

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4487019号
(P4487019)

(45) 発行日 平成22年6月23日(2010.6.23)

(24) 登録日 平成22年4月9日(2010.4.9)

(51) Int.Cl.

C07K 7/06	(2006.01)	F 1	C 07K 7/06	Z N A
A 61 K 38/00	(2006.01)		A 61 K 37/02	
A 61 K 51/00	(2006.01)		A 61 K 43/00	
A 61 K 49/00	(2006.01)		A 61 K 49/00	C
A 61 K 49/04	(2006.01)		A 61 K 49/02	B

請求項の数 6 (全 128 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-548013 (P2000-548013)
 (86) (22) 出願日 平成11年3月29日 (1999.3.29)
 (65) 公表番号 特表2002-514611 (P2002-514611A)
 (43) 公表日 平成14年5月21日 (2002.5.21)
 (86) 國際出願番号 PCT/US1999/006826
 (87) 國際公開番号 WO1999/058162
 (87) 國際公開日 平成11年11月18日 (1999.11.18)
 審査請求日 平成18年3月13日 (2006.3.13)
 (31) 優先権主張番号 60/080,150
 (32) 優先日 平成10年3月31日 (1998.3.31)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/112,715
 (32) 優先日 平成10年12月18日 (1998.12.18)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 509329903
 ランサス メディカル イメージング インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 O 1862 マサチューセッツ州 ノース ビルリカ トレブル コウブ ロード 331 ビルディング 600-2
 (74) 代理人 100077481
 弁理士 谷 義一
 (74) 代理人 100088915
 弁理士 阿部 和夫
 (72) 発明者 ラジョファディ ミランド
 アメリカ合衆国 O 1886 マサチューセッツ州 ウエストフォード ハニーシュッケル ロード 21

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】血管新生疾患を画像化するための薬剤

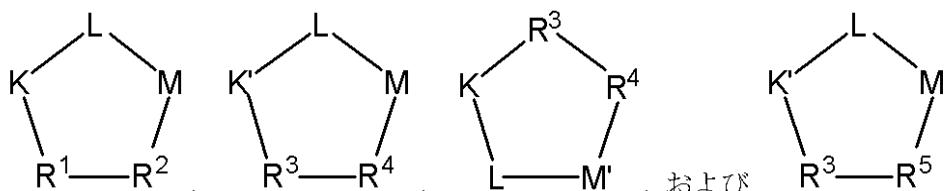
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

インテグリン ν_3 受容体に結合する化合物であって、前記化合物は以下の式： $(Q)_d - L_n - C_h$ 、または $(Q)_d - L_n - (C_h)_d$ であり、

式中、Q が以下の群：

【化 1】



10

から独立して選択されたペプチドであり、

K が、群：アルギニン、シトルリン、N - メチルアルギニン、リジン、ホモリジン、2 - アミノエチルシステイン、- N - 2 - イミダゾリニルオルニチン、- N - ベンジルカルバモイルオルニチン、および - 2 - ベンゾイミダゾリルアセチル - 1 , 2 - ジアミノプロピオン酸からそれぞれの場合に独立して選択された L - アミノ酸であり、

K' が、群：アルギニン、シトルリン、N - メチルアルギニン、リジン、ホモリジン、2 - アミノエチルシステイン、- N - 2 - イミダゾリニルオルニチン、- N - ベンジ

20

ルカルバモイルオルニチン、および - 2 - ベンゾイミダゾリルアセチル - 1 , 2 - ジアミノプロピオン酸からそれぞれの場合に独立して選択された D - アミノ酸であり、

L が、群：グリシン、L - アラニン、および D - アラニンからそれぞれの場合に独立して選択され、

M が、L - アスパラギン酸であり、

M が、D - アスパラギン酸であり、

R¹が、群：グリシン、L - バリン、D - バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、2 - アミノ酪酸、2 - アミノヘキサン酸、チロシン、フェニルアラニン、チエニルアラニン、フェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、ホモフェニルアラニン、1 - ナフチルアラニン、リジン、セリン、オルニチン、1 , 2 - ジアミノ酪酸、1 , 2 - ジアミノプロピオン酸、システイン、ペニシラミン、およびメチオニンからそれぞれの場合に独立して選択され、0 ~ 1 個の L_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R²が、群：グリシン、バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、2 - アミノ酪酸、2 - アミノヘキサン酸、チロシン、L - フェニルアラニン、D - フェニルアラニン、チエニルアラニン、フェニルグリシン、ビフェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、ホモフェニルアラニン、L - 1 - ナフチルアラニン、D - 1 - ナフチルアラニン、リジン、セリン、オルニチン、1 , 2 - ジアミノ酪酸、1 , 2 - ジアミノプロピオン酸、システイン、ペニシラミン、メチオニン、および 2 - アミノチアゾール - 4 - 酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、0 ~ 1 個の L_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R³が、群：グリシン、D - バリン、D - アラニン、D - ロイシン、D - イソロイシン、D - ノルロイシン、D - 2 - アミノ酪酸、D - 2 - アミノヘキサン酸、D - チロシン、D - フェニルアラニン、D - チエニルアラニン、D - フェニルグリシン、D - シクロヘキシルアラニン、D - ホモフェニルアラニン、D - 1 - ナフチルアラニン、D - リジン、D - セリン、D - オルニチン、D - 1 , 2 - ジアミノ酪酸、D - 1 , 2 - ジアミノプロピオン酸、D - システイン、D - ペニシラミン、および D - メチオニンからそれぞれの場合に独立して選択され、0 ~ 1 個の L_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R⁴が、群：グリシン、D - バリン、D - アラニン、D - ロイシン、D - イソロイシン、D - ノルロイシン、D - 2 - アミノ酪酸、D - 2 - アミノヘキサン酸、D - チロシン、D - フェニルアラニン、D - チエニルアラニン、D - フェニルグリシン、D - シクロヘキシルアラニン、D - ホモフェニルアラニン、D - 1 - ナフチルアラニン、D - リジン、D - セリン、D - オルニチン、D - 1 , 2 - ジアミノ酪酸、D - 1 , 2 - ジアミノプロピオン酸、D - システイン、D - ペニシラミン、D - メチオニン、および 2 - アミノチアゾール - 4 - 酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、0 ~ 1 個の L_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R⁵が、群：グリシン、L - バリン、L - アラニン、L - ロイシン、L - イソロイシン、L - ノルロイシン、L - 2 - アミノ酪酸、L - 2 - アミノヘキサン酸、L - チロシン、L - フェニルアラニン、L - チエニルアラニン、L - フェニルグリシン、L - シクロヘキシルアラニン、L - ホモフェニルアラニン、L - 1 - ナフチルアラニン、L - リジン、L - セリン、L - オルニチン、L - 1 , 2 - ジアミノ酪酸、L - 1 , 2 - ジアミノプロピオン酸、L - システイン、L - ペニシラミン、L - メチオニン、および 2 - アミノチアゾール - 4 - 酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、0 ~ 1 個の L_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

ただし各 Q の R¹、R²、R³、R⁴、および R⁵の 1 つが L_nへの 1 個の結合で置換されており、さらに、ただし R²が 2 - アミノチアゾール - 4 - 酢酸であるとき、K が N - メチルアルギニンであり、さらに、ただし R⁴が 2 - アミノチアゾール - 4 - 酢酸であるとき、K および K が N - メチルアルギニンであり、なおさらに、ただし R⁵が 2 - アミノチアゾール - 4 - 酢酸であるとき、K が N - メチルアルギニンであり、

d が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および 10 から選択され、

L_nが以下の式：

10

20

30

40

50

$(C R^6 R^7)_g - (W)_h - (C R^{6a} R^{7a})_g - (Z)_k - (W)_h - (C R^8 R^9)_g$
 $- (W)_h - (C R^{8a} R^{9a})_g$ を有する結合基であって、

ただし、 $g + h + g + k + h + g + h + g$ が 0 以外であり、

W が、群：O、S、NH、NHC(=O)、C(=O)NH、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、NHC(=S)NH、NHC(=O)NH、SO₂、(OCH₂CH₂)_s、(CH₂CH₂O)_s、(OCH₂CH₂CH₂)_s、(CH₂CH₂CH₂O)_t、および(aa)_t からそれぞれの場合に独立して選択され、

aa が、それぞれの場合に独立してアミノ酸であり、

Z が、群：0～3 個の R¹⁰ で置換されたアリール、0～3 個の R¹⁰ で置換された C_{3～1} シクロアルキル、および N、S、O から独立して選択された 1～4 個の ヘテロ原子を含み、0～3 個の R¹⁰ で置換された 5～10 員複素環系から選択され、

R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹、および R^{9a} が、群：H、=O、COOH、SO₃H、PO₃H、0～3 個の R¹⁰ で置換された C_{1～5} アルキル、0～3 個の R¹⁰ で置換されたアリール、0～3 個の R¹⁰ で置換されたベンジル、および 0～3 個の R¹⁰、NHC(=O)R¹¹、C(=O)NHR¹¹、NHC(=O)NHR¹¹、NHR¹¹、R¹¹、および C_h への結合で置換された C_{1～5} アルコキシからそれぞれの場合に独立して選択され、

R¹⁰ が、群：C_h への結合、COOR¹¹、OH、NHR¹¹、SO₃H、PO₃H、0～3 個の R¹¹ で置換されたアリール、0～1 個の R¹² で置換された C_{1～5} アルキル、0～1 個の R¹² で置換された C_{1～5} アルコキシ、および N、S、O から独立して選択された 1～4 個の ヘテロ原子を含み、0～3 個の R¹¹ で置換された 5～10 員複素環系からそれぞれの場合に独立して選択され、

R¹¹ が、群：H、0～1 個の R¹² で置換されたアリール、N、S、O から独立して選択された 1～4 個の ヘテロ原子を含み、0～1 個の R¹² で置換された 5～10 員複素環系、0～1 個の R¹² で置換された C_{3～10} シクロアルキル、0～1 個の R¹² で置換されたポリアルキレンゲリコール、0～1 個の R¹² で置換された炭水化物、0～1 個の R¹² で置換されたシクロデキストリン、0～1 個の R¹² で置換されたアミノ酸、0～1 個の R¹² で置換されたポリカルボキシアルキル、0～1 個の R¹² で置換されたポリアザアルキル、ペプチドが 2～10 個のアミノ酸からなる 0～1 個の R¹² で置換されたペプチド、および C_h への結合からそれぞれの場合に独立して選択され、

R¹² が、C_h への結合であり、

k が、0、1、および 2 から選択され、

h が、0、1、および 2 から選択され、

h が、0、1、2、3、4、および 5 から選択され、

h が、0、1、2、3、4、および 5 から選択され、

g が、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および 10 から選択され、

g が、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および 10 から選択され、

g が、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および 10 から選択され、

g が、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および 10 から選択され、

s が、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および 10 から選択され、

s が、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および 10 から選択され、

s が、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および 10 から選択され、

t が、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および 10 から選択され、

t が、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および 10 から選択され、

C_h が、以下の群から選択された式を有する金属結合単位であり；

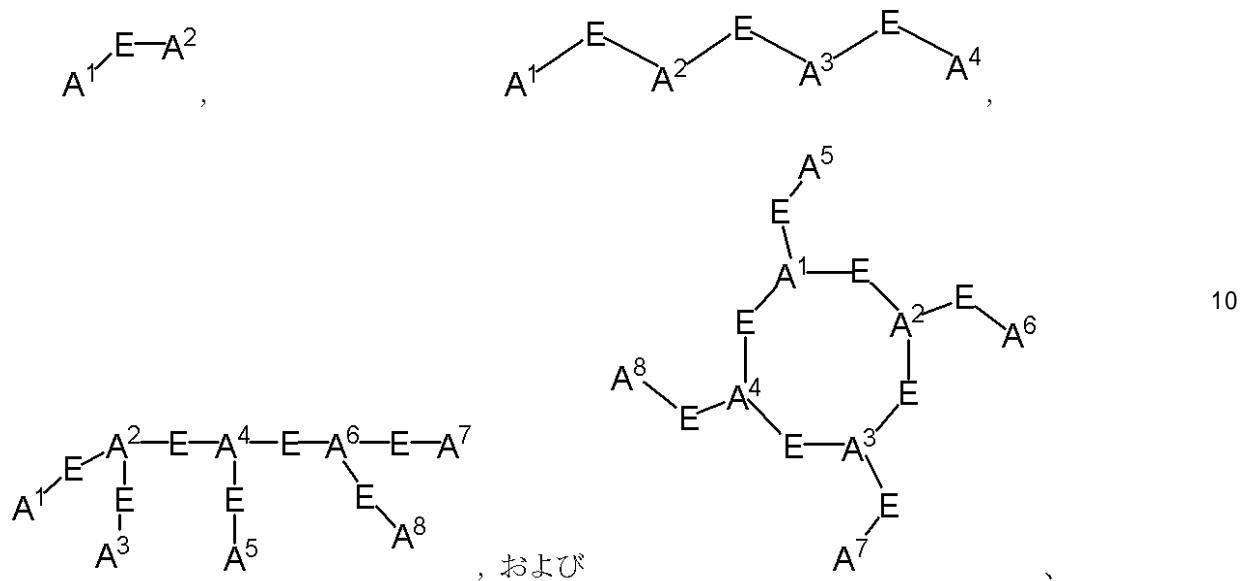
10

20

30

40

【化2】



A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 、および A^8 が、群：N、 NR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、S、 SH 、 $S(Pg)$ 、O、 OH 、 PR^{13} 、 $PR^{13}R^{14}$ 、 $P(O)R^{15}R^{16}$ 、および L_n への結合からそれぞれの場合に独立して選択され、

E が、結合、 CH 、または群：0～3個の R^{17} で置換された $C_{1\sim 10}$ アルキル、0～3個の R^{17} で置換されたアリール、0～3個の R^{17} で置換された $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、複素環基がN、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含む5～10員複素環系である0～3個の R^{17} で置換された複素環- $C_{1\sim 10}$ アルキル、0～3個の R^{17} で置換された $C_{6\sim 10}$ アリール- $C_{1\sim 10}$ アルキル、0～3個の R^{17} で置換された $C_{1\sim 10}$ アルキル- $C_{6\sim 10}$ アリール、およびN、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含み、0～3個の R^{17} で置換された5～10員複素環系からそれぞれの場合に独立して選択されたスペーサ基であり、

R^{13} および R^{14} が、群： L_n への結合、水素、0～3個の R^{17} で置換された $C_{1\sim 10}$ アルキル、0～3個の R^{17} で置換されたアリール、0～3個の R^{17} で置換された $C_{1\sim 10}$ シクロアルキル、複素環基がN、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含む5～10員複素環系である0～3個の R^{17} で置換された複素環- $C_{1\sim 10}$ アルキル、0～3個の R^{17} で置換された $C_{6\sim 10}$ アリール- $C_{1\sim 10}$ アルキル、0～3個の R^{17} で置換された $C_{1\sim 10}$ アルキル- $C_{6\sim 10}$ アリール、N、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含み、0～3個の R^{17} で置換された5～10員複素環系、および電子からそれぞれ独立して選択され、ただし R^{13} または R^{14} の1つが電子であるとき、他方もまた電子であり、

あるいは、 R^{13} および R^{14} が結合して $=C(R^{20})(R^{21})$ を形成し、

R^{15} および R^{16} が、群： L_n への結合、- OH 、0～3個の R^{17} で置換された $C_{1\sim 10}$ アルキル、0～3個の R^{17} で置換された $C_{1\sim 10}$ アルキル、0～3個の R^{17} で置換されたアリール、0～3個の R^{17} で置換された $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、複素環基がN、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含む5～10員複素環系である0～3個の R^{17} で置換された複素環- $C_{1\sim 10}$ アルキル、0～3個の R^{17} で置換された $C_{6\sim 10}$ アリール- $C_{1\sim 10}$ アルキル、0～3個の R^{17} で置換された $C_{1\sim 10}$ アルキル- $C_{6\sim 10}$ アリール、およびN、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含み、0～3個の R^{17} で置換された5～10員複素環系からそれぞれ独立して選択され、

R^{17} が、群： L_n への結合、=O、F、Cl、Br、I、- CF_3 、-CN、- CO_2R^1 、- $C(=O)R^{18}$ 、- $C(=O)N(R^{18})_2$ 、-CHO、- CH_2OR^{18} 、-OC(=O) R^{18} 、-OC(=O)OR^{18a}、-OR¹⁸、-OC(=O)N(R¹⁸)₂、-NR¹⁹C(=O)OR^{18a}、-NR¹⁹C(=O)N(R¹⁸)₂、-NR

10

20

30

40

50

$^{19}SO_2N(R^{18})_2$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{18a}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R^{18a}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-S(=O)R^{18a}$ 、 $-SO_2N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-NHCO(=S)NHR^{18}$ 、 $=NOR^{18}$ 、 NO_2 、 $-C(=O)NHOR^{18}$ 、 $-C(=O)NHNHR^{18}R^{18a}$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、2-(1-モルホリノ)エトキシ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルメチル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、0~2個の R^{18} で置換されたアリール、およびN、S、Oから独立して選択された1~4個のヘテロ原子を含む5~10員複素環系からそれぞれの場合に独立して選択され、

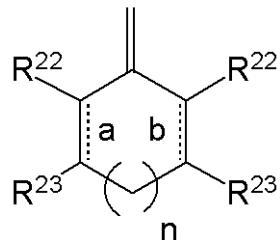
R^{18} 、 R^{18a} 、および R^{19} が、群： L_n への結合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、ベンジル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン化物、ニトロ、シアノ、およびトリフルオロメチルからそれぞれの場合に独立して選択され、

Pgがチオール保護基であり、

R^{20} および R^{21} が、群：H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{25}$ 、 $-C(=O)R^{25}$ 、 $-C(=O)N(R^{25})_2$ 、0~3個の R^{23} で置換された $C_2 \sim C_{10}$ 1-アルケン、0~3個の R^{23} で置換された $C_2 \sim C_{10}$ 1-アルキン、0~3個の R^{23} で置換されたアリール、N、S、Oから独立して選択された1~4個のヘテロ原子を含み、0~3個の R^{23} で置換された不飽和5~10員複素環系、および0~3個の R^{23} で置換された不飽和 $C_3 \sim C_{10}$ 炭素環から独立して選択され、

あるいは、 R^{20} および R^{21} が、それらが結合する二価炭素基と共に合わせて、

【化3】



を形成し、

R^{22} および R^{23} が、群：H、 R^{24} 、0~3個の R^{24} で置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、0~3個の R^{24} で置換された $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、0~3個の R^{24} で置換された $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、0~3個の R^{24} で置換されたアリール、N、S、Oから独立して選択された1~4個のヘテロ原子を含み、0~3個の R^{24} で置換された5~10員複素環系、および0~3個の R^{24} で置換された $C_3 \sim C_{10}$ 炭素環から独立して選択され、

あるいは、 R^{22} 、 R^{23} が合わせて、縮合芳香族またはN、S、Oから独立して選択された1~4個のヘテロ原子を含む5~10員複素環系を形成し、

aおよびbが任意の二重結合の位置を示し、nが0または1であり、

R^{24} が、群： $=O$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{25}$ 、 $-C(=O)R^{25}$ 、 $-C(=O)N(R^{25})_2$ 、 $-N(R^{25})_3^+$ 、 $-CH_2OR^{25}$ 、 $-OC(=O)R^{25}$ 、 $-OC(=O)OR^{25a}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-OC(=O)N(R^{25})_2$ 、 $-NR^{26}C(=O)R^{25}$ 、 $-NR^{26}C(=O)OR^{25a}$ 、 $-NR^{26}C(=O)N(R^{25})_2$ 、 $-NR^{26}SO_2N(R^{25})_2$ 、 $-NR^{26}SO_2R^{25a}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R^{25a}$ 、 $-SR^{25}$ 、 $-S(=O)R^{25a}$ 、 $-SO_2N(R^{25})_2$ 、 $-N(R^{25})_2$ 、 $=NOR^{25}$ 、 $-C(=O)NHR^{25}$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、および2-(1-モルホリノ)エトキシからそれぞれの場合に独立して選択され、かつ

R^{25} 、 R^{25a} 、および R^{26} が、群：水素、および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれの場合にそれぞれ独立して選択される

ことを特徴とする化合物、または薬剤学的に許容可能なその塩。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物であって、ここで、

Lがグリシンであり、

R¹が、群：L-バリン、D-バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、2-アミノ酪酸、チロシン、フェニルアラニン、フェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、ホモフェニルアラニン、リジン、オルニチン、1,2-ジアミノ酪酸、および1,2-ジアミノプロピオン酸からそれぞれの場合に独立して選択され、任意選択でL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R²が、群：バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、2-アミノ酪酸、チロシン、L-フェニルアラニン、D-フェニルアラニン、チエニルアラニン、フェニルグリシン、ビフェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、ホモフェニルアラニン、L-1-ナフチルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、リジン、オルニチン、1,2-ジアミノ酪酸、1,2-ジアミノプロピオン酸、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、任意選択でL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R³が、群：D-バリン、D-アラニン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-ノルロイシン、D-2-アミノ酪酸、D-チロシン、D-フェニルアラニン、D-フェニルグリシン、D-シクロヘキシルアラニン、D-ホモフェニルアラニン、D-リジン、D-セリン、D-オルニチン、D-1,2-ジアミノ酪酸、およびD-1,2-ジアミノプロピオン酸からそれぞれの場合に独立して選択され、任意選択でL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R⁴が、群：D-バリン、D-アラニン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-ノルロイシン、D-2-アミノ酪酸、D-チロシン、D-フェニルアラニン、D-チエニルアラニン、D-フェニルグリシン、D-シクロヘキシルアラニン、D-ホモフェニルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、D-リジン、D-オルニチン、D-1,2-ジアミノ酪酸、D-1,2-ジアミノプロピオン酸、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、任意選択でL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R⁵が、群：L-バリン、L-アラニン、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-ノルロイシン、L-2-アミノ酪酸、L-チロシン、L-フェニルアラニン、L-チエニルアラニン、L-フェニルグリシン、L-シクロヘキシルアラニン、L-ホモフェニルアラニン、L-1-ナフチルアラニン、L-リジン、L-オルニチン、L-1,2-ジアミノ酪酸、L-1,2-ジアミノプロピオン酸、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、任意選択でL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

dが、1、2、および3から選択され、

Wが、群：O、NH、NHC(=O)、C(=O)NH、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、NHC(=S)NH、NHC(=O)NH、SO₂、(OCH₂CH₂)_s、(CH₂CH₂O)_s、(OCH₂CH₂CH₂)_s、および(CH₂CH₂CH₂O)_tからそれぞれの場合に独立して選択され、

Zが、群：0～1個のR¹⁰で置換されたアリール、0～1個のR¹⁰で置換されたC_{3～10}シクロアルキル、およびN、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含み、0～1個のR¹⁰で置換された5～10員複素環系から選択され、

R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹、およびR^{9a}が、群：H、=O、COOH、SO₃H、0～1個のR¹⁰で置換されたC_{1～5}アルキル、0～1個のR¹⁰で置換されたアリール、0～1個のR¹⁰で置換されたベンジル、および0～1個のR¹⁰、NHC(=O)R¹¹、C(=O)NHR¹¹、NHC(=O)NHR¹¹、NHR¹¹、R¹¹、およびC_hへの結合で置換されたC_{1～5}アルコキシからそれぞれの場合に独立して選択され、

R¹⁰が、群：COOR¹¹、OH、NHR¹¹、SO₃H、0～1個のR¹¹で置換されたアリール、N、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含み、0～1個のR¹¹で置換された5～10員複素環系、0～1個のR¹²で置換されたC_{1～5}アルキル、0～1個のR¹²で置換されたC_{1～5}アルコキシ、およびC_hへの結合からそれぞれの場合に独立して選択され、

10

20

30

40

50

R^{11} が、群：H、0～1個の R^{12} で置換されたアリール、N、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含み、0～1個の R^{12} で置換された5～10員複素環系、0～1個の R^{12} で置換されたポリアルキレングリコール、0～1個の R^{12} で置換された炭水化物、0～1個の R^{12} で置換されたシクロデキストリン、0～1個の R^{12} で置換されたアミノ酸、および C_h への結合からそれぞれの場合に独立して選択され、

kが、0または1であり、

hが、0または1であり、

h'が、0または1であり、

sが、0、1、2、3、4、および5から選択され、

s'が、0、1、2、3、4、および5から選択され、

s''が、0、1、2、3、4、および5から選択され、

tが、0、1、2、3、4、および5から選択され、

A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 、および A^8 が、群： NR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、S、S-H、S(Pg)、OH、および L_n への結合からそれぞれの場合に独立して選択され、

Eが、結合、CH、または群：0～3個の R^{17} で置換された C_1 ～ C_{10} アルキル、0～3個の R^{17} で置換されたアリール、0～3個の R^{17} で置換された C_3 ～ C_{10} シクロアルキル、およびN、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含み、0～3個の R^{17} で置換された5～10員複素環系からそれぞれの場合に独立して選択されたスペーサ基であり、

R^{13} および R^{14} が、群： L_n への結合、水素、0～3個の R^{17} で置換された C_1 ～ C_{10} アルキル、0～3個の R^{17} で置換されたアリール、N、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含み、0～3個の R^{17} で置換された5～10員複素環系、および電子からそれぞれ独立して選択され、ただし R^{13} または R^{14} の1つが電子であるとき、他方もまた電子であり、

あるいは、 R^{13} および R^{14} が結合して $=C(R^{20})(R^{21})$ を形成し、

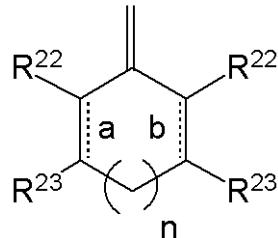
R^{17} が、群： L_n への結合、=O、F、Cl、Br、I、-CF₃、-CN、-CO₂R¹⁸、-C(=O)R¹⁸、-C(=O)N(R¹⁸)₂、-CH₂OR¹⁸、-OC(=O)R¹⁸、-OC(=O)OR^{18a}、-OR¹⁸、-OC(=O)N(R¹⁸)₂、-NR¹⁹C(=O)R¹⁸、-NR¹⁹C(=O)OR^{18a}、-NR¹⁹C(=O)N(R¹⁸)₂、-NR¹⁹SO₂N(R¹⁸)₂、-NR¹⁹SO₂R^{18a}、-SO₃H、-SO₂R^{18a}、-S(=O)R^{18a}、-SO₂N(R¹⁸)₂、-N(R¹⁸)₂、-NHC(=S)NHR¹⁸、=NOR¹⁸、-C(=O)NHNHR¹⁸R^{18a}、-OCH₂CO₂H、および2-(1-モルホリノ)エトキシからそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{18} 、 R^{18a} 、および R^{19} が、群： L_n への結合、H、および C_1 ～ C_6 アルキルからそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{20} および R^{21} が、群：H、 C_1 ～ C_5 アルキル、-CO₂R²⁵、0～3個の R^{23} で置換された C_2 ～ C_5 1-アルケン、0～3個の R^{23} で置換された C_2 ～ C_5 1-アルキン、0～3個の R^{23} で置換されたアリール、およびN、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含み、0～3個の R^{23} で置換された不飽和5～10員複素環系から独立して選択され、

あるいは、 R^{20} および R^{21} が、それらが結合する二価炭素基と共に合わせて、

【化4】



10

20

30

40

50

を形成し、

R^{22} および R^{23} が、群：H、および R^{24} から独立して選択され、

あるいは、 R^{22} 、 R^{23} が合わせて、縮合芳香族またはN、S、O から独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含む5～10員複素環系を形成し、

R^{24} が、群：-CO₂R²⁵、-C(=O)N(R²⁵)₂、-CH₂OR²⁵、-OC(=O)R²⁵、-OR²⁵、-SO₃H、-N(R²⁵)₂、および-OCH₂CO₂H からそれぞれの場合に独立して選択され、かつ

R^{25} が、群：H、およびC₁～C₃アルキルからそれぞれの場合に独立してそれぞれ選択される

ことを特徴とする請求項1に記載の化合物。

10

【請求項3】

請求項2に記載の化合物であって、ここで、

Qが以下の群：

【化5】



20

から選択されるペプチドであり、

R^1 が、L-バリン、D-バリン、任意選択でアミノ基が L_n への結合で置換されたD-リジン、または任意選択でアミノ基が L_n への結合で置換されたL-リジンであり、

R^2 が、L-フェニルアラニン、D-フェニルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、2-アミノチアゾール-4-酢酸、任意選択でアミノ基が L_n への結合で置換されたL-リジン、またはチロシンで、そのチロシンは任意選択でヒドロキシ基が L_n への結合で置換されており、

R^3 が、D-バリン、D-フェニルアラニン、または任意選択でアミノ基が L_n への結合で置換されたL-リジンであり、

R^4 が、D-フェニルアラニン、ヒドロキシ基が L_n への結合で置換されたD-チロシン、または任意選択でアミノ基が L_n への結合で置換されたL-リジンであり、

ただし、各Qの R^1 および R^2 の1つが L_n への結合で置換されており、さらに、ただし R^2 が2-アミノチアゾール-4-酢酸であるとき、KはN-メチルアルギニンであり

dが、1または2であり、

Wが、群：NH₂C(=O)、C(=O)NH、C(=O)、(CH₂CH₂O)_s、および(CH₂CH₂CH₂O)_t からそれぞれの場合に独立して選択され、

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、および R^{9a} が、群：H、NH₂C(=O)R¹¹、およびC_hへの結合からそれぞれの場合に独立して選択され、

kが、0であり、

hが、0、1、2、および3から選択され、

40

gが、0、1、2、3、4、および5から選択され、

gが、0、1、2、3、4、および5から選択され、

gが、0、1、2、3、4、および5から選択され、

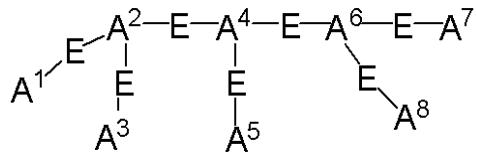
gが、0、1、2、3、4、および5から選択され、

sが、1または2であり、

tが、1または2であり、

C_hが、

【化6】



であり、

A¹が、群：O H、およびL_nへの結合から選択され、

A²、A⁴、およびA⁶が、それぞれNであり、

A³、A⁵、およびA⁸が、それぞれO Hであり、

A⁷が、L_nへの結合、またはL_nへのN H - 結合であり、

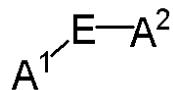
Eが、0 ~ 1個のR¹⁷で置換されたC₂アルキルであり、

R¹⁷が、=Oであり、

あるいは、C_hが、

10

【化7】



であり、

A¹が、N H₂、またはN = C (R²⁰) (R²¹)であり、

Eが、結合であり、

A²が、N H R¹³であり、

R¹³が、R¹⁷で置換された複素環であり、その複素環はピリジンおよびピリミジンから選択され、

R¹⁷が、L_nへの結合、C (=O) N H R¹⁸、およびC (=O) R¹⁸から選択され、

R¹⁸が、L_nへの結合であり、

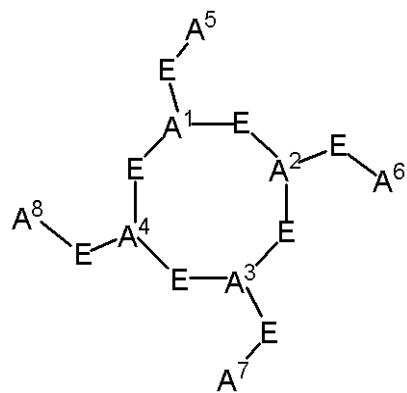
R²⁴が、群：-CO₂R²⁵、-OR²⁵、-SO₃H、および-N(R²⁵)₂から選択され、

R²⁵が、群：水素、およびメチルからそれぞれの場合に独立して選択され、

あるいは、C_hが、

20

【化8】



40

であり、

A¹、A²、A³、およびA⁴が、それぞれNであり、

A⁵、A⁶、およびA⁸が、それぞれO Hであり、

A⁷が、L_nへの結合であり、

Eが、0 ~ 1個のR¹⁷で置換されたC₂アルキルであり、かつ、

R¹⁷が、=Oである

ことを特徴とする請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

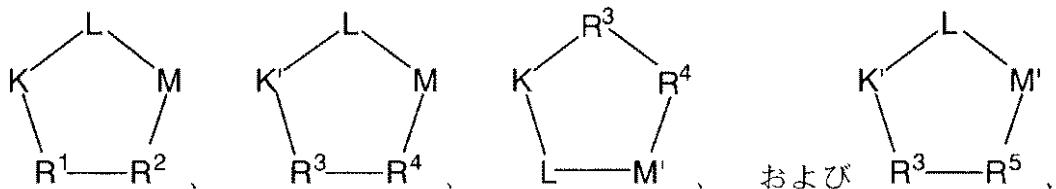
50

インテグリン ν β 受容体に結合する化合物であって、前記化合物は以下の式：

(Q)_d - L_n - S_f であり、

式中、Qが以下の群から独立して選択された環状ペプチドであり：

【化9】



10

Kが、群：アルギニン、シトルリン、N-メチルアルギニン、リジン、ホモリジン、2-アミノエチルシステイン、-N-2-イミダゾリニルオルニチン、-N-ベンジルカルバモイルオルニチン、および-2-ベンゾイミダゾリルアセチル-1,2-ジアミノプロピオニ酸からそれぞれの場合に独立して選択されたL-アミノ酸であり、

K'が、群：アルギニン、シトルリン、N-メチルアルギニン、リジン、ホモリジン、2-アミノエチルシステイン、-N-2-イミダゾリニルオルニチン、-N-ベンジルカルバモイルオルニチン、および-2-ベンゾイミダゾリルアセチル-1,2-ジアミノプロピオニ酸からそれぞれの場合に独立して選択されたD-アミノ酸であり、

Lが、群：グリシン、L-アラニン、およびD-アラニンからそれぞれの場合に独立して選択され、

Mが、L-アスパラギン酸であり、

M'が、D-アスパラギン酸であり、

R¹が、群：グリシン、L-バリン、D-バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、2-アミノ酪酸、2-アミノヘキサン酸、チロシン、フェニルアラニン、チエニルアラニン、フェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、ホモフェニルアラニン、1-ナフチルアラニン、リジン、セリン、オルニチン、1,2-ジアミノ酪酸、1,2-ジアミノプロピオニ酸、システイン、ペニシラミン、およびメチオニンからそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R²が、群：グリシン、バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、2-アミノ酪酸、2-アミノヘキサン酸、チロシン、L-フェニルアラニン、D-フェニルアラニン、チエニルアラニン、フェニルグリシン、ビフェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、ホモフェニルアラニン、L-1-ナフチルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、リジン、セリン、オルニチン、1,2-ジアミノ酪酸、1,2-ジアミノプロピオニ酸、システイン、ペニシラミン、メチオニン、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R³が、群：グリシン、D-バリン、D-アラニン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-ノルロイシン、D-2-アミノ酪酸、D-2-アミノヘキサン酸、D-チロシン、D-フェニルアラニン、D-チエニルアラニン、D-フェニルグリシン、D-シクロヘキシルアラニン、D-ホモフェニルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、D-リジン、D-セリン、D-オルニチン、D-1,2-ジアミノ酪酸、D-1,2-ジアミノプロピオニ酸、D-システイン、D-ペニシラミン、およびD-メチオニンからそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R⁴が、群：グリシン、D-バリン、D-アラニン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-ノルロイシン、D-2-アミノ酪酸、D-2-アミノヘキサン酸、D-チロシン、D-フェニルアラニン、D-チエニルアラニン、D-フェニルグリシン、D-シクロヘキシルアラニン、D-ホモフェニルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、D-リジン、D-セリン、D-オルニチン、D-1,2-ジアミノ酪酸、D-1,2-ジアミノプロピオニ酸、D-ペニシラミン、およびD-メチオニンからそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

10

20

30

40

50

ン酸、D-システイン、D-ペニシラミン、D-メチオニン、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

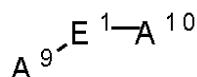
R⁵が、群：グリシン、L-バリン、L-アラニン、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-ノルロイシン、L-2-アミノ酪酸、L-2-アミノヘキサン酸、L-チロシン、L-フェニルアラニン、L-チエニルアラニン、L-フェニルグリシン、L-シクロヘキシルアラニン、L-ホモフェニルアラニン、L-1-ナフチルアラニン、L-リジン、L-セリン、L-オルニチン、L-1,2-ジアミノ酪酸、L-1,2-ジアミノプロピオニ酸、L-システイン、L-ペニシラミン、L-メチオニン、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

ただし各QのR¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵の1つがL_nへの結合で置換されており、さらに、ただしR²が2-アミノチアゾール-4-酢酸であるとき、KがN-メチルアルギニンであり、さらに、ただしR⁴が2-アミノチアゾール-4-酢酸であるとき、KおよびK'がN-メチルアルギニンであり、さらに、ただしR⁵が2-アミノチアゾール-4-酢酸であるとき、K'がN-メチルアルギニンであり、

dが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10から選択され、

S_fが、脂質、または次式

【化10】



10

20

の化合物である界面活性剤であり、

A⁹が、群：OHおよびOR²⁷から選択され、

A¹⁰が、OR²⁷であり、

R²⁷が、C(=O)C_{1~20}アルキルであり、

E¹が、1~3個のR²⁸で置換されたC_{1~10}アルキレンであり、

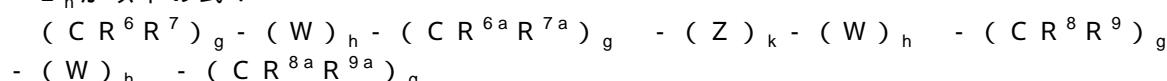
R²⁸が、群：R³⁰、-PO₃H-R³⁰、=O、-CO₂R²⁹、-C(=O)R²⁹、-C(=O)N(R²⁹)₂、-CH₂OR²⁹、-OR²⁹、-N(R²⁹)₂、C_{1~C₅}アルキル、およびC_{2~C₄}アルケニルからそれぞれの場合に独立して選択され、

30

R³⁰が、群：R³⁰、H、C_{1~C₆}アルキル、フェニル、ベンジル、およびトリフルオロメチルからそれぞれの場合に独立して選択され、

R³⁰が、L_nへの結合であり、

L_nが以下の式：



を有する結合基であって、

ただし、g+h+g+k+h+g+h+gが0以外であり、

Wが、群：O、S、NH、NHC(=O)、C(=O)NH、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、NHC(=S)NH、NHC(=O)NH、SO₂、(OCH₂CH₂)_{20~200}、(CH₂CH₂O)_{20~200}、(OCH₂CH₂CH₂)_{20~200}、(CH₂CH₂CH₂O)_{20~200}、および(aa)_tからそれぞれの場合に独立して選択され、

40

aaがそれぞれの場合に独立してアミノ酸であり、

Zが、群：0~3個のR¹⁰で置換されたアリール、0~3個のR¹⁰で置換されたC_{3~1}シクロアルキル、およびN、S、Oから独立して選択された1~4個のヘテロ原子を含み、0~3個のR¹⁰で置換された5~10員複素環系から選択され、

R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹、およびR^{9a}が、群：H、=O、COOH、SO₃H、PO₃H、0~3個のR¹⁰で置換されたC_{1~C₅}アルキル、0~3個のR¹⁰で置換されたアリール、0~3個のR¹⁰で置換されたベンジル、および0~3個のR¹⁰、NHC(=O)R¹¹、C(=O)NHR¹¹、NHC(=O)NHR¹¹、NHR¹¹、R¹¹、および

50

S_f への結合で置換された $C_1 \sim C_5$ アルコキシからそれぞれの場合に独立して選択され、
 R^{10} が、群： S_f への結合、 $COOR^{11}$ 、 OH 、 NHR^{11} 、 SO_3H 、 PO_3H 、 $0 \sim 3$ 個の R^{11} で置換されたアリール、 $0 \sim 1$ 個の R^{12} で置換された $C_{1 \sim 5}$ アルキル、 $0 \sim 1$ 個の R^{12} で置換された $C_{1 \sim 5}$ アルコキシ、 および N 、 S 、 O から独立して選択された $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含み、 $0 \sim 3$ 個の R^{11} で置換された $5 \sim 10$ 員複素環系からそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{11} が、群： H 、 $0 \sim 1$ 個の R^{12} で置換されたアリール、 N 、 S 、 O から独立して選択された $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含み、 $0 \sim 1$ 個の R^{12} で置換された $5 \sim 10$ 員複素環系、 $0 \sim 1$ 個の R^{12} で置換された $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、 $0 \sim 1$ 個の R^{12} で置換されたアミノ酸、 および S_f への結合からそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{12} が、 S_f への結合であり、

k が、 0 、 1 、 および 2 から選択され、

h が、 0 、 1 、 および 2 から選択され、

h' が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 および 5 から選択され、

h'' が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 および 5 から選択され、

g が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 および 10 から選択され、

g' が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 および 10 から選択され、

g'' が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 および 10 から選択され、

g''' が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 および 10 から選択され、

t が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 および 10 から選択される

ことを特徴とする化合物、 または薬剤学的に許容可能なその塩。

【請求項 5】

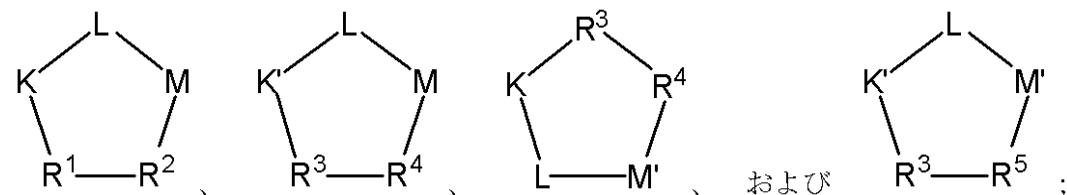
請求項 4 に記載の化合物であって、 ここで、

化合物が以下の式：

$Q - L_n - S_f$ であって、

式中、 Q が以下の群：

【化 11】



から独立して選択された環状ペニタペプチドであり、

K が、群： アルギニン、 シトルリン、 N - メチルアルギニン、 リジン、 ホモリジン、 2 - アミノエチルシステイン、 $-N-2$ - イミダゾリニルオルニチン、 $-N$ - ベンジルカルバモイルオルニチン、 および -2 - ベンゾイミダゾリルアセチル - 1 ， 2 - ジアミノプロピオン酸からそれぞれの場合に独立して選択された L - アミノ酸であり、

K' が、群： アルギニン、 シトルリン、 N - メチルアルギニン、 リジン、 ホモリジン、 2 - アミノエチルシステイン、 $-N-2$ - イミダゾリニルオルニチン、 $-N$ - ベンジルカルバモイルオルニチン、 および -2 - ベンゾイミダゾリルアセチル - 1 ， 2 - ジアミノプロピオン酸からそれぞれの場合に独立して選択された D - アミノ酸であり、

L が、群： グリシン、 L - アラニン、 および D - アラニンからそれぞれの場合に独立して選択され、

M が、 L - アスパラギン酸であり、

M' が、 D - アスパラギン酸であり、

R^1 が、群： グリシン、 L - バリン、 D - バリン、 アラニン、 ロイシン、 イソロイシン、 ノルロイシン、 2 - アミノ酪酸、 2 - アミノヘキサン酸、 チロシン、 フェニルアラニン、 チエニルアラニン、 フェニルグリシン、 シクロヘキシルアラニン、 ホモフェニルアラニ

10

20

30

40

50

ン、1-ナフチルアラニン、リジン、セリン、オルニチン、1,2-ジアミノ酪酸、1,2-ジアミノプロピオン酸、システイン、ペニシラミン、およびメチオニンからそれらの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R²が、群：グリシン、バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、2-アミノ酪酸、2-アミノヘキサン酸、チロシン、L-フェニルアラニン、D-フェニルアラニン、チエニルアラニン、フェニルグリシン、ビフェニルグリシン、シクロヘキシリアルアニン、ホモフェニルアラニン、L-1-ナフチルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、リジン、セリン、オルニチン、1,2-ジアミノ酪酸、1,2-ジアミノプロピオン酸、システイン、ペニシラミン、メチオニン、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれらの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、10

R³が、群：グリシン、D-バリン、D-アラニン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-ノルロイシン、D-2-アミノ酪酸、D-2-アミノヘキサン酸、D-チロシン、D-フェニルアラニン、D-チエニルアラニン、D-フェニルグリシン、D-シクロヘキシリアルアニン、D-ホモフェニルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、D-リジン、D-セリン、D-オルニチン、D-1,2-ジアミノ酪酸、D-1,2-ジアミノプロピオン酸、D-システイン、D-ペニシラミン、およびD-メチオニンからそれらの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

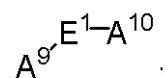
R⁴が、群：グリシン、D-バリン、D-アラニン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-ノルロイシン、D-2-アミノ酪酸、D-2-アミノヘキサン酸、D-チロシン、D-フェニルアラニン、D-チエニルアラニン、D-フェニルグリシン、D-シクロヘキシリアルアニン、D-ホモフェニルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、D-リジン、D-セリン、D-オルニチン、D-1,2-ジアミノ酪酸、D-1,2-ジアミノプロピオン酸、D-システイン、D-ペニシラミン、D-メチオニン、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれらの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、20

R⁵が、群：グリシン、L-バリン、L-アラニン、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-ノルロイシン、L-2-アミノ酪酸、L-2-アミノヘキサン酸、L-チロシン、L-フェニルアラニン、L-チエニルアラニン、L-フェニルグリシン、L-シクロヘキシリアルアニン、L-ホモフェニルアラニン、L-1-ナフチルアラニン、L-リジン、L-セリン、L-オルニチン、L-1,2-ジアミノ酪酸、L-1,2-ジアミノプロピオン酸、L-システイン、L-ペニシラミン、L-メチオニン、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれらの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、30

ただし各QのR¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵の1つがL_nへの結合で置換されており、さらに、ただしR²が2-アミノチアゾール-4-酢酸であるとき、KがN-メチルアルギニンであり、さらに、ただしR⁴が2-アミノチアゾール-4-酢酸であるとき、KおよびK'がN-メチルアルギニンであり、さらに、ただしR⁵が2-アミノチアゾール-4-酢酸であるとき、K'がN-メチルアルギニンであり、

S_fが、脂質、または次式：40

【化12】



の化合物である界面活性剤であり、

A⁹が、O R²⁷であり、

A¹⁰が、O R²⁷であり、

R²⁷が、C(=O)C_{1~15}アルキルであり、

E¹が、1~3個のR²⁸で置換されたC_{1~4}アルキレンであり、

R²⁸が、群：R³⁰、-PO₃H-R³⁰、=O、-CO₂R²⁹、-C(=O)R²⁹、-CH-50

O_2R^{29} 、- OR^{29} 、および $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキルからそれぞれの場合に独立して選択され、
 R^{29} が、群： R^{30} 、 H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、フェニル、およびベンジルからそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{30} が、 L_n への結合であり、

L_n が以下の式：

$$(\text{CR}^6\text{R}^7)_g - (\text{W})_h - (\text{CR}^{6a}\text{R}^{7a})_g - (\text{Z})_k - (\text{W})_h - (\text{CR}^8\text{R}^9)_g \\ - (\text{W})_h - (\text{CR}^{8a}\text{R}^{9a})_g$$

を有する結合基であり、

W が、群： O 、 S 、 NH 、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})$ 、 $\text{NHC}(=\text{S})\text{NH}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$ 、 SO_2 、 $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{20 \sim 200}$ 、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{20 \sim 200}$ 、 $(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_{20 \sim 200}$ 、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{20 \sim 200}$ 、および $(\text{aa})_t$ からそれぞれの場合に独立して選択され、

aa がそれぞれの場合に独立してアミノ酸であり、

Z が、群： $0 \sim 3$ 個の R^{10} で置換されたアリール、 $0 \sim 3$ 個の R^{10} で置換された $\text{C}_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、および N 、 S 、 O から独立して選択された $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含み、 $0 \sim 3$ 個の R^{10} で置換された $5 \sim 10$ 員複素環系から選択され、

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、および R^{9a} が、群： H 、 $=\text{O}$ 、 $0 \sim 3$ 個の R^{10} で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル、および $0 \sim 3$ 個の R^{10} および S_f への結合で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルコキシからそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{10} が、群： S_f への結合、 COOR^{11} 、 OH 、 NHR^{11} 、 $0 \sim 1$ 個の R^{12} で置換された $\text{C}_{1 \sim 5}$ アルキル、および $0 \sim 1$ 個の R^{12} で置換された $\text{C}_{1 \sim 5}$ アルコキシからそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{11} が、群： H 、 $0 \sim 1$ 個の R^{12} で置換されたアリール、 $0 \sim 1$ 個の R^{12} で置換された $\text{C}_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、 $0 \sim 1$ 個の R^{12} で置換されたアミノ酸、および S_f への結合からそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{12} が、 S_f への結合であり、

k が、 0 、 1 、および 2 から選択され、

h が、 0 、 1 、および 2 から選択され、

h が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、および 5 から選択され、

h が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、および 5 から選択され、

g が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、および 5 から選択され、

g が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、および 5 から選択され、

g が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、および 5 から選択され、

g が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、および 5 から選択され、

s が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、および 5 から選択され、

s が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、および 5 から選択され、

s が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、および 5 から選択され、

t が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、および 5 から選択され、

t が、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、および 5 から選択される

ことを特徴とする請求項 4 に記載の化合物、または薬剤学的に許容可能なその塩。

【請求項 6】

以下の群：

1 - (1, 2 - ジパルミトイール - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミノ) - 1

2 - (シクロ (Arg - Gly - Asp - D - Phe - Lys) - ドデカン - 1, 12 - ジオン；

1 - (1, 2 - ジパルミトイール - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミノ) - 1

2 - ((- アミノ - PEG_{3400} - カルボニル) - シクロ (Arg - Gly - Asp - D - Phe - Lys) - ドデカン - 1, 12 - ジオン；および

1 - (1, 2 - ジパルミトイール - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミノ) - 1

2 - ((- アミノ - PEG_{3400} - カルボニル) - Glu - (シクロ (Arg - G1

10

20

30

40

50

y - A s p - D - P h e - L y s)) _ 2) - ドデカン - 1 , 1 2 - ジオン ;
から選択されることを特徴とする請求項 5 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、癌の診断および治療に有用な新規な薬剤、患者の腫瘍を画像化する方法、および患者の癌を治療する方法を提供する。本発明はさらに、治療的血管新生治療および新しい血管新生血管系の破壊をモニターするために有用な新規な薬剤を提供する。この薬剤は、血管新生中にアップレギュレートされるレセプタに結合する標的化部分、任意の結合基、および治療上有効なラジオアイソトープ、または診断上有効な画像化可能部分からなる。治療上有効なラジオアイソトープは、細胞毒性であるのに十分な粒子または電子を放出する。画像化可能部分は、ガンマ線または陽電子放出ラジオアイソトープ、磁気共鳴映像法造影剤、X線造影剤、または超音波造影剤である。

10

【0002】

(発明の背景)

癌は米国および世界中で重大な公衆衛生の問題である。1998年には米国内において100万件を超える浸潤癌の新しい症例が診断されるであろうと推定される。この疾患のもつとも一般的な形態は、肺、乳房、前立腺、結腸、および直腸の充実性腫瘍である。癌は典型的に *in vitro* 検査と画像化法との組合せによって診断される。画像化法には、X線コンピュータ断層撮影法、磁気共鳴映像法、超音波画像法、および放射性核種シンチグラフィが含まれる。多くの場合、X線CT、MRI、および超音波によって得られる画像を増強するために患者に造影剤が投与され、放射性核種シンチグラフィでは腫瘍内に局在化する放射性薬剤の投与が必要とされる。

20

【0003】

癌の治療には典型的に、疾患の種類および程度に応じて、外部ビーム放射線治療および化学療法を、単独で、または組み合わせて使用することが含まれる。数多くの化学療法薬剤が利用可能であるが、一般にそれらはすべて、正常な組織に対する腫瘍への特異性の欠如を欠点として持つてあり、その結果相当な副作用をもたらす。数多くの癌の種類、特に一般的な充実性腫瘍疾患に関する高い死亡率から明らかのように、これらの治療様式の効果も限られている。より効果的で特異的な治療法が引き続き必要とされている。

30

【0004】

癌の診断に利用可能な画像化法は多様であるにもかかわらず、依然として改善された方法が求められている。とりわけ、癌と他の病的状態または良性生理的異常とをよりよく識別できる方法が必要とされている。この所望の改善を達成する1つの方法は、腫瘍だけで発現する、または他の組織に比べて腫瘍において著しく多く発現するレセプタに結合することによって特異的に腫瘍に局在化する金属薬剤を患者に投与することであろう。金属薬剤の位置は、その後、特定の放射性薬剤の場合には画像化可能な放出物によって、または磁気共鳴映像法造影剤の場合には直近の水の緩和速度に及ぼす作用によって外部から検出できる。

40

【0005】

この腫瘍特異的金属薬剤アプローチは、金属薬剤が粒子放出ラジオアイソトープからなるとき、癌の治療にも用いることができる。腫瘍部位におけるアイソトープの放射性崩壊は、腫瘍細胞に毒性であるのに十分な電離放射線をもたらす。このアプローチの腫瘍に対する特異性は、細胞毒性薬剤に曝露される正常な組織の量を最小にし、そのため副作用が少なく、より効果的な治療を提供することができる。

【0006】

癌の画像化および治療において、所望の改善を達成するためのこれまでの努力は、腫瘍細胞表面レセプタに結合する放射性核種標識モノクローナル抗体、抗体フラグメント、および他のタンパク質またはポリペプチド（すなわち、分子量10,000D超）の使用に向けられてきた。これらの放射性薬剤の特異性は多くの場合非常に高いが、これらの放射性

50

薬剤はいくつかの欠点を持っている。第一に、分子量が大きいため、一般に非常にゆっくりと血流から取り除かれ、その結果、画像に長期の血液バックグラウンドをもたらす。さらに、その分子量のために、腫瘍部位においてすぐに溢出せず、その後、血管外腔を通じて腫瘍細胞表面にゆっくりと拡散するだけである。その結果、非常に限られた量の放射性薬剤がレセプタに到達し、そのため画像化における標識強度は非常に低く、治療での細胞毒性作用は不十分となる。

【0007】

癌を画像化および治療するための別のアプローチには、腫瘍細胞表面のレセプタに結合するペプチドなどの小さな分子を使用することが含まれる。¹¹¹In 標識ソマトスタチンレセプタ結合ペプチド、¹¹¹In - DTPA - D - Phe¹ - オクテオチドは、ソマトスタチンレセプタを発現する腫瘍を画像化するために多くの国で臨床的に用いられている (Baker 他、Life Sci. , 1991 , 49 , 1583 ~ 91 、および Krenning 他、Eur. J. Nucl. Med. , 1993 , 20 , 716 ~ 31)。この放射性薬剤のより多量な投与は、この種の癌治療の可能性を求めて研究されてきた (Krenning 他、Digestion , 1996 , 57 , 57 ~ 61)。いくつかのグループが、画像化のために¹¹¹In - DTPA - D - Phe¹ - オクテオチドの Tc - 99m 標識類似体を使用すること、および治療のために Re - 186 標識類似体を使用することを研究している (Flanagan 他の米国特許第 5 , 556 , 939 号、Lyle 他の米国特許第 5 , 382 , 654 号、および Albert 他の米国特許第 5 , 650 , 134 号)。

