 CF_3 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、アリー

ル、アリール O、アリール SO_2 、ヘテロアリール、およびヘテロアリール SO_2 から選ばれ、ここで、上記アリールおよびヘテロアリール基は水素、ハロゲン、 CF_3 、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、および $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルコキシから選ばれる 0 ～ 4 個の基で置換され；

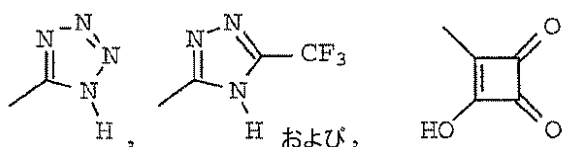
R^{20e} はヒドロキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキルオキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_{11}$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、アリール ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル) オキシ、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルキルカルボニルオキシ ($\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキル) オキシ、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルコキシカルボニルオキシ ($\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキル) オキシ、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルコキシカルボニル ($\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキル) オキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキルカルボニルオキシ ($\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキル) オキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルコキシカルボニルオキシ ($\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキル) オキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルコキシカルボニル ($\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキル) オキシ、アリールオキシカルボニル ($\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキル) オキシ、アリールオキシカルボニルオキシ ($\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキル) オキシ、アリールカルボニルオキシ ($\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキル) オキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_5$ アルコキシ ($\text{C}_1 - \text{C}_5$ アルキル) カルボニルオキシ ($\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキル) オキシ、(5 - ($\text{C}_1 - \text{C}_5$ アルキル) - 1, 3 - ジオキサ - シクロペンテン - 2 - オン - イル) メチルオキシ、(5 - アリール - 1, 3 - ジオキサ - シクロペンテン - 2 - オン - イル) メチルオキシ、および (R^{10e}) (R^{11e}) $\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルコキシ) から選ばれ；

R^{21e} は $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{11}$ シクロアルキル、($\text{C}_3 - \text{C}_{11}$ シクロアルキル) メチル、アリール、アリール ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル)、および 0 ～ 2 個の R^{7e} で置換された $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキルから選ばれ；

Y^e は

COR^{20e} , SO_3H , PO_3H , $\text{CONHNHSO}_2\text{CF}_3$, $\text{CONHSO}_2\text{R}^{18ae}$, $\text{CONHSO}_2\text{NHR}^{18be}$, NHCOCF_3 , $\text{NHCONHSO}_2\text{R}^{18ae}$, $\text{NHSO}_2\text{R}^{18ae}$, OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , $\text{SO}_2\text{NHCOR}^{18ae}$, $\text{SO}_2\text{NHSO}_2\text{R}^{18ae}$

【化 4】



から選ばれ；

m^e は 0 ～ 2；

n^e は 0 ～ 4；

p^e は 0 ～ 2；および

r^e は 0 ～ 2

であって、但し、 n^e および m^e は、 R^{1e} と Y^e を連結する原子の数が 8 ～ 14 の範囲となるように選定する]

の化合物、またはその立体異性体もしくは立体異性体混合物、あるいは医薬的に許容する塩もしくはプロドラッグ体である請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 9】

Q が式 (III)：

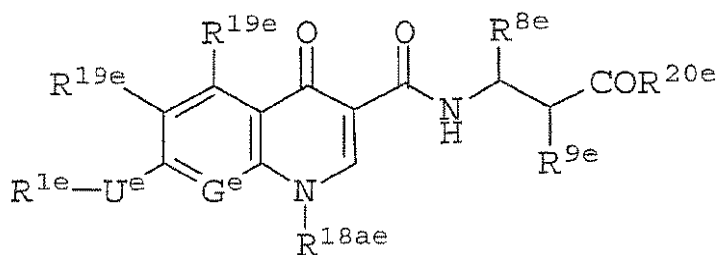
10

20

30

40

【化 5】

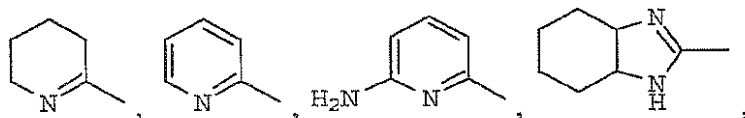
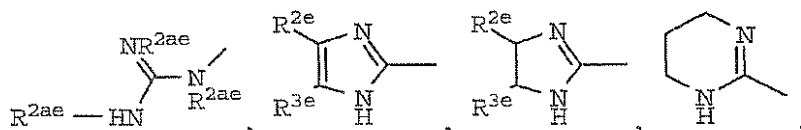


(III)

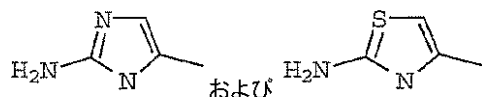
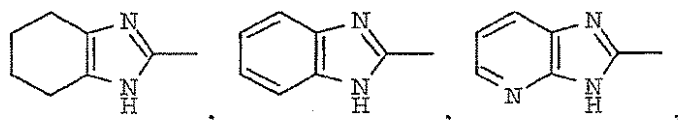
10

〔式中、 R^{1e} は

【化 6】



20



30

から選ばれ；

R^{2e} および R^{3e} はそれぞれ独立して、H、 C_1-C_4 アルコキシ、 $NR^{11e}R^{12e}$ 、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_1-C_4 アルキル)、アリール (C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルキル) カルボニル、(C_1-C_6 アルコキシ) カルボニル、アリールカルボニル、および 0~4 個の R^{7e} で置換されたアリールから選ばれ、別法として、 R^{2e} と R^{3e} が隣接原子上の置換基であるとき、 R^{2e} と R^{3e} はそれらが結合する炭素原子と共に合して、5~7 員炭素環式環基または 5~7 員複素環式芳香族もしくは非芳香族環基を形成でき、かかる炭素環式または複素環式環基は C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ハロ、シアノ、アミノ、 CF_3 および NO_2 から選ばれる 0~2 個の基で置換され；

40

R^{2ae} は H、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_{11} シクロアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_1-C_4 アルキル)、アリール、アリール (C_1-C_4 アルキル)、(C_2-C_7 アルキル) カルボニル、アリールカルボニル、(C_2-C_{10} アルコキシ) カルボニル、 C_3-C_7 シクロアルコキシカルボニル、 C_7-C_{11} ビシクロアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール (C_1-C_{10} アルコキシ) カルボニル、 C_1-C_6 アルキルカルボニルオキシ (C_1-C_4 アルコキシ) カルボニル、アリールカルボニルオキシ (C_1-C_4 アルコキシ) カルボニル、および C_3-C_7 シクロアルキルカルボニルオキシ (C_1-C_4 アルコキシ) カルボニルから選ば

50

れ；

R^{7e} はH、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、アリール、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、($C_1 - C_4$ アルキル) カルボニル、 $CO_2 R^{18ae}$ 、 $SO_2 R^{11e}$ 、 $SO_2 NR^{10e} R^{11e}$ 、 OR^{10e} 、および $N(R^{11e}) R^{12e}$ から選ばれ；

U^e は

$(CH_2)_n^e$ 、 $(CH_2)_n^e O(CH_2)_m^e$ 、 $NH(CH_2)_n^e$ 、 $N(R^{10e})C(=O)$ 、 $NHC(=O)(CH_2)_n^e$ 、および $C(=O)N(R^{10e})$

から選ばれ；

G^e はNまたは CR^{19e} ；

R^{8e} は、H、 $CO_2 R^{18be}$ 、 $C(=O) R^{18be}$ 、 $CONR^{17e} R^{18be}$ 、0～1個の R^{6e} で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル、0～1個の R^{6e} で置換された $C_2 - C_{10}$ アルケニル、0～1個の R^{6e} で置換された $C_2 - C_{10}$ アルキニル、0～1個の R^{6e} で置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、0～1個の R^{6e} で置換された $C_5 - C_6$ シクロアルケニル、($C_1 - C_{10}$ アルキル) カルボニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、0～3個の R^{6e} で置換されたフェニル、0～3個の R^{6e} で置換されたナフチル、1～3個のN、OまたはSヘテロ原子を含有する5～10員複素環式環（ここで、該複素環式環は飽和、部分飽和または完全不飽和であってよく、また0～2個の R^{7e} で置換され）から選ばれ；

R^{9e} は、0～1個の R^{6e} で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル、0～2個の R^{7e} で置換された $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、H、ニトロ、 $N(R^{11e})R^{12e}$ 、 $OC(=O)R^{10e}$ 、 OR^{10e} 、 $OC(=O)NR^{10e}R^{11e}$ 、 $NR^{10e}C(=O)R^{10e}$ 、 $NR^{10e}C(=O)OR^{21e}$ 、 $NR^{10e}C(=O)NR^{10e}R^{11e}$ 、 $NR^{10e}SO_2NR^{10e}R^{11e}$ 、 $NR^{10e}SO_2R^{21e}$ 、ヒドロキシ、 OR^{22e} 、 $N(R^{10e})R^{11e}$ 、 $N(R^{16e})R^{17e}$

、アリール ($C_0 - C_6$ アルキル) カルボニル、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、ヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $CONR^{18ae} R^{20e}$ 、 $SO_2 R^{18ae}$ 、および $SO_2 NR^{18ae} R^{20e}$ から選ばれ、但し、上記アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基のいずれも非置換または1～2個の R^{7e} で置換されてよく；

R^{6e} はH、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、ニトロ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルカルボニル、 $N(R^{11e}) R^{12e}$ 、シアノ、ハロ、 CF_3 、 CHO 、 $CO_2 R^{18be}$ 、 $C(=O)R^{18be}$ 、 $CONR^{17e}R^{18be}$ 、 $OC(=O)R^{10e}$ 、 OR^{10e} 、 $OC(=O)NR^{10e}R^{11e}$ 、 $NR^{10e}C(=O)R^{10e}$ 、 $NR^{10e}C(=O)OR^{21e}$ 、 $NR^{10e}C(=O)NR^{10e}R^{11e}$ 、 $NR^{10e}SO_2NR^{10e}R^{11e}$ 、 $NR^{10e}SO_2R^{21e}$ 、 $S(O)_p R^{11e}$ 、 $SO_2NR^{10e}R^{11e}$

、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 CF_3 、 $S(O)_m Me$ および NMe_2 から選ばれる0～3個の基で置換されたアリール、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル) (該アリールはハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 CF_3 、 $S(O)_p Me$ および NMe_2 から選ばれる0～3個の基で置換され)、および1～3個のN、OまたはSヘテロ原子を含有する5～10員複素環式環（ここで、該複素環式環は飽和、部分飽和または完全不飽和であってよく、また0～2個の R^{7e} で置換され）から選ばれ；

R^{10e} はH、 CF_3 、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、アリール、($C_3 - C_{11}$ シクロアルキル) メチル、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、および0～2個の R^{6e} で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルから選ばれ；

R^{11e} はH、ヒドロキシ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、($C_3 - C_{11}$ シクロアルキル) メチル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、アダマンチルメチル、および0～2個の R^{4e} で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルから選ばれ；

R^{4e} はH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアル

10

20

30

40

50

キル ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール、ヘテロアリール、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、およびヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル) から選ばれ、ここで、上記アリールまたはヘテロアリール基は $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、F、Cl、Br、 CF_3 および NO_2 からなる群から選ばれる 0 ~ 2 個の置換基で置換され；

R^{12e} は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、メトキシフェニルジフェニルメチル、トリメチルシリルエトキシメチル、($C_1 - C_6$ アルキル)カルボニル、($C_1 - C_6$ アルコキシ)カルボニル、($C_1 - C_6$ アルキル)アミノカルボニル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール、ヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル)カルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、($C_1 - C_6$ アルキル)カルボニル、アリールカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル)スルホニル、アリールオキシカルボニル、およびアリール ($C_1 - C_6$ アルコキシ)カルボニルから選ばれ、ここで、上記アリール基は $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、 CF_3 およびニトロからなる群から選ばれる 0 ~ 2 個の置換基で置換され；

R^{16e} は $C(=O)OR^{18ae}$, $C(=O)R^{18be}$, $C(=O)N(R^{18be})_2$, SO_2R^{18ae} , および $SO_2N(R^{18be})_2$ から選ばれ；

R^{17e} は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、およびヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル) から選ばれ；

R^{18ae} は、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換される $C_1 - C_8$ アルキル、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換される $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるアリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換される ($C_1 - C_6$ アルキル)ヘテロアリール、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるビアリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるヘテロアリール、3 ~ 4 個の R^{19e} で置換されかつ L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるフェニル、0 ~ 4 個の R^{19e} で置換されかつ L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるナフチル、および L_n への結合から選ばれ、ここで、上記アリールまたはヘテロアリール基は必要に応じて 0 ~ 4 個の R^{19e} で置換され；

R^{18be} は H または R^{18ae} ；

R^{19e} は H、ハロゲン、 CF_3 、 CO_2H 、CN、 NO_2 、 $NR^{11e}R^{12e}$ 、O、 CF_3 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、アリール、アリール O、アリール SO_2 、ヘテロアリール、およびヘテロアリール SO_2 から選ばれ、ここで、上記アリールおよびヘテロアリール基は水素、ハロゲン、 CF_3 、 $C_1 - C_3$ アルキル、および $C_1 - C_3$ アルコキシから選ばれる 0 ~ 4 個の基で置換され；

R^{20e} はヒドロキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルオキシ、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル)オキシ、 $C_2 - C_{10}$ アルキルカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル)オキシ、 $C_2 - C_{10}$ アルコキシカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル)オキシ、 $C_2 - C_{10}$ アルコキシカルボニル ($C_1 - C_2$ アルキル)オキシ、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル)オキシ、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルコキシカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル)オキシ、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルコキシカルボニル ($C_1 - C_2$ アルキル)オキシ、アリールオキシカルボニル ($C_1 - C_2$ アルキル)オキシ、アリールオキシカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル)オキシ、アリールカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル)オキシ、 $C_1 - C_5$ アルコキシ ($C_1 - C_5$ アルキル)カルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル)オ

キシ、(5-(C₁-C₅ アルキル)-1,3-ジオキサシクロペンテン-2-オン-イル)メチルオキシ、(5-アリール-1,3-ジオキサシクロペンテン-2-オン-イル)メチルオキシ、および(R^{10e})(R^{11e})N(C₁-C₁₀ アルコキシ)から選ばれ；

R^{21e}はC₁-C₈ アルキル、C₂-C₆ アルケニル、C₃-C₁₁ シクロアルキル、(C₃-C₁₁ シクロアルキル)メチル、アリール、アリール(C₁-C₄ アルキル)、および0~2個のR^{7e}で置換されたC₁-C₁₀ アルキルから選ばれ；

R^{22e}は

C(=O)R^{18be}, C(=O)N(R^{18be})₂, C(=O)NHSO₂R^{18ae}, C(=O)NHC(=O)R^{18be}, C(=O)NHC(=O)OR^{18ae}, およびC(=O)NHSO₂NHR^{18be}

から選ばれ；

m^eは0~2；

n^eは0~4；および

p^eは0~2

であって、但し、n^eおよびm^eは、式(III)のR^{1e}とCOR^{20e}を連結する原子の数が8~14の範囲となるように選定する]

の化合物、またはその立体異性体もしくは立体異性体混合物、あるいは医薬的に許容する塩もしくはプロドラッグ体である請求項3に記載の化合物。

【請求項10】

標的成分がベンゾジアゼピン化合物である請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

標的成分がキノロン・ノンペプチドである請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

標的成分がインダゾール化合物である請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

標的成分が環式ペプチドである請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

L_nが式(IV)：

【化7】

((W)_h-(CR¹R²)_g)_x-(Z)_k-((CR^{1a}R^{2a})_{g'}-(W)_{h'})_{x'}

(IV)

[式中、存在するときのWは

O, S, NH, NHC(=O), C(=O)NH, NR³C(=O), C(=O)NR³, C(=O), C(=O)O, OC(=O), NHC(=S)NH, NHC(=O)NH, SO₂, SO₂NH, (OCH₂CH₂)_s, (CH₂CH₂O)_s, (OCH₂CH₂CH₂)_s, (CH₂CH₂CH₂O)_t, および(aa)_t、

からなる群から選ばれ；

s, s'およびs''はそれぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9および10から選ばれ；

tおよびt'はそれぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9および10から選ばれ；

存在するときのaaはアミノ酸；

hおよびh'はそれぞれ独立して、0、1および2から選ばれ；

存在するときのR¹, R^{1a}, R², R^{2a}およびR³はそれぞれ独立して、H、COH、SO₃H、PO₃H、0~3個のR⁴で置換されたC₁-C₅ アルキル、0~3個のR⁴で置換されたアリール、0~3個のR⁴で置換されたベンジル、0~3個のR⁴で置換されたC₁-C₅ アルコキシ、NHC(=O)H、C(=O)NH₂、NHC(=O)NH₂、NH₂およびHからなる群から選ばれ、またはR¹とR²が共に合するとき、R¹とR²は=Oを形成し、あるいはR^{1a}とR^{2a}が共に合するときは、R^{1a}とR^{2a}は=Oを形成し；

