

(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2004-509967
(P2004-509967A)

(43) 公表日 平成16年4月2日(2004.4.2)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07F 1/08	C O 7 F 1/08	4 C O 5 0
A61K 51/00	A 6 1 P 35/00	4 C O 8 4
A61P 35/00	C O 7 D 487/08	4 C O 8 5
C07D 487/08	A 6 1 K 43/00	4 H O 4 8
// C07M 5:00	A 6 1 K 49/02	
		B
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-531132 (P2002-531132)
 (86) (22) 出願日 平成13年9月19日 (2001.9.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年3月18日 (2003.3.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/029262
 (87) 国際公開番号 W02002/026748
 (87) 国際公開日 平成14年4月4日 (2002.4.4)
 (31) 優先権主張番号 60/235,012
 (32) 優先日 平成12年9月25日 (2000.9.25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 592043805
 ザ、プロクター、エンド、ギャンブル、カンパニー
 THE PROCTER AND GAMBLE COMPANY
 アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ワン、プロクター、エンド、ギャンブル、プラザ (番地なし)
 ONE PROCTER & GANBLE PLAZA, CINCINNATI, OHIO, UNITED STATES OF AMERICA

(74) 代理人 100075812
 弁理士 吉武 賢次

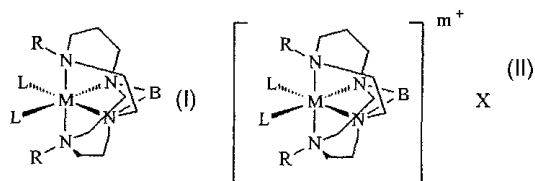
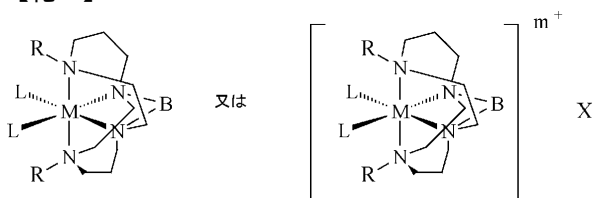
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医学及び治療法の適用に使用するための金属錯体

(57) 【要約】

本発明の第一の態様は以下の式を有する遷移金属錯体に関する：

【化1】



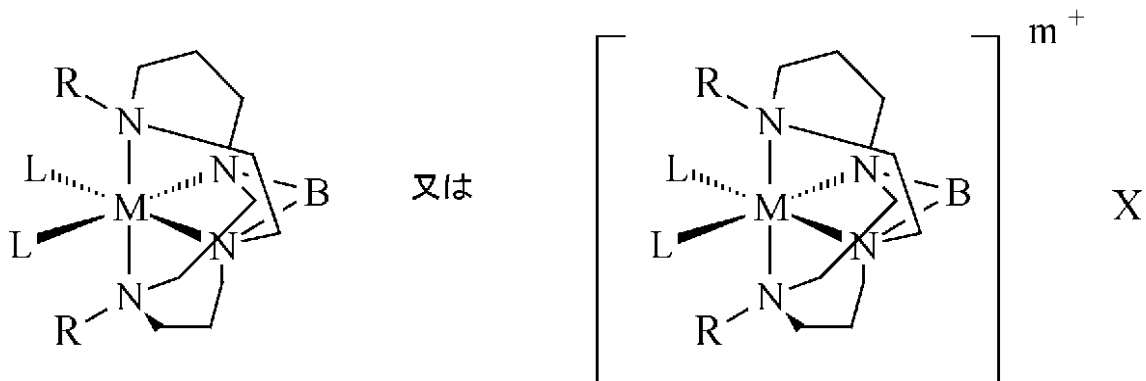
〔式中、Mは+2、+3、+4、又は+5の原子価を有する放射性金属であり； m^+ は金属錯体の電荷を示し、各Rは独立して $C_1 \sim C_8$ 直鎖状又は分枝状アルキル、第五配位子、及びこれらの混合物であり；Bは少なくとも2つの炭素原子を含む架橋ユニットであり；Lは製薬的に許容可能な配位子であり；Xは電子的中性を与えるのに十分な量の製薬適合性アニオンである。〕本発明の錯体は、組織又は器官の視覚化、治療、化学療法或いは放射線療法のための診断用、治療用又は放射線治療

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下式を有する遷移金属錯体：

【化 1】



10

〔式中、Mは原子価 + 2 又は + 3 を有する放射性金属であり； m^+ は金属錯体の電荷を示し；各 R は独立して $C_1 \sim C_8$ 直鎖状又は分枝状アルキル、第五配位子、及びこれらの混合物であり；B は少なくとも 2 つの炭素原子を含む架橋ユニットであり；L は製薬的に許容可能な配位子であり；X は電子的中性を与えるのに十分な量の製薬適合性アニオンである。〕

【請求項 2】

20

M が、Tc、Cu、Ru、Co、Pt、Fe、Os、Ir、W、Re、Cr、Mo、Mn、Ni、Rh、Pd、Nb、Pb、Ga、As、In、Ta、及びこれらの混合物からなる群から選択される放射性核種である、請求項 1 に記載の錯体。

【請求項 3】

放射性核種が、 $^{99m}_{42}\text{Tc}$ 、 $^{62}_{29}\text{Cu}$ 、 $^{64}_{28}\text{Cu}$ 、 $^{67}_{29}\text{Cu}$ 、 $^{203}_{82}\text{Pb}$ 、 $^{67}_{31}\text{Ga}$ 、 $^{68}_{31}\text{Ga}$ 、 $^{72}_{33}\text{As}$ 、 $^{111}_{51}\text{In}$ 、 $^{113m}_{51}\text{In}$ 、 $^{97}_{44}\text{Ru}$ 、 $^{52}_{26}\text{Fe}$ 、 $^{52m}_{25}\text{Mn}$ 、 $^{51}_{24}\text{Cr}$ 、 $^{57}_{27}\text{Co}$ 、及びこれらの混合物からなる群から選択される同位体である、請求項 1 又は 2 に記載の錯体。

【請求項 4】

R が、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、及びこれらの混合物である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の錯体。

30

【請求項 5】

R が、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{M}$ 、ヘテロ原子置換アルキル、アルキレンアリアル、アルキレンヘテロアリアル、及びこれらの混合物からなる群から選択される第五配位子であり；その際 M は水素又は水溶性カチオンであり、指標 n は 1 ~ 10 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の錯体。

【請求項 6】

R が、ヒドロキシエチル、2 - フラニル、2 - ピリジルメチル、2 - ヒドロキシベンジル、アルキルイミダゾール、及びこれらの混合物である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の錯体。

40

【請求項 7】

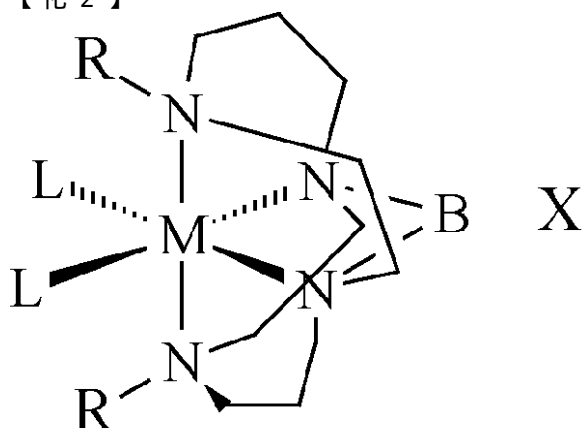
B が、置換又は非置換 $C_2 \sim C_4$ アルキレン、置換又は非置換 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、置換又は非置換 $C_8 \sim C_{22}$ アルキレンアリアル、及びこれらの混合物である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の錯体。

【請求項 8】

下記の a) 及び b) を含んでなる、組織又は器官の視覚化、治療、化学療法或いは放射線療法のための診断用、治療用又は放射線療法用或いは化学療法用組成物：

a) 有効量の、下式を有する遷移金属放射性核種錯体：

【化 2】



10

〔式中、Mは原子価 + 2、+ 3、+ 4、又は + 5 を有する放射性金属であり；各 R は独立して $C_1 \sim C_8$ 直鎖状又は分枝状アルキル、第五配位子、及びこれらの混合物であり；B は少なくとも 2 個の炭素原子を含む架橋ユニットであり；L は製薬的に許容可能な配位子であり；X は電子的中性を与えるのに十分な量の製薬適合性アニオンである〕；及び b) 残部の製薬的に許容可能な担体及び他の添加剤成分。

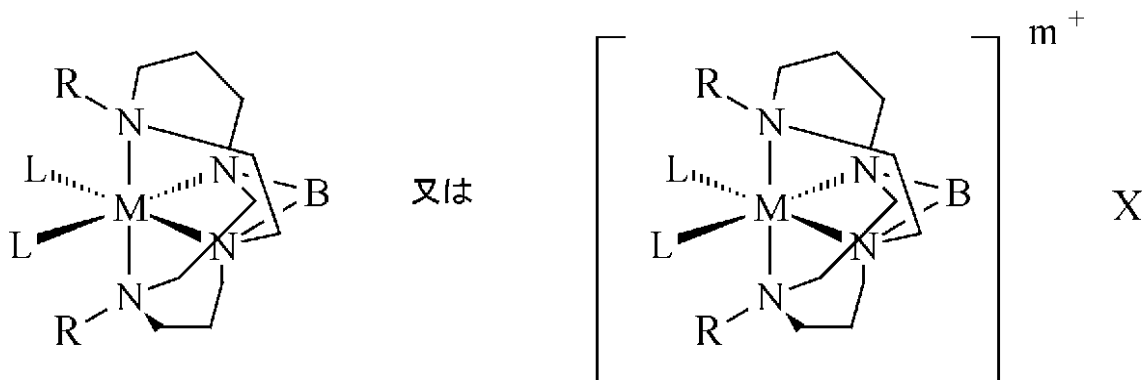
【請求項 9】

下記の a) 及び b) を含んでなる、組織又は器官の視覚化、治療、化学療法或いは放射線治療のための診断用、治療用又は放射線療法用或いは化学療法用組成物：

20

a) 有効量の、下式を有する遷移金属放射性核種錯体：

【化 3】



30

〔式中、Mは原子価 2、+ 3、+ 4、又は + 5 を有する放射性金属であり； m^+ は金属錯体の電荷を示し、各 R は独立して $C_1 \sim C_8$ 直鎖状又は分枝状アルキル、第五配位子、及びこれらの混合物であり；B は少なくとも 2 個の炭素原子を含む架橋ユニットであり；L は製薬的に許容可能な配位子であり；X は電子的中性を与えるのに十分な量の製薬適合性アニオンである〕；及び