10

【0008】

血管新生は、既に存在する毛細管または後毛細管小静脈から新しい血管を形成する過程であり、排卵、胚発生、傷の回復、および心筋層での側副血管発生を含む多様な生理学的過程の重要な構成要素である。血管新生はさらに、腫瘍の成長および転移、糖尿病性網膜症、および黄斑変性などの多くの病的状態にとって重要である。この過程は、多様なサイトカインおよび成長因子に反応して、存在する血管内皮細胞が活性化することで開始される。腫瘍放出サイトカインまたは血管新生因子は、その因子に対する特異的な細胞表面レセプタと相互に作用することによって、血管内皮細胞を刺激する。活性化された内皮細胞は、管の基底膜を分解する酵素を分泌する。その後、内皮細胞は増殖し、腫瘍組織に浸潤する。内皮細胞は分化して管腔を形成し、既に存在する管の新しい管枝を作る。新しい血管はその後、腫瘍にさらなる成長を可能にする栄養と、転移の経路を提供する。

20

【0009】

正常な状態では、内皮細胞の増殖は非常に緩慢な過程であるが、胚形成、排卵、および傷の治癒の間には短時間で増殖する。細胞交代におけるこの一時的な増殖は、多くの成長刺激因子および成長抑制因子の組合せによって支配される。病的な血管新生では、この正常なバランスが崩壊し、継続して増大する内皮細胞増殖がもたらされる。同定されたいいくつかの前駆血管新生因子には、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 、アンギオゲニン、TGF - 、 TGF - 、および血管内皮増殖因子 (VEGF) が含まれ、一方、インターフェロン - 、インターフェロン - 、およびトロンボスpongin は血管新生サプレッサーの例である。

30

【0010】

細胞外マトリックスにおける内皮細胞の増殖および移動は、多様な細胞接着分子との相互作用によって仲介される (Folkman , J. , Nature Medicine , 1995 , 1 , 27 ~ 31)。インテグリンはヘテロ二量体細胞表面レセプタの多様性ファミリーであり、インテグリンによって内皮細胞は細胞外マトリックスに、互いに、および他の細胞に接着する。インテグリン $\alpha_v \beta_3$ は、曝露されたトリペプチド Arg - Gly - Asp 部分を持つ多岐にわたる細胞外マトリックスタンパク質のレセプタであり、リガンド、とりわけビトロネクチン、フィブロネクチン、およびフィブリノーゲンへの細胞接着を仲介する。インテグリン $\alpha_v \beta_3$ は、正常な血管では最小限に発現するが、ヒトの多様な腫瘍内の血管細胞で著しくアップレギュレートされる。 $\alpha_v \beta_3$ レセプタの役割は、内皮細

40

50

胞および細胞外マトリックスの相互作用を仲介し、血管新生シグナル、腫瘍細胞母集団の方向への細胞の移動を促進することである。bFGFまたはTNF-αによって誘導される血管新生はインテグリン $\alpha_3\beta_3$ の作用にかかっており、一方、VEGFによって誘導される血管新生はインテグリン $\alpha_5\beta_1$ にかかっている (Cheresh他、Science, 1995, 270, 1500~2)。内皮細胞表面でのインテグリン $\alpha_1\beta_1$ および $\alpha_2\beta_1$ 発現の誘導はもう1つの重要な機構であり、それによってVEGFは血管新生を促進する (Senger他、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 13612~7)。

【0011】

血管新生因子は、内皮細胞表面レセプタ、たとえばレセプタチロシンキナーゼEGFR、FGFR、PDGFR、Flk-1/KDR、Flt-1、Tek、Tie、ニューロピリン-1、エンドグリン、エンドシアリン、およびAx1などと相互に作用する。レセプタFlk-1/KDR、ニューロピリン-1、およびFlt-1はVEGFを認識し、これらの相互作用はVEGF誘導血管新生において中心的な役割を果たす。レセプタチロシンキナーゼのTieサブファミリーもまた、血管形成の間に顕著に発現する。

【0012】

腫瘍の成長および転移に対する血管新生の重要性により、このプロセスを妨げる、または予防するために、多くの化学療法のアプローチが開発されつつある。これらのアプローチの1つには、アンジオスタチンおよびエンドスタチンなどの抗血管新生タンパク質を使用することが含まれる。アンジオスタチンはプラスミノーゲンの38kDaフラグメントであり、動物モデルにおいて内皮細胞増殖の強力な抑制因子であることが示されている (O'Reilly他、Cell, 1994, 79, 315~328)。エンドスタチンはコラーゲンXVIIIの20kDaC末端フラグメントであり、同様に強力な抑制因子であることが示されている (O'Reilly他、Cell, 1997, 88, 277~285)。

【0013】

エンドスタチンを用いる全身療法は、動物モデルにおいて強力な抗腫瘍活性をもたらすことが示されている。しかしながら、生物を起源とするこれら2種の化学療法薬剤のヒトにおける臨床試験は、入手性が欠如しているために妨げられている。

【0014】

抗血管新生療法の別のアプローチは、化学療法薬剤が接着する、血管新生血管系に発現した内皮細胞表面レセプタと相互作用する標的化部分を用いることである。BurrowsとThorpe (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993, 90, 8996~9000)は、マウスモデルにおいて、腫瘍血管系を破壊することによって腫瘍を根絶するために、抗体-イムノトキシンコンジュゲートを使用することを述べた。この抗体を主要組織適合遺伝子複合体の内皮細胞クラスII抗原に対して作り、次に細胞毒性剤、脱グリコシル化リシンA鎖とコンジュゲートした。同じグループが (Clin. Cancer Res., 1995, 1, 1623~1634)、内皮細胞表面レセプタ、エンドグリン、に対して作り、脱グリコシル化リシンA鎖とコンジュゲートした抗体を使用することを研究した。これら両方のコンジュゲートは、マウスモデルにおいて強力な抗腫瘍活性を示した。しかしながら、どちらもヒトへの日常的な使用には依然として障害がある。たいていの抗体または他の大きな異種タンパクと同じように、ヒトへの投与を制限または妨げ得る、相当な免疫学的毒性のリスクがある。さらに、血管系標的化は接着した化学療法薬剤の局所的な濃度を向上する可能性があるが、この薬剤は、細胞毒性となるために抗体担体から離し、細胞に輸送または拡散させなければならない。

【0015】

したがって、芳しくない拡散または輸送、免疫学的毒性の可能性、限られた入手性、および/または特異性の欠如という欠点を持たない抗血管新生薬剤、および腫瘍または新しい血管系の画像化剤を提供することが望まれる。

【0016】

10

20

30

40

50

虚血性または低灌流となった身体領域の血流を改善するための治療的血管新生にも関心が高まっている。何人かの研究者が、新しい血管系を四肢または心臓に形成するために局所的に投与された成長因子を用いている。成長因子 V E G F および b F G F はこの適用例に關してもっとも一般的である。最近の刊行物には、Takeshita, S. 他、J. C. Clin. Invest., 1994, 93, 662~670、ならびに Schaper, W. および Schaper, J. の Collateral Circulation: Heart, Brain, Kidney, Limbs, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1993 が含まれる。多くの研究所において研究中の主要な適用例は、心臓血流を改善するためのもの、および四肢の末梢管の血流を改善するものである。たとえば、Henry, T. 他 (J. Amer. College Cardiology, 1998, 31, 65A) は、治療的血管新生によって心筋灌流を改善するために患者に組換え型ヒト V E G F を用いることを記載している。患者は r h V E G F の注入を受け、処置後 30 日および 60 日に核灌流画像によりモニターされ、心筋灌流における改善が判定された。約 50 % の患者が核灌流画像によって改善を示したのに対し、5 / 7 が血管撮影法によって新しい側副枝形成を示した。

【 0 0 1 7 】

したがって、新しい側副血管そのものを標的とし、核灌流画像のように新しい側副血管の局所的な結果を標的にしない、改善された心臓血流をモニターする方法を発見することが望まれる。

【 0 0 1 8 】

(発明の概要)

本発明の 1 つの目的は、腫瘍新生血管系に発現するレセプタに結合する標的化部分、任意の結合基、および 粒子、 粒子、 オージェまたはコスター - クローニッヒ電子などの電離放射線を放出する放射性金属イオンからなる抗血管新生薬剤を提供することである。このレセプタ結合化合物は、ラジオアイソトープを腫瘍新生血管系に向ける。または 粒子放出ラジオアイソトープは、細胞死をもたらす細胞毒性量の電離放射線を放出する。この放射線の透過能力は、細胞毒性であるために細胞毒性剤が細胞内に拡散または輸送されなければならない必要を無くする。

【 0 0 1 9 】

本発明の他の目的は、慢性関節リウマチを治療するための薬剤を提供することである。これらの薬剤は、血管新生中にアップレギュレートされるレセプタに結合する標的化部分、任意の結合基、および細胞毒性放射線（すなわち、 粒子、 粒子、 およびオージェまたはコスター - クローニッヒ電子）を放出するラジオアイソトープを含む。慢性関節リウマチでは、浸潤性マクロファージ、免疫細胞、または炎症性細胞による血管新生因子の過剰産生によって、高度に血管化したパンヌスの内方成長が起こる。したがって、細胞毒性放射線を放出する本発明の放射性薬剤は、結果として生じる新しい血管新生血管系を破壊し、それによりこの疾患を治療するために用いることができる。

【 0 0 2 0 】

本発明の他の目的は、血管新生中にアップレギュレートされるレセプタに結合する標的化部分、任意の結合基、およびガンマ線または陽電子放出ラジオアイソトープ、磁気共鳴画像法造影剤、X線造影剤、または超音波造影剤などの画像化可能部分からなる腫瘍画像化剤を提供することである。

【 0 0 2 1 】

本発明の他の目的は、治療的血管新生治療の経過および結果をモニターするための画像化剤を提供することである。これらの薬剤は、血管新生中にアップレギュレートされるレセプタに結合する標的化部分、任意の結合基、および画像化可能部分からなる。本発明の画像化剤は、成長因子の投与後、静脈内に一定間隔を開けて投与することができ、治療的血管新生治療の経過および結果をモニターするために（すなわち、新しい血管形成の画像）、罹患部、心臓または四肢の標準的な技法を用いて画像化が行われる。

【 0 0 2 2 】

10

20

30

40

50

本発明の他の目的は、本発明の薬剤を調製するために有用な化合物を提供することである。これらの化合物は、血管新生中にアップレギュレートされるレセプタに結合するペプチドまたは擬似ペプチド標的化部分、Q、任意の結合基、L_n、および金属キレート化剤または結合部分、C_hからなる。この化合物は、金属キレート化剤または結合部分に結合した1つまたは複数の保護基を有することができる。保護基は、長期間の保管に関して向上した安定性をこの試薬に提供し、放射性薬剤の合成の直前、または合成と同時に除去される。あるいは、本発明の化合物は、血管新生中にアップレギュレートされるレセプタに結合するペプチドまたは擬似ペプチド標的化部分、Q、任意の結合基、L_n、および界面活性剤、S_fからなる。

【0023】

10

本発明の薬剤は、診断および/または治療目的のために用いることができる。本発明の診断用放射性薬剤は、診断上有用な放射性核種（すなわち、画像化可能なガンマ線または陽電子放出物を有する放射性金属イオン）からなる薬剤である。本発明の治療用放射性薬剤は、治療上有用な放射性核種、粒子、粒子、およびオージェまたはコスター-クロニッヒ電子などの電離放射線を放出する放射性金属イオンからなる薬剤である。

【0024】

ガンマ線または陽電子放出放射性金属イオンを含む薬剤は、ガンマシンチグラフィまたは陽電子射出断層撮影法による腫瘍の画像化に有用である。ガンマ線または陽電子放出放射性金属イオンを含む薬剤はまた、ガンマシンチグラフィまたは陽電子射出断層撮影法による治療的血管新生の画像化に有用である。粒子放出放射性金属イオンを含む薬剤は、腫瘍に細胞毒性線量の放射線を届けることによって癌を治療するために有用である。粒子放出放射性金属イオンを含む薬剤はまた、血管新生血管系の形成を破壊することによって慢性関節リウマチを治療するために有用である。常磁性金属イオンを含む薬剤は、磁気共鳴映像法造影剤として有用である。1つまたは複数のX線吸収または原子番号20以上の「重」原子を含む薬剤は、X線造影剤として有用である。生体適合性ガスの微小気泡、液体担体、および界面活性剤微小球を含む薬剤は、超音波造影剤として有用である。

20

【0025】

(発明の詳細な説明)

[1] したがって、第一の実施形態において、本発明は、標的化部分とキレート化剤とを含む新規な化合物を提供し、ここで、標的化部分はキレート化剤に結合しており、ペプチドまたは擬似ペプチドであって、血管新生中にアップレギュレートされるレセプタに結合し、この化合物は標的化部分とキレート化剤との間に0~1個の結合基を有する。

30

【0026】

[2] 好ましい実施形態において、標的化部分はペプチドまたはその擬似体であって、レセプタはEGFR、FGFR、PDGFR、Flk-1/KDR、Flt-1、Tek、Tie、ニューロビリン-1、エンドグリン、エンドシアリン、Ax1、_{v3}、_{v5}、₅₁、₄₁、₁₁、および₂₂の群から選択され、標的化部分とキレート化剤との間に結合基が存在する。

【0027】

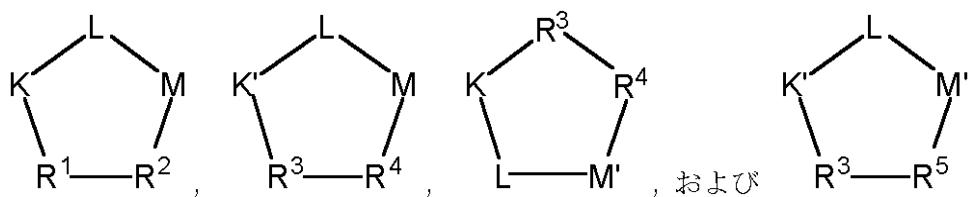
[3] より好ましい実施形態において、レセプタはインテグリン_{v3}であり、化合物は以下の式：

(Q)_d - L_n - C_h、または(Q)_d - L_n - (C_h)_d であって、
式中、Qは以下の群：

【0028】

【化13】

40



から独立して選択されたペプチドであり、

Kは、群：アルギニン、シトルリン、N-メチルアルギニン、リジン、ホモリジン、2-アミノエチルシステイン、-N-2-イミダゾリニルオルニチン、-N-ベンジルカルバモイルオルニチン、および-2-ベンゾイミダゾリルアセチル-1,2-ジアミノプロピオン酸からそれぞれの場合に独立して選択されたL-アミノ酸であり、
10

K'は、群：アルギニン、シトルリン、N-メチルアルギニン、リジン、ホモリジン、2-アミノエチルシステイン、-N-2-イミダゾリニルオルニチン、-N-ベンジルカルバモイルオルニチン、および-2-ベンゾイミダゾリルアセチル-1,2-ジアミノプロピオン酸からそれぞれの場合に独立して選択されたD-アミノ酸であり、

Lは、群：グリシン、L-アラニン、およびD-アラニンからそれぞれの場合に独立して選択され、

Mは、L-アスパラギン酸であり、

M'は、D-アスパラギン酸であり、

R¹は、群：グリシン、L-バリン、D-バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、2-アミノ酪酸、2-アミノヘキサン酸、チロシン、フェニルアラニン、チエニルアラニン、フェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、ホモフェニルアラニン、1-ナフチルアラニン、リジン、セリン、オルニチン、1,2-ジアミノ酪酸、1,2-ジアミノプロピオン酸、システイン、ペニシラミン、およびメチオニンからそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、
20

R²は、群：グリシン、バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、2-アミノ酪酸、2-アミノヘキサン酸、チロシン、L-フェニルアラニン、D-フェニルアラニン、チエニルアラニン、フェニルグリシン、ビフェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、ホモフェニルアラニン、L-1-ナフチルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、リジン、セリン、オルニチン、1,2-ジアミノ酪酸、1,2-ジアミノプロピオン酸、システイン、ペニシラミン、メチオニン、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、
30

R³は、群：グリシン、D-バリン、D-アラニン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-ノルロイシン、D-2-アミノ酪酸、D-2-アミノヘキサン酸、D-チロシン、D-フェニルアラニン、D-チエニルアラニン、D-フェニルグリシン、D-シクロヘキシルアラニン、D-ホモフェニルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、D-リジン、D-セリン、D-オルニチン、D-1,2-ジアミノ酪酸、D-1,2-ジアミノプロピオン酸、D-システイン、D-ペニシラミン、およびD-メチオニンからそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、
40

R⁴は、群：グリシン、D-バリン、D-アラニン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-ノルロイシン、D-2-アミノ酪酸、D-2-アミノヘキサン酸、D-チロシン、D-フェニルアラニン、D-チエニルアラニン、D-フェニルグリシン、D-シクロヘキシルアラニン、D-ホモフェニルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、D-リジン、D-セリン、D-オルニチン、D-1,2-ジアミノ酪酸、D-1,2-ジアミノプロピオン酸、D-システイン、D-ペニシラミン、D-メチオニン、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、
50

R⁵は、群：グリシン、L-バリン、L-アラニン、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-ノルロイシン、L-2-アミノ酪酸、L-2-アミノヘキサン酸、L-チロシン、L-

- フェニルアラニン、L - チエニルアラニン、L - フェニルグリシン、L - シクロヘキシルアラニン、L - ホモフェニルアラニン、L - 1 - ナフチルアラニン、L - リジン、L - セリン、L - オルニチン、L - 1, 2 - ジアミノ酪酸、L - 1, 2 - ジアミノプロピオン酸、L - システイン、L - ペニシラミン、L - メチオニン、および2 - アミノチアゾール - 4 - 酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、0 ~ 1 個の L_n への結合で置換されたアミノ酸であり、

ただし各 Q の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 の 1 つが L_n への 1 個の結合で置換されており、さらに、ただし R^2 が 2 - アミノチアゾール - 4 - 酢酸であるとき、K は N - メチルアルギニンであり、さらに、ただし R^4 が 2 - アミノチアゾール - 4 - 酢酸であるとき、K および K' は N - メチルアルギニンであり、なおさらに、ただし R^5 が 2 - アミノチアゾール - 4 - 酢酸であるとき、K'' は N - メチルアルギニンであり、

d は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および 10 から選択され、

L_n は以下の式 :

$(CR^6R^7)_g - (W)_h - (CR^{6a}R^{7a})_g - (Z)_k - (W)_h - (CR^8R^9)_g - (W)_h - (CR^{8a}R^{9a})_g$ を有する結合基であって、

ただし、 $g + h + g + k + h + g + h + g$ は 0 以外であり、

W は、群 : O、S、NH、NHC(=O)、C(=O)NH、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、NHC(=S)NH、NHC(=O)NH、SO₂、(OCH₂CH₂)_s、(CH₂CH₂O)_s、(OCH₂CH₂CH₂)_s、(CH₂CH₂CH₂O)_t、および (aa)_t からそれぞれの場合に独立して選択され、

aa はそれぞれの場合に独立してアミノ酸であり、

Z は、群 : 0 ~ 3 個の R^{10} で置換されたアリール、0 ~ 3 個の R^{10} で置換された $C_{3~10}$ シクロアルキル、および N、S、O から独立して選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 3 個の R^{10} で置換された 5 ~ 10 員複素環系から選択され、

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、および R^{9a} は、群 : H、=O、COOH、SO₃H、PO₃H、0 ~ 3 個の R^{10} で置換された $C_{1~5}$ アルキル、0 ~ 3 個の R^{10} で置換されたアリール、0 ~ 3 個の R^{10} で置換されたベンジル、および 0 ~ 3 個の R^{10} 、NHC(=O)R¹¹、C(=O)NHR¹¹、NHC(=O)NHR¹¹、NHR¹¹、R¹¹、および C_h への結合で置換された $C_{1~5}$ アルコキシからそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{10} は、群 : C_h への結合、COOR¹¹、OH、NHR¹¹、SO₃H、PO₃H、0 ~ 3 個の R^{11} で置換されたアリール、0 ~ 1 個の R^{12} で置換された $C_{1~5}$ アルキル、0 ~ 1 個の R^{12} で置換された $C_{1~5}$ アルコキシ、および N、S、O から独立して選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 3 個の R^{11} で置換された 5 ~ 10 員複素環系からそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{11} は、群 : H、0 ~ 1 個の R^{12} で置換されたアリール、N、S、O から独立して選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 1 個の R^{12} で置換された 5 ~ 10 員複素環系、0 ~ 1 個の R^{12} で置換された $C_{3~10}$ シクロアルキル、0 ~ 1 個の R^{12} で置換されたポリアルキレングリコール、0 ~ 1 個の R^{12} で置換された炭水化物、0 ~ 1 個の R^{12} で置換されたシクロデキストリン、0 ~ 1 個の R^{12} で置換されたアミノ酸、0 ~ 1 個の R^{12} で置換されたポリカルボキシアルキル、0 ~ 1 個の R^{12} で置換されたポリアザアルキル、ペプチドが 2 ~ 10 個のアミノ酸からなる 0 ~ 1 個の R^{12} で置換されたペプチド、および C_h への結合からそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{12} は、 C_h への結合であり、

k は、0、1、および 2 から選択され、

h は、0、1、および 2 から選択され、

h' は、0、1、2、3、4、および 5 から選択され、

h'' は、0、1、2、3、4、および 5 から選択され、

g は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および 10 から選択され、

g' は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および 10 から選択され、

g'' は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および 10 から選択され、

10

20

30

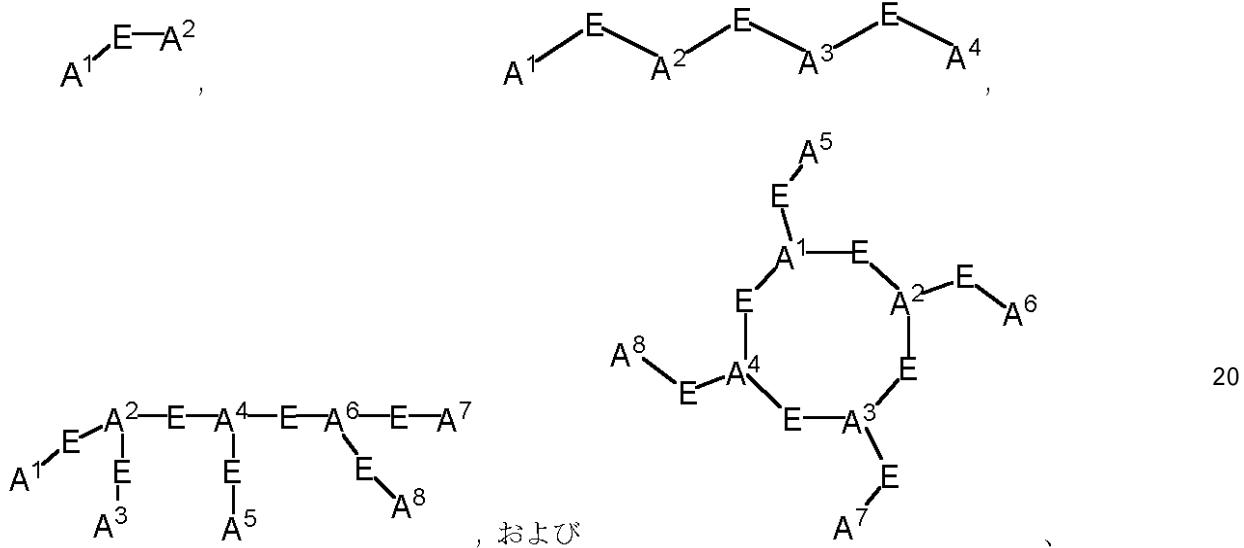
40

50

g は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10から選択され、
 s は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10から選択され、
 s は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10から選択され、
 s は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10から選択され、
 t は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10から選択され、
 t は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10から選択され、
 C_hは、以下の群から選択された式を有する金属結合単位であり；

【0029】

【化14】



【0030】

A¹、A²、A³、A⁴、A⁵、A⁶、A⁷、およびA⁸は、群：N、NR¹³、NR¹³R¹⁴、S、SH、S(Pg)、O、OH、PR¹³、PR¹³R¹⁴、P(O)R¹⁵R¹⁶、およびL_nへの結合からそれぞれの場合に独立して選択され、

E は、結合、CH、または群：0～3個のR¹⁷で置換されたC₁～C₁₀アルキル、0～3個のR¹⁷で置換されたアリール、0～3個のR¹⁷で置換されたC₃～C₁₀シクロアルキル、複素環基がN、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含む5～10員複素環系である0～3個のR¹⁷で置換された複素環-C₁～C₁₀アルキル、0～3個のR¹⁷で置換されたC₆～C₁₀アリール-C₁～C₁₀アルキル、0～3個のR¹⁷で置換されたC₁～C₁₀アルキル-C₆～C₁₀アリール、およびN、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含み、0～3個のR¹⁷で置換された5～10員複素環系からそれぞれの場合に独立して選択されたスペーサ基であり、

R¹³およびR¹⁴は、群：L_nへの結合、水素、0～3個のR¹⁷で置換されたC₁～C₁₀アルキル、0～3個のR¹⁷で置換されたアリール、0～3個のR¹⁷で置換されたC₁～C₁₀シクロアルキル、複素環基がN、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含む5～10員複素環系である0～3個のR¹⁷で置換された複素環-C₁～C₁₀アルキル、0～3個のR¹⁷で置換されたC₆～C₁₀アリール-C₁～C₁₀アルキル、0～3個のR¹⁷で置換されたC₁～C₁₀アルキル-C₆～C₁₀アリール、N、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含み、0～3個のR¹⁷で置換された5～10員複素環系、および電子からそれ独立して選択され、ただしR¹³またはR¹⁴の1つが電子であるとき、他方もまた電子であり、

あるいは、R¹³およびR¹⁴は結合して=C(R²⁰)(R²¹)を形成し、

R¹⁵およびR¹⁶は、群：L_nへの結合、-OH、0～3個のR¹⁷で置換されたC₁～C₁₀アルキル、0～3個のR¹⁷で置換されたC₁～C₁₀アルキル、0～3個のR¹⁷で置換されたアリール、0～3個のR¹⁷で置換されたC₃～C₁₀シクロアルキル、複素環基がN、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含む5～10員複素環系である0～3個

40

50

の R^{17} で置換された複素環 - C_{1-10} アルキル、0 ~ 3 個の R^{17} で置換された C_{6-10} アリール - C_{1-10} アルキル、0 ~ 3 個の R^{17} で置換された C_{1-10} アルキル - C_{6-10} アリール、および N、S、O から独立して選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 3 個の R^{17} で置換された 5 ~ 10 員複素環系からそれぞれ独立して選択され、

R¹⁷は、群：L_nへの結合、=O、F、Cl、Br、I、-CF₃、-CN、-CO₂R¹⁸、-C(=O)R¹⁸、-C(=O)N(R¹⁸)₂、-CHO、-CH₂OR¹⁸、-OC(=O)R¹⁸、-OC(=O)OR^{18a}、-OR¹⁸、-OC(=O)N(R¹⁸)₂、-NR¹⁹C(=O)R¹⁸、-NR¹⁹C(=O)OR^{18a}、-NR¹⁹C(=O)N(R¹⁸)₂、-NR¹⁹SO₂N(R¹⁸)₂、-NR¹⁹SO₂R^{18a}、-SO₃H、-SO₂R^{18a}、-SR¹⁸、-S(=O)R^{18a}、-SO₂N(R¹⁸)₂、-N(R¹⁸)₂、-NHC(=S)NHR¹⁸、=NO₂、-C(=O)NHOR¹⁸、-C(=O)NHNHR¹⁸R^{18a}、-OCH₂CO₂H、2-(1-モルホリノ)エトキシ、C₁~C₅アルキル、C₂~C₄アルケニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₆シクロアルキルメチル、C₂~C₆アルコキシアルキル、0~2個のR¹⁸で置換されたアリール、およびN、S、Oから独立して選択された1~4個のヘテロ原子を含む5~10員複素環系からそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{18} 、 R^{18a} 、および R^{19} は、群： L_n への結合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、ベンジル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン化物、ニトロ、シアノ、およびトリフルオロメチルからそれぞれの場合に独立して選択され、

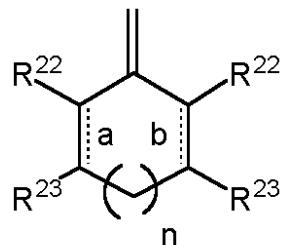
Pg はチオール保護基であり、

R^{20} および R^{21} は、群 : H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 -CN、 $-CO_2R^{25}$ 、 $-C(=O)R^{25}$ 、 $-C(=O)N(R^{25})_2$ 、 0 ~ 3 個の R^{23} で置換された $C_2 \sim C_{10}$ 1 - アルケン、 0 ~ 3 個の R^{23} で置換された $C_2 \sim C_{10}$ 1 - アルキン、 0 ~ 3 個の R^{23} で置換されたアリール、 N、 S、 O から独立して選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、 0 ~ 3 個の R^{23} で置換された不飽和 5 ~ 10 員複素環系、 および 0 ~ 3 個の R^{23} で置換された不飽和 $C_3 \sim C_{10}$ 炭素環から独立して選択され、

あるいは、R²⁰およびR²¹は、それらが結合する二価炭素基と共に合わせて、

【 0 0 3 1 】

【化 1 5 】



【 0 0 3 2 】

を形成し、

R^{22} および R^{23} は、群 : H、 R^{24} 、 0 ~ 3 個の R^{24} で置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 0 ~ 3 個の R^{24} で置換された $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 0 ~ 3 個の R^{24} で置換された $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 0 ~ 3 個の R^{24} で置換されたアリール、 N、 S、 O から独立して選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、 0 ~ 3 個の R^{24} で置換された 5 ~ 10 員複素環系、 および 0 ~ 3 個の R^{24} で置換された $C_2 \sim C_{10}$ 炭素環から独立して選択され、

あるいは、R²²、R²³は合わせて、縮合芳香族またはN、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含む5～10員複素環系を形成し、

a および b は任意の二重結合の位置を示し、n は 0 または 1 であり、

R^{24} は、群 : = O、F、Cl、Br、I、-CF₃、-CN、-CO₂R²⁵、-C(=O)R²⁵、-C(=O)N(R²⁵)₂、-N(R²⁵)₃、-CH₂OR²⁵、-OC(=O)R²⁵、-OC(=O)OR^{25a}、-OR²⁵、-OC(=O)N(R²⁵)₂、-NR²⁶C(=O)R²⁵、-NR²⁶C(=O)OR^{25a}、-NR²⁶C(=O)N(R²⁵)₂、-NR²⁶SO 50

R^{25}_2 、 $-NR^{26}SO_2R^{25a}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R^{25a}$ 、 $-SR^{25}$ 、 $-S(=O)R^{25a}$ 、 $-SO_2N(R^{25})_2$ 、 $-N(R^{25})_2$ 、 $=NOR^{25}$ 、 $-C(=O)NHOR^{25}$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、および2-(1-モルホリノ)エトキシからそれぞれの場合に独立して選択され、かつ

R^{25} 、 R^{25a} 、および R^{26} は、群：水素、および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれの場合にそれぞれ独立して選択される化合物、

または薬剤学的に許容可能なそれらの塩である。

【0033】

[4]さらに好ましい実施形態において、本発明は、

L がグリシンであり、

10

R^1 が、群： L -バリン、 D -バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、2-アミノ酪酸、チロシン、フェニルアラニン、フェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、ホモフェニルアラニン、リジン、オルニチン、1,2-ジアミノ酪酸、および1,2-ジアミノプロピオン酸からそれぞれの場合に独立して選択され、任意選択で L_n への結合で置換されたアミノ酸であり、

R^2 が、群：バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、2-アミノ酪酸、チロシン、 L -フェニルアラニン、 D -フェニルアラニン、チエニルアラニン、フェニルグリシン、ビフェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、ホモフェニルアラニン、 L -1-ナフチルアラニン、 D -1-ナフチルアラニン、リジン、オルニチン、1,2-ジアミノ酪酸、1,2-ジアミノプロピオン酸、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、任意選択で L_n への結合で置換されたアミノ酸であり、

20

R^3 が、群： D -バリン、 D -アラニン、 D -ロイシン、 D -イソロイシン、 D -ノルロイシン、 D -2-アミノ酪酸、 D -チロシン、 D -フェニルアラニン、 D -フェニルグリシン、 D -シクロヘキシルアラニン、 D -ホモフェニルアラニン、 D -リジン、 D -セリン、 D -オルニチン、 D -1,2-ジアミノ酪酸、および D -1,2-ジアミノプロピオン酸からそれぞれの場合に独立して選択され、任意選択で L_n への結合で置換されたアミノ酸であり、

R^4 が、群： D -バリン、 D -アラニン、 D -ロイシン、 D -イソロイシン、 D -ノルロイシン、 D -2-アミノ酪酸、 D -チロシン、 D -フェニルアラニン、 D -チエニルアラニン、 D -フェニルグリシン、 D -シクロヘキシルアラニン、 D -ホモフェニルアラニン、 D -1-ナフチルアラニン、 D -リジン、 D -オルニチン、 D -1,2-ジアミノ酪酸、 D -1,2-ジアミノプロピオン酸、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、任意選択で L_n への結合で置換されたアミノ酸であり、

30

R^5 が、群： L -バリン、 L -アラニン、 L -ロイシン、 L -イソロイシン、 L -ノルロイシン、 L -2-アミノ酪酸、 L -チロシン、 L -フェニルアラニン、 L -チエニルアラニン、 L -フェニルグリシン、 L -シクロヘキシルアラニン、 L -ホモフェニルアラニン、 L -1-ナフチルアラニン、 L -リジン、 L -オルニチン、 L -1,2-ジアミノ酪酸、 L -1,2-ジアミノプロピオン酸、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、任意選択で L_n への結合で置換されたアミノ酸であり、

40

d が、1、2、および3から選択され、

W が、群： O 、 NH 、 $NHC(=O)$ 、 $C(=O)NH$ 、 $C(=O)O$ 、 O 、 $C(=O)$ 、 $NHC(=S)NH$ 、 $NHC(=O)NH$ 、 SO_2 、 $(OCH_2CH_2)_s$ 、 $(CH_2CH_2O)_s$ 、 $(OCH_2CH_2CH_2)_s$ 、および $(CH_2CH_2CH_2O)_t$ からそれぞれの場合に独立して選択され、

Z が、群：0~1個の R^{10} で置換されたアリール、0~1個の R^{10} で置換された $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、およびN、S、Oから独立して選択された1~4個のヘテロ原子を含み、0~1個の R^{10} で置換された5~10員複素環系から選択され、

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、および R^{9a} が、群： H 、 $=O$ 、 $COOH$ 、 SO_3H 、0~1個の R^{10} で置換された $C_1 \sim C_5$ アルキル、0~1個の R^{10} で置換されたアリ

50

ール、0～1個のR¹⁰で置換されたベンジル、および0～1個のR¹⁰、NHC(=O)R¹¹、C(=O)NHR¹¹、NHC(=O)NHR¹¹、NHR¹¹、R¹¹、およびC_hへの結合で置換されたC₁～C₅アルコキシからそれぞれの場合に独立して選択され、

R¹⁰が、群：COOR¹¹、OH、NHR¹¹、SO₃H、0～1個のR¹¹で置換されたアリール、N、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含み、0～1個のR¹¹で置換された5～10員複素環系、0～1個のR¹²で置換されたC₁～C₅アルキル、0～1個のR¹²で置換されたC₁～C₅アルコキシ、およびC_hへの結合からそれぞれの場合に独立して選択され、

R¹¹が、群：H、0～1個のR¹²で置換されたアリール、N、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含み、0～1個のR¹²で置換された5～10員複素環系、0～1個のR¹²で置換されたポリアルキレングリコール、0～1個のR¹²で置換された炭水化物、0～1個のR¹²で置換されたシクロデキストリン、0～1個のR¹²で置換されたアミノ酸、およびC_hへの結合からそれぞれの場合に独立して選択され、

kが、0または1であり、

hが、0または1であり、

hが、0または1であり、

sが、0、1、2、3、4、および5から選択され、

sが、0、1、2、3、4、および5から選択され、

sが、0、1、2、3、4、および5から選択され、

tが、0、1、2、3、4、および5から選択され、

A¹、A²、A³、A⁴、A⁵、A⁶、A⁷、およびA⁸が、群：NR¹³、NR¹³R¹⁴、S、SH、S(Pg)、OH、およびL_nへの結合からそれぞれの場合に独立して選択され、

Eが、結合、CH、または群：0～3個のR¹⁷で置換されたC₁～C₁₀アルキル、0～3個のR¹⁷で置換されたアリール、0～3個のR¹⁷で置換されたC₃～C₁₀シクロアルキル、およびN、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含み、0～3個のR¹⁷で置換された5～10員複素環系からそれぞれの場合に独立して選択されたスペーサ基であり、

R¹³およびR¹⁴が、群：L_nへの結合、水素、0～3個のR¹⁷で置換されたC₁～C₁₀アルキル、0～3個のR¹⁷で置換されたアリール、N、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含み、0～3個のR¹⁷で置換された5～10員複素環系、および電子からそれぞれ独立して選択され、ただしR¹³またはR¹⁴の1つが電子であるとき、他方もまた電子であり、

あるいは、R¹³およびR¹⁴は結合して=C(R²⁰)(R²¹)を形成し、

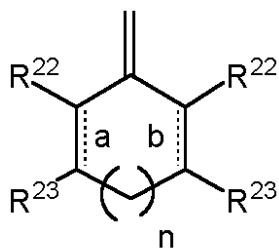
R¹⁷が、群：L_nへの結合、=O、F、Cl、Br、I、-CF₃、-CN、-CO₂R¹⁸、-C(=O)R¹⁸、-C(=O)N(R¹⁸)₂、-CH₂OR¹⁸、-OC(=O)R¹⁸、-OC(=O)OR^{18a}、-OR¹⁸、-OC(=O)N(R¹⁸)₂、-NR¹⁹C(=O)R¹⁸、-NR¹⁹C(=O)OR^{18a}、-NR¹⁹C(=O)N(R¹⁸)₂、-NR¹⁹SO₂N(R¹⁸)₂、-NR¹⁹SO₂R^{18a}、-SO₃H、-SO₂R^{18a}、-S(=O)R^{18a}、-SO₂N(R¹⁸)₂、-N(R¹⁸)₂、-NHC(=S)NHR¹⁸、=NOR¹⁸、-C(=O)NHNR¹⁸R^{18a}、-OCH₂CO₂H、および2-(1-モルホリノ)エトキシからそれの場合に独立して選択され、

R¹⁸、R^{18a}、およびR¹⁹が、群：L_nへの結合、H、およびC₁～C₆アルキルからそれの場合に独立して選択され、

R²⁰およびR²¹が、群：H、C₁～C₅アルキル、-CO₂R²⁵、0～3個のR²³で置換されたC₂～C₅1-アルケン、0～3個のR²³で置換されたC₂～C₅1-アルキン、0～3個のR²³で置換されたアリール、およびN、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含み、0～3個のR²³で置換された不飽和5～10員複素環系から独立して選択され、

あるいは、R²⁰およびR²¹は、それらが結合する二価炭素基と共に合わせて、

【化16】



【0035】

10

を形成し、

R^{22} および R^{23} が、群：H、および R^{24} から独立して選択され、

あるいは、 R^{22} 、 R^{23} は合わせて、縮合芳香族またはN、S、Oから独立して選択された1～4個のヘテロ原子を含む5～10員複素環系を形成し、

R^{24} が、群： $-CO_2R^{25}$ 、 $-C(=O)N(R^{25})_2$ 、 $-CH_2OR^{25}$ 、 $-OC(=O)R^{25}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-N(R^{25})_2$ 、および $-OCH_2CO_2H$ からそれぞれの場合に独立して選択され、かつ

R^{25} が、群：H、および C_1 ～ C_3 アルキルからそれぞれの場合に独立してそれぞれ選択される化合物を提供する。

【0036】

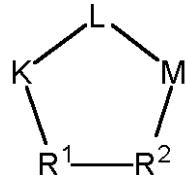
20

〔5〕さらに好ましい実施形態において、本発明は、

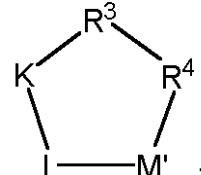
Qが以下の群：

【0037】

【化17】



および



30

【0038】

から選択されるペプチドであり、

R^1 が、L-バリン、D-バリン、任意選択でアミノ基が L_n への結合で置換されたD-リジン、または任意選択でアミノ基が L_n への結合で置換されたL-リジンであり、

R^2 が、L-フェニルアラニン、D-フェニルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、2-アミノチアゾール-4-酢酸、任意選択でアミノ基が L_n への結合で置換されたL-リジン、またはチロシンで、そのチロシンは任意選択でヒドロキシ基が L_n への結合で置換されており、

R^3 が、D-バリン、D-フェニルアラニン、または任意選択でアミノ基が L_n への結合で置換されたL-リジンであり、

40

R^4 が、D-フェニルアラニン、ヒドロキシ基が L_n への結合で置換されたD-チロシン、または任意選択でアミノ基が L_n への結合で置換されたL-リジンであり、

ただし、各Qの R^1 および R^2 の1つが L_n への結合で置換されており、さらに、ただし R^2 が2-アミノチアゾール-4-酢酸であるとき、KはN-メチルアルギニンであり

dが、1または2であり、

Wが、群： $NHC(=O)$ 、 $C(=O)NH$ 、 $C(=O)$ 、 $(CH_2CH_2O)_s$ 、および $(CH_2CH_2CH_2O)_t$ からそれぞれの場合に独立して選択され、

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、および R^{9a} が、群：H、 $NHC(=O)R^{11}$ 、および C_h への結合からそれぞれの場合に独立して選択され、

50

k が、0 であり、

h が、0、1、2、および3 から選択され、

g が、0、1、2、3、4、および5 から選択され、

g が、0、1、2、3、4、および5 から選択され、

g が、0、1、2、3、4、および5 から選択され、

g が、0、1、2、3、4、および5 から選択され、

s が、1 または 2 であり、

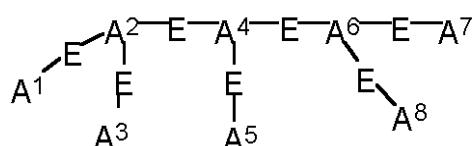
t が、1 または 2 であり、

C_h が、

【0039】

10

【化18】



【0040】

であり、

A¹ が、群：OH、およびL_nへの結合から選択され、

20

A²、A⁴、およびA⁶ が、それぞれN であり、

A³、A⁵、およびA⁸ が、それぞれOH であり、

A⁷ が、L_nへの結合、またはL_nへのNH-結合であり、

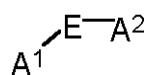
E が、0 ~ 1 個のR¹⁷で置換されたC₂アルキルであり、

R¹⁷ が、=O であり、

あるいは、C_h が、

【0041】

【化19】



30

【0042】

であり、

A¹ が、NH₂、またはN=C(R²⁰)(R²¹) であり、

E が、結合であり、

A² が、NHR¹³ であり、

R¹³ が、R¹⁷で置換された複素環であり、その複素環はピリジンおよびピリミジンから選択され、

R¹⁷ が、L_nへの結合、C(=O)NHR¹⁸、およびC(=O)R¹⁸ から選択され、

R¹⁸ が、L_nへの結合であり、

40

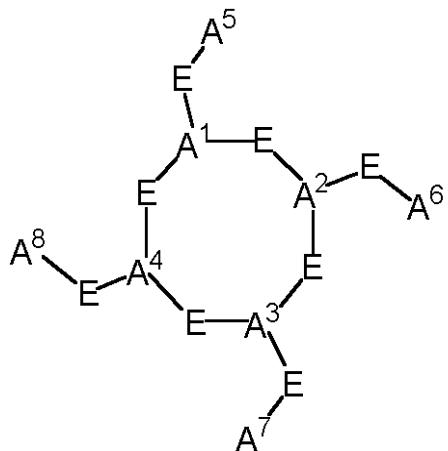
R²⁴ が、群：-CO₂R²⁵、-OR²⁵、-SO₃H、および-N(R²⁵)₂ から選択され、

R²⁵ が、群：水素、およびメチルからそれぞれの場合に独立して選択され、

あるいは、C_h が、

【0043】

【化20】



10

【0044】

であり、

A¹、A²、A³、およびA⁴が、それぞれNであり、A⁵、A⁶、およびA⁸が、それぞれOHであり、A⁷が、L_nへの結合であり、Eが、0～1個のR¹⁷で置換されたC₂アルキルであり、かつ、R¹⁷が、=Oである化合物を提供する。

【0045】

20

[6]さらに好ましい他の実施形態において、本発明は、群：

(a) シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Tyr(N-[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]-3-アミノプロピル)-Val}；

(b) シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Tyr((N-[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]-18-アミノ-14-アザ-4,7,10-オキシ-15-オキソ-オクタデコイル)-3-アミノプロピル)-Val}；

(c) [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]-Glu(シクロ{D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val-Arg-Gly-Asp})-シクロ{D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val-Arg-Gly-Asp}；

(d) シクロ(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys([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])；

(e) シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys([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])}；

(f) [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]-Glu(シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}；

(g) [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]-Phe-Glu(シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}；

(h) シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Nal-Lys([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])}；

(i) [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]-Glu(シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal})-シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal}；

(j) シクロ{Arg-Gly-Asp-Lys([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])}-D-Val}；

(k) [2-[[5-[カルボニル]-2-ピリジニル]ヒドラゾノ]メチル]-ベン

30

40

50

ゼンスルホン酸] - G l u (シクロ{L y s - D - V a l - A r g - G l y - A s p}) - シクロ{L y s - D - V a l - A r g - G l y - A s p};
 (l) {シクロ(A r g - D - V a l - D - T y r (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - D - A s p - G l y};
 (m) シクロ{D - L y s ([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]) - D - P h e - D - A s p - G l y - A r g};
 ;
 (n) [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] - G l u (シクロ{D - L y s - D - P h e - D - A s p - G l y - A r g}) - シクロ{D - L y s - D - P h e - D - A s p - G l y - A r g};
 (o) シクロ{D - P h e - D - L y s ([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]) - D - A s p - G l y - A r g};
 ;
 (p) シクロ{N - M e - A r g - G l y - A s p - A T A - D - L y s ([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)};
 (q) シクロ{C i t - G l y - A s p - D - P h e - L y s ([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)};
 (r) 2 - (1, 4, 7, 10 - テトラアザ - 4, 7, 10 - トリス(カルボキシメチル) - 1 - シクロドデシル) アセチル - G l u (シクロ{L y s - A r g - G l y - A s p - D - P h e});
 (s) シクロ{A r g - G l y - A s p - D - P h e - L y s (D T P A)};
 (t) シクロ{A r g - G l y - A s p - D - P h e - L y s}2 (D T P A);
 (u) シクロ{A r g - G l y - A s p - D - T y r (N - D T P A - 3 - アミノプロピル) - V a l};
 (v) シクロ{O r n (d - N - 2 - イミダゾリニル) - G l y - A s p - D - T y r (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - V a l};
 (w) シクロ{L y s - G l y - A s p - D - T y r (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - V a l};
 (x) シクロ{C y s (2 - アミノエチル) - G l y - A s p - D - T y r (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - V a l};
 (y) シクロ{ホモL y s - G l y - A s p - D - T y r (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - V a l};
 (z) シクロ{O r n (d - N - ベンジルカルバモイル) - G l y - A s p - D - T y r (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - V a l};
 (a a) シクロ{D a p (b - (2 - ベンゾイミダゾリルアセチル)) - G l y - A s p - D - T y r (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - V a l};
 (b b) シクロ{O r n (d - N - 2 - イミダゾリニル) - G l y - A s p - D - P h e - L y s (N - [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)};
 (c c) シクロ{O r n (d - N - ベンジルカルバモイル) - G l y - A s p - D - P h e - L y s (N - [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)}; 50

(d d) シクロ { L y s - D - V a l - D - T y r (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - D - A s p - G l y } ;

(e e) シクロ { O r n (d - N - ベンジルカルバモイル) - D - V a l - D - T y r (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - D - A s p - G l y } ; および

(f f) シクロ { O r n (d - N - 2 - イミダゾリニル) - D - V a l - D - T y r (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - D - A s p - G l y } ;

から選択される化合物、または薬剤学的に許容可能なそれらの塩を提供する。

10

【 0 0 4 6 】

[7] さらに好ましい実施形態において、本発明は、本発明の化合物を含むキットを提供する。

【 0 0 4 7 】

[8] さらに好ましい実施形態において、キットは 1 つまたは複数の補助リガンドおよび還元剤をさらに含む。

【 0 0 4 8 】

[9] さらに好ましい実施形態において、補助リガンドはトリシンおよび T P P T S である。

【 0 0 4 9 】

[1 0] さらに好ましい他の実施形態において、還元剤はスズ (I I) である。

20

【 0 0 5 0 】

[1 1] 第二の実施形態において、本発明は、金属、その金属をキレート化することのできるキレート化剤、および標的化部分を含む新規な診断または治療用金属薬剤組成物を提供し、ここで、標的化部分はキレート化剤に結合しており、ペプチドまたは擬似ペプチドであって、血管新生中にアップレギュレートされるレセプタに結合し、その化合物は標的化部分とキレート化剤との間に 0 ~ 1 個の結合基を有する。

【 0 0 5 1 】

[1 2] 他の好ましい実施形態において、金属薬剤は診断用放射性薬剤であり、金属は群 : ^{99m}Tc 、 ^{95}Tc 、 ^{111}In 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 および ^{68}Ga から選択されたラジオアイソトープであり、標的化部分はペプチドまたはその擬似体であり、レセプタは群 : E G F R 、 F G F R 、 P D G F R 、 F l k - 1 / K D R 、 F l t - 1 、 T e k 、 T i e 、 ニューロピリン - 1 、 エンドグリン、 エンドシアリン、 A x 1 、 $V_{3,1}$ 、 $V_{5,1}$ 、 $V_{3,2}$ 、 $V_{5,2}$ から選択され、標的化部分とキレート化剤との間に結合基が存在する。

30

【 0 0 5 2 】

[1 3] より好ましい他の実施形態において、標的化部分は環状ペントペプチドであり、レセプタは $V_{3,1}$ である。

【 0 0 5 3 】

[1 4] さらに好ましい他の実施形態において、ラジオアイソトープは ^{99m}Tc または ^{95}Tc であり、放射性薬剤は第一の補助リガンド、および放射性薬剤を安定化することのできる第二の補助リガンドをさらに含む。

40

【 0 0 5 4 】

[1 5] よりさらに好ましい他の実施形態において、ラジオアイソトープは ^{99m}Tc である。

【 0 0 5 5 】

[1 6] さらに好ましい他の実施形態において、放射性薬剤は、群 : ^{99m}Tc (トリシン) (T P P T S) (シクロ (A r g - G l y - A s p - D - T y r (N - [[5 - [カルボニル] - 2 - ピリジニル] ジアゼニド] - 3 - アミノプロピル) - V a l)) ;

50

^{99m}Tc (トリシン) (TPPMS) (シクロ(Arg-D-Val-D-Tyr(N-[5-[カルボニル]-2-ピリジニル]ジアゼニド]-3-アミノプロピル)-D-Asp-Gly)) ;
^{99m}Tc (トリシン) (TPPDS) (シクロ(Arg-D-Val-D-Tyr(N-[5-[カルボニル]-2-ピリジニル]ジアゼニド]-3-アミノプロピル)-D-Asp-Gly)) ;
^{99m}Tc (トリシン) (TPPTS) (シクロ(Arg-D-Val-D-Tyr(N-[5-[カルボニル]-2-ピリジニル]ジアゼニド]-3-アミノプロピル)-D-Asp-Gly)) ;
^{99m}Tc (トリシン) (TPPTs) (シクロ(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N-[5-[カルボニル]-2-ピリジニル]ジアゼニド))) ;
^{99m}Tc (トリシン) (TPPTS) (シクロ(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys(N-[5-[カルボニル]-2-ピリジニル]ジアゼニド))) ;
^{99m}Tc (トリシン) (TPPTS) ([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]-Phe-Glu(シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}) ;
^{99m}Tc (トリシン) (TPPTS) (シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Nal-Lys([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)}) ;
^{99m}Tc (トリシン) (TPPTS) ([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]-Glu(シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal})-シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal}) ;
^{99m}Tc (トリシン) (TPPTS) (シクロ(Arg-Gly-Asp-D-Tyr((N-[5-[カルボニル]-2-ピリジニル]ジアゼニド]-18-アミノ-14-アゼ-4,7,10-オキシ-15-オキソ-オクタデコイル)-3-アミノプロピル)-Val)) ;
^{99m}Tc (トリシン) (TPPTS) (N-[5-[カルボニル]-2-ピリジニル]ジアゼニド]-Glu(O-シクロ(Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe))-O-シクロ(Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe)) ;
^{99m}Tc (トリシン) (TPPTS) (N-[5-[カルボニル]-2-ピリジニル]ジアゼニド]-Glu(O-シクロ(D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val-Arg-Gly-Asp)-O-シクロ(D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val-Arg-Gly-Asp)) ;
^{99m}Tc (トリシン) (TPPTS) (シクロ(Arg-Gly-Asp-Lys(N-[5-[カルボニル]-2-ピリジニル]ジアゼニド))-D-Val)) ;
^{99m}Tc (トリシン) (TPPTS) (シクロ{D-Lys([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})-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg}) ;
^{99m}Tc (トリシン) (TPPTS) ([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]-Glu(シクロ{D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg})-シクロ{D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg}) ;
^{99m}Tc (トリシン) (TPPTS) (シクロ{D-Phe-D-Lys([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})-D-Asp-Gly-Arg}) ;
^{99m}Tc (トリシン) (TPPTS) (シクロ(N-Me-Arg-Gly-Asp-ATA-D-Lys(N-[5-[カルボニル]-2-ピリジニル]ジアゼニド))) ;

10

20

30

40

50

^{99m}Tc (トリシン) (TPPTS) (シクロ{Cit-Gly-Asp-D-Phe-Lys([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]})；および

^{99m}Tc (トリシン) (1,2,4-トリアゾール) (シクロ(Arg-Gly-Asp-D-Tyr(N-[5-[カルボニル]-2-ピリジニル]ジアゼニド]-3-アミノプロピル)-Val)；

から選択される。

【0056】

[17]さらに好ましい他の実施形態において、ラジオアイソトープは¹¹¹Inである。

【0057】

[18]さらに好ましい他の実施形態において、放射性薬剤は、群：

(DOTA-¹¹¹In)-Glu (シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})；シクロ(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(DTPA-¹¹¹In))；およ

