

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-506705

(P2025-506705A)

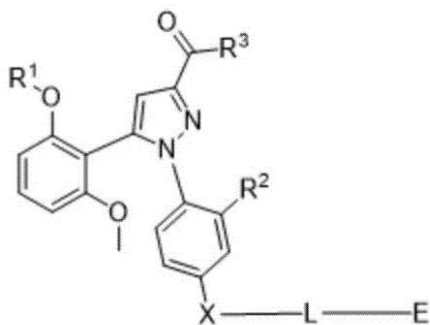
(43)公表日 令和7年3月13日(2025.3.13)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D	403/12	C S P	4 C 0 8 4
C 0 7 D	231/14 (2006.01)	C 0 7 D	231/14		4 C 0 8 5
A 6 1 K	51/04 (2006.01)	A 6 1 K	51/04	1 0 0	4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/415(2006.01)	A 6 1 K	51/04	2 0 0	4 H 0 4 5
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/415		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全134頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-548610(P2024-548610)		(71)出願人	524197622	
(86)(22)出願日	令和5年2月17日(2023.2.17)			フルーライフ・テクノロジーズ・ホンコン・リミテッド	
(85)翻訳文提出日	令和6年10月3日(2024.10.3)			FULL-LIFE TECHNOLOGIES HK LIMITED	
(86)国際出願番号	PCT/US2023/013314			中華人民共和国香港特別行政区アドミラルティ、クイーンズウェイ、ナンバー8	
(87)国際公開番号	WO2023/158802			9、リッポ・センター、タワー・タワー、ユニット417、4/エフ	
(87)国際公開日	令和5年8月24日(2023.8.24)		(74)代理人	100145403	
(31)優先権主張番号	63/311,621			弁理士 山尾 憲人	
(32)優先日	令和4年2月18日(2022.2.18)		(74)代理人	100156144	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			弁理士 落合 康	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV		(72)発明者	リュウ, ファ	
		最終頁に続く		アメリカ合衆国07069ニュージャー	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 ニューロテンシン受容体を標的とする化合物および放射性リガンドおよびその使用

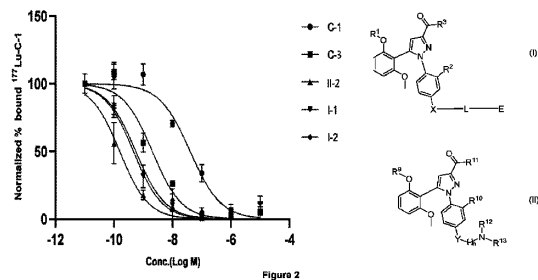
(57)【要約】

本出願は、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物、または式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物と1つ以上の放射性核種を含む放射性核種複合体、およびそれらの組成物に関する。本出願はまた、ニューロテンシン受容体を標的とするための化合物、複合体および組成物の使用方法を含み、さらに、癌などの疾患、障害または状態の画像化、診断および治療におけるそれらの使用に関する。



(I)

本出願は、下記式(II)の化合物若しくはその薬学



10

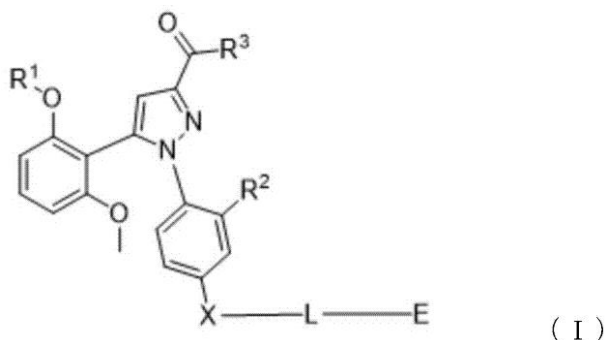
20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物：

【化 1】



10

(式中、 R^1 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-3} アルキレン C_{3-6} シクロアルキルから選択され、後者の3つの基が、1つ以上のハ口で任意に置換され；