10

20

30

40

50

g および g' はそれぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 および 10 から選ばれ；

x および x' はそれぞれ独立して、0、1、2、3、4 および 5 から選ばれ；

Zは0～3個のR⁴で置換されたアリーレン、0～3個のR⁴で置換されたC₃－C₁₀シクロアルキレン、およびN、SおよびOから選ばれる1～4個のヘテロ原子を含有し、かつ0～3個のR⁴で置換された5～10員複素環式環基からなる群から選ばれ；

存在するときの R^4 は

$$\text{COOH}, \text{C}(=\text{O})\text{NH}_2, \text{NHC}(=\text{O})\text{H}, \text{OH}, \text{NH}_2, \text{SO}_3\text{H}, \text{PO}_3\text{H}, \text{OPO}_3\text{H}_2, \text{OSO}_3\text{H}$$

、0～3個のHで置換されたアリール、置換されたC₁～C₅アルキル、置換されたC₁～C₅アルコキシ、およびN、SおよびOから選ばれる1～4個のヘテロ原子を含むしか
つ0～3個のHで置換された5～10員複素環式環基からなる群から選ばれ；および

k は 0、1 および 2 から選ばれる]

を有する請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 15】

W が

0, $\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3$, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_s$, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_s$, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_s$, または $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t$

である請求項 14 に記載の化合物。

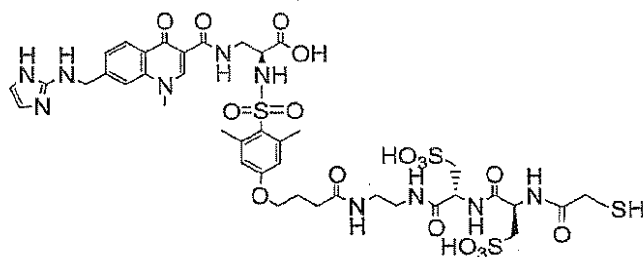
【請求項 16】

WがO、 $\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})$ または $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3$ である請求項14に記載の化合物。 20

【請求項 17】

式 (V) :

【化 8】



(V)

で示される請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 18】

請求項 3 に記載の化合物を製造する方法であって、式 (V I) :

【化 9】



(VI)

[式中、Qは脈管形成中にアップレギュレーションされるレセプタに結合する標的成分 40

d は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 および 10 から選ばれる；

L_n は結合基／薬物動力学的モディファイアー；

R' は H、C₁ - C₁₅ アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、C₁ - C₁₀ アルキルスルホン酸、またはアリールスルホン酸；

R[”] は H、C₁ - C₁₅ アルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル；および

n は 1、2、3、4 および 5 から選ばれる]

の化合物を、式 (V I I) :

【化 1 0】

HOOC-Y-SH

(VII)

〔式中、Yはアルキレン、アルキレンアリーレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アルケニレン、アルキニレン、ポリアルキレングリコールの残基、またはC R ' ' ' (NH F) (ここで、R ' ' 'はHおよびFはアミン保護基)である〕

の化合物と接触させることから成る製造法。

【請求項 1 9】

請求項 3 に記載の化合物を、マレイミド誘導化の影像化しうる成分と接触させることから成る造影剤の製造法。 10

【請求項 2 0】

請求項 3 に記載の化合物を、 α -ハロアセチル誘導化の影像化しうる成分と接触させることから成る造影剤の製造法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規化合物並びに患者の一定疾患の診断や処置のために標的成分を影像化しうる (imageable) 成分に結合させるときの上記化合物の使用に関する。

【背景技術】

20

【0 0 0 2】

望ましくない脈管形成に関係する疾患としては、腫瘍生長および転移、炎症、骨組織の分解、慢性関節リウマチ、再狭窄、アテローム硬化症、心虚血、および心筋再灌流損傷が挙げられる。脈管形成は、インテグリン (integrin) $\alpha v \beta 3$ (または " ビトロネクチンレセプタ (vitronectin receptor) ") の作用に依存するので、治療および診断用医薬品のためのビトロネクチンレセプタ標的成分の開発が進められている (たとえば U. S. 特許 No. 6 5 4 8 6 6 3、6 5 2 4 5 5 3、6 5 1 1 6 4 9、6 5 1 1 6 4 8 および 6 3 2 2 7 7 0 参照)。

【0 0 0 3】

かかる治療および診断用医薬品として造影剤が挙げられ、この場合、影像化しうる成分の 1 種以上が 1 種以上の標的成分に結合され、このようにして疾患を検出する特異性の高い手段が発現する。典型的な影像化しうる成分は、X 線 C T イメージング (影像化)、M R I または超音波によって検出できるものである。たとえば、X 線吸収原子または原子番号 2 0 もしくはそれより大きな " 重 " 原子の 1 種以上を包含する影像化しうる成分は、X 線造影剤として有用である。常磁性金属イオンを包含する影像化しうる成分は、磁気共鳴画像法 (M R I) の造影剤として有用である。生物学的適合ガスの微小気泡、液体担体および界面活性剤微小球を包含する影像化しうる成分は、超音波造影剤として有用である。 30

【0 0 0 4】

小分子を用いて標的成分を影像化しうる成分に結合させれば、該小分子 (" 結合基 ") は、得られる医薬品の薬物動力学的モディファイアー (pharmacokinetic modifier) として同時役割を果たすことができる。 40

標的成分と影像化しうる成分を有効に結合させる方法を見出すことは、重要なゴール (目的) である。すなわち、必要とされるものは、種々の標的成分または影像化しうる成分に容易に結合できる化合物と方法である。本発明は、これらの目的並びに他の重要な目的に指向される。

【発明の開示】

【0 0 0 5】

本発明は一部、チオール誘導化標的成分から成る化合物に指向される。標的成分は、脈管形成中にアップレギュレーションされる (upregulated) レセプタに結合しうるものが有利である。

50

【0006】

本発明の1つの具体例において、下式（I）で示される化合物が提供される。

【化1】



(I)

【0007】

この具体例において、Qは脈管形成中にアップレギュレーションされるレセプタに結合する標的成分；

dは1、2、3、4、5、6、7、8、9および10から選ばれ；

Lnは結合基／薬物動学的モディファイアー；

R'はH、C₁－C₁₅アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、C₁－C₁₀アルキルスルホン酸またはアリールスルホン酸；

R''はH、C₁－C₁₅アルキル、シクロアルキル、アリールまたはアラルキル；

nは1、2、3、4および5から選ばれ；および

Yはアルキレン、アルキレンアリーレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アルケニレン、アルキニレン、ポリアルキレングリコールの残基、またはCR'''(NH F)（ここで、R'''はHおよびFはアミン保護基）である。

【0008】

別の具体例において、本発明は以下に記載される、式（I）の化合物を製造する方法を提供する。

さらに別の具体例において、本発明は造影剤を製造する方法を提供し、この製造法は、式（I）の化合物をマレイミド（maleimide）誘導化の影像化しうる成分と接触させることから成る。

また別の具体例では、本発明は、式（I）の化合物をα-ハロアセチル誘導化の影像化しうる成分と接触させることから成る、造影剤の製造法を提供する。

これらの本発明側面および他の側面については、以下の詳細な説明および先の特許請求の範囲から明らかとなろう。

【0009】

（実例となる具体例の詳細な説明）

本発明は、チオール誘導化標的成分から成る化合物に指向される。標的成分は好ましくは、脈管形成中にアップレギュレーションされるレセプタに結合する。かかるレセプタの1つは、U. S. 特許No. 6511648に開示のインテグリンαvβ3レセプタである。

本発明の1つの具体例において、チオール誘導化標的成分は、式（I）：

【化2】



(I)

の化合物である。

【0010】

ここで、Qは脈管形成中にアップレギュレーションされるレセプタに結合する標的成分；dは1、2、3、4、5、6、7、8、9および10から選ばれ；Lnは結合基／薬物動学的モディファイアー；R'はH、C₁－C₁₅アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、C₁－C₁₀アルキルスルホン酸またはアリールスルホン酸；R''はH、C₁－C₁₅アルキル、シクロアルキル、アリールまたはアラルキル；nは1、2、3、4および5から選ばれ；およびYはアルキレン、アルキレンアリーレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アルケニレン、アルキニレン、ポリアルキレングリコールの残基、またはCR'''(NH F)（ここで、R'''はHおよびFはアミン保護基）である。

【0011】

化合物（I）の好ましい具体例において、dは1、2および3から選ばれる。

好ましい具体例において、nは1である。

好ましい具体例において、Yはアルキレン、アリーレン、またはポリアルキレングリコールの残基である。

最も好ましい具体例において、Yはアルキレンである。

【0012】

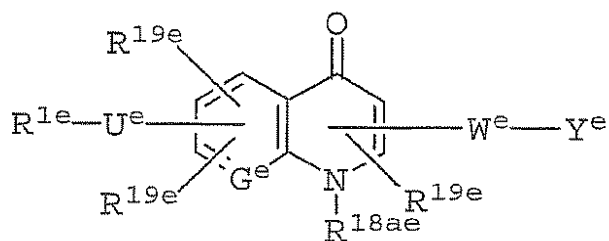
標的成分

上記の如く、Qは標的成分である。Qはいずれかのたん白、たとえば患者の疾患と同時に発現しうる過発現（over-expressed）たん白に対する公知の標的成分の群から選ばれてよい。

1つの具体例において、Qは、血管形成中にアップレギュレーションされるレセプタに結合する標的成分である。

好ましい具体例において、Qは下式（II）の化合物であり、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、あるいは医薬的に許容しうる塩もしくはプロドラッグ体を包含する。

【化3】

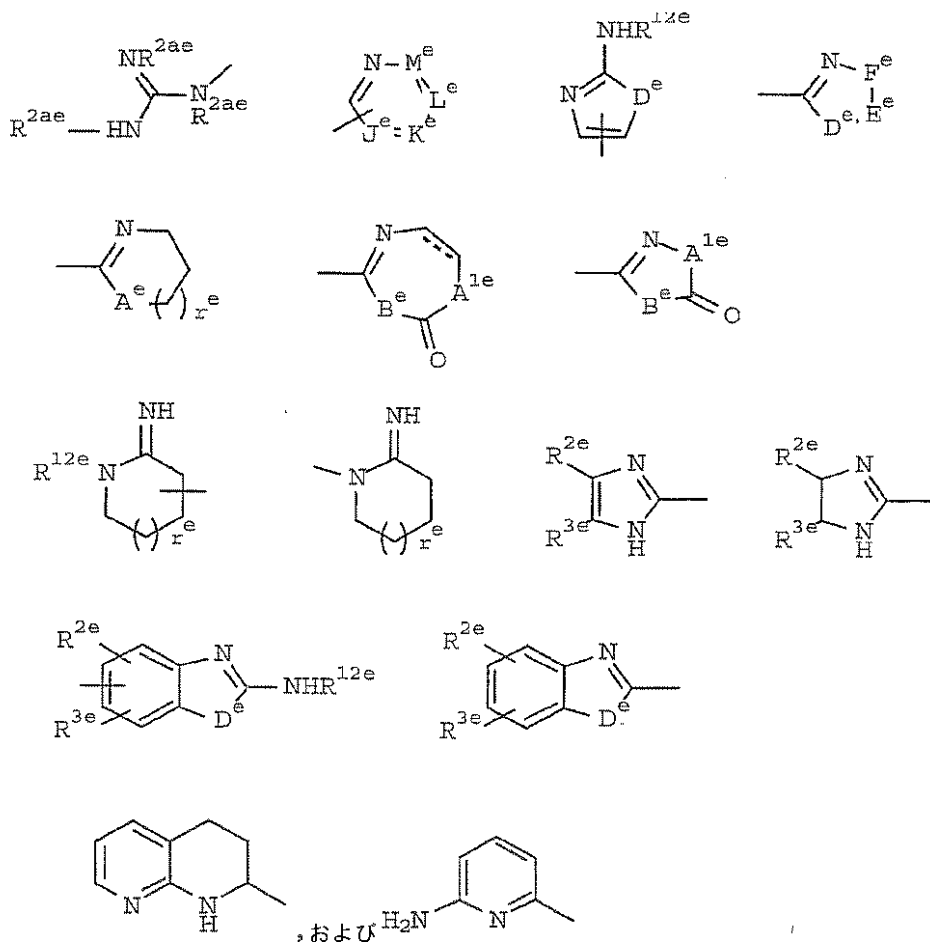


(II)

【0013】

ここで、 R^{1e} は

【化 4】



10

20

から選ばれ；

A^e は CH_2 または $N(R^{10e})$ ；

A^{1e} および B^e はそれぞれ独立して、 CH_2 または $N(R^{10e})$ ；

30

【0014】

D^e は $N(R^{10e})$ または S ；

$E^e - F^e$ は $C(R^{2e}) = C(R^{3e})$ または $C(R^{2e})_2 C(R^{3e})_2$ ；

J^e は $C(R^{2e})$ または N ；

K^e 、 L^e および M^e はそれぞれ独立して、 $C(R^{2e})$ または $C(R^{3e})$ ；

R^{2e} および R^{3e} はそれぞれ独立して、 H 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $NR^{11e} R^{12e}$ 、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、($C_1 - C_6$ アルキル) カルボニル、($C_1 - C_6$ アルコキシ) カルボニル、アリールカルボニル、および 0～4 個の R^{7e} で置換されたアリールから選ばれ、別法として、 R^{2e} と R^{3e} が隣接原子上の置換基であるとき、 R^{2e} と R^{3e} はそれらが結合する炭素原子と共に合して、5～7 員炭素環式環基または 5～7 員複素環式芳香族もしくは非芳香族環基を形成でき、かかる炭素環式または複素環式環基は $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、シアノ、アミノ、 CF_3 および NO_2 から選ばれる 0～2 個の基で置換され；

40

【0015】

R^{2ae} は H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、($C_2 - C_7$ アルキル) カルボニル、アリールカルボニル、($C_2 - C_{10}$ アルコキシ) カルボニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルコキシカルボニル、 $C_7 - C_{11}$

50

ビスクロアルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アリアル ($C_1 - C_{10}$ アルコキシ) カルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニルオキシ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) カルボニル、アリアルカルボニルオキシ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) カルボニル、および $C_3 - C_7$ シクロアルキルカルボニルオキシ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) カルボニルから選ばれ;

R^{7e} は H、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、アリアル、アリアル ($C_1 - C_4$ アルキル)、($C_1 - C_4$ アルキル) カルボニル、 $CO_2 R^{18ae}$ 、 $SO_2 R^{11e}$ 、 $SO_2 NR^{10e} R^{11e}$ 、 OR^{10e} 、および $N(R^{11e}) R^{12e}$ から選ばれ;

【0016】

U^e は

$(CH_2)_n^e$ 、 $(CH_2)_n^e O(CH_2)_m^e$ 、 $(CH_2)_n^e N(R^{12e})(CH_2)_m^e$ 、 $NH(CH_2)_n^e$ 、 $(CH_2)_n^e C(=O)(CH_2)_m^e$ 、 $(CH_2)_n^e S(O)_p^e (CH_2)_m^e$ 、 $(CH_2)_n^e NHNH(CH_2)_m^e$ 、 $N(R^{10e})C(=O)$ 、 $NHC(=O)(CH_2)_n^e$ 、 $C(=O)N(R^{10e})$ 、および $N(R^{10e})S(O)_p^e$

から選ばれ;

G^e は N または CR^{19e} ;

W^e は $C(=O)N(R^{10e})(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})$ 、ここで、アルキレン基は R^{8e} および R^{9e} で置換され;

【0017】

R^{8e} および R^{9e} はそれぞれ独立して、H、 $CO_2 R^{18be}$ 、 $C(=O)R^{18b}$
 e 、 $CONR^{17e} R^{18be}$ 、0～1 個の R^{6e} で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル、
 0～1 個の R^{6e} で置換された $C_2 - C_{10}$ アルケニル、0～1 個の R^{6e} で置換された
 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、0～1 個の R^{6e} で置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、0
 ～1 個の R^{6e} で置換された $C_5 - C_6$ シクロアルケニル、($C_1 - C_{10}$ アルキル) カ
 ルボニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、0～3 個の R^{6e} で置
 換されたフェニル、0～3 個の R^{6e} で置換されたナフチル、1～3 個の N、O または S
 ヘテロ原子を含有する 5～10 員複素環式環 (ここで、該複素環式環は飽和、部分飽和ま
 たは完全不飽和であってよく、また 0～2 個の R^{7e} で置換され)、0～2 個の R^{7e} で
 置換された $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、 $N(R^{10e}) R^{11e}$ 、 N
 $(R^{16e}) R^{17e}$ 、アリアル ($C_0 - C_6$ アルキル) カルボニル、アリアル ($C_3 -$
 C_6 アルキル)、ヘテロアリアル ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $CONR^{18ae} R^{20e}$ 、
 $SO_2 R^{18ae}$ 、および $SO_2 NR^{18ae} R^{20e}$ から選ばれ、但し、上記アルキル
 、シクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアル基はいずれも、非置換または 1～2 個
 の R^{7e} で置換されてよく;