びシクロ(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)₂(DTPA-¹¹¹In)；

から選択される。

【0058】

[19]他の好ましい実施形態において、金属薬剤は治療用放射性薬剤であり、金属は群：¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、¹⁵³Sm、¹⁶⁶Ho、¹⁷⁷Lu、¹⁴⁹Pm、⁹⁰Y、²¹²Bi、¹⁰³Pd、¹⁰⁹Pd、¹⁵⁹Gd、¹⁴⁰La、¹⁹⁸Au、¹⁹⁹Au、¹⁶⁹Yb、¹⁷⁵Yb、¹⁶⁵Dy、¹⁶⁶Dy、⁶⁷Cu、¹⁰⁵Rh、¹¹¹Ag、および¹⁹²Irから選択されたラジオアイソトープであり、標的化部分はペプチドまたはその擬似体であり、レセプタは群：EGFR、FGFR、PDGFR、Flk-1/KDR、Flt-1、Tek、Tie、ニューロビリン-1、エンドグリン、エンドシアリン、Ax1、_V³、_V⁵、₅¹、₄¹、₁¹、および₂²から選択され、標的化部分とキレート化剤との間に結合基が存在する。

【0059】

[20]より好ましい他の実施形態において、標的化部分は環状ペンタペプチドであり、レセプタは_V³である。

【0060】

[21]さらに好ましい他の実施形態において、ラジオアイソトープは¹⁵³Smである。

【0061】

[22]さらに好ましい他の実施形態において、放射性薬剤は、群：

シクロ(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(DTPA-¹⁵³Sm))；

シクロ(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)₂(DTPA-¹⁵³Sm)；および

シクロ(Arg-Gly-Asp-D-Tyr(N-DTPA(¹⁵³Sm))-3-アミノプロピル)-Val)；

から選択される。

【0062】

[23]さらに好ましい他の実施形態において、ラジオアイソトープは¹⁷⁷Luである。

【0063】

[24]さらに好ましい他の実施形態において、放射性薬剤は、群：

シクロ(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(DTPA-¹⁷⁷Lu))；

(DOTA-¹⁷⁷Lu)-Glu (シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})；シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}；

シクロ(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)₂(DTPA-¹⁷⁷Lu)；および

シクロ(Arg-Gly-Asp-D-Tyr(N-DTPA(¹⁷⁷Lu))-3-アミノプロピル)-Val)；

10

20

30

40

50

から選択される。

【0064】

[25]さらに好ましい他の実施形態において、ラジオアイソトープは⁹⁰Yである。

【0065】

[26]さらに好ましい他の実施形態において、放射性薬剤は、

(D O T A - ⁹⁰Y) - G l u (シクロ{L y s - A r g - G l y - A s p - D - P h e}) - シクロ{L y s - A r g - G l y - A s p - D - P h e}である。

【0066】

[27]他の好ましい実施形態において、金属薬剤はM R I 造影剤であり、金属は群：G d (I I I)、D y (I I I)、F e (I I I)、およびM n (I I)から選択された常磁性金属イオンであり、標的化部分はペプチドまたはその擬似体であり、レセプタは群：E G F R、F G F R、P D G F R、F l k - 1 / K D R、F l t - 1、T e k、T i e、ニューロビリン - 1、エンドグリン、エンドシアリン、A x 1、_v³、_v⁵、₅¹、₄¹、₁¹、および₂²から選択され、標的化部分とキレート化剤との間に結合基が存在する。

10

【0067】

[28]より好ましい他の実施形態において、標的化部分は環状ペンタペプチドであり、レセプタは_v³である。

【0068】

[29]さらに好ましい他の実施形態において、金属イオンはG d (I I I)である。

20

【0069】

[30]さらに好ましい他の実施形態において、造影剤は、

シクロ(A r g - G l y - A s p - D - T y r (N - D T P A (G d (I I I)) - 3 - アミノプロピル) - V a l)である。

【0070】

[31]他の好ましい実施形態において、金属薬剤はX線造影剤であり、金属は群：R e、S m、H o、L u、P m、Y、B i、P d、G d、L a、A u、A u、Y b、D y、C u、R h、A g、およびI rから選択され、標的化部分は環状ペンタペプチドであり、レセプタは_v³であり、標的化部分とキレート化剤との間に結合基が存在する。

30

【0071】

[32]さらに好ましい他の実施形態において、本発明は、新しい血管新生血管系に局在化することのできる本発明の治療用放射性薬剤を、注射または注入によって患者に投与することを含む、患者の慢性関節リウマチを治療する新規な方法を提供する。

【0072】

[33]さらに好ましい他の実施形態において、本発明は、本発明の治療用放射性薬剤を、注射または注入によってそれを必要とする患者に投与することを含む、患者の癌を治療する新規な方法を提供する。

【0073】

[34]さらに好ましい他の実施形態において、本発明は、(1)本発明の診断用放射性薬剤、M R I 造影剤、またはX線造影剤を、注射または注入によって患者に投与することと、(2)所望の新しい血管形成が位置する患者の領域を画像化することとを含む、患者の新しい血管形成を画像化する新規な方法を提供する。

40

【0074】

[35]さらに好ましい他の実施形態において、本発明は、(1)本発明の診断用放射性薬剤を、注射または注入によって患者に投与することと、(2)平面またはS P E C T ガンマシンチグラフィ、あるいは陽電子射出断層撮影法を用いて患者を画像化することとを含む、患者の癌を画像化する新規な方法を提供する。

【0075】

[36]さらに好ましい他の実施形態において、本発明は、(1)本発明のM R I 造影剤を投与すること、および(2)磁気共鳴映像法を用いて患者を画像化することを含む、患

50

者の癌を画像化する新規な方法を提供する。

【0076】

[37] さらに好ましい他の実施形態において、本発明は、(1)本発明のX線造影剤を投与すること、および(2)X線コンピュータ断層撮影法を用いて患者を画像化することを含む、患者の癌を画像化する新規な方法を提供する。

【0077】

[38] 第三の実施形態において、本発明は、標的化部分と界面活性剤とを含み、超音波造影組成物に用いることのできる新規な化合物を提供し、ここで、標的化部分は界面活性剤に結合しており、ペプチドまたは擬似ペプチドであって、血管新生中にアップレギュレートされるレセプタに結合し、その化合物は標的化部分と界面活性剤との間に0~1個の結合基を有する。

【0078】

[39] 好ましい実施形態において、標的化部分はペプチドまたはその擬似体であり、レセプタは群：EGFR、FGFR、PDGFR、Flk-1/KDR、Flt-1、Tek、Tie、ニューロピリン-1、エンドグリン、エンドシアリン、Ax1、_v3、_v5、_v5、_v1、_v4、_v1、_v1、および_v2から選択され、標的化部分と界面活性剤との間に結合基が存在する。

【0079】

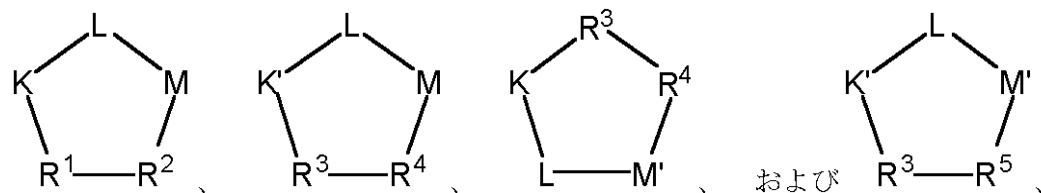
[40] より好ましい実施形態において、レセプタはインテグリン_v3であり、化合物は以下の式：

(Q)_d-L_n-S_fであって、

式中、Qは以下の群から独立して選択された環状ペプチドであり：

【0080】

【化21】



【0081】

Kは、群：アルギニン、シトルリン、N-メチルアルギニン、リジン、ホモリジン、2-アミノエチルシステイン、-N-2-イミダゾリニルオルニチン、-N-ベンジルカルバモイルオルニチン、および-2-ベンゾイミダゾリルアセチル-1,2-ジアミノプロピオン酸からそれぞれの場合に独立して選択されたL-アミノ酸であり、

K'は、群：アルギニン、シトルリン、N-メチルアルギニン、リジン、ホモリジン、2-アミノエチルシステイン、-N-2-イミダゾリニルオルニチン、-N-ベンジルカルバモイルオルニチン、および-2-ベンゾイミダゾリルアセチル-1,2-ジアミノプロピオン酸からそれぞれの場合に独立して選択されたD-アミノ酸であり、

Lは、群：グリシン、L-アラニン、およびD-アラニンからそれぞれの場合に独立して選択され、

Mは、L-アスパラギン酸であり、

M'は、D-アスパラギン酸であり、

R¹は、群：グリシン、L-バリン、D-バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、2-アミノ酪酸、2-アミノヘキサン酸、チロシン、フェニルアラニン、チエニルアラニン、フェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、ホモフェニルアラニン、1-ナフチルアラニン、リジン、セリン、オルニチン、1,2-ジアミノ酪酸、1,2-ジアミノプロピオン酸、システイン、ペニシラミン、およびメチオニンからそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R²は、群：グリシン、バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、2

10

20

30

40

50

- アミノ酪酸、2-アミノヘキサン酸、チロシン、L-フェニルアラニン、D-フェニルアラニン、チエニルアラニン、フェニルグリシン、ビフェニルグリシン、シクロヘキシリラニン、ホモフェニルアラニン、L-1-ナフチルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、リジン、セリン、オルニチン、1,2-ジアミノ酪酸、1,2-ジアミノプロピオン酸、システイン、ペニシラミン、メチオニン、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R³は、群：グリシン、D-バリン、D-アラニン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-ノルロイシン、D-2-アミノ酪酸、D-2-アミノヘキサン酸、D-チロシン、D-フェニルアラニン、D-チエニルアラニン、D-フェニルグリシン、D-シクロヘキシリラニン、D-ホモフェニルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、D-リジン、D-セリン、D-オルニチン、D-1,2-ジアミノ酪酸、D-1,2-ジアミノプロピオン酸、D-システイン、D-ペニシラミン、およびD-メチオニンからそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R⁴は、群：グリシン、D-バリン、D-アラニン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-ノルロイシン、D-2-アミノ酪酸、D-2-アミノヘキサン酸、D-チロシン、D-フェニルアラニン、D-チエニルアラニン、D-フェニルグリシン、D-シクロヘキシリラニン、D-ホモフェニルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、D-リジン、D-セリン、D-オルニチン、D-1,2-ジアミノ酪酸、D-1,2-ジアミノプロピオン酸、D-システイン、D-ペニシラミン、D-メチオニン、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R⁵は、群：グリシン、L-バリン、L-アラニン、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-ノルロイシン、L-2-アミノ酪酸、L-2-アミノヘキサン酸、L-チロシン、L-フェニルアラニン、L-チエニルアラニン、L-フェニルグリシン、L-シクロヘキシリラニン、L-ホモフェニルアラニン、L-1-ナフチルアラニン、L-リジン、L-セリン、L-オルニチン、L-1,2-ジアミノ酪酸、L-1,2-ジアミノプロピオン酸、L-システイン、L-ペニシラミン、L-メチオニン、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

ただし各QのR¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵の1つがL_nへの結合で置換されており、さらに、ただしR²が2-アミノチアゾール-4-酢酸であるとき、KはN-メチルアルギニンであり、さらに、ただしR⁴が2-アミノチアゾール-4-酢酸であるとき、KおよびK'はN-メチルアルギニンであり、さらに、ただしR⁵が2-アミノチアゾール-4-酢酸であるとき、K'はN-メチルアルギニンであり、

dは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10から選択され、

S_fは、脂質、または次式

【0082】

【化22】

$$A^9 - E^1 - A^{10}$$

【0083】

の化合物である界面活性剤であり、

A⁹は、群：OHおよびOR²⁷から選択され、

A¹⁰は、OR²⁷であり、

R²⁷は、C(=O)C_{1~20}アルキルであり、

E¹は、1~3個のR²⁸で置換されたC_{1~10}アルキレンであり、

R²⁸は、群：R³⁰、-PO₃H-R³⁰、=O、-CO₂R²⁹、-C(=O)R²⁹、-C(=O)N(R²⁹)₂、-CH₂OR²⁹、-OR²⁹、-N(R²⁹)₂、C_{1~5}アルキル、およびC_{2~4}アルケニルからそれぞれの場合に独立して選択され、

10

20

30

40

50

R^{29} は、群： R^{30} 、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、ベンジル、およびトリフルオロメチルからそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{30} は、 L_n への結合であり、

L_n は以下の式：

$$(C R^{6a} R^7)_g - (W)_h - (C R^{6a} R^{7a})_g - (Z)_k - (W)_h - (C R^8 R^9)_g \\ - (W)_h - (C R^{8a} R^{9a})_g$$

を有する結合基であって、

Wは、群：O、S、NH、NHC(=O)、C(=O)NH、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、NHC(=S)NH、NHC(=O)NH、SO₂、(OCH₂CH₂)_{20~200}、(CH₂CH₂O)_{20~200}、(OCH₂CH₂CH₂)_{20~200}、(CH₂CH₂C₂H₅O)_{20~200}、および(aa)_tからそれぞれの場合に独立して選択され、

aaはそれぞれの場合に独立してアミノ酸であり、

Zは、群：0~3個のR¹⁰で置換されたアリール、0~3個のR¹⁰で置換されたC_{3~10}シクロアルキル、およびN、S、Oから独立して選択された1~4個のヘテロ原子を含み、0~3個のR¹⁰で置換された5~10員複素環系から選択され、

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、および R^{9a} は、群：H、=O、COOH、SO₃H、PO₃H、0~3個のR¹⁰で置換されたC_{1~5}アルキル、0~3個のR¹⁰で置換されたアリール、0~3個のR¹⁰で置換されたベンジル、および0~3個のR¹⁰、NHC(=O)R¹¹、C(=O)NHR¹¹、NHC(=O)NHR¹¹、NHR¹¹、R¹¹、およびS_fへの結合で置換されたC_{1~5}アルコキシからそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{10} は、群：S_fへの結合、COOR¹¹、OH、NHR¹¹、SO₃H、PO₃H、0~3個のR¹¹で置換されたアリール、0~1個のR¹²で置換されたC_{1~5}アルキル、0~1個のR¹²で置換されたC_{1~5}アルコキシ、およびN、S、Oから独立して選択された1~4個のヘテロ原子を含み、0~3個のR¹¹で置換された5~10員複素環系からそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{11} は、群：H、0~1個のR¹²で置換されたアリール、N、S、Oから独立して選択された1~4個のヘテロ原子を含み、0~1個のR¹²で置換された5~10員複素環系、0~1個のR¹²で置換されたC_{3~10}シクロアルキル、0~1個のR¹²で置換されたアミノ酸、およびS_fへの結合からそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{12} は、S_fへの結合であり、

kは、0、1、および2から選択され、

hは、0、1、および2から選択され、

hは、0、1、2、3、4、および5から選択され、

hは、0、1、2、3、4、および5から選択され、

gは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10から選択され、

gは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10から選択され、

gは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10から選択され、

gは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10から選択され、

tは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10から選択される化合物、または薬剤学的に許容可能なそれらの塩である。

【0084】

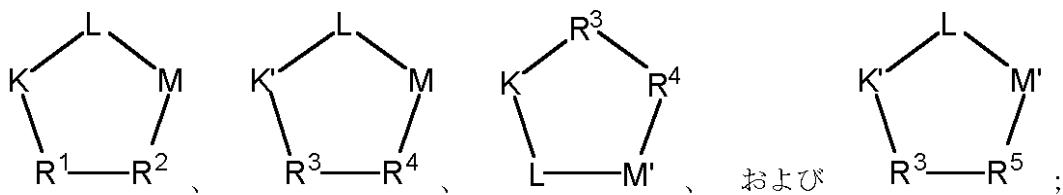
[41]さらに好ましい他の実施形態において、化合物は以下の式：

Q-L_n-S_fであって、

式中、Qは以下の群：

【0085】

【化23】



【0086】

から独立して選択された環状ペントペプチドであり、

Kは、群：アルギニン、シトルリン、N-メチルアルギニン、リジン、ホモリジン、2-アミノエチルシステイン、-N-2-イミダゾリニルオルニチン、-N-ベンジルカルバモイルオルニチン、および-2-ベンゾイミダゾリルアセチル-1,2-ジアミノプロピオン酸からそれぞれの場合に独立して選択されたL-アミノ酸であり、

K'は、群：アルギニン、シトルリン、N-メチルアルギニン、リジン、ホモリジン、2-アミノエチルシステイン、-N-2-イミダゾリニルオルニチン、-N-ベンジルカルバモイルオルニチン、および-2-ベンゾイミダゾリルアセチル-1,2-ジアミノプロピオン酸からそれぞれの場合に独立して選択されたD-アミノ酸であり、

Lは、群：グリシン、L-アラニン、およびD-アラニンからそれぞれの場合に独立して選択され、

Mは、L-アスパラギン酸であり、

M'は、D-アスパラギン酸であり、

R¹は、群：グリシン、L-バリン、D-バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、2-アミノ酪酸、2-アミノヘキサン酸、チロシン、フェニルアラニン、チエニルアラニン、フェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、ホモフェニルアラニン、1-ナフチルアラニン、リジン、セリン、オルニチン、1,2-ジアミノ酪酸、1,2-ジアミノプロピオン酸、システイン、ペニシラミン、およびメチオニンからそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R²は、群：グリシン、バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、2-アミノ酪酸、2-アミノヘキサン酸、チロシン、L-フェニルアラニン、D-フェニルアラニン、チエニルアラニン、フェニルグリシン、ビフェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、ホモフェニルアラニン、L-1-ナフチルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、リジン、セリン、オルニチン、1,2-ジアミノ酪酸、1,2-ジアミノプロピオン酸、システイン、ペニシラミン、メチオニン、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R³は、群：グリシン、D-バリン、D-アラニン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-ノルロイシン、D-2-アミノ酪酸、D-2-アミノヘキサン酸、D-チロシン、D-フェニルアラニン、D-チエニルアラニン、D-フェニルグリシン、D-シクロヘキシルアラニン、D-ホモフェニルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、D-リジン、D-セリン、D-オルニチン、D-1,2-ジアミノ酪酸、D-1,2-ジアミノプロピオン酸、D-システイン、D-ペニシラミン、およびD-メチオニンからそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

R⁴は、群：グリシン、D-バリン、D-アラニン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-ノルロイシン、D-2-アミノ酪酸、D-2-アミノヘキサン酸、D-チロシン、D-フェニルアラニン、D-チエニルアラニン、D-フェニルグリシン、D-シクロヘキシルアラニン、D-ホモフェニルアラニン、D-1-ナフチルアラニン、D-リジン、D-セリン、D-オルニチン、D-1,2-ジアミノ酪酸、D-1,2-ジアミノプロピオン酸、D-システイン、D-ペニシラミン、D-メチオニン、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個のL_nへの結合で置換されたアミノ酸であり、

10

20

30

40

50

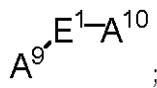
R^5 は、群：グリシン、L-バリン、L-アラニン、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-ノルロイシン、L-2-アミノ酪酸、L-2-アミノヘキサン酸、L-チロシン、L-フェニルアラニン、L-チエニルアラニン、L-フェニルグリシン、L-シクロヘキシルアラニン、L-ホモフェニルアラニン、L-1-ナフチルアラニン、L-リジン、L-セリン、L-オルニチン、L-1,2-ジアミノ酪酸、L-1,2-ジアミノプロピオン酸、L-システイン、L-ペニシラミン、L-メチオニン、および2-アミノチアゾール-4-酢酸からそれぞれの場合に独立して選択され、0~1個の L_n への結合で置換されたアミノ酸であり、

ただし各Qの R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 の1つが L_n への結合で置換されており、さらに、ただし R^2 が2-アミノチアゾール-4-酢酸であるとき、KはN-メチルアルギニンであり、さらに、ただし R^4 が2-アミノチアゾール-4-酢酸であるとき、KおよびK'はN-メチルアルギニンであり、さらに、ただし R^5 が2-アミノチアゾール-4-酢酸であるとき、K'はN-メチルアルギニンであり、

S_f は、脂質、または次式：

【0087】

【化24】



【0088】

の化合物である界面活性剤であり、

A^9 は、 OR^{27} であり、

A^{10} は、 OR^{27} であり、

R^{27} は、 $C(=O)C_{1~15}$ アルキルであり、

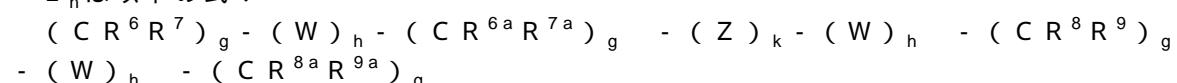
E^1 は、1~3個の R^{28} で置換された $C_{1~4}$ アルキレンであり、

R^{28} は、群： R^{30} 、 $-PO_3H-R^{30}$ 、 $=O$ 、 $-CO_2R^{29}$ 、 $-C(=O)R^{29}$ 、 $-CH_2OR^{29}$ 、 $-OR^{29}$ 、および C_1-C_5 アルキルからそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{29} は、群： R^{30} 、H、 C_1-C_6 アルキル、フェニル、およびベンジルからそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{30} は、 L_n への結合であり、

L_n は以下の式：



を有する結合基であって、

W は、群： O 、 S 、 NH 、 $NHC(=O)$ 、 $C(=O)NH$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $NHC(=S)NH$ 、 $NHC(=O)NH$ 、 SO_2 、 $(OCH_2CH_2)_{20~200}$ 、 $(CH_2CH_2O)_{20~200}$ 、 $(OCH_2CH_2CH_2)_{20~200}$ 、 $(CH_2CH_2CH_2O)_{20~200}$ 、および $(aa)_t$ からそれぞれの場合に独立して選択され、

aa はそれぞれの場合に独立してアミノ酸であり、

Z は、群：0~3個の R^{10} で置換されたアリール、0~3個の R^{10} で置換された $C_{3~10}$ シクロアルキル、およびN、S、O から独立して選択された1~4個のヘテロ原子を含み、0~3個の R^{10} で置換された5~10員複素環系から選択され、

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、および R^{9a} は、群：H、=O、0~3個の R^{10} で置換された C_1-C_5 アルキル、および0~3個の R^{10} および S_f への結合で置換された C_1-C_5 アルコキシからそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{10} は、群： S_f への結合、 $COOR^{11}$ 、 OH 、 NHR^{11} 、0~1個の R^{12} で置換された $C_{1~5}$ アルキル、および0~1個の R^{12} で置換された $C_{1~5}$ アルコキシからそれぞれの場合に独立して選択され、

R^{11} は、群：H、0~1個の R^{12} で置換されたアリール、0~1個の R^{12} で置換された $C_{3~10}$ シクロアルキル、0~1個の R^{12} で置換されたアミノ酸、および S_f への結合から

10

20

30

40

50

それぞれの場合に独立して選択され、

R¹²は、S_fへの結合であり、

kは、0、1、および2から選択され、

hは、0、1、および2から選択され、

hは、0、1、2、3、4、および5から選択され、

hは、0、1、2、3、4、および5から選択され、

gは、0、1、2、3、4、および5から選択され、

gは、0、1、2、3、4、および5から選択され、

gは、0、1、2、3、4、および5から選択され、

gは、0、1、2、3、4、および5から選択され、

sは、0、1、2、3、4、および5から選択され、

sは、0、1、2、3、4、および5から選択され、

sは、0、1、2、3、4、および5から選択され、

tは、0、1、2、3、4、および5から選択され、

tは、0、1、2、3、4、および5から選択される化合物、または薬剤学的に許容可能なそれらの塩である。

【0089】

[42]さらに好ましい実施形態において、本発明は、群：

1 - (1, 2 - ジパルミトイール - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミノ) - 1 2
- (シクロ (A r g - G l y - A s p - D - P h e - L y s) - ドデカン - 1, 1 2 - ジ
オン；

1 - (1, 2 - ジパルミトイール - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミノ) - 1 2
- ((- アミノ - P E G₃₄₀₀ - - カルボニル) - シクロ (A r g - G l y - A s p -
D - P h e - L y s)) - ドデカン - 1, 1 2 - ジオン；および

1 - (1, 2 - ジパルミトイール - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミノ) - 1 2
- ((- アミノ - P E G₃₄₀₀ - - カルボニル) - G l u - (シクロ (A r g - G l y
- A s p - D - P h e - L y s))₂) - ドデカン - 1, 1 2 - ジオン；

から選択される化合物を提供する。

【0090】

[43]さらに好ましい他の実施形態において、本発明は、

(a) インテグリン_{v₃}に結合する環状ペンタペプチド、界面活性剤、および環状ペン
タペプチドと界面活性剤との間の結合基を含む化合物、

(b) 非経口的に許容可能な担体、および

(c) エコー源性ガスを含む、新規な超音波造影剤組成物を提供する。

【0091】

[44]さらに好ましい他の実施形態において、超音波造影剤は、1, 2 - ジパルミトイ
ル - s n - グリセロ - 3 - ホスファチジン酸、1, 2 - ジパルミトイール - s n - 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 - ジパルミトイール - s n - グリセロ - 3 - ホスファチジルエタノ
ルアミンをさらに含む。

【0092】

[45]さらに好ましい他の実施形態において、エコー源性ガスはC₂ ~ 5パーカーフルオロカ
ーボンである。

【0093】

[46]さらに好ましい他の実施形態において、本発明は、(1)注射または注入によっ
て、本発明の超音波造影剤組成物を患者に投与すること、および(2)超音波検査法を用
いて患者を画像化することを含む、患者の癌を画像化する方法を提供する。

【0094】

[47]さらに好ましい他の実施形態において、本発明は、(1)注射または注入によっ
て、本発明の超音波造影剤組成物を患者に投与することと、(2)所望の新しい血管形成

10

20

30

40

50

が位置する患者の領域を画像化することとを含む、患者の新しい血管形成を画像化する新規な方法を提供する。

【0095】

[48]さらに好ましい他の実施形態において、本発明は、

(a) 本発明の治療用放射性薬剤、および

(b) 非経口的に許容可能な担体を含む、新規な治療用放射性薬剤組成物を提供する。

【0096】

[49]さらに好ましい他の実施形態において、本発明は、

(a) 本発明の診断用放射性薬剤、MR造影剤、またはX線造影剤、および

(b) 非経口的に許容可能な担体を含む、新規な診断用放射性薬剤組成物を提供する。

10

【0097】

[50]さらに好ましい他の実施形態において、本発明は、標的化部分が化合物Qであり、放射性標識が群：³⁵S、³²P、¹²⁵I、¹³¹I、および²¹¹Atから選択された治療用アイソトープである放射性標識標的化部分を含む、新規な治療用放射性薬剤組成物を提供する。

【0098】

[51]さらに好ましい他の実施形態において、本発明は、標的化部分が化合物Qであり、放射性標識が¹³¹Iである治療用アイソトープである放射性標識標的化部分を含む、新規な治療用放射性薬剤組成物を提供する。

【0099】

20

本発明の他の実施形態は、癌の画像化剤、または新しい血管形成を画像化するための画像化剤として有用な放射性薬剤を調製するための診断用キットである。本発明の診断用キットは、所定量の本発明の試薬、および1種または2種の補助リガンド、還元剤、転移リガンド、緩衝剤、凍結乾燥助剤、安定化助剤、可溶化助剤、および静菌剤などの任意選択での他の成分からなる滅菌、非発熱性配合物を含有する1つまたは複数のバイアルを含む。1つまたは複数の任意の成分を配合物に含有することによって、多くの場合、実用する最終使用者による放射性薬剤合成の容易性、キットの製造の容易性、キットの保存期限、または放射性薬剤の安定性および保存期限が改善されるであろう。ヒドラジンまたはヒドラゾン結合部分を含む試薬を含む診断用キットには、1種または2種の補助リガンドを含有することが必要とされる。配合物のすべて、または一部を含有する1つまたは複数のバイアルは、独立して滅菌溶液、または凍結乾燥固体の形態であることができる。

30

【0100】

(定義)

本明細書に記述された化合物は、不斉中心を有していることがある。特段の説明がない限り、本発明には、すべてのキラル体、ジアステレオマー体、およびラセミ体が含まれる。また、オレフィン、C=N二重結合等の多数の幾何異性体も本明細書に記載の化合物に含有され、そのような安定したすべての異性体は本発明において企図される。本発明の化合物が不斉的に置換された炭素原子を含み、光学活性体またはラセミ体で単離され得ることは理解されるであろう。ラセミ体の分割、または光学活性出発物質からの合成などによる光学活性体の調製方法は、当該技術分野で十分に知られている。ペプチド結合の異なる2つの異性体（シス型およびトランス型）が存在すると知られており、両異性体ともに本明細書に記述した化合物中に含有され、そのような安定したすべての異性体を本発明中に意図する。本明細書では、特定のアミノ酸のD-異性体およびL-異性体は、次の例：D-L-Leu、またはL-L-Leuによって示されるように、アミノ酸の従来の3-文字略語を用いて明示する。

40

【0101】

任意の置換基または任意の式において、何らかの変数が1回よりも多く出てくる場合には、各々の場合におけるその定義は、その他のすべての場合におけるその定義とは無関係である。したがって、例えば、ある基が0～2個のR⁵²で置換されていることが示されている場合、前記基は場合により2個までのR⁵²で置換されていてもよく、各場合におけるR⁵²は

50

、可能なR⁵²を定義したリストから独立して選択される。また、-N(R⁵³)₂という基の例として、N上の2個のR⁵³置換基はそれぞれ可能なR⁵³を定義したリストから独立して選択する。置換基、および/または、変数の組合せは、そのような組合せが安定化合物を生じる場合のみ認められ得る。置換基との結合が、環の2個の原子を連結する結合と交差していることが示されている場合には、そのような置換基は環のいずれかの原子と結合していてよい。

【0102】

「試薬」とは、本発明の金属薬剤へ直接変換することが可能な本発明の化合物を意味する。試薬は、本発明の金属薬剤の調製に直接用いてもよく、あるいは、本発明のキットの成分であってもよい。

10

【0103】

「結合剤」という用語は、ビトロネクチンレセプタに対して親和性を有し、それと結合することが可能な本発明の金属薬剤を意味する。本発明の結合剤は、K_i < 1000 nMを有しているのが好ましい。

【0104】

本明細書で使用する金属薬剤は、金属を含む薬剤学的に許容可能な化合物を指すことを意図するものであって、前記化合物は、画像化、磁気共鳴像法、造影画像法、またはX線撮像法に有用である。金属は、診断用途における画像化可能なシグナルをもたらすものであり、放射線治療用途における細胞毒性放射線の供給源である。放射性薬剤とは、金属がラジオアイソトープである金属薬剤である。

20

【0105】

「安定な化合物」または「安定な構造」とは、本明細書では、有用な程度の純度まで反応混合物から単離する操作、および有効な薬剤にまで調合する操作に耐え得る十分に安定した化合物を意味する。

【0106】

「置換された」という用語は、本明細書では、指定された原子または基における1個または複数個の水素が指定された群から選択されたもので置換されることを意味するが、ただし、指定された原子または基の通常の原子価を超過しないものとし、かつ、その置換により安定した化合物が得られるものとする。置換基がケト(すなわち=O)である場合、原子上の水素2個が置換される。

30

【0107】

「結合」という用語は、本明細書では、単結合または二重結合のいずれかを意味する。

【0108】

「塩」という用語は、本明細書では、水素またはヒドロキシリオン以外のイオンを生じるいのちかの物質として、C R C H a n d b o o k o f C h e m i s t r y a n d P h y s i c s , 6 5 t h E d i t i o n , C R C P r e s s , B o c a R a t o n , F l a , 1 9 8 4 に定義されるように使用する。本明細書では、「薬剤学的に許容可能な塩」は、酸または塩基の塩を形成することにより変性された開示化合物の誘導体を指す。薬剤学的に許容可能な塩の例としては、アミン類などの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、あるいは、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩等があるが、これに限定されるものではない。

40

【0109】

「薬剤学的に許容可能な」という句は、相当な利益/リスク比率と比較して、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、あるいは他の症状または合併症を起こすことなく、ヒトおよび動物の組織との接触において使用するのに適した、正常な医療基準の範囲内にある、それらの化合物、物質、組成物、および/または剤形を指すために本明細書で使用する。

【0110】

本明細書では、「薬剤学的に許容可能な塩」とは開示化合物の誘導体を指すものであって、親化合物はそれらの酸または塩基の塩の形成によって変性されている。薬剤学的に許容可能な塩の例には、アミン類などの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、あるいは、カル

50

ポン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩等があるが、これに限定されるものではない。薬剤学的に許容可能な塩には、従来の非毒性塩、または、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成された親化合物の第四アンモニウム塩がある。例えば、そのような従来の非毒性塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等のような無機酸から誘導したもの；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、パモイン酸 (p a m o i c a c i d)、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、イセチオン酸等などの有機酸から調製した塩がある。

10

【0111】

本発明の薬剤学的に許容可能な塩は、従来の化学的方法によって、塩基部分または酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、水または有機溶媒あるいはこれら2種の混合物中において、遊離酸または塩基形態のこれらの化合物を理論量の好適な塩基または酸と反応させることによって調製することができる。一般に、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などの非水系媒体が好ましい。好適な塩類のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418で確認することができる。なお、この文献の開示は引用により本明細書に組み込まれる。

20

【0112】

本明細書では、「アルキル」とは、特定数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基とともに含むことを意図する。C₁~₁₀アルキルは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、およびC₁₀のアルキル基を含むことを意図する。アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、およびs-ペンチルがあるが、これに限定されるものではない。「ハロアルキル」は、1個または複数個のハロゲンで置換された、指定数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基をともに含むことを意図する（例えば、-C_vF_w、式中、v=1から3およびw=1から(2v+1)）。ハロアルキルの例としては、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、およびペンタクロロエチルがあるが、これに限定されるものではない。「アルコキシ」は、酸素橋を介して結合した特定数の炭素原子を有する上記に定義したようなアルキル基を表す。C₁~₁₀アルコキシは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉およびC₁₀のアルコキシ基を含むことを意図する。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、およびs-ペントキシがあるが、これに限定されるものではない。「シクロアルキル基」は、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルなどの飽和環基を含むことを意図する。C₃~₇シクロアルキルは、C₃、C₄、C₅、C₆およびC₇シクロアルキル基を含むと意図される。「アルケニル」は、直鎖形状または分岐鎖形状のいづれかの炭化水素鎖、並びに、エテニルおよびプロペニルなどの、鎖に沿った任意の安定した位置で生じ得る1個または複数個の不飽和炭素-炭素結合を含むことを意図する。C₂~₁₀アルケニルは、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、およびC₁₀アルケニル基を含むと意図される。「アルキニル」とは、直鎖形状または分岐鎖形状のいづれかの炭化水素鎖、並びに、エチニルおよびプロピニルなどの、鎖に沿った任意の安定した位置で生じ得る1個または複数個の三重炭素-炭素結合を含むことを意図する。C₂~₁₀アルキニルは、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、およびC₁₀アルキニル基を含むと意図される。

30

【0113】

本明細書では、「炭素環式」または「炭素環残基」は、任意の安定した3、4、5、6または7員環单環式、あるいは二環式、あるいは7、8、9、10、11、12または13員環二環式あるいは三環式を意図し、それらのうちのいづれも飽和、部分的不飽和、また

40

50

は芳香族であってよい。そのような炭素環式の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、およびテトラヒドロナフチルがあるが、これに制限されるものではない。

【0114】

本明細書では、用語「アルカリール (alkaryl)」は、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子のアルキル基を持つアリール基を意味する。用語「アラルキル」は、アリール基を持つ1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個の炭素原子のアルキル基を意味する。用語「アリールアルカリール」は、アリール基を持つ1~10個の炭素原子のアルキル基を持つアリール基を意味する。また、用語「ヘテロシクロアルキル」は、複素環を持つ1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個の炭素原子のアルキル基を意味する。

【0115】

本明細書では、用語「複素環式」または「複素環系」は、飽和、部分的不飽和、または不飽和(芳香族)であり、かつ、N、NH、OおよびSからなり、上記で定義した複素環式環のいずれかがベンゼン環に縮合する任意の二環式基を含む群から独立して選択された、炭素原子および1、2、3または4個のヘテロ原子からなる、安定した5、6、または7員の単環式または二環式、あるいは7、8、9または10員の二環式複素環式環を意味するものである。窒素および硫黄のヘテロ原子は、場合によっては酸化されていてもよい。複素環式環は、結果として安定した構造をもたらすように、任意のヘテロ原子または炭素原子のそのペンドント基に結合させることができる。得られた化合物が安定している場合、本明細書で記載されている複素環式環は、炭素原子または窒素原子で置換されていてもよい。複素環の窒素は、場合によっては四級化されていてもよい。複素環のS原子およびO原子の総数が1を超過する場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接していないことが好みしい。複素環のS原子およびO原子の総数は1を超えないことが好みしい。本明細書では、用語「芳香族複素環系」または「ヘテロアリール」は、炭素原子と、N、NH、OおよびSからなる群から独立して選択される、1、2、3または4個のヘテロ原子からなる、安定した5、6または7員環単環式または二環式、あるいは7、8、9または10員環二環式複素環芳香環を意味するものである。芳香族複素環のS原子およびO原子の総数は、1を超えないことに注意すべきである。

【0116】

複素環の例には、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリニル、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、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、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、イソオキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、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、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、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、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、ブテリジニル、ブリニル、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

10

20

30

40

50

、ピリドトイミダゾール、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、2H-ピロリル、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、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、テトラゾリル、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、チアンスレニル、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、チオフェニル、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、およびキサンテニルがあるが、これに限定されるものではない。好ましい複素環には、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピロリジニル、イミダゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、1H-インダゾリル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾイル、オキシンドリル(*o* x i n d o l y 1)、ベンゾオキサゾリニル、およびイサチノイル(isatinoxyl)が含まれるが、これに制限されるものではない。さらに、上記の複素環は、例えば、縮合環およびスピロ化合物を含んでいる。

【0117】

「ポリアルキレングリコール」は、約5000未満の分子量を有し、ヒドロキシ部分またはアルキルエーテル部分のいずれかで終了している、ポリエチレングリコール、ポリブロピレングリコールまたはポリブチレングリコールである。

【0118】

「炭水化物」は、アセタール型のポリマー性結合を有するポリマーを含むポリヒドロキシアルデヒド、ケトン、アルコールまたは酸、あるいはそれらの誘導体である。

【0119】

「シクロデキストリン」は環式オリゴ糖である。シクロデキストリンには、-シクロデキストリン、ヒドロキシエチル-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、カルボキシメチル-シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、ヒドロキシエチル-シクロデキストリン、2,6ジ-O-メチル-シクロデキストリン、硫酸化-シクロデキストリン、-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、ヒドロキシエチル-シクロデキストリン、および硫酸化-シクロデキストリンが含まれるが、これに制限されるものではない。

【0120】

本明細書では、用語「ポリカルボキシアルキル」は、2個から約100個の間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する。また、用語「ポリアザアルキル」は、複数のアミン基によって割込みされたか置換された、2個から約100個の間の炭素原子を有している線状または分岐状のアルキル基を意味する。

【0121】

「還元剤」は放射性核種と反応する化合物であって、それは比較的反応性でない高酸化状態化合物として一般的に得られ、その放射性核種に1個または複数個の電子を移動することによりその酸化状態を低下させ、それによって反応性をより高くさせる。放射性薬剤の調製および前記放射性薬剤の調製に用いる診断キットにおいて有用な還元剤には、塩化第一スズ、弗化第一スズ、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、ホスフィン類および第一銅塩または第一鉄塩があるが、これに限定されるものではない。他の還元剤については、Brodack他のPCT出願94/22496に記載されており、これは引用により本明細書に組み込まれる。

【0122】

「転移リガンド」は、不必要的副反応を防止するのに十分な程度に安定化しているが、金属薬剤に転換され得る程度に十分に不安定な、金属イオンとともに中間錯体を形成するリガンドである。この中間錯体の形成は動力学的に好まれ、一方、金属薬剤の形成は熱動力

10

20

30

40

50

学的に好まれる。金属薬剤を調製するのに有用であり、診断用放射性薬剤を調製するのに有用な診断キットにおいて有用である転移リガンドには、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、N,N,N,N-エチレンジアミン四酢酸、ピロホスフェートおよびメチレンジホスホネートが含まれるが、これらに限定されるものではない。一般に、転移リガンドは、酸素供与原子または窒素供与原子からなっている。

【0123】

「供与原子」という用語は、化学結合によって直接金属に付着させた原子を指す。

【0124】

「補助リガンド」または「コリガンド」とは、放射性薬剤を合成する際に放射性薬剤に取り込まれるリガンドのことである。それらは、キレート化剤または試薬の放射性核種結合単位とともに、放射性核種の配位圏を完成するよう作用する。二元リガンド系からなる放射性薬剤については、放射性核種配位圏は、1つまたは複数のキレート化剤、または1つまたは複数の試薬由来の結合単位、および1つまたは複数の補助リガンドまたはコリガンドからなるが、ただしこの場合、リガンド、キレート化剤または結合単位のうち合計で2種類が存在する。たとえば、1つのキレート化剤または1つの試薬由来の結合単位、および2つの同じ補助リガンドまたはコリガンドからなる放射性薬剤と、2つのキレート化剤または1つまたは2つの試薬由来の結合単位、および1つの補助リガンドまたはコリガンドからなる放射性薬剤とは、ともに、二元リガンド系からなると考えられる。三元リガンド系からなる放射性薬剤については、放射性核種配位圏は、1つまたは複数のキレート化剤または1つまたは複数の試薬由来の結合単位、および、2つの異なる種類の補助リガンドまたはコリガンドのうちの1つまたは複数からなるが、ただしこの場合、リガンド、キレート化剤、または結合単位のうち合計で3種類が存在する。例えば、1つのキレート化剤または1つの試薬由来の結合単位、および、2つの異なる補助リガンドまたはコリガンドからなる放射性薬剤は、三元リガンド系からなると考えられる。

10

20

30

【0125】

放射性薬剤を調製するのに有用であり、前記放射性薬剤を調製するのに用いる診断キットにおいて有用である補助リガンドまたはコリガンドは、1つまたは複数の酸素、窒素、炭素、硫黄、リン、ヒ素、セレン、およびテルルの供与原子からなる。リガンドは、放射性薬剤の合成において転移リガンドであってよく、他の放射性薬剤においては補助リガンドまたはコリガンドとして作用もする。リガンドを転移リガンドと称するか、補助リガンドと称するか、またはコリガンドと称するかについては、放射性薬剤中の放射性核種配位圏にそのリガンドが残っているかどうかに依存し、それは、放射性核種およびキレート化剤、または試薬の結合単位または試薬の配位化学によって決まる。

30

【0126】

「キレート化剤」または「結合単位」とは、1つまたは複数の供与原子との化学結合の形成を介して金属イオンに結合する試薬上の部分または基である。

【0127】

「結合部位」という用語は、生物学的活性分子と結合する *in vivo* または *in vitro* における部位を意味する。

【0128】

40

「診断用キット」または「キット」は、診断用放射性薬剤を合成するため、臨床環境または調剤環境において実施するエンドユーザによって使用される1つまたは複数のバイアル内に入れられた、調合物と称される成分の全体を含む。このキットは、注射用の水または食塩水、放射性核種溶液、必要であれば、放射性薬剤の合成時にキットを加熱する機器、注射器およびシールディングなどの患者に放射性薬剤を投与するのに必要な機器、画像化装置(*imaging equipment*)など、実施するエンドユーザが一般に入手し得るもの以外の、診断用放射性薬剤を合成し使用するのに必要なすべての成分を提供する。

【0129】

治療用放射性薬剤、X線造影剤薬剤、超音波造影剤薬剤、および磁気共鳴映像造影用金属

50

薬剤は、凍結乾燥固体または水溶液のいずれかとして、一般に1つのバイアル内に入れられた剤形のそれらの最終形態でエンドユーザに提供される。エンドユーザは、水または食塩水を用いてその凍結乾燥物を再調製し、患者投与量を得るか、あるいは単に、提供物としての水溶液調合物から患者投与量を得る。

【0130】

「凍結乾燥補助剤」とは、ガラス遷移温度など、凍結乾燥において好ましい物性を有する成分であり、調合成分すべてを組合せたものの凍結乾燥に対する物性を向上させるため、その調合物に添加する。

【0131】

「安定化補助剤」とは、金属薬剤を安定化するためか、使用前のキットの貯蔵寿命を延ばすために、金属薬剤または診断用キットに添加する成分である。安定化補助剤は、酸化防止剤、還元剤、またはラジカルスカベンジャーでもよく、他の成分または金属薬剤を劣化させる種と優先的に反応させることにより、改良された安定性を提供することができる。

10

【0132】

「可溶化補助剤」とは、本調合物に必要とされる媒体中の1つまたは複数の他の成分についての溶解性を改良する成分である。

【0133】

「静菌剤」とは、診断用キットの使用前の貯蔵期間、またはそのキットを使用して放射性薬剤を合成した後に、調合物中の細菌の成長を抑制する成分である。

20

【0134】

本明細書で使用される「アミノ酸」という用語は、塩基性アミノ基および酸性カルボキシル基の両方を含有する有機化合物を意味する。天然アミノ酸（例えば、L-アミノ酸）、修飾アミノ酸および特別なアミノ酸（例えば、D-アミノ酸）、並びに、遊離形態または結合形態で生物学的に存在するが、タンパク質中には一般に存在していないことが知られているアミノ酸は、この用語内に含まれる。この用語の範囲内には、例えば、Roberts and Vellaccio (1983), The Peptides, 5: 342~429に開示されているような修飾アミノ酸および特別なアミノ酸が含まれている。なお、この教示は参考により本明細書に組み入れられる。天然タンパク質に存在するアミノ酸には、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、セリン、スレオニン、チロシン、チロシン、トリプトファン、プロリン、およびバリンが含まれるが、これに限定されるものではない。天然の非タンパク質アミノ酸には、アルギノコハク酸、シトルリン、システインスルフィン酸、3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、3-モノヨードチロシン、3,5-ジヨードチロシン、3,5,5'-トリヨードサイロニン、また3,3',5,5'-テトラヨードサイロニンが含まれるが、これに限定されるものではない。本発明の実施に用いることができる修飾アミノ酸または特別なアミノ酸には、D-アミノ酸、ヒドロキシリジン、4-ヒドロキシプロリン、N-Cbz-保護アミノ酸、2,4-ジアミノ酪酸、ホモアルギニン、ノルロイシン、N-メチルアミノ酪酸、ナフチルアラニン、フェニルグリシン、-フェニルプロリン、t-ロイシン、4-アミノシクロヘキシルアラニン、N-メチル-ノルロイシン、3,4-デヒドロプロリン、N,N-ジメチルアミノグリシン、N-メチルアミノグリシン、4-アミノピペリジン-4-カルボン酸、6-アミノカプロン酸、トランス-4-(アミノメチル)-シクロヘキサンカルボン酸、2-、3-および4-(アミノメチル)-安息香酸、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸、および2-ベンジル-5-アミノペニシル酸が含まれるが、これらに限定されるものではない。

30

【0135】

本明細書で使用される「ペプチド」という用語は、ペプチド結合によって結合される2個またはそれ以上の（本明細書で定義されたような）アミノ酸からなる直鎖状化合物を意味する。現在特許請求している本発明で用いる「ペプチド」という用語は、10,000ダ

40

50

ルトン未満の、好ましくは、5,000ダルトン未満、さらに好ましくは、2,500ダルトン未満の分子量を有する部分を指すものと意図される。さらに、「ペプチド」という用語には、ペプチドと、偽ペプチド、擬似ペプチド残基または他の非アミノ酸成分などの非ペプチド成分との両方を含有する化合物も含まれる。また、ペプチドおよび非ペプチド成分の両方を含有するこのような化合物は、「ペプチド類似体」と称することができる。

【0136】

「偽ペプチド」または「擬似ペプチド」は、例えば、擬似ペプチドとアミノ酸残基との間のアミド結合以外の結合基(偽ペプチド結合)を用いることにより、および/または、非アミノ酸置換基および/または修飾アミノ酸残基を使用することにより、アミノ酸残基またはペプチドの構造に似た化合物である。「偽ペプチド残基」は、ペプチドに存在する偽ペプチドまたは擬似ペプチドの部分を意味する。

【0137】

「ペプチド結合」という用語は、1つのアミノ酸のカルボキシル基と別のアミノ酸のアミノ基との間の水分子が損失することにより形成された共有アミド結合を意味する。

【0138】

「偽ペプチド結合」という用語は、通常のアミド結合の代わりに、または置換物として使用され得るペプチド結合同配体を含んでいる。これらの置換物またはアミド「等価」結合は、アミド結合の空間的要件が似ており、分子を酵素分解に対して安定化させる、ペプチドまたはタンパク質中に通常確認されていない原子の組合せによって形成される。

【0139】

本明細書では、次の略語を使用する。

【0140】

A c m アセトアミドメチル
b - A 1 a、b e t a - A 1 a または b A 1 a 3 - アミノプロピオン酸
A T A 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

B o c t - ブチルオキシカルボニル

C B Z、C b z または Z カルボベンジルオキシ
C i t シトルリン

D a p 2,3 - ジアミノプロピオン酸

D C C ジシクロヘキシルカルボジイミド

D I E A ジイソプロピルエチルアミン

D M A P 4 - ジメチルアミノピリジン

E O E エトキシエチル

H B T U 2 - (1H - 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 a - N - メチルアルギニン

N M e A s p a - 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 1 O - ベンジル

o S u O - スクシンイミジル

T B T U 2 - (1H - 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 トシリ

T r トリチル

10

20

30

40

50

本明細書においては、次の慣用の3文字からなるアミノ酸略字を使用する。なお、慣用の1文字からなるアミノ酸略字は本明細書では使用しない。

【0141】

A l a = アラニン
 A r g = アルギニン
 A s n = アスパラギン
 A s p = アスパラギン酸
 C y s = システイン
 G l n = グルタミン
 G l u = グルタミン酸
 G l y = グリシン
 H i s = ヒスチジン
 I l e = イソロイシン
 L e u = ロイシン
 L y s = リジン
 M e t = メチオニン
 N l e = ノルロイシン
 O r n = オルニチン
 P h e = フェニルアラニン
 P h g = フェニルグリシン
 P r o = プロリン
 S a r = サルコシン
 S e r = セリン
 T h r = スレオニン
 T r p = トリプトファン
 T y r = チロシン
 V a l = バリン

【0142】

本発明の薬剤は、血管新生腫瘍の血管系において発現するか、アップレギュレートされるレセプタに対する標的化部分からなる。V E G F レセプタ、F l k - 1 / K D R 、F l t - 1 およびニューロピリン (neuropilin) - 1 を標的とする場合、その標的化部分は、レセプタに高い親和性で結合するペプチドまたは擬似ペプチドからなる。例えば、V E G F の C 末端ドメインの 23 アミノ酸部分からなるペプチドが合成され、それは、V E G F R への V E G F の結合を競合的に阻害する (Sok er 他、J. Biol. Chem. , 1997, 272, 31582~8)。基本的な F G F レセプタ (b F G F R) に結合する 11 個から 23 個のアミノ酸残基の線状ペプチドは、Cosic 他、Mol. and Cell. Biochem. , 1994, 130, 1~9 に記述されている。b F G F R の好ましい線状ペプチドアンタゴニストは、16 個のアミノ酸ペプチド、M e t - T r p - T y r - A r g - P r o - A s p - L e u - A s p - G l u - A r g - L y s - G l n - G l n - L y s - A r g - G l u である。内皮細胞表面上のアンジオジェニンレセプタに高親和性で結合する小ペプチドの同定が、Gho 他によって記載されている (Cancer Research , 1997, 57, 3733~40)。好ましいペプチドは、2つのシステイン残基が分子内ジスルフィド結合を形成する、A l a - G l n - L e u - A l a - G l y - G l u - C y s - A r g - G l u - A s n - V a l - C y s - M e t - G l y - I l e - G l u - G l y - A r g である。また、Yayon 他によって、任意のファージ発現ペプチドライブリーラーから同定された、F G F R の他の線状ペプチドアンタゴニストが記載されている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA , 1993, 90, 10643~7)。2つの線状オクタペプチド、A l a - P r o - S e r - G l y - H i s - T y r - L y s - G l y 、および、L y s - A r g - T h r - G l y - G l n - T y r - L y s - L e u は、レセプタに b F G F が結合するのを阻害するのに

10

20

30

40

50

好ましいものである。

【0143】

腫瘍血管系において発現されたインテグリンに対する標的化部分は、 v_3 、 v_5 、 v_1 、 v_4 、 v_1 、 v_1 、 v_2 、 v_2 に結合するペプチドおよび擬似ペプチドを含んでいる。PierschbacherおよびRouslahti (J. Biol. Chem., 1987, 262, 17294~8) は、 v_5 、 v_1 および v_3 に選択的に結合するペプチドについて記載している。米国特許5,536,814号には、インテグリン v_1 に高親和性で結合するペプチドが記載されている。BurgessおよびLim (J. Med. Chem., 1996, 39, 4520~6) は、 v_3 に高親和性で結合する次の合成の3種のペプチドを記載している。シクロ[Arg-Gly-Asp-Arg-Gly-Asp]、シクロ[Arg-Gly-Asp-Arg-Gly-D-Asp]、および線状ペプチドのArg-Gly-Asp-Arg-Gly-Asp。米国特許第5,770,565号および米国特許第5,766,591号には、 v_3 に高親和性で結合するペプチドが記載されている。また、米国特許第5,767,071号および米国特許第5,780,426号には、 v_3 への高親和性を持つ環外Argアミノ酸を有する環状ペプチドが記載されている。Srivatsa他は、 v_3 に対する環状ペプチドアンタゴニストである、シクロ[Ala-Arg-Gly-Asp-Mamb]を記載している (Cardiovascular Res., 1997, 36, 408~28)。Tran他は、 v_3 に高親和性で結合する環状ペプチド、シクロ[Arg-Gly-Asp-Val-Gly-Ser-BTD-Ser-Gly-Val-Ala]を開示している (Biorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7, 997~1002)。Arap他は、 v_3 および v_5 に結合する環状ペプチド、Cys-Asp-Cys-Arg-Gly-Asp-Cys-Phe-Cys、およびシクロ[Cys-Asn-Gly-Asp-Cys]について記載している (Science, 1998, 279, 377~80)。Corbett他は、一連の v_3 選択的擬似ペプチドについて記載している (Biorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7, 1371~6)。また、Haubner他は、ペプチドライブラーから得られたペプチドおよび擬似ペプチド v_3 アンタゴニストについて開示している (Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1997, 36, 1374~89)。

【0144】

本発明の標的化部分は、1000nM未満のインテグリン v_3 に対する結合親和性を有しているのが好ましい。さらに好ましくは、本発明の標的化部分は、100nM未満のインテグリン v_3 に対する結合親和性を有しているのが好ましい。より一層好ましくは、本発明の標的化部分は、10nM未満のインテグリン v_3 に対する結合親和性を有しているのが好ましい。

【0145】

本発明の超音波造影剤は、生物学的適合性ガスの微泡、液状担体および界面活性剤の微小球に付着し、あるいは結合し、さらに標的化部分と微泡の間に任意の結合部分 L_n を含んでいる、複数の血管新生腫瘍血管系標的化部分を含む。本明細書において、液状担体という用語は、水溶液を意味し、界面活性剤という用語は、溶液中の界面張力を低減する任意の両親媒性物質を意味する。界面活性剤微小球を形成するのに好適な界面活性剤のリストがEP0727225A2に開示されており、これを引用により本明細書に組み込む。界面活性剤微小球という用語には、ナノ微小球 (nanospheres)、リポソーム、小胞等が含まれる。生物学的適合性ガスは、空気、または C_3 ~ C_5 パーカルオロアルカン、例えば、パーカルオロプロパン、パーカルオロブタン、または、パーカルオロベンタンなどのフルオロカーボンであってよく、これらは、エコー発生性における差、したがって超音波画像診断における造影を提供する。ガスはカプセル化するか、場合によっては結合基により、バイオ配向基 (biodirecting group) に結合する微小球中に含有する。その結合は、共有結合、イオン結合、またはファンデルワールス力による結合でありうる。そのような造影剤の特定の例には、ペプチドまたは擬似ペプチドが結合し