R^2 が、H、ハ口、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-3} アルキレン C_{3-8} シクロアルキルから選択され、後者の3つの基が、1つ以上のハ口で任意に置換され；

20

R^3 が、2-アミノ-2-アダマンタンカルボン酸、シクロヘキシルグリシンおよび9-アミノ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸から選択され；

Xが、 CH_2 、O、 NR^4 、S、S(O)、 SO_2NR^4 および $NR^4C(O)$ から選択され；

Lが、リンカーであり；

Eが、キレート基であり；

R^4 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-10} アルキレン NR^5R^6 、 C_{1-10} アルケニレン NR^5R^6 、および C_{1-10} アルキニレン NR^5R^6 から選択され；

R^5 および R^6 が、独立して、Hおよび C_{1-6} アルキルから選択される。))

30

【請求項 2】

R^1 が、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-3} アルキレン C_{3-6} シクロアルキルから選択され、後者の3つの基は、1つ以上のハ口で任意に置換される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルから選択され、

R^1 が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロブチル、 CH_2 シクロプロピル、および CH_2 シクロブチルから選択され、それぞれは、1つ以上のハ口で任意に置換される請求項 2 に記載の化合物。

40

【請求項 4】

R^1 が、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルから選択され、

R^1 が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、および CH_2 シクロプロピルから選択され、それぞれは、1～3個のフルオロで任意に置換される請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が、 CH_3 である請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 が、H、ハ口、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-3} アルキレン C_{3-6} シクロアルキルから選択され、後者の3つの基が、1つ以上のハ口で任意に置換される請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

【請求項 7】

R^2 が、ハロ、 NO_2 および C_{1-6} アルキルから選択され、後者の基が、1 つ以上のハロで任意に置換される請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ から選択され、それぞれは、1 ～ 3 個のフルオロ基で任意に置換される請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

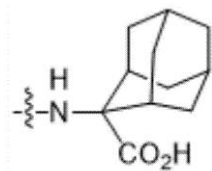
R^2 が、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^3 が、下記式を有する基である請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物：

10

【化 2】

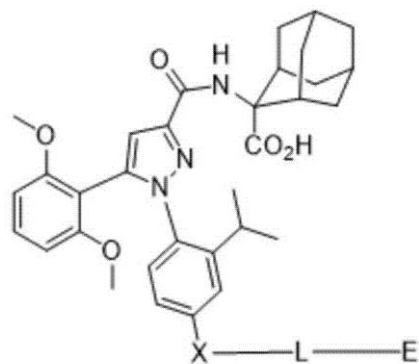


【請求項 11】

式 (I) の化合物が、下記式 (I-A) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物である請求項 1 に記載の化合物：

20

【化 3】



(I-A)

30

(式中、X、L、および E が、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 つに定義されている通りである。)

【請求項 12】

X が、 CH_2 、O、S、 NR^4 および $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ から選択される請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

X が、 CH_2 である請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 14】

X が、O である請求項 11 に記載の化合物。

40

【請求項 15】

X が、S である請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 16】

X が、 NR^4 である請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 17】

X が、 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^4 が、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルキニル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 C_{1-8} アルキレン NR^5R^6 、 C_{1-8} アルケニレン NR^5R^6 、および C_{1-8} アルキ

50

ニレン NR^5R^6 から選択される請求項 16 または 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

R^4 が、H および C_{1-4} アルキルから選択される請求項 16 または 17 に記載の化合物。

【請求項 20】

R^4 が、 C_{1-6} アルキレン NR^5R^6 である請求項 16 または 17 に記載の化合物。

【請求項 21】

L が、 $\text{R}^a - \text{W}^a$ 、 $\text{W}^a - \text{R}^b$ 、 $\text{R}^a - \text{W}^a - \text{R}^b$ および $\text{W}^a - \text{R}^b - \text{W}^b$ から独立して選択される 1 ~ 20 個の基を含む請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物：