【0018】

R^{6e} は H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、ニトロ、
 $C_1 - C_{10}$ アルキルカルボニル、 $N(R^{11e}) R^{12e}$ 、シアノ、ハロ、
 CF_3 、 CHO 、 $CO_2 R^{18be}$ 、 $C(=O)R^{18be}$ 、 $CONR^{17e} R^{18be}$ 、 $OC(=O)R^{10e}$ 、 OR^{10e} 、 $OC(=O)NR^{10e} R^{11e}$
 $NR^{10e} C(=O)R^{10e}$ 、 $NR^{10e} C(=O)OR^{21e}$ 、 $NR^{10e} C(=O)NR^{10e} R^{11e}$ 、 $NR^{10e} SO_2 NR^{10e} R^{11e}$ 、 NR^{10e}
 $SO_2 R^{21e}$ 、 $S(O)_p^e R^{11e}$ 、 $SO_2 NR^{10e} R^{11e}$
 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 CF_3 、 $S(O)_m^e Me$ お
 よび NMe_2 から選ばれる 0～3 個の基で置換されたアリアル、アリアル ($C_1 - C_4$ ア
 ルキル) (該アリアルはハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 CF_3
 、 $S(O)_p^e Me$ および NMe_2 から選ばれる 0～3 個の基で置換され)、および 1～
 3 個の N、O または S ヘテロ原子を含有する 5～10 員複素環式環 (ここで、該複素環式
 環は飽和、部分飽和または完全不飽和であってよく、また 0～2 個の R^{7e} で置換され)
 から選ばれ;

【0019】

R^{10e} は H、 CF_3 、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、アリー
 ル、($C_3 - C_{11}$ シクロアルキル) メチル、アリアル ($C_1 - C_4$ アルキル)、および

10

20

30

40

50

0～2個の R^{6e} で置換された C_1-C_{10} アルキルから選ばれ；

R^{11e} はH、ヒドロキシ、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_{11} シクロアルキル、(C_3-C_{11} シクロアルキル)メチル、 C_1-C_6 アルコキシ、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C_1-C_4 アルキル)、アリール(C_1-C_4 アルキル)、アダマンチルメチル、および0～2個の R^{4e} で置換された C_1-C_{10} アルキルから選ばれ；

【0020】

R^{4e} はH、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル(C_1-C_4 アルキル)、(C_1-C_{10} アルキル)カルボニル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1-C_6 アルキル)、およびヘテロアリール(C_1-C_6 アルキル)から選ばれ、ここで、上記アリールまたはヘテロアリール基は C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、F、Cl、Br、 CF_3 および NO_2 からなる群から選ばれる0～2個の置換基で置換され、別法として、 R^{10e} と R^{11e} が共に同一窒素原子上の置換基であるとき($NR^{10e}R^{11e}$ の如く)、 R^{10e} と R^{11e} はそれらが結合する窒素原子と共に合して、3-アザビシクロノニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル、1-ピペリジニル、1-モルホリニル、1-ピロリジニル、チアモルホリニル、チアゾリジニルおよび1-ピペラジニルから選ばれる複素環を形成し、該複素環は C_1-C_6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1-C_4 アルキル)、(C_1-C_6 アルキル)カルボニル、(C_3-C_7 シクロアルキル)カルボニル、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニル、アリール(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニル、 C_1-C_6 アルキルスルホニル、およびアリールスルホニルから選ばれる0～3個の基で置換され；

【0021】

R^{12e} はH、 C_1-C_6 アルキル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、メトキシフェニルジフェニルメチル、トリメチルシリルエトキシメチル、(C_1-C_6 アルキル)カルボニル、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニル、(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル(C_1-C_4 アルキル)、アリール、ヘテロアリール(C_1-C_6 アルキル)カルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリール(C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルキル)カルボニル、アリールカルボニル、 C_1-C_6 アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリール(C_1-C_6 アルキル)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリール(C_1-C_6 アルキル)スルホニル、アリールオキシカルボニル、およびアリール(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニルから選ばれ、ここで、上記アリール基は C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ハロ、 CF_3 およびニトロからなる群から選ばれる0～2個の置換基で置換され；

【0022】

R^{16e} は

$C(=O)OR^{18ae}$, $C(=O)R^{18be}$, $C(=O)N(R^{18be})_2$, $C(=O)NHSO_2R^{18ae}$, $C(=O)NHC(=O)R^{18be}$, $C(=O)NHC(=O)OR^{18ae}$, $C(=O)NHSO_2NHR^{18be}$, SO_2R^{18ae} , $SO_2N(R^{18be})_2$, および $SO_2NHC(=O)OR^{18be}$

から選ばれ；

R^{17e} はH、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル(C_1-C_4 アルキル)、アリール、アリール(C_1-C_6 アルキル)、およびヘテロアリール(C_1-C_6 アルキル)から選ばれ；

【0023】

R^{18ae} は、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換される C_1-C_8 アルキル、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換される C_3-C_{11} シクロアルキル、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるアリール(C_1-C_6 アルキル)、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるヘテロアリール(C_1-C_6 アルキル)、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換される(C_1-C_6 アルキル)ヘテロアリール、 L_n への結合を持つ必要に応じて

10

20

30

40

50

て置換されるビアリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるヘテロアリール、3～4 個の R^{19e} で置換されかつ L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるフェニル、0～4 個の R^{19e} で置換されかつ L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるナフチル、および L_n への結合から選ばれ、ここで、上記アリールまたはヘテロアリール基は必要に応じて 0～4 個の R^{19e} で置換され；

R^{18be} は H または R^{18ae} ；

【0024】

R^{19e} は H、ハロゲン、 CF_3 、 CO_2H 、 CN 、 NO_2 、 $NR^{11e}R^{12e}$ 、 O 、 CF_3 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、アリール、アリール- O 、アリール- SO_2 、ヘテロアリール、およびヘテロアリール- SO_2 から選ばれ、ここで、上記アリールおよびヘテロアリール基は水素、ハロゲン、 CF_3 、 $C_1 - C_3$ アルキル、および $C_1 - C_3$ アルコキシから選ばれる 0～4 個の基で置換され；

10

【0025】

R^{20e} はヒドロキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルオキシ、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル) オキシ、 $C_2 - C_{10}$ アルキルカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、 $C_2 - C_{10}$ アルコキシカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、 $C_2 - C_{10}$ アルコキシカルボニル ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルコキシカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルコキシカルボニル ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、アリールオキシカルボニル ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、アリールオキシカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、アリールカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、 $C_1 - C_5$ アルコキシ ($C_1 - C_5$ アルキル) カルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、(5-($C_1 - C_5$ アルキル)-1, 3-ジオキサ-シクロペンテン-2-オン-イル)メチルオキシ、(5-アリール-1, 3-ジオキサ-シクロペンテン-2-オン-イル)メチルオキシ、および (R^{10e}) (R^{11e}) $N(C_1 - C_{10}$ アルコキシ) から選ばれ；

20

30

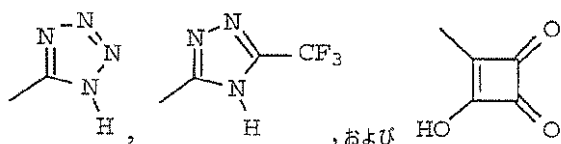
【0026】

R^{21e} は $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、($C_3 - C_{11}$ シクロアルキル)メチル、アリール、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、および 0～2 個の R^{7e} で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルから選ばれ；

Y^e は

COR^{20e} 、 SO_3H 、 PO_3H 、 $CONHNHSO_2CF_3$ 、 $CONHSO_2R^{18ae}$ 、 $CONHSO_2NHR^{18be}$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCONHSO_2R^{18ae}$ 、 $NHSO_2R^{18ae}$ 、 OPO_3H_2 、 OSO_3H 、 PO_3H_2 、 SO_2NHCOR^{18ae} 、 $SO_2NHSO_2R^{18ae}$

【化 5】



40

から選ばれ；

m^e は 0～2；

n^e は 0～4；

p^e は 0～2；および

r^e は 0～2

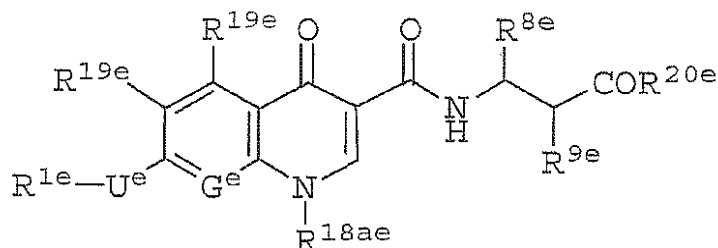
であって、但し、 n^e および m^e は、 R^{1e} と Y^e を連結する原子の数が 8～14 の範囲となるように選定する。

50

【0027】

より好ましい具体例において、Qは下式（III）の化合物であり、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、あるいは医薬的に許容しうる塩もしくはプロドラッグ体を包含する。

【化6】



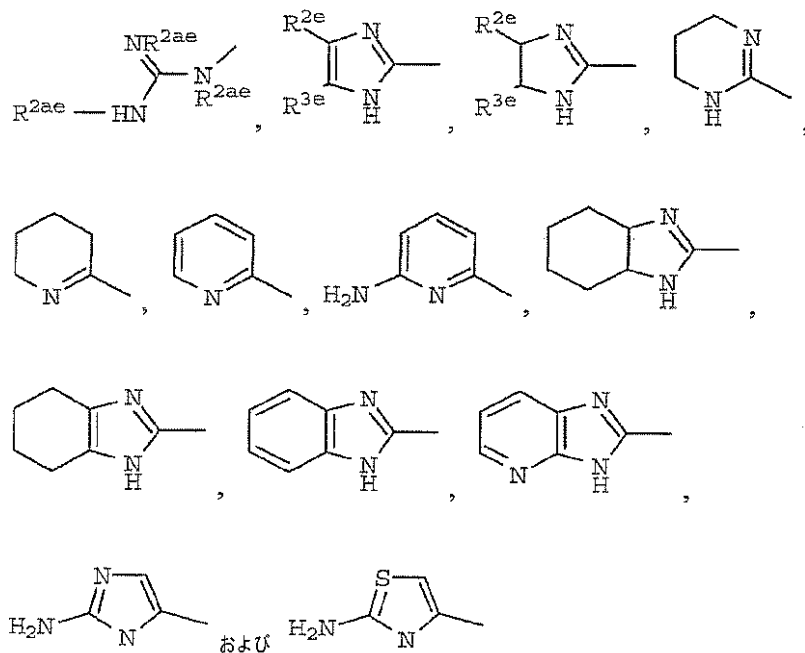
10

(III)

【0028】

ここで、 R^{1e} は

【化7】



20

30

から選ばれ；

【0029】

R^{2e} および R^{3e} はそれぞれ独立して、H、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $NR^{11e}R^{12e}$ 、ハロゲン、 NO_2 、CN、 CF_3 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル（ $C_1 - C_4$ アルキル）、アリール（ $C_1 - C_6$ アルキル）、（ $C_1 - C_6$ アルキル）カルボニル、（ $C_1 - C_6$ アルコキシ）カルボニル、アリールカルボニル、および0～4個の R^{7e} で置換されたアリールから選ばれ、別法として、 R^{2e} と R^{3e} が隣接原子上の置換基であるとき、 R^{2e} と R^{3e} はそれらが結合する炭素原子と共に合して、5～7員炭素環式環基または5～7員複素環式芳香族もしくは非芳香族環基を形成でき、かかる炭素環式または複素環式環基は $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、シアノ、アミノ、 CF_3 および NO_2 から選ばれる0～2個の基で置換され；

40

【0030】

R^{2ae} はH、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_{11}$ シクロア

50

ルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、($C_2 - C_7$ アルキル) カルボニル、アリールカルボニル、($C_2 - C_{10}$ アルコキシ) カルボニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルコキシカルボニル、 $C_7 - C_{11}$ ビシクロアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール ($C_1 - C_{10}$ アルコキシ) カルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニルオキシ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) カルボニル、アリールカルボニルオキシ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) カルボニル、および $C_3 - C_7$ シクロアルキルカルボニルオキシ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) カルボニルから選ばれ;

【0031】

R^{7e} はH、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、アリール、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、($C_1 - C_4$ アルキル) カルボニル、 $CO_2 R^{18ae}$ 、 $SO_2 R^{11e}$ 、 $SO_2 NR^{10e} R^{11e}$ 、 OR^{10e} 、および $N(R^{11e}) R^{12e}$ から選ばれ;

U^e は

$(CH_2)_n^e$ 、 $(CH_2)_n^e O(CH_2)_m^e$ 、 $NH(CH_2)_n^e$ 、 $N(R^{10e})C(=O)$ 、 $NHC(=O)(CH_2)_n^e$ 、および $C(=O)N(R^{10e})$

から選ばれ;

G^e はNまたは CR^{19e} ;

【0032】

R^{8e} は、H、 $CO_2 R^{18be}$ 、 $C(=O) R^{18be}$ 、 $CONR^{17e} R^{18be}$ 、0～1個の R^{6e} で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル、0～1個の R^{6e} で置換された $C_2 - C_{10}$ アルケニル、0～1個の R^{6e} で置換された $C_2 - C_{10}$ アルキニル、0～1個の R^{6e} で置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、0～1個の R^{6e} で置換された $C_5 - C_6$ シクロアルケニル、($C_1 - C_{10}$ アルキル) カルボニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、0～3個の R^{6e} で置換されたフェニル、0～3個の R^{6e} で置換されたナフチル、1～3個のN、OまたはSヘテロ原子を含有する5～10員複素環式環(ここで、該複素環式環は飽和、部分飽和または完全不飽和であってよく、また0～2個の R^{7e} で置換され)から選ばれ;

【0033】

R^{9e} は、0～1個の R^{6e} で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル、0～2個の R^{7e} で置換された $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、H、ニトロ、 $N(R^{11e})R^{12e}$ 、 $OC(=O)R^{10e}$ 、 OR^{10e} 、 $OC(=O)NR^{10e}R^{11e}$ 、 $NR^{10e}C(=O)R^{10e}$ 、 $NR^{10e}C(=O)OR^{21e}$ 、 $NR^{10e}C(=O)NR^{10e}R^{11e}$ 、 $NR^{10e}SO_2NR^{10e}R^{11e}$ 、 $NR^{10e}SO_2R^{21e}$ 、ヒドロキシ、 OR^{22e} 、 $N(R^{10e})R^{11e}$ 、 $N(R^{16e})R^{17e}$

、アリール ($C_0 - C_6$ アルキル) カルボニル、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、ヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $CONR^{18ae} R^{20e}$ 、 $SO_2 R^{18ae}$ 、および $SO_2 NR^{18ae} R^{20e}$ から選ばれ、但し、上記アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基はいずれも、非置換または1～2個の R^{7e} で置換されてよく;

【0034】

R^{6e} はH、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、ニトロ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルカルボニル、 $N(R^{11e})R^{12e}$ 、シアノ、ハロ、 CF_3 、 CHO 、 $CO_2 R^{18be}$ 、 $C(=O)R^{18be}$ 、 $CONR^{17e}R^{18be}$ 、 $OC(=O)R^{10e}$ 、 OR^{10e} 、 $OC(=O)NR^{10e}R^{11e}$ 、 $NR^{10e}C(=O)R^{10e}$ 、 $NR^{10e}C(=O)OR^{21e}$ 、 $NR^{10e}C(=O)NR^{10e}R^{11e}$ 、 $NR^{10e}SO_2NR^{10e}R^{11e}$ 、 $NR^{10e}SO_2R^{21e}$ 、 $S(O)_p R^{11e}$ 、 $SO_2NR^{10e}R^{11e}$

、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 CF_3 、 $S(O)_m^e Me$ および NMe_2 から選ばれる0～3個の基で置換されたアリール、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル) (該アリールはハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 CF_3 、 $S(O)_p^e Me$ および NMe_2 から選ばれる0～3個の基で置換され)、および1～3個のN、OまたはSヘテロ原子を含有する5～10員複素環式環(ここで、該複素環式

10

20

30

40

50

環は飽和、部分飽和または完全不飽和であってよく、また 0 ～ 2 個の R^{7e} で置換され) から選ばれ;

【0035】

R^{10e} は H、 CF_3 、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、アリール、($C_3 - C_{11}$ シクロアルキル) メチル、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、および 0 ～ 2 個の R^{6e} で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルから選ばれ;

R^{11e} は H、ヒドロキシ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、($C_3 - C_{11}$ シクロアルキル) メチル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、アダマンチルメチル、および 0 ～ 2 個の R^{4e} で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルから選ばれ;