30

40

50

ている複数の腫瘍新血管系レセプタを有する脂質カプセル化パーフルオロカーボンが含まれる。

【0146】

本明細書における S_f とは、上記で定義した、脂質または式、 $A^1 - E - A^2$ の化合物のいずれかの界面活性剤である。界面活性剤は、エコー源性ガスを含有し得る小胞（例えば、微小球）を形成することを意図する。本発明の超音波造影剤組成物は、攪拌（例えば、振とう、かきませ等）しながら、反応生成物が超音波造影剤として有用なものとなるような方法で、小胞にエコー源性ガスをカプセル化し得るものと意味する。

【0147】

「小胞」は、内部空隙の存在を特徴とする球状実体をさす。好ましい小胞は、本明細書に記述された様々な脂質を含む脂質から調合することができる。任意の所与の小胞では、脂質は、単層または二重層の形態をしていてもよく、単層または二重層の脂質は、1つまたは複数の単層または二重層を形成するのに用いることができる。単層または二重層が1つよりも多い場合には、単層または二重層は一般に同心性である。本明細書で記述された脂質小胞とは、一般に、リポソーム、ミセル、泡、微泡、微小球等と呼ばれる実体を含んでいる。したがって、脂質は、（1つの単層または二重層からなる）単層状の小胞、（約2つ、または約3つの単層または二重層からなる）オリゴ層状の小胞、または（約3つよりも多い単層または二重層からなる）マルチ層状の小胞を形成するために用いることができる。小胞の内部空隙は、例えば、水性液体、ガス、ガス前駆物質を含む流体、および／または、所望の場合、例えば、生理活性剤を含む固体または溶質物質で充填することができる。

【0148】

「小胞組成物」とは、脂質から調製され、小胞を含んでいる組成物を指す。

【0149】

「小胞調合物」は、小胞および生理活性剤を含む組成物を指す。

【0150】

本明細書では、微小球は10ミクロン未満か10ミクロンの球体であるのが好ましい。リポソームは、本明細書では、単一の脂質層（脂質単層）、2つの脂質層（脂質二重膜）、または2つよりも多い脂質層（脂質多重層）を含み得る。「リポソーム」は、一般的に、通常は、例えば二重層などの1つまたは複数の同心性層の形態である脂質化合物を含む、球状のクラスターまたは両親媒性化合物の集合体を意味する。また、本明細書では、それらを脂質小胞と称することもできる。

【0151】

用語「泡」とは、本明細書では、一般に、ガスまたは前駆物質で充填される内部空隙を囲んでいる、1つまたは複数の膜または壁の存在を特徴とする小胞を指す。代表的な泡には、例えば、リポソーム、ミセル等が含まれる。

【0152】

「脂質」は、親水性成分および疎水性成分を含む、合成または天然に存在する両親媒性化合物を指す。脂質には、例えば、脂肪酸、中性脂肪、燐脂質、糖脂質、脂肪族アルコールおよびワックス、テルペン類およびステロイド類が含まれる。

【0153】

「脂質組成物」とは、脂質化合物を含んでいる組成物を指す。代表的な脂質組成物には、懸濁液、エマルジョンおよび小胞組成物がある。

【0154】

「脂質調合物」とは、脂質化合物および生理活性剤を含んでいる組成物を指す。

【0155】

好適な脂質の種類および特定の好適な脂質の例としては、ジオレイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジパルミトイールホスファチジルコリン（D P P C）、およびジステアロイルホスファチジルコリンなどのホスファチジルコリン；ジパルミトイールホスファチジルエタノールアミン（D P P E）、ジオレイルホスファチジルエ

10

20

30

40

50

タノールアミン、およびN-スクシニル-ジオレイルホスファチジルエタノールアミンなどのホスファチジルエタノールアミン；ホスファチジルセリン；ホスファチジルグリセロール；スフィンゴ脂質；ガングリオシドGM1などの糖脂質；グリコリピド；スルファチド；グリコスフィンゴリピド；ジパルマトイルホスファチジン酸(DPPA)などのホスファチジン酸；パルミチン脂肪酸；ステアリン脂肪酸；アラキドン脂肪酸；ラウリン脂肪酸；ミリスチン脂肪酸；ラウロレイン脂肪酸(lauroleic fatty acids)；フィセテリン脂肪酸；ミリストlein脂肪酸；パルミトレイン脂肪酸；ペトロセリン脂肪酸(petroselein fatty acids)；オレイン脂肪酸；イソラウリン脂肪酸；イソミリスチン脂肪酸；イソパルミチン脂肪酸；イソステアリン脂肪酸；コレステロール、および、コレステロールヘミスクシナート、コレステロール硫酸塩、およびコレステリル-(4-トリメチルアンモニオ)-ブタノエートなどのコレステロールの誘導体；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレン脂肪酸アルコール；ポリオキシエチレン脂肪酸アルコールエーテル；ポリオキシエチレン化ソルビタン脂肪酸エステル；グリセロールポリエチレングリコールオキシステアレート；グリセロールポリエチレングリコールリシノレート；エトキシ化ダイズステロール；エトキシ化ヒマシ油；ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン脂肪酸ポリマー；ポリオキシエチレン脂肪酸ステアレート；12-((7-ジエチルアミノクマリン-3-イル)-カルボニル)-メチルアミノ)-オクタデカン酸；N-[12-((7-ジエチルアミノ-クマリン-3-イル)-カルボニル)-メチル-アミノ]オクタデカノイル]-2-アミノ-パルミチン酸；1,2-ジオレオイル-sn-グリセロール；1,2-ジパルミトイyl-sn-3-スクシニルグリセロール；1,3-ジパルミトイyl-2-スクシニル-グリセロール；および、1-ヘキサデシル-2-パルミトイyl-グリセロホスホエタノールアミン、およびパルミトイylホモシテイン；ラウリルトリメチルアンモニウムプロミド；セチルトリメチルアンモニウムプロミド；ミリストルトリメチルアンモニウムプロミド；アルキルが、C₁₂、C₁₄またはC₁₆アルキルであるような、アルキルジメチルベンジルアンモニウムクロライド；ベンジルジメチルドデシルアンモニウムプロミド；ベンジルジメチルドデシルアンモニウムクロライド、ベンジルジメチルヘキサデシルアンモニウムプロミド；ベンジルジメチルヘキサデシルアンモニウムクロライド；ベンジルジメチルテトラデシルアンモニウムプロミド；ベンジルジメチルテトラデシルアンモニウムクロライド；セチルジメチルエチルアンモニウムプロミド；セチルジメチルエチルアンモニウムクロライド；セチルピリジニウムプロミド；セチルピリジニウムクロライド；N-[1,2,3-ジオレイルオキシ]-プロピル]-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロライド(DOTMA)；1,2-ジオレイルオキシ-3-(トリメチルアンモニオ)プロパン(DOTAP)；および、1,2-ジオレイル-c-(4-トリメチルアンモニオ)-ブタノイル-sn-グリセロール(DOTB)がある。

【0156】

エコー源性ガスは、C₂F₄、C₂F₆、C₃F₈、シクロ-C₄F₈、C₄F₁₀、C₅F₁₂、シクロ-C₅F₁₀、シクロ-C₄F₇(1-トリフルオロメチル)、プロパン(2-トリフルオロメチル)-1,1,1,3,3,3ヘキサフルオロ、およびブタン(2-トリフルオロメチル)-1,1,1,3,3,3,4,4,4ノナフルオロなどの1種のガスまたはガスの混合物であつてよい。さらに、上記化合物に対応する不飽和型も好ましく、例えば、C₂F₄、C₃F₆、C₄F₈の異性体がある。また、これらのガスの混合物、特にパーフルオロカーボンと別のパーフルオロカーボンとの混合物、および、パーフルオロカーボンと空気、N₂、O₂、Heなどの他の不活性ガスとの混合物は有用である。これらの例は、Quayの米国特許第5,595,723号で確認することができ、その内容を引用により本明細書に組み込む。

【0157】

本発明のX線造影剤は、X線吸収原子、または、原子番号が20かそれより大きい「重」原子の1つまたは複数に結合し、さらに、標的化部分とX線吸収原子との間に、任意の結合部分L_nを含んでいる、1つまたは複数の血管新生腫瘍の血管系標的化部分からなる。

X線造影剤に頻繁に使用される重原子はヨウ素である。最近、金属キレートからなるX線造影剤(Wallace, R., 米国特許第5,417,959号)、および複数の金属イオンからなるポリキレート(Love, D., 米国特許第5,679,810号)が開示されている。さらに最近では、多核性クラスター錯体がX線造影剤として報告されている(米国特許第5,804,161号、PCT国際出願第91/14460号、およびPCT国際出願第92/17215号)。X線薬剤の例としては、上記に列挙された放射性核種の非放射性類似体または天然に存在する類似体が含まれる(例えば、Re、Sm、Ho、Lu、Pm、Y、Bi、Pd、Gd、La、Au、Au、Yb、Dy、Cu、Rh、Ag、およびIr)。

【0158】

10

本発明のMRI造影剤は、1個または複数個の常磁性金属イオンに結合し、さらに、標的化部分とその常磁性金属イオンとの間に、任意の結合部分 L_n を含んでいる、1つまたは複数の血管新生腫瘍の血管系標的化部分からなる。常磁性金属イオンは、金属錯体または金属酸化物粒子の形態で存在する。米国特許第5,412,148号および第5,760,191号には、MRI造影剤に使用する常磁性金属イオン用キレート化剤の例が記載されている。米国特許第5,801,228号、米国特許第5,567,411号、および米国特許第5,281,704号には、MRI造影剤に使用する1つより多い常磁性金属イオンを錯化するのに有用なポリキレート化剤の例が記載されている。米国特許第5,520,904号には、MRI造影剤として使用する常磁性金属イオンからなる粒子性組成物が記載されている。

20

【0159】

本発明の薬剤は、式、 $(Q)_d - L_n - (C_h - X)$ 、 $(Q)_d - L_n - (C_h - X^1)_d$ 、 $(Q)_d - L_n - (X^2)_d$ 、および $(Q)_d - L_n - (X^3)$ を有しており、上式で、Qは、血管新生腫瘍血管系で発現されるレセプタに結合するペプチドまたは擬似ペプチドを表し、dは1~10である。 L_n は、任意の結合基を表し、 C_h は金属キレート化剤または結合部分を表す。Xはラジオアイソトープを表し、 X^1 は常磁性金属イオンを表し、 X^2 は不溶解性固体粒子を含有する常磁性金属イオンまたは重原子を表し、dは1~100であり、 X^3 はエコー源性ガスの界面活性剤微小球を表す。本発明の好ましい薬剤は、ビトロネクチンレセプタ v_3 および v_5 に結合するペプチドおよび擬似ペプチドである標的化部分、Qからなる。さらに好ましい本発明の薬剤は、 v_3 に結合するペプチドおよび擬似ペプチドである標的化部分、Qからなる。最も好ましい本発明の薬剤は、治療用ラジオアイソトープまたは画像化可能部分に独立して結合し、さらに、標的化部分とその治療用ラジオアイソトープまたは画像化可能部分との間に、任意の結合部分、 L_n を含んでいる、1から10の環状ペントペプチドまたは擬似ペプチドからなる、 v_3 標的化部分Qからなる。その環状ペプチドは、 v_3 レセプタ、および、いずれか1つが L_n 、 C_h 、 X^2 または X^3 に結合し得る2つのアミノ酸に結合するトリペプチド配列からなる。薬剤中の環状ペプチドまたは擬似ペプチド部分のトリペプチド認識配列と v_3 レセプタとの相互作用によって、血管新生腫瘍血管系内でその薬剤が局在化し、 v_3 レセプタが発現する。

30

【0160】

40

本発明の薬剤は、数種類の方法によって合成することができる。ある方法は、標的ペプチドまたは擬似ペプチド部分Qの合成、および、1種または複数種の金属キレート化剤または結合部分 C_h 、あるいは、常磁性金属イオンまたは固形粒子含有重原子、あるいはエコー源性ガス微泡に対する1つまたは複数の部分Qの直接的結合を含んでいる。別 の方法は、1種または複数種の金属キレート化剤または結合部分 C_h 、あるいは、常磁性金属イオンまたは固形粒子含有重原子、あるいはエコー源性ガス微泡に結合する結合基 L_n に対する1つまたは複数の部分Qの結合を含んでいる。dが1である薬剤の合成で有用な別 の方法では、 L_n が結合しているアミノ酸または擬似アミノ酸をペプチドまたは擬似ペプチドの合成へ取り込むことによって、同時に、部分、 $Q - L_n$ の合成を行う。その後、1種または複数種の金属キレート化剤または結合成分 C_h に、あるいは常磁性金属イオンまたは

50

固体粒子含有重原子に、あるいはエコー源性ガス微泡に対して、得られた部分、 $Q - L_n$ を結合する。別の方では、結合基 L_n の断片が結合しているペプチドまたは擬似ペプチド Q の合成を行い、その後、その合成物の1つまたは複数を、残りの結合基に結合させ、さらに、1種または複数種の金属キレート化剤または結合部分 C_h に、あるいは常磁性金属イオンまたは固体粒子含有重原子に、あるいはエコー源性ガス微泡に結合させる。

【0161】

場合によっては、結合基 L_n またはその結合基の断片に結合しているペプチドまたは擬似ペプチド Q は、当業者に知られている標準の合成方法を使用して、合成することができる。好ましい方法には下記に記述した方法があげられるが、それらに制限されるものではない。

10

【0162】

一般に、ペプチドおよび擬似ペプチドは、記述した方法を用いて、 C 末端残基の $-NH_2$ を脱保護し、ペプチド結合により隣の適当に保護されたアミノ酸とカップリングすることによって伸長する。この脱保護およびカップリング方法は、所望の配列が得られるまで繰り返す。このカップリングは、アミノ酸成分を用いて、段階的方法、または断片の縮合（2個から数個のアミノ酸）、またはこれらの方法の組合せにより行うことができる。または、Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 85, 2149~2154 (1963) によって最初に記載された方法による固相ペプチド合成によっても実施することができ、この文献の開示を引用により本明細書に組み込む。

【0163】

さらに、ペプチドおよび擬似ペプチドは、自動化ペプチド合成装置を使用して合成することができる。前記の方法以外に、StewartおよびYoung、「Solid Phase Peptide Synthesis」, 2nd ed. Pierce Chemical Co., Rockford, IL (1984); Gross, Meienhofer, Udenfriend, Eds., 「The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 1, 2, 3, 5, and 9, Academic Press, New York, (1980~1987); Bodanszky, 「Peptide Chemistry: A Practical Textbook」, Springer-Verlag, New York (1988); および、Bodanszky他、「The Practice of Peptide Synthesis」Springer-Verlag, New York (1984)、にペプチドおよび擬似ペプチドを合成する方法が記載されており、これらの文献の開示を引用により本明細書に組み込む。

20

【0164】

2つのアミノ酸誘導体の間の、アミノ酸とペプチドまたは擬似ペプチドの間の、2つのペプチドまたは擬似ペプチド断片の間のカップリング、あるいは、ペプチドまたは擬似ペプチドの環化は、アジド法、混合カルボン酸無水物（クロロギ酸イソブチル）法、カルボジイミド（ジシクロヘキシリカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、または水溶性カルボジイミド）法、活性エステル（ p -ニトロフェニルエステル、 N -ヒドロキシコハク酸イミドエステル）法、Woodward試薬K法、カルボニルジイミダゾール法、BOP-C1などのリン試薬、または、酸化-還元法などの標準的なカップリング法を用いて実施することができる。これらの方法のいくつか（特にカルボジイミド法）は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの添加により高めることができる。これらのカップリング反応は、溶液（液相）または固相で実施することができる。

30

【0165】

アミノ酸または擬似アミノ酸成分の官能基は、不必要的結合が生じるのを避けるため、カップリング反応の間は保護する必要がある。使用可能な保護基は、Greeneの「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley & Sons, New York (1981)、および、「The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol.

40

50

. 3 , Academic Press , New York (1 9 8 1) にあげられており、これらの文献の開示を引用により本明細書に組み込む。

【 0 1 6 6 】

C 末端残基の - カルボキシル基は、通常、分解してカルボン酸を得ることができるエステルによって保護される。これらの保護基には、1) メチルおよび t - ブチルなどのアルキルエステル、2) ベンジルおよび置換ベンジルなどのアリールエステル、または3) トリクロロエチルおよびフェナシルエステルなどの緩やかな塩基処理、または緩やかな還元手段によって分解することができるエステルが含まれる。固相の場合、C 末端アミノ酸は不溶性担体（通常はポリスチレン）に結合する。これらの不溶性担体は、カルボキシル基と反応して、伸長条件に対して安定であるがその後容易に分解される結合を形成する基を含有する。その例としては、オキシム樹脂（D e G r a d o および K a i s e r (1 9 8 0) J . O r g . C h e m . 4 5 , 1 2 9 5 ~ 1 3 0 0 ））、クロロまたはブロモメチル樹脂、ヒドロキシメチル樹脂、およびアミノメチル樹脂がある。これらの樹脂のほとんどは、所望の C 末端アミノ酸がすでに組み込まれているものを購入することができる。

10

【 0 1 6 7 】

各アミノ酸の - アミノ基は保護する必要がある。当該技術分野で知られている保護基は何れも使用することができる。これらの例としては、1) ホルミル、トリフルオロアセチル、フタリル、および p - トルエンスルホニルなどのアシル型；2) ベンジルオキシカルボニル（C b z ）、置換ベンジルオキシカルボニル、1 - (p - ビフェニル) - 1 - メチルエトキシカルボニル、および 9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル（F m o c ）などの芳香族カルバメート型；3) t - ブチルオキシカルボニル（B o c ）、エトキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、およびアリルオキシカルボニルなどの脂肪族カルバメート型；4) シクロペンチルオキシカルボニルおよびアダマンチルオキシカルボニルなどの環状アルキルカルバメート型；5) トリフェニルメチルおよびベンジルなどのアルキル型；6) トリメチルシランなどのトリアルキルシラン；および7) フェニルチオカルボニルおよびジチアスクシノイルなどのチオール含有型、がある。好ましい - アミノ保護基は、B o c または F m o c である。ペプチド合成用に好適に保護された多くのアミノ酸または擬似アミノ酸誘導体は購入可能である。

20

【 0 1 6 8 】

- アミノ保護基は、次のアミノ酸のカップリング前に分解される。B o c 基を使用する場合は、トリフルオロ酢酸をそのまま、またはジクロロメタン中で使用する方法、あるいはH C 1 をジオキサン中で使用する方法を選択する。得られたアンモニウム塩は、カップリングの前に、またはその場で、緩衝水溶液、またはジクロロメタンもしくはジメチルホルムアミド中の第3級アミンなどの塩基性溶液で中和する。F m o c 基を使用する場合は、選択する試薬としは、ジメチルホルムアミド中のピペリジンまたは置換ピペリジンであるが、任意の第2級アミンまたは塩基性水溶液も使用することができる。脱保護は、0 から室温の温度で行われる。

30

【 0 1 6 9 】

側鎖官能基を有するアミノ酸または擬似アミノ酸は、上記の基の何れかを用いてペプチド調製の間保護する必要がある。これらの側鎖官能基に好適な保護基の選択および使用が、アミノ酸または擬似アミノ酸およびペプチド若しくは擬似ペプチド中の他の保護基の存在に依存することは、当業者には理解されるであろう。このような保護基の選択では、それが - アミノ基の脱保護およびカップリングの間、除去されてはならないという点が重要である。

40

【 0 1 7 0 】

例えば、 - アミン保護に B o c を選択する場合、次の保護基：アルギニンに対する p - トルエンスルホニル（トシリル）部分およびニトロ；リジンに対するベンジルオキシカルボニル、置換ベンジルオキシカルボニル、トシリル、またはトリフルオロアセチル；グルタミン酸およびアスパラギン酸に対するベンジル、またはシクロペンチルなどのアルキルエステル；セリンおよびスレオニンに対するベンジルエーテル；チロシンに対するベンジルエ

50

ーテル、置換ベンジルエーテル、または2-プロモベンジルオキシカルボニル；システィンに対するp-メチルベンジル、p-メトキシベンジル、アセトアミドメチル、ベンジル、またはt-ブチルスルホニル、が認められ；また、トリプトファンのインドールは、保護されないままか、またはホルミル基で保護することができる。

【0171】

- アミン保護にFmocを選択する場合、通常、t-ブチル系保護基が認められ得る。例えば、リジンに対するBoc、セリン、スレオニンおよびチロシンに対するt-ブチルエーテル、および、グルタミン酸およびアスパラギン酸に対するt-ブチルエステルを使用することができる。

【0172】

ペプチドまたは擬似ペプチドの伸長、あるいは、環状ペプチドまたは擬似ペプチドの伸長および環化が完了してから、すべての保護基を除去する。液相合成の場合、保護基は、保護基の選択によって記述したような何れかの方法で除去する。これらの方法は当業者によく知られている。

【0173】

環状ペプチドまたは擬似ペプチドの合成に固相合成を使用する場合、環化工程を妨げうる官能基から保護基を同時に除去することなく、ペプチドまたは擬似ペプチドを樹脂から除去する必要がある。したがって、ペプチドまたは擬似ペプチドを溶液中で環化する場合、分解条件は、同時に他の保護基を除去することなく、遊離のa-カルボキシレートおよび遊離のa-アミノ基を生じるように選択する必要がある。あるいは、ペプチドまたは擬似ペプチドをヒドラジン分解により樹脂から除去し、次いでアジド法により結合させることができる。別の非常に好都合な方法としては、オキシム樹脂上でペプチドまたは擬似ペプチドを合成し、続いて、環状ペプチドまたは擬似ペプチドを生成する樹脂からの分子内求核置換を行う方法がある(Osapay, Profit, and Taylor (1990) *Tetrahedron Letters* 43. 6121~6124)。オキシム樹脂を使用する場合、一般に、Boc保護方法を選択する。側鎖保護基を除去するための好ましい方法には、一般に、ジメチルスルフィド、アニソール、チオアニソール、またはp-クレゾールなどの添加剤を含有する無水HFでの0°における処理がある。さらに、ペプチドまたは擬似ペプチドの分解は、トリフルオロメタンスルホン酸/トリフルオロ酢酸混合物などの他の酸試薬を用いて行うことができる。

【0174】

本発明で使用される特有のアミノ酸は、当業者に知られている標準方法によって合成することができる(「The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 5, pp. 342~449, Academic Press, New York (1981)」)。N-アルキルアミノ酸は、以前に開示されている方法を用いて調製することができ(Cheung他、(1977) *Can. J. Chem.* 55, 906; Freidinger他、(1982) *J. Org. Chem.* 48, 77 (1982))、これらは引用により本明細書に組み込む。

【0175】

ペプチドおよび擬似ペプチド標的化部分を合成するために当業者によって使用することができるさらなる合成方法は、PCT国際出願第94/22910号に記載されており、その内容は引用により本明細書に組み込む。

【0176】

ペプチドおよび擬似ペプチドQへの結合基L_nの結合；ペプチドおよび擬似ペプチドQ、または結合基L_nへのキレート化剤または結合単位C_hの結合；および、結合基の断片を有するペプチドおよび擬似ペプチドの部分(Q)_d-L_nを形成する組合せ中の結合基の残部への結合と、およびその後の部分C_hへの結合は、標準的な技術によってすべて実行することができる。それらには、アミド化、エステル化、アルキル化、および、尿素またはチオ尿素の形成が含まれるが、これに限定されるものではない。これらの結合を実施する方法は、Brinkley, M., Bioconjugate Chemistry 19

10

20

30

40

50

92, 3(1)で確認することができ、これを引用により本明細書に組み込む。

【0177】

常磁性金属イオンまたは固体粒子含有重原子、 X^2 に、ペプチドおよび擬似ペプチド、Qを結合するにあたっては、固体粒子の表面改変に関する当業者によって多くの方法が用いられている。一般に、標的化部分Qまたは組合せ(Q)_d L_n を、固体粒子表面の成分と反応するカップリング基に結合する。カップリング基は、同時係属中の米国特許出願番号60/092,360号に記載されているような、固体粒子表面上の表面水酸基と反応する多くのシランのうちのいずれかであってよく、米国特許第5,520,904号に記述されるような、固体粒子表面と結合するポリホスホネート、ポリカルボン酸塩、ポリリン酸塩、またはそれらの混合物が含まれる。

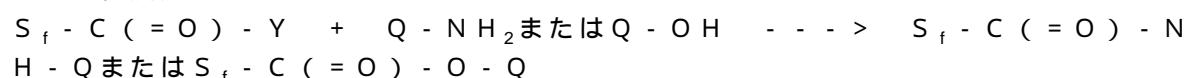
10

【0178】

ペプチドおよび擬似ペプチドQを界面活性剤微小球 X^3 に結合するためには、多くの反応方法を使用することができる。 S_f が界面活性剤微小球を形成する界面活性剤部分を表す、以下の反応方法において説明する。

【0179】

アシル化反応：

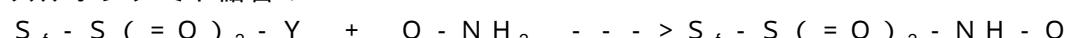


Yは脱離基または活性エステル

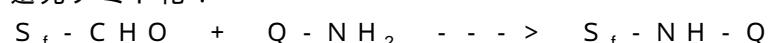
ジスルフィド結合：



スルホンアミド結合：



還元アミド化：



これらの反応方法では、置換基 S_f およびQを同様に逆にすることができる。

【0180】

結合基 L_n はいくつかの機能を果たす。第1に、血管新生腫瘍の血管系レセプタとQの認識配列の相互作用に部分 $C_h - X$ 、 $C_h - X^1$ 、 X^2 および X^3 が干渉する可能性を最小限にするように、結合基 L_n は、金属キレート化剤または結合部分である C_h 、常磁性金属イオンまたは固体粒子含有重原子である X^2 、および界面活性剤微小球である X^3 と、1つまたは複数のペプチドまたは擬似ペプチドであるQとの間にスペーサー基(spacing group)を提供する。結合基を試薬に添加する必要性は、Q、 $C_h - X$ 、 $C_h - X^1$ 、 X^2 および X^3 の特性による。実質的にレセプタに対するその親和性を低下させることなく、 $C_h - X$ 、 $C_h - X^1$ 、 X^2 および X^3 がQに結合することができない場合、結合基が用いられる。また、結合基は、 $C_h - X$ 、 $C_h - X^1$ 、 X^2 または X^3 に結合する1つの基に、多数のペプチドおよび擬似ペプチドQをそれぞれ独立して結合する手段を提供する。

30

【0181】

さらに、結合基は、本発明の薬剤に薬物動態学的調節剤を添加する手段を提供する。薬物動態学的調節剤は、腫瘍新血管系において発現されるレセプタと標的化部分Qとの相互作用以外に、注入薬剤の生体内分布を示す働きをする。多種多様の官能基が薬物動態学的調節剤として作用し、それには、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含まれるが、これに限定されるものではない。調節剤は、親水性を高めるか低下させ、かつ、血液クリアランスの速度を高めるか低下させるために使用することができる。さらに、調整剤は、薬剤の除去経路を示すために使用することができる。好ましい薬物動態学的調節剤は、中程度から速い速度の血液クリアランスにし、腎排泄を高めるものである。

40

【0182】

金属キレート化剤または結合部分 C_h は、特定の適用分野に対して選択される金属イオンと安定した錯体を形成するために選択される。診断用放射性薬剤に用いるキレート化剤

50

または結合部分は、^{99m}Tc、⁹⁵Tc、¹¹¹In、⁶²Cu、⁶⁰Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁸⁶Yなどの画像化可能な線または陽電子放出物を有するラジオアイソトープと安定した錯体を形成するために選択する。

【0183】

テクネチウム、銅およびガリウムのアイソトープキレート化剤は、ジアミンジチオール、モノアミン-モノアミドジチオール、トリアミド-モノチオール、モノアミン-ジアミド-モノチオール、ジアミンジオキシム、およびヒドラジンから選択する。キレート化剤は、一般に、窒素、酸素および硫黄から選択された供与体原子を有する四座配位である。好ましい試薬は、アミン窒素を有するキレート化剤およびチオール硫黄供与体原子およびヒドラジン結合単位からなる。チオール硫黄原子およびヒドラジンは、放射性薬剤を合成するために試薬を使用する前に、または、好ましくは放射性薬剤を合成する間その位置で置換され得る保護基を有していてもよい。

【0184】

代表的なチオール保護基には、GreeneおよびWutsによる、「Protective Groups in Organic Synthesis」John Wiley & Sons, New York (1991)にあげられているものが含まれ、その開示を引用により本明細書に組み込む。当該技術分野で知られているチオール保護基のいずれも使用することができる。チオール保護基の例としては、次の、アセトアミドメチル、ベンズアミドメチル、1-エトキシエチル、ベンゾイル、およびトリフェニルメチルがあるが、これに限定されるものではない。

【0185】

ヒドラジン結合単位の代表的な保護基は、水素、アルキル、アリールおよび複素環から選択される置換基を有する、アルデヒドまたはケトンヒドラゾンであり得るヒドラゾンである。特に好ましいヒドラゾンは、同時係属中の米国特許出願第08/476,296号に記載されており、その開示を引用により本明細書にそのまま組み込む。

【0186】

金属放射性核種に結合した場合のヒドラジン結合単位は、ヒドラジドまたはジアゼニド基と称し、残りの放射性薬剤へ放射性核種が結合するポイントとして作用する。ジアゼニド基は、末端にあるか（基の1原子だけが放射性核種に結合する）かキレート性であり得る。キレート化ジアゼニド基を有するためには、その基の少なくとも1つの他の原子がさらに放射性核種に結合しなければならない。金属に結合した原子は供与原子と称する。

【0187】

¹¹¹Inおよび⁸⁶Yのキレート化剤は、DTPA、DOTA、DO3A、2-ベンジル-DOTA、-(2-フェネチル)1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-酢酸-4,7,10-トリス(メチル酢)酸、2-ベンジル-シクロヘキシリジエチレントリアミンペニタ酢酸、2-ベンジル-6-メチル-DTPA、および6,6'-ビス[N,N,N',N'-テトラ(カルボキシメチル)アミノメチル]-4-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-2,2':6,2'-ターピリジンなどの環状および非環状のポリアミノカルボキシレートから選択する。購入不可能なそれらのキレート化剤を合成する方法は、Brechbiegel, M. およびGansow, O., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1992, 1, 1175; Brechbiegel, M. およびGansow, O., Bioconjugate Chem. 1991, 2, 187; Deshpande, S. 他, J. Nucl. Med. 1990, 31, 473; Kruper, J., 米国特許第5,064,956号、および、Toner, J., 米国特許第4,859,777号で確認することができ、それらの開示を引用によりそのまま本明細書に組み込む。

【0188】

金属イオンの配位圏には、金属に結合したすべてのリガンドまたは基が含まれる。遷移金属放射性核種が安定している場合、一般に、それは4以上8以下の整数からなる配位数(供与原子の数)を有する。すなわち、金属に結合した4個から8個の原子が存在し、完全

10

20

30

40

50

な配位圏を有すると言われる。安定した放射性核種錯体に必要な配位数は、放射性核種の特性、その酸化状態および供与原子の種類により決定する。キレート化剤または結合単位がその配位圏を完成することによって金属放射性核種を安定させるのに必要な原子のすべてを提供するとは限らない場合には、補助リガンドまたはコリガンドと称され、また、末端であってもキレート部であってもよい、他のリガンド由来の供与原子によって配位圏が完成する。

【0189】

多数のリガンドは、補助リガンドまたはコリガンドとして作用し、それらリガンドの選択は、放射性薬剤の合成の容易性、補助リガンドの化学的および物理的特性、形成率、収量、および、得られた放射性薬剤の異性体の形成物の数、患者に不利な生理学的結果を与えることのない患者への補助リガンドまたはコリガンドの投与能力、および、凍結乾燥キット調合物におけるリガンドの適合性など、様々な点によって決定される。補助リガンドの電荷および親油性は、放射性薬剤の電荷および親油性に影響を及ぼす。例えば、スルホネート基が生理学的条件の下で陰イオンであることから、4, 5 - ジヒドロキシ - 1, 3 - ベンゼンジスルホネットを使用した場合、新たな2個の陰イオン基を有する放射性薬剤が得られる。N - アルキル置換3, 4 - ヒドロキシピリジノンを用いた場合は、アルキル置換基の大きさに応じて親油性の程度が変化する放射性薬剤が得られる。

【0190】

好ましい本発明のテクネチウム放射性薬剤は、ヒドラジドまたはジアゼニドの結合単位および補助リガンドA_{L1}、または、1つの結合単位および2種類の補助リガンドA_{L1}とA_{L2}、または、2個の窒素および2個の硫黄原子から構成される四座配位キレート化剤からなる。補助リガンドA_{L1}は、酸素およびアミン窒素(s p³混成)などの2個またはそれ以上の硬供与原子(hard donor atom)からなる。供与原子は、放射性核種金属の配位圏内で少なくとも2つの部位を占め、補助リガンドA_{L1}は、三元リガンド系内の3つのリガンドのうちの1つとして作用する。補助リガンドA_{L1}の例としては、二酸素リガンドおよび官能化アミノカルボキシレートがあげられるが、これに限定されるものではない。多数のそのようなリガンドは、商品として購入可能である。

【0191】

補助二酸素リガンドは、少なくとも2個の酸素供与原子によって金属イオンに配位結合するリガンドを含んでいる。このような例としては、グルコヘプトン酸、グルコネート、2 - ヒドロキシイソ酪酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マンニトール、グルカレート、マルトール、コウジ酸、2, 2 - ビス(ヒドロキシメチル)プロピオン酸、4, 5 - ヒジドロキシ - 1, 3 - ベンゼンジスルホン酸塩、または、置換または未置換の1, 2または3, 4ヒドロキシピリジノンがあげられるが、これに限定されるものではない。(これらの例におけるリガンドの名前は、リガンドのプロトン化形態または非プロトン化形態のいずれかを意味する。)

官能化アミノカルボキシレートは、アミン窒素および酸素供与原子の組合せを有するリガンドを含んでいる。例としては、イミノ二酢酸、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、ニトリロ三酢酸、N, N - エチレンジアミン二酢酸、N, N, N - エチレンジアミン三酢酸、ヒドロキシエチルエチレンジアミン三酢酸、およびN, N - エチレンジアミンビス - ヒドロキシフェニルグリシンがあげられるが、これに限定されるものではない。(これらの例におけるリガンドの名前は、リガンドのプロトン化形態または非プロトン化形態のいずれかを意味する。)

一連の官能化アミノカルボキシレートは、テクネチウム標識ヒドラジノ修飾タンパク質の形成率が改良され、Bridger他の米国特許第5, 350, 837号に記載されており、それを引用により本明細書に組み込む。これらのアミノカルボキシレートが本発明の放射性薬剤の収量を改善するということを我々は確かめた。好ましい補助リガンドA_{L1}は、グリシン誘導体である官能化アミノカルボキシレートであり、最も好ましいのは、トリシン(トリス(ヒドロキシメチル)メチルグリシン)である。

【0192】

10

20

30

40

50

本発明の最も好ましいテクネチウム放射性薬剤は、ヒドラジドまたはジアゼニド結合単位、並びに A_{L1} および A_{L2} と称する 2 種類の補助リガンド、またはジアミンジチオールキレート化剤からなる。第 2 番目の種類の補助リガンド A_{L2} は、ホスフィンリン、アルシンヒ素、イミン窒素 (s p²混成)、硫黄 (s p²混成) および炭素 (s p 混成)、p-酸の特性を有する原子の群から選択された 1 個または複数個の軟 (soft) 供与原子からなる。リガンド A_{L2} は、一座配位、二座配位または三座配位であってよく、その配位座数 (denticity) はリガンド内の供与原子数によって決まる。二座リガンド中の 2 個の供与原子のうちの 1 つ、および三座リガンド中の 3 個の供与原子のうちの 1 つは、軟供与原子 (soft donor atom) でなければならない。我々は、引用により本明細書にそのまま組み込む、同時係属出願の米国特許出願第 08/415,908 号、および米国特許出願第 60/013360 号、および米国特許出願第 08/646,886 号に、1 個または複数個の補助リガンドまたはコリガンド A_{L2} からなる放射性薬剤が、1 個または複数個の補助リガンド A_{L2} からなっていない放射性薬剤と比較した場合より安定していることを記載した。すなわち、それらは、最小数の異性形態を有し、その相対的比率は経時的な著しい変化がなく、希釈に際し実質的にそのままで維持されている。

【0193】

ホスフィンまたはアルシン供与原子からなるリガンド A_{L2} は、3 置換ホスフィン、3 置換アルシン、4 置換ジホスフィン、および 4 置換ジアルシンである。イミン窒素からなるリガンド A_{L2} は、不飽和または芳香族の窒素を含有する 5 員環または 6 員環の複素環である。硫黄 (s p²混成) 供与原子からなるリガンドは、部分 C = S からなるチオカルボニルである。炭素 (s p 混成) 供与原子からなるリガンドは、部分 C N R からなるイソニトリルであって、この場合、R は有機ラジカルである。そのような多数のリガンドは商品として購入可能である。イソニトリルは、引用によって本明細書に組み込む、欧州特許第 0107734 号および米国特許第 4,988,827 号に記載されたように合成することができる。

【0194】

好ましい補助リガンド A_{L2} は、三置換ホスフィンおよび不飽和または芳香族の 5 員環または 6 員環の複素環である。最も好ましい補助リガンド A_{L2} は、三置換ホスフィンおよび不飽和 5 員環複素環である。

【0195】

補助リガンド A_{L2} は、アルキル、アリール、アルコキシ、複素環、アラルキル、アルカリルおよびアリールアルカリル (arylalkaryl) 基で置換することができ、酸素、窒素、リンまたは硫黄などのヘテロ原子からなる官能基を保持していても、保持していくてもよい。このような官能基の例としては、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシアミド、ニトロ、エーテル、ケトン、アミノ、アンモニウム、スルホネート、スルホニアミド、ホスホネート、およびホスホニアミドなどがあるが、これらに限定されるものではない。官能基は、標的以外の組織、細胞、または体液への分布、および、人体からの消失メカニズムおよび消失速度を変化させるなど、放射性薬剤の生物学的特性に影響を与えるリガンドの親油性および水溶性を変化させるために選択することができる。

【0196】

治療用放射性薬剤のキレート化剤または結合成分は、粒子、粒子、オージェまたはコスター-クローニッヒ電子放出物、例えば、¹⁸⁶R_e、¹⁸⁸R_e、¹⁵³s_m、¹⁶⁶H_o、¹⁷⁷L_u、¹⁴⁹P_m、⁹⁰Y、²¹²B_i、¹⁰³P_d、¹⁰⁹P_d、¹⁵⁹G_d、¹⁴⁰L_a、¹⁹⁸A_u、¹⁹⁹A_u、¹⁶⁹Y_b、¹⁷⁵Y_b、¹⁶⁵D_y、¹⁶⁶D_y、⁶⁷C_u、¹⁰⁵R_h、¹¹¹A_g、および¹⁹²I_rなど、を有するラジオアイソトープと安定した錯体を形成するように選択する。レニウム、銅、パラジウム、プラチナ、イリジウム、ロジウム、銀および金のアイソトープのキレート化剤は、ジアミンジチオール、モノアミン-モノアミドジチオール、トリアミド-モノチオール、モノアミン-ジアミド-モノチオール、ジアミンジオキシム、およびヒドラジンから選択する。イットリウム、ビスマスおよびランタニドアイソトープのキレート化剤は、DTPA、DOTA、DO3A、2-ベンジル-DOTA、- (2-フェネチル

10

20

30

40

50

) 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 - 酢酸 - 4 , 7 , 1 0 - トリス(メチル酢)酸、2 - ベンジル - シクロヘキシリジエチレントリアミンペニタ酢酸、2 - ベンジル - 6 - メチル - D T P A 、および 6 , 6 - ビス [N , N , N , N - テトラ(カルボキシメチル)アミノメチル) - 4 - (3 - アミノ - 4 - メトキシフェニル) - 2 , 2 : 6 , 2 - ターピリジンなどの、環状および非環状のポリアミノカルボキシレートから選択する。

【 0 1 9 7 】

G d (I I I) 、 D y (I I I) 、 F e (I I I) 、 および M n (I I) などの常磁性金属イオンと安定した錯体を形成するように選択する磁気共鳴映像造影剤のキレート化剤は、D T P A 、 D O T A 、 D O 3 A 、 2 - ベンジル - D O T A 、 - (2 - フェネチル) 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 - 酢酸 - 4 , 7 , 1 0 - トリス(メチル酢)酸、2 - ベンジル - シクロヘキシリジエチレントリアミンペニタ酢酸、2 - ベンジル - 6 - メチル - D T P A 、および 6 , 6 - ビス [N , N , N , N - テトラ(カルボキシメチル)アミノメチル) - 4 - (3 - アミノ - 4 - メトキシフェニル) - 2 , 2 : 6 , 2 - ターピリジンなどの、環状および非環状のポリアミノカルボキシレートから選択する。

【 0 1 9 8 】

ヒドラジドおよびジアゼニド結合単位からなる本発明のテクネチウムおよびレニウム放射性薬剤は、放射性核種の塩、本発明の試薬、補助リガンド A _{L1} 、補助リガンド A _{L2} 、および還元剤とを水溶液中で 0 から 1 0 0 までの温度で混合することによって容易に調製することができる。2 個の窒素原子および 2 個の硫黄原子を有する四座配位キレート化剤からなる本発明のテクネチウムおよびレニウム放射性薬剤は、放射性核種の塩、本発明の試薬、および還元剤とを水溶液中で 0 から 1 0 0 までの温度で混合することによって容易に調製することができる。

【 0 1 9 9 】

本発明の試薬中の結合単位がヒドラゾン基として存在する場合、金属放射性核種との錯化に先立って、まず、ヒドラジンに変換しなければならず、それは、プロトン化されても、プロトン化されなくてもよい。

【 0 2 0 0 】

ヒドラゾン基のヒドラジンへの変換は、放射性核種との反応の前か後で行い、いずれの場合も、放射性核種、および補助リガンドまたはコリガンド、あるいはリガンドは、試薬ではなく、キレート化剤または結合単位を有する試薬の加水分解形態と結合し、あるいは放射性核種の存在下において、いずれの場合も、試薬自体は、放射性核種および補助リガンドまたはコリガンド、あるいはリガンドと結合する。後者の場合、反応混合物の pH は、中性または酸性でなければならない。

【 0 2 0 1 】

あるいは、ヒドラジドまたはジアゼニド結合単位からなる本発明の放射性薬剤は、まず、放射性核種の塩、補助リガンド A _{L1} および還元剤とを水溶液中で 0 から 1 0 0 までの温度で混合して補助リガンド A _{L1} との中間体放射性核種錯体を形成し、次に、本発明の試薬と補助リガンド A _{L2} を添加し、さらに、0 から 1 0 0 までの温度で反応させることによって調製することができる。

【 0 2 0 2 】

あるいは、ヒドラジドまたはジアゼニド結合単位からなる本発明の放射性薬剤は、まず、放射性核種の塩、補助リガンド A _{L1} 、本発明の試薬、および還元剤とを水溶液中で 0 から 1 0 0 までの温度で混合して中間体放射性核種錯体を形成し、次に、補助リガンド A _{L2} を添加し、さらに、0 から 1 0 0 までの温度で反応させることによって調製することができる。

【 0 2 0 3 】

テクネチウム放射性核種およびレニウム放射性核種は、過テクネチウム酸塩または過レニウム酸塩および薬剤学的に許容可能な陽イオンの化学形態であるのが好ましい。過テクネ

10

20

30

40

50

チウム酸塩形態は、市販の $Tc-99m$ 生成装置から得られるような過テクネチウム酸ナトリウムであるのが好ましい。本発明の放射性薬剤を調製するために使用する過テクネチウム酸塩の量は、0.1mCi から 1Ci の範囲であってよく、さらに好ましくは、1mCi から 200mCi の範囲である。

【0204】

本発明のテクネチウム放射性薬剤およびレニウム放射性薬剤を調製するために使用する本発明の試薬の量は、0.01 μ g から 10mg の範囲であってよく、さらに好ましくは 0.5 μ g から 200 μ g の範囲である。使用量は、他の反応物の量、および調製すべき本発明の放射性薬剤の特性によって決定される。

【0205】

使用する補助リガンド A_{L1} の量は、0.1mg から 1g の範囲であってよく、より好ましくは、1mg から 100mg の範囲である。特定の放射性薬剤に関する正確な量は、調製すべき本発明の放射性薬剤の特性、使用方法、ならびに、他の反応物の量および特性の関数である。 A_{L1} の量が多すぎる場合、生物学的活性分子を含まないテクネチウム標識の A_{L1} からなる副産物が形成されるか、補助リガンド A_{L1} を含むが補助リガンド A_{L2} は含まないテクネチウム標識の生物学的活性分子からなる副産物が形成される。 A_{L1} の量が少なすぎる場合、補助リガンド A_{L2} を含むが補助リガンド A_{L1} は含まないテクネチウム標識の生物学的活性分子、または還元加水分解されたテクネチウムまたはテクネチウムコロイドなどの他の副産物が生じる。

【0206】

使用する補助リガンド A_{L2} の量は、0.001mg から 1g の範囲であってよく、より好ましくは 0.01mg から 10mg の範囲である。特定の放射性薬剤に関する正確な量は、調製すべき本発明の放射性薬剤の特性、使用方法、ならびに、他の反応物の量および特性の関数である。 A_{L2} の量が多すぎる場合、生物学的活性分子を含まないテクネチウム標識の A_{L2} からなる副産物が形成されるか、補助リガンド A_{L2} を含むが補助リガンド A_{L1} は含まないテクネチウム標識の生物学的活性分子からなる副産物が形成される。その試薬が上記で定義したような軟供与原子からなる 1 個または複数個の置換基を有する場合、置換基が補助リガンド A_{L2} の金属放射性核種への配位に干渉するのを防ぐためには、少なくとも化学式 2 の試薬に対して 10 倍モルより過剰の補助リガンド A_{L2} が必要である。

【0207】

本発明の放射性薬剤の合成に好適な還元剤には、第一スズ塩、亜ジチオン酸塩または重亜硫酸塩、ボロハイドライド塩、およびホルムアミジンスルフィン酸などが含まれ、この場合、その塩は薬剤学的に許容可能な形態のものである。好ましい還元剤は第一スズ塩である。使用する還元剤の量は、0.001mg から 10mg の範囲であってよく、より好ましくは、0.005mg から 1mg の範囲である。

【0208】

ヒドラジド結合単位またはジアゼニド結合単位からなる本発明の放射性薬剤の特定の構造は、使用する本発明の試薬の特性、任意の補助リガンド A_{L1} の特性、任意の補助リガンド A_{L2} の特性、および放射性核種の特性に依存する。100 μ g / mL 未満の試薬濃度を用いて合成されたヒドラジド結合単位またはジアゼニド結合単位からなる放射性薬剤は、1 個のヒドラジド基またはジアゼニド基からなる。1mg / mL より高い濃度を用いて合成された薬剤は、2 つの試薬分子から由來した 2 個のヒドラジド基またはジアゼニド基からなる。ほとんどの適用において、生物学的活性分子は限られた量しか注入されず、化学的毒性、生物学的プロセスに対する干渉、または放射性薬剤の生体分布の変化などの望ましくない副作用が生じることはない。したがって、部分的に生物学的活性分子で構成された試薬の濃度を高くする必要がある放射性薬剤は、そのような副作用を回避するために、合成後に希釈または精製を行う必要がある。

【0209】

補助リガンド A_{L1} および A_{L2} の特性および使用量は、変数 y および z の値を決定する。 y および z の値は、それぞれ独立して、1 ないし 2 の整数であってよい。組合せにより、そ

10

20

30

40

50

の y および z の値は、少なくとも 5 個、かつ、7 個以下の供与原子で構成されたテクネチウム配位圈を生じる。一座配位補助リガンド A_{L_2} においては、 z は 1 ないし 2 の整数であつてよく、二座配位または三座配位の補助リガンド A_{L_2} においては、 z は 1 である。一座リガンドの好ましい組合せでは、 y が 1 または 2 であり、 z が 1 である。二座リガンドまたは三座リガンドの好ましい組合せでは、 y が 1 であり、 z が 1 である。

【0210】

本発明のインジウム、銅、ガリウム、銀、パラジウム、ロジウム、金、プラチナ、ビスマス、イットリウムおよびランタニドの放射性薬剤は、放射性核種の塩、および本発明の試薬を水溶液中で 0 から 100 までの温度で混合することによって容易に調製することができる。一般に、これらの放射性核種は、塩酸、硝酸または硫酸などの鉱酸の希釈水溶液として得られる。放射性核種は、水溶液に溶解された 1 から約 1000 当量の本発明の試薬と結合する。反応混合物の pH を 3 から 10 の間に維持するため、一般に緩衝液を使用する。

10

【0211】

本発明のガドリニウム、ジスプロシウム、鉄およびマンガンの金属薬剤は、常磁性金属イオンの塩、および本発明の試薬を 0 から 100 の温度の水溶液中で混合することによって容易に調製することができる。一般に、これらの常磁性金属イオンは、塩酸、硝酸または硫酸などの鉱酸の希釈水溶液として得られる。常磁性金属イオンは、水溶液に溶解された 1 から約 1,000 当量の本発明の試薬と結合する。反応混合物の pH を 3 から 10 の間に維持するため、一般に緩衝液を使用する。

20

【0212】

調製にかかる総時間は、金属イオンの特性、反応物の特性および量、ならびに、調製のために使用する方法によって変わる。放射性薬剤の収率が 80 % を超えるような調製は 1 分以内に完了する場合もあり、あるいはそれより長時間かかる場合もある。高純度の金属薬剤が必要か要求される場合には、その生成物は、液体クロマトグラフィ、固相抽出、溶媒抽出、透析または限外濾過などの当業者によく知られている多くの技術の中から任意の技術を用いて精製することができる。

【0213】

金属薬剤を調製する際に有用であり、かつ前記放射性薬剤を調製するのに用いる診断キットに有用な緩衝剤には、リン酸塩、クエン酸塩、スルホサリチル酸塩、酢酸塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。より完全なリストは、米国薬局方で確認することができる。

30

【0214】

放射性薬剤を調製するのに有用な診断キットを作製する際に有用な凍結乾燥補助剤には、マニトール、ラクトース、ソルビトール、デキストラン、フィコール、およびポリビニルピロリジン (PVP) が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0215】

金属薬剤を調製する際に有用であり、かつ放射性薬剤を調製するのに用いられる診断キットにおいて有用な安定化補助剤には、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含まれるが、これらに限定されるものではない。

40

【0216】

金属薬剤を調製する際に有用であり、かつ放射性薬剤を調製するのに用いられる診断キットにおいて有用な可溶化補助剤には、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(ブルロニクス)、およびレチシンがあげられるが、これらに限定されるものではない。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ブルロニクスである。

【0217】

50

金属薬剤を調製する際に有用であり、かつ放射性薬剤を調製するのに用いられる診断キットにおいて有用な静菌剤には、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、およびメチル、プロピルまたはブチルパラベンとが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0218】

また、診断キットの成分は、1つを超える機能を果たすことができる。還元剤は安定化補助剤として作用し、緩衝剤は転移リガンドとして作用し、凍結乾燥補助剤は転移リガンド、補助リガンド、またはコリガンドなどとして作用することもできる。

【0219】

診断用放射性薬剤は、体重70kgあたり1mCiから100mCi、好ましくは、5mCiから50mCiの用量で、通常、生理食塩水溶液を用いた静脈内注射によって投与することができる。画像診断は、既知の方法を用いて行う。

【0220】

治療放射性薬剤は、体重70kgあたり0.1mCiから100mCi、好ましくは、体重70kgあたり0.5mCiから5mCiの用量で、通常、生理食塩水溶液を用いた静脈内注射によって投与することができる。

【0221】

本発明の磁気共鳴映像造影剤は、米国特許第5,155,215号；米国特許第5,087,440号；Marg er stadt他、Magn. Reson. Med., 1986, 3, 808；Runge他、Radiology, 1988, 166, 835；および、Bousquet他、Radiology, 1988, 166, 693、に記載されているような他のMRI薬剤と同様の方法で使用することができる。一般に、造影剤の滅菌水溶液は、体重kg当たり0.01ミリモルから1.0ミリモルの範囲の投与量で、患者に静脈内注射によって投与する。

【0222】

X線造影剤として使用するにあたっては、一般に、本発明の組成物は、1mMから5M、好ましくは0.1Mから2Mの重原子濃度を有しているべきである。静脈内注射によって投与された投与量は、一般に、0.5mmol/kgから1.5mmol/kg、好ましくは、0.8mmol/kgから1.2mmol/kgの範囲である。画像診断は既知の技術、好ましくはX線断層診断装置を使用して実施する。

【0223】

本発明の超音波造影剤は、体重1kg当たり10から30μLの量のエコー源性ガスを静脈内注射によって、あるいは、約3μL/kg/minの速度の注入液によって投与する。画像診断は、超音波検査の既知の技術を使用して実施する。

【0224】

本発明の他の態様は、本発明の実例をあげるが、それに限定されることは意図していない、代表的な実施形態に関する以下の記載で明らかになるであろう。

【0225】

(実施例)

本発明の化合物の調製に使用することができる代表的な物質および方法を下記で説明する。

【0226】

マニュアルによる固相ペプチド合成を、BioR ad社から購入した25mLのポリプロピレン濾過管、またはPeptides International社から購入した60mLの鼓形(hour-glass)反応容器中で行った。オキシム樹脂(置換レベル=0.96mmol/g)は開示されている方法(De GradoおよびKaiser, J. Org. Chem. 1980, 45, 1295)に従って調製するか、またはNovabiochem社から購入した(置換レベル=0.62mmol/g)。すべての化学薬品および溶媒(試薬級)は、さらに精製は行わないで、記載した販売業者から供給されたものを使用した。t-ブチルオキシカルボニル(BOC)アミノ酸および他の出発原料