b) 残部の製薬的に許容可能な担体及び他の添加剤成分。

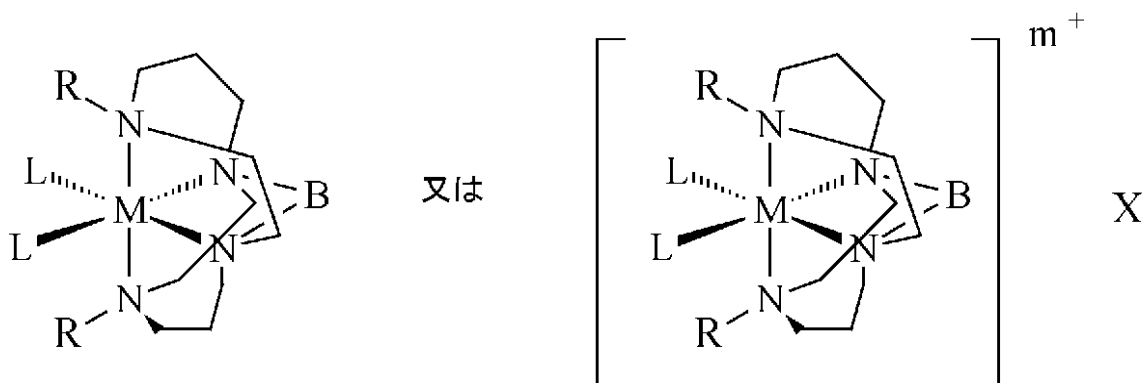
【請求項 10】

40

下記の a) 及び b) を含んでなる組成物を投与する段階を含む、組織又は器官の視覚化、治療、化学療法或いは放射線療法のための診断用、治療用又は放射線療法用或いは化学療法用組成物を提供する方法：

a) 有効量の、下式を有する遷移金属放射性核種錯体：

【化 4】



10

〔式中、Mは原子価2、+3、+4、又は+5を有する放射性金属であり； m^+ は金属錯体の電荷を示し、各Rは独立して $C_1 \sim C_8$ 直鎖状又は分枝状アルキル、及びこれらの混合物であり；Bは少なくとも2個の炭素原子を含む架橋ユニットであり；Lは製薬的に許容可能な配位子であり；Xは電子的中性を与えるのに十分な量の製薬適合性アニオンである〕；及び

b) 残部の製薬的に許容可能な担体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の技術分野)

20

本発明は、配位子、とりわけ置換された1,4,8,11-テトラアザピシクロ[6.6.2]ヘキサデカン、置換された1,4,8,11-テトラアザピシクロ[6.6.4]オクタデック-16-エンによってキレート化された放射性金属を含む放射性金属錯体に関する。本発明の化合物は放射線診断用組成物、放射線療法、中性子捕獲療法、及び化学療法に使用するのに好適である。本発明の診断用及び治療用組成物はさらに1つ以上の添加剤成分を含むことができる。

【0002】

(発明の背景)

核医学の手順及び処置は、本質的にはガンマ線又はフォトンなど、電磁性放射線を放出する放射性医薬品又は放射性核種などの分配される放射性物質に基づいている。以下の適切な投与、とりわけ静脈注射、経口、吸入において、ガンマ線は閃輝走査法及びガンマカメラなどの測定器の使用により体内で容易に検出及び定量される。ガンマ放出剤は放射性医薬品又は放射性核種錯体の特性に依存して、特定の目的組織にそれら自体を配置させる。これらの薬剤は一度配置されると、放射線療法の場合のように、高いシグナル強度又は高い放射線量のいずれかを産出する。

30

【0003】

癌治療用の中性子捕獲療法の使用は、中性子によって照射された時、短い飛程の放射線を放出する目的物質を投与することで達成される。 ^{10}B (ホウ素-10) 及び ^{157}Gd (ガドリニウム-157) は一般に使用される放射性核種であり、後者は中性子に対し非常に高い横断面を有し、短い飛程のオージェ電子を放出できる。望ましい細胞において、以前の中性子捕獲療法は目的物質の濃度が不十分に、そしてガドリニウムの場合には細胞の内部からガドリニウムが除去されという状態に陥った。

40

【0004】

変性可能であり、非常に安定な錯体を形成し、目的の組織に放射性金属を好適に送致する配位子の必要性が、当該技術分野において長い間存在している。放射線療法の技術を向上するために、腫瘍細胞及び他の選択された組織に十分なガンマ放射材料を送致できる配位子/金属錯体の必要性が存在する。目的組織に放射性核種を濃縮する強度な結合配位子の必要性もまた存在する。

【0005】

(発明の概要)

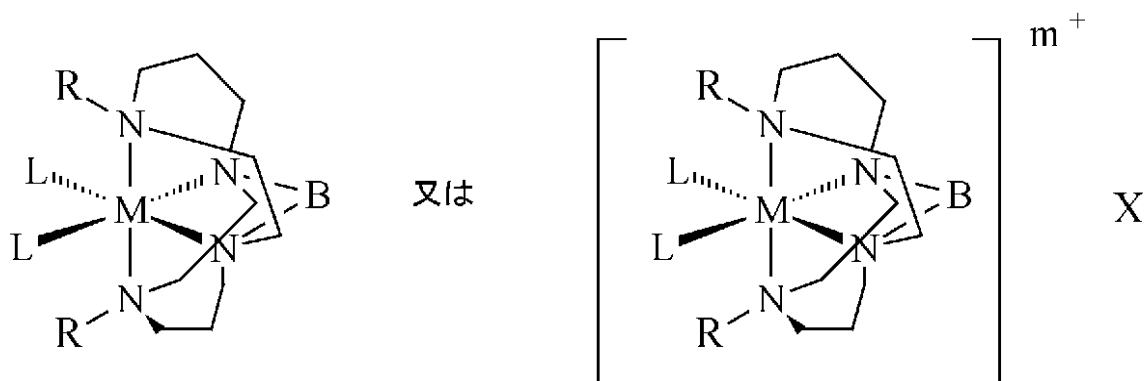
50

驚くべきことに、本発明はある種の放射性遷移金属錯体、とりわけ置換された1,4,8,11-テトラアザピシクロ[6.6.2]ヘキサデカン遷移金属錯体が医学的な放射線療法において放射性医薬品及び放射性核種としての使用に好適であることが見出され、前述の必要性を満たすものである。本発明の配位子は異なる細胞型、とりわけ腫瘍細胞、器官組織において適切な親和性を提供するように変化できる。本発明の配位子は非常に安定な放射性核種錯体を提供し、それによって加水分解又は金属オキシドの形成による早過ぎる放出のための放射性金属の欠失を防ぐ。本発明の錯体の生体内における驚くべき安定性は望ましい量の望ましい組織への望ましい核種の送致を確実にし、それによって効果の低減及び目的物識別の欠失を防ぐ。

【0006】

本発明の第一態様は以下の式を有する遷移金属錯体に関する：

【化5】



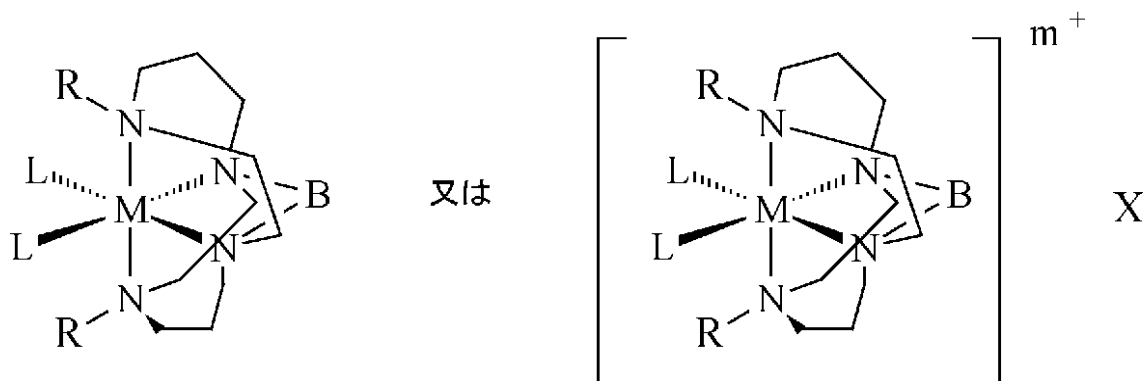
〔式中、Mは+2、+3、+4、又は+5の原子価を有する放射性金属であり； m^+ は金属錯体の電荷を示し、各Rは独立して $C_1 \sim C_8$ 直鎖状又は分枝状アルキル、第五配位子、及びこれらの混合物であり；Bは少なくとも2つの炭素原子を含む架橋ユニットであり；Lは製薬的に許容可能な配位子であり；Xは電子的中性を与えるのに十分な量の製薬適合性アニオンである。〕

【0007】

本発明はさらに下記のa)及びb)を含んでなる、組織又は器官の視覚化、治療、化学療法或いは放射線療法のための診断用、治療用又は放射線療法用或いは化学療法用組成物に

関し：
a)有効量、好ましくは約0.05mmolから、より好ましくは約0.1mmolから、最も好ましくは約1mmol～約100mmol、好ましくは約50.0mmolまで、より好ましくは約25.0mmolまで、最も好ましくは約10mmol/リットル、又は代替的には約0.01マイクロキュリー(μCi)から、好ましくは約0.1 μCi から、より好ましくは1 μCi から、最も好ましくは約10 μCi ～約200 μCi 、好ましくは約100 μCi まで、より好ましくは約50 μCi まで、最も好ましくは約25 μCi までの以下の式を有する遷移金属放射性核種錯体：

【化6】



〔式中、Mは+2、+3、+4、又は+5の原子価を有する放射性金属であり；Rは独

10

20

30

40

50

立して $C_1 \sim C_8$ 直鎖状又は分枝状アルキル、第五配位子、及びこれらの混合物であり；
 B は少なくとも 2 個の炭素原子を含む架橋ユニットであり；L は製薬的に許容可能な配位
 子であり；X は電子的中性を与えるのに十分な量の適合性アニオンである)；及び
 b) 残部の製薬的に許容可能な担体及び他の添加剤成分。

【0008】

本発明は放射化学療法を提供するための方法にも関する。これらの方法の 1 つの態様は以
 下の段階を含む方法である：

a) 中性子によって照射される時、短い飛程の放射線を放出できる本発明による有効量の
 遷移金属錯体の生体外又は生体内のいずれかの組織への投与；及び

b) 中性子供給元で前記組織への照射。

10

【0009】

本発明の方法のさらなる態様は以下の段階を含む方法に関する：放射線を放出できる本発
 明による有効量の遷移金属錯体との組織への接触。

【0010】

既述の、そしてそれ以外の目的、特徴、及び利点については、以下の詳細な記述及び付属
 する請求項を読むことにより当事者には明白になると考えられる。本明細書での全ての割
 合、比率、及び部数は特に指定のない限り重量による。本明細書で用いられる温度は、特
 に指定のない限り摂氏 () による。全ての引用文献を、関連部分において、参照として
 本明細書に組み込む。