【0036】

R^{4e} は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール、ヘテロアリール、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、およびヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル) から選ばれ、ここで、上記アリールまたはヘテロアリール基は $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、F、Cl、Br、 CF_3 および NO_2 からなる群から選ばれる 0 ～ 2 個の置換基で置換され;

【0037】

R^{12e} は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、メトキシフェニルジフェニルメチル、トリメチルシリルエトキシメチル、($C_1 - C_6$ アルキル) カルボニル、($C_1 - C_6$ アルコキシ) カルボニル、($C_1 - C_6$ アルキル) アミノカルボニル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール、ヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル) カルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、($C_1 - C_6$ アルキル) カルボニル、アリールカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル) スルホニル、アリールオキシカルボニル、およびアリール ($C_1 - C_6$ アルコキシ) カルボニルから選ばれ、ここで、上記アリール基は $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、 CF_3 およびニトロからなる群から選ばれる 0 ～ 2 個の置換基で置換され;

R^{16e} は $C(=O)OR^{18ae}$ 、 $C(=O)R^{18be}$ 、 $C(=O)N(R^{18be})_2$ 、 SO_2R^{18ae} および $SO_2N(R^{18be})_2$ から選ばれ;

【0038】

R^{17e} は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、およびヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル) から選ばれ;

R^{18ae} は、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換される $C_1 - C_8$ アルキル、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換される $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるアリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるヘテロアリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換される ($C_1 - C_6$ アルキル) ヘテロアリール、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるビアリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、 L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるヘテロアリール、3 ～ 4 個の R^{19e} で置換されかつ L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるフェニル、0 ～ 4 個の R^{19e} で置換されかつ L_n への結合を持つ必要に応じて置換されるナフチル、および L_n への結合から選ばれ、ここで、上記アリールまたはヘテロアリール基は必要に応じて 0 ～ 4 個の R^{19e} で置換され;

【0039】

R^{18be} は H または R^{18ae} ;

R^{19e} は H、ハロゲン、 CF_3 、 CO_2H 、CN、 NO_2 、 $NR^{11e}R^{12e}$ 、O CF_3 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C$

C_1 シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、アリール、アリール- O 、アリール- SO_2 、ヘテロアリール、およびヘテロアリール- SO_2 から選ばれ、ここで、上記アリールおよびヘテロアリール基は水素、ハロゲン、 CF_3 、 $C_1 - C_3$ アルキル、および $C_1 - C_3$ アルコキシから選ばれる 0~4 個の基で置換され；

【0040】

R^{20e} はヒドロキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルオキシ、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル) オキシ、 $C_2 - C_{10}$ アルキルカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、 $C_2 - C_{10}$ アルコキシカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、 $C_2 - C_{10}$ アルコキシカルボニル ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルコキシカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルコキシカルボニル ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、アリールオキシカルボニル ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、アリールオキシカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、アリールカルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、 $C_1 - C_5$ アルコキシ ($C_1 - C_5$ アルキル) カルボニルオキシ ($C_1 - C_2$ アルキル) オキシ、(5-($C_1 - C_5$ アルキル)-1, 3-ジオキサ-シクロペンテン-2-オン-イル)メチルオキシ、(5-アリール-1, 3-ジオキサ-シクロペンテン-2-オン-イル)メチルオキシ、および (R^{10e}) (R^{11e}) $N(C_1 - C_{10}$ アルコキシ) から選ばれ；

【0041】

R^{21e} は $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、($C_3 - C_{11}$ シクロアルキル)メチル、アリール、アリール ($C_1 - C_4$ アルキル)、および 0~2 個の R^{7e} で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルから選ばれ；

R^{22e} は $C(=O)R^{18be}$ 、 $C(=O)N(R^{18be})_2$ 、 $C(=O)NH S O_2 R^{18ae}$ 、 $C(=O)NHC(=O)R^{18be}$ 、 $C(=O)NHC(=O)OR^{18ae}$ および $C(=O)NH S O_2 NHR^{18be}$ から選ばれ；

m^e は 0~2；

n^e は 0~4；および

p^e は 0~2

であって、但し、 n^e および m^e は、式 (III) の R^1 と COR^{20e} を連結する原子の数が 8~14 の範囲となるように選定する。

【0042】

別の具体例において、標的成分はベンゾジアゼピン化合物であってよい。標的成分として用いるベンゾジアゼピン化合物の具体例は、U. S. 特許 No. 6548663 に記載されている。

別の具体例において、標的成分はキノロン・ノンペプチドであってよい。標的成分として用いるキノロン・ノンペプチドの具体例は、U. S. 特許 No. 6524553、6511649 および 6511648 に記載されている。

【0043】

別の具体例において、標的成分はインダゾール化合物であってよい。標的成分として用いるインダゾール化合物の具体例は、U. S. 特許 No. 6332770 に記載されている。

別の具体例において、標的成分は環式ペントペプチドであってよい。標的成分として用いる環式ペントペプチドの具体例は、U. S. 特許出願 No. 09/281474 (1999 年 3 月 30 日出願、DM-6958) に記載されている。

【0044】

上記の如く、レセプタはいずれかのたん白、たとえば患者の疾患と同時に発現しうる過発現たん白に関連するものである。好ましい具体例において、レセプタはインテグリン α

10

20

30

40

50

$v\beta 3$ または $\alpha v\beta 5$ である。

【0045】

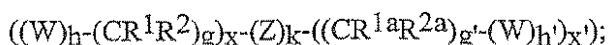
結合基／薬物動力学的モディファイアー

式 (I) に記載の如く、 L_n は標的成分 Q を分子の残部に結合させるのに役立ち、また好ましくは薬物動力学的モディファイアーである。概して、薬物動力学的モディファイアーは、標的成分とレセプタの相互作用は別として、注射された医薬品の生体分布 (biodistribution) を指示するのに役立つ化合物である。薬物動力学的モディファイアーはたとえば、親水性や血液クリアランスの速度を高めまたは低下させ、並びに医薬品の排出ルートを示すのに使用できる。好ましい薬物動力学的モディファイアーは、中速～急速の血液クリアランスおよび高い腎排泄をもたらすものである。薬物動力学的モディファイアーとして、種々広範囲の官能基が役に立つことができ、たとえばこれらに限定されないが、炭水化物、ポリアルキレングリコール、ペプチドまたは他のポリアミノ酸、およびシクロデキストリンが挙げられる。

【0046】

L_n は好ましくは、下式 (IV) を有する。

【化8】



(IV)

式中、存在するときの W は、

0, S, NH, NHC(=O), C(=O)NH, $NR^3C(=O)$, C(=O)NR³, C(=O), C(=O)O, OC(=O), NHC(=S)NH, NHC(=O)NH, SO₂, SO₂NH, (OCH₂CH₂)_s, (CH₂CH₂O)_s, (OCH₂CH₂CH₂O)_s, (CH₂CH₂CH₂O)_t, および (aa)_t の群から選ばれ;

【0047】

s , s' および s'' はそれぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 および 10 から選ばれ;

t および t' はそれぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 および 10 から選ばれ;

存在するときの aa はアミノ酸;

h および h' はそれぞれ独立して、0、1 および 2 から選ばれ;

【0048】

存在するときの R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} および R^3 はそれぞれ独立して、H、COOH、SO₃H、PO₃H、0～3個の R^4 で置換された C₁—C₅ アルキル、0～3個の R^4 で置換されたアリール、0～3個の R^4 で置換されたベンジル、0～3個の R^4 で置換された C₁—C₅ アルコキシ、NHC(=O)H、C(=O)NH₂、NHC(=O)NH₂、NH₂ および H からなる群から選ばれ、または R^1 と R^2 が共に合するとき、 R^1 と R^2 は=Oを形成し、あるいは R^{1a} と R^{2a} が共に合するときは、 R^{1a} と R^{2a} は=Oを形成し;

【0049】

g および g' はそれぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 および 10 から選ばれ;

x および x' はそれぞれ独立して、0、1、2、3、4 および 5 から選ばれ;

z は 0～3個の R^4 で置換されたアリーレン、0～3個の R^4 で置換された C₃—C₁₀ シクロアルキレン、および N, S および O から選ばれる 1～4個のヘテロ原子を含有し、かつ 0～3個の R^4 で置換された 5～10員複素環式環基からなる群から選ばれ;

【0050】

存在するときの R^4 は COOH、C(=O)NH₂、NHC(=O)H、OH、NH₂、SO₃H、PO₃H、—OPO₃H、—OSO₃H、0～3個の C₁—C₅ アルキルで置換されたアリール、C₁—C₅ アルコキシ、および N, S および O から選ばれる 1～4

10

20

30

40

50

個のヘテロ原子を含有しかつ 0 ～ 3 個の H で置換された 5 ～ 10 員複素環式環基からなる群から選ばれ；および

k は 0、1 および 2 から選ばれる。

【0051】

より好ましくは、W は O、 $\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3$ 、 $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_s$ 、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_s$ 、 $(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_s$ 、または $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t$ である。

最も好ましくは、W は O、 $\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})$ または $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3$ である。

別の具体例において、Ln は U. S. 特許 No. 6548663 に記載のものである。

別の具体例において、Ln は U. S. 特許 No. 6524553 に記載のものである。 10

【0052】

別の具体例において、Ln は U. S. 特許 No. 6511649 に記載のものである。

別の具体例において、Ln は U. S. 特許 No. 6511648 に記載のものである。

別の具体例において、Ln は U. S. 特許 No. 6332770 に記載のものである。

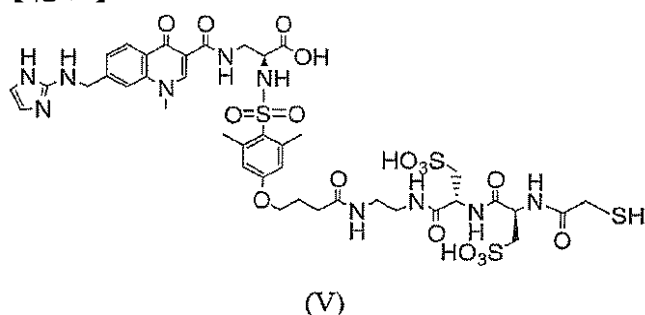
別の具体例において、Ln は U. S. 特許出願 No. 09/281474 (1999 年 3 月 30 日出願、DM-6958) に記載のものである。

【0053】

本発明の別の具体例において、チオール誘導化標的成分は、式 (V)：

【化 9】

20



(V)

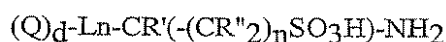
の化合物またはその医薬的に許容しうる塩である。

【0054】

30

本発明の別の具体例は、式 (I) の化合物の製造法を包含する。好ましい態様において、該製造法は、式 (VI)：

【化 10】



(VI)

[式中、Q、d、Ln、R'、R'' および n は前記と同意義である]

の化合物を、式 (VII)：

【化 11】



(VII)

40

[式中、Y は前記と同意義である]

の化合物と接触させることから成る。

【0055】

アミド結合の形成法は、有機化学およびペプチド合成の当業者によく知られているだろう。好ましい方法としては、たとえばカルボン酸のウロニウムまたはホスホニウム塩試薬 (HBTU または PyBOP など) による活性化が挙げられる。別法として、活性化にカルボジイミド、混合無水物、対称無水物、および EEDQ が、並びに酸クロリドや酸フルオリドが使用できる。

50

【0056】

好ましい反応溶媒としては、たとえばDMF、NMP、DMSO、THF、EtOAc、DCMおよびクロロホルムが挙げられる。反応溶液に、トリエチルアミンまたはDIEAなどのアミンを加えて中和もしくは塩基性に保持しうる。反応は周囲温度で実施されてよく、また窒素雰囲気を用いて酸素や水から保護されてもよい。反応は、溶液中でまたはペプチドを支持体に結合させて行ってもよい。

【0057】

かかる反応に他の反応性官能基、たとえばアミン、チオール、アルコール、フェノールおよびカルボン酸が関与するのを防止するため、一時保護基を使用しうる。好ましいアミン保護基としては、たとえばt-ブトキシカルボニルおよびトリチル（緩酸性条件下で脱離）、Fmoc（ピペリジンなどの第二アミンの使用で脱離）、およびベンジルオキシカルボニル（強酸または接触水添分解で脱離）が挙げられる。またトリチル基は、チオール、フェノールおよびアルコールの保護にも使用しうる。

10

【0058】

好ましいカルボン酸保護基としては、たとえばt-ブチルエステル（緩酸で脱離）、ベンジルエステル（通常、接触水添分解で脱離）、およびメチルまたはエチルなどのアルキルエステル（通常、緩塩基で脱離）が挙げられる。全ての保護基の脱離は、個々の保護基の場合に記載した条件を用いて合成の終りに行ってよく、また最終生成物は、いったん本明細書の開示を見れば、当業者にとって容易に自明と思われる技法によって精製することができる。

20

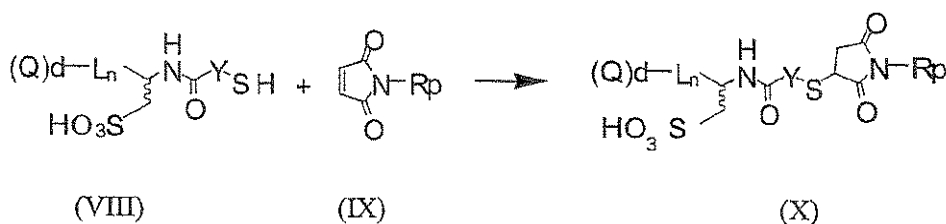
【0059】

造影剤

本発明の別の具体例は、造影剤の製造法を包含する。この製造法は、式(I)の化合物をマレイミド誘導化の影像化しうる成分と接触させることから成る。

かかる製造法の一例として、下記反応式で示されるように、式(VIII)の化合物を式(IX)のマレイミド基からなる影像化しうる成分と反応させて、式(X)のチオエーテルを作ることができる。

【化12】



30

この具体例で、Q、d、LnおよびYは前記と同意義である。Rpは、イメージング用の公知の影像化しうる成分の群から選ばれる。

【0060】

マレイミド基は、ミカエル付加反応によりチオールと優先的に反応する。これは一般に、ペプチドやたん白の誘導化のために使用され、その使用方法是有機およびたん白化学の分野の当業者によく知られているだろう。全ての試薬が水溶性であるとき、反応は緩衝水溶液中、周囲温度〜0℃で都合よく実施しうる。

40

【0061】

好ましい緩衝剤としては、たとえばリン酸塩、コハク酸塩、ホウ酸塩および酢酸塩緩衝剤が挙げられる。反応pHは典型例として、約8.0以下に保持することにより、マレイミドとアミンの反応を最小にすることができる。1種以上の試薬が水溶性に限界があるとき、たとえばMeOH、ACNあるいはジオキサンなどの有機補助溶剤を使用されてよい。無水条件下の有機溶剤の使用も可能である。

【0062】

反応体の1つが、たん白と同じように多数のマレイミド基を有すると、結合反応の生成

50

物は未反応のマレイミド基を含有しうる。これらの未反応基は、メタンチオールなどのチオールの付加でブロックしうる。精製法は、結合生成物の性質によって決定され、たとえば吸収クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、透析、電気泳動、濾過または遠心分離が挙げられる。

【0063】

影像化しうる成分としては、当業者に周知のもの、たとえばX線CTイメージング、MRIまたは超音波によって検出されることが知られているものが挙げられる。

本発明のX線造影剤は、ビトロネクチンレセプタ標的成分の1種以上がX線吸収原子または原子番号20もしくはそれより大きな”重”原子の1種以上に結合して成り、さらに標的成分とX線吸収原子間に任意の結合成分L_nを含有してもよい。

10

【0064】

最近では、金属キレートからなるX線造影剤 (Wallace R.、U. S. 特許No. 5417959) や、複数の金属イオンからなるポリキレート (Love D.、U. S. 特許No. 5679810) が知られている。さらに最近では、多核クラスター複合体がX線造影剤として知られている (U. S. 特許No. 5804161、PCT WO91/14460、およびPCT WO92/17215)。

【0065】

本発明のMRI造影剤は、ビトロネクチンレセプタ標的成分の1種以上が常磁性金属イオンの1種以上に結合して成り、さらに標的成分と常磁性金属イオン間に任意の結合成分L_nを含有してもよい。常磁性金属イオンは、金属複合体または酸化金属粒子の形状で存在しうる。U. S. 特許No. 5412148および5760191に、MRI造影剤の用いる常磁性金属イオンのキレート化剤の具体例が記載されている。

20

【0066】

U. S. 特許No. 5801228、5567411および5281704に、MRI造影剤に用いる2種以上の常磁性金属イオンをキレート化するのに有用なポリキレート化剤 (polychelants) の具体例が記載されている。U. S. 特許No. 5520904に、MRI造影剤として用いる常磁性金属イオンからなる粒状組成物が記載されている。