ここで、 W^a および W^b が、独立して、O、S、S(O)、S(O)₂、 NR^7 、C(Q)、C(Q)N、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{Q})$ 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{Q}')$ NR^8 から選択され；

R^a および R^b が、独立して、 C_{1-20} アルキレン、 C_{1-20} アルケニレンおよび C_{1-20} アルキニレンから選択され；

各 Q が、独立して、O および S から選択され；

各 Q' が、独立して、O、S、NH および N (C_{1-6} アルキル) から選択され；

R^7 および R^8 が、独立して、H および C_{1-6} アルキルから選択され；

R^a および R^b における各アルキレン、アルケニレン、アルキニレンが、1 つ以上の C_{3-10} シクロアルキレン、 C_{4-10} ヘテロシクロアルキレン、 C_{6-10} アリーレンおよび C_{5-10} ヘテロアリーレンによって任意に中断され、各アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレンおよびヘテロアリーレンが、独立して、ハロ、 CO_2H 、OH、SH、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキル、N (C_{1-4} アルキル) (C_{1-4} アルキル)、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキルおよび SC_{1-6} アルキルから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、すべてのアルキル基は、ハロ、 CO_2H 、OH、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキルおよび N (C_{1-4} アルキル) (C_{1-4} アルキル) から選択される 1 つ以上の置換基で任意にさらに置換される。

【請求項 22】

R^a および R^b が、独立して、 C_{1-15} アルキレン、 C_{1-15} アルケニレン、および C_{1-15} アルキニレンから選択され、 R^a および R^b における各アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレンが、独立して、 C_{3-10} シクロアルキレン、 C_{4-10} ヘテロシクロアルキレン、 C_{6-10} アリーレン、および C_{5-10} ヘテロアリーレンのうちの 1 つ以上によって任意に中断され、各アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンが、独立して、ハロ、 CO_2H 、OH、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキル、N (C_{1-4} アルキル) (C_{1-4} アルキル)、 C_{1-6} アルキル、および OC_{1-6} アルキルから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、すべてのアルキル基は、ハロ、 CO_2H 、OH、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキル、および N (C_{1-4} アルキル) (C_{1-4} アルキル) から選択される 1 つ以上の置換基で任意にさらに置換される請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

R^a および R^b が、独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{1-10} アルケニレンおよび C_{1-10} アルキニレンから独立して選択される請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

R^a および R^b が、独立して、 C_{1-10} アルキレンである請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 25】

各 Q' が、独立して、O、S、NH および N (C_{1-4} アルキル) から選択される請求項 21 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 26】

各 Q が、独立して、O である請求項 21 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 27】

W^a および W^b が、独立して、O、S、S(O)、S(O)₂、 NR^7 、C(O)、C(O) NR^7 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^8$ および $\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{NR}^8$ から選択される請求項 21 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 28】

W^aおよびW^bが、独立して、O、NR⁷およびC(O)から選択される請求項21～26のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 29】

Lが、独立して、C₁₋₁₀アルキレンO、C₁₋₁₀アルキレンNR⁷、OC₁₋₆アルキレン、NR⁷C₁₋₁₀アルキレン、C(O)C₁₋₁₀アルキレンO、C(O)C₁₋₁₀アルキレンNR⁷、OC₁₋₁₀アルキレンC(O)およびNR⁷C₁₋₁₀アルキレンC(O)から選択される1～20個の基を含み、各アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンが、独立して、C₃₋₁₀シクロアルキレン、C₄₋₁₀ヘテロシクロアルキレン、C₆₋₁₀アリーレンおよびC₅₋₁₀ヘテロアリーレンのうちの1つまたは2つによって任意に中断され、各アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレンおよびヘテロアリーレンが、独立して、ハロ、CO₂H、OH、C₁₋₆アルキルおよびOC₁₋₆アルキルから選択される1～4個の置換基で任意に置換され、ここで、すべてのアルキル基は、ハロ、CO₂H、OH、NH₂、NHC₁₋₄アルキルおよびN(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)から選択される1～4個の置換基で任意にさらに置換される請求項21～28のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項 30】