【0011】

20

(詳細な説明)

本発明は遷移金属及び配位子を含む遷移金属錯体に関し、その際前記遷移金属は + 2、 +
 3、 + 4、又は + 5 の原子価を有する放射性元素である。放射性金属は好適な配位子によ
 ってキレート化され、その非限定的な例としては置換された 1, 4, 8, 11 - テトラ
 アザピシクロ [6 . 6 . 2] ヘキサデカン、置換された 1, 4, 8, 11 - テトラアザピ
 シクロ [6 . 6 . 4] オクタデック - 16 - エン、及びその他同様の本明細書に以下に記
 載するものが挙げられる。本発明の錯体は放射医薬品として及び放射性核種としての使用
 に好適である。本発明の錯体は組織の処置における使用、とりわけ組織の対照となる像を
 増大させるため、目的組織を殺すための使用に好適である。

【0012】

30

本発明の 1 つの態様は、放射線療法用薬剤として本発明の錯体に関し、及びこの点におい
 て当該錯体は放射性核種として機能する。例えば、本発明の錯体は中性子捕獲剤として使
 用することができ、その際錯体は望ましい組織、器官若しくは型、又は組織、とりわけ腫
 瘍細胞に送致され、前記送致部位はその後中性子の供給元で照射され、粒子に損傷を与
 える組織、とりわけオージェ電子の放出を達成する。本発明の錯体は十分な組織治療が達成
 されるまで繰り返し照射されることができる。

【0013】

本発明のその他の態様は 又は 粒子を放出する放射性金属の送致に関し、及びこの点に
 おいて錯体は放射性医薬品として機能する。当該錯体の配位子部分は (特に送致される)
 組織又は器官が、錯体に対する親和性を増大させるはずであったような、目的物、特定型
 の組織又は器官に修正され得る。器官又は組織の型に対して特異性を満たすことの他に、
 本発明の錯体は、より短い又はより長い期間、前記組織又は器官に残存するよう配位子の
 化学構造を操作することにより調整できる。例えば、組織親和性を増加又は低減させた部
 分の存在を、錯体の安定性又は放射性核種の特性を悪化させず、置換された 1, 4, 8,
 11 - テトラアザピシクロ [6 . 6 . 2] ヘキサデカン、又は置換された 1, 4, 8, 1
 1 - テトラアザピシクロ [6 . 6 . 4] オクタデセン - 16 の骨格に位置させることがで
 きる。

40

【0014】

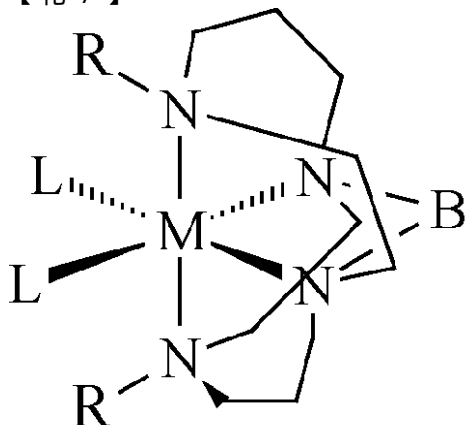
遷移金属錯体

本発明の遷移金属錯体は放射性遷移金属及び置換された配位子を含む。本発明の錯体は以

50

下の式を有する中性種である：又は

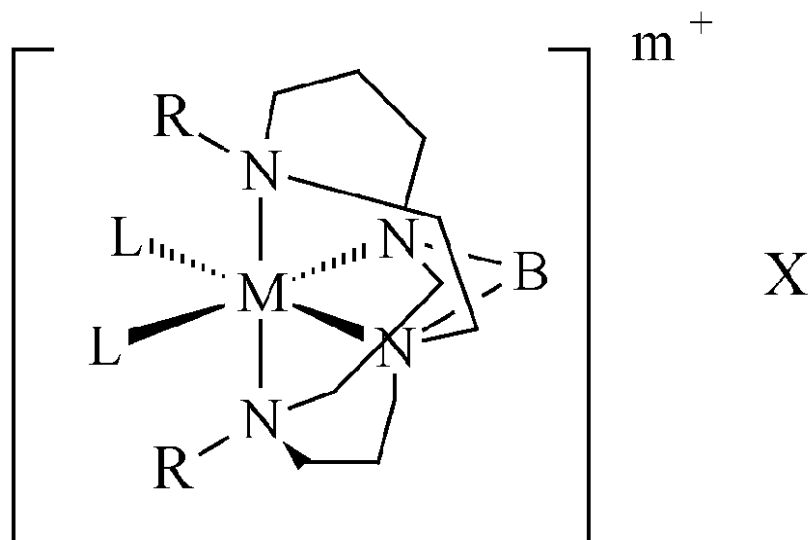
【化 7】



10

以下の式を有する荷電種である：

【化 8】



20

30

式中、Mは+2、+3、+4、又は+5の原子価を有する放射性遷移金属で； m^+ は金属錯体の電荷を示し、及びXは電子的中性を与えるのに十分な量の製薬的に許容可能なアニオンを表す。好ましい放射性核種の非限定的な例としては、Tc、Cu、Ru、Co、Pt、Fe、Os、Ir、W、Re、Cr、Mo、Mn、Ni、Rh、Pd、Nb、Pb、Ga、As、In、及びTaが挙げられる。これらの放射性核種の好ましい同位体の例としては、 $^{99m}_{43}\text{Tc}$ 、 $^{62}_{29}\text{Cu}$ 、 $^{64}_{28}\text{Cu}$ 、 $^{67}_{28}\text{Cu}$ 、 $^{203}_{82}\text{Pb}$ 、 $^{67}_{31}\text{Ga}$ 、 $^{68}_{31}\text{Ga}$ 、 $^{72}_{33}\text{As}$ 、 $^{111}_{49}\text{In}$ 、 $^{113m}_{49}\text{In}$ 、 $^{97}_{44}\text{Ru}$ 、 $^{52}_{26}\text{Fe}$ 、 $^{52m}_{25}\text{Mn}$ 、 $^{51}_{24}\text{Cr}$ 、 $^{57}_{27}\text{Co}$ 、 $^{186}_{75}\text{Re}$ 、 $^{188}_{75}\text{Re}$ 、 $^{90}_{40}\text{Y}$ 、 $^{153}_{62}\text{Sm}$ 、 $^{140}_{58}\text{La}$ 、 $^{212}_{83}\text{Bi}$ 、 $^{69}_{40}\text{Yb}$ 、 $^{225}_{88}\text{Ac}$ が挙げられる。より好ましい放射性核種は $^{99m}_{43}\text{Tc}$ 、 $^{64}_{28}\text{Cu}$ 、 $^{67}_{28}\text{Cu}$ 、 $^{186}_{75}\text{Re}$ 、 $^{188}_{75}\text{Re}$ 、及び $^{111}_{49}\text{In}$ からなる群から選択される。

40

【0015】

各Rは独立して $C_1 \sim C_8$ 直鎖状又は分枝状アルキル、第五配位子及びこれらの混合物であり、好ましくはRはメチル、エチル、イソプロピル、ブチル、及びこれらの混合物である。

【0016】

本明細書で上記したように、各Rは任意に第五配位子を含む本発明の目的において、用語「さらなる配位子部位」は本明細書において「金属において配位子部位を占める部分」として定義され、つまり本明細書において以下に定義するようにL部分と置き換えられる。さらなる配位子部位の非限定的な例としては $-(CH_2)_nCO_2^-$ が挙げられ、その際

50

指数 n は約 1 ~ 約 10、好ましくは 1 ~ 4 を有し、より好ましくは指数 n は 1 又は 2 である。R が第五配位子である時、それは本明細書で定義したように 1 つの L ユニットの位置を占める。配位子部位のさらなる例としては、ヘテロ原子置換アルキル、アルキレンアリール、アルキレンヘテロアリール及び同様のもの、例えばヒドロキシエチル、2 - フラニル、2 - ピリジルメチル、2 - ヒドロキシベンジル、アルキルイミダゾールが挙げられる。

【0017】

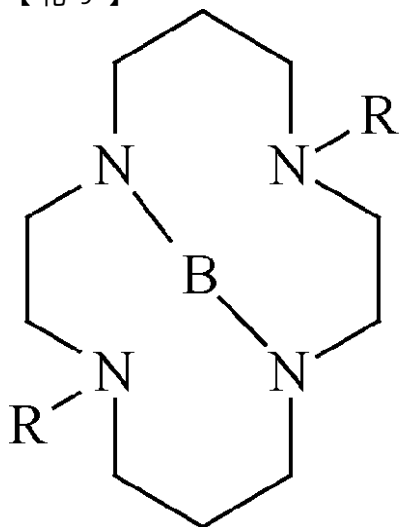
第五配位子としての R の目的において、用語「アルキル」は本明細書で $C_1 \sim C_8$ 直鎖状又は分枝状アルキルユニットとして定義され、好ましくはメチル、エチル、 n - プロピル、イソプロピル、 n - ブチル、及びこれらの混合物である。

10

【0018】

B は少なくとも 2 個の炭素原子を含む架橋ユニットである。本発明の配位子は以下の式を有する：

【化9】



20

式中、前記 R ユニットは本明細書で上記に定義したものである。好ましい B ユニットは置換又は非置換された $C_2 \sim C_4$ アルキレン、置換又は非置換された $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、置換又は非置換された $C_8 \sim C_{22}$ アルキレンアリール、及びこれらの混合物である。好ましい B ユニットの非限定的な例は、エチレン、プロピレン、2 - ブテニレン、2, 3 - ジメチルブテニレン、1, 2 - キシリル (O - キシリル)、4 - 置換された 1, 2 - キシリル及びこれらの混合物である。本発明の目的では、それが B ユニットに適用される時、用語「置換された」は、アルキレン、アルケニレン、又はアルキレンアリールユニットにそって置換されることのできる $C_1 \sim C_8$ 直鎖状又は分枝状アルキルユニットとして本明細書で定義され；好ましくはメチル、エチル、 n - プロピル、イソプロピル、 n - ブチル、およびこれらの混合物である。