【0067】

本発明の超音波造影剤は、複数のビトロネクチンレセプタ標的成分が生物学的適合ガスの微小気泡に結合または組込んだもの、液体担体および界面活性剤微小球から成り、さらに標的成分と微小気泡間に任意の結合成分L_nを含有してもよい。ここで、語句”液体担体”とは、水溶液を意味し、語句”界面活性剤”とは、溶液の界面張力の低下をもたらす両親媒性物質のいずれかを意味する。界面活性剤微小球を形成する適当な界面活性剤のリストは、たとえばEP0727225A2に開示されている。

30

【0068】

語句”界面活性剤微小球”は、ミクロスフェア (微小球)、ナノスフェア、リポソーム、小胞 (vesicles) 等を包含する。生物学的適合ガスは、エコー源性の差異を付与して、超音波イメージングのコントラストを付与する、生理学的に許容しうるガスであればいずれであってもよく、たとえば空気、あるいはC₃ - C₅ のパーフルオロアルカンなどのフルオロカーボンが挙げられる。ガスはカプセル封入し、容器に収納し、あるいはそうではなく、必要に応じて結合基を介して生体指示基 (biodirecting group) が結合した微小球にもしくは該微小球で拘束してもよい。結合は共有結合、イオン結合またはファンデルワールスカによる結合であってよい。

40

【0069】

かかる造影剤の特定の具体例としては、たとえば腫瘍新生血管形成レセプタに結合する複数のペプチド、ポリペプチドまたはペプチド擬似体と共に脂質カプセル封入したパーフルオロカーボンが挙げられる。ガス充填の影像化しうる成分の具体例としては、U. S. 特許出願No. 09/931317 (2001年8月16日出願) やU. S. 特許No. 5088499、5547656、5228446、5585112および5846517に見られるものが挙げられる。

50

【0070】

本発明の別の具体例は、造影剤の製造法を包含する。この製造法は、式（I）の化合物を α -ハロアセチル誘導化の影像化する成分と接触させることから成る。

【0071】

本発明の造影剤は、注射、注入もしくは他の公知の方法で患者に造影剤を投与することからなる患者の脈管形成事態を影像化したり、患者の脈管形成事態が位置する領域を影像化する方法を含む、イメージング法に使用しうる。投与すべき有用な用量および個々の投与方式は、当業者にとって容易に自明であるように、年令、体重および個々の処置すべき部分、並びに使用される特定の造影剤、意図される診断用途、および配合物の剤形、たとえば懸濁液、エマルジョン、微小球、リポソーム等に応じて変化するだろう。

10

【0072】

典型例として、投与は低量で行ない、次いで所望の診断効果が得られるまで投与量を増加させる。1つの具体例において、上記の造影剤を通常食塩水中、約0.1~100 mCi / 70 kg 体重の用量にて（用量範囲およびその中の特殊な用量の全ての組合せや半組合せを含む）、あるいは好ましくは約0.5~50 mCi の用量にて静脈注射で投与されてよい。イメージングは、当業者にとって周知の技法で行なう。

【0073】

X線造影剤として用いる場合、本発明の組成物は好ましくは、約1 mM~5 M、好ましくは約0.1 M~2 Mの重原子濃度を有する。静脈注射で投与される用量はたとえば、約0.5~1.5 ミリモル/kg（用量範囲およびその中の特殊な用量の全ての組合せや半組合せを含む）、好ましくは約0.8~1.2 ミリモル/kg の範囲にある。

20

【0074】

MR I 造影剤として用いる場合、本発明の組成物は、U. S. 特許 No. 5 1 5 5 2 1 5 ; U. S. 特許 No. 5 0 8 7 4 4 0 ; Margerstadtら, Magn. Reson. Med., 1986, 3, 808; Rungeら, Radiology, 1988, 166, 835; および Bousquetら, Radiology, 1988, 166, 693 に記載の他のMR I 造影剤と同様にして使用されてよい。一般に、造影剤の滅菌水溶液を患者に対し、約0.01~1.0 ミリモル/kg 体重（用量範囲およびその中の特殊な用量の全ての組合せや半組合せを含む）範囲の用量で静脈内投与されてよい。

【0075】

本発明の超音波造影剤の投与は、約10~30 μ Lのエコー源性ガス/kg 体重の量での（用量範囲およびその中の特殊な用量の全ての組合せや半組合せを含む）静脈注射により、または約3 μ L/kg/分の速度での注入によって行なってよい。

30

造影剤およびキットの調製で用いる緩衝剤としては、たとえばリン酸塩、クエン酸塩、スルホサリチル酸塩、および酢酸塩緩衝剤が挙げられる。より完全なリストは、米国薬局方で見ることができる。

【0076】

造影剤およびキットの調製で用いる凍結乾燥補助剤としては、たとえばマンニトール、ラクトース、ソルビトール、デキストラン、F I C O L L（登録商標）ポリマー、およびポリビニルピロリジン（PVP）が挙げられる。

造影剤およびキットの調製で用いる安定化補助剤としては、たとえばアスコルビン酸、システイン、モノチオグリセロール、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、ゲンチシン酸およびイノシトールが挙げられる。

40

造影剤およびキットの調製で用いる可溶化補助剤としては、たとえばエタノール、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン・モノオレエート、ソルビタン・モノオレエート、ポリソルベート、ポリ（オキシエチレン）-ポリ（オキシプロピレン）-ポリ（オキシエチレン）ブロックコポリマー（"Pluronics"）およびレシチンが挙げられる。好ましい可溶化補助剤は、ポリエチレングリコールおよび Pluronicsである。

【0077】

造影剤およびキットの調製で用いる静菌薬としては、たとえばベンジルアルコール、塩

50

化ベンザルコニウム、クロルブタノール、およびメチル、プロピルまたはブチルパラベンが挙げられる。

診断キット中のある成分は、2つ以上の機能を果すこともできる。たとえば、放射性核種の還元剤は、安定化補助剤としても役立つことができ、あるいは緩衝剤は転移配位子としても役立つことができ、あるいは凍結乾燥補助剤は転移、副もしくは補配位子としても役立つことができる。

【0078】

本明細書記載の化合物は、不斉中心を有しうる。他に特別な指示のない限り、キラル、ジアステレオマーおよびラセミ体の全てが本発明に含まれる。また本明細書記載の化合物において、オレフィン、 $C=N$ 二重結合等の多数の幾何異性体も存在することができ、かかる安定な異性体の全てが本発明で予期される。本発明の化合物は、不斉置換炭素原子を含有し、光学活性体またはラセミ体で単離しうるということが認識されるであろう。

10

【0079】

光学活性体をいかに製造するかについては当該分野で周知であり、たとえばラセミ体の分割あるいは光学活性出発物質による合成が挙げられる。ペプチド結合に関する2つの異なる異性体（シスおよびトランス）は、その存在が公知であり、これらは共に本明細書記載の化合物において存在することもでき、かかる安定な異性体の全てが本発明で予期される。本明細書で個々のアミノ酸のDおよびL-異性体については、アミノ酸の通常の3文字略語を用い、たとえばD-LeuまたはL-Leuで示されるように明示する。

【0080】

いずれかの置換基またはいずれかの式において、いずれかの変記号(variable)が2度以上に存在するとき、各存在するときの定義は他の存在の定義から独立する。たとえば、1つの基または複数の基が0~2個の $R^{5,2}$ で置換されたと記載されていれば、かかる基は必要に応じて、2個までの $R^{5,2}$ で置換されてよく、かつ各基中の存在するときの $R^{5,2}$ は、存在可能な $R^{5,2}$ の定義リストから独立して選択される。

20

【0081】

また一例として、 $-N(R^{5,3})_2$ の場合、N上の2つの $R^{5,3}$ 置換基はそれぞれ独立して、存在可能な $R^{5,3}$ の定義リストから選択される。それぞれ置換基および/または変記号の組合せは、かかる組合せによって安定な化合物が得られる場合のみ許される。置換基への結合が、環中の2つの原子を連結する結合をクロスして示されているとき、かかる置換基は環上のいずれかの原子に結合しうる。

30

【0082】

定義

本明細書で用いる“アルキル”とは、特定数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方を包含するもので、その具体例としては、これらに限定されるものでないが、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルおよびデシル；モノ、ジまたはポリ環式環基を含む飽和および部分不飽和の環基を包含するシクロアルキル、たとえばシクロプロピル、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、シクロオクチルおよびアダマンチル；飽和ジ環式環基を含むビスシクロアルキル、たとえば[3.3.0]ビスシクロオクタン、[4.3.0]ビスシクロノナン、[4.4.0]ビスシクロデカン(デカリン)、[2.2.2]ビスシクロオクタンなどが挙げられる。

40

【0083】

語句“アルコキシ”とは、アルキル-O-基（ここで、アルキルは前記と同意義）を意味する。具体的な基としては、メトキシ、エトキシなどが挙げられる。

本明細書で用いる語句“アルケン”または“アルケニル”とは、特定数の炭素原子の直鎖または分枝鎖形状を有し、分子鎖のいずれかの安定位置に存在しうる1つ以上の不飽和炭素-炭素結合を有する炭化水素鎖を包含するもので、たとえばエテニル、プロペニル等が挙げられる。

50

【0084】

本明細書で用いる語句“アルキン”または“アルキニル”とは、特定数の炭素原子の直鎖または分枝鎖形状を有し、分枝鎖のいずれかの安定位置に存在しうる1つ以上の不飽和炭素-炭素三重結合を有する炭化水素鎖を包含するもので、たとえばプロパルジル(propargyl)等が挙げられる。

本明細書で用いる“アリール”または“芳香族残基”とは、フェニルまたはナフチルを意味するもので、置換されているときの置換位置は、いずれであってもよい。

語句“アリールオキシ”とは、アリール-O-基（ここで、アリールは前記と同意義）を意味する。具体的な基としては、フェノキシおよびナフトキシが挙げられる。

【0085】

本明細書で用いる語句“アルカリール”とは、炭素数1~10のアルキル基を有するアリール基を意味し；語句“アラルキル”とは、アリール基を有する炭素数1~10のアルキル基を意味し；語句“アリールアルカリール”とは、アリール基を有する炭素数1~10のアルキル基を有するアリール基を意味し；および語句“ヘテロシクロアルキル”とは、複素環を有する炭素数1~10のアルキル基を意味する。

【0086】

“副配位子”または“補配位子”は、放射性薬品の中にその合成中に組込むことができる配位子である。それらは、試薬のキレート化剤または放射性核種結合単位(bonding unit)と共に、放射性核種の配位球体を完成するのに役立ちうる。二成分配位子系からなる放射性薬品の場合、放射性核種配位球体は、1種以上の試薬による1種以上のキレート化剤または結合単位と1つ以上の副または補配位子とで構成されてよく、但し、あるのはトータル2種の配位子、キレート化剤または結合単位である。

【0087】

たとえば、1種の試薬による1種のキレート化剤または結合単位と2つの同じ副または補配位子とで構成される放射性薬品、および1種または2種の試薬による2種のキレート化剤または結合単位と1つの副または補配位子とで構成される放射性薬品は共に、二成分配位子系からなると見なされる。三成分配位子系からなる放射性薬品の場合、放射性核種配位球体は、1種以上の試薬による1種以上のキレート化剤または結合単位と1つ以上の2種の副または補配位子とで構成されてよく、但し、あるのはトータル3種の配位子、キレート化剤または結合単位である。

【0088】

たとえば、1種の試薬による1種のキレート化剤または結合単位と2種の副または補配位子とで構成される放射性薬品は、三成分配位子系からなると見なされる。放射性薬品の製造に用いるおよび該放射性薬品の製造に有用な診断キットに用いる副または補配位子は、酸素、窒素、炭素、硫黄、リン、ヒ素、セレンおよびテルル供与体原子の1種以上で構成されてよい。

【0089】

配位子は、放射性薬品の合成における転移配位であってよく、かつ別の放射性薬品の副または補配位子としても役立つ。配位子が転移または副もしくは補配位子と呼ばれるかどうかは、放射性薬品の放射性核種配位球体に該配位子が残っているかどうかによって左右され、放射性核種および試薬のキレート化剤または結合単位の配位化学によって決定される。

【0090】

“脈管形成”は、現存する脈管系からの新しい毛細血管の形成プロセスである。それは種々の生理学的プロセス、たとえば排卵、胎芽発達、創傷修復、および心筋層の副行血管発生の重大な要素(component)である。それはまた、幾つかの病的状態、たとえば腫瘍生長および転移、糖尿病性網膜症、および黄斑変性に対しても中心である。このプロセスは、種々のサイトカインや生長因子に応答する現存の血管内皮細胞の活性化によって開始する。

【0091】

活性化した内皮細胞は、血管の基底膜を分解する酵素を分泌する。次いで内皮細胞は増

10

20

30

40

50

殖し、細胞外マトリックス（基質）に移行して、最初に細管を形成し、次に新しい血管を形成する。正常な状態では、内皮細胞の増殖進行は非常に遅いが、胚形成、排卵および創傷治癒中に短時間で増殖が増加する。この細胞転換の一時増加は、幾つかの生長刺激因子と生長抑制因子の組合せによって制御される。

【0092】

病的な脈管形成では、この正常なバランスが破壊され、内皮細胞増殖の継続的な増加が起こる。同定されているプロ-脈管形成因子の幾つかとして、基礎（basic）線維芽細胞生長因子（bFGF）、アンギオゼニン（angiogenin）、TGF- α 、TGF- β 、および血管内皮生長因子（VEGF）が挙げられるが、インターフェロ γ - α 、インターフェロ γ - β およびトロンボスポンジン（thrombospondin）は、脈管形成抑制薬の具体例である。脈管形成因子は、内皮細胞面レセプタ、たとえばレセプタチロシンキナーゼEGFR、FGFR、PDGFR、Flk-1/KDR、Flt-1、Tie、ニューロピリン（neuropilin）-1、エンドグリン（endoglin）、エンドシアリン（endosialin）およびAx1と相互作用する。

10

【0093】

レセプタFlk-1/KDR、ニューロピリン-1およびFlt-1はVEGFを受け入れ、これらの相互作用は、VEGF-誘発脈管形成において重要な役割を演じる。またレセプタチロシンキナーゼのTieサブファミリーは、血管形成中に顕著に発現される。細胞外マトリックスにおける内皮細胞の増殖および移行は、種々の細胞癒着分子との相互作用によって仲介される。インテグリンは異節二層細胞面レセプタの多様ファミリーであって、これによって内皮細胞は、細胞外マトリックスと相互におよび他の細胞に結合する。

20

【0094】

bFGFまたはTNF- α によって誘発される脈管形成は、インテグリン α v β 3の作用に依存するが、VEGFによって誘発される脈管形成は、インテグリン α v β 5に依存する（Chereshら，Science，1995，270，1500-2）。内皮細胞面のインテグリン α 1 β 1および α 2 β 1の発現誘発は、VEGFが脈管形成を促進する別の重大なメカニズムである（Sengerら，Proc. Natl. Acad. Sci USA，1997，94，13612-7）。

【0095】

” 静菌薬 ” とは、放射性薬品を合成するため、使用前の貯蔵中または診断キットの使用後の配合物の細菌の生長を抑制する成分である。

30

本明細書で用いる語句 ” 結合 ” とは、単結合または二重結合のいずれかを意味する。

本明細書で用いる語句 ” 気泡 ” または ” 微小気泡 ” とは、ガスまたはその先駆物質が充填した内部気孔を取り巻く1つ以上の膜または壁の存在を一般に特徴とする小胞を指称する。気泡または微小気泡の具体例としては、リポソーム、ミセル等が挙げられる。

【0096】

” 炭水化物 ” とは、ポリヒドロキシアルデヒド、ケトン、アルコールもしくは酸、またはそれらの誘導体（アセタール型の重合結合を有するそのポリマーを包含）である。

” キレート化剤 ” または ” 結合単位 ” とは、1つ以上の供与体原子との化学結合の形成によって金属イオンに結合する、試薬の成分または基である。本発明の好ましいキレート化剤は、U. S. 特許No. 6511648に記載されている。

40

【0097】

” シクロデキストリン ” とは、環式オリゴ糖である。シクロデキストリンの具体例としては、これらに限定されるものでないが、 α -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル α -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン、カルボキシメチル β -シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル β -シクロデキストリン、2，6-ジ α -メチル β -シクロデキストリン、硫酸 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル γ -シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル γ -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル γ -

50

シクロデキストリン、および硫酸- γ -シクロデキストリンが挙げられる。

【0098】

”診断キット”または”キット”とは、1つ以上のバイアルに入った、配合物と呼ばれる成分を集めたもので、診断用放射性薬品の合成のため、臨床または調剤設定で実践している最終使用者によって使用される。キットは好ましくは、診断用放射性薬品を合成し、使用するのに必要な成分の全てを提供し、但し、実践最終使用者にとって普通に入手しうるもの、たとえば注射用の水または食塩水、放射性核種の溶液、放射性薬品の合成中にキットを加熱する器具、要すれば、放射性薬品を患者に投与するのに必要な器具（注射器、放射線遮蔽具、イメージング具など）等を除く。