10

20

30

40

50

のアミノ酸は Bachem 社、 Bachem Biosciences 社、 (Philadelphia , PA) , Advanced ChemTech 社 (Louisville , KY) , Peninsula Laboratories 社 (Belmont , CA) 、または Sigma 社 (St. Louis , MO) から購入することができる。 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ヘキサフルオロホスフェート (HBTU) および TBTU は Advanced ChemTech 社から購入した。 N - メチルモルホリン (NMM) 、 m - クレゾール、 D - 2 - アミノ酪酸 (Abu) , トリメチルアセチルクロライド、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) 、 1 , 2 , 4 - トリアゾール、塩化第一スズニ水和物、およびトリス (3 - スルホナートフェニル) ホスフィン三ナトリウム塩 (TPPTS) は、 Aldrich Chemical 社から購入した。ビス (3 - スルホナートフェニル) フェニルホスフィンニトリウム塩 (TPPDS) は、公表された方法 (Kuntz , E. 、米国特許第 4 , 248 , 802 号) によって調製した。 (3 - スルホナートフェニル) ジフェニルホスフィンアナトリウム塩 (TPPMS) は TCI America 社から購入した。トリシンは、 Research Organics 社から入手した。テクネチウム - 99m - 過テクネチウム酸塩 (^{99m}TcO₄⁻) は、 DuPont Pharma の ⁹⁹Mo / ^{99m}Tc Technelite (登録商標) 発生装置から得た。インジウム - 111 - クロライド (Indichlor (登録商標)) は、 Amersham Medi - Physics 社から入手した。サマリウム - 153 - クロライドおよびルテチウム - 177 - クロライドは、ミズーリ大学研究炉 (MURR) から入手した。イットリウム - 90 クロライドは、 Pacific Northwest Research Laboratories から得た。ジメチルホルムアミド (DMF) 、酢酸エチル、クロロホルム (CHCl₃) 、メタノール (MeOH) 、ピリジンおよび塩酸 (HCl) は、 Baker から入手した。アセトニトリル、ジクロロメタン (DCM) 、酢酸 (HOAc) 、トリフルオロ酢酸 (TFA) 、エチルエーテル、トリエチルアミン、アセトンおよび硫酸マグネシウムは商品を購入した。無水エタノールは、 Quantum Chemical 社から入手した。

【 0227 】

(環状ペプチド調製を目的としたオキシム樹脂における Boc - Chemistry を用いた固相ペプチド合成の一般的な方法)

実施例に記載された、適切に保護された環状ペプチドは、 p - ニトロベンゾフェノンオキシム固体支持体 (De Grado , 1982 , Scarr および Findelis , 1990) 上の Boc - teabag chemistry (Houghton , 1985) を用いたマニュアル固相ペプチド合成によって調製した。 5.0 cm × 5.0 cm のティーバッグ (teabag) を 0.75 mm のメッシュポリプロピレンフィルタ (Spectra Filters) で作り、オキシム樹脂 0.5 g (または 1 g) を充填した。結合と脱保護の工程は、攪拌を行うための卓上の攪拌機を用い、ポリプロピレン反応器内で実施した。まず、オキシム樹脂に Boc - Gly - OH を結合することによって、保護ペニタペプチド樹脂中間体の合成を行った (置換、 0.69 mmol / g または 0.95 mmol / g) 。オキシム樹脂上への Boc - Gly - OH の付着は、 DMF に溶解したアミノ酸、 HBTU およびジイソプロピルエチルアミン (DIEA) の各 5 当量を用いて行った。一般に、第 1 アミノ酸の結合は、 2 ~ 3 日にわたって行った。洗浄を十分に行った後、ピクリン酸アッセイ (Stewart および Martin) を用いて置換レベルを決定した。次に、樹脂上の未反応オキシム基を DMF に溶解した DIEA およびトリメチルアセチルクロライドの溶液で覆った。 boc - 基は、 DCM 中の 50 % または 25 % の TFA を用いて脱保護した (30 分) 。他の保護 boc - アミノ酸の結合は、同様の方法で一晩攪拌 (1 ~ 2 日) することによってを行い、ピクリン酸アッセイを使用して、各々の新しい追加アミノ酸の結合収量を決定した。

【 0228 】

(環状ペプチドを調製するための HMPB - BHA 樹脂における Fmoc - Chemistry を用いた固相ペプチド合成の一般的な方法)

10

20

30

40

50

さらに、実施例に記載されている環状ペプチドへの好適に保護された線状ペプチド前駆物質は、Advanced ChemTech Model 90 SynthesizerでFmoc Chemistryを用い、かつ、固体支持体としてHMPB-BHA樹脂を用いて、自動固相ペプチド合成によって調製した。保護ペンタペプチド樹脂中間体の合成は、DMF中の、アミノ酸、HBTU、HOBTおよびジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)を各3から5当量使用し、市販の(Novabiochem)Fmoc-Gly-HMPB-BHA樹脂(通常2g、置換0.47から0.60mmol/g)にFmoc-アミノ酸を連続して結合する(3時間)ことによって行った。DMF中20%のピペリジンを用いて(30分)、Fmoc基を脱保護した。ペプチドは、1%TFA/DCM溶液を用い、メタノール中のピリジン溶液(1:10)にそのペプチド溶液を回収することによって、HMPB-BHA樹脂から切断した。線状の保護されたペプチドは、真空で溶媒および試薬を除去し、ジエチルエーテル中で粗製残留物を粉碎することによって単離した。
10

【0229】

購入不可能な数種類のアミノ酸の合成を下記の方法において記載する。

【0230】

(Tfaアミノ酸の合成)

Boc-HomoLys(Tfa)-OHおよびBoc-Cys(2-N-Tfa-アミノエチル)-OHは、Boc-HomoLys-OHおよびBoc-Cys(2-アミノエチル)-OHを、それぞれNaOH水溶液中のエチルチオールトリフルオロアセテートと反応させることによって調製し、エタノールからの再結晶によって精製する。
20

【0231】

(Boc-Orn(d-N-ベンジルカルバモイル)の合成)

DMF(30mL)中のBoc-Orn(1mmol)溶液に、ベンジルイソシアネート(2.2mmol)およびジイソプロピルアミン(3mmol)を添加する。その後、室温で一晩、反応混合物を攪拌する。揮発分を真空中で除去し、その粗製物質をカラムクロマトグラフィによって精製して所望の生成物を得る。
20

【0232】

(Boc-Orn(d-N-1-Tos-2-イミダゾリニル)の合成)

Boc-Orn-OH(10mmol)、1-トシリ-2-メチルチオ-2-イミダゾリン(12mmol、(それはトリエチルアミンの存在下で、塩化メチレン中で市販の2-メチルチオ-2-イミダゾリンヨウ化水素およびp-トルエンスルホン酸無水物の反応(0から室温)により順に調製する))、および、ジイソプロピルエチルアミン(12mmol)の溶液を一晩還流で攪拌する。揮発分を除去し、クロマトグラフィによって所望の生成物を単離する。
30

【0233】

(Dap(b-(1-Tos-2-ベンゾイミダゾリルアセチル)の合成)

無水DMF中の1-Tos-2-ベンゾイミダゾリル酢酸(10mmol、塩化トシリを用いて標準の既報告の条件で調製したもの)およびN-メチルモルホリン(10mmol)溶液に、クロロギ酸イソブチル(10mmol)を添加する。5~10分、冰浴温度で攪拌した後、無水DMF中のBoc-Orn-OH(10mmol)およびN-メチルモルホリン(20mmol)を一部に添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌し、揮発分を真空中で除去し、クロマトグラフィによって生成物を単離する。(あるいは、Boc-Orn-OMEを使用し、単離した生成物をLiOH水溶液で処理してその酸を得る。)
40

【0234】

利用した分析HPLC方法を以下に記述する。

HPLC方法1

機器： HPLC 1050

カラム： Vydac C18 (4.6×250mm)

検出器： ダイオードアレイ検出器、220nm/500ref

流量 : 1.0 mL / 分

カラム温度 : 50

試料の大きさ : 15 uL

移動相 : A : 水中の 0.1% TFA

B : ACN / 水 (9 : 1) 中の 0.1% TFA

勾配A :	時間 (分)	%A	%B	
	0	80	20	
	20	0	100	10
	30	0	100	
	31	80	20	

【0235】

勾配B :	時間 (分)	%A	%B	
	0	98	2	
	16	63.2	36.8	20
	18	0	100	
	28	0	100	
	30	98	2	

【0236】

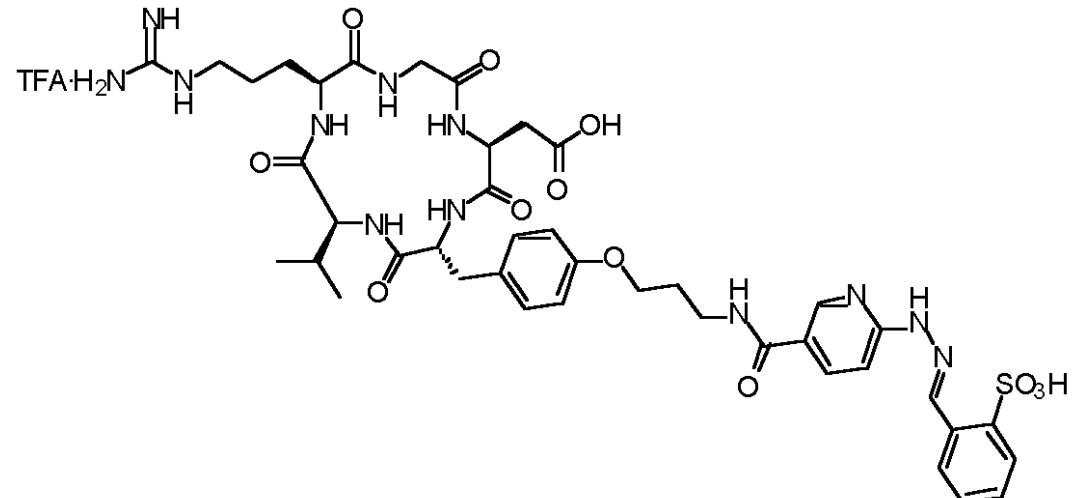
(実施例 1)

30

シクロ { Arg - Gly - Asp - D - Tyr (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - Val } の合成

【0237】

【化25】



【0238】

50

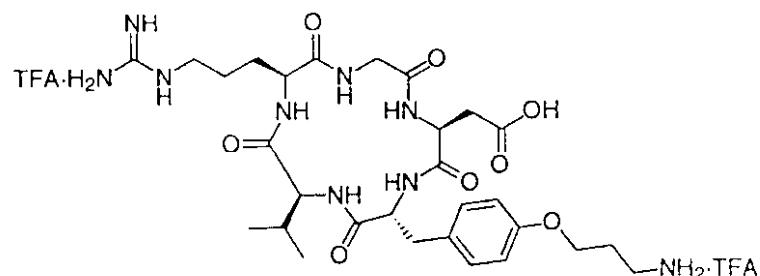
パートA：シクロ{Arg(Tos)-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-3-アミノプロピル)-Val}の調製
 ペプチド配列Boc-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-アミノプロピル)-Val-Arg(Tos)-Gly-オキシム樹脂のN末端Boc保護基を標準脱保護法(CH_2Cl_2 中25%TFA)を用いて除去した。DCMを用いて8回洗浄した後、樹脂を10%DIEA/DCM(10分を2回)で処理した。続いて樹脂をDCM(5回)で洗浄し、高真空中で乾燥した。そして樹脂(1.7474g, 0.55mmol/g)をジメチルホルムアミド(15mL)に懸濁させた。冰酢酸(55.0 μL , 0.961mmol)を添加し、反応混合物を50℃で72時間加熱した。樹脂を濾過し、DMF(10mLで2回)で洗浄した。濾液を高真空中で濃縮してオイルを得た。得られたオイルを酢酸エチルで粉碎した。このように得られた固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、所望の生成物444.4mgを得た。ESMS: $\text{C}_{51}\text{H}_{63}\text{N}_9\text{O}_1\text{S}$ としての計算値、1025.43; 実測値、1026.6 [M+H]+1。HPLC分析、方法1A、 $R_t = 14.366$ 分、純度=75%。

【0239】

パートB：シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val}トリフルオロ酢酸塩の調製

【0240】

【化26】



10

20

【0241】

シクロ{Arg(Tos)-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-3-アミノプロピル)-Val}(0.150g, 0.146mmol)をトリフルオロ酢酸(0.6mL)に溶解し、-10℃に冷却した。温度を-10℃に維持しながら、トリフルオロメタンスルホン酸(0.5mL)を滴下添加した。アニソール(0.1mL)を添加し、反応混合物を-10℃で3時間攪拌した。ジエチルエーテルを添加し、反応混合物を-35℃に冷却し、そして30分間攪拌した。反応混合物を更に-50℃に冷却し、そして30分間攪拌した。得られた粗生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空中で乾燥し、そして分取HPLC方法1により精製して、所望の生成物29.7mg(23%)を凍結乾燥固体として得た。ESMS: $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_9\text{O}_8$ としての計算値、647.34; 実測値、648.5 [M+H]+1。HPLC分析、方法1B、 $R_t = 10.432$ 分、純度=91%。

30

【0242】

40

分取HPLC方法1

装置: Rainin Rainin Rabbit; Dynamaxソフトウェア

カラム: Vydac C-18 (21.2mm×25cm)

検出器: Knauer VWM

流量: 15mL/分

カラム温度: 室温

流動相: A: H_2O 中0.1%TFA

B: ACN/水(9:1)中0.1%TFA

勾配 :	時間 (分)	%A	%B	
	0	9 8	2	
	1 6	6 3. 2	3 6. 8	
	1 8	0	1 0 0	
	2 8	0	1 0 0	
	3 0	9 8	2	10

【0243】

パートC : シクロ { Arg - Gly - Asp - D - Tyr (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - Val } の調製

シクロ { Arg - Gly - Asp - D - Tyr (3 - アミノプロピル) - Val } トリフルオロ酢酸塩 (0.020g、0.0228mmol) を DMF (1mL) に溶解した。トリエチルアミン (9.5μL、0.0648mmol) を添加し、5分間攪拌後 2 - [[5 - [[(2 , 5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニル) オキシ] 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モノナトリウム塩 (0.0121g、0.0274mmol) を添加した。反応混合物を7日間攪拌し、そして高真空中で濃縮してオイルを得た。オイルを分取HPLC方法1により精製して、表題生成物 8.9mg (37%) を凍結乾燥固体として得た (TFA塩)。HRMS : C₄₂H₅₄N₁₂O₁₂S + H としての計算値、951.3783； 実測値、951.3767。HPLC分析、方法1B、R_t = 14.317分、純度 = 95%。

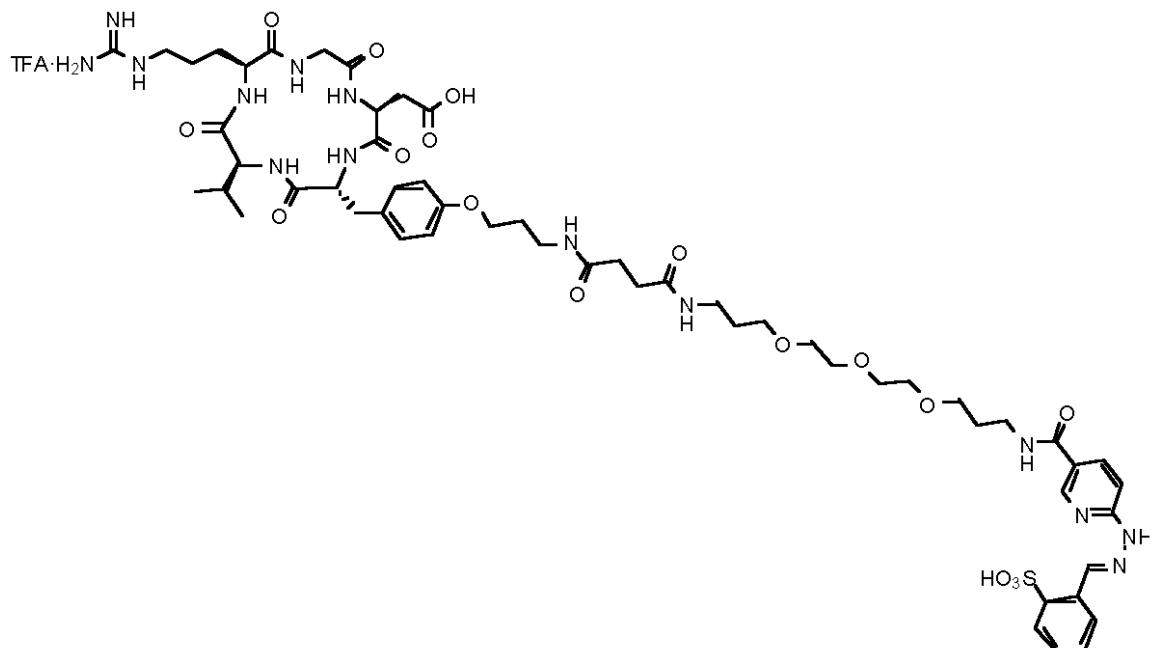
【0244】

(実施例2)

シクロ { Arg - Gly - Asp - D - Tyr ((N - [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] - 18 - アミノ - 14 - アザ - 4 , 7 , 10 - オキシ - 15 - オキソ - オクタデコイル) - 3 - アミノプロピル - Val } の合成

【0245】

【化27】



【0246】

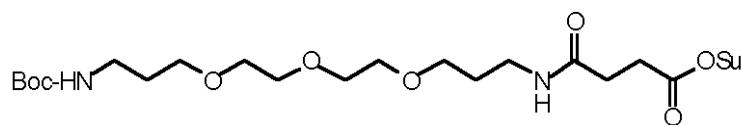
パートA: 3 - (N - (3 - (2 - (2 - (3 - ((t - プトキシ) - カルボニルアミノ) プロポキシ) エトキシ) エトキシ) プロピル) カルバモイル) - プロピオン酸の調製
 N - (3 - (2 - (2 - (3 - アミノプロポキシ) エトキシ) エトキシ) プロピル) (t - プトキシ) ホルムアミド (1.5 g, 4.68 mmol) を DMF (15 mL) に添加した。この溶液にピリジン (15 mL)、無水コハク酸 (0.47 g, 4.68 mmol)、続いてジメチルアミノピリジン (6.2 mL, 0.468 μmol) を添加した。反応混合物を 100 度で終夜攪拌した。混合物を高真空下で濃縮し、残留物を水に溶解させ、1 N の HCl で pH 2.5 に酸性化し、そして酢酸エチル (3 回) で抽出した。合わせた有機抽出液を MgSO₄ で乾燥し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、オイル状生成物 1.24 g (63%) を得た。所望の生成物を更には精製せずに使用した。¹H NMR (CDCl₃) 3.67 ~ 3.45 (m, 11H), 3.41 ~ 3.28 (m, 2H), 3.21 ~ 3.09 (m, 2H), 2.95 ~ 2.82 (m, 2H), 2.80 ~ 2.35 (m, 3H), 1.81 ~ 1.68 (m, 4H), 1.50 ~ 1.35 (s, 9H); ESI MS: C₁₉H₃₆N₂O₈ としての計算値、420.2471; 実測値、419.3 [M - H] - 1。

【0247】

パートB: 3 - (N - (3 - (2 - (2 - (3 - ((t - プトキシ) - カルボニルアミノ) プロポキシ) エトキシ) エトキシ) プロピル) カルバモイル) プロピオン酸スクシンイミドエステルの調製

【0248】

【化28】



【0249】

3 - (N - (3 - (2 - (2 - (3 - ((t - プトキシ) - カルボニルアミノ) プロポキシ) エトキシ) エトキシ) プロピル) カルバモイル) - プロピオン酸 (1.12 g, 2.66 mmol)、N - ヒドロキシスクシンイミド (0.40 g, 3.46 mmol)、および N, N - ジメチルホルムアミド (4.0 mL) の溶液に 1 - (3 - ジメチルアミノ) プロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (0.67 g, 3.46 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 48 時間攪拌した。混合物を高真空下で濃縮し、残留物を 0.1 N の HCl

50

1に溶解し、酢酸エチル(3回)で抽出した。合わせた有機抽出液を水(2回)そして飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、オイルとして生成物1.0g(73%)を得た。所望の生成物を更には精製せずに使用した。

【0250】

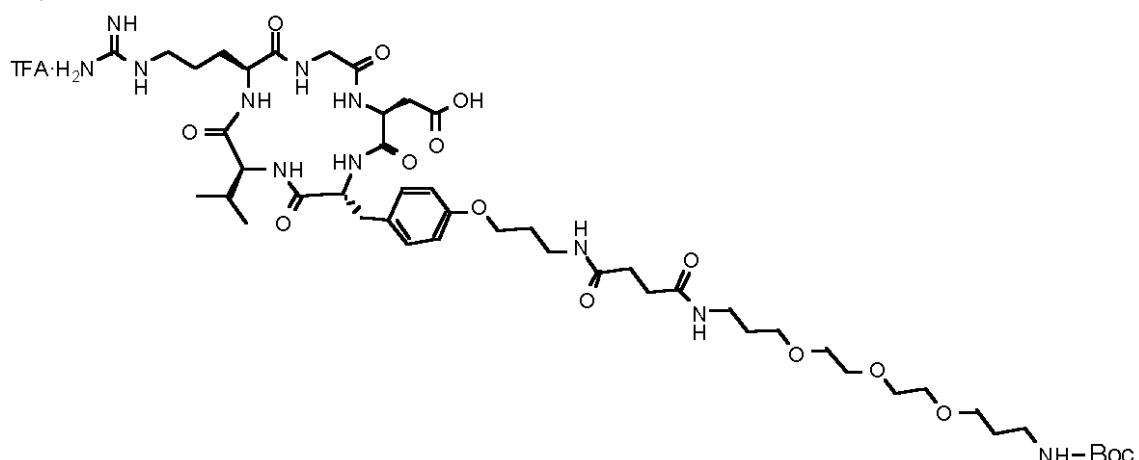
ESMS: C₂₃H₃₉N₃O₁₀としての計算値、517.2635; 実測値、518.2 [M+H]₊1。

【0251】

パートC:シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Tyr(3-(3-(N-(2-(3-((t-ブトキシ)カルボニルアミノ)プロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)カルバモイル)-プロパンアミド)プロピル)-Val}の調製 10

【0252】

【化29】



10

20

【0253】

シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val}TFA塩(0.040g、0.0457mmol)をDMF(2mL)に溶解した。トリエチルアミン(19.1μL、0.137mmol)を添加し、5分間攪拌後3-(N-(2-(2-(3-((t-ブトキシ)カルボニルアミノ)プロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)カルバモイル)プロピオン酸スクシンイミドエステル(0.0284g、0.0548mmol)を添加した。反応混合物をN₂下で48時間攪拌し、そして高真空下で濃縮してオイルを得た。オイルを酢酸エチルで摩碎し、生成物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空下で乾燥した。粗生成物を分取HPLC方法1により精製して、所望の生成物7.4mg(14%)を凍結乾燥固体として得た。ESMS: C₄₈H₇₉N₁₁O₁₅としての計算値、1049.58; 実測値、1050.5 [M+H]₊1。HPLC分析、方法1B、R_t = 20.417分、純度 = 100%。 30

【0254】

パートD:シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Tyr(3-(3-(N-(3-(2-(2-(3-((t-ブトキシ)カルボニルアミノ)プロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)カルバモイル)-プロパンアミド)プロピル)-Val}の調製 40

シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Tyr(3-(3-(N-(3-(2-(2-(3-((t-ブトキシ)カルボニルアミノ)プロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)カルバモイル)-プロパンアミド)プロピル)-Val}(6.0mg、0.00515mmol)を塩化メチレン(1mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1mL)を添加した。溶液を2時間攪拌し、そして高真空下で濃縮してオイルを得た。オイルをジエチルエーテルで摩碎し、生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして高真空下で乾燥して、所望の生成物6.0mg(98%)を得た。ESMS: C₄₃H₇₁N₁₁O₁₃としての計算値、949.52; 実測値、950.6 [M+H]₊1。HPLC分析、方法1B、R_t = 14.821分、純度 = 73%。

【0255】

40

50

パートE：シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Tyr([N-[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]-18-アミノ-14-アザ-4,7,10-オキシ-15-オキソ-オクタデコイル)-3-アミノプロピル}-Valの調製

シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Tyr(3-(3-(N-(3-(2-(2-(3-(アミノ)プロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)カルバモイル)-プロパンアミド)プロピル}-Val}(5.0mg、0.00424mmol)をジメチルホルムアミド(1mL)に溶解した。トリエチルアミン(1.8μL、0.0127mmol)を添加し、5分間攪拌後2-[[5-[(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)オキシ]-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モノナトリウム塩(2.2mg、0.00509mmol)を添加した。反応混合物を24時間攪拌し、そして高真空中で濃縮してオイルを得た。オイルを分取HPLC方法1により精製して、所望の生成物2.2mg(38%)を凍結乾燥固体として得た(TFA塩)。ESMS: C₅₆H₈₀N₁₄O₁₇Sとしての計算値、1252.6；実測値、1253.7(M+H⁺)。HPLC分析、方法1B、R_t = 17.328分、純度 = 100%。

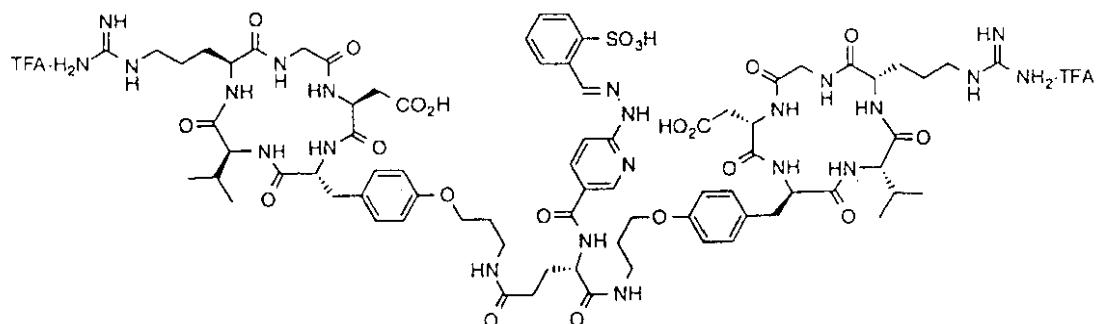
【0256】

(実施例3)

[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]-Glu(シクロ{D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val-Arg-Gly-Asp})-シクロ{D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val-Arg-Gly-Asp}の合成

【0257】

【化30】



10

20

30

【0258】

パートA：Boc-Glu(シクロ{D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val-Arg-Gly-Asp})-シクロ{D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val-Arg-Gly-Asp}の調製

シクロ{D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val-Arg-Gly-Asp}(0.040g、0.0457mmol)をジメチルホルムアミド(2mL)に溶解した。トリエチルアミン(19.1μL、0.137mmol)を添加し、反応混合物を5分間攪拌した。Boc-Glu(OSu)-OSu(0.0101g、0.0229mmol)を添加し、反応混合物をN₂下で18時間攪拌した。そして反応混合物を高真空中で濃縮してオイルを得た。オイルを酢酸エチルで摩碎した。生成物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、所望の生成物38.0mg(55%)を得た。ESMS: C₆₈H₁₀₃N₁₉O₂₀としての計算値、1505.76；実測値、1504.9[M-H]⁻。HPLC分析、方法1B、R_t = 19.797分、純度 = 73%。

【0259】

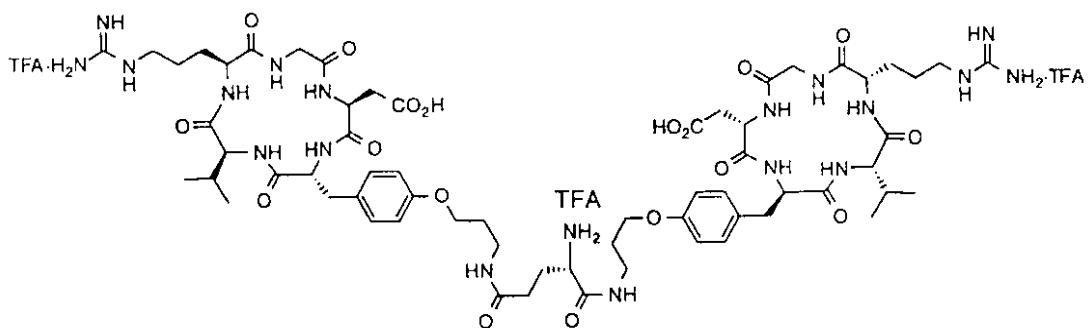
パートB：Glu(シクロ{D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val-Arg-Gly-Asp})-シクロ{D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val-Arg-Gly-Asp}TFA塩の調製

40

50

【0260】

【化31】



10

【0261】

Boc-Glu(シクロ{D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val-Arg-Gly-Asp})-シクロ{D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val-Arg-Gly-Asp}(0.035g, 0.0232mmol)を塩化メチレン(1mL)に溶解した。トリフルオロ酢酸(1mL)を添加し、反応混合物を2時間攪拌し、高真空中で濃縮してオイルを得、そしてエーテルで摩碎した。得られた生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、所望の生成物30.7mg(76%)を得た。ESMS: C₆₃H₉₅N₁₉O₁₈としての計算値、1405.71; 実測値、1404.7 [M-H]⁻1。HPLC分析、方法1B、R_t = 15.907分、純度 = 77%。

【0262】

パートC: [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]-Glu(シクロ{D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val-Arg-Gly-Asp})-シクロ{D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val-Arg-Gly-Asp}の調製

Glu(シクロ{D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val-Arg-Gly-Asp})-シクロ{D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val-Arg-Gly-Asp}(0.025g, 0.0143mmol)のジメチルホルムアミド(2mL)溶液にトリエチルアミン(6.0μL, 0.0429mmol)を添加し、反応混合物を5分間攪拌した。2-[[[5-[(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)オキシ]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モノナトリウム塩(0.0076g, 0.0172mmol)を添加し、反応混合物を5日間攪拌し、そして高真空中で濃縮してオイルを得た。オイルを分取HPLC方法1により精製して、所望の生成物12.0mg(43%)を凍結乾燥固体として得た。ESMS: C₇₆H₁₀₄N₂₂O₂₂Sとしての計算値、1708.7; 実測値、1710.1(M+H⁺)。HPLC分析、方法1B、R_t = 17.218分、純度 = 94%。

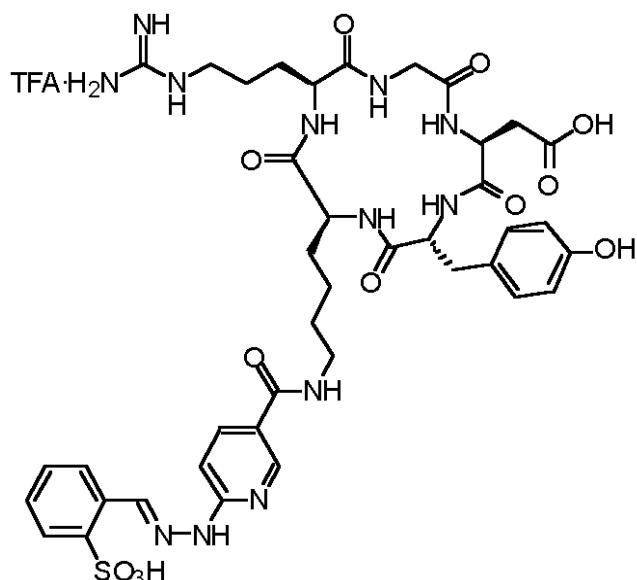
【0263】

(実施例4)

シクロ(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys([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]))の合成

【0264】

【化32】



10

【0265】

パートA：シクロ{Arg(Tos)-Gly-Asp(OBz1)-D-Tyr(Bz1)-Lys(Cbz)}の調製

ペプチド配列 Boc-Asp(OBz1)-D-Tyr(Bz1)-Lys(Z)-Arg(Tos)-Gly-オキシム樹脂のN末端Boc保護基を標準脱保護法(CH_2Cl_2 中25%TFA)を用いて除去した。DCMを用いて8回洗浄した後、樹脂を10%DIEA/DCM(10分を2回)で処理した。続いて樹脂をDCM(5回)で洗浄し、高真空中で乾燥した。そして樹脂(1.8711g、0.44mmol/g)をDMF(15mL)に懸濁させた。冰酢酸(47.1 μL 、0.823mmol)を添加し、反応物を60℃で72時間加熱した。樹脂を濾過し、DMF(10mLで2回)で洗浄した。濾液を高真空中で濃縮してオイルを得た。得られたオイルを酢酸エチルで摩碎した。このように得られた固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、所望の生成物653.7mgを得た。ESMS: $\text{C}_{56}\text{H}_{65}\text{N}_9\text{O}_{12}\text{S}$ としての計算値、1087.45；実測値、1088.7 [$\text{M} + \text{H}] + 1$]。HPLC分析、方法1A、 $R_t = 17.5$ 分、純度 = 82%。

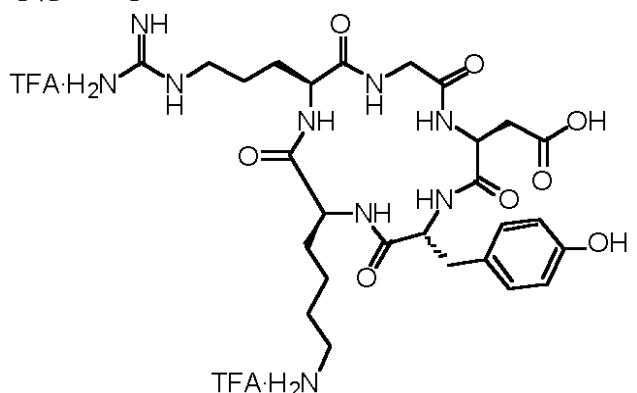
20

【0266】

パートB：シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys}の調製

【0267】

【化33】



30

【0268】

シクロ{Arg(Tos)-Gly-Asp(OBz1)-D-Tyr(Bz1)-Lys(Cbz)}(0.200g、0.184mmol)をトリフルオロ酢酸(0.6mL)に溶解し、-10℃に冷却した。温度を-10℃に維持しながら、トリフルオロメタンスルホン酸(0.5mL)を滴下添加した。アニソール(0.1mL)を添加し、反応混

40

50

合物を -10 で 3 時間攪拌した。ジエチルエーテルを添加し、反応物を -50 に冷却し、そして 1 時間攪拌した。粗生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥した。粗生成物を分取 HPLC 方法 1 により精製して、所望の生成物 15.2 mg (10%) を凍結乾燥固体として得た。HRMS: C₂₇H₄₁N₉O₈ + H としての計算値、620.3156; 実測値、620.3145。HPLC 分析、方法 1B、R_t = 8.179 分、純度 = 100%。

【0269】

パート C: シクロ { Arg - Gly - Asp - D - Tyr - Lys ([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]) } の調製

10

【0270】

シクロ { Arg - Gly - Asp - D - Tyr - Lys } TFA 塩 (0.010 g、0.0118 mmol) を DMF (1 mL) に溶解した。トリエチルアミン (5.0 μL、0.0354 mmol) を添加し、5 分間攪拌後 2 - [[[5 - [(2,5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニル) オキシ] 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モノナトリウム塩 (0.0062 g、0.0142 mmol) を添加した。反応混合物を 20 時間攪拌し、そして高真空下で濃縮してオイルを得た。オイルを分取 HPLC 方法 1 により精製して、所望の生成物 6.2 mg (46%) を凍結乾燥固体として得た。HRMS: C₄₀H₅₀N₁₂O₁₂S + H としての計算値、923.3470; 実測値、923.3486。HPLC 分析、方法 1B、R_t = 11.954 分、純度 = 100%。

20

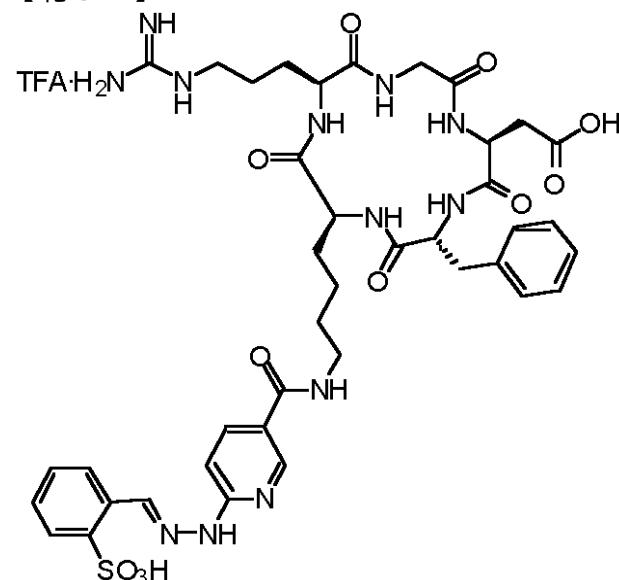
【0271】

(実施例 5)

シクロ { Arg - Gly - Asp - D - Phe - Lys ([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]) } の合成

【0272】

【化 34】



30

【0273】

パート A: シクロ { Arg (Tos) - Gly - Asp (OBzl) - D - Phe - Lys (Cbz) } の調製

40

【0274】

ペプチド配列 Boc - Asp (OBzl) - D - Phe - Lys (Z) - Arg (Tos) - Gly - オキシム樹脂の N 末端 Boc 保護基を標準脱保護法 (CH₂Cl₂ 中 25% TFA) を用いて除去した。DCM を用いて 8 回洗浄した後、樹脂を 10% DIEA / DCM (10 分を 2 回) で処理した。続いて樹脂を DCM (5 回) で洗浄し、高真空下で乾燥

50

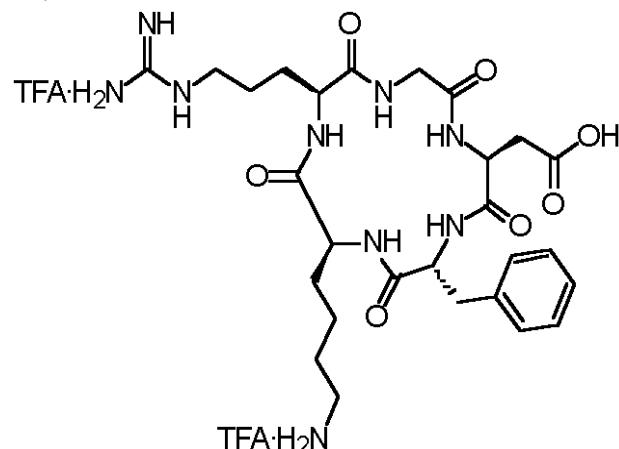
した。そして樹脂 (1.7053 g, 0.44 mmol/g) をジメチルホルムアミド (15 mL) に懸濁させた。冰酢酸 (43.0 μ L, 0.750 mmol) を添加し、反応物を 60 °C で 72 時間加熱した。樹脂を濾過し、DMF (10 mL で 2 回) で洗浄した。濾液を高真空下で濃縮してオイルを得た。得られたオイルを酢酸エチルで摩碎した。このように得られた固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空下で乾燥して、所望の生成物 510.3 mg を得た。ESMS: C₄₉H₅₉N₉O₁₁S としての計算値、981.40; 実測値、982.6 [M + H] + 1。HPLC 分析、方法 1A、R_t = 15.5 74 分、純度 = 89%。

【0275】

パート B : シクロ { Arg - Gly - Asp - D - Phe - Lys } の調製 10

【0276】

【化35】



10

20

【0277】

シクロ { Arg (Tos) - Gly - Asp (OBz) - D - Phe - Lys (Cbz) } (0.200 g, 0.204 mmol) をトリフルオロ酢酸 (0.6 mL) に溶解し、-10 °C に冷却した。温度を -10 °C に維持しながら、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.5 mL) を滴下添加した。アニソール (0.1 mL) を添加し、反応物を -10 °C で 3 時間攪拌した。ジエチルエーテルを添加し、反応物を -50 °C に冷却し、そして 1 時間攪拌した。粗生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥し、そして分取 HPLC 方法 1 により精製して、所望の生成物 121.1 mg (71%) を凍結乾燥固体として得た。HRMS: C₂₇H₄₁N₉O₇ + H としての計算値、604.3207; 実測値、604.3206。HPLC 分析、方法 1B、R_t = 11.197 分、純度 = 100%。

30

【0278】

パート C : シクロ { Arg - Gly - Asp - D - Phe - Lys ([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]) } の調製

【0279】

40

シクロ { Arg - Gly - Asp - D - Phe - Lys } TFA 塩 (0.040 g, 0.0481 mmol) を DMF (2 mL) に溶解した。トリエチルアミン (20.1 μ L, 0.144 mmol) を添加し、5 分間攪拌後 2 - [[[5 - [[(2,5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニル) オキシ] 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モノナトリウム塩 (0.0254 g, 0.0577 mmol) を添加した。反応混合物を 20 時間攪拌し、そして高真空下で濃縮してオイルを得た。オイルを分取 HPLC 方法 1 により精製して、所望の生成物 38.2 mg (78%) を凍結乾燥固体として得た。HRMS: C₄₀H₅₀N₁₂O₁₁S + H としての計算値、907.3521; 実測値、907.3534。HPLC 分析、方法 1B、R_t = 14.122 分、純度 = 91%。

50

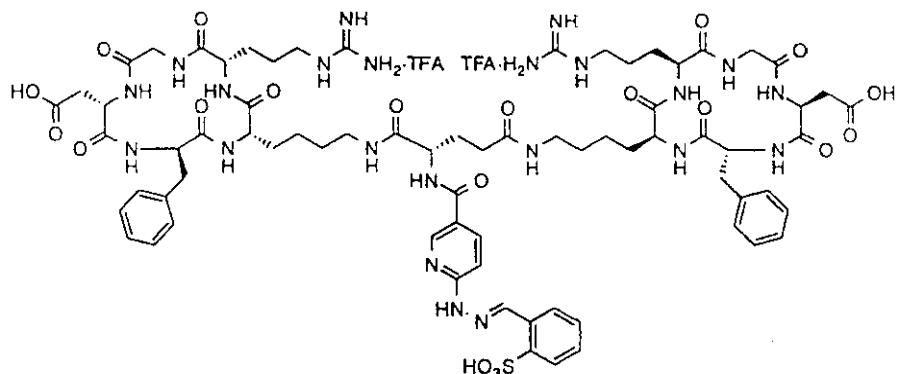
[0 2 8 0]

(实施例 6)

[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] - G 1 u (シクロ { L y s - A r g - G l y - A s p - D - P h e }) - シクロ { L y s - A r g - G l y - A s p - D - P h e } の合成

[0 2 8 1]

【化 3 6】



10

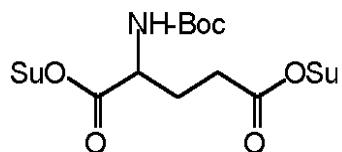
[0 2 8 2]

パートA：Boc-Gly(Osu)-Osuの調製

20

[0 2 8 3]

【化 3 7】



[0 2 8 4]

B o c - G l u - O H (8 . 0 g, 3 2 . 2 5 m m o l) 、 N - ヒドロキシスクシンイミド (8 . 9 4 g, 7 7 . 6 4 m m o l) 、 および D M F (1 2 0 m L) の溶液に 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (1 4 . 8 8 g, 7 7 . 6 4 m m o l) を添加した。反応混合物を室温下で 4 8 時間攪拌した。混合物を高真空下で濃縮し、残留物を 0 . 1 N の H C l に溶解し、酢酸エチル (3 回) で抽出した。合わせた有機抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム、そして飽和食塩水で洗浄し、 M g S O 4 で乾燥し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、逆相 H P L C (V y d a c C 1 8 カラム、 0 . 1 % T F A を含有する 1 8 から 9 0 % アセトニトリル濃度勾配、 R t = 9 . 4 1 3 分) により精製し、白色粉体として所望の生成物 8 . 5 g (6 0 %) を得た。 ¹ H - N M R (C D C 1 3) : 2 . 9 8 ~ 2 . 7 0 (m, 1 1 H), 2 . 6 5 ~ 2 . 2 5 (m, 2 H), 1 . 5 5 ~ 1 . 4 0 (s, 9 H) ; E S M S : C 1 8 H 2 3 N 3 O 1 0 としての計算値、 4 4 1 . 1 3 8 3 ; 実測値、 4 5 9 . 2 [M + N H 4] + 1 。

30

〔 0 2 8 5 〕

パートB: B o c - G l u (シクロ{L y s - A r g - G l y - A s p - D - P h e})
- シクロ{L y s - A r g - G l y - A s p - D - P h e}の調製

シクロ (L y s - A r g - G l y - A s p - D - P h e) (0 . 0 5 0 g 、 0 . 0 6 0 1 mmol) のジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液にトリエチルアミン (2 5 . 1 μ L 、 0 . 1 8 3 mmol) を添加した。5 分間攪拌後 B o c - G l u (O S u) - O S u (0 . 0 1 3 3 g 、 0 . 0 3 0 1 mmol) を添加した。反応混合物を N_2 下 2 0 時間攪拌し、そして高真空中で濃縮してオイルを得、酢酸エチルで摩碎した。このように得られた生成物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、所望の生成物 4 3 . 7 mg (4 4 %) を得た。 E S M S : C₆₄H₉₅N₁₉O₁₈ としての計算値、 1 4 1 7 . 7 1 ； 実測値、 1 4 1 8 . 8 [M + H]⁺ 1 。 H P L C 分析、方法 1 B 、 R_t = 1 9 . 5 2 4

40

寒測值、1418.8 [M + H]⁺ 1. HPLC 分析、方法 1 B、R_t = 1.9. 524

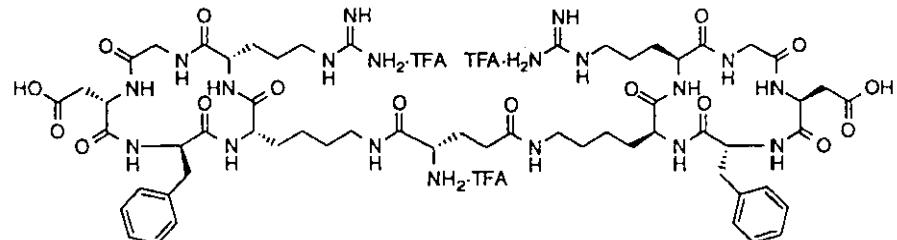
分、純度 = 73%。

【0286】

パートC: Glu(シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe} TFA塩の調製

【0287】

【化38】



10

【0288】

Boc-Glu(シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}(0.040g, 0.0243mmol)の塩化メチレン(1mL)溶液にトリフルオロ酢酸(1mL)を添加した。反応混合物を2時間攪拌し、高真空中で濃縮してオイルを得、そしてジエチルエーテルで摩碎した。生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、所望の生成物 39.9mg(100%)を得た。ESMS: C₅₉H₈₇N₁₉O₁₆としての計算値、1317.66; 実測値、1318.9 [M+H]⁺。HPLC分析、方法1B、R_t = 15.410分、純度 = 73%。

20

【0289】

パートD: [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]-Glu(シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}の調製

【0290】

Glu(シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}(0.030g, 0.0183mmol)のジメチルホルムアミド(3mL)溶液にトリエチルアミン(7.6μL, 0.0549mmol)を添加し、反応混合物を5分間攪拌した。2-[[5-[(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)オキシ]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モノナトリウム塩(0.0096g, 0.0220mmol)を添加し、反応混合物を18時間攪拌し、そして高真空中で濃縮してオイルを得た。オイルを分取HPLC方法1により精製して、所望の生成物11.0mg(32%)を凍結乾燥固体として得た。ESMS: C₇₂H₉₆N₂₂O₂₀Sとしての計算値、1620.7; 実測値、1620.1(M-H⁺)。HPLC分析、方法1B、R_t = 16.753分、純度 = 91%。

30

【0291】

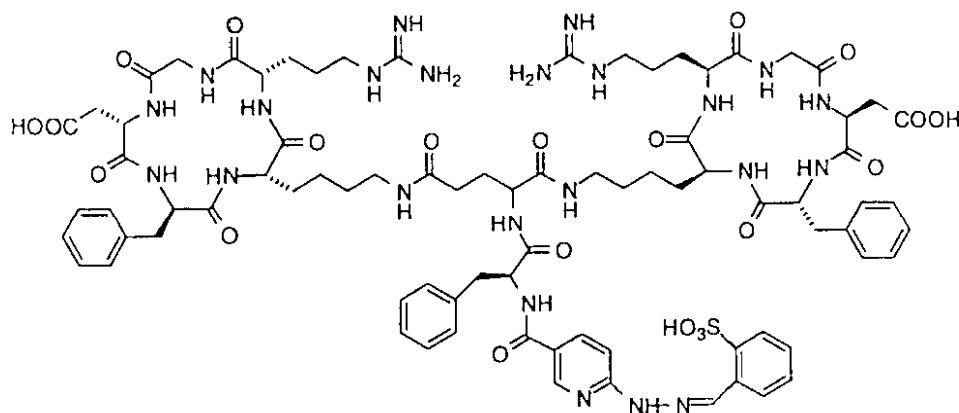
(実施例7)

[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]-Phe-Glu(シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}の合成

【0292】

【化39】

40



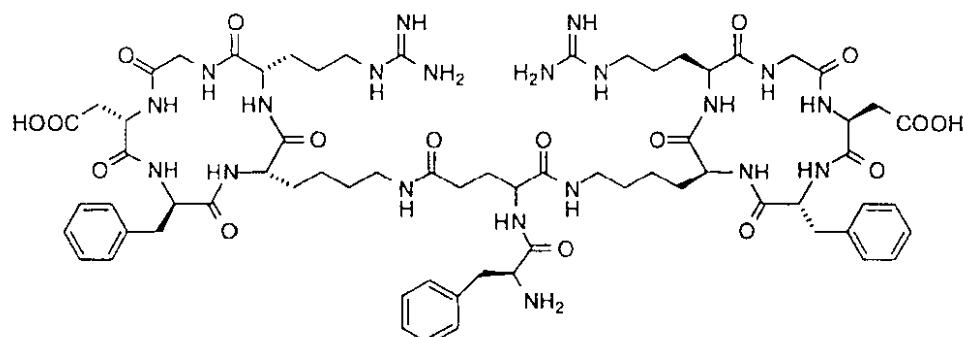
10

【0293】

パートA: Phe-Glu (シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}) - シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}の調製

【0294】

【化40】



20

【0295】

Glu (シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}) - シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe} (23.4 mg, 0.014 mmol) およびトリエチルアミン (7.8 μL, 0.56 mmol) のDMF (2 mL) 溶液を5分間攪拌した。これにBoc-Phe-OSu (5.1 mg, 0.014 mmol) を添加し、反応混合物を窒素下室温で終夜攪拌した。真空下でDMFを除去し、得られた残留物をTFA (1.5 mL) および塩化メチレン (1.5 mL) に溶解した。溶液を2時間攪拌し、真空下で濃縮して、所望の生成物31 mgをTFA塩として得た。ESMS: C₆₈H₉₆N₂₀O₁₇としての計算値、1464.7; 実測値、1465.6 (M+H)⁺。HPLC分析、方法1B、R_t = 15.48分、純度 = 95%。

30

【0296】

パートB: [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] - Phe-Glu (シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}) - シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}の調製

40

【0297】

Phe-Glu (シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}) - シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe} (0.030 g, 0.016 mmol) のジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液にトリエチルアミン (9 μL, 0.064 mmol) を添加し、反応混合物を5分間攪拌した。2-[[5-[(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)オキシ]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モノナトリウム塩 (0.0099 g, 0.0220 mmol) を添加し、反応混合物を18時間攪拌し、そして高真空下で濃縮した。残留物を分取RP-HPLC方法1により精製して、所望の生成物7 mg (22%) を凍結乾燥固体として得た

50

TFA 塩)。ESMS: C₈₁H₁₀₅N₂₃O₂₁S としての計算値、1767.8；実測値、1768.8 (M - H⁺)。HPLC 分析、方法 1B、R_t = 17.68 分、純度 = 99%。

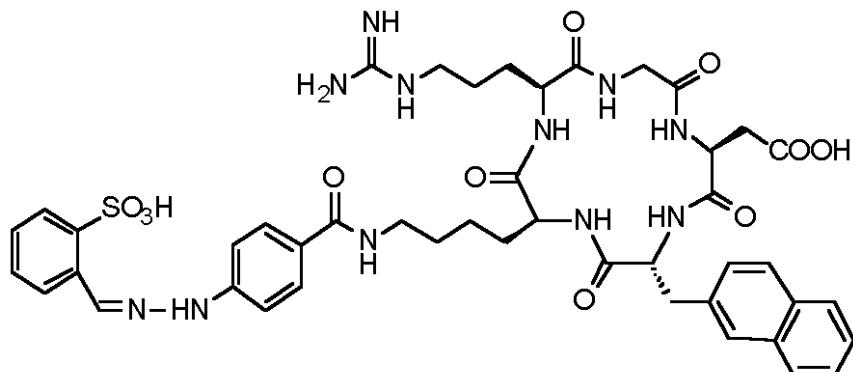
【 0 2 9 8 】

(实施例 8)

シクロ { Arg - Gly - Asp - D - Nal - Lys ([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]) } の合成

〔 0 2 9 9 〕

【化 4 1】



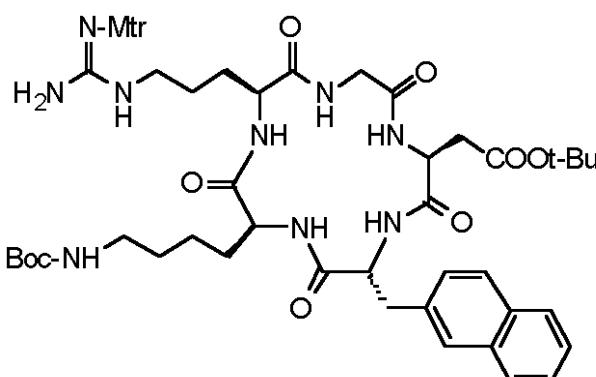
10

[0 3 0 0]

パートA：シクロ { Arg (Mtr) - Gly - Asp (Otbu) - D - Nal - Lys (Boc) } の調製

[0 3 0 1]

【化 4 2】



30

[0 3 0 2]

Fmoc chemistryを用いる自動固相ペプチド合成によりペプチドAsp(OtBu)-D-Nal-Lys(Boc)-Arg(Mtr)-Glyを得た。100mL丸底フラスコにHBTU(349mg、0.92mmol)およびDMF(10mL)を仕込んだ。溶液を60℃で5分間攪拌した。これにAsp(OtBu)-D-Nal-Lys(Boc)-Arg(Mtr)-Gly(0.684g)およびヒューニッヒ塩基(0.34mL、1.97mmol)のDMF(10mL)溶液を添加し、溶液を窒素下60℃で4時間攪拌した。そして真空中で溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルで摩碎した。固体を濾過し、酢酸エチル(5mLで3回)で洗浄し、真空中で乾燥して、所望の生成物(520mg、86%)を得た。ESMS: C₅₀H₇₁N₉O₁₂Sとしての計算値、1021.5；実測値、1022.5[M+H]⁺。HPLC分析、方法1A、R_t = 15.91分(純度99%)。

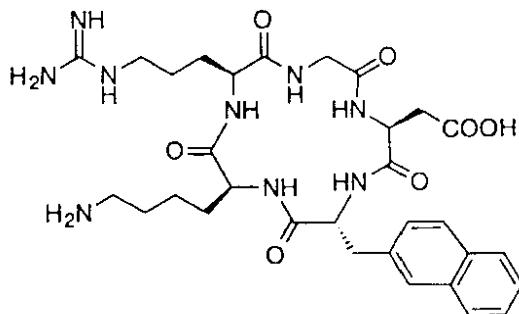
40

[0 3 0 3]