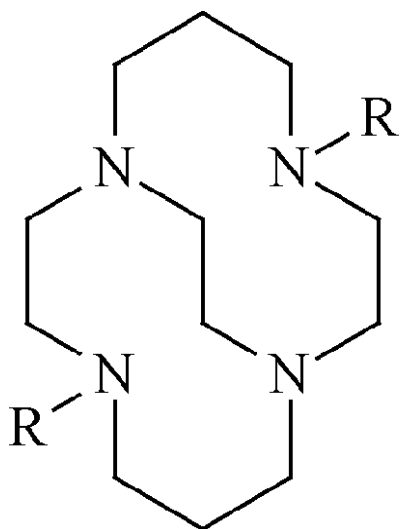
30

【0019】

アルキレン部分である好ましい B ユニットの例は以下の式を有する：

40

【化10】

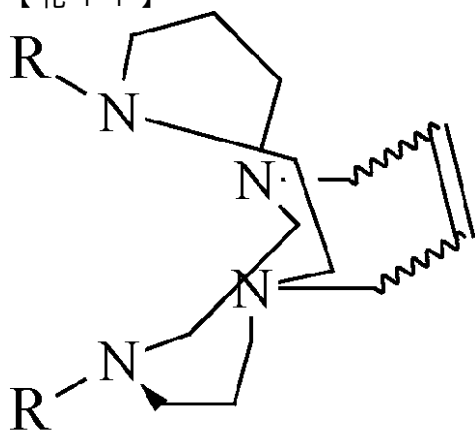


10

【0020】

アルケニレン部分である好ましいBユニットの例は以下の式を有する：

【化11】

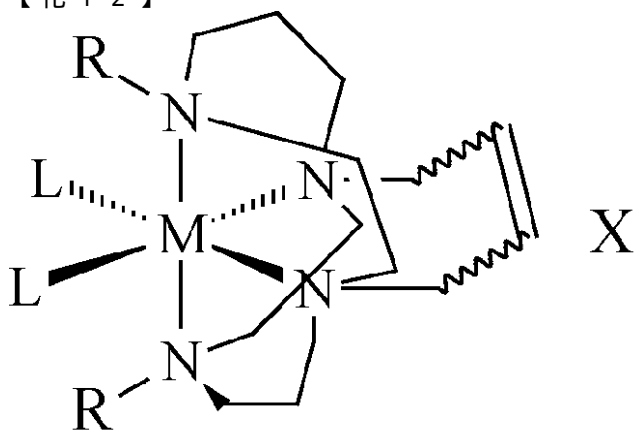


20

【0021】

それは以下の式を有する遷移金属錯体を形成する：

【化12】

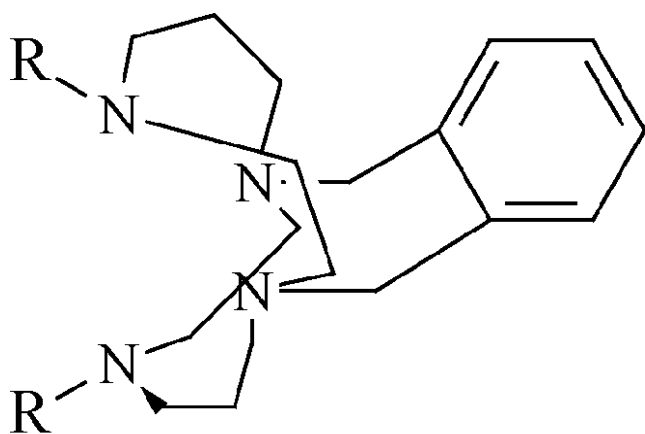


40

【0022】

アルケニレンアリール部分である好ましいBユニットの例は以下の式を有する：

【化13】

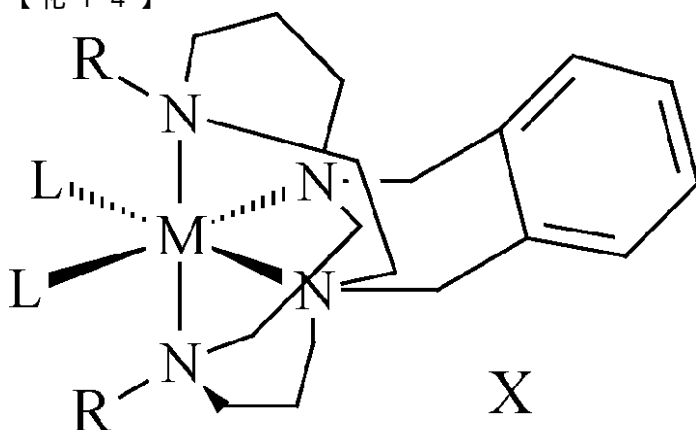


10

【0023】

それは以下の式を有する遷移金属錯体を形成する：

【化14】



20

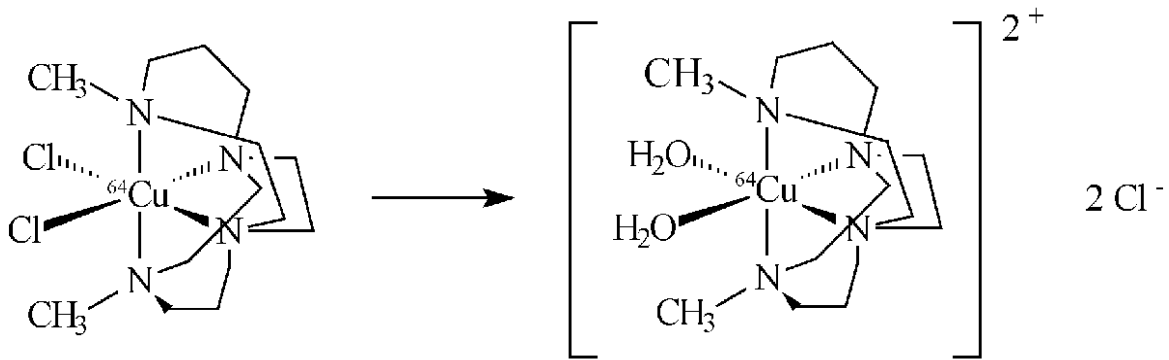
【0024】

Lは製薬的に許容可能な配位子であり、その非限定的な例としてはハロゲン、水酸化物、又は水が挙げられる。当技術の通常の熟練者は、相対的な放射性医薬品の不溶解性のため、放射性核種は使用の前に形成されてよく、及びそれゆえ錯体は投与の前に得られることを認識する。この場合及びその他において好ましい担体は、その組織内容物に比較して、その偏在性のため、水である。本発明の錯体はビスハロ錯体として形成されてよいが、製薬的担体における溶解では必然的な交換反応及び塩形成が起こり、したがってXは電子的中性を与えるのに十分な量におけるいずれかの好適なアニオンである。好ましいアニオンの非限定的な例としてはハロゲンが挙げられ、好ましいハロゲンは Cl^- 、 OH^- 、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 RCO_2^- 、 $\text{R}'\text{SO}_3^-$ 、 $\text{R}'\text{SO}_4^-$ 、 ClO_4^- 、及びこれらの混合物が挙げられる。以下は水性製薬的担体及び補形薬に添加される時、以下のスキームに従って水溶性を形成するビスクロロ-1,4,8,11-テトラアザビシクロ[6.6.2]ヘキサデカン銅(II)として形成される錯体の例であり：

30

40

【化15】



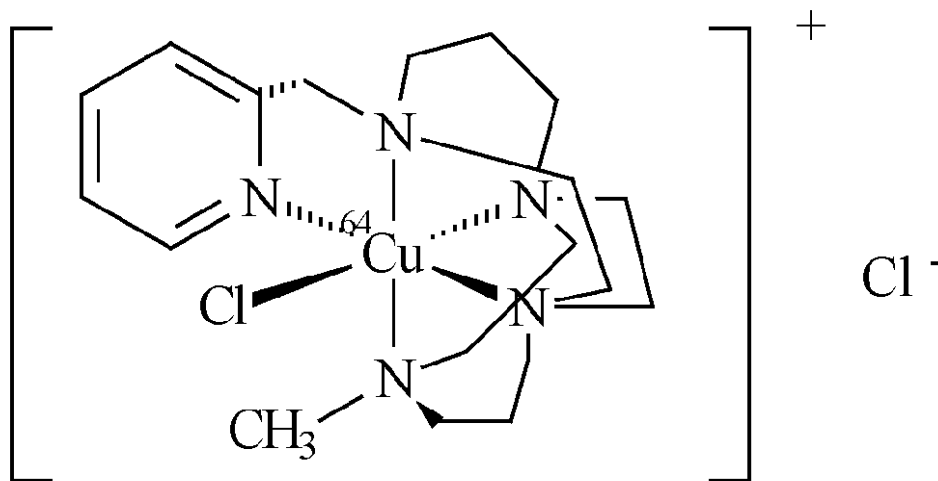
10

その際、アニオンクロロ配位子は中性水分子と置き換えられる。

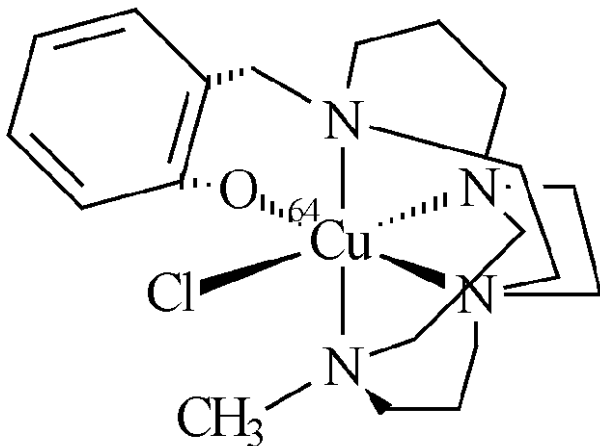
【0025】

以下は第五配位子部位を含む錯体の例である。

【化16】



20



30

40

【0026】

本発明のその他の態様は、画像及び/又は治療のための2つの異なる金属イオンの同時の使用に関する。例えば、同じ配位子によってキレート化された Gd^{3+} 及び Dy^{3+} をMRI画像のコントラストを増加させるために同時に注入することができ、又は Gd^{3+} 錯体は超常磁性体酸化鉄粒子の経口投与と共に同時に静脈内に注射できる。放射性薬学において、 $^{111\text{m}}\text{In}$ 及び ^{90}Y のように同時に使用された放射性同位体が記載されてきたが、これらの同位体は同じ配位子の異なる錯体に位置される。本発明は周知である化学量論の別々の、安定した及び水溶性であるヘテロポリ金属種を形成する配位子を指向する。これらの錯体の安定性及び分子量は、完全に異なる主体要件を持つ金属イオンの選択的な配置の達成を狙って、2つの完全に異なる錯体ユニットを同じ分子内にグラフトすること