【0099】

治療用放射性薬品、X線造影剤薬品、超音波造影剤薬品および磁気共鳴画像造影用の金属薬品が最終使用者に対し、たとえば1つのバイアルに収納される配合物の、凍結乾燥固体または水溶液の如き最終形状で提供される。最終使用者は概して、凍結乾燥物に水または食塩水を加えて元に戻し、次いで患者用量分を取出すか、あるいはまさに提供された水溶液配合物から用量分を取出す。

【0100】

語句”供与体原子”とは、化学結合によって金属に直接結合する原子を指称する。

上記炭化水素の定義に用いる接尾辞”エン”とは、基が2つの結合点を有する（すなわち、ジラジカルである）ことを示す。たとえば、2つの他の成分（部分）間に配置される飽和脂肪族炭化水素基は、本明細書において”アルキレン”と称せられる。

【0101】

本明細書で用いる語句”複素環”または”複素環式環”とは、飽和、部分不飽和または不飽和（芳香族）であり、かつ炭素とN、OおよびSからなる群から選ばれる1～4個のヘテロ原子とから成る安定な5～7員モノ環式もしくはジ環式複素環式環または7～10員ジ環式複素環式環を意味するもので、上記複素環式環がベンゼン環に縮合したジ環式基も含まれる。窒素および硫黄ヘテロ原子は、必要に応じて酸化されてよい。

【0102】

複素環式環は、安定な構造をもたらしいずれかのヘテロ原子または炭素原子にて、そのペンダント基に結合しうる。本明細書記載の複素環式環は、得られる化合物が安定であれば、炭素原子または窒素原子にて置換されてよい。特記すれば、複素環の窒素は必要に応じて第4級化してもよい。複素環のSおよびO原子の総数が1を超えると、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないことが好ましい。複素環のSおよびO原子の総数は1より多くないことが好ましい。

【0103】

本明細書で用いる語句”芳香族複素環式基”とは、炭素原子とN、OおよびSからなる群から選ばれる1～4個のヘテロ原子とから成る安定な5～7員モノ環式もしくはジ環式複素環式芳香族環または7～10員ジ環式複素環式芳香族環を意味するものである。芳香族複素環のSおよびO原子の総数は1より多くないことが好ましい。

【0104】

複素環の具体例としては、これらに限定されるものでないが、1H-インダゾール、2-ピロリドニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、2H-ピロリル、3H-インドリル、4-ピペリドニル、4aH-カルバゾール、4H-キノリジニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダザロニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル

10

20

30

40

50

、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニルパーイミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、

【0105】

フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアトレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、キサントエニルが挙げられる。好ましい複素環としては、これらに限定されるものでないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、1H-インダゾリル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾキサゾリニル、またはイサチノイルが挙げられる。また、たとえば上記複素環を含有する縮合環やスピロ化合物も含まれる。

【0106】

本明細書で用いる語句“脂質”とは、親水性成分と疎水性成分とからなる合成または天然産生両親媒性化合物を指称する。脂質としては、たとえば脂肪酸、中性脂肪、ホスファチド、糖脂質、脂肪族アルコールおよびワックス、テルペンおよびステロイドが挙げられる。脂質化合物から成る組成物の具体例としては、懸濁液、エマルジョンおよび小胞組成物が挙げられる。

“リボソーム”とは、脂質化合物を含む両親媒性化合物の、典型的には1つ以上の同軸層、たとえば二層形状の、概して球状のクラスターまたは凝集体を指称する。これらは、本明細書で脂質小胞と呼んでもよい。

【0107】

“凍結乾燥補助剤”とは、凍結乾燥に好都合の物理的性質、たとえばガラス転移温度を有する化合物であって、凍結乾燥のため配合物の全成分を組合せたその物理的性質を改善するのに、該配合物に概して加えられる。

“金属薬品”とは、金属からなる薬品を意味する。金属は、診断適用では影像化可能シグナルの原因であり、また放射線療法適用では細胞毒放射の源である。放射性薬品は、金属が放射性同位体である金属薬品である。

【0108】

語句“ノンペプチド”とは、標的成分の主鎖核の好ましくは3未満のアミド結合または標的成分の好ましくは3未満のアミノ酸もしくはアミノ酸擬似体を意味する。

本明細書で語句“医薬的に許容しうる”とは、健全な医療判断の範囲内で、ヒトや動物の組織との接触使用に好適で、しかも、過度の毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症がなく、かつ妥当な受益性／危険性割合が釣り合った、化合物、物質、組成物および／または投与剤形を指称するのに用いる。

【0109】

本明細書で用いる“医薬的に許容しうる塩”とは、開示した化合物の、酸または塩基塩を作って変性した誘導体を指称する。医薬的に許容しうる塩の具体例としては、これらに

限定されるものでないが、アミンなどの塩基性残基の無機または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩等が挙げられる。医薬的に許容しうる塩は、たとえば非毒性無機または有機酸から形成される、親化合物の通常の高毒性塩または第4級アンモニウム塩を包含する。たとえば、かかる通常の高毒性塩としては、塩酸、臭酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導される塩；および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸（pamoic）、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、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から製造される塩が挙げられる。

10

【0110】

本発明の医薬的に許容しうる塩は、塩基性または酸性成分を含有する親化合物から、通常の化学方法によって合成することができる。一般にかかる塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形状を水中もしくは有機溶剤中、または両混合物中、化学量論量の適当な塩基または酸と反応させることによって製造することができ；概して、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p.1418に見られる。

【0111】

”ポリアルキレングリコール”とは、分子量約5000以下の末端にヒドロキシまたはアルキルエーテル成分を有する、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール、または類似グリコールである。

20

本明細書で用いる語句”ポリカルボキシアシル”とは、約2～100個の炭素原子および複数のカルボキシル置換基を有するアルキル基を意味し；語句”ポリアザアルキル”とは、約2～100個の炭素原子を有し、複数のアミン基で中断または置換された、直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。

【0112】

”試薬”とは、本発明の金属薬品に直接変換しうる本発明の化合物を意味する。試薬は、本発明の金属薬品の製造に直接利用するか、あるいは本発明のキットの成分であってよい。

30

【0113】

”還元剤”とは、典型例として相対的に非反応性で高酸化状態の化合物で得られる放射性核種と反応して、該放射性核種に電子を転移させることにより、その酸化状態を下げ、これによってその反応性を高める化合物である。放射性薬品の製造におよび該放射性薬品の製造用の診断キットに有用な還元剤としては、たとえば塩化第一錫、フッ化第一錫、ホルムアミジン・スルフィン酸、アスコルビン酸、システイン、ホスフィン、および銅または鉄塩が挙げられる。他の還元剤は、たとえばBrodackらのPCT出願94/22496に記載されている。

【0114】

本明細書で用いる語句”塩”は、the CRC Handbook of Chemistry and Physics, 65th Edition, CRC Press, Boca Raton, Fla, 1984の記載に準じ、水素またはヒドロキシルイオン以外のイオンをもたらす物質として使用される。

40

”安定化補助剤”とは、典型例として金属薬品または診断キットに対し、その使用しななければならない前に添加して、金属薬品を安定化しまたはキットの貯蔵寿命を長くする成分である。安定化補助剤は、酸化防止剤、還元剤またはラジカル掃去剤であってよく、かつ他の成分または金属薬品を分解する種と優先的に反応して、安定性の改善を付与することができる。

【0115】

本明細書で”安定な化合物”または”安定な構造”とは、反応混合物から有用な純度への単離や、効きめのある薬剤への配合に耐えるのに十分に強壮である化合物を意味する。

50

”可溶化補助剤”とは、配合に必要な媒体中の1種以上の他の成分の溶解性を改善する成分である。

本明細書で用いる語句”置換された(る)”とは、指定の原子または基上の1つ以上の水素が指示された群から選んだもので取り替えられることを意味し、但し、指定した原子または基の規定の原子価の限度を超えないこと、および置換によって安定な化合物が得られることが条件である。置換基がケト(すなわち、=O)のとき、原子上の2つの水素が取り替えられる。

【0116】

”転移配位子”とは、不必要な副反応を防止するのに十分安定であるが、金属薬品への変換に十分化学変化を起こしやすい、金属イオンとの中間体複合体を形成する配位子である。中間複合体の形成は、動力学的に好都合であり、一方、金属薬品の形成は、熱力学的に好都合である。金属薬品の製造および診断用放射性薬品の製造に用いる診断キットに有用な転移配位子としては、たとえばグルコネート、グルコヘプトネート、マンニトール、グルカレート(glucarate)、N, N, N', N'-エチレンジアミンテトラ酢酸、ピロホスフェートおよびメチレンジホスホネートが挙げられる。一般に転移配位子は、酸素または窒素供与体原子から成る。

10

【0117】

本明細書で用いる語句”小胞”とは、内部気孔の存在が特徴である球状物を指称する。好ましい小胞は、本明細書記載の種々の脂質を含む脂質から作られる。所定のいずれかの小胞において、脂質は単層または二層の形状にあってよく、該単層または二層脂質を用いて1つ以上の単層または二層を形成しうる。2つ以上の単層または二層の場合、該単層または二層は一般に同軸を有する。

20

【0118】

本明細書記載の脂質小胞は、一般にリポソーム、ミセル、気泡、微小気泡、微小球等と呼ばれるような物体を包含する。すなわち、脂質を用いて一層状小胞(1つの単層または二層からなる)、少数層状小胞(約2または3つの単層または二層からなる)または多層状小胞(約4つ以上の単層または二層からなる)を形成しうる。小胞の内部気孔に、たとえば水性液体を含む液体、ガス、ガス状先駆物質、および/またはたとえば所望の生活性物質を含む固体または溶質物質を充填されてよい。

【0119】

本明細書で用いる語句”小胞組成物”とは、脂質から作られかつ小胞を有する組成物を指称する。

30

本明細書で用いる語句”小胞配合物”とは、小胞および生活性物質を有する組成物を指称する。

【0120】

本明細書で用いる略語は、以下の通りである。

Acm: アセトアミドメチル

b-Ala、ベーター-Alaまたはb-Ala: 3-アミノプロピオン酸

ATA: 2-アミノチアゾール-5-酢酸または2-アミノチアゾール-5-アセチル基

40

Boc: t-ブチルオキシカルボニル

CBZ、CbzまたはZ: カルボベンジルオキシ

Cit: シトルリン

Dap: 2, 3-ジアミノプロピオン酸

DCC: ジシクロヘキシルカルボジイミド

DEA: ジイソプロピルエチルアミン

DMAp: 4-ジメチルアミノピリジン

【0121】

EOE: エトキシエチル

HBTU: 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメ

50

チルウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート

h y n i c : b o c - ヒドラジノニコチニル基または 2 - [[5 - [カルボニル] - 2 - ピリジニル] ヒドラゾノ] メチル] - ベンゼンスルホン酸

N M e A r g または M e A r g : α - N - メチルアルギニン

N M e A s p : α - N - メチルアスパラギン酸

N M M : N - メチルモルホリン

O c H e x : O - シクロヘキシル

O B z l : O - ベンジル

【0122】

o S u : O - スクシンイミジル

T B T U : 2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム・テトラフルオロボレート

T H F : テトラヒドロフラニル

T H P : テトラヒドロピラニル

T o s : トシル

T r または T r t : トリチル

【実施例】

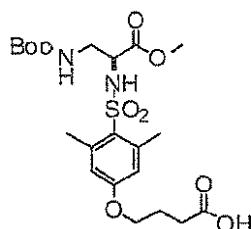
【0123】

次に実施例を挙げて、本発明をより具体的に説明する。

実施例 1

4 - (4 - (((2 - ((t - ブトキシ)) カルボニルアミノ) - 1 - (メトキシカルボニル) エチル) アミノ) スルホニル) - 3 , 5 - (ジメチルフェノキシ) ブタン酸の合成

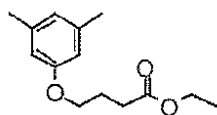
【化13】



【0124】

A. エチル・4 - (3 , 5 - ジメチルフェノキシ) ブタノエート

【化14】



ナトリウム金属 (17.12 g、0.744 モル) を無水 E t O H (350 m L) に加え、溶解するまで攪拌する。3, 5 - ジメチルフェノールを加え、溶液を周囲温度で 15 分攪拌する。4 - ブロモ酢酸エチル (58.7 m L、0.41 モル) を加え、溶液を窒素雰囲気下周囲温度で 28 h 攪拌する。E t O H を減圧除去し、油状固体を水 (1 L) と E t O A c (500 m L) 間に分配する。水性層を別途 E t O A c (500 m L) で抽出する。コンバインした E t O A c 抽出物を、飽和 N a H C O₃ (300 m L) および飽和 N a C l (300 m L) で連続して洗い、乾燥し (M g S O₄)、濃縮してコハク色液体を得る。

【0125】

この液体を、15 cm Vigreux カラムに通して減圧分別蒸留する。主要画分を 91 - 117 °C / 6 mm H g より集めて、標記化合物を無色液体で得る (77.77 g、89 %)。

10

20

30

40

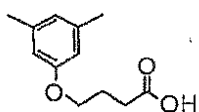
50

^1H NMR (CDCl_3): 6.59 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.16 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 7.34 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.16 Hz, 3H); $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ の元素分析, 計算値: C, 71.16; H, 8.53, 実測値: C, 71.35; H, 8.59

【0126】

B. 4-(3, 5-ジメチルフェノキシ)ブタン酸

【化15】



10

上記Aの生成物(75.52 g、0.320モル)およびKOHペレット(38.5 g、0.584モル)を、無水EtOH(1.50 L)に溶解し、3 h加熱還流する。溶液を濃縮して無色固体とし、これを水(2.0 L)に溶かし、エーテル(750 mL×2)で洗う。水性層を濃HCl(55 mL)でpH 1に調整し、得られる油状pptをEtOAc(500 mL×2)に抽出する。

【0127】

コンバインしたEtOAc抽出物を、水(300 mL)および飽和NaClで連続して洗い、乾燥(MgSO_4)、濃縮して無色固体を得る(64.13 g)。ヘキサン(500 mL)より再結晶して、標記化合物を無色固体で得る(59.51 g、89%)。MP: 66-68.5°C。

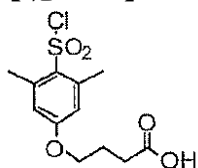
20

^1H NMR (CDCl_3): 11.70 (bs, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.99 (t, J = 6.06 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.29 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.12-2.08 (m, 2H); $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ の元素分析, 計算値: C, 69.21; H, 7.74, 実測値: C, 69.23; H, 7.40

【0128】

C. 4-(4-(クロロスルホニル)-3, 5-ジメチルフェノキシ)ブタン酸

【化16】



30

CHCl_3 (100 mL) 中の上記B生成物(20.8 g、0.100モル)の溶液を0°Cに冷却し、急攪拌下クロロスルホン酸(36 mL、0.54モル)で滴下処理し、その間反応温度を0°Cに保持する。得られるゼラチン状混合物をさらに10分攪拌し、氷/水混合物(600 mL)に注ぐ。得られる固体pptを濾取し、水(75 mL×3)で洗い、減圧乾燥して無色固体を得る(12.52 g)。MP: 114-115°C(分解)。

^1H NMR (CDCl_3): 13.84 (bs, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.91 (t, J = 6.48 Hz, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.32 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H); IR (KBr cm^{-1}): 1705 (s), 1370 (s), 1175 (s); MS: m/e 305.1 [M-H]

40

【0129】

D. 4-(4-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(methoxycarbonyl)ethyl)aminosulfonyl)-3, 5-ジメチルフェノキシ)ブタン酸

DCM(5 mL)中のN-β-Boc-L-α, β-ジアミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩(568 mg、2.10ミリモル)およびDIEA(0.73 mL、4.2ミリモル)の溶液を、0°Cに冷却し、次いでDCM(20 mL)中の上記C生成物(656 mg、2.10ミリモル)の懸濁液で、少量ずつ15分にわたって処理する。反応液を窒素雰囲気下、周囲温度で18 h攪拌する。反応液をDCM(100 mL)で希釈し、水(75 mL×3)で洗う。有機相を乾燥(MgSO_4)、濃縮して粗生成物を得(698 mg)、これをVydac C-18カラム(50×250 mm)にて、0.1% TFA含有

50

の 18 ~ 58. 5% ACN の 0.96% / 分勾配を用いる流速 80 mL / 分の分取 HPLC で精製する。

【0130】

23. 8 分で溶離する主要生成物画分を集め、pH 3 に調整し、部分濃縮して ACN を除去し、DCM (100 mL × 2) で抽出する。DCM 抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濃縮して標記化合物を無色固体で得る (297 mg、29%)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.61 (s, 2H), 5.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.03 (bs, 2H), 3.86 (bs, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.49 (bs, 2H), 2.62 (s, 6H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); MS: m/e 489.4 [M+H]; 高分解能 MS: C₂₁H₃₃N₂O₉S の計算値 [M+Na]: 511.1726, 実測値: 511.1747; C₂₁H₃₃N₂O₉S の元素分析, 計算値: C, 51.62; H, 6.61; N, 5.74, 実測値: C, 51.47; H, 6.27; N, 5.48