パートB：シクロ{ Arg - Gly - Asp - D - Nal - Lys }ビスTFA塩の調製
【0.304】

【化 4 3】

1054



【0305】

シクロ{Arg(Mtr)-Gly-Asp(OctBu)-D-Nal-Lys(Boc)} (500mg、0.49mmol)、TFA (7mL)、トリイソプロピルシラン (0.25mL) および水 (0.25mL) の溶液を窒素下室温で18時間攪拌した。真空下で (3時間かけて) 溶媒を除去し、残留物をジエチルエーテルで摩碎し、所望の生成物をTFA塩として得た (426mg、98%)。ESMS: C₃₁H₄₃N₉O₇としての計算値、653.3；実測値、654.3 [M+H]⁺。HPLC分析、方法1B、R_t = 13.30分、純度 = 97%。

【0306】

パートC：シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Nal-Lys([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)}の調製

【0307】

シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Nal-Lys} TFA塩 (0.056g、0.064mmol) をDMF (2mL) に溶解した。トリエチルアミン (27μL、0.19mmol) を添加し、5分間攪拌後2-[[5-[(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)オキシ]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モノナトリウム塩 (0.039g、0.089mmol) を添加した。反応混合物を窒素下で終夜攪拌し、そして高真空下で濃縮してオイルを得た。オイルを分取HPLC方法1により精製して、所望の生成物49.3mg (72%) を凍結乾燥固体として得た (TFA塩)。ESMS: C₄₄H₅₂N₁₂O₁₁Sとしての計算値、956.4；実測値、957.5 [M+H]⁺。HPLC分析、方法1B、R_t = 16.19分、純度 = 99%。

【0308】

(実施例9)

[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]-Glu (シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal}) - シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal} の合成

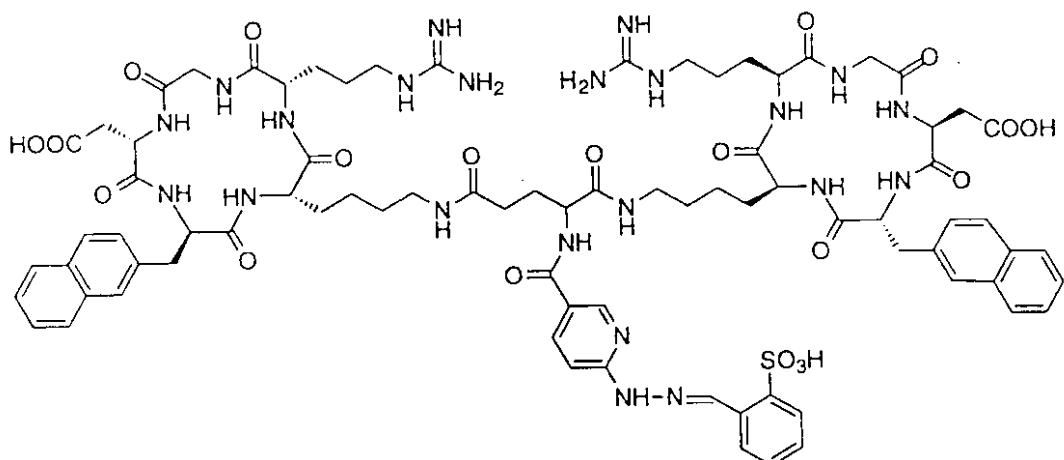
【0309】

【化44】

10

20

30



10

【0310】

パートA: Boc-Glu(シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal})-シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal}の調製

【0311】

シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal} (0.052 g, 0.059 mmol) のジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液にトリエチルアミン (25 μ L) を添加した。5分間攪拌後 Boc-Glu(OSu)-OSu (0.013 g, 0.029 mmol) を添加した。反応混合物を N_2 下 20時間攪拌し、そして高真空中で濃縮してオイルを得、酢酸エチルで摩碎した。このように得られた生成物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、所望の生成物 35.2 mg を粗製品として得た。ESMS: $C_{72}H_{99}N_{19}O_{18}$ としての計算値、1517.7；実測値、760.1 [M+2H]⁺ 2。HPLC分析、方法1B、 R_t = 21.07分 (65%)。

20

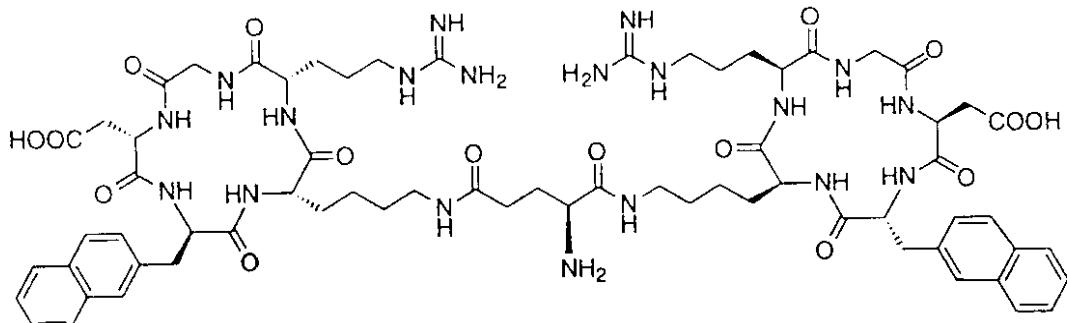
【0312】

パートB: Glu(シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal})-シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal}の調製

【0313】

【化45】

30



40

粗製の Boc-Glu(シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal})-シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal} (35.2 mg) の塩化メチレン (1.5 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を添加した。反応混合物を 2時間攪拌し、高真空中で濃縮してオイルを得、そしてジエチルエーテルで摩碎した。生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、粗製で所望の生成物 34.9 mg (TFA塩)を得た。ESMS: $C_{67}H_{91}N_{19}O_{16}$ としての計算値、1417.69；実測値、1418.7 [M+H]⁺ 1。HPLC分析、方法1B、 R_t = 19.1分、純度 = 62%。

【0315】

パートC: [2-[5-[カルボニル]-2-ピリジニル]-ヒドラゾノ]メチル】

50

- ベンゼンスルホン酸] - G l u (シクロ { L y s - A r g - G l y - A s p - D - N a l }) - シクロ { L y s - A r g - G l y - A s p - D - N a l } の調製

【 0 3 1 6 】

G l u (シクロ { L y s - A r g - G l y - A s p - D - N a l }) - シクロ { L y s - A r g - G l y - A s p - D - N a l } (3 4 . 9 m g) のジメチルホルムアミド (2 m L) 溶液にトリエチルアミン (1 0 μ L, 0 . 0 7 4 m m o l) を添加し、反応混合物を 5 分間攪拌した。 2 - [[[5 - [[(2 , 5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニル) オキシ] 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モノナトリウム塩 (1 5 . 2 m g, 0 . 0 3 4 4 m m o l) を添加し、反応混合物を 1 8 時間攪拌し、そして高真空中で濃縮してオイルを得た。オイルを分取 H P L C 方法 1 により精製して、所望の生成物 3 m g (T F A 塩) を得た。 E S M S : C₈₀H₁₀₀N₂₂O₂₀S としての計算値、 1 7 2 0 . 7 ; 実測値、 1 7 2 2 . 6 (M + H) + 1 。 H P L C 分析、方法 1 B 、 R_t = 1 9 . 7 8 分、純度 = 9 2 % 。

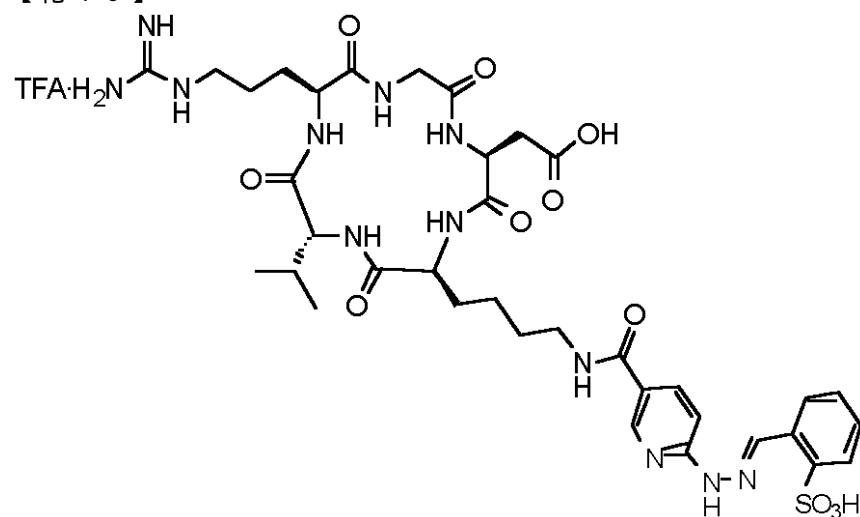
【 0 3 1 7 】

(実施例 1 0)

シクロ { A r g - G l y - A s p - L y s ([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]) - D - V a l } の合成

【 0 3 1 8 】

【 化 4 6 】



10

20

30

【 0 3 1 9 】

パート A : シクロ { A r g (T o s) - G l y - A s p (O B z l) - L y s (C b z) - D - V a l } の調製

ペプチド配列 B o c - A s p (O B z l) - L y s (Z) - D - V a l - A r g (T o s) - G l y - オキシム樹脂の N 末端 B o c 保護基を標準脱保護法 (C H₂C l₂ 中 2 5 % T F A) を用いて除去した。 D C M を用いて 8 回洗浄した後、樹脂を 1 0 % D I E A / D C M (1 0 分を 2 回) で処理した。 続いて樹脂を D C M (5 回) で洗浄し、高真空中で乾燥した。そして樹脂 (1 . 3 2 2 9 g, 0 . 4 4 m m o l / g) をジメチルホルムアミド (1 0 m L) に懸濁させた。氷酢酸 (3 3 . 3 μ L, 0 . 5 8 2 m m o l) を添加し、反応物を 6 5 ℃ で 7 2 時間加熱した。樹脂を濾過し、 D M F (1 0 m L で 2 回) で洗浄した。濾液を高真空中で濃縮してオイルを得た。得られたオイルを酢酸エチルで摩碎した。このように得られた固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、高真空中で乾燥し、そして分取 H P L C 方法 2 により精製して、所望の生成物 9 3 . 0 m g を凍結乾燥固体として得た。 E S M S : C₄₅H₅₉N₉O₁₁S としての計算値、 9 3 3 . 4 1 ; 実測値、 9 3 4 . 5 [M + H] + 1 。 H P L C 分析、方法 1 A 、 R_t = 1 4 . 0 7 8 分、純度 = 8 5 % 。

【 0 3 2 0 】

分取 H P L C 方法 2

40

50

装置： Rainin Rabbit ; Dynamaxソフトウェア

カラム： Vydac C-18 (21.2mm × 25cm)

検出器： Knauer VWM

流量： 15ml/分

カラム温度： 室温

流動相： A : H₂O 中 0.1% TFA

B : ACN / H₂O (9:1) 中 0.1% TFA

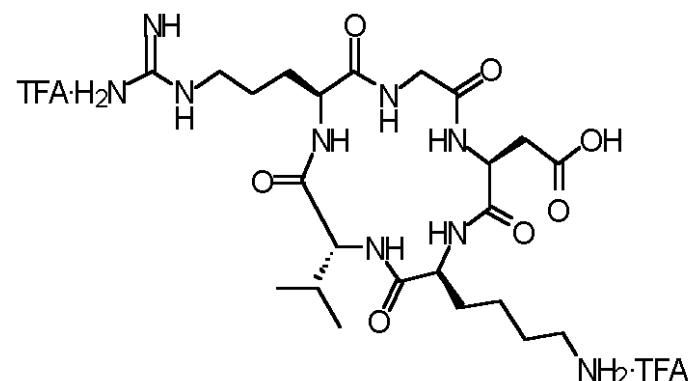
勾配：	時間 (分)	%A	%B	
	0	80	20	10
	20	0	100	
	30	0	100	
	31	80	20	

【0321】

パートB：シクロ{Arg-Gly-Asp-Lys-D-Val}の調製

【0322】

【化47】



【0323】

シクロ{Arg(Tos)-Gly-Asp(OBz)-Lys(Cbz)-D-Val} (0.080g, 0.0856mmol) をトリフルオロ酢酸 (0.6mL) に溶解し、-10℃に冷却した。温度を-10℃に維持しながら、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.5mL) を滴下添加した。アニソール (0.1mL) を添加し、反応混合物を-10℃で3時間攪拌した。ジエチルエーテルを添加し、反応混合物を-50℃に冷却し、そして30分間攪拌した。得られた粗生成物を濾過し、エーテルで洗浄し、高真空下で乾燥し、そして分取HPLC方法1により精製して、所望の生成物 44.2mg (66%) を凍結乾燥した固体として得た。ESMS: C₂₃H₄₁N₉O₇としての計算値、555.3 1； 実測値、556.3 [M+H]⁺ + 1。HPLC分析、方法1B、R_t = 8.959 分、純度 = 92%。

【0324】

パートC：シクロ{Arg-Gly-Asp-Lys([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]}-D-Val}の調製

【0325】

シクロ{Arg-Gly-Asp-Lys-D-Val} (0.036g, 0.0459mmol) のジメチルホルムアミド (3mL) 溶液にトリエチルアミン (19.2μL, 0.0138mmol) を添加し、5分間攪拌した。メチルスルホキシド (0.7mL)

10

20

30

40

50

、続いて 2 - [[[5 - [[(2 , 5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニル) オキシ] 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モノナトリウム塩 (0.0243 g, 0.0551 mmol) を添加し、反応混合物を 20 時間攪拌した。反応混合物を高真空下で濃縮してオイルを得、分取 HPLC 方法 1 により精製して、所望の生成物 13.9 mg (31 %) を凍結乾燥固体として得た。HRMS : C₃₆H₅₀N₁₂O₁₁S + H としての計算値、859.3443；実測値、859.3503。HPLC 分析、方法 1B、R_t = 13.479 分、純度 = 92 %。

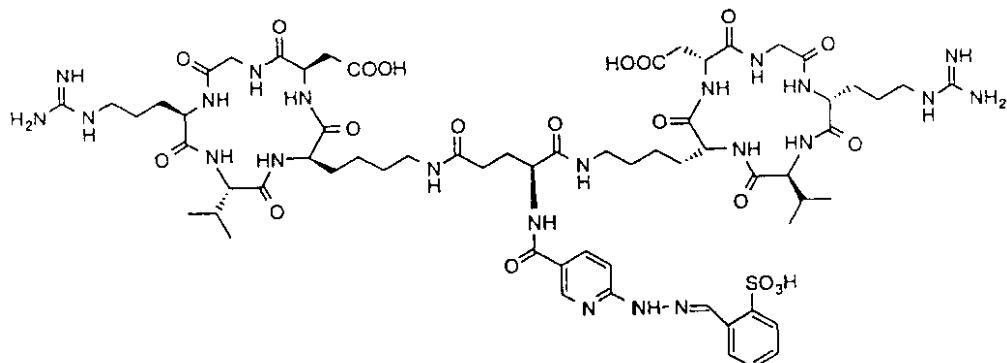
【0326】

(実施例 11)

[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] - Glu (シクロ { Lys - D - Val - Arg - Gly - Asp }) - シクロ { Lys - D - Val - Arg - Gly - Asp } の合成

【0327】

【化 48】



10

20

【0328】

パート A : Boc - Glu (シクロ { Lys - D - Val - Arg - Gly - Asp }) - シクロ { Lys - D - Val - Arg - Gly - Asp } の調製

シクロ { Lys - D - Val - Arg - Gly - Asp } (0.400 g, 0.51 mmol) のジメチルホルムアミド (7 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.21 mL, 1.53 mmol) を添加した。5 分間攪拌後 Boc - Glu (OSu) - OSu (115 mg, 0.26 mmol) を添加した。反応混合物を N₂ 下 20 時間攪拌し、そして濃縮してオイルを得た。このように得られた生成物を分取 RP - HPLC により一部精製して、生成物 124 mg を得た。ESMS : C₅₆H₉₅N₁₉O₁₈ としての計算値、1321.71；実測値、1322.6 [M + H] + 1。

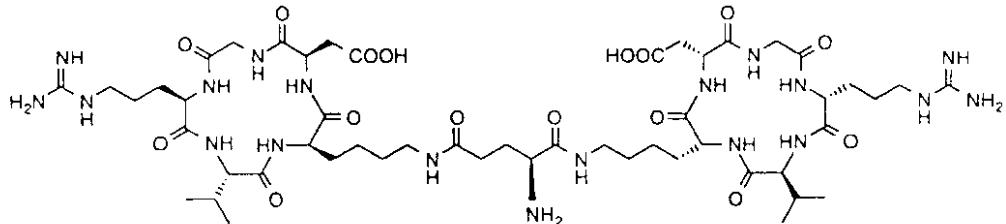
30

【0329】

パート B : Glu (シクロ { Lys - D - Val - Arg - Gly - Asp }) - シクロ { Lys - D - Val - Arg - Gly - Asp } の調製

【0330】

【化 49】



40

【0331】

不純物を含んだ Boc - Glu (シクロ { Lys - D - Val - Arg - Gly - Asp }) - シクロ { Lys - D - Val - Arg - Gly - Asp } (0.124 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加した。反応混合物を 2 時間

50

攪拌し、高真空中で濃縮してオイルを得、そしてジエチルエーテルで摩碎した。生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、R P - H P L C 後所望の生成物 16.2 mg (T F A 塩) を得た。E S M S : C₅₁H₈₇N₁₉O₁₆ としての計算値、1221.66；実測値、1222.6 [M + H]⁺ 1。H P L C 分析、方法 1 B、R_t = 11.43 分、純度 = 93%。

(0 3 3 2)

パートC：[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] - G1u (シクロ { Lys - D - Val - Arg - Gly - Asp }) - シクロ { Lys - D - Val - Arg - Gly - Asp } の調製

[0 3 3 3]

Glu(シクロ{Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp})-シクロ{Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp}(0.016g, 0.01mmol)のジメチルホルムアミド(2mL)溶液にトリエチルアミン(4.2μL)を添加し、反応混合物を5分間攪拌した。2-[5-[2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル]オキシ]カルボニル]-2-ピリジニル]-ヒドrazノ]メチル]-ベンゼンスルホン酸モノナトリウム塩(0.0063g, 0.014mmol)を添加し、反応混合物を18時間攪拌し、そして高真空中で濃縮してオイルを得た。残留物を分取HPLC方法1により精製して、所望の生成物(TFA塩)を得た。ESMS: C₆₄H₉₆N₂₂O₂₀Sとしての計算値、1524.7; 実測値、1525.7(M+H)+1。HPLC分析、方法1B、R_t=13.20分、純度=99%。

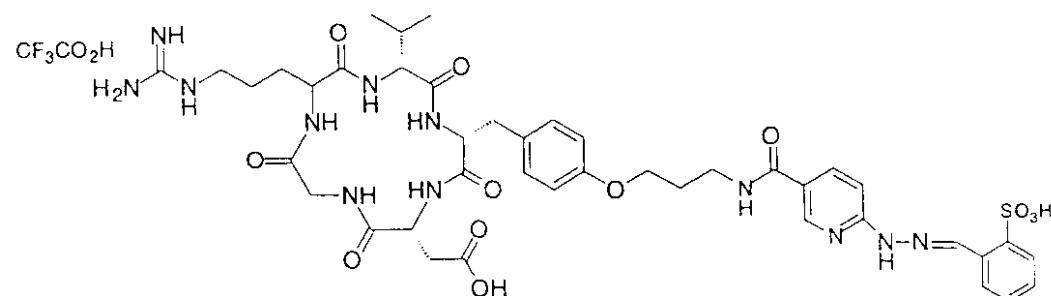
[0 3 3 4]

(実施例 12)

{ シクロ (A r g - D - V a l - D - T y r (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - D - A s p - G l y } の合成

[0 3 3 5]

【化 5.0】



[0 3 3 6]

パートA：シクロ{ Arg(Tos)-D-Val-D-Tyr(N-Cbz-3-アミノプロピル)-D-Asp(OBzl)-Gly}の調製

ペプチド配列 B o c - A r g (T o s) - D - V a l - D - T y r (N - C b z - アミノプロピル) - D - A s p (O B z 1) - G l y - オキシム樹脂の N 末端 B o c 保護基を標準脱保護法 (C H₂ C l₂ 中 5 0 % T F A) を用いて除去した。 D C M を用いて (8 回) 洗浄した後、樹脂を 1 0 % D I E A / D C M (1 0 分を 2 回) で中和した。樹脂を D C M (5 回) で洗浄し、高真空下終夜で乾燥した。そして樹脂 (1 . 0 8 g 、 0 . 3 6 m m o l / g) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 2 m L) に懸濁させた。氷酢酸 (6 7 m L 、 1 . 1 6 m m o l) を添加し、反応混合物を 5 5 ℃ に 7 2 時間加熱した。樹脂を濾過し、D M F (1 0 m L で 3 回) で洗浄した。濾液を高真空下で濃縮してオイルを得た。得られたオイルを酢酸エチルで摩碎した。得られた固体を逆相 H P L C (V y d a c C 1 8 カラム、 0 . 1 % T F A を含有する 1 8 から 9 0 % アセトニトリル濃度勾配、 R_t = 1 5 . 2 4 3 分) により精製して、白色粉体生成物 1 0 1 m g (3 0 %) を得た。 E S M S : C

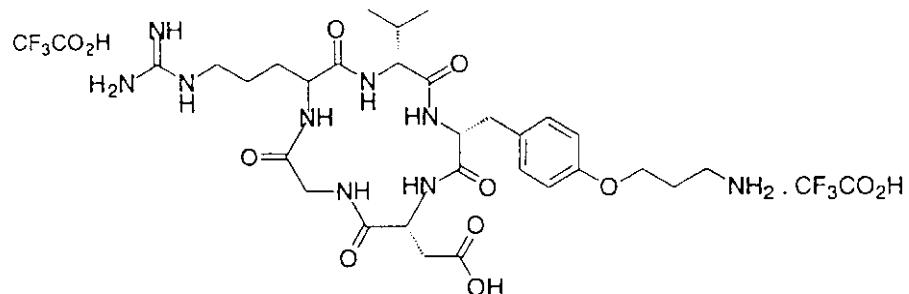
$C_{44}H_{57}N_9O_{12}S$ としての計算値、935.3847； 実測値、936.5 [M + H] + 1。

【0337】

パートB：シクロ{Arg-D-Val-D-Tyr(3-アミノプロピル)-D-Asp-Gly}の調製

【0338】

【化51】



【0339】

保護化環状ペプチドであるシクロ{Arg(Tos)-D-Val-D-Tyr(N-Cbz-3-アミノプロピル)-D-Asp(OBz)-Gly} (90mg, 0.0961mmol) をトリフルオロ酢酸 (0.95mL) に溶解し、ドライアイス/アセトン浴により -10 に冷却した。この溶液にトリフルオロメタンスルホン酸 (0.116m mol)、続いてアニソール (190mL) を添加した。反応混合物を -16 で 3 時間攪拌した。そしてドライアイス/アセトン浴を -35 に冷却し、この溶液に冷エーテル (40mL) を添加した。混合物を -35 で 30 分間攪拌し、そして -50 に冷却し、そして更に 30 分間攪拌した。粗生成物を濾過し、水/アセトニトリル (1/1) に再溶解し、凍結乾燥し、そして逆相HPLC (Vydac C18カラム、0.1%TFA を含有する 1.8 から 9.0%アセトニトリル濃度勾配、 $R_t = 13.38$ 分) により精製して、表題生成物 17mg (27%) を得た。ESMS : $C_{29}H_{45}N_9O_8$ としての計算値、647.3391； 実測値、648.2 [M + H] + 1。

【0340】

パートC：{シクロ{Arg-D-Val-D-Tyr(N-[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]-3-アミノプロピル)-D-Asp-Gly}の調製

【0341】

シクロ{Arg-D-Val-D-Tyr(3-アミノプロピル)-D-Asp-Gly} (14mg, 0.0216mmol) の N, N -ジメチルホルムアミド (2mL) 溶液にトリエチルアミン (15mL, 0.108mmol) を添加し、室温で 10 分間攪拌した。2-[[5-[[2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル]オキシ]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モノナトリウム塩 (11mg, 0.0260mmol) を添加し、混合物を 18 時間攪拌した。混合物を高真空中で濃縮し、残留物を逆相HPLC (Vydac C18カラム、0.1%TFA を含有する 1.8 から 9.0%アセトニトリル濃度勾配、 $R_t = 16.26$ 分) により精製して、白色粉体生成物 10mg (49%) を得た。ESMS : $C_{42}H_{54}N_{12}O_{12}S$ としての計算値、950.3705； 実測値、951.3 [M + H] + 1。

【0342】

(実施例13)

シクロ{D-Lys([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]) - D-Phe-D-Asp-Gly - Arg} の合成

【0343】

【化52】

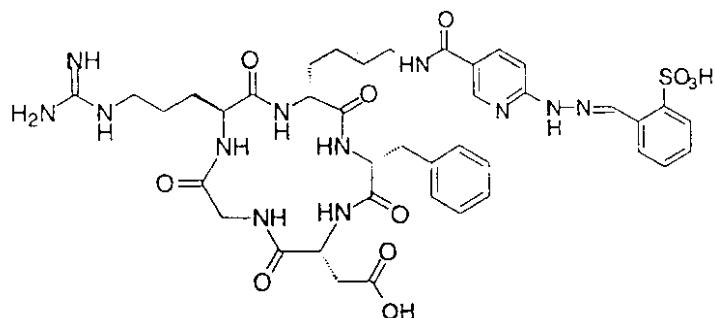
10

20

30

40

50



【0344】

10

パートA：シクロ{D-Lys(Cbz)-D-Phe-D-Asp(OBz1)-Gly-Arg(Tos)}の調製

【0345】

20

ペプチド配列Boc-Arg(Tos)-D-Lys(Cbz)-D-Phe-D-Asp(OBz1)-Gly-オキシム樹脂のN末端Boc保護基を標準脱保護法(CH_2Cl_2 中25%TFA)を用いて除去した。DCMを用いて8回洗浄した後、樹脂を10%DIEA/DCM(10分を2回)で処理した。続いて樹脂をDCM(5回)で洗浄し、高真空中で乾燥した。そして樹脂(1.93g、0.44mmol/g)をジメチルホルムアミド(15mL)に懸濁させた。冰酢酸(77 μL)を添加し、反応物を60度で72時間加熱した。樹脂を濾過し、DMF(10mLで2回)で洗浄した。濾液を高真空中で濃縮してオイルを得た。得られたオイルを酢酸エチルで摩碎した。このように得られた固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、所望の生成物を得、これを分取HPLCにより精製した(収率=252mg)。ESMS: $\text{C}_{49}\text{H}_{59}\text{N}_9\text{O}_{11}\text{S}$ としての計算値、981.40；実測値、982.3[M+H]+1。HPLC分析、方法1A、 R_t =14.577分。

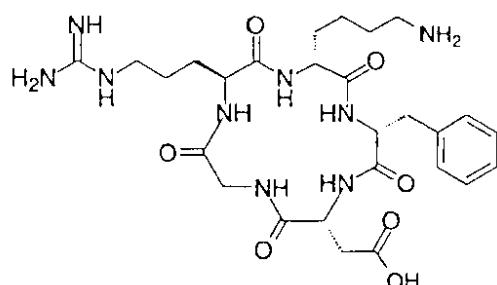
【0346】

パートB：シクロ{D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg}TFA塩の調製

【0347】

30

【化53】



【0348】

40

シクロ{D-Lys(Cbz)-D-Phe-D-Asp(OBz1)-Gly-Arg(Tos)}(0.152g、0.155mmol)をトリフルオロ酢酸(1.55mL)に溶解し、-16度に冷却した。温度を-16度に維持しながら、トリフルオロメタンスルホン酸(1.86mL)を滴下添加した。アニソール(0.31mL)を添加し、反応物を-16度で3時間攪拌した。ジエチルエーテルを添加し、反応物を-35度に冷却し、そして20分間攪拌した。粗生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空中で乾燥し、そして分取HPLC方法1により精製して、所望の生成物69mg(約53%)を凍結乾燥固体として得た(TFA塩)。ESMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{O}_7+\text{H}$ としての計算値、604.3207；実測値、604.4。HPLC分析、方法1B、 R_t =10.35分、純度=93%。

【0349】

50

パートC：シクロ{D-Lys([2-[[5-[カルボニル]-2-ピリジニル]ヒドロゾノ]メチル]-ベンゼンスルホン酸)]-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg}TFA塩の調製

【0350】

シクロ{D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg}TFA塩(0.056g、0.0673mmol)をDMF(2mL)に溶解した。トリエチルアミン(28μL、0.202mmol)を添加し、5分間攪拌後2-[[5-[(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)オキシ]カルボニル-2-ピリジニル]ヒドロゾノ]メチル]-ベンゼンスルホン酸モノナトリウム塩(0.029g、0.0673mmol)を添加した。反応混合物を70時間攪拌し、そして高真空中で濃縮して、オイルを得た。オイルを分取HPLC方法1により精製して、所望の生成物14mg(78%)を凍結乾燥固体として得た(TFA塩)。ESMS: C₄₀H₅₀N₁₂O₁₁S+Hとしての計算値、907.3521；実測値、907.3。HPLC分析、方法1B、R_t=14.17分、純度=99%。

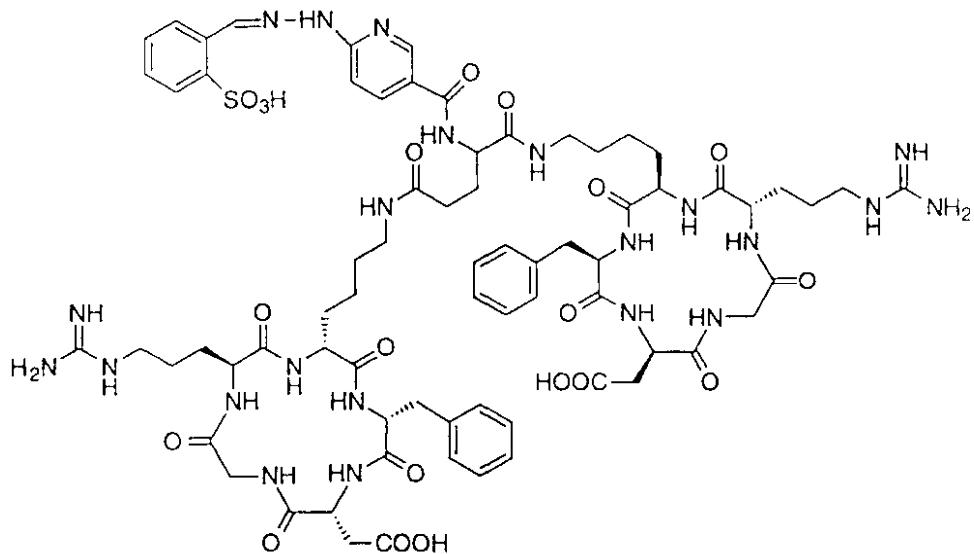
【0351】

(実施例14)

[2-[[5-[カルボニル]-2-ピリジニル]ヒドロゾノ]メチル]-ベンゼンスルホン酸]-Glu(シクロ{D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg})-シクロ{D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg}の合成

【0352】

【化54】



【0353】

パートA：Boc-Glu(シクロ{D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg})-シクロ{D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg}の調製

【0354】

シクロ(D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg)(0.190g、0.228mmol)のジメチルホルムアミド(5mL)溶液にトリエチルアミン(95μL、0.684mmol)を添加した。5分間攪拌後Boc-Glu(OSu)-OSu(0.050g、0.114mmol)を添加した。反応混合物をN₂下20時間攪拌し、そして高真空中で濃縮してオイルを得、酢酸エチルで摩碎した。このように得られた生成物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、所望の生成物172mgを粗形態として得た。ESMS: C₆₄H₉₅N₁₉O₁₈としての計算値、1417.71；実測値、1418.7[M+H]⁺。HPLC分析、方法1B、R_t=16.8分。

【0355】

パートB：Glu(シクロ{D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg})

10

20

30

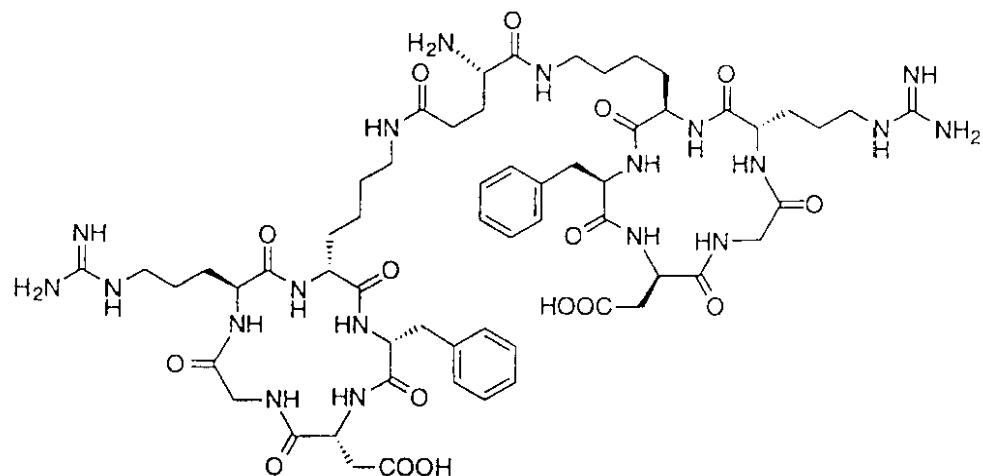
40

50

- シクロ { D - L y s - D - P h e - D - A s p - G l y - A r g } の調製

【 0 3 5 6 】

【化 5 5 】



10

【 0 3 5 7 】

粗製の B o c - G l u (シクロ { D - L y s - D - P h e - D - A s p - G l y - A r g }) - シクロ { D - L y s - D - P h e - D - A s p - G l y - A r g } (0 . 1 7 2 g) の塩化メチレン (4 . 5 m L) 溶液にトリフルオロ酢酸 (4 . 5 m L) を添加した。反応混合物を 2 時間攪拌し、高真空中で濃縮してオイルを得、そしてジエチルエーテルで摩碎した。生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、R P - H P L C 後に所望の生成物 3 8 m g を凍結乾燥固体として得た (T F A 塩) 。 E S M S : C₅₉H₈₇N₁₉O₁₆ としての計算値、 1 3 1 7 . 6 6 ; 実測値、 1 3 1 8 . 9 [M + H] + 1 。 H P L C 分析、方法 1 B 、 R_t = 1 3 . 0 6 分、純度 = 9 3 % 。

20

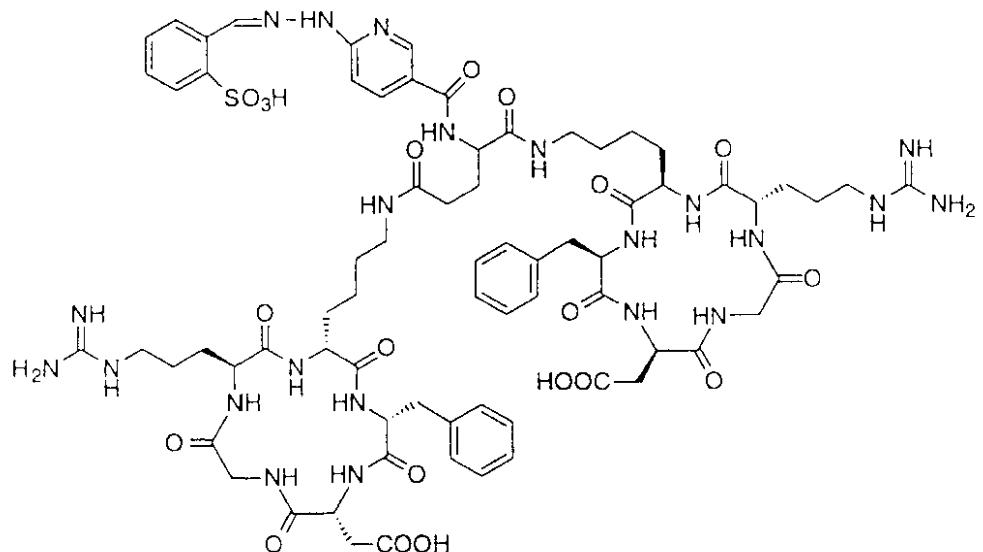
【 0 3 5 8 】

パート C : [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] - G l u (シクロ { D - L y s - D - P h e - D - A s p - G l y - A r g }) - シクロ { D - L y s - D - P h e - D - A s p - G l y - A r g } の調製

30

【 0 3 5 9 】

【化 5 6 】



40

【 0 3 6 0 】

G l u (シクロ { D - L y s - D - P h e - D - A s p - G l y - A r g }) - シクロ {

50

D - L y s - D - P h e - D - A s p - G l y - A r g } (0 . 0 2 5 g, 0 . 0 1 5 m m o l) のジメチルホルムアミド (2 m L) 溶液にトリエチルアミン (6 . 3 μ L, 0 . 0 4 5 m m o l) を添加し、反応混合物を 5 分間攪拌した。 2 - [[[5 - [[(2 , 5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニル) オキシ] 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モノナトリウム塩 (0 . 0 0 9 2 g, 0 . 0 2 1 0 m m o l) を添加し、反応混合物を 1 8 時間攪拌し、そして高真空中で濃縮してオイルを得た。オイルを分取 H P L C 方法 1 により精製して、所望の生成物 1 2 . 5 m g を凍結乾燥固体として得た (T F A 塩) 。 E S M S : C₇₂H₉₆N₂₂O₂₀S としての計算値、 1 6 2 0 . 7 ; 実測値、 1 6 2 2 . 5 (M + H) + 1 。 H P L C 分析、方法 1 B 、 R_t = 1 4 . 6 2 分、純度 = 9 6 % 。

10

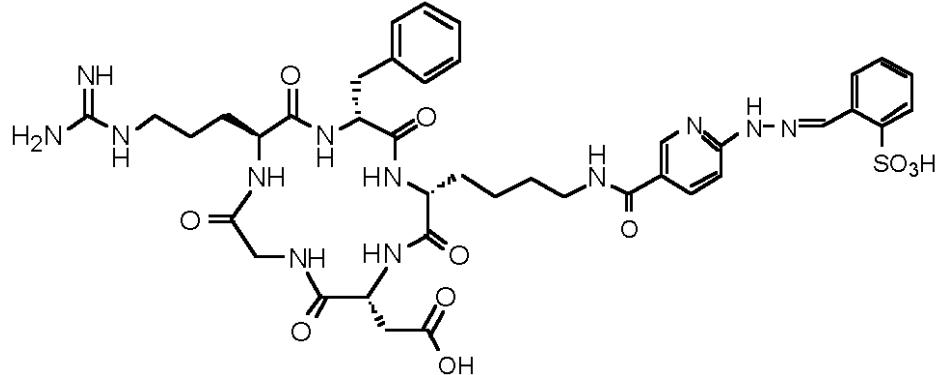
【 0 3 6 1 】

(実施例 1 5)

シクロ { D - P h e - D - L y s ([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]) - D - A s p - G l y - A r g } の合成

【 0 3 6 2 】

【 化 5 7 】



20

【 0 3 6 3 】

パート A : シクロ { D - P h e - D - L y s (C b z) - D - A s p (O B z 1) - G l y - A r g (T o s) } の調製

【 0 3 6 4 】

30

ペプチド配列 B o c - A r g (T o s) - D - P h e - D - L y s (C b z) - D - A s p (O B z 1) - G l y - オキシム樹脂の N 末端 B o c 保護基を標準脱保護法 (C H₂C l₂ 中 2 5 % T F A) を用いて除去した。 D C M を用いて 8 回洗浄した後、樹脂を 1 0 % D I E A / D C M (1 0 分を 2 回) で処理した。 続いて樹脂を D C M (5 回) で洗浄し、高真空中で乾燥した。そして樹脂 (1 . 5 g, 0 . 4 4 m m o l / g) をジメチルホルムアミド (1 2 m L) に懸濁させた。氷酢酸 (6 1 μ L) を添加し、反応物を 6 0 に 7 2 時間加熱した。樹脂を濾過し、D M F (1 0 m L で 2 回) で洗浄した。濾液を高真空中で濃縮してオイルを得た。得られたオイルを酢酸エチルで摩碎した。このように得られた固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、所望の生成物を得た (収率 = 3 7 0 m g) 。 E S M S : C₄₉H₅₉N₉O₁₁S としての計算値、 9 8 1 . 4 0 ; 実測値、 9 8 2 . 4 [M + H] + 1 。 H P L C 分析、方法 1 A 、 R_t = 1 4 . 3 2 分 (純度 6 0 %) 。

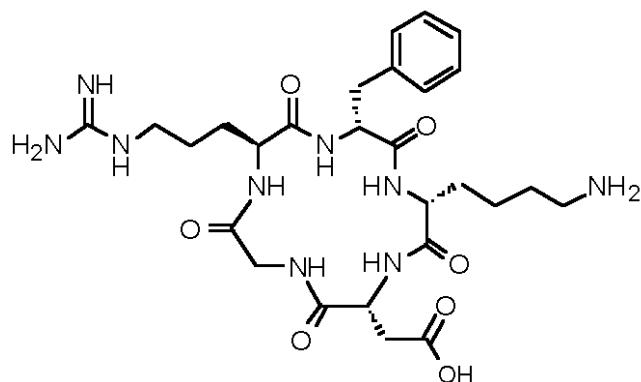
40

【 0 3 6 5 】

パート B : シクロ { D - P h e - D - L y s - D - A s p - G l y - A r g } ビス T F A 塩の調製

【 0 3 6 6 】

【 化 5 8 】



10

【0367】

粗製のシクロ{D-Phe-D-Lys(Cbz)-D-Asp(OBzl)-Gly-Arg(Tos)}(0.146g)をトリフルオロ酢酸(1.5mL)に溶解し、-16に冷却した。温度を-16に維持しながら、トリフルオロメタンスルホン酸(1.8mL)を滴下添加した。アニソール(0.3mL)を添加し、反応物を-16で3時間攪拌した。ジエチルエーテルを添加し、反応物を-35に冷却し、そして20分間攪拌した。粗生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥し、そして分取HPLC方法1により精製して、所望の生成物100mgを凍結乾燥固体として得た(TFA塩)。ESMS: C₂₇H₄₁N₉O₇+Hとしての計算値、604.3；実測値、604.3。HPLC分析、方法1B、R_t=10.25分、純度=90%。

20

【0368】

パートC：シクロ{D-Phe-D-Lys([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]-D-Asp-Gly-Arg}の調製

【0369】

シクロ{D-Phe-D-Lys-D-Asp-Gly-Arg}TFA塩(0.090g、0.108mmol)をDMF(2mL)に溶解した。トリエチルアミン(45μL、0.324mmol)を添加し、5分間攪拌後2-[[5-[[(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)オキシ]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モノナトリウム塩(0.048g、0.108mmol)を添加した。反応混合物を70時間攪拌し、そして高真空下で濃縮してオイルを得た。オイルを分取HPLC方法1により精製して、所望の生成物10mgを凍結乾燥固体として得た(TFA塩)。ESMS: C₄₀H₅₀N₁₂O₁₁S+Hとしての計算値、907.4；実測値、907.3。HPLC分析、方法1B、R_t=13.47分、純度=89%。

30

【0370】

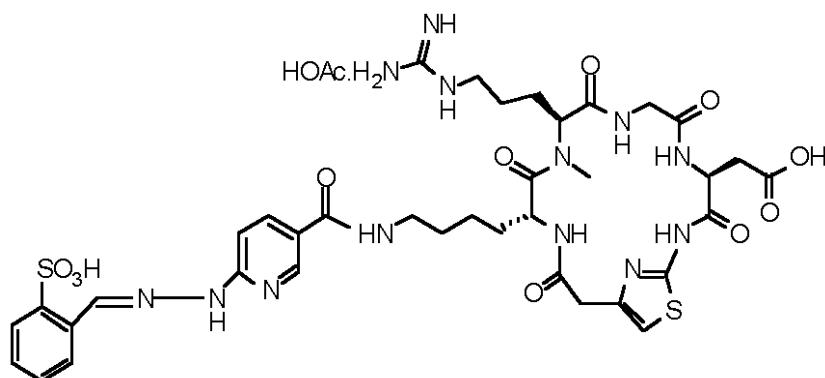
(実施例16)

シクロ{N-Me-Arg-Gly-Asp-ATA-D-Lys([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)}の合成

【0371】

【化59】

40



10

【0372】

パートA：シクロ{N-Me-Arg(Tos)-Gly-Asp(OBz1)-ATA-D-Lys(Cbz)}の調製

【0373】

ペプチド配列 Boc-Asp(OBz1)-ATA-D-Lys(Z)-N-Me-Arg(Tos)-Gly-オキシム樹脂のN末端Boc保護基を標準脱保護法(CH_2Cl_2 中50%TFA)を用いて除去した。DCMを用いて(8回)洗浄した後、樹脂を10%DIEA/DCM(10分を2回)で処理した。樹脂をDCM(5回)で洗浄し、高真空中終夜で乾燥した。そして樹脂(1.24g、0.39mmol/g)をDMF(12mL)に懸濁させた。冰酢酸(67mL、1.16mmol)を添加し、反応混合物を50

20

で72時間加熱した。樹脂を濾過し、DMF(10mLで3回)で洗浄した。濾液を高真空中で濃縮してオイルを得た。得られたオイルを酢酸エチルで摩碎した。得られた固体を逆相HPLC(Vydac C18カラム、0.1%TFAを含有する18から90%アセトニトリル濃度勾配、 $R_t = 14.129$ 分)により精製して、所望の生成物4.2mg(9%)を凍結乾燥固体として得た。ESMS: $\text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{N}_{10}\text{O}_{11}\text{S}_2$ としての計算値、988.3571；実測値、989.4 [M+H]⁺1。

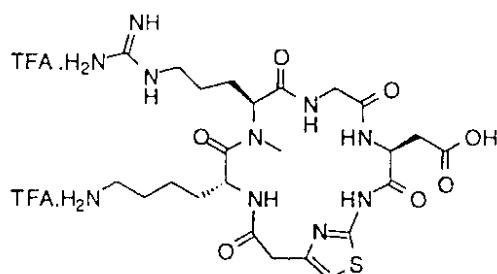
【0374】

パートB：シクロ{N-Me-Arg-Gly-Asp-ATA-D-Lys}の調製

【0375】

【化60】

30



【0376】

シクロ{N-Me-Arg(Tos)-Gly-Asp(OBz1)-ATA-D-Lys(Cbz)}(36mg、0.0364mmol)をトリフルオロ酢酸(0.364mL)に溶解し、ドライアイス/アセトン浴により-10に冷却した。この溶液にトリフルオロメタンスルホン酸(0.437mmol)、続いてアニソール(70mL)を添加した。反応混合物を-10で3時間攪拌した。そしてドライアイス/アセトン浴を-35に冷却し、そして溶液に冷エーテル(40mL)を添加した。混合物を-35で30分間攪拌し、更に-50に冷却して、更に30分間攪拌した。粗生成物を濾過し、水/アセトニトリル(1/1)に再溶解し、そして凍結乾燥して、表題生成物35mg(100%)を得た。ESMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_{10}\text{O}_7\text{S}$ としての計算値、610.2646；実測値、611.4 [M+H]⁺1。

40

【0377】

50

パートC：シクロ{N-Me-Arg-Gly-Ala-ATA-De-Lys([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])}の調製

〔 0 3 7 8 〕

シクロ{N-Me-Arg-Gly-Asp-ATA-D-Lys}(31mg, 0.051mmol)のDMF(2mL)溶液にトリエチルアミン(28mL, 0.204mmol)を添加し、反応混合物を室温で10分間攪拌した。2-[[(5-[(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)オキシ]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モノナトリウム塩(27mg, 0.0612mmol)を添加し、混合物を18時間攪拌し、そして高真空下で濃縮した。得られた残留物を逆相HPLC(Shandon HS-BDSカラム、3から10%アセトニトリル、 $R_t = 13.735$ 分)により精製して、所望の生成物4mg(8.8%)を凍結乾燥固体として得た。ESMS: $C_{37}H_{47}N_{13}O_{11}S_2$ としての計算値、913.2959; 実測値、914.5 [$M + H$]⁺ 1。

10

[0 3 7 9]

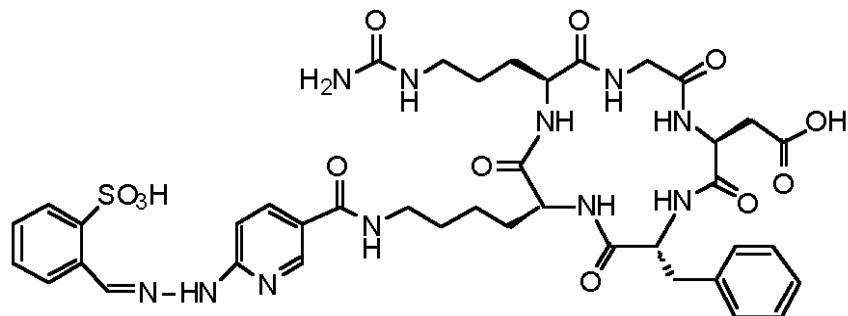
(实施例 17)

シクロ{C i t - G l y - A s p - D - P h e - L y s ([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]) } の合成

〔 0 3 8 0 〕

【化 6 1】

20



〔 0 3 8 1 〕

30

パートA：シクロ{Cit-Gly-Asp(OtBu)-D-Phe-Lys(Boc)}の調製

〔 0 3 8 2 〕

Fmoc chemistryを用いる自動固相ペプチド合成（基本手法参照）によりペプチドAsp(OtBu)-D-Phe-Lys(Boc)-Cit-Glyを得た。1.00mL丸底フラスコにHBTU(271mg, 0.71mmol)およびDMF(10mL)を仕込んだ。溶液を60℃で5分間攪拌した。これにAsp(OtBu)-D-Phe-Lys(Boc)-Cit-Gly(0.456g)およびヒューニッヒ塩基(0.27mL, 1.53mmol)のDMF(10mL)溶液を添加し、溶液を窒素下60℃で4時間攪拌した。そして真空下で溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルで摩碎した。固体を濾過し、酢酸エチル(6mLで3回)で洗浄し、真空下で乾燥して、所望の生成物(305mg, 78%)を得た。ESMS: C₃₆H₅₆N₈O₁₀としての計算値、760.4；実測値、761.4 [M+H]⁺。HPLC分析、方法1A、R_t = 11.8分(純度99%)。

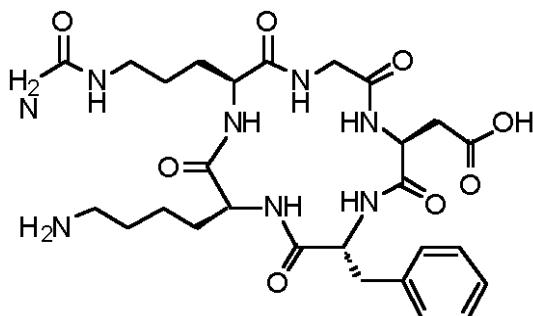
40

〔 0 3 8 3 〕

パートB：シクロ{C i t - G l y - A s p (O t B u) - D - P h e - L y s (B o c)}の調製

【 0 3 8 4 】

【化 6 2】



【0385】

シクロ{C i t - G l y - A s p (O t B u) - D - P h e - L y s (B o c) } (2 8 7 m g 、 0 . 3 8 m m o l) 、 T F A (6 m L) 、 トリイソプロピルシラン (0 . 2 5 m L) および水 (0 . 2 5 m L) の溶液を窒素下室温で 4 時間攪拌した。真空下で (3 時間かけて) 溶媒を除去し、残留物をジエチルエーテルで摩碎し、濾過し、エーテルで洗浄して、所望の生成物 (3 1 5 m g) を得た (T F A 塩) 。 E S M S : C₂₇H₄₀N₈O₈としての計算値、 6 0 4 . 3 ； 実測値、 6 0 5 . 4 [M + H] + 1 。 H P L C 分析、方法 1 B 、 R_t = 9 . 6 分、純度 = 9 7 % 。

【0386】

パート C : シクロ{C i t - G l y - A s p - D - P h e - L y s ([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]) } の調製

【0387】

シクロ{C i t - G l y - A s p - D - P h e - L y s } T F A 塩 (0 . 0 4 4 g) を D M F (2 m L) に溶解した。トリエチルアミン (2 2 μ L 、 0 . 1 5 6 m m o l) を添加し、5 分間攪拌後 2 - [[[5 - [[(2 , 5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニル) オキシ] 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モノナトリウム塩 (0 . 0 3 2 g 、 0 . 0 7 3 m m o l) を添加した。反応混合物を窒素下で終夜攪拌し、そして高真空下で濃縮した。残留物を分取 R P - H P L C 方法 1 により精製して、所望の生成物 3 7 m g (7 0 %) を凍結乾燥固体として得た (T F A 塩) 。 E S M S : C₄₀H₄₉N₁₁O₁₂S としての計算値、 9 0 7 . 3 ； 実測値、 9 0 8 . 4 [M + H] + 1 。 H P L C 分析、方法 1 B 、 R_t = 1 4 . 1 5 分、純度 = 9 9 % 。

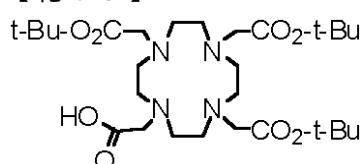
【0388】

(実施例 18 A)

トリス (t - ブチル) - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラ酢酸の合成

【0389】

【化 6 3】



【0390】

パート A : フェニルメチル 2 - (1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザ - 4 , 7 , 1 0 - トリス ((t - ブチル) オキシカルボニル) メチル) シクロドデシル) 酢酸の調製

【0391】

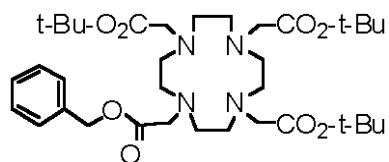
【化 6 4】

10

20

30

40



【0392】

t - ブチル (1 , 4 , 7 , 10 - テトラアザ - 4 , 7 - ビス (((t - ブチル) オキシカルボニル) メチル) シクロドデシル) 酢酸 (0 . 9 2 2 g 、 1 . 7 9 m m o l) 、 T E A (1 . 8 m L) およびプロモ酢酸ベンジル (0 . 8 6 m L 、 5 . 3 7 m m o l) の無水 D M F (2 4 m L) 溶液を窒素雰囲気下周囲温度で 2 4 時間攪拌した。 D M F を真空下で除去し、得られたオイルを E t O A c (3 0 0 m L) に溶解した。この溶液を水 (5 0 m L で 2 回) および飽和 N a C l (5 0 m L) で順次洗浄し、乾燥 (M g S O 4) し、濃縮して、表題化合物を非晶質固体として得た (1 . 2 6 g) 。 M S : m / e 6 6 3 . 5 [M + H] .

【0393】

パート B : 2 - (1 , 4 , 7 , 10 - テトラアザ - 4 , 7 , 10 - トリス (((t - ブチル) オキシカルボニル) メチル) シクロドデシル) 酢酸の調製

上記パート A の生成物 (1 6 5 m g 、 0 . 2 5 m m o l) を E t O H (1 5 m L) 中 1 0 % P d / 活性炭 (5 0 m g) により 6 0 p s i (約 0 . 4 1 M P a) で 2 4 時間水素化分解した。触媒を濾過助剤を通した濾過により除去し、 E t O H で洗浄した。濾液を濃縮して、表題化合物を非晶質固体として得た (1 3 4 m g 、 9 4 %) 。 M S : m / e 5 7 3 . 5 [M + H] .