50

でよく制御される。

【0027】

処方

本発明の組成物は、溶液として、例えば生理学溶液の形態において、又は緩衝液において供給してよい。処方者にとって望ましければ、組成物は酸化防止剤、安定剤などの添加によって安定化することができ、これの非限定的な例としてはアスコルビン酸、ゲンチジン酸、又はこれらの塩が挙げられる。

【0028】

本発明の放射線診断用組成物は、生理学的に許容可能な担体媒質とともに投与するために処方することができる。本発明の1つの好ましい実施形態において、担体媒質は滅菌して、発熱物質を含まないリン酸緩衝塩水(PBS)を含む。本発明の放射性錯体は有効量で組織に送致される。典型的には、核種にもよるが、わずかな量約 1×10^{-12} Mで十分である。本発明の組成物は有効量、好ましくは約0.05 mmolから、より好ましくは約0.1 mmolから、好ましくは約2.0 mmolまで、より好ましくは約1.0 mmol/リットル、又は代替的には約0.01マイクロキュリー(μCi)から、好ましくは約0.1 μCi から、より好ましくは1 μCi から、最も好ましくは約10 μCi ~ 約40 μCi 、好ましくは約30 μCi まで、より好ましくは約20 μCi まで、最も好ましくは約15 μCi までの遷移金属放射性核種錯体を含む。選択された放射性核種及びこれらの適用による線量レベルの多様性の非限定的な例としては以下が挙げられる：

10

a) 例えば放射線療法における約2 ~ 200 μCi レニウム；

20

b) 例えば画像における約10 ~ 60 μCi テクネチウム。

【0029】

レニウムは放射線療法の薬剤として特に有用である。本発明の金属錯体として利用されるレニウムは、好ましくは放射性核種 ^{186}Re 又は ^{188}Re 、又はこれらの混合物の1つである。しかしながら、ある ^{185}Re 、又は ^{187}Re は多少は混合物中に存在してよい。

【0030】

テクネチウムは本発明の診断用画像錯体に使用する放射性核種として特に有用である。好ましいテクネチウムは、より多くの ^{99m}Tc 、 ^{94m}Tc 、 ^{96}Tc 、又はこれらの混合物の1つであり、好ましくは ^{99m}Tc である。この同位体は広範囲に利用可能なガンマカメラと共に使用するのに理想的な140 keV - フォトンをも有し及び6時間の半減期は患者の線量測定を考慮したとき望ましい。

30

【0031】

本発明の好ましい処方の1つはキットの形態における本発明の錯体の送致に関する。本発明の単一バイアル瓶キットの非限定的な例は、放射性遷移金属錯体及びスズ塩などの製薬的に許容可能な還元剤の供給元を含む。好ましくは、加えて、キットは錯体形成のために望ましい値のpHを調節する製薬的に許容可能な酸又は塩基で緩衝される。キット内容物は凍結乾燥形態であることが好ましい。かかる単一バイアル瓶キットは任意にグルコヘプトネート、グルコネート、マンニトールリンゴ酸塩、クエン酸塩又は酒石酸などの交換配位子を含有してよく及びジエチレントリアミン五酢酸又はエチレンジアミン四酢酸などの反応変性剤を含んでもよい。可溶化剤(例えば、シクロデキストリン)、酸化防止剤(アスコルビン酸)及び/又は充填剤(例えばNaCl)などの追加的な添加物を最終製品の放射化学的純度及び安定性を改善するため、又はキットの製造を補助するために利用してよい。

40

【0032】

本発明の処方のその他の実施形態は複数バイアル瓶キットである。複数バイアル瓶キットは第一バイアル瓶に、放射性核種、とりわけ ^{99m}Tc 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、又は ^{111}In 以外の組成物を含むことができる。第一バイアル瓶を含む他の構成成分としては、化学変化を起こしやすい放射性核種錯体を形成するのに必要ないずれかの成分、とりわけ本発明に従う配位子、いずれかの必須の交換配位子、製薬的に

50

許容可能な還元剤が挙げられる。好ましい還元剤としてはスズ塩が挙げられる。第二バイアル瓶は安定形態における放射性核種、並びに任意の構成成分、とりわけ緩衝液を含む。

【0033】

すべての例において、本発明の組成物の処方に使用するいずれの物質もウィルスを含まず、製薬的に純粋であり及び実質的に送致される量において無毒であるべきである。処方者は本発明の組成物に多様な抗細菌剤又は抗カビ剤、とりわけパラベン、クロロブタノール、フェノール、スルビン酸 (surbicc acid)、及びチメロサルを包含してよい。等張性薬剤、とりわけグルコースも包含してよい。

【0034】

前記錯体を含む放射性核種錯体及び組成物は、非経口、静脈内、又は目的組織への前記組成物の送致に好まないずれの手法によって投与できる。 10

【0035】

放射性医薬品又は放射線療法の処方において、本発明の自己集合放射性金属錯体を、使用される部位において又は部位の近くにおいて調製することは簡便である。放射性核種イオンそれ自体以外の本発明の錯体を調製するのに必要とされる全ての成分を含有する単一の又は複数のバイアル瓶キットは、本発明の不可欠な部分である。

【0036】

投与する量は患者の器官又は他の部位の診断用の画像を生成する、又は当業者には既知の方法による望ましい放射線療法の効果を生成するなどの望ましい使用に基づいて選択してよい。 20

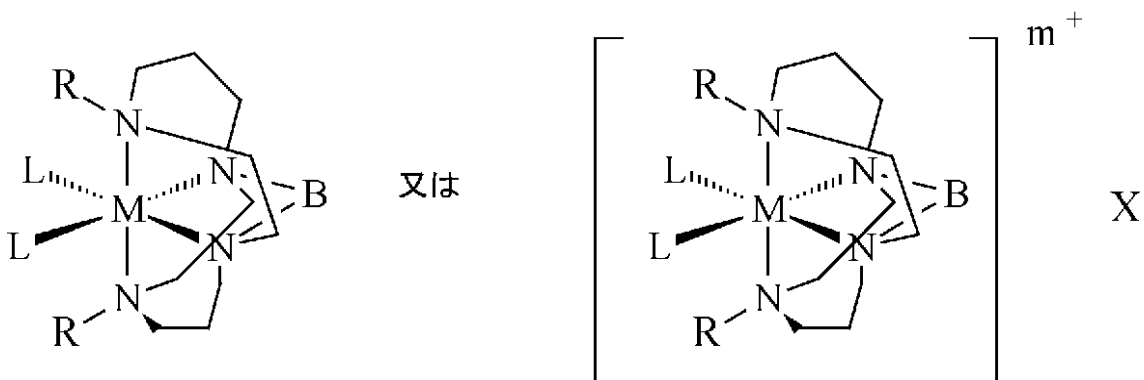
【0037】

使用方法

本発明はさらに下記の a) 及び b) を含んでなる、組成物を投与する段階を含む組織又は器官の視覚化、治療、化学療法或いは放射線療法のための診断用、治療用又は放射線療法用或いは化学療法用組成物を提供する方法に関し

a) 有効量、好ましくは約 0.05 mmol から、より好ましくは約 0.1 mmol から、好ましくは約 2.0 mmol まで、より好ましくは約 1.0 mmol / リットル、又は代替的には約 0.01 マイクロ - キュリー (µCi) から、好ましくは約 0.1 µCi から、より好ましくは 1 µCi から、最も好ましくは約 10 µCi ~ 約 40 µCi、好ましくは約 30 µCi まで、より好ましくは約 20 µCi まで、最も好ましくは約 15 µCi までの以下の式を有する放射性核種： 30

【化17】



[式中、M は + 2 又は + 3 の原子価を有する放射性金属であり； m^+ は金属錯体の電荷を示し、各 R は独立して $C_1 \sim C_8$ 直鎖状又は分枝状アルキル、 $-(CH_2)_nCO_2M$ 、第五配位子、及びこれらの混合物であり；B は少なくとも 2 個の炭素原子を含む架橋ユニットであり；L は製薬的に許容可能な配位子であり；指数 n は 0 ~ 約 10 の値を有し；X は電子的中性を与えるのに十分な量の製薬適合性アニオンである]；及び

b) 残部の製薬的に許容可能な担体及び他の添加剤成分。

【0038】

(実施例)

10

20

30

40

50

実施例 1

ジクロロ 5, 12 - ジメチル - 1, 4, 8, 11 - テトラアザ - ピシクロ [6 . 6 . 2]
ヘキサデカン ^{6 4} Cu (II) の調製

100 ml 反応フラスコに無水アセトニトリル (50 ml) 及び 5, 12 - ジエチル - 1, 4, 8, 11 - テトラアザ - ピシクロ [6 . 6 . 2] ヘキサデカン (1.4 g、5 mmol) を供給する。^{6 4} CuCl₂ (4.7 mmol) を加え及び反応物を 3 時間還流する。結果として生じた溶液をガラス繊維ろ紙でろ過する。結果として生じた液を 45 °C で減圧下で濃縮し、個体を得る。固体をトルエン (50 ml) に懸濁し、結果として生じた暗黒の上清液を取り除く。トルエンとの処理を 5 回繰り返す。

結果として生じた固体を真空下で乾燥し、ジクロロ 5, 12 - ジエチル - 1, 4, 8, 11 - テトラアザ - ピシクロ [6 . 6 . 2] ヘキサデカン ^{6 4} Cu を得る。 10

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 April 2002 (04.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/26748 A2

- (51) International Patent Classification: C07F
- (21) International Application Number: PCT/US01/29262
- (22) International Filing Date: 19 September 2001 (19.09.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/235,012 25 September 2000 (25.09.2000) US
- (71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY [US/US], One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE, EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), 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, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

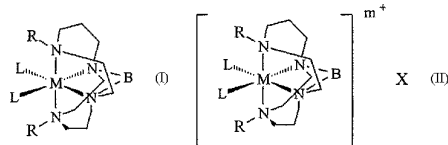


- (72) Inventor: PERKINS, Christopher, Mark; 7230 Fernbank Avenue, Cincinnati, OH 45233 (US).
- (74) Agents: REED, T. David et al.; The Procter & Gamble Company, 5299 Spring Grove Avenue, Cincinnati, OH 45217-1087 (US).
- Published: — without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: METAL COMPLEXES FOR USE IN MEDICAL AND THERAPEUTIC APPLICATIONS

WO 02/26748 A2



carbon atoms; L is a pharmaceutically acceptable ligand; X is a pharmaceutically compatible anion in sufficient amount to provide electronic neutrality. The complexes of the present invention are suitable for use in diagnostic, therapeutic or radiotherapeutic or chemotherapeutic compositions for visualization, therapy, chemotherapy or radiotherapy of tissues or organs.