10

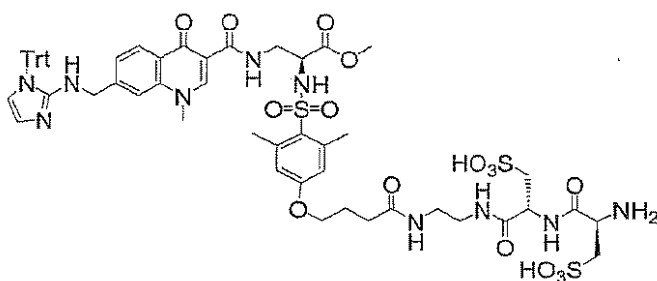
【0131】

実施例 2

(2R) - N - [(1R) - 1 - (N - { 2 - [4 - (4 - { [((1S) - 1 - (メトキシカルボニル) - 2 - { [1 - メチル - 4 - オキソ - 7 - ({ [1 - (トリフェニルメチル) イミダゾール - 2 - イル] アミノ } メチル) (3 - ヒドロキノリル)] カルボニルアミノ } エチル) アミノ] スルホニル } - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) ブタノイルアミノ] エチル } カルバモイル) - 2 - スルホエチル] - 2 - アミノプロパンスルホン酸の合成

【化 17】

20

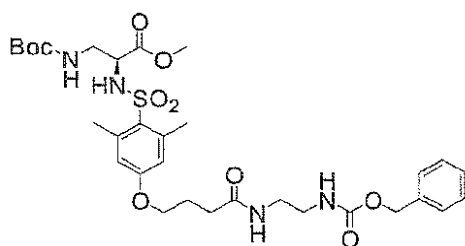


【0132】

A. メチル・(2S) - 3 - [(t-ブトキシ) カルボニルアミノ] - 2 - [({ 2, 6 - ジメチル - 4 - [3 - (N - { 2 - [(フェニルメトキシ) カルボニルアミノ] エチル } カルバモイル) プロポキシ] フェニル } スルホニル) アミノ] プロパノエートの製造

30

【化 18】



40

【0133】

無水 DMF (14 mL) 中の実施例 1 / D 生成物 (369 mg、0.756 ミリモル)、DIEA (0.52 mL、3.0 ミリモル) および HBTU (315 mg、0.832 ミリモル) の溶液を、窒素下周囲温度で 5 分間攪拌し、ベンジル・N - (2 - アミノエチル) カルバメート塩酸塩 (192 mg、0.832 ミリモル) で処理し、さらに 1 h 攪拌する。DMF を減圧除去し、油状残渣を EtOAc (150 mL) に溶かし、0.1 N - HCl (40 mL)、水 (40 mL) および飽和 NaCl (40 mL) で連続して洗い、乾燥し (MgSO₄)、濃縮して無色粘稠油状物を得る。

【0134】

3 × 16 cm シリカゲルカラムにてフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc) を行

50

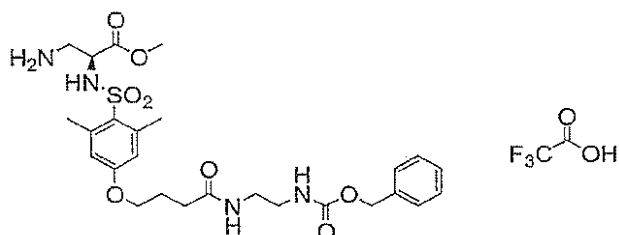
い、標記化合物を無色粘稠油状物で得る (450 mg、89.6%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.34-7.27 (m, 5H), 6.58 (s, 2H), 6.31 (bs, 1H), 5.86 (bs, 1H), 5.36 (bs, 1H), 5.14-5.03 (m, 3H), 3.96 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.47-3.25 (m, 6H), 2.59 (s, 6H), 2.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.05 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.39 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 172.9, 170.5, 160.6, 157.3, 155.9, 141.8, 136.3, 128.5, 128.2, 128.0, 116.6, 79.9, 66.9, 55.5, 52.8, 43.1, 40.9, 40.3, 32.4, 28.2, 24.9, 23.3; MS: m/e 665.4 [M+H]; 687.3 [M+Na]; 高分解能 MS: $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ の計算値 [M+H]: 665.2856, 実測値: 665.2883

【0135】

B. メチル・(2S)-3-アミノ-2-[(2,6-ジメチル-4-[3-(N-{2-[(フェニルメトキシ)カルボニルアミノ]エチル}カルバモイル)プロポキシ]フェニル}スルホニル)アミノ]プロパノエート・トリフルオロアセテート塩の製造

【化19】



20

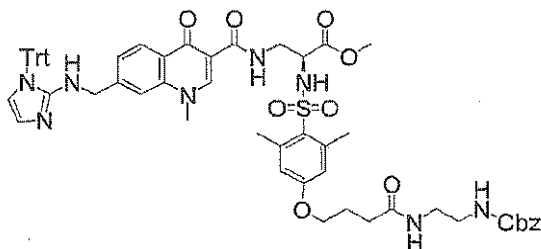
【0136】

上記A生成物 (420 mg、0.632ミリモル) を、DCM/TFA (25/75、20 mL) に溶解し、窒素下周囲温度で10分間静置させる。溶液を濃縮し、得られる粘稠油状物を50% ACNに溶解し、凍結乾燥して標記化合物を無色固体で得る (437 mg、102%)。MS: m/e 565.3 [M+H]。

【0137】

C. メチル・(2S)-2-[(2,6-ジメチル-4-[3-(N-{2-[(フェニルメトキシ)カルボニルアミノ]エチル}カルバモイル)プロポキシ]フェニル}スルホニル)アミノ]-3-{[1-メチル-4-オキソ-7-({[1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-2-イル]アミノ}メチル)(3-ヒドロキノリル)]カルボニルアミノ}プロパノエートの製造

【化20】



40

【0138】

無水DMF (60 mL) 中の1-メチル-4-オキソ-7-((1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-2-イル)アミノ)メチル)ヒドロキノリン-3-カルボン酸 (702 mg、1.30ミリモル)、DIEA (0.678 mL、3.90ミリモル) およびHBTU (542 mg、1.43ミリモル) の溶液を、窒素下周囲温度で10分間攪拌し、上記Bの生成物 (881 mg、1.30ミリモル) で処理する。75分後DMFを減圧除去し、得られる油状物をVydac C-18カラム (50×250 mm) にて、0.1% TFA含有の18~67.5% ACNの1.24%/分勾配を用いる流速80 mL/分のHPLCで精製する。18.9分で溶離するピークを凍結乾燥して、未反応の1-メチル-4-オキソ-7-((1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-2-イル)アミ

50

ノ) メチル) ヒドロキノリン-3-カルボン酸 (308 mg) を得る。

【0139】

23.7分で溶離する主要生成物ピークを凍結乾燥して、標記化合物を無色固体で得る (890 mg、63.0%)。

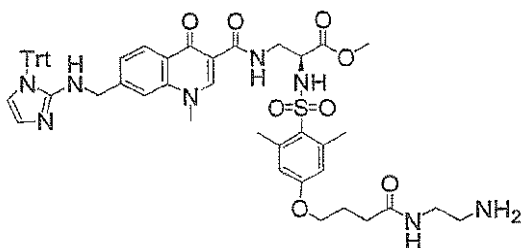
$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): δ 8.50 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51-7.25 (m, 15H), 7.25-7.12 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 6.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80-3.50 (m, 7H), 3.41-3.28 (m, 4H), 2.61 (s, 6H), 2.26-2.11 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 2H); MS: m/e 1087.4 $[\text{M}+\text{H}]$; 845.3 $[\text{M}+\text{H}-\text{Tr}]$; 高分解能 MS: $\text{C}_{60}\text{H}_{63}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]$: 1087.4388; 実測値: 1087.440

10

【0140】

D. メチル・(2S)-2-{[(4-{3-[N-(2-アミノエチル)カルバモイル]プロポキシ}-2,6-ジメチルフェニル)スルホニル]アミノ}-3-{[1-メチル-4-オキソ-7-({[1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-2-イル]アミノ}メチル)(3-ヒドロキノリル)]カルボニルアミノ}プロパノエートの製造

【化21】



20

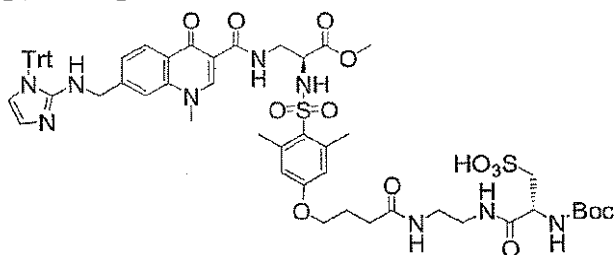
【0141】

上記C生成物 (468 mg、0.431ミリモル) の水添分解を、MeOH (100 mL) 中10% Pd/C (95 mg) にて65 psiで1h行なう。触媒をCELITE (登録商標) で濾去し、濾液を濃縮して標記化合物を淡コハク色油状物で得る (405 mg、98.7%)。MS: m/e 953.3 $[\text{M}+\text{H}]$, 711.3 $[\text{M}+\text{H}-\text{トリチル}]$ 。

【0142】

E. (2R)-N-{2-[4-(4-{[(1S)-1-(メトキシカルボニル)-2-{[1-メチル-4-オキソ-7-({[1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-2-イル]アミノ}メチル)(3-ヒドロキノリル)]カルボニルアミノ}エチル)アミノ]スルホニル}-3,5-ジメチルフェノキシ)ブタノイルアミノ]エチル}-2-[(t-ブトキシ)カルボニルアミノ]プロパンスルホン酸の製造

【化22】



40

【0143】

無水DMF (20 mL) 中の上記D生成物 (405 mg、0.425ミリモル)、Boc-L-システイン酸のp-ニトロフェニルエステル (425 mg、1.03ミリモル) およびDIEA (0.435 mL、2.55ミリモル) の溶液を、窒素下周囲温度で3h攪拌する。DMFを減圧除去し、得られる油状物をVydac C-18カラム (50×250 mm) にて、0.1% TFA含有の9~54% ACNの1.12%/分勾配を用いる流速80 mL/分のHPLCで精製する。37.3分で溶離する主要生成物ピークを凍結乾

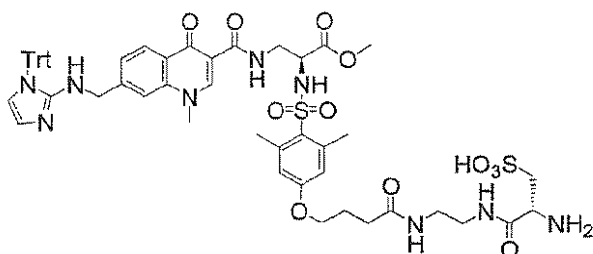
50

燥して、標記化合物を無色固体で得る (410 mg、80.2%)。MS: m/e 1204.4 [M+H], 962.3 [M+H-Trt]。

【0144】

F. (2R)-N-{2-[4-(4-{[(1S)-1-(メトキシカルボニル)-2-{[1-メチル-4-オキソ-7-({[1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-2-イル]アミノ}メチル)(3-ヒドロキノリル)]カルボニルアミノ}エチル)アミノ]スルホニル}-3,5-ジメチルフェノキシ)ブタノイルアミノ]エチル}-2-アミノプロパンスルホン酸の製造

【化23】



10

【0145】

上記E生成物 (410 mg、0.341ミリモル) を、TFA/DCM (50/50、20 mL) に溶解し、周囲温度で10分間反応させる。溶液を濃縮し、得られるコハク色油状物を50% ACN (50 mL) に溶解し、凍結乾燥して標記化合物を無色固体で得る (371 mg、98.6%)。MS: m/e 1104.4 [M+H], 862.3 [M+H-Trt]; 高分解能MS: C₅₅H₆₂N₉O₁₂S₂ の計算値 [M+H]: 1104.3959; 実測値: 1104.393。

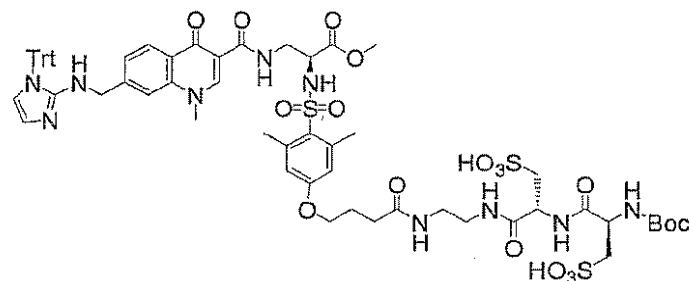
20

【0146】

G. (2R)-N-[(1R)-1-(N-{2-[4-(4-{[(1S)-1-(メトキシカルボニル)-2-{[1-メチル-4-オキソ-7-({[1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-2-イル]アミノ}メチル)(3-ヒドロキノリル)]カルボニルアミノ}エチル)アミノ]スルホニル}-3,5-ジメチルフェノキシ)ブタノイルアミノ]エチル}カルバモイル)-2-スルホエチル]-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propane sulfonic acidの製造

30

【化24】



40

【0147】

無水DMF (5.0 mL) 中の上記F生成物 (110 mg、0.100ミリモル)、Boc-L-システイン酸のp-ニトロフェニルエステル (82.4 mg、0.200ミリモル) およびDIEA (0.104 mL、0.600ミリモル) の溶液を、窒素下周囲温度で48 h攪拌する。DMFを減圧除去し、得られるコハク色油状物をVydac C-18カラム (50×250 mm) にて、0.1% TFA含有の9~54% ACNの1.12% / 分勾配を用いる流速80 mL / 分のHPLCで精製する。37.0分で溶離する主要生成物ピークを凍結乾燥して、標記化合物を無色固体で得る (96.0 mg、70.9%)。MS: m/e 1355.3 [M+H], 1113.3 [M-Trt+H], 1013.2 [M-Trt-Boc+H]。

50

【0148】

H. (2R)-N-[(1R)-1-(N-{2-[4-(4-{[(1S)-1-(メトキシカルボニル)-2-{[1-メチル-4-オキソ-7-({[1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-2-イル]アミノ}メチル)(3-ヒドロキノリル)]カルボニルアミノ}エチル)アミノ]スルホニル}-3,5-ジメチルフェノキシ)ブタノイルアミノ]エチル}カルバモイル)-2-スルホエチル]-2-アミノプロパンスルホン酸の製造

上記G生成物(21mg、0.0155ミリモル)を、TFA/DCM(50/50、5.0mL)に溶解し、周囲温度で10分間反応させる。溶液を濃縮し、残渣を50%ACN(15mL)に溶かし、凍結乾燥して標記化合物を無色固体で得る(18.7mg、96.2%)。MS:m/e 1255.3 [M+H], 1013.2 [M+H-トリチル]; 高分解能MS: C₅₈H₆₇N₁₀O₁₆S₃の計算値[M+H]: 1255.3899; 実測値: 1255.391。

10

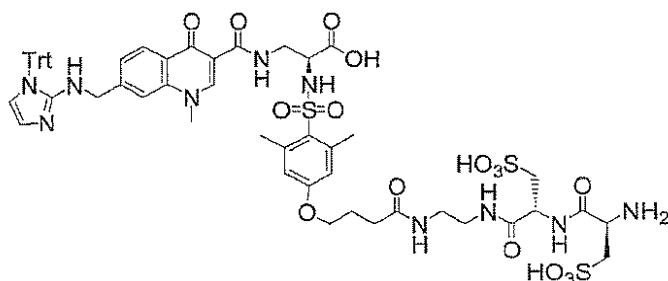
【0149】

実施例3

2-[({4-[3-(N-{2-[(2R)-2-(2R)-2-アミノ-3-スルホプロピル)-3-スルホプロピル]エチル}カルバモイル)プロポキシ]-2,6-ジメチルフェニル}スルホニル)アミノ](2S)-3-{[1-メチル-4-オキソ-7-({[1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-2-イル]アミノ}メチル)(3-ヒドロキノリル)]カルボニルアミノ}プロパン酸の合成

20

【化25】

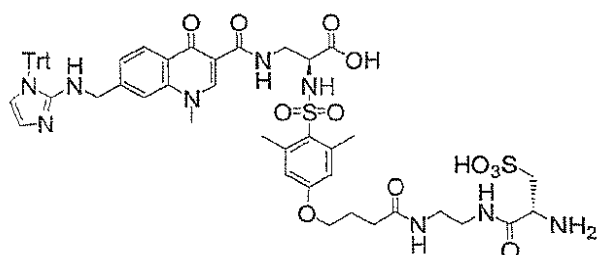


【0150】

A. 2-[({4-(3-{N-[2-[(2R)-2-アミノ-3-スルホプロピル]エチル}カルバモイル)プロポキシ]-2,6-ジメチルフェニル}スルホニル)アミノ](2S)-3-{[1-メチル-4-オキソ-7-({[1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-2-イル]アミノ}メチル)(3-ヒドロキノリル)]カルボニルアミノ}プロパン酸の製造