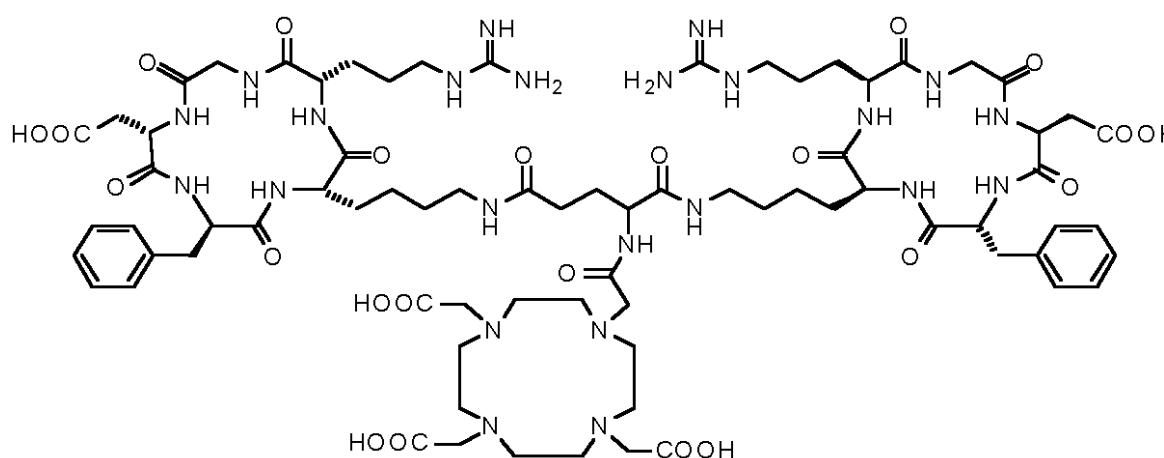
【0394】

(実施例 1 8)

2 - (1 , 4 , 7 , 10 - テトラアザ - 4 , 7 , 10 - トリス (カルボキシメチル) - 1 - シクロドデシル) アセチル - G l u (シクロ { L y s - A r g - G l y - A s p - D - P h e }) - シクロ { L y s - A r g - G l y - A s p - D - P h e } の合成

【0395】

【化 6 5】



30

40

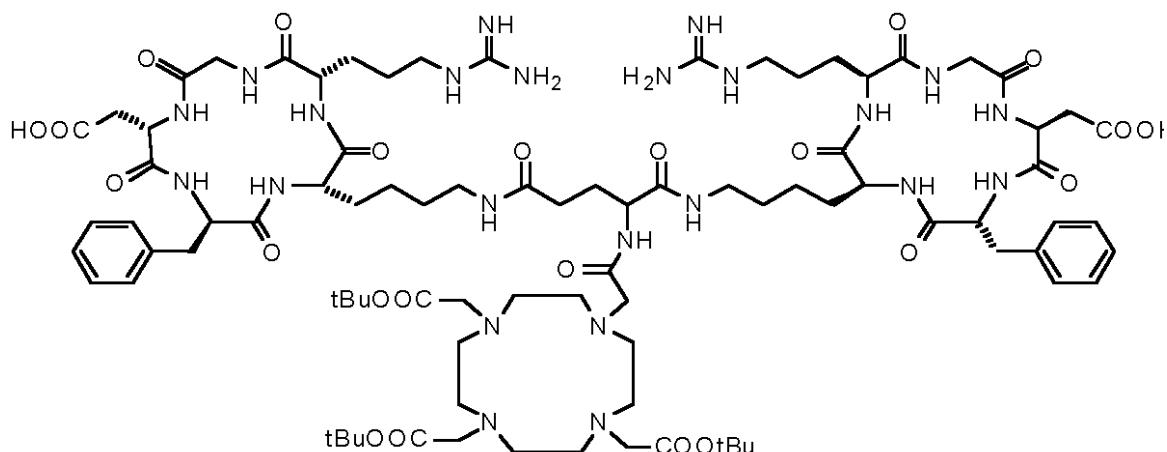
【0396】

パート A : 2 - (1 , 4 , 7 , 10 - テトラアザ - 4 , 7 , 10 - トリス (t - プトキシカルボニルメチル) - 1 - シクロドデシル) アセチル - G l u (シクロ { L y s - A r g - G l y - A s p - D - P h e }) - シクロ { L y s - A r g - G l y - A s p - D - P h e } の調製

【0397】

【化 6 6】

50



10

[0 3 9 8]

トリス(*t* - ブチル) - 1 , 4 , 7 , 10 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 , 10 - テトラ酢酸 (28 mg 、 0.049 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (14 μ L) の DMF (2 mL) 溶液に HBTU (17 mg 、 0.0456 mmol) を添加し、混合物を 5 分間攪拌した。これに Glu (シクロ { Lys - Arg - Gly - Asp - D - Phe }) - シクロ { Lys - Arg - Gly - Asp - D - Phe } (54.1 mg 、 0.0326 mmol) の DMF (1 mL) 溶液を添加し、反応混合物を窒素下室温で 4 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC により精製して、凍結乾燥固体として生成物を得た (18.3 mg) (TFA 塩)。ESMS : C₈₇H₁₃₇N₂₃O₂₃ としての計算値、 1872.0 ； 実測値、 937.2 [M + 2H] + 2 。 HPLC 分析、方法 1B 、 R_f = 19.98 分、純度 = 99 % 。

20

【 0 3 9 9 】

パートB: 2-(1,4,7,10-テトラアザ-4,7,10-トリス(カルボキシメチル)-1-シクロドデシル)アセチル-Glu(シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-シクロ{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}の調製【0400】

30

104001

2 - (1 , 4 , 7 , 10 - ノドブタリ - 4 , 7 , 10 - ドリス (1 - フトキクガルボールメチル) - 1 - シクロドデシル) アセチル - Glu (シクロ { Lys - Arg - Gly - Asp - D - Phe }) - シクロ { Lys - Arg - Gly - Asp - D - Phe } (18.3 mg, 8.71 mmol) の TFA (3 mL) 溶液を窒素下室温で 5 時間攪拌した。溶液を真空中で濃縮し、残留物を分取 RP - HPLC により精製して、所望の生成物 8 mg (45 %) を凍結乾燥固体として得た (TFA 塩)。ESMS : C₇₅H₁₁₃N₂₃O₂₃ としての計算値、1703.8； 実測値、853.0 [M + 2H] + 2。HPLC 分析、方法 1B、R_t = 13.13 分、純度 = 99 %。

30

〔 0 4 0 1 〕

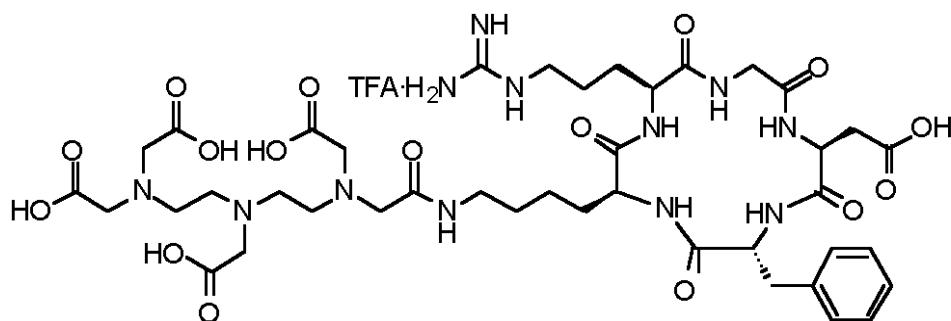
(实施例 19)

40

シクロロ { Arg - Gly - Asp - D - Phe - Lys (DTPA) } の合成

〔 0 4 0 2 〕

【化 6 7】



【0403】

シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys}(0.050g、0.0601 mmol)のDMF(2mL)溶液にトリエチルアミン(41.9μL、0.301mmol)を添加した。この溶液をジエチレントリアミンペント酢酸二無水物(0.1074g、0.301mmol)のDMF(2mL)およびメチルスルホキシド(2mL)溶液に4時間かけて滴下添加した。そして反応混合物を16時間攪拌し、高真空下で濃縮してオイルを得、そして分取HPLC方法1により精製して、所望の生成物29.9mg(46%)を凍結乾燥固体として得た。ESMS: C₄₁H₆₂N₁₂O₁₆としての計算値、978.4；実測値、977.5(M-H⁺)。HPLC分析、方法1B、R_t = 11.916分、純度 = 100%。

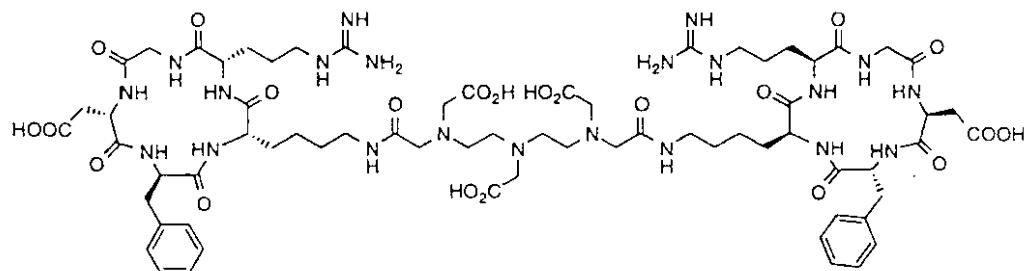
【0404】

(実施例20)

シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys}₂(DTPA)の合成

【0405】

【化68】



【0406】

実施例9で得られたオイルを分取HPLC方法1により精製して、表題生成物21.5mg(21%)も凍結乾燥固体として得た。ESMS: C₆₈H₁₀₁N₂₁O₂₂としての計算値、1563.7；実測値、1562.8(M-H⁺)。HPLC分析、方法1B、R_t = 15.135分、純度 = 93%。

【0407】

(実施例21)

シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Tyr(N-DTPA-3-アミノプロピル)-Val}の合成

【0408】

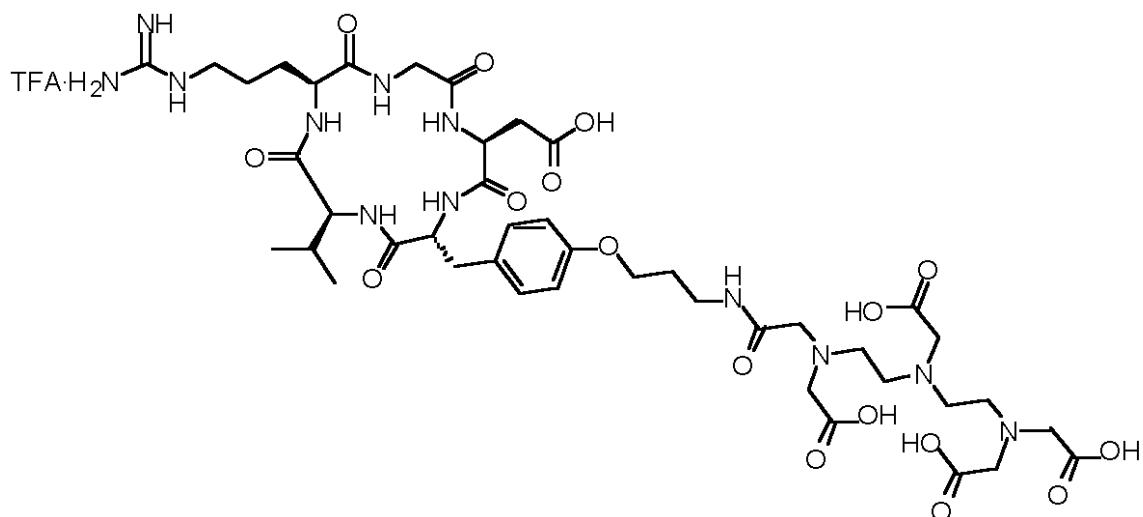
【化69】

10

20

30

40



【0409】

シクロ{Arg-Gly-Asp-D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val}(0.050g、0.0571mmol)のジメチルホルムアミド(2mL)溶液にトリエチルアミン(39.8μL、0.286mmol)を添加した。この溶液をジエチレントリアミンペント酢酸二無水物(0.1020g、0.286mmol)のメチルスルホキシド(2mL)溶液に5時間かけて滴下添加した。反応混合物を更に18時間攪拌し、高真空下で濃縮してオイルを得、そして分取HPLC方法1により精製して、所望の生成物41.9mg(65%)を凍結乾燥固体として得た。ESMS: C₄₃H₆₆N₁₂O₁₇としての計算値、1022.5; 実測値、1021.4(M-H⁺)。HPLC分析、方法1B、R_t = 15.690分、純度 = 96%。

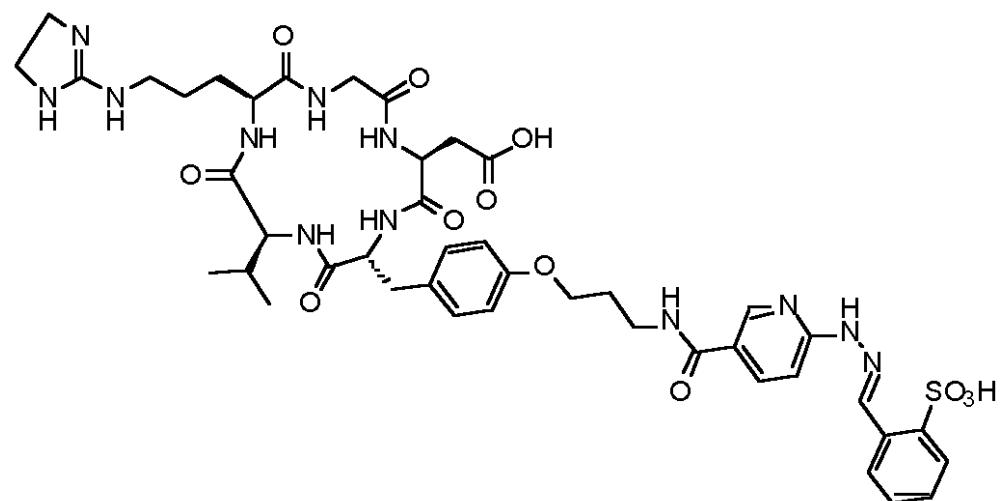
【0410】

(実施例22)

シクロ{Orn(d-N-2-イミダゾリニル)-Gly-Asp-D-Tyr(N-[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]-3-アミノプロピル)-Val}の合成

【0411】

【化70】



【0412】

パートA:シクロ{Orn(d-N-1-Tos-2-イミダゾリニル)-Gly-Asp(OBz1)-D-Tyr(N-Cbz-3-アミノプロピル)-Val}の調製

【0413】

ペプチド配列Boc-Asp(OBz1)-D-Tyr(N-Cbz-アミノプロピル)

10

20

30

40

50

- V a l - O r n (d - N - 1 - T o s - 2 - イミダゾリニル) - G l y - オキシム樹脂の N 末端 B o c 保護基を標準脱保護法 (C H₂C l₂ 中 2 5 % T F A) を用いて除去する。 D C M を用いて 8 回洗浄した後、樹脂を 1 0 % D I E A / D C M (1 0 分を 2 回) で処理する。 続いて樹脂を D C M (5 回) で洗浄し、高真空中で乾燥する。 そして樹脂 (1 . 7 5 g 、 0 . 5 5 m m o l / g) をジメチルホルムアミド (1 5 m L) に懸濁させる。 氷酢酸 (5 5 . 0 μ L 、 0 . 9 6 1 m m o l) を添加し、反応混合物を 5 0 ° で 7 2 時間加熱する。 樹脂を濾過し、 D M F (1 0 m L で 2 回) で洗浄する。 濾液を高真空中で濃縮してオイルを得る。 得られたオイルを酢酸エチルで摩碎する。 固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、所望の生成物を得る。

【 0 4 1 4 】

10

パート B : シクロ { O r n (d - N - 2 - イミダゾリニル) - G l y - A s p - D - T y r (3 - アミノプロピル) - V a l } トリフルオロ酢酸塩の調製

シクロ { O r n (d - N - 1 - T o s - 2 - イミダゾリニル) - G l y - A s p (O B z 1) - D - T y r (N - C b z - 3 - アミノプロピル) - V a l } (0 . 1 4 6 m m o l) をトリフルオロ酢酸 (0 . 6 m L) に溶解し、 - 1 0 ° に冷却する。 温度を - 1 0 ° に維持しながら、トリフルオロメタンスルホン酸 (0 . 5 m L) を滴下添加する。 アニソール (0 . 1 m L) を添加し、反応混合物を - 1 0 ° で 3 時間攪拌する。 ジエチルエーテルを添加し、反応混合物を - 3 5 ° に冷却し、そして 3 0 分間攪拌する。 反応混合物を更に - 5 0 ° に冷却し、そして 3 0 分間攪拌する。 粗生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空中で乾燥し、そして分取 H P L C により精製して、所望の生成物を得る。

20

【 0 4 1 5 】

パート C : シクロ { O r n (d - N - 2 - イミダゾリニル) - G l y - A s p - D - T y r (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - V a l } の調製

【 0 4 1 6 】

30

シクロ { O r n (d - N - 2 - イミダゾリニル) - G l y - A s p - D - T y r (3 - アミノプロピル) - V a l } トリフルオロ酢酸塩 (0 . 0 2 2 8 m m o l) を D M F (1 m L) に溶解した。 トリエチルアミン (0 . 0 6 4 8 m m o l) を添加し、 5 分間攪拌後 2 - [[[5 - [[(2 , 5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニル) オキシ] 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モノナトリウム塩 (0 . 0 2 7 4 m m o l) を添加する。 反応混合物を 1 ~ 2 日間攪拌し、そして高真空中で濃縮してオイルを得る。 オイルを分取 H P L C により精製して、所望の生成物を得る。

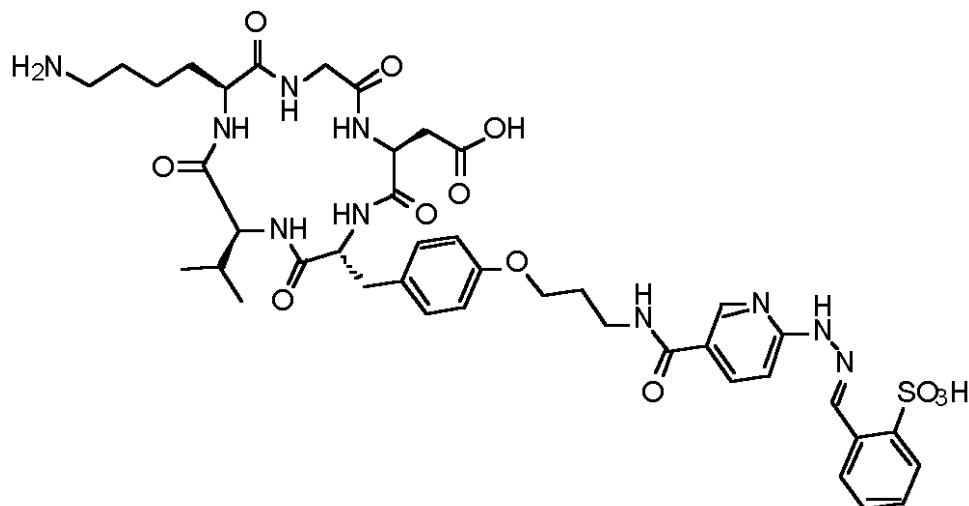
【 0 4 1 7 】

(実施例 2 3)

シクロ { L y s - G l y - A s p - D - T y r (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - V a l } の合成

【 0 4 1 8 】

【 化 7 1 】



【0419】

パートA：シクロ{Lys(Tfa)-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-3-アミノプロピル)-Val}の調製

【0420】

ペプチド配列Boc-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-アミノプロピル)-Val-Lys(Tfa)-Gly-オキシム樹脂のN末端Boc保護基を標準脱保護法(CH_2Cl_2 中25%TFA)を用いて除去する。DCMを用いて8回洗浄した後、樹脂を10%DIEA/DCM(10分を2回)で処理する。続いて樹脂をDCM(5回)で洗浄し、高真空中で乾燥する。そして樹脂(1.75g、0.55mmol/g)をジメチルホルムアミド(15mL)に懸濁させる。氷酢酸(55.0 μL 、0.961mmol)を添加し、反応混合物を50℃で72時間加熱する。樹脂を濾過し、DMF(10mLで2回)で洗浄する。濾液を高真空中で濃縮してオイルを得る。得られたオイルを酢酸エチルで摩碎する。このように得られた固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、所望の生成物を得る。

【0421】

パートB：シクロ{Lys(Tfa)-Gly-Asp-D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val}トリフルオロ酢酸塩の調製

シクロ{Lys(Tfa)-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-3-アミノプロピル)-Val}(0.146mmol)をトリフルオロ酢酸(0.6mL)に溶解し、-10℃に冷却する。温度を-10℃に維持しながら、トリフルオロメタンスルホン酸(0.5mL)を滴下添加する。アニソール(0.1mL)を添加し、反応混合物を-10℃で3時間攪拌する。ジエチルエーテルを添加し、反応混合物を-35℃に冷却し、そして30分間攪拌する。反応混合物を更に-50℃に冷却し、そして30分間攪拌する。得られた粗生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空中で乾燥し、そして分取HPLCにより精製して、所望の生成物を得る。

【0422】

パートC：シクロ{Lys-Gly-Asp-D-Tyr(3-アミノプロピル)-[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]-3-アミノプロピル)-Val}の調製

【0423】

シクロ{Lys(Tfa)-Gly-Asp-D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val}トリフルオロ酢酸塩(0.0228mmol)をDMF(1mL)に溶解した。トリエチルアミン(0.0648mmol)を添加し、5分間攪拌後2-[5-[2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル]オキシ]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モノナトリウム塩(0.0274mmol)を添加する。反応混合物を1~2日間攪拌し、そして高真空中で濃縮してオイルを得る。オイルを

10

20

30

40

50

D M F 中 2 0 % ピペリジンで処理し、粗製物質を分取 H P L C により精製して、所望の生成物を得る。

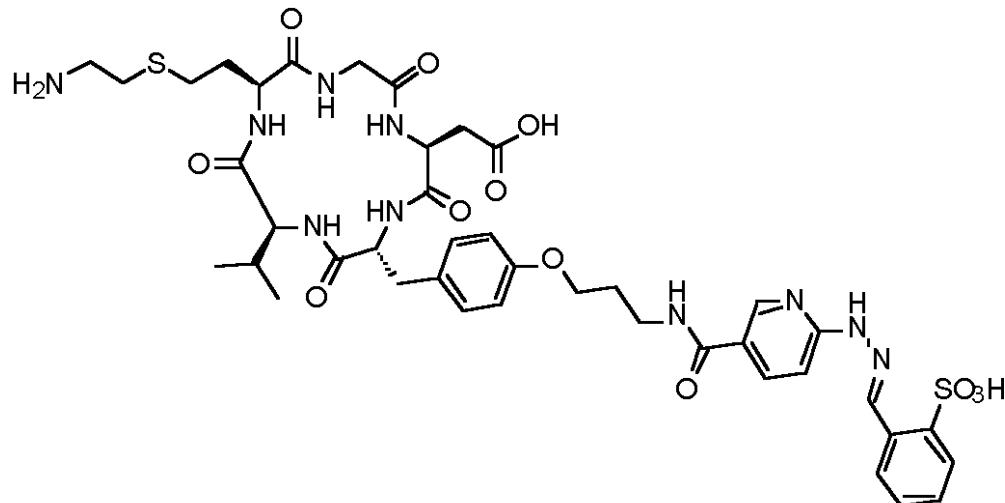
【 0 4 2 4 】

(実施例 2 4)

シクロ { C y s (2 - アミノエチル) - G l y - A s p - D - T y r (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - V a l } の合成

【 0 4 2 5 】

【 化 7 2 】



10

20

【 0 4 2 6 】

パート A : シクロ { C y s (2 - N - T f a - アミノエチル) - G l y - A s p (O B z 1) - D - T y r (N - C b z - 3 - アミノプロピル) - V a l } の調製

【 0 4 2 7 】

ペプチド配列 B o c - A s p (O B z 1) - D - T y r (N - C b z - アミノプロピル) - V a l - C y s (2 - N - T f a - アミノエチル) - G l y - オキシム樹脂の N 末端 B o c 保護基を標準脱保護法 (C H₂ C l₂ 中 2 5 % T F A) を用いて除去する。 D C M を用いて 8 回洗浄した後、樹脂を 1 0 % D I E A / D C M (1 0 分を 2 回) で処理する。続いて樹脂を D C M (5 回) で洗浄し、高真空中で乾燥する。そして樹脂 (1 . 7 5 g 、 0 . 5 5 m m o l / g) をジメチルホルムアミド (1 5 m L) に懸濁させる。氷酢酸 (5 5 . 0 μ L 、 0 . 9 6 1 m m o l) を添加し、反応混合物を 5 0 ° で 7 2 時間加熱する。樹脂を濾過し、D M F (1 0 m L で 2 回) で洗浄する。濾液を高真空中で濃縮してオイルを得る。得られたオイルを酢酸エチルで摩碎する。このように得られた固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、所望の生成物を得る。

30

【 0 4 2 8 】

パート B : シクロ { C y s (2 - N - T f a - アミノエチル) - G l y - A s p - D - T y r (3 - アミノプロピル) - V a l } トリフルオロ酢酸塩の調製

40

シクロ { C y s (2 - N - T f a - アミノエチル) - G l y - A s p (O B z 1) - D - T y r (N - C b z - 3 - アミノプロピル) - V a l } (0 . 1 4 6 m m o l) をトリフルオロ酢酸 (0 . 6 m L) に溶解し、 - 1 0 ° に冷却する。温度を - 1 0 ° に維持しながら、トリフルオロメタンスルホン酸 (0 . 5 m L) を滴下添加する。アニソール (0 . 1 m L) を添加し、反応混合物を - 1 0 ° で 3 時間攪拌する。ジエチルエーテルを添加し、反応混合物を - 3 5 ° に冷却し、そして 3 0 分間攪拌する。反応混合物を更に - 5 0 ° に冷却し、そして 3 0 分間攪拌する。得られた粗生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空中で乾燥し、そして分取 H P L C により精製して、所望の生成物を得る。

【 0 4 2 9 】

パート C : シクロ { C y s (2 - アミノエチル) - G l y - A s p - D - T y r (N - [

50

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] - 3 - アミノプロピル) - V a 1 } の調製

シクロ { C y s (2 - N - T f a - アミノエチル) - G l y - A s p - D - T y r (3 - アミノプロピル) - V a 1 } トリフルオロ酢酸塩 (0 . 0 2 2 8 m m o l) を D M F (1 m L) に溶解する。トリエチルアミン (9 . 5 μ L, 0 . 0 6 4 8 m m o l) を添加し、5 分間攪拌後 2 - [[[5 - [[(2 , 5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニル) オキシ] 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モノナトリウム塩 (0 . 0 1 2 1 g, 0 . 0 2 7 4 m m o l) を添加する。反応混合物を 1 ~ 2 日間攪拌し、そして高真空下で濃縮してオイルを得る。オイルを D M F 中 2 0 % ピペリジンで処理し、粗製物質を分取 H P L C により精製して、所望の生成物を得る。

10

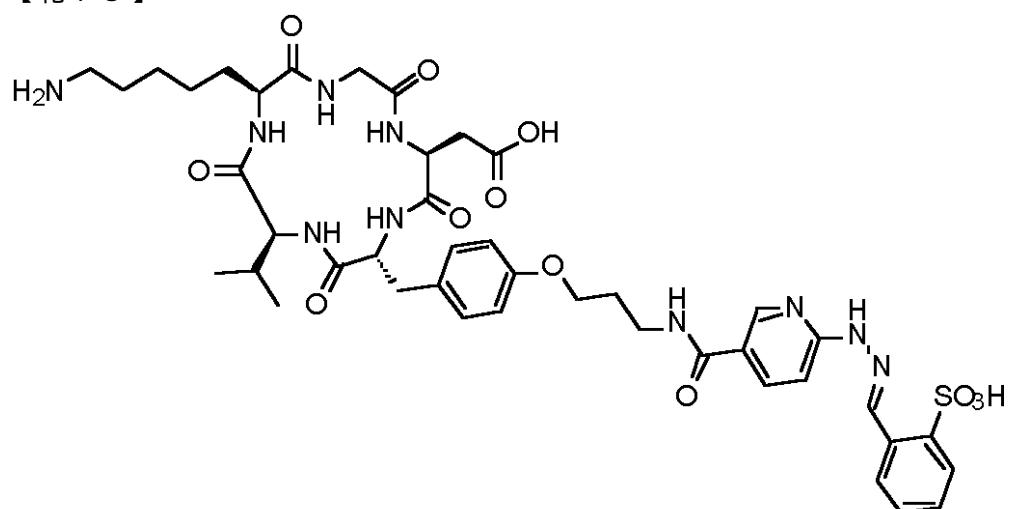
【 0 4 3 0 】

(実施例 2 5)

シクロ { ホモ L y s - G l y - A s p - D - T y r (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - V a 1 } の合成

【 0 4 3 1 】

【 化 7 3 】



20

30

【 0 4 3 2 】

パート A : シクロ { ホモ L y s (T f a) - G l y - A s p (O B z 1) - D - T y r (N - C b z - 3 - アミノプロピル) - V a 1 } の調製

【 0 4 3 3 】

ペプチド配列 B o c - A s p (O B z 1) - D - T y r (N - C b z - アミノプロピル) - V a 1 - ホモ L y s (T f a) - G l y - オキシム樹脂の N 末端 B o c 保護基を標準脱保護法 (C H ₂ C l ₂ 中 2 5 % T F A) を用いて除去する。 D C M を用いて 8 回洗浄した後、樹脂を 1 0 % D I E A / D C M (1 0 分を 2 回) で処理する。続いて樹脂を D C M (5 回) で洗浄し、高真空下で乾燥する。そして樹脂 (1 . 7 5 g, 0 . 5 5 m m o l / g) をジメチルホルムアミド (1 5 m L) に懸濁させる。氷酢酸 (5 5 . 0 μ L, 0 . 9 6 1 m m o l) を添加し、反応混合物を 5 0 °C で 7 2 時間加熱する。樹脂を濾過し、D M F (1 0 m L で 2 回) で洗浄する。濾液を高真空下で濃縮してオイルを得る。得られたオイルを酢酸エチルで摩碎する。このように得られた固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空下で乾燥して、所望の生成物を得る。

40

【 0 4 3 4 】

パート B : シクロ { ホモ L y s (T f a) - G l y - A s p - D - T y r (3 - アミノプロピル) - V a 1 } トリフルオロ酢酸塩の調製

【 0 4 3 5 】

シクロ { ホモ L y s (T f a) - G l y - A s p (O B z 1) - D - T y r (N - C b z)

50

-3-アミノプロピル) -Val} (0.146 mmol) をトリフルオロ酢酸 (0.6 mL) に溶解し、-10℃に冷却する。温度を-10℃に維持しながら、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.5 mL) を滴下添加する。アニソール (0.1 mL) を添加し、反応混合物を-10℃で3時間攪拌する。ジエチルエーテルを添加し、反応混合物を-35℃に冷却し、そして30分間攪拌する。反応混合物を更に-50℃に冷却し、そして30分間攪拌する。得られた粗生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空中で乾燥し、そして分取HPLCにより精製して、所望の生成物を得る。

【0436】

パートC: シクロ{ホモLys-Gly-Asp-D-Tyr(N-[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]-3-アミノプロピル)-Val}の調製 10

【0437】

シクロ{ホモLys(Tfa)-Gly-Asp-D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val}トリフルオロ酢酸塩 (0.0228 mmol) をDMF (1 mL) に溶解する。トリエチルアミン (9.5 μL、0.0648 mmol) を添加し、5分間攪拌後2-[5-[2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル]オキシ]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モノナトリウム塩 (0.0121 g、0.0274 mmol) を添加する。反応混合物を1~2日間攪拌し、そして高真空中で濃縮してオイルを得る。オイルをDMF中20%ピペリジンで処理し、粗製物質を分取HPLCにより精製して、所望の生成物を得る。 20

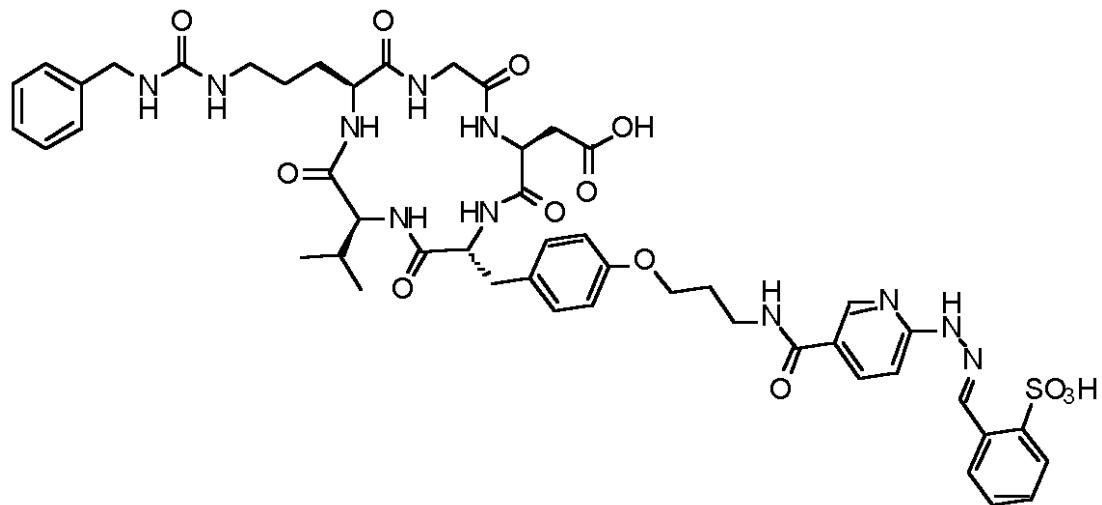
【0438】

(実施例26)

シクロ{Orn(d-N-ベンジルカルバモイル)-Gly-Asp-D-Tyr(N-[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]-3-アミノプロピル)-Val}の合成

【0439】

【化74】



【0440】

パートA: シクロ{Orn(d-N-ベンジルカルバモイル)-Gly-Asp(OBz1)-D-Tyr(N-Cbz-3-アミノプロピル)-Val}の調製

【0441】

ペプチド配列Boc-Asp(OBz1)-D-Tyr(N-Cbz-アミノプロピル)-Val-Orn(d-N-ベンジルカルバモイル)-Gly-オキシム樹脂のN末端Boc保護基を標準脱保護法 (CH₂Cl₂中25%TFA) を用いて除去する。DCMを用いて8回洗浄した後、樹脂を10%DIEA/DCM (10分を2回) で処理する。続いて樹脂をDCM (5回) で洗浄し、高真空中で乾燥する。そして樹脂 (1.75 g、0. 40

5.5 mmol/g)をジメチルホルムアミド(15mL)に懸濁させる。冰酢酸(55.0μL、0.961mmol)を添加し、反応混合物を50℃で72時間加熱する。樹脂を濾過し、DMF(10mLで2回)で洗浄する。濾液を高真空中で濃縮してオイルを得た。得られたオイルを酢酸エチルで摩碎する。このように得られた固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、所望の生成物を得る。

【0442】

パートB：シクロ{Orn(d-N-ベンジルカルバモイル)-Gly-Asp-D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val}トリフルオロ口酢酸塩の調製

シクロ{Orn(d-N-ベンジルカルバモイル)-Gly-Asp(OBz)-D-Tyr(N-Cbz-3-アミノプロピル)-Val}(0.146mmol)をトリフルオロ口酢酸(0.6mL)に溶解し、-10℃に冷却する。温度を-10℃に維持しながら、トリフルオロメタンスルホン酸(0.5mL)を滴下添加する。アニソール(0.1mL)を添加し、反応混合物を-10℃で3時間攪拌する。ジエチルエーテルを添加し、反応混合物を-35℃に冷却し、そして30分間攪拌する。反応混合物を更に-50℃に冷却し、そして30分間攪拌する。得られた粗生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空中で乾燥し、そして分取HPLCにより精製して、所望の生成物を得る。

【0443】

パートC：シクロ{Orn(d-N-ベンジルカルバモイル)-Gly-Asp-D-Tyr(N-[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]-3-アミノプロピル)-Val}の調製

【0444】

シクロ{Orn(d-N-ベンジルカルバモイル)-Gly-Asp-D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val}トリフルオロ口酢酸塩(0.0228mmol)をDMF(1mL)に溶解する。トリエチルアミン(9.5μL、0.0648mmol)を添加し、5分間攪拌後2-[[5-[[2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル]オキシ]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モノナトリウム塩(0.0121g、0.0274mmol)を添加する。反応混合物を1~2日間攪拌し、そして高真空中で濃縮してオイルを得る。オイルを分取HPLCにより精製して、所望の生成物を得る。

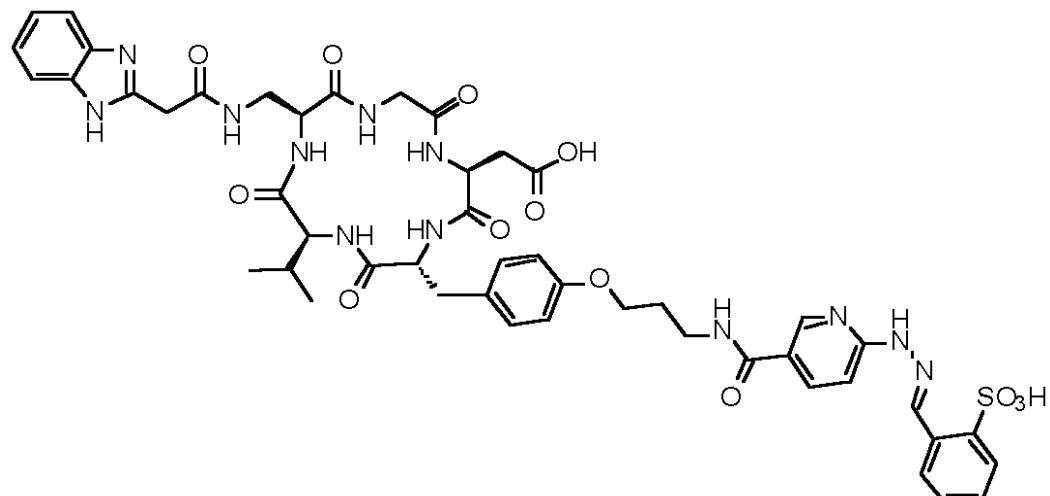
【0445】

(実施例27)

シクロ{Dap(b-(2-ベンゾイミダゾリルアセチル))-Gly-Asp-D-Tyr(N-[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]-3-アミノプロピル)-Val}の合成

【0446】

【化75】



10

20

30

40

50

【0447】

パートA：シクロ{Dap(b-(1-Tos-2-ベンゾイミダゾリルアセチル))-Gly-Asp(OBz1)-D-Tyr(N-Cbz-3-アミノプロピル)-Val}の調製

【0448】

ペプチド配列Boc-Asp(OBz1)-D-Tyr(N-Cbz-アミノプロピル)-Val-Dap(b-(1-Tos-2-ベンゾイミダゾリルアセチル))-Gly-オキシム樹脂のN末端Boc保護基を標準脱保護法(CH_2Cl_2 中25%TFA)を用いて除去する。DCMを用いて8回洗浄する後、樹脂を10%DIEA/DCM(10分を2回)で処理する。続いて樹脂をDCM(5回)で洗浄し、高真空中で乾燥する。そして樹脂(1.75g、0.55mmol/g)をジメチルホルムアミド(15mL)に懸濁させる。冰酢酸(55.0 μL 、0.961mmol)を添加し、反応混合物を50で72時間加熱する。樹脂を濾過し、DMF(10mLで2回)で洗浄する。濾液を高真空中で濃縮してオイルを得る。得られたオイルを酢酸エチルで摩碎する。このように得られた固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、所望の生成物を得る。

【0449】

パートB：シクロ{Dap(b-(2-ベンゾイミダゾリルアセチル))-Gly-Asp-D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val}トリフルオロ酢酸塩の調製

【0450】

シクロ{Dap(b-(1-Tos-2-ベンゾイミダゾリルアセチル))-Gly-Asp(OBz1)-D-Tyr(N-Cbz-3-アミノプロピル)-Val}(0.146mmol)をトリフルオロ酢酸(0.6mL)に溶解し、-10に冷却する。温度を-10に維持しながら、トリフルオロメタンスルホン酸(0.5mL)を滴下添加する。アニソール(0.1mL)を添加し、反応混合物を-10で3時間攪拌する。ジエチルエーテルを添加し、反応混合物を-35に冷却し、そして30分間攪拌する。反応混合物を更に-50に冷却し、そして30分間攪拌する。得られた粗生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空中で乾燥し、そして分取HPLCにより精製して、所望の生成物を得る。

【0451】

パートC：シクロ{Dap(b-(2-ベンゾイミダゾリルアセチル))-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[5-[カルボニル]-2-ピリジニル]ヒドrazノ]メチル]-ベンゼンスルホン酸]-3-アミノプロピル)-Val}の調製

【0452】

シクロ{Dap(b-(2-ベンゾイミダゾリルアセチル))-Gly-Asp-D-Tyr(3-アミノプロピル)-Val}トリフルオロ酢酸塩(0.0228mmol)をDMF(1mL)に溶解する。トリエチルアミン(9.5 μL 、0.0648mmol)を添加し、5分間攪拌後2-[[5-[[2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル]オキシ]カルボニル]-2-ピリジニル]ヒドrazノ]メチル]-ベンゼンスルホン酸モノナトリウム塩(0.0121g、0.0274mmol)を添加する。反応混合物を1~2日間攪拌し、そして高真空中で濃縮してオイルを得る。オイルを以下に記載する方法により精製して、所望の生成物を得る。

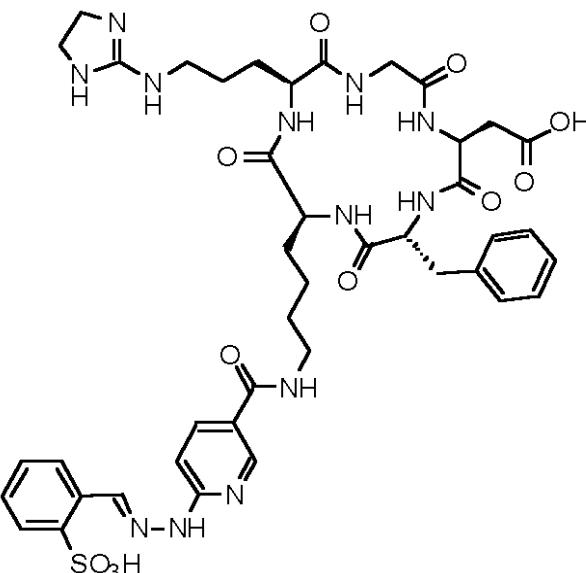
【0453】

(実施例28)

シクロ{Orn(d-N-2-イミダゾリニル)-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N-[2-[[5-[カルボニル]-2-ピリジニル]ヒドrazノ]メチル]-ベンゼンスルホン酸)}の合成

【0454】

【化76】



10

【0455】

パートA：シクロ{Orn(d-N-1-Tos-2-イミダゾリニル)-Gly-Asp(OBz1)-D-Phe-Lys(Cbz)}の調製

【0456】

ペプチド配列Boc-Asp(OBz1)-D-Phe-Lys(Z)-Orn(d-N-1-Tos-2-イミダゾリニル)-Gly-オキシム樹脂のN末端Boc保護基を標準脱保護法(CH_2Cl_2 中25%TFA)を用いて除去する。DCMを用いて8回洗浄した後、樹脂を10%DIEA/DCM(10分を2回)で処理する。続いて樹脂をDCM(5回)で洗浄し、高真空下で乾燥する。そして樹脂(1.75g、0.55mmol/g)をジメチルホルムアミド(15mL)に懸濁させる。冰酢酸(55.0 μL 、0.961mmol)を添加し、反応混合物を50℃で72時間加熱する。樹脂を濾過し、DMF(10mLで2回)で洗浄する。濾液を高真空下で濃縮してオイルを得る。得られたオイルを酢酸エチルで摩碎する。このように得られた固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空下で乾燥して、所望の生成物を得る。

20

【0457】

パートB：シクロ{Orn(d-N-2-イミダゾリニル)-Gly-Asp-D-Phe-Lys}の調製

【0458】

シクロ{Orn(d-N-1-Tos-2-イミダゾリニル)-Gly-Asp(OBz1)-D-Phe-Lys(Cbz)}(0.204mmol)をトリフルオロ酢酸(0.6mL)に溶解し、-10℃に冷却する。温度を-10℃に維持しながら、トリフルオロメタンスルホン酸(0.5mL)を滴下添加する。アニソール(0.1mL)を添加し、反応物を-10℃で3時間攪拌する。ジエチルエーテルを添加し、反応物を-50℃に冷却し、そして1時間攪拌する。粗生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥し、そして分取HPLCにより精製して、所望の生成物を得る。

30

【0459】

パートC：シクロ{Orn(d-N-2-イミダゾリニル)-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N-[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)}の調製

【0460】

シクロ{Orn(d-N-2-イミダゾリニル)-Gly-Asp-D-Phe-Lys}TFA塩(0.0481mmol)をDMF(2mL)に溶解する。トリエチルアミン(20.1 μL 、0.144mmol)を添加し、5分間攪拌後2-[[5-[2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル]オキシ]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モノナトリウム塩(0.0254g、0.0577m

40

50

mol)を添加する。反応混合物を20時間攪拌し、そして高真空中で濃縮してオイルを得る。オイルを分取HPLCにより精製して、所望の生成物を得る。

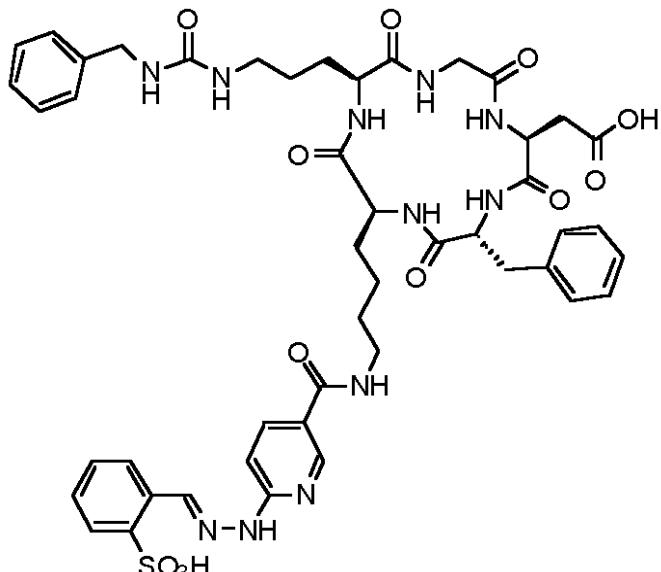
【 0 4 6 1 】

(実施例 2 9)

シクロ { O r n (d - N - ベンジルカルバモイル) - G l y - A s p - D - P h e - L y s (N - [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]) } の合成

【 0 4 6 2 】

【化 7 7】



[0 4 6 3]

パートA：シクロ { O r n (d - N - ベンジルカルバモイル) - G l y - A s p (O B z 1) - D - P h e - L y s (C b z) } の調製

【 0 4 6 4 】

ペプチド配列 B o c - A s p (O B z l) - D - P h e - L y s (Z) - O r n (d - N - ベンジルカルバモイル) - G l y - オキシム樹脂の N 末端 B o c 保護基を標準脱保護法 (C H ₂ C l ₂ 中 2 5 % T F A) を用いて除去する。 D C M を用いて 8 回洗浄した後、樹脂を 1 0 % D I E A / D C M (1 0 分を 2 回) で処理する。 続いて樹脂を D C M (5 回) で洗浄し、高真空中で乾燥する。 そして樹脂 (1 . 7 5 g 、 0 . 5 5 m m o l / g) をジメチルホルムアミド (1 5 m L) に懸濁させる。 水酢酸 (5 5 . 0 μ L 、 0 . 9 6 1 m m o l) を添加し、反応混合物を 5 0 ℃ で 7 2 時間加熱する。 樹脂を濾過し、 D M F (1 0 m L で 2 回) で洗浄する。 濾液を高真空中で濃縮してオイルを得る。 得られたオイルを酢酸エチルで摩碎する。 このように得られた固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして高真空中で乾燥して、所望の生成物を得る。

【 0 4 6 5 】

パートB：シクロ { O r n (d - N - ベンジルカルバモイル) - G l y - A s p - D - P h e - L y s } の調製

シクロ{Orn(d-N-ベンジルカルバモイル)-Gly-Asp(OBz)-D-Phe-Lys(Cbz)}(0.204mmol)をトリフルオロ酢酸(0.6mL)に溶解し、-10℃に冷却する。温度を-10℃に維持しながら、トリフルオロメタンスルホン酸(0.5mL)を滴下添加する。アニソール(0.1mL)を添加し、反応物を-10℃で3時間攪拌する。ジエチルエーテルを添加し、反応物を-50℃に冷却し、そして1時間攪拌する。粗生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空中で乾燥し、そして分取HPLCにより精製して、所望の生成物を得る。

【 0 4 6 6 】

パートC : シクロ { O r n (d - N - ベンジルカルバモイル) - G 1 y - A s p - D - P }

h e - L y s (N - [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]) の調製

【 0 4 6 7 】

シクロ { O r n (d - N - ベンジルカルバモイル) - G l y - A s p - D - P h e - L y s } T F A 塩 (0 . 0 4 8 1 m m o l) を D M F (2 m L) に溶解する。トリエチルアミン (2 0 . 1 μ L 、 0 . 1 4 4 m m o l) を添加し、5 分間攪拌後 2 - [[[5 - [[2 , 5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニル] オキシ] 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モノナトリウム塩 (0 . 0 2 5 4 g 、 0 . 0 5 7 7 m m o l) を添加する。反応混合物を 2 0 時間攪拌し、そして高真空中で濃縮してオイルを得る。オイルを分取 H P L C により精製して、所望の生成物を得る。

10

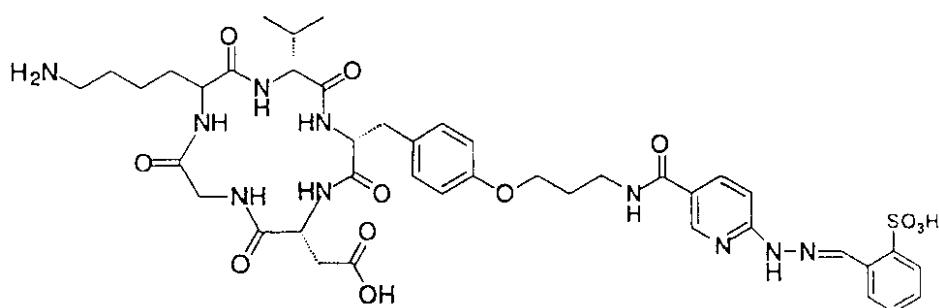
【 0 4 6 8 】

(実施例 3 0)

シクロ { L y s - D - V a l - D - T y r (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - D - A s p - G l y } の合成

【 0 4 6 9 】

【 化 7 8 】



20

【 0 4 7 0 】

パート A : シクロ { L y s (T f a) - D - V a l - D - T y r (N - C b z - 3 - アミノプロピル) - D - A s p (O B z 1) - G l y } の調製

30

【 0 4 7 1 】

ペプチド配列 B o c - L y s (T f a) - D - V a l - D - T y r (N - C b z - アミノプロピル) - D - A s p (O B z 1) - G l y - オキシム樹脂の N 末端 B o c 保護基を標準脱保護法 (C H₂ C l₂ 中 5 0 % T F A) を用いて除去する。 D C M を用いて (8 回) 洗浄した後、樹脂を 1 0 % D I E A / D C M (1 0 分を 2 回) で中和する。樹脂を D C M (5 回) で洗浄し、高真空中で終夜乾燥する。そして樹脂 (1 . 0 g 、 約 0 . 3 6 m m o l / g) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 2 m L) に懸濁させる。氷酢酸 (6 7 m L 、 1 . 1 6 m m o l) を添加し、反応混合物を 5 5 °C に 7 2 時間加熱する。樹脂を濾過し、D M F (1 0 m L で 3 回) で洗浄する。濾液を高真空中で濃縮してオイルを得る。得られたオイルを酢酸エチルで摩碎する。所望の生成物を逆相 H P L C により精製する。

40

【 0 4 7 2 】

パート B : シクロ { L y s - D - V a l - D - T y r (3 - アミノプロピル) - D - A s p - G l y } トリフルオロ酢酸塩の調製

【 0 4 7 3 】

保護化された環状ペプチドであるシクロ { L y s (T f a) - D - V a l - D - T y r (N - C b z - 3 - アミノプロピル) - D - A s p (O B z 1) - G l y } (0 . 1 0 m m o l) をトリフルオロ酢酸 (0 . 9 5 m L) に溶解し、ドライアイス / アセトン浴により - 1 0 °C に冷却する。この溶液にトリフルオロメタンスルホン酸 (0 . 1 2 m m o l) 、続いてアニソール (1 9 0 m L) を添加する。反応混合物を - 1 6 °C で 3 時間攪拌する。そしてドライアイス / アセトン浴を - 3 5 °C に冷却し、冷エーテル (4 0 m L) を溶液に

50

添加する。混合物を -35 度で 30 分間攪拌し、そして -50 度に冷却し、更に 30 分間攪拌する。粗生成物を濾過し、水 / アセトニトリル (1 / 1) に再溶解し、凍結乾燥し、そして逆相 HPLC により精製して、所望の生成物を得る。

【0474】

パート C : シクロ { Lys - D - Val - D - Tyr (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - D - Asp - Gly } の調製

【0475】

シクロ { Lys (Tfa) - D - Val - D - Tyr (3 - アミノプロピル) - D - Asp - Gly } (0.0216 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液 10 にトリエチルアミン (15 mL, 0.108 mmol) を添加し、室温で 10 分間攪拌する。2 - [[[5 - [[(2,5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニル) オキシ] 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モノナトリウム塩 (0.0260 mmol) を添加し、混合物を 18 時間攪拌する。混合物を高真空中で濃縮し、オイルを DMF 中 20 % ピペリジンで処理し、再び真空中で濃縮する。残留物を逆相 HPLC により精製して、所望の生成物を得る。

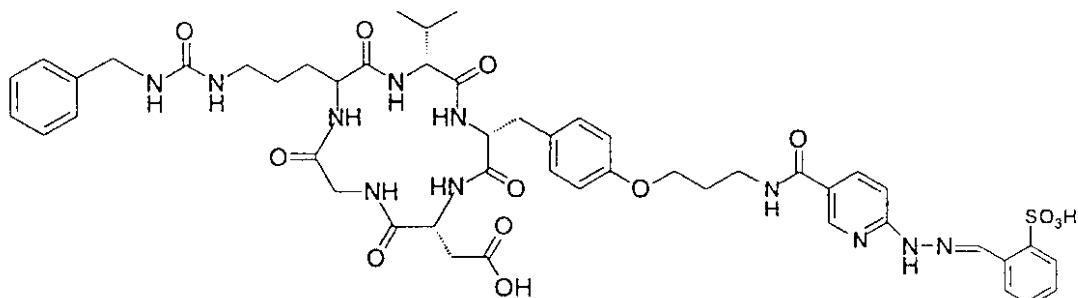
【0476】

(実施例 31)