(57) Abstract: The first aspect of the present invention relates to transition metal complexes having the formula (I) or (II) wherein M is a radioactive metal having a valence of +2, +3, +4, or +5, m⁺ designates the charge of the metal complex, each R is independently C₁ linear or branched alkyl, a fifth ligand, and mixtures thereof; B is a bridging unit which comprises at least 2

**METAL COMPLEXES FOR USE
IN MEDICAL AND THERAPEUTIC APPLICATIONS**

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to radioactive metal complexes which comprise a radioactive metal chelated by a ligand, *inter alia*, a substituted 1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2]hexadecane, a substituted 1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.4]octadec-16-ene. The compounds of the present invention are suitable for use in radiodiagnostic compositions, radiotherapy, neutron capture therapy, and for chemotherapy. The diagnostic and therapeutic compositions of the present invention can further comprise one or more adjunct ingredients.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Nuclear medicine procedures and treatments are based on internally distributed radioactive materials, such as radiopharmaceuticals or radionuclides, which emit electromagnetic radiations as gamma rays or photons. Following adequate administration, *inter alia*, intravenous injection, orally, inhalation, the gamma rays are readily detected and quantified within the body using instrumentation such as scintillation and gamma cameras. The gamma-emitting agents localize themselves into particular targeted tissue depending upon the characteristics of the radiopharmaceutical or radionuclide complex. Once localized, these agents yield either high signal intensity or a high radiation dose, as in the case of radiotherapeutics.

The use of neutron capture therapy for the treatment of cancer is accomplished by administering a target substance which emits short-range radiation when irradiated by neutrons. ¹⁰B (boron-10) and ¹⁵⁷Gd (gadolinium-157) are commonly used radionuclides, the latter having a very high cross section for neutrons and is capable of emitting short range Auger-electrons. In the past neutron capture therapy has suffered from insufficient concentration of target substance in the desired cells and in the case of gadolinium, has suffered from the exclusion of the gadolinium from the inside of the cell.

There is a long felt need in the art for a ligand which is modifiable, forms a very stable complex, and which can suitably transport radioactive metals to target tissues. There is a need for a ligand/metal complex which can deliver sufficient gamma emitting material to tumor cells and other selected tissue to enhance radiotherapy techniques. There is also a need for a strongly binding ligand to concentrate radionuclides to target tissues.

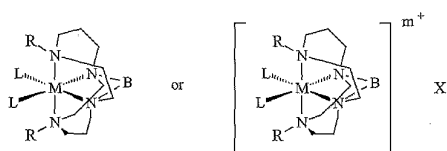
WO 02/26748

PCT/US01/29262

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention meets the aforementioned needs in that it has been surprisingly discovered that certain radioactive transition metal complexes, *inter alia*, substituted 1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2] hexadecane transition metal complexes, are suitable for use as radiopharmaceuticals and radionuclides in medical radiotherapy. The ligands of the present invention can be varied to provide the proper affinity for different cell types, *inter alia*, tumor cells, organ tissue. The ligands of the present invention provide a very stable radionuclide complex thereby preventing the loss of radioactive metal through pre-mature release due to hydrolysis or metal oxide formation. The surprising stability of the complexes of the present invention in vivo insures delivery of the desired nuclide to the desired tissue in the desired amount thereby overcoming decreased efficacy and loss of targeting discrimination.

The first aspect of the present invention relates to transition metal complexes having the formula:



wherein M is a radioactive metal having a valence +2, +3, +4, or +5; m^+ designates the charge of the metal complex, each R is independently C_1 - C_8 linear or branched alkyl, a fifth ligand, and mixtures thereof; B is a bridging unit which comprises at least 2 carbon atoms; L is a pharmaceutically acceptable ligand; X is a pharmaceutically compatible anion in sufficient amount to provide electronic neutrality.

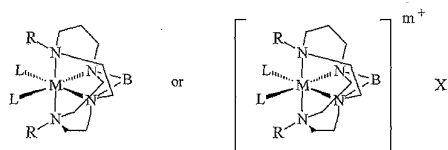
The present invention further relates to a diagnostic, therapeutic or radiotherapeutic or chemotherapeutic composition for visualization, therapy, chemotherapy or radiotherapy of tissues or organs comprising:

- a) an effective amount, preferably from about 0.05 mmol, more preferably from about 0.1 mmol, most preferably from about 1 mmol to about 100 mmole, preferably to about 50.0 mmol, more preferably to about 25.0 mmol, most preferably to about 10 mmol per liter, or alternatively from about 0.01 micro

WO 02/26748

PCT/US01/29262

Curie (μCi), preferably from about 0.1 μCi , more preferably from about 1 μCi , most preferably from about 10 μCi to about 200 μCi , preferably to about 100 μCi , more preferably to about 50 μCi , most preferably to about 25 μCi , of a transition metal radionuclide complex having the formula:



wherein M is a radioactive metal having a valence of +2, +3, +4, or +5; each R is independently $\text{C}_1\text{-C}_8$ linear or branched alkyl, a fifth ligand, and mixtures thereof; B is a bridging unit which comprises at least 2 carbon atoms; L is a pharmaceutically acceptable ligand; X is a pharmaceutically compatible anion in sufficient amount to provide electronic neutrality; and

- b) the balance a pharmaceutically acceptable carrier and other adjunct ingredients.

The present invention also relates to methods for providing radiochemical therapy. One aspect of these methods is a method which comprises the steps of:

- administering to tissue either *in vitro* or *in vivo* an effective amount of a transition metal complex according to the present invention which is capable of emitting short-range radiation when irradiated by neutrons; and
- irradiating said tissue with a source of neutrons.

A further aspect of the methods of the present invention relates to a method comprising the step of: contacting tissue with an effective amount of a transition metal complex according to the present invention which is capable of emitting radiation.

These and other objects, features, and advantages will become apparent to those of ordinary skill in the art from a reading of the following detailed description and the appended claims. All percentages, ratios and proportions herein are by weight, unless otherwise specified. All temperatures are in degrees Celsius ($^{\circ}\text{C}$) unless otherwise specified. All documents cited are in relevant part, incorporated herein by reference.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

WO 02/26748

PCT/US01/29262

The present invention relates to transition metal complexes comprising a transition metal and ligand wherein said transition metal is a radioactive element having a valence of +2, +3, +4, or +5. The radioactive metal is chelated by a suitable ligand, non-limiting examples of which include substituted 1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2] hexadecane, substituted 1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.4] octadec-16-ene, and the like described herein below. The complexes of the present invention are suitable for use as a radiopharmaceutical and as a radionuclide. The complexes of the present invention are suitable for use in the treatment of tissue, *inter alia*, for enhancing the contrast image of tissue, for use in killing targeted tissue.

One aspect of the present invention relates to the complexes of the present invention as radiotherapeutic agents and in this sense the complex functions as a radionuclide. For example, the complexes of the present invention can be used as neutron capture agents wherein the complex is delivered to a desired tissue, organ, or type of tissue, *inter alia*, tumor cells, and said site of delivery is subsequently irradiated with a source of neutrons to achieve emission of tissue damaging particles, *inter alia*, Auger electrons. The complexes of the present invention can be re-irradiated until sufficient tissue therapy is achieved.

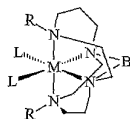
Another aspect of the present invention relates to delivery of radioactive metals which emit alpha or beta particles and in this sense the complex functions as a radiopharmaceutical. The ligand portion of the complex can be modified to target (be specifically delivered to) a particular type of tissue or organ such that the organ or tissue will have enhanced affinity for the complex. In addition to imbuing specificity for an organ or tissue type, the complexes of the present invention can be adjusted, by manipulation of the ligand chemical structure, to remain in said tissue or organ for a shorter or longer period of time. For example, the presence of moieties which have increased or decreased tissue affinity can be placed onto the substituted 1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2] hexadecane or substituted 1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.4] octadec-16-ene framework without pejoratively affecting the stability or radionuclear properties of the complex.

Transition Metal Complex

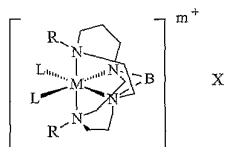
The transition metal complexes of the present invention comprise a radioactive transition metal and a substituted ligand. The complexes of the present invention are neutral species having the formula:

WO 02/26748

PCT/US01/29262



or charged species having the formula:



wherein M is a radioactive transition metal having a valence of +2, +3, +4, or +5; m^+ designates the charge of the metal complex, and X represents a pharmaceutically acceptable anion present in sufficient amount to provide electronic neutrality. Non-limiting examples of preferred radionuclides include Tc, Cu, Ru, Co, Pt, Fe, Os, Ir, W, Re, Cr, Mo, Mn, Ni, Rh, Pd, Nb, Pb, Ga, As, In, and Ta. Examples of preferred isotopes of these radionuclides include ^{99m}Tc , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{203}Pb , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{72}As , ^{111}In , ^{113m}In , ^{97}Ru , ^{32}Fe , ^{52m}Mn , ^{51}Cr , ^{57}Co , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{140}La , ^{212}Bi , ^{169}Yb , ^{225}Ac . More preferred radionuclides are selected from the group consisting of ^{99m}Tc , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{186}Re , ^{188}Re , and ^{111}In .

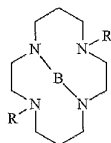
Each R is independently $\text{C}_1\text{-C}_8$ linear or branched alkyl, a fifth ligand, and mixtures thereof, preferably R is methyl, ethyl, isopropyl, butyl, and mixtures thereof.

As described herein above, each R can optionally comprise a fifth ligand. For the purposes of the present invention the term "further ligand site" is defined herein as a "moiety which occupies a ligand site on the metal" that is, replaces an L moiety as defined herein below. Non limiting example of further ligand sites include $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2^-$, wherein the index n has the value from 1 to about 10, preferably from 1 to 4, more preferably the index n is 1 or 2. When R is a fifth ligand it will take the place of one L unit as defined herein. Further examples of ligand sites include heteroatom substituted alkyl, alkylenearyl, alkylene heteroaryl, and the like, for example, hydroxyethyl, 2-furanyl, 2-pyridylmethyl, 2-hydroxybenzyl, alkyl imidazole. For the purposes of R as a fifth ligand, the term "alkyl" is defined herein as a $\text{C}_1\text{-C}_8$ linear or branched alkyl unit, preferably methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, and mixtures thereof.