30

【化26】



40

【0151】

実施例2/Fの生成物(125mg、0.113ミリモル)、過酸化物のないTHF(3.8mL)、水(0.57mL)および3N-LiOH(0.38mL、1.13ミリモル)の混合物を、窒素下周囲温度で1h攪拌する。混合物を1N-HCl(0.70mL)でpH1に調整し、減圧下で濃縮乾固する。得られる固体をVydac C-18カラム(50×250mm)にて、0.1%TFA含有の18~54%ACNの0.90%/分

50

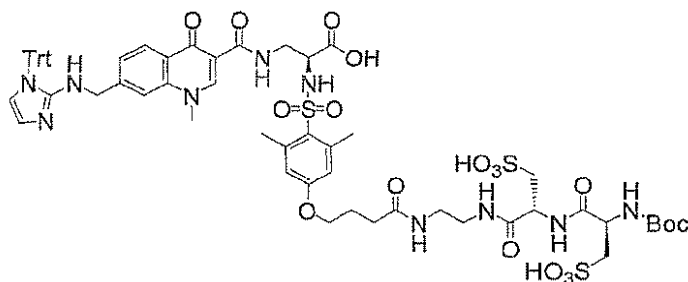
勾配を用いる流速 80 mL/分の HPLC で精製する。21.0 分で溶離する主要生成物ピークを凍結乾燥して、標記化合物を無色固体で得る (96.0 mg、77.9%)。MS: m/e 1090.3 [M+H], 848.2 [M+H-Trt]; 高分解能 MS: C₅₄H₆₀N₉O₁₂S₂ の計算値 [M+H]: 1090.3808; 実測値: 1090.381。

【0152】

B. 2-({[4-(3-{N-[2-((2R)-2-{(2R)-2-[(t-ブトキシ)カルボニルアミノ]-3-スルホプロピル]-3-スルホプロピル)エチル]カルバモイル}プロポキシ)-2,6-ジメチルフェニル]スルホニル}アミノ)-(2S)-3-{[1-メチル-4-オキソ-7-({[1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-2-イル]アミノ}メチル)(3-ヒドロキノリル)]カルボニルアミノ}プロパン酸の製造

10

【化27】



20

【0153】

無水 DMF (1.0 mL) 中の Boc-L-システイン酸 (37.0 mg、0.128 ミリモル)、DIEA (0.040 mL、0.228 ミリモル) および PyBOP (53.0 mg、0.102 ミリモル) の溶液を、窒素下周囲温度で 15 分間攪拌し、これを、無水 DMF (3.0 mL) 中の上記 A 生成物 (93.0 mg、0.0854 ミリモル) および DIEA (0.045 mL、0.256 ミリモル) の溶液に加える。得られる溶液を窒素下、周囲温度で 1.5 h 攪拌し、濃縮して粘稠コハク色油状物とする。Vydac C-18 カラム (50×250 mm) にて、0.1% TFA 含有の 18~45% ACN の 0.68%/分勾配を用いる流速 80 mL/分の HPLC で精製を行なう。36.4 分で溶離する主要生成物ピークを凍結乾燥して、標記化合物を無色固体で得る (94.0 mg、82.1%)。MS: m/e 1341.2 [M+H], 1099.1 [M+H-Trt], 999.1 [M+H-Trt-Boc]。

30

【0154】

C. (2R)-N-[(1R)-1-(N-{2-[4-(4-{[(1S)-1-(メトキシカルボニル)-2-{[1-メチル-4-オキソ-7-({[1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-2-イル]アミノ}メチル)(3-ヒドロキノリル)]カルボニルアミノ}エチル)アミノ]スルホニル}-3,5-ジメチルフェノキシ)ブタノイルアミノ]エチル]カルバモイル)-2-スルホエチル]-2-アミノプロパンスルホン酸の製造

40

TFA/DCM (50/50、10.0 mL) 中の上記 B 生成物 (90.0 mg、0.0672 ミリモル) の溶液を、窒素下周囲温度で 10 分間反応させ、減圧濃縮して中間体アミンを、コハク色油状物で得る。

MS: m/e 1241.3 [M+H], 999.3 [M+H-Trt]; 高分解能 MS: C₅₇H₆₅N₁₀O₁₆S₃ の計算値 [M+H]: 1241.3742; 実測値: 1241.375

【0155】

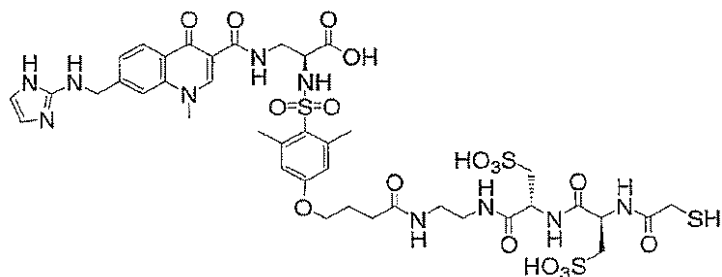
実施例 4

2-{[(4-{3-[N-(2-{(2R)-2-[(2R)-2-(2-スルファニルアセチルアミノ)-3-スルホプロピル]-3-スルホプロピル}エチル)カルバモイル]プロポキシ}-2,6-ジメチルフェニル)スルホニル]アミノ}-(2S)-3-

50

({ 7 - [(イミダゾール - 2 - イルアミノ) メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ (3 - ヒドロキノリル) カルボニルアミノ) プロパン酸の合成

【化 2 8】

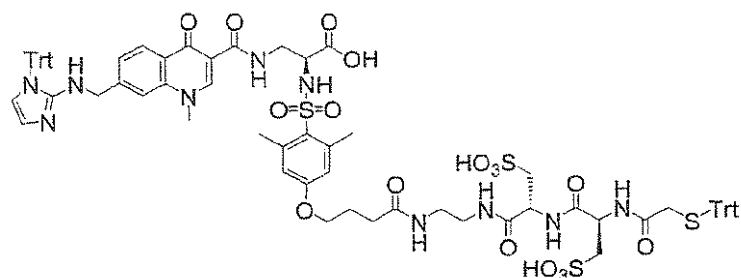


10

【 0 1 5 6 】

A. 2 - ({ [4 - (3 - { N - [2 - ((2 R) - 2 - { (2 R) - 3 - スルホ - 2 - [2 - (トリフェニルメチルチオ) アセチルアミノ] プロピル } - 3 - スルホプロピル) エチル] カルバモイル } プロポキシ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル] スルホニル } アミノ) (2 S) - 3 - { [1 - メチル - 4 - オキソ - 7 - ({ [1 - (トリフェニルメチル) イミダゾール - 2 - イル] アミノ } メチル) (3 - ヒドロキノリル)] カルボニルアミノ } プロパン酸の製造

【化 2 9】



20

【 0 1 5 7 】

DMF (2 . 0 m L) 中の 2 - ((トリフェニルメチル) チオ) 酢酸 (Brener D. ら , I norg. Chem. 1984 , 23 , 3793-3797) (4 8 . 3 m g 、 0 . 1 4 5 ミリモル) および H O A t (5 . 2 m g 、 0 . 0 3 8 6 ミリモル) の溶液を、D I E A (0 . 0 8 0 m L) で塩基性とし、H B T U (4 3 . 8 m g 、 0 . 1 1 6 ミリモル) で処理する。得られる溶液を窒素下周囲温度で 1 5 分間攪拌して、淡黄色溶液を得る。分離フラスコにて、DMF (2 . 0 m L) 中の実施例 3 / C の生成物 (4 0 m g 、 0 . 0 3 2 ミリモル) の溶液を、D I E A (0 . 0 2 2 m L) で塩基性とする。2 溶液をコンバインし、得られる淡黄色溶液を窒素下で 2 2 h 攪拌する。溶液を濃縮してコハク色油状物を得、これを Phenomenex Luna C - 1 8 カラム (4 1 . 4 × 2 5 0 m m) にて、0 . 1 % T F A 含有の 3 1 . 5 ~ 4 9 . 5 % A C N の 0 . 4 5 % / 分勾配を用いる流速 8 0 m L / 分の H P L C で精製する。

30

【 0 1 5 8 】

3 6 分で溶離する主要生成物ピークを凍結乾燥して、標記化合物を無色固体で得る (2 0 . 6 m g 、 4 1 . 1 %) 。

40

MS: m/e 1558.8 [M+H] (32%), 1315.7 [M+H-Trt] (27%); 高分解能 MS: C₇₈H₇₉N₁₀O₁₇S₄ の計算値 [M-2H]: 777.2214; 実測値: 777.2224

【 0 1 5 9 】

B. 2 - { [(4 - { 3 - [N - (2 - { (2 R) - 2 - [(2 R) - 2 - (2 - スルファニルアセチルアミノ) - 3 - スルホプロピル] - 3 - スルホプロピル } エチル) カルバモイル] プロポキシ } - 2 , 6 - ジメチルフェニル) スルホニル] アミノ } - (2 S) - 3 - ({ 7 - [(イミダゾール - 2 - イルアミノ) メチル] - 1 - メチル - 4 - オキソ (3 - ヒドロキノリル) } カルボニルアミノ) プロパン酸の製造

T F A (5 . 0 m L) 中の上記 A 生成物 (1 9 . 0 m g 、 0 . 0 1 2 2 ミリモル) の溶

50

液を、トリエチルシラン（0.050 mL）で処理し、窒素下70℃で1 h加熱する。溶液を濃縮し、高減圧下で乾燥する。得られる残渣を、Phenomenex Luna C-18カラム（21.2×250 mm）にて0.1% TFA含有の0~27% ACNの0.675%/分勾配を用いる流速20 mL/分のHPLCで精製する。29分で分離する主要生成物ピークを凍結乾燥して、標記化合物を無色固体で得る（6.6 mg、50.4%）。

MS: m/e 1073.6 [M+H] (100%), 537.3 [M+2H] (90%); 高分解能 MS: C₄₀H₅₀N₁₀O₁₇S₄ の計算値 [M-2H]: 535.1119; 実測値: 535.1116.

【0160】

実施例 5

レセプター標的の超音波造影剤の合成

10

A. マレイミド官能化微小気泡の製造

1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[4-(p-マレイミドメチル)シクロヘキサンカルボキサミド]を、他の3種の脂質: 1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホチジン酸、1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジルコリン、およびN-(メトキシポリエチレングリコール5000カルバモイル)-1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジルエタノールアミンと、相対量1 wt. %: 6 wt. %: 54 wt. %: 41 wt. %で混合する。次いで2 ccガラスバイアルにて、上記脂質混合物（1 mg/mL）、塩化ナトリウム（7 mg/mL）、グリセリン（0.1 mL/mL）、およびプロピレングリコール（0.1 mL/mL）のpH 6-7の水溶液を調製する。バイアルの空気を抜き、パーフルオロプロパンと取り替え、バイアルを密封する。密封バイアルを歯科用混濁器で30~45秒間かきまわして、微小気泡を生成せしめ、乳状白色溶液を形成する。

20

【0161】

B. 2-{[(4-{3-[N-(2-{(2R)-2-[(2R)-2-(2-スルファニルアセチルアミノ)-3-スルホプロピル]-3-スルホプロピル}エチル)カルバモイル]プロボキシ}-2, 6-ジメチルフェニル)スルホニル]アミノ}-(2S)-3-({7-[(イミダゾール-2-イルアミノ)メチル]-1-メチル-4-オキソ(3-ヒドロキノリル)}カルボニルアミノ)プロパン酸のマレイミド官能化の超音波造影剤への結合

上記Aで製造した微小気泡懸濁液を、実施例4の生成物で処理し、次いでHPLC分析により結合反応の完了が示されるまで、0℃にて穏やかに混合する。エタントールの水溶液を加え、未反応のマレイミド基をブロックする。穏やかな遠心分離で、微小気泡を精製する。気泡をリン酸塩緩衝剤に再懸濁して、超音波造影剤組成物を仕上げる。

30

【0162】

本明細書で引用または記載した各特許、特許出願および刊行物の開示内容については、参考までにそっくりそのままの状態の本明細書で援用する。

本明細書記載の事項に加えて、本発明の種々の改変は、上述の説明から当業者にとって自明と思われる。かかる改変も、特許請求の範囲の技術的範囲に属しうることが意図される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/014846

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K47/48 A61K49/22		
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) IPC 7 A61K		
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, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/35492 A (DU PONT PHARM CO) 22 June 2000 (2000-06-22) page 51, line 4 page 232, line 10 - line 19 page 234, line 10 - line 15 page 235, line 36 -----	1-9, 11, 14-17
X	WO 00/35887 A (DU PONT PHARM CO) 22 June 2000 (2000-06-22) claims 1,2 page 195 page 197, line 5 - line 8 page 202 -----	1-7, 10, 14-16
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C ☒ Patent family members are listed in 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 *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the International search report
21 October 2004		03/11/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2230 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer: Loher, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/014846

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/35488 A (DU PONT PHARM CO) 22 June 2000 (2000-06-22) page 286, line 15 - line 25 page 292, line 28 page 299 page 301, line 17	1-7,12
X	WO 99/58162 A (DU PONT PHARM CO) 18 November 1999 (1999-11-18) page 192, line 5 - line 8	1-7,13
X	WO 02/04030 A (DU PONT PHARM CO) 17 January 2002 (2002-01-17) page 74 - page 82	1,2, 17-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/014846

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0035492	A	22-06-2000	AU 766822 B2 23-10-2003
			AU 2371600 A 03-07-2000
			BR 9917079 A 30-10-2001
			CA 2349501 A1 22-06-2000
			CN 1356913 T 03-07-2002
			EP 1140204 A2 10-10-2001
			JP 2002532440 T 02-10-2002
			NZ 511677 A 31-10-2003
			WO 0035492 A2 22-06-2000
			US 2003124120 A1 03-07-2003
			US 2003113336 A1 19-06-2003
			US 6548663 B1 15-04-2003
			US 6322770 B1 27-11-2001
			US 2002015680 A1 07-02-2002
			US 2003149262 A1 07-08-2003
			US 2002182147 A1 05-12-2002
			US 6511649 B1 28-01-2003
			US 2003232053 A1 18-12-2003
			US 2002061909 A1 23-05-2002
			US 2002041878 A1 11-04-2002
			ZA 200103675 A 07-06-2002
WO 0035887	A	22-06-2000	AU 2371400 A 03-07-2000
			CA 2349333 A1 22-06-2000
			EP 1140864 A2 10-10-2001
			TR 200101757 T2 21-12-2001
			WO 0035887 A2 22-06-2000
			US 2003124120 A1 03-07-2003
			US 6548663 B1 15-04-2003
			US 6322770 B1 27-11-2001
			US 2002015680 A1 07-02-2002
			US 2003149262 A1 07-08-2003
			US 2003143235 A1 31-07-2003
			US 2004014964 A1 22-01-2004
			US 6558649 B1 06-05-2003
			US 6569402 B1 27-05-2003
WO 0035488	A	22-06-2000	AU 2371500 A 03-07-2000
			CA 2346935 A1 22-06-2000
			EP 1140203 A2 10-10-2001
			TR 200101775 T2 22-07-2002
			WO 0035488 A2 22-06-2000
			US 2003124120 A1 03-07-2003
			US 6548663 B1 15-04-2003
			US 6322770 B1 27-11-2001
			US 2002015680 A1 07-02-2002
			US 2003149262 A1 07-08-2003
			US 6794518 B1 21-09-2004
WO 9958162	A	18-11-1999	AU 5541799 A 29-11-1999
			BR 9909420 A 25-09-2001
			CA 2324555 A1 18-11-1999
			CN 1295578 T 16-05-2001
			EE 200000574 A 15-10-2002
			EP 1068224 A2 17-01-2001
			HU 0101468 A2 28-08-2001
			JP 2002514611 T 21-05-2002
			NO 20004917 A 02-11-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/014846

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9958162 A		PL 343804 A1	10-09-2001
		SK 13952000 A3	03-12-2001
		WO 9958162 A2	18-11-1999
		US 2003124120 A1	03-07-2003
		US 6548663 B1	15-04-2003
		US 6322770 B1	27-11-2001
		US 2002015680 A1	07-02-2002
		US 2002001566 A1	03-01-2002
		US 2003149262 A1	07-08-2003
		US 2003180305 A1	25-09-2003
		US 6537520 B1	25-03-2003
		ZA 200004286 A	21-08-2001
WO 0204030 A	17-01-2002	AU 1875102 A	21-01-2002
		CA 2413538 A1	17-01-2002
		EP 1311301 A2	21-05-2003
		WO 0204030 A2	17-01-2002
		US 2002122768 A1	05-09-2002

フロントページの続き

(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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 トーマス・ディ・ハリス

アメリカ合衆国03079ニューハンプシャー州セイレム、ザイオン・ロード56番

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC25 DD14 EE01

4C085 HH01 HH05 HH07 HH09 JJ03 KB56 KB82 LL01

4H045 AA30 BA12 BA13