シクロ { Orn (d - N - ベンジルカルバモイル) - D - Val - D - Tyr (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - D - Asp - Gly } の合成 20

【0477】

【化79】



30

【0478】

パート A : シクロ { Orn (d - N - ベンジルカルバモイル) - D - Val - D - Tyr (N - Cbz - 3 - アミノプロピル) - D - Asp (OBz1) - Gly } の調製

【0479】

ペプチド配列 Boc - Orn (d - N - ベンジルカルバモイル) - D - Val - D - Tyr (N - Cbz - アミノプロピル) - D - Asp (OBz1) - Gly - オキシム樹脂の N 末端 Boc 保護基を標準脱保護法 (CH₂Cl₂ 中 50 % TFA) を用いて除去する。DCM を用いて (8 回) 洗浄した後、樹脂を 10 % DIEA / DCM (10 分を 2 回) で中和する。樹脂を DCM (5 回) で洗浄し、高真空中で終夜乾燥する。そして樹脂 (1.0 g、約 0.36 mmol / g) を N, N - ジメチルホルムアミド (12 mL) に懸濁させる。冰酢酸 (6.7 mL, 1.16 mmol) を添加し、反応混合物を 55 度に 72 時間加熱する。樹脂を濾過し、DMF (10 mL で 3 回) で洗浄する。濾液を高真空中で濃縮してオイルを得る。得られたオイルを酢酸エチルで摩碎する。所望の生成物を逆相 HPLC により精製する。 40

【0480】

パート B : シクロ { Orn (d - N - ベンジルカルバモイル) - D - Val - D - Tyr (3 - アミノプロピル) - D - Asp - Gly } トリフルオロ酢酸塩の調製

50

〔 0 4 8 1 〕

保護化された環状ペプチドであるシクロ {Orn(d-N-ベンジルカルバモイル)-D-Val-D-Tyr(N-Cbz-3-アミノプロピル)-D-Asp(OBz1)-Gly} (0.10mmol) をトリフルオロ酢酸 (0.95mL) に溶解し、ドライアイス / アセトン浴により -10 に冷却する。この溶液にトリフルオロメタンスルホン酸 (0.12mmol)、続いてアニソール (190mL) を添加する。反応混合物を -16 で 3 時間攪拌する。そしてドライアイス / アセトン浴を -35 に冷却し、冷エーテル (40mL) を溶液に添加する。混合物を -35 で 30 分間攪拌し、そして -50 に冷却し、更に 30 分間攪拌する。粗生成物を濾過し、水 / アセトニトリル (1/1) に再溶解し、凍結乾燥し、そして逆相 HPLC により精製して、所望の生成物を得る。

10

[0 4 8 2]

パートC：シクロ{O r n (d - N - ベンジルカルバモイル) - D - V a l - D - T y r (N - [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] - 3 - アミノプロピル) - D - A s p - G l y }の調製

[0 4 8 3]

シクロ{Orn(d-N-ベンジルカルバモイル)-D-Va1-D-Tyr(3-アミノプロピル)-D-Asp-Gly}(0.0216mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液にトリエチルアミン(15mL、0.108mmol)を添加し、室温で10分間攪拌する。2-[5-[2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル]オキシ]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モノナトリウム塩(0.0260mmol)を添加し、混合物を18時間攪拌する。混合物を高真空中で濃縮し、残留物を逆相HPLCにより精製して、所望の生成物を得る。

20

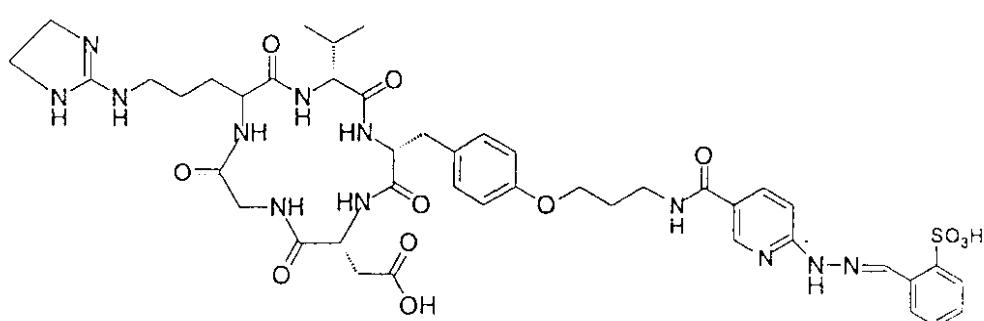
【 0 4 8 4 】

(実施例 3-2)

シクロ{Orn(d-N-2-イミダゾリニル)-D-Val-D-Tyr(N-[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]-3-アミノプロピル)-D-Asp-Gly}の合成

[0 4 8 5]

【化 8 0 】



30

〔 0 4 8 6 〕

パートA：シクロ{Orn(d-N-1-Tos-2-イミダゾリニル)-D-Va1-D-Tyr(N-Cbz-3-アミノプロピル)-D-Asp(OBz1)-Gly}の調製

40

【 0 4 8 7 】

ペプチド配列 B o c - O r n (d - N - 1 - T o s - 2 - イミダゾリニル) - D - V a l - D - T y r (N - C b z - アミノプロピル) - D - A s p (O B z l) - G l y - オキシム樹脂の N 末端 B o c 保護基を標準脱保護法 (CH_2Cl_2 中 50% T F A) を用いて除去する。 D C M を用いて (8 回) 洗浄した後、樹脂を 10% D I E A / D C M (10 分を 2 回) で中和する。樹脂を D C M (5 回) で洗浄し、高真空下で終夜乾燥する。そして樹脂 (1.0 g 、約 0.36 mmol / g) を N , N - ジメチルホルムアミド (12 mL) に懸濁させる。氷酢酸 (67 mL 、 1.16 mmol) を添加し、反応混合物を 55 °C に

50

72時間加熱する。樹脂を濾過し、DMF(10mLで3回)で洗浄する。濾液を高真空中で濃縮してオイルを得る。得られたオイルを酢酸エチルで摩碎する。所望の生成物を逆相HPLCにより精製する。

【0488】

パートB:シクロ{Orn(d-N-2-イミダゾリニル)-D-Val-D-Tyr(3-アミノプロピル)-D-Asp-Gly}トリフルオロ酢酸塩の調製

【0489】

保護化された環状ペプチドであるシクロ{Orn(d-N-1-Tos-2-イミダゾリニル)-D-Val-D-Tyr(N-Cbz-3-アミノプロピル)-D-Asp(OBz1)-Gly}(0.10mmol)をトリフルオロ酢酸(0.95mL)に溶解し、ドライアイス/アセトン浴により-10に冷却する。この溶液にトリフルオロメタンスルホン酸(0.12mmol)、続いてアニソール(190mL)を添加する。反応混合物を-16で3時間攪拌する。そしてドライアイス/アセトン浴を-35に冷却し、冷エーテル(40mL)を溶液に添加する。混合物を-35で30分間攪拌し、そして-50に冷却し、更に30分間攪拌する。粗生成物を濾過し、水/アセトニトリル(1/1)に再溶解し、凍結乾燥し、そして逆相HPLCにより精製して、所望の生成物を得る。

【0490】

パートC:シクロ{Orn(d-N-2-イミダゾリニル)-D-Val-D-Tyr(N-[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)-3-アミノプロピル)-D-Asp-Gly}の調製

【0491】

シクロ{Orn(d-N-2-イミダゾリニル)-D-Val-D-Tyr(3-アミノプロピル)-D-Asp-Gly}(0.0216mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液にトリエチルアミン(15mL、0.108mmol)を添加し、室温で10分間攪拌する。2-[[5-[[[(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)オキシ]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モノナトリウム塩(0.0260mmol)を添加し、混合物を18時間攪拌する。混合物を高真空中で濃縮し、残留物を逆相HPLCにより精製して、所望の生成物を得る。

【0492】

(放射性薬剤の例)

本発明の放射性薬剤である式^{99m}Tc(VnA)(トリシン)(ホスフィン)の合成を以下の手順(A, B)に記載する。式中、(VnA)はジアゼニド部分(-N=N-)またはヒドラジド部分(=N-NH-)を通してTcに結合するビトロネクチンレセプタアンタゴニスト化合物を表す。遊離のヒドラジンまたはヒドラゾンとして保護された状態の何れかで存在するヒドラジノニコチニアミド基とTc-99mとの反応により、ジアゼニド部分またはヒドラジド部分が生じる。Tc配位圏内の他の2つのリガンドはトリシンとホスフィンである。

【0493】

手順A

スズ還元剤を用いる式^{99m}Tc(VnA)(トリシン)(ホスフィン)であるTc-99mビトロネクチンレセプタアンタゴニスト錯体の合成

10ccバイアル中に、生理食塩水または50%エタノール水溶液に溶解させた本発明の試薬10~30μg(0.2~0.4mL)、水中のトリシン40mg(0.4mL)、水またはエタノールに溶解させたホスフィン1~7mg(0.10~0.30mL)、0.1MのHClに溶解させたSnCl₂·2H₂O 25μg(25μL)、エタノール0~0.25mL、および生理食塩水中の^{99m}TcO₄⁻ 50~150mCiを混合した。

キットを100の湯浴中10~20分間加熱し、そしてサンプル50μLをHPLC方法3により分析した。必要に応じ、錯体をHPLCに300~400μLを注入し、遮蔽されたフラスコに画分を採取することにより精製した。採取した画分を濃縮乾燥し、Tw

10

20

30

40

50

ween 80 を 0 ~ 5 体積% 含む生理食塩水に再溶解させ、そして HPLC 方法 3 により再分析した。

【0494】

手順 B

スズ還元剤を用いない、式^{99m}Tc (VnA) (トリシン) (TPPTS) である Tc - 99m ビトロネクチンレセプタゴニスト錯体の合成

TPPTS 4.84 mg、トリシン 6.3 mg、マンニトール 40 mg およびコハク酸緩衝剤 0.25 mmol、pH 4.8 を含有する凍結乾燥されたバイアルに、生理食塩水または 50% エタノール水溶液に溶解させた本発明の試薬 0.2 ~ 0.4 mL (20 ~ 40 μ g)、生理食塩水中の^{99m}TcO₄⁻ 50 ~ 100 mCi、および全體積が 1.3 ~ 1.5 mL となるように更に生理食塩水を添加した。キットを 100 の湯浴中 10 ~ 15 分間加熱し、そしてサンプルを HPLC 方法 3 により分析した。必要に応じ、錯体を HPLC に 300 ~ 400 μ L 注入し、遮蔽されたフラスコに画分を採取することにより精製した。採取した画分を濃縮乾燥し、ween 80 を 0 ~ 5 体積% 含む生理食塩水に再溶解させ、そして HPLC 方法 3 により再分析した。

【0495】

【表 1】

表1. 99m Tc (VnA) (トリシン) (ホスフィン) 錯体に関する分析および収率データ

錯体の実施例番号	試薬の実施例番号	ホスフィン	%収率	保持時間 (分)
3 3	1	TPPTS	8 8	8. 2
3 4	2	TPPTS	9 6	19. 5
3 5	3	TPPTS	9 1	33. 7
3 6	4	TPPTS	9 2	21. 8
3 7	5	TPPTS	6 5	25. 1
3 8	6	TPPTS	9 1	41. 7
3 9	7	TPPTS	8 9	20. 4
4 0	8	TPPTS	9 3	16. 4
4 1	9	TPPTS	9 0	13. 4
4 2	1 0	TPPTS	9 3	12. 9
4 3	1 2	TPPTS	9 4	23. 5
4 4	1 2	TPPDS	9 3	18. 1
4 5	1 2	TPPTS	9 3	13. 6
4 6	1 3	TPPTS	9 3	11. 2
4 7	1 4	TPPTS	7 9	11. 0
4 8	1 5	TPPTS	9 4	11. 2
4 9	1 6	TPPTS	8 1	9. 2
5 0	1 7	TPPTS	9 7	10. 4

【0496】

本発明の放射性薬剤である式 99m Tc (VnA) (トリシン) (L) (L = 複素環を含有するイミン - 窒素) の合成を以下の実施例に記載する。式中、(VnA) はジアゼニド部分 (-N=N-) またはヒドラジド部分 (=N-NH-) を通して Tc に結合するビトロネクチンレセプターアンタゴニスト化合物を表す。Tc 配位圏内の他の 2 つのリガンドはトリシンと複素環を含有するイミン - 窒素である。

【0497】

(実施例 51)

99m Tc (VnA) (トリシン) (1, 2, 4 - トリアゾール) である Tc - 99m ビトロネクチンレセプターアンタゴニスト錯体の合成

実施例 1 の試薬 30 μ g (0.30 mL 50/50 EtOH/H₂O)、トリシン 4.0 mg (0.25 mL / H₂O)、1, 2, 4 - トリアゾール 8 mg (0.25 mL / H₂O)

10

20

30

40

50

O)、 SnCl_2 25 μg (25 μL / 0.1NのHCl)、水 0.50 mL および^{99m}TcO₄⁻ 0.20 mL 50 \pm 5 mCiを遮蔽された10ccバイアルに混合し、100で10分間加熱した。キットの内容物 50 μL を以下に記載する方法を用いてHPLCにより分析した。生成物は保持時間 8.33 分で溶離し、放射化学的純度が 88.1 % であった。

【0498】

DOTA(実施例18)、DTPAモノアミド(実施例19および20)またはDTPAビスアミドキレート剤(実施例21)の何れかを含む本発明の試薬は、元素31、39、49、および58~71の金属イオンと容易に錯体を形成する。放射性薬剤治療に用いられるベータ粒子ラジオアイソトープである¹⁵³Sm、¹⁷⁷Luおよび⁹⁰Y、および放射性薬剤画像診断剤に用いられるガンマラジオアイソトープである¹¹¹Inとの錯体の合成を以下の実施例に示す。両タイプの錯体において、金属イオンは試薬のDOTA、DTPAモノアミドまたはDTPAビスアミドキレート剤部分に結合している。

【0499】

(実施例52および53)

Y-90およびLu-177のDOTA含有ビトロネクチンアンタゴニスト錯体の合成
きれいな封印された10 mLバイアルに、実施例18の試薬 0.5 mL (0.25 M 酢酸アンモニウム緩衝剤中で 200 μg / mL、pH 7.0)、続いてゲンチシン酸溶液 0.05~0.1 mL (ナトリウム塩、0.25 M 酢酸アンモニウム緩衝剤中で 10 mg / mL、pH 7.0)、0.25 M 酢酸アンモニウム緩衝剤 0.3 mL (pH 7.0)、および 0.05 N のHCl 中の¹⁷⁷LuCl₃溶液または⁹⁰YCl₃溶液 0.05 mL (100~200 mCi / mL) を添加した。得られた混合物を 100 で 35 分間加熱した。室温に冷却後、得られた溶液のサンプルを放射HPLCおよびITLCにより分析した。実施例53の錯体を質量分光分析法により分析(実測値 [M + H⁺] = 1877.6、C₇₅H₁₁₀N₂₃O₂₃Luとしての計算値、1875.8)し同定した。

【0500】

(実施例54)

¹¹¹InのDOTA含有ビトロネクチンアンタゴニスト錯体の合成

鉛で遮蔽された 300 μL 自動試料採取バイアルに、ゲンチシン酸溶液 50 μL (0.1 M 酢酸アンモニウム緩衝剤中で 10 mg / mL、pH 6.75)、続いて実施例18の試薬 100 μL (0.2 M 酢酸アンモニウム緩衝剤中で 200 μg / mL、pH 5.0)、および 0.04 N のHCl 中の¹¹¹InCl₃溶液 50 μL (10 mCi / mL) を添加した。反応混合物のpHは約4.0であった。溶液を 100 で 25 分間加熱した。得られた溶液のサンプルを放射HPLCおよびITLCにより分析した。

【0501】

【表2】

表1A. DOTA共役ビトロネクチンレセプタアンタゴニストのY-90、In-111、およびLu-177錯体に関する分析および収率データ

錯体の実施例 番号	試薬の実施例 番号	アイソトープ	%収率	HPLC保持時間 (分)
52	18	Y-90	96	16.5
53	18	Lu-177	96	16.5
54	18	In-111	95	16.5

10

20

30

40

50

【0502】

(実施例55および56)

In-111のDTPA-モノアミドまたはDTPA-ビスマリウム含有ビトロネクチンアンタゴニスト錯体の合成

0.1NのHCl中の¹¹¹InCl₃ 0.2mL (1.7mCi)、1.0M酢酸アンモニウム緩衝剤0.2mL (pH 6.9) および水に溶解させた本発明の試薬0.1mLを10ccのガラス製バイアル中で混合し、室温で30分間反応させた。反応混合物をHPLC方法3により分析した。

【0503】

【表3】

10

表2. ¹¹¹In錯体に関する分析および収率データ

錯体の実施例	試薬の実施例	%収率	HPLC保持時間
番号	番号		(分)
55	19	86	11.1
56	20	96	18.8

20

【0504】

(実施例57～59)

Sm-153ビトロネクチンアンタゴニスト錯体の合成

0.1NのHCl中の¹⁵³SmCl₃ 原液0.25mL (54mCi / μmol Sm、40mCi / mL) を1N酢酸アンモニウム緩衝剤中に溶解させた本発明の試薬(50倍モル過剰量)と10ccガラス製バイアル中で混合した。室温で約30分間反応を行わせ、そしてITLCおよびHPLC(方法3)により分析した。必要に応じ、錯体をHPLCに300～400μLを注入し、遮蔽されたフラスコに画分を採取することにより精製した。採取した画分を濃縮乾燥し、生理食塩水に再溶解させ、そしてHPLC方法3を用いて再分析した。

30

【0505】

【表4】

表3. ¹⁵³Sm錯体に関する分析および収率データ

錯体の実施例	試薬の実施例	%収率	HPLC保持時間
番号	番号		(分)
57	19	91	11.7
58	20	84	13.1
59	21	96	16.9

40

【0506】

実施例59の放射性薬剤の非放射性(自然に発生する)サマリウム類似体を、1M酢酸アンモニウム緩衝剤(pH 7) 2mL中に溶解させた実施例21の試薬3.3mg (2.9μmol)と0.1NのHCl中のSmCl₃ 0.01M溶液0.29mLとを結合させて調製した。室温で約5時間反応させ、そしてHPLC方法3により生成物を単離した。揮発物を凍結乾燥により除去した。錯体の同定は質量分光分析法により確認した(AP)

50

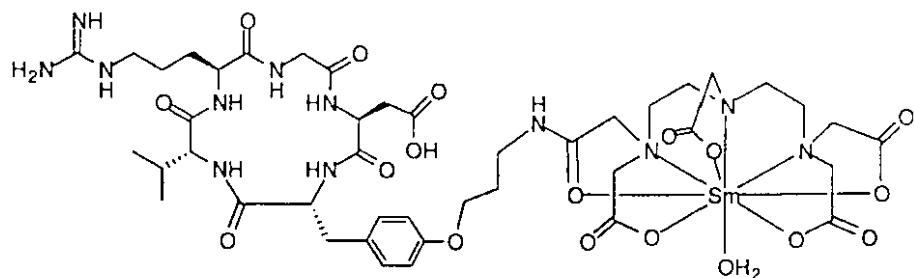
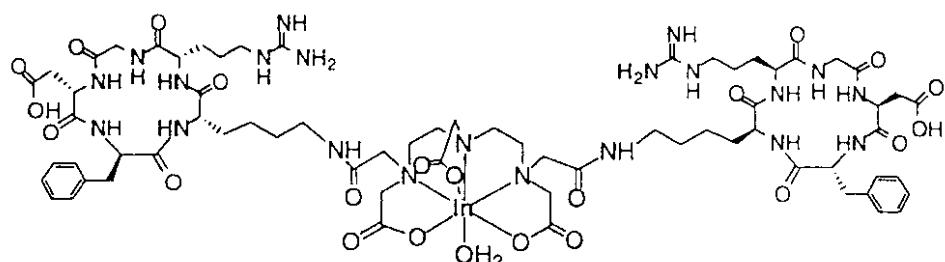
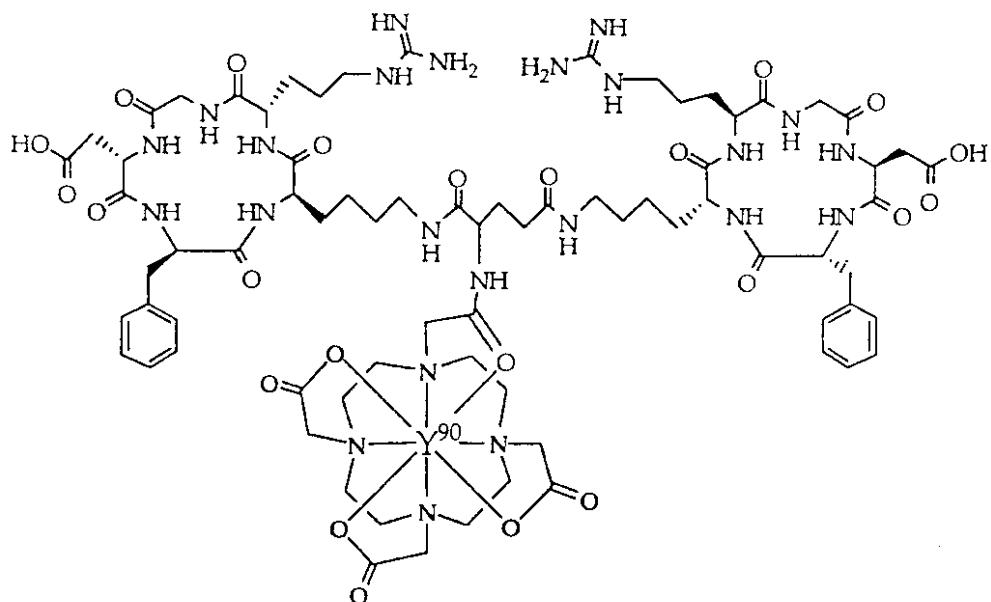
I - E S M S : 実測値 $[M + 2H^+]$ = 1172.4、 $C_{43}H_{64}N_{12}O_{17}Sm$ としての計算値、1172.9)。錯体の原液は水溶液であり、ビトロネクチンレセプタ_{v₃}における錯体の結合親和性を判定するのに用いるために I C P 分析により濃度を決定した。

【0507】

本発明の代表的な In - 111 (実施例 56)、Y - 90 (実施例 52) および Sm - 153 (実施例 59) 放射性薬剤の構造を以下に示す。

【0508】

【化 81】



【0509】

(実施例 60 ~ 62)

Lu - 177 ビトロネクチンアンタゴニスト錯体の合成

本発明の試薬 $5 \times 10^{-9} \text{ mol}$ を 0.1 N 酢酸緩衝剤 1.0 mL (pH 6.8) に溶解した。 0.1 N の HCl 中に溶解させた Lu - 177 ($40 \mu \text{l}$ 、 3 mCi) $1 \times 10^{-9} \text{ mol}$ を添加し、室温下で $30 \sim 45$ 分間反応させた。反応混合物を HPLC 方法 3 により分析した。

【0510】

【表5】

表4. ^{177}Lu 錯体に関する分析および収率データ

錯体の実施例	試薬の実施例	%収率	HPLC保持時間
番号	番号	(分)	
60	19	98	11.0
61	20	98	15.6
62	21	98	11.7

(实施例 6 3)

実施例 2 1 の試薬のガドリニウム錯体は以下の手順に従い調製した。試薬 3 ~ 3 . 5 mg を pH 7 . 0 で 1 M 酢酸アンモニウム緩衝剤 2 mL に溶解し、そこに 1 当量の Gd (NO₃)₃ 溶液 (水中 0 . 0 2 M) を添加した。反応混合物を室温下 3 ~ 5 時間放置し、生成物を HPLC 方法 4 により単離した。錯体を含有する画分を凍結乾燥し、H₂O 1 mL に溶解して、Gd がおよそ 2 mM (ICP 分析により決定) の溶液を得た。錯体の同定は質量分光分析法により確認した (API-ESMS : 実測値 [M + 2H⁺] = 1176 . 9, C₄₃H₆₄N₁₂O₁₇Gd としての計算値、1176 . 2)。

【 0 5 1 1 】

レセプタアンタゴニストである腫瘍新血管系に対する標的化部分からなる本発明の超音波造影剤の合成を以下の実施例に記載する。

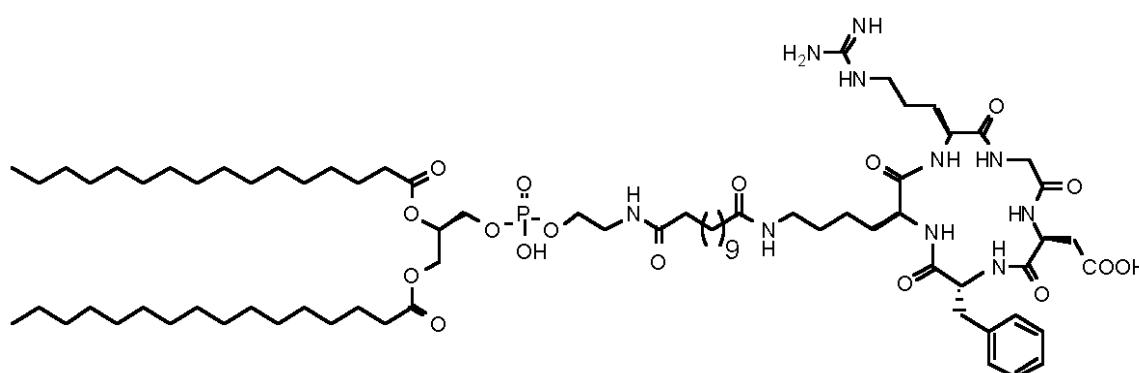
【 0 5 1 2 】

(塞施例 6.4)

パートA : 1 - (1 , 2 - ジパルミトイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミノ) - 1 2 - (シクロ (A r g - G l y - A s p - D - P h e - L y s) - ドデカン - 1 1 2 - ジオンの合成

[0 5 1 3]

【化 8 2】



【 0 5 1 4 】

ジスクシンイミジルドデカン - 1 , 12 - ジオエート (0 . 4 2 4 g 、 1 mmol) 、 1 , 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (1 . 4 8 9 g 、 1 mmol) およびシクロ (Arg - G1y - Asp - D - Phe - Lys) TFA 塩 (0 . 8 3 1 g 、 1 mmol) のクロロホルム 2 5 ml 溶液を 5 分間攪拌した。炭酸ナトリウム (1 mmol) および硫酸ナトリウム (1 mmol) を添加し、溶液を窒素下室温で 1 8 時間攪拌した。真空中で DMF を除去し、粗生成物を精製して、表題化合物を得た。

[0 5 1 5]

パートB：造影剤組成物の調製

1 - (1 , 2 - ジパルミトイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミノ) - 1 2 - (シクロ (A r g - G l y - A s p - D - P h e - L y s) - ドデカン - 1 , 1 2 - ジオンは、他の 3 種の脂質、 1 , 2 - ジパルミトイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホチディック酸 (p h o s p h o t i d i c a c i d) 、 1 , 2 - ジパルミトイル - s n - 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 5 0 0 0 カルバモイル) - 1 , 2 - ジパルミトイル - s n - グリセロ - 3 - ホスファチジルエタノールアミンとの相対量比が 1 重量 % : 6 重量 % : 5 4 重量 % : 4 1 重量 % での混合により合成される。そしてこの脂質混合物 (1 m g / m L) 、塩化ナトリウム (7 m g / m L) 、グリセリン (0 . 1 m L / m L) 、およびプロピレングリコール (0 . 1 m L / m L) の水溶液を pH 6 ~ 7 で、 2 c c ガラス製バイアル中で調製した。バイアル中の空気を排出してパーカルオロプロパンで置換し、そしてバイアルを封印した。超音波造影剤組成物は歯科用アマルガム練和器中で 3 0 ~ 4 5 秒間封印されたバイアルを振とうすることにより仕上げ、乳白色溶液を得た。 10

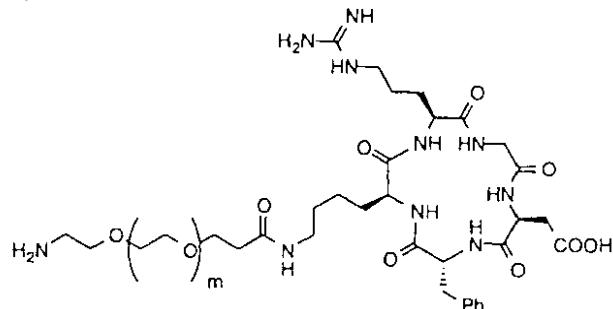
【 0 5 1 6 】

(実施例 6 5)

パート A : (- アミノ - P E G ₃₄₀₀ - - カルボニル) - シクロ (A r g - G l y - A s p - D - P h e - L y s) の調製

【 0 5 1 7 】

【 化 8 3 】



20

【 0 5 1 8 】

N - B o c - - アミノ - P E G ₃₄₀₀ - - カルボキシレート スクシンイミジルエステル (1 m m o l) およびシクロ (A r g - G l y - A s p - D - P h e - L y s) (1 m m o l) の D M F (2 5 m L) 溶液にトリエチルアミン (3 m m o l) を添加した。反応混合物を窒素下室温で終夜攪拌し、溶媒を真空中で除去した。粗生成物を 5 0 % トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタンに溶解し、4 時間攪拌した。揮発物を除去し、ジエチルエーテルで摩碎することにより表題化合物を T F A 塩として単離した。 30

【 0 5 1 9 】

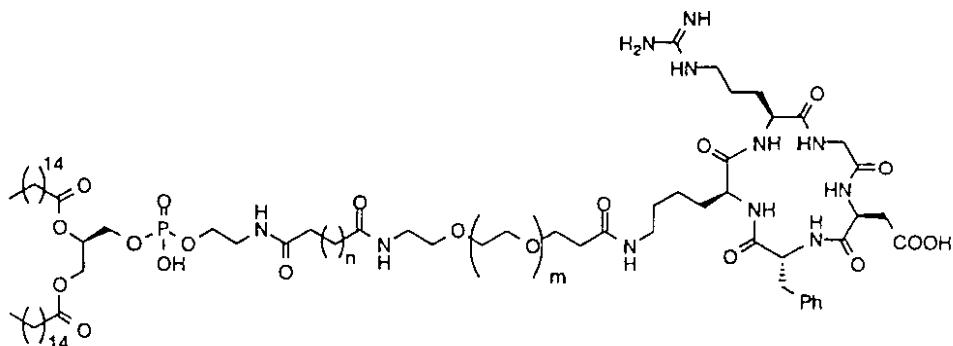
パート B : 1 - (1 , 2 - ジパルミトイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミノ) - 1 2 - ((- アミノ - P E G ₃₄₀₀ - - カルボニル) - シクロ (A r g - G l y - A s p - D - P h e - L y s)) - ドデカン - 1 , 1 2 - ジオンの調製

【 0 5 2 0 】

【 化 8 4 】

30

40



10

【0521】

ジスクシンイミジルドデカンノエート (1 mmol)、1,2-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (1 mmol) および (-アミノ-PEG₃₄₀₀-カルボニル)-シクロ (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) TFA 塩 (1 mmol) のクロロホルム 25 mL 溶液を 5 分間攪拌した。炭酸ナトリウム (1 mmol) および硫酸ナトリウム (1 mmol) を添加し、溶液を窒素下室温で 18 時間攪拌した。真空下で DMF を除去し、粗生成物を精製して、表題化合物を得た。

【0522】

パート C：造影剤組成物の調製

20

1-(1,2-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミノ)-12-((-アミノ-PEG₃₄₀₀-カルボニル)-シクロ (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys))-ドデカン-1,12-ジオンは、他の 3 種の脂質、1,2-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-ホスホチディック酸、1,2-ジパルミトイール-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-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-ホスファチジルエタノールアミンとの相対量比が 1 重量% : 6 重量% : 54 重量% : 41 重量% で混合した。そしてこの脂質混合物 (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) の水溶液を pH 6 ~ 7 で、2 cc ガラス製バイアル中で調製した。バイアル中の空気を排出してパーカルオロプロパンで置換し、そしてバイアルを封印した。超音波造影剤組成物は歯科用アマルガム練和器中で 30 ~ 45 秒間封印されたバイアルを振とうすることにより仕上げ、乳白色溶液を得た。

30

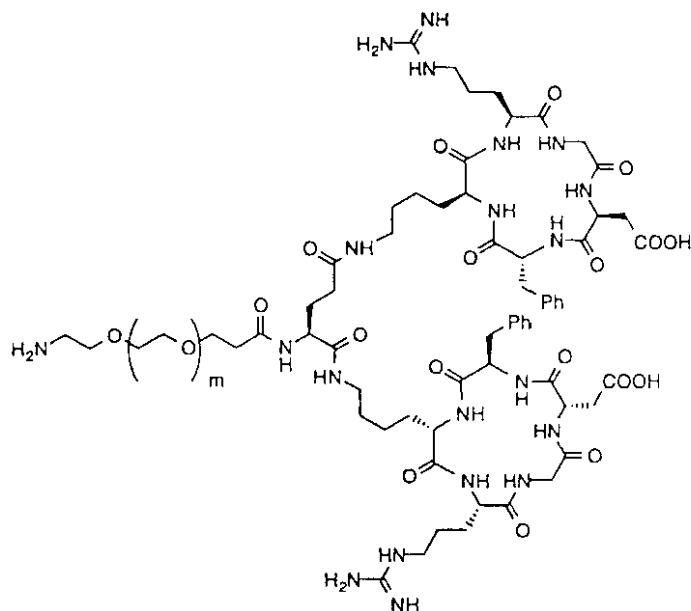
【0523】

(実施例 66)

パート A : (-アミノ-PEG₃₄₀₀-カルボニル)-Glu-(シクロ (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys))₂ の調製

【0524】

【化 85】



【 0 5 2 5 】

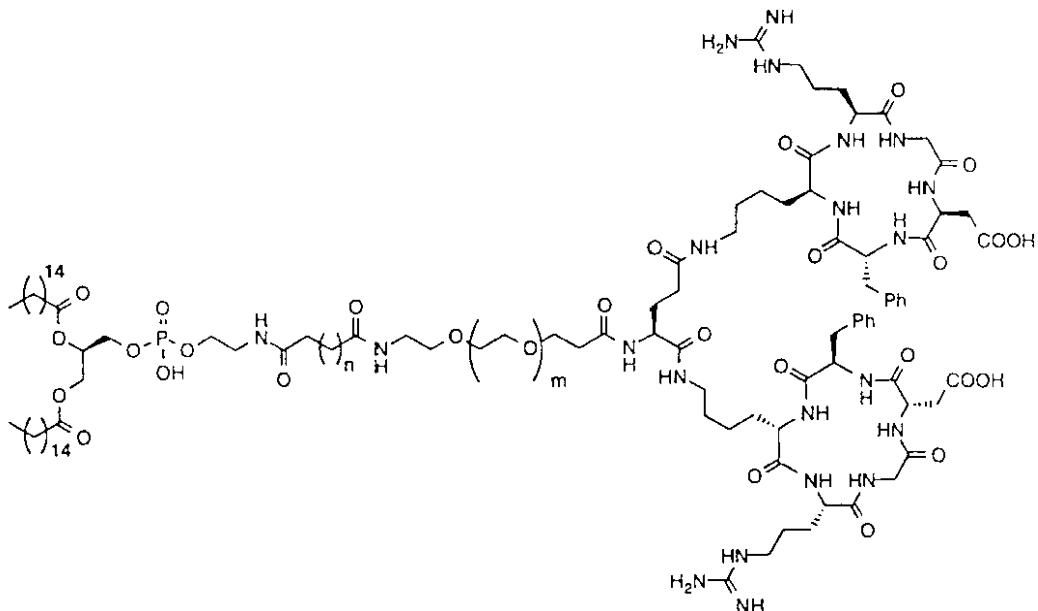
N - B o c - - アミノ - P E G₃₄₀₀ - - カルボキシレート スクシンイミジルエステル (1 mmol) および G1u - (シクロ(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)₂ (1 mmol) の DMF (25 mL) 溶液にトリエチルアミン (3 mmol) を添加した。反応混合物を窒素下室温で終夜攪拌し、溶媒を真空中で除去した。粗生成物を 50% トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタンに溶解し、4 時間攪拌した。揮発物を除去し、ジエチルエーテルで摩碎することにより表題化合物を TFA 塩として単離した。

【 0 5 2 6 】

パートB：1-(1,2-ジパルミトイール-*s n*-グリセロ-3-ホスホエタノールアミノ)-12-((アミノ-PEG₃₄₀₀-カルボニル)-Glu-(シクロ(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys))₂)-ドデカン-1,12-ジオンの調製

【 0 5 2 7 】

【化 8 6】



【 0 5 2 8 】

ジスクシンイミジルドデカノエート (1 mmol)、1,2-ジバルミトイル-sn-グリセリル (1 mmol)、

リセロ-3-ホスホエタノールアミン(1mmol)および(-アミノ-PEG₃₄₀₀-カルボニル)-Glu-(シクロ(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys))₂TFAs塩(1mmol)のクロロホルム25ml溶液を5分間攪拌した。炭酸ナトリウム(1mmol)および硫酸ナトリウム(1mmol)を添加し、溶液を窒素下室温で18時間攪拌した。真空下でDMFを除去し、粗生成物を精製して、表題化合物を得た。

【0529】

パートC：造影剤組成物の調製

1-(1,2-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミノ)-12-(((-アミノ-PEG₃₄₀₀-カルボニル)-Glu-(シクロ(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys))₂)-ドデカン-1,12-ジオンは、他の3種の脂質、1,2-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-ホスホチデイック酸、1,2-ジパルミトイール-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-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-ホスファチジルエタノールアミンとの相対量比が1重量%：6重量%：54重量%：41重量%で混合した。そしてこの脂質混合物(1mg/mL)、塩化ナトリウム(7mg/mL)、グリセリン(0.1mL/mL)、およびプロピレングリコール(0.1mL/mL)の水溶液をpH6～7で、2ccガラス製バイアル中で調製した。バイアル中の空気を排出してパーカルオロプロパンで置換し、そしてバイアルを封印した。超音波造影剤組成物は歯科用アマルガム練和器中で30～45秒間封印されたバイアルを振とうすることにより仕上げ、乳白色溶液を得た。

【0530】

(分析方法)

HPLC方法3

カラム：Zorbax C18、25cm×4.6mm または Vydac C18、25cm×4.6mm

カラム温度：周囲温度

流量：1.0mL/分

溶媒A：10 mMリン酸ナトリウム緩衝液pH6

溶媒B：100%アセトニトリル

検出器：ヨウ化ナトリウム(NaI)放射分析プローブまたはベータ検出器

【0531】

勾配A(実施例33、51)

t(分)	0	20	30	31	40
%B	0	75	75	0	0

【0532】

勾配B(実施例39、40、43、44、45、46、48、50)

t(分)	0	20	30	31	35	36	40
%B	0	25	25	75	75	0	0

【0533】

勾配C(実施例34、35、36、37、38、42)

t (分)	0	4 0	4 1	4 6	4 7	5 5
%B	0	3 5	7 5	7 5	0	0

【 0 5 3 4 】

勾配 D (実施例 4 9)

t (分)	0	2 0	3 0	3 1	4 0	10
%B	0	2 5	2 5	0	0	

【 0 5 3 5 】

勾配 E (実施例 5 5 、 5 6)

t (分)	0	2 0	2 1	3 0	3 1	4 0
%B	0	2 0	5 0	5 0	0	0

【 0 5 3 6 】

勾配 F (実施例 5 7 、 5 8)

t (分)	0	1 5	1 6	2 5	2 6	3 5
%B	0	2 0	7 5	7 5	0	0

30

【 0 5 3 7 】

勾配 G (実施例 5 9)

t (分)	0	2 0	2 1	3 0	3 1	4 0
%B	0	2 0	7 5	7 5	0	0

【 0 5 3 8 】

勾配 H (実施例 6 0 、 6 1 、 6 2)

40

t (分)	0	1 5	1 6	2 1	2 2	4 0
%B	0	2 0	5 0	5 0	0	0

【 0 5 3 9 】

勾配 I (実施例 5 2 、 5 3 、 5 4)

t (分)	0	20	21	30	31	40
%溶媒B	5	20	60	60	5	5

【0540】

勾配J(実施例41)

t (分)	0	20	30	31	40	10
%溶媒B	0	50	50	0	0	

【0541】

勾配K(実施例47)

t (分)	0	20	21	30	31	40
%溶媒B	10	20	60	60	10	10

【0542】

HPLC方法4

カラム: Zorbax C18、25cm×4.6mm

流量: 1.0mL/分

溶媒A: 10mM酢酸アンモニウム

溶媒B: 100%メタノール

勾配

t (分)	0	23	26	27	30
%B	8	100	100	8	

UV検出

【0543】

ITLC方法

Gelman ITLC-SGストリップ(2cm×7.5cm)

溶媒システム: アセトン:生理食塩水=1:1

Bioscan System 200を用いた検出

【0544】

(有用性)

本発明の薬剤は患者の血管新生腫瘍血管系を画像化するために、または患者の癌を治療するためには有用である。ガンマ放射アイソトープからなる本発明の放射性薬剤は、癌、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、血管形成後の血管再狭窄、および創傷治癒を含む血管新生新血管系からなる病理学上のプロセスを画像化するために有用である。不安定な冠動脈症候群(即ち、不安定な冠動脈ブラーク)の画像化を含む診断にも有用である。ベータ、アルファまたはオージェ電子ラジオアイソトープからなる本発明の放射性薬剤は、血管新生新血管系部位に細胞障害性がある放射線量を送達することにより、血管新生新血管系を含む病理学上のプロセスを処置するために有用である。腫瘍に細胞障害性がある放射線量となるよう放射性薬剤を全身投与することにより、癌の治療効果が見られる。

【0545】

ガドリニウム、ジスプロシウム、鉄およびマンガンより選択される一種またはそれ以上の

40

50

常磁性の金属イオンからなる本発明の化合物は、血管新生新血管系を含む病理学上のプロセスの磁気共鳴映像法（MRI）のための造影剤として有用である。

【0546】

原子番号が20またはそれ以上である一種またはそれ以上の重原子からなる本発明の化合物は、血管新生新血管系を含む病理学上のプロセスのX線撮像法のためのX線造影剤として有用である。

【0547】

界面活性剤微粒子を含むエコー源性ガスからなる本発明の化合物は、血管新生新血管系を含む病理学上のプロセスの断層撮影のための超音波造影剤として有用である。

【0548】

本発明の代表的な化合物を以下のように *in vitro* および *in vivo* でのアッセイおよびモデルで試験を行い、活性であることを見出した。

【0549】

（固定化されたヒト胎盤 v_3 レセプタアッセイ）

[I-125] ビトロネクチンを用いてアッセイ条件を開発し確証した。アッセイ確証はスキヤッチャードフォーマット分析（n = 3）を含み、これでレセプタ数（B_{max}）およびK_d（親和性）を決定した。アッセイフォーマットは、IC₅₀を決定する前に10および100 nMの最終濃度で予備的に化合物を選別するものである。IC₅₀を決定するために、3種の標準ペプチド（ビトロネクチン、抗 v_3 抗体、LM609、および抗 v_5 抗体、P1F6）および5種の参照ペプチドが評価されてきている。簡便には、この方法は、96ウェルプレート中に前もって単離されたレセプタを固定化し、終夜培養する工程を含んでいる。正常な新鮮で感染していない（HIV、B型およびC型肝炎、梅毒、およびHTLVのない）ヒトの胎盤からレセプタを単離した。組織を溶解し、組織片を遠心分離法によって除去した。溶解物を濾過した。固定化 v_3 抗体を用いてアフィニティクロマトグラフィによりレセプタを単離した。そしてプレートを洗浄緩衝剤で3回洗浄する。ロック緩衝剤を添加し、プレートを室温下で120分間培養する。この間、試験される化合物と[I-125]ビトロネクチンとをレザバープレート中で前もって混合する。ロック緩衝剤を除去し、化合物混合物をピペットで取る。競合を室温下60分間行う。そして非結合性物質を除去し、ウェルを分離しガンマシンチレーションを使用して計数する。

【0550】

（他のレセプタ結合アッセイ）

VEGFレセプタであるF1k-1/KDRおよびF1t-1に対する本発明の薬剤の結合親和性を決定するための細胞全体のアッセイが、Ortega他のAmer. J. Pathol.、1997年、151巻、1215～1224頁、およびDougher他のGrowth Factors、1997年、14巻、257～268頁に記載されている。bFGFレセプタに対する本発明の薬剤の親和性を決定するための *in vitro* アッセイが、Yayon他のProc. Natl. Acad. Sci. USA、1993年、90巻、10643～10647頁に記載されている。GholらのCancer Research、1997年、57巻、3733～40頁にはアンギオゲニンレセプタ結合ペプチドのアッセイが記載されている。Senger他のProc. Natl. Acad. Sci. USA、1997年、94巻、13612～13617頁にはインテグリンa1B1およびa2B1のアンタゴニストのアッセイが記載されている。米国特許第5,536,814号にはインテグリンa5B1に結合する化合物に対するアッセイが記載されている。

【0551】

（Oncomouse（登録商標）画像診断）

本研究にはコントロールとしてc-Neu Oncomouse（登録商標）とFVBマウスとを同時に用いる。ペントバルビタールナトリウムでマウスを麻酔し、およそ0.5 mCiの放射性薬剤を注射する。注射の前に、それぞれのOncomouse（登録商標）

10

20

30

40

50

) の腫瘍位置を記録し、カリパスを用いて腫瘍サイズを測定する。動物の腹側または尾側が撮像できるように、動物をカメラヘッド上に位置合わせする。5分間の動的画像を256×256マトリックスおよび2倍ズームを用いて2時間かけて連続的に得る。研究完了時、関与する標的部位(ROI)および頸動脈の唾液腺下の頸部領域中の背景位として、腫瘍を限局することにより画像を評価する。

【0552】

ベータ、アルファまたはオージェ電子ラジオアイソトープからなる本発明の放射性薬剤の効力を評価するために、このモデルを用いることもできる。放射性薬剤を適切な量投与し、同時発生的な画像化できるガンマ線放射とともにこれらのアイソトープに関して撮像することにより非観血的に、または腫瘍を切除して、標準技法により存在する放射能量を計数することにより、腫瘍への取り込みを定量できる。放射性薬剤の治療効果は、コントロールマウス中の腫瘍の成長速度に対して、本発明の放射性薬剤を投与したマウス中の成長速度をモニターすることにより評価することができる。

10

【0553】

常磁性金属からなる本発明の化合物をMRI造影剤として評価するために、このモデルを用いることもできる。常磁性化合物を適切な量投与し、腫瘍を撮像するために市販されている磁気共鳴映像装置に動物をまるごと配置することができる。造影剤の効果は、造影剤を投与していない動物から得られる画像と比較することにより容易に視覚化することができる。

20

【0554】

重原子からなる本発明の化合物をX線造影剤として評価するために、このモデルを用いることもできる。X線吸収化合物を適切な量投与後、腫瘍を撮像するために市販されているX線撮像装置に動物をまるごと配置することができる。造影剤の効果は、造影剤を投与していない動物から得られる画像と比較することにより容易に視覚化することができる。

30

【0555】

界面活性剤微粒子を含むエコー源性ガスからなる本発明の化合物を超音波造影剤として評価するために、このモデルを用いることもできる。エコー源性化合物を適切な量投与後、腫瘍の近傍に配置した超音波プローブを用いて動物中の腫瘍を撮像できる。造影剤の効果は、造影剤を投与していない動物から得られる画像と比較することにより容易に視覚化することができる。

【0556】

(ウサギマトリーゲル(matri gel)モデル)

このモデルは、マウス中の血管新生を研究する意図で、マトリーゲルモデルを適応した。マトリーゲル(Becton & Dickinson、米国)は、ラミニン、コラーゲンI V、エンタクチン、HSPGおよび他の成長因子に富む基底膜である。bFGF[500ng/ml]またはVEGF[2μg/ml]等の成長因子と組み合わせ、マウスの中腹部に皮下注射すると、4~8日内に注射部位においてゲルに凝固し、血管新生が刺激される。ウサギモデルにおいて、ニュージーランドホワイトウサギ(2.5~3.0kg)にマトリーゲル2.0ml、加えてbFGF1μgおよびVEGF4μgを注射する。そして放射性薬剤を7日後に注射し、画像を得る。

40

【0557】

ベータ、アルファまたはオージェ電子ラジオアイソトープからなる本発明の放射性薬剤の有効性を評価するために、このモデルを用いることもできる。放射性薬剤を適切な量投与し、同時発生的な画像化できるガンマ線放射とともにこれらのアイソトープに関して撮像することにより非観血的に、または血管新生部位を切除して、標準技法により存在する放射能量を計数することにより、血管新生部位への取り込みを定量できる。放射性薬剤の治療効果は、コントロールウサギ中の血管新生部位の成長速度に対して、本発明の放射性薬剤を投与したウサギにおける成長速度をモニターすることにより評価することができる。

【0558】

常磁性金属からなる本発明の化合物をMRI造影剤として評価するために、このモデルを

50

用いることもできる。常磁性化合物を適切な量投与後、血管新生部位を撮像するために市販されている磁気共鳴映像装置に動物をまるごと配置することができる。造影剤の効果は、造影剤を投与していない動物から得られる画像と比較することにより容易に視覚化することができる。

【0559】

重原子からなる本発明の化合物をX線造影剤として評価するために、このモデルを用いることもできる。X線吸収化合物を適切な量投与後、血管新生部位を撮像するために市販されているX線撮像装置に動物をまるごと配置することができる。造影剤の効果は、造影剤を投与していない動物から得られる画像と比較することにより容易に視覚化することができる。

10

【0560】

界面活性剤微粒子を含むエコー源性ガスからなる本発明の化合物を超音波造影剤として評価するために、このモデルを用いることもできる。エコー源性化合物を適切な量投与後、腫瘍の近傍に配置した超音波プローブを用いて動物中の血管新生部位を撮像できる。造影剤の効果は、造影剤を投与していない動物から得られる画像と比較することにより容易に視覚化することができる。

【0561】

(イヌ自然発生腫瘍モデル)

自然発生乳腺腫瘍を有する成犬をキシラジン(20 mg / kg) / アトロピン(1 ml / kg)を用いて鎮静させた。鎮静時に動物を全身麻酔するためにケタミン(5 mg / kg) / ジアゼパム(0.25 mg / kg)を用いて挿管した。必要に応じケタミン(3 mg / kg) / キシラジン(6 mg / kg)滴定を用いて化学的抑制を継続した。必要であれば検査中気管内チューブ(12ストローク / 分、25 ml / kg)を介して室内空気で動物を換気した。一方に化合物を輸液ポートより注入し、その間血液サンプルを他方から採血するため、20 G I.V. カテーテルを用いて末梢血管にカテーテルを挿入した。四肢誘導により発生する第II誘導心電図がトリガーとなる心拍タコメーター(Biotech、Grass Quincy、マサチューセッツ州)を使用して心拍数およびEKG(心電図)をモニターした。全血球数および計数のために一般的に約10分間(コントロール)、注入終了時、(1分)、15分、30分、60分、90分、および120分に血液サンプルを採取する。生理食塩水流での静脈内薬物適用量一回分として放射性薬剤量300 μCi / kgを投与した。紙の送り速度が10 mm / 分または10 mm / 秒のポリグラフ記録計(モデル7E Grass)でパラメーターを連続してモニターした。

20

【0562】

256 × 256マトリックス、ズームなし、5分間動的イメージで2時間側面を画像化した。関与する部位(ROI)への取り込み量を評価するために、画像化領域(20 ~ 90 μCi)中に公知のソースを配置した。腫瘍中の化合物の保持率を決定するために注射後24時間にも画像化した。ROI / ソースに関する内接領域中の全総数の一部を取り、公知の μCi を乗じることにより取り込み量を決定した。結果は ROI に対する μCi である。

30

【0563】

ベータ、アルファまたはオージェ電子ラジオアイソトープからなる本発明の放射性薬剤の効力を評価するために、このモデルを用いることもできる。放射性薬剤を適切な量投与し、同時発生的な画像化できるガンマ線放射とともにこれらのアイソトープに関して撮像することにより非観血的に、または腫瘍を切除して、標準技法により存在する放射能量を計数することにより、腫瘍への取り込みを定量できる。放射性薬剤の治療効果は、腫瘍サイズを経時的にモニターすることにより評価することができる。

40

【0564】

常磁性金属からなる本発明の化合物をMRI造影剤として評価するために、このモデルを用いることもできる。常磁性化合物を適切な量投与後、腫瘍を撮像するために市販されている磁気共鳴映像装置に動物をまるごと配置することができる。造影剤の効果は、造影剤

50

を投与していない動物から得られる画像と比較することにより容易に視覚化することができる。

【 0 5 6 5 】

重原子からなる本発明の化合物をX線造影剤として評価するために、このモデルを用いることもできる。X線吸収化合物を適切な量投与後、腫瘍を撮像するために市販されているX線撮像装置に動物をまるごと配置することができる。造影剤の効果は、造影剤を投与していない動物から得られる画像と比較することにより容易に視覚化することができる。

【 0 5 6 6 】

界面活性剤微粒子を含むエコー源性ガスからなる本発明の化合物を超音波造影剤として評価するために、このモデルを用いることもできる。エコー源性化合物を適切な量投与後、腫瘍の近傍に配置した超音波プローブを用いて動物中の腫瘍を撮像できる。造影剤の効果は、造影剤を投与していない動物から得られる画像と比較することにより容易に視覚化することができる。

【 0 5 6 7 】

明らかに本発明の様々な修正形態や変形形態が上記技術を考慮すると可能である。したがって、添付した特許請求の範囲内では、特に本明細書にて記載した以外にも本発明を実施できることができ理解できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 K 49/02	C
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 K 49/04	A
		A 6 1 P 29/00	1 0 1
		A 6 1 P 35/00	

(72)発明者 エドワーズ ディー. スコット
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 バーリントン ファームズ ドライブ 123

(72)発明者 ハリス トーマス ディー.
アメリカ合衆国 03079 ニューハンプシャー州 サ默ル ジオン ヒル ロード 56

(72)発明者 ヘミンウェイ スチュアート ジェイ.
アメリカ合衆国 01850 マサチューセッツ州 ローウェル フィドラー テラス 21

(72)発明者 リウ シュアング
アメリカ合衆国 01824 マサチューセッツ州 チェルミスフォード ジュディス ロード
17

(72)発明者 シン プラーラッド アール.
アメリカ合衆国 02174 マサチューセッツ州 アーリントン チャールトン ストリート
144

審査官 高堀 栄二

(56)参考文献 特表平08-509710 (JP, A)
特表平10-500398 (JP, A)
特開平06-329698 (JP, A)
特表2001-516055 (JP, A)
特表2001-506583 (JP, A)
獨国特許出願公開第19725368 (DE, A1)
特表2002-508392 (JP, A)
Bioconjug. Chem., Vol.8, No.5(1997)p.621-636
J. Label. Compd. Radiopharm., Vol.40(1997)p.383-385

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

BIOSIS/WPI(DIALOG)

PubMed

CA/REGISTRY(STN)