WO 02/26748

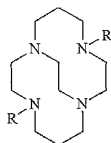
PCT/US01/29262

B is a bridging unit comprising at least 2 carbon atoms. The ligands of the present invention have the formula:

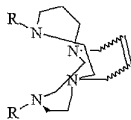


wherein said R units are defined herein above. Preferred B units are substituted or unsubstituted C₂-C₄ alkylene, substituted or unsubstituted C₂-C₄ alkenylene, substituted or unsubstituted C₆-C₂₂ alkylenearyl, and mixtures thereof. Non limiting examples of preferred B units are ethylene, propylene, 2-butenylene, 2,3-dimethylbutenylene, 1,2-xylyl (ortho-xylyl), 4-substituted 1,2-xylyl, and mixtures thereof. For the purposes of the present invention as it applies to B units, the term "substituted" is defined herein as a C₁-C₈ linear or branched alkyl units which can be substituted along alkylene, alkenylene, or alkylenearyl units; preferably methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, and mixtures thereof.

An example of a preferred B unit which is an alkylene moiety has the formula:



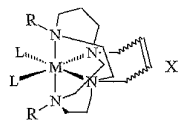
An example of a preferred B unit which is an alkenylene moiety has the formula:



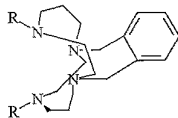
which forms a transition metal complex having the formula:

WO 02/26748

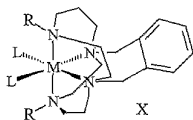
PCT/US01/29262



An example of a preferred B unit which is an alkenylenearyl moiety has the formula:



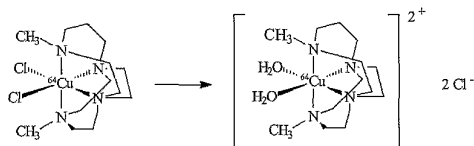
which forms a transition metal complex having the formula:



L is a pharmaceutically acceptable ligand, non-limiting examples of which include halogen, hydroxide, or water. Those of ordinary skill in the art will recognize that because of the relative instability of the radiopharmaceutical, the radionuclide may be formed prior to use and therefore the complex obtained prior to administration. In this case and in others the preferred carrier is water because of its ubiquitous nature relative to tissue content. The complexes of the present invention may be formed as the bis halo complex, but upon dissolution in the pharmaceutical carrier, the necessary exchange reaction and salt formation will occur, therefore, X is any suitable anion in sufficient amount to provide electronic neutrality. Non-limiting examples of preferred anions include halogen, preferred halogen is Cl^- , OH^- , BF_4^- , PF_6^- , RCO_2^- , $\text{R}'\text{SO}_3^-$, $\text{R}'\text{SO}_4^-$, ClO_4^- , and mixtures thereof. The following is an example of a complex which is formed as bischloro-1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2] hexadecane copper (II) which when added to the aqueous pharmaceutical carrier and excipients forms a water soluble according to the scheme:

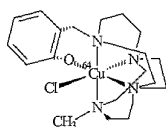
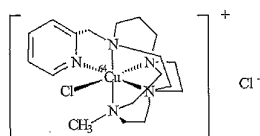
WO 02/26748

PCT/US01/29262



wherein the anionic chloro ligands are replaced by neutral water molecules.

The following are examples of complexes comprising a fifth ligand site.



Another aspect of the present invention relates to the simultaneous use of two different metal ions for imaging and/or therapy. For example, Gd^{3+} and Dy^{3+} chelated by the same ligand can be injected simultaneously to increase the contrast of MRI images or a Gd^{3+} complex can be injected intravenously simultaneously with an oral administration of super paramagnetic iron oxide particle. In radiopharmacy, the simultaneous use of radio isotopes such as ^{111m}In and ^{90}Y has been described but these isotopes were located in different complexes of the same ligand. The present invention is directed to ligands which form discrete, stable and water-soluble heteropolymetallic species of well-known stoichiometry. The stability and the molecular weight of these complexes are well-controlled by grafting in the same molecule two totally different complexing units aimed at achieving a selective coordination of metal ions with totally different steric requirements.

FORMULATIONS

WO 02/26748

PCT/US01/29262

The compositions of the present invention may be supplied as a solution, for example, in the form of a physiological solution, or in a buffer solution. If desired by the formulator, the compositions can be stabilized by the addition of antioxidants, stabilizers, etc., non-limiting examples of which include ascorbic acid, gentisic acid, or salts thereof.

The radiodiagnostic compositions of the present invention can be formulated for administration with a biologically acceptable carrier medium. In one preferred embodiment of the present invention, the carrier medium comprises sterile, pyrogen-free phosphate buffered saline (PBS). The radioactive complexes of the present invention are delivered to tissue in an effective amount. Typically, only a trace amount, from about 1×10^{-12} M is sufficient depending upon the nuclide. The compositions of the present invention comprise an effective amount, preferably from about 0.05 mmol, more preferably from about 0.1 mmol preferably to about 2.0 mmol, more preferably to about 1.0 mmol per liter, or alternatively from about 0.01 micro Currie (μCi), preferably from about 0.1 μCi , more preferably from about 1 μCi , most preferably from about 10 μCi to about 40 μCi , preferably to about 30 μCi , more preferably to about 20 μCi , most preferably to about 15 μCi , of a transition metal radionuclide complex. Non-limiting examples of the variability of dosing levels depending upon the selected radionuclide and application thereof include:

- a) about 2-200 μCi rhenium, for example in radiotherapy;
- b) about 10-60 μCi technetium, for example in imaging.

Rhenium is particularly useful as a radiotherapy agent. The rhenium employed for the metal complexes of the present invention is preferably one of the radionuclides ^{186}Re or ^{188}Re , or mixtures thereof. However, some ^{185}Re or ^{187}Re may be present in the admixture.

Technetium is particularly useful as a radionuclide for use in diagnostic imaging complexes of the present invention. Preferred technetium is one of more of $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{96}Tc , or mixtures thereof, preferably $^{99\text{m}}\text{Tc}$. This isotope has a 140 keV γ -photon is ideal for use with widely-available gamma cameras and the 6 hour half-life is desirable when considering patient dosimetry.

One of the preferred formulations of the present invention relates to delivery of the complexes of the present invention in the form of a kit. A non-limiting example of a single-vial kit of the present invention comprises the radioactive transition metal complex and a source of a pharmaceutically acceptable reducing agent such as a stannous salt. Preferably, in addition, the kit is buffered with a pharmaceutically acceptable acid or base to adjust the pH to a desired value for complex formation. It is preferred that the kit contents be in lyophilized form. Such a single vial kit may optionally contain exchange ligands such as glucoheptonate, gluconate, mannitol

WO 02/26748

PCT/US01/29262

malate, citrate or tartaric acid and may also comprise reaction modifiers, such as diethylenetriaminepentaacetic acid or ethylenediaminetetraacetic acid. Additional additives, such as solubilizers (for example, cyclodextrins), antioxidants (ascorbic acid) and/or fillers (for example, NaCl) may be employed to improve the radiochemical purity and stability of the final product, or to aid in the production of the kit.

In another embodiment of the formulations of the present invention are multi-vial kits. Multi-vial kits can comprise, in a first vial, the components, other than the radionuclide itself, *inter alia*, ^{99m}Tc , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{186}Re , ^{188}Re , or ^{111}In . Other ingredients which comprise the first vial include any component required to form a labile radionuclide complex, *inter alia*, a ligand according to the present invention, any necessary exchange ligands, pharmaceutically acceptable reducing agent. A preferred reducing agent includes stannous salts. The second vial comprises the radionuclide in a stable form, as well as, optional ingredients, *inter alia*, buffers.

In all instances, any substance used in formulating the compositions of the present invention should be virus-free, pharmaceutically pure, and substantially non-toxic in the amount delivered. The formulator may include in the compositions of the present invention various anti-bacterial or anti-fungal agents, *inter alia*, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and thimerosal. Isotonic agents, glucose, *inter alia*, may also be included.

The radionuclide complexes and the compositions which comprises said complexes can be administered parenterally, intravenously, or by any means suitable for delivery of said complexes to the target tissue.

For radiopharmaceutical or radiotherapy formulations it is convenient to prepare the self-assembling radioactive metal complexes of the present invention at, or near, the site where they are to be used. A single, or multi-vial kit that contains all of the components needed to prepare the complexes of the present invention, other than the radionuclide ion itself is an integral part of this invention.

The amount administered may be selected based on the desired use, such as to produce a diagnostic image of an organ or other site of a subject or a desired radiotherapeutic effect, by methods known by those skill in the art.

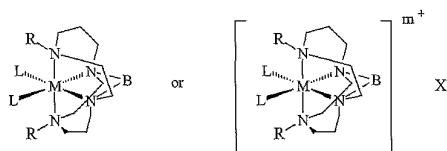
METHOD OF USE

The present invention further relates to a method for providing a diagnostic, therapeutic or radiotherapeutic or chemotherapeutic composition for visualization, therapy, chemotherapy or radiotherapy of tissues or organs comprising the steps of administering a composition comprising:

WO 02/26748

PCT/US01/29262

- a) an effective amount, preferably from about 0.05 mmol, more preferably from about 0.1 mmol, preferably to about 2.0 mmol, more preferably to about 1.0 mmol per liter, or alternatively from about 0.01 micro Currie (μCi), preferably from about 0.1 μCi , more preferably from about 1 μCi , most preferably from about 10 μCi to about 40 μCi , preferably to about 30 μCi , more preferably to about 20 μCi , most preferably to about 15 μCi , of a radionuclide having the formula:



wherein M is a radioactive metal having a valence of +2 or +3; m^+ designates the charge of the metal complex, each R is independently $\text{C}_1\text{-C}_8$ linear or branched alkyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2^-$, a fifth ligand, and mixtures thereof; B is a bridging unit which comprises at least 2 carbon atoms; L is a pharmaceutically acceptable ligand; the index n has the value from 0 to about 10; X is a pharmaceutically compatible anion in sufficient amount to provide electronic neutrality; and

- b) the balance a pharmaceutically acceptable carrier and other adjunct ingredients.

EXAMPLE 1

Preparation of dichloro 4,11-dimethyl-1,4,8,11-tetraaza-bicyclo[6.6.2]hexadecane ^{64}Cu (II)

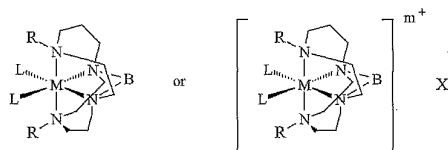
To a 100 mL reaction flask is charged anhydrous acetonitrile (50 mL) and 4,11-diethyl-1,4,8,11-tetraaza-bicyclo[6.6.2]hexadecane (1.4 g, 5 mmol). $^{64}\text{CuCl}_2$ (4.7 mmol) is added and the reaction is refluxed for 3 hours. The resulting solution is filtered through glass-fiber filter paper. The resulting filtrate is concentrated under reduced pressure at 45°C to afford a solid. The solid is suspended in toluene (50 mL) and the resulting dark supernatant is discarded. Treatment with toluene is repeated five times. The resulting solid is dried under vacuum to yield dichloro 4,11-diethyl-1,4,8,11-tetraaza-bicyclo[6.6.2]hexadecane ^{64}Cu .

WO 02/26748

PCT/US01/29262

What is claimed is:

1. A transition metal complex having the formula:



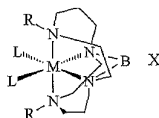
- wherein M is a radioactive metal having a valence of +2 or +3; m^+ designates the charge of the metal complex, each R is independently $\text{C}_1\text{-C}_8$ linear or branched alkyl, a fifth ligand, and mixtures thereof; B is a bridging unit which comprises at least 2 carbon atoms; L is a pharmaceutically acceptable ligand; X is a pharmaceutically compatible anion in sufficient amount to provide electronic neutrality.
2. A complex according to Claim 1 wherein M is a radionuclide selected from the group consisting of Tc, Cu, Ru, Co, Pt, Fe, Os, Ir, W, Re, Cr, Mo, Mn, Ni, Rh, Pd, Nb, Pb, Ga, As, In, Ta, and mixtures thereof.
 3. A complex according to either Claim 1 or 2 wherein said radionuclide is an isotope selected from the group consisting of ^{99m}Tc , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{203}Pb , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{72}As , ^{111}In , ^{113m}In , ^{97}Ru , ^{52}Fe , ^{52m}Mn , ^{51}Cr , ^{57}Co , and mixtures thereof.
 4. A complex according to any of Claims 1-3 wherein R is methyl, ethyl, isopropyl, butyl, and mixtures thereof.
 5. A complex according to any of Claims 1-4 wherein R is a fifth ligand selected from the group consisting of $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{M}'$, heteroatom substituted alkyl, alkylenearyl, alkylene heteroaryl, and mixtures thereof; wherein M' is hydrogen or a water soluble cation, the index n is from 1 to 10.

WO 02/26748

PCT/US01/29262

6. A complex according to any of Claims 1-5 wherein R is hydroxyethyl, 2-furanyl, 2-pyridylmethyl, 2-hydroxybenzyl, alkyl imidazole, and mixtures thereof.
7. A complex according to any of Claims 1-6 wherein B is substituted or unsubstituted C₂-C₄ alkylene, substituted or unsubstituted C₂-C₄ alkenylene, substituted or unsubstituted C₈-C₂₂ alkylenearyl, and mixtures thereof.
8. A diagnostic, therapeutic or radiotherapeutic or chemotherapeutic composition for visualization, therapy, chemotherapy or radiotherapy of tissues or organs comprising:

- a) an effective amount of a transition metal radionuclide complex having the formula:

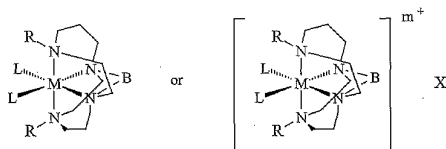


wherein M is a radioactive metal having a valence of +2, +3, +4, or +5; each R is independently C₁-C₈ linear or branched alkyl, a fifth ligand, and mixtures thereof; B is a bridging unit which comprises at least 2 carbon atoms; L is a pharmaceutically acceptable ligand; X is a pharmaceutically compatible anion in sufficient amount to provide electronic neutrality; and

- b) the balance a pharmaceutically acceptable carrier and other adjunct ingredients.
9. A diagnostic, therapeutic or radiotherapeutic or chemotherapeutic composition for visualization, therapy, chemotherapy or radiotherapy of tissues or organs comprising:
- a) an effective amount of a transition metal radionuclide complex having the formula:

WO 02/26748

PCT/US01/29262

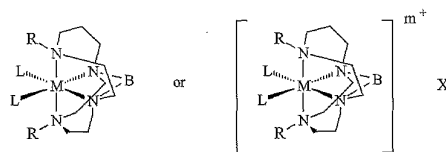


wherein M is a radioactive metal having a valence of 2, +3, +4, or +5; m^+ designates the charge of the metal complex, each R is independently C₁-C₈ linear or branched alkyl, a fifth ligand, and mixtures thereof; B is a bridging unit which comprises at least 2 carbon atoms; L is a pharmaceutically acceptable ligand; X is a pharmaceutically compatible anion in sufficient amount to provide electronic neutrality; and

- b) the balance a pharmaceutically acceptable carrier and other adjunct ingredients.

10. A method for providing a diagnostic, therapeutic or radiotherapeutic or chemotherapeutic composition for visualization, therapy, chemotherapy or radiotherapy of tissues or organs comprising the steps of administering a composition comprising:

- a) an effective amount of a transition metal radionuclide complex having the formula:



wherein M is a radioactive metal having a valence of 2, +3, +4, or +5; m^+ designates the charge of the metal complex, each R is independently C₁-C₈ linear or branched alkyl, and mixtures thereof; B is a bridging unit which comprises at least 2 carbon atoms; L is a pharmaceutically acceptable

WO 02/26748

PCT/US01/29262

ligand; X is a pharmaceutically compatible anion in sufficient amount to provide electronic neutrality; and

- b) the balance a pharmaceutically acceptable carrier.

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 April 2002 (04.04.2002)

PCT

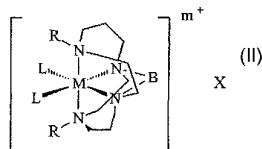
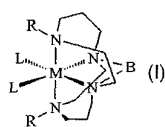
(10) International Publication Number
WO 02/26748 A3

- (51) International Patent Classification: C07F 1/08, A61K 49/00, 31/30
- (21) International Application Number: PCT/US01/29262
- (22) International Filing Date: 19 September 2001 (19.09.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/235,012 25 September 2000 (25.09.2000) US
- (71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY [US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).
- (72) Inventor: PERKINS, Christopher, Mark; 7230 Fernbank Avenue, Cincinnati, OH 45233 (US).
- (74) Agents: REED, T., David et al.; The Procter & Gamble Company, 5299 Spring Grove Avenue, Cincinnati, OH 45217-1087 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, EE, ES, FI, FR, GB, GR, GU, HK, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, ST, SV, SZ, TD, TH, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published: with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 27 June 2002



(54) Title: METAL COMPLEXES FOR USE IN MEDICAL AND THERAPEUTIC APPLICATIONS

WO 02/26748 A3



(57) Abstract: The first aspect of the present invention relates to transition metal complexes having the formula (I) or (II) wherein M is a radioactive metal having a valence of +2, +3, +4, or +5; m⁺ designates the charge of the metal complex, each R is independently C₁-C₈ linear or branched alkyl, a fifth ligand, and mixtures thereof; B is a bridging unit which comprises at least 2 carbon atoms; L is a pharmaceutically acceptable ligand; X is a pharmaceutically compatible anion in sufficient amount to provide electronic neutrality. The complexes of the present invention are suitable for use in diagnostic, therapeutic or radiotherapeutic or chemotherapeutic compositions for visualization, therapy, chemotherapy or radiotherapy of tissues or organs.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No. PCT/US 01/29262
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07F1/08 A61K49/00 A61K31/30		
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 C07F 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) CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BROAN, CHRISTOPHER ET AL: "Structure and solution stability of indium and gallium complexes of 1,4,7-triazacyclononanetriacetate and of yttrium complexes of 1,4,7,10-tetraazacyclododecanetetraacetate and related ligands: kinetically stable complexes for use in imaging and radioimmunotherapy. X-ray molecular structure of the 1" J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS. 2, no. 1, 1991, pages 87-99, XP001031171 page 87 --- -/--	1,8-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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) *C* 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 ** 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	
5 November 2001	14/11/2001	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 LV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bader, K	

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US 01/29262

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HUBIN, TIMOTHY J. ET AL: "Ultra rigid cross-bridged tetraazamacrocycles as ligands-the challenge and the solution" CHEM. COMMUN. (CAMBRIDGE), no. 16, 1998, pages 1675-1676, XP001039648 the whole document ---	1,2,4,7
X	WEISMAN, GARY R. ET AL: "Synthesis and transition-metal complexes of new cross-bridged tetraamine ligands" CHEM. COMMUN. (CAMBRIDGE), no. 8, 1996, pages 947-948, XP001031187 the whole document ---	1,2,4,7
A	COX, JONATHAN P. L. ET AL: "Synthesis of a kinetically stable yttrium-90 labeled macrocycle-antibody conjugate" J. CHEM. SOC., CHEM. COMMUN., no. 12, 1989, pages 797-798, XP001031170 the whole document ---	1,8,10
A	US 5 693 324 A (EDWARDS DAVID SCOTT) 2 December 1997 (1997-12-02) column 6 -column 11 -----	1,8,10

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 01/29262

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 5693324	A	02-12-1997	US 5420321 A	30-05-1995
			AT 196907 T	15-10-2000
			AU 682382 B2	02-10-1997
			AU 7396794 A	28-02-1995
			BR 1101142 A3	01-08-2000
			BR 9407347 A	08-10-1996
			CA 2168775 A1	09-02-1995
			CN 1131962 A , B	25-09-1996
			DE 69426118 D1	16-11-2000
			DE 69426118 T2	23-05-2001
			DK 713513 T3	29-01-2001
			EP 0713513 A1	29-05-1996
			ES 2153425 T3	01-03-2001
			FI 960496 A	02-04-1996
			HU 74727 A2	28-02-1997
			IL 110462 A	29-02-2000
			IL 122938 A	06-12-2000
			JP 9500899 T	28-01-1997
			NO 960448 A	02-02-1996
			NZ 269642 A	24-06-1997
			NZ 314409 A	27-04-1998
			PL 312794 A1	13-05-1996
			PT 713513 T	30-03-2001
			WO 9504114 A1	09-02-1995
			ZA 9405706 A	01-02-1996

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷ F I テーマコード(参考)
 A 6 1 K 49/02 C
 C 0 7 M 5:00

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝

(74) 代理人 100094640
 弁理士 紺野 昭男

(74) 代理人 100107342
 弁理士 横田 修孝

(72) 発明者 クリストファー、マーク、パーキンス
 アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ファーンバンク、アベニュー、7 2 3 0

Fターム(参考) 4C050 AA03 BB10 CC12 DD10 EE04 FF01 GG01 HH01
 4C084 AA12 NA03 NA14 ZB262
 4C085 HH03 KA08 KA09 KA29 KB07 KB08 KB09 KB10 KB15 KB56
 LL18
 4H048 AA01 AA03 AB92 VA32 VA56 VA85 VA86 VB10

【要約の続き】

用或いは化学療法用組成物に使用するのに好適である。