Lが、独立して、C₁₋₆アルキレンO、C₁₋₆アルキレンNR⁷、C(O)C₁₋₆アルキレンOおよびC(O)C₁₋₆アルキレンNR⁷から選択される1～10個の基を含む請求項29に記載の化合物。

20

【請求項 31】

Lが、独立して、C₁₋₆アルキレンO、C₁₋₆アルキレンNR⁷、C(O)C₁₋₆アルキレンOおよびC(O)C₁₋₆アルキレンNR⁷から選択される2～10個の基を含む請求項30に記載の化合物。

【請求項 32】

Lが、独立して、C₁₋₆アルキレンO、C₁₋₆アルキレンNR⁷、C(O)C₁₋₆アルキレンOおよびC(O)C₁₋₆アルキレンNR⁷から選択される2～7個の基または2～5個の基を含む請求項29に記載の化合物。

【請求項 33】

Lが、1～6個のC₁₋₆アルキレンNR⁷基を含み、各C₁₋₆アルキレンNR⁷基は同一または異なる請求項30に記載の化合物。

30

【請求項 34】

Lが、2～4個のC₃アルキレンNR⁷基を含み、各C₃アルキレンNR⁷基は同一または異なる請求項33に記載の化合物。

【請求項 35】

Xが、CH₂、O、S、NR⁴およびNR⁴C(O)から選択され、Lが、C₃アルキレンNR⁷—C₃アルキレンNR⁷である請求項21に記載の化合物。

【請求項 36】

Lが、独立して、C₁₋₆アルキレンNR⁷、C(O)C₁₋₆アルキレンOおよびC₁₋₆アルキレンOから選択される3～10個の基を含む請求項30に記載の化合物。

40

【請求項 37】

Lが、3つのC₁₋₆アルキレンNR⁷基を含み、各C₁₋₆アルキレンNR⁷基は同一または異なる1つのC(O)C₁₋₆アルキレンO基および1つのC₁₋₆アルキレンO基を含む請求項36に記載の化合物。

【請求項 38】

Lが、(C₁₋₆アルキレンNR⁷)₂—C(O)C₁₋₆アルキレンO—C₁₋₆アルキレンO—C₁₋₆アルキレンNR⁷である請求項36に記載の化合物。

【請求項 39】

Lが、独立して、C(O)C₁₋₆アルキレンO、C₁₋₆アルキレンOおよびC₁₋₆アルキレンNR⁷から選択される3～8個の基を含む請求項30に記載の化合物。

50

【請求項 40】

L が、2～6 個の C₁₋₆アルキレンO基を含み、各 C₁₋₆アルキレンO基は同一または異なり、1または2 個の C₁₋₆アルキレンNR⁷基を含み、各 C₁₋₆アルキレンNR⁷基は同一または異なる請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 41】

L が、C₁₋₆アルキレンO－C₁₋₆アルキレンO－C₁₋₆アルキレンO－C₁₋₆アルキレンO－C₁₋₆アルキレンO－C₁₋₆アルキレンNR⁷である請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 42】

L が、C₁₋₆アルキレンO－C₁₋₆アルキレンO－C₁₋₆アルキレンNR⁷である請求項 40 に記載の化合物。

10

【請求項 43】

X が、CH₂、O、S、NR⁴およびNR⁴C(O)から選択され、R⁴が、HおよびC₁₋₄アルキルから選択され、L が、C₁₋₆アルキレンO－C₁₋₆アルキレンO－C₁₋₆アルキレンO－C₁₋₆アルキレンO－C₁₋₆アルキレンO－C₁₋₆アルキレンNR⁷またはC₁₋₆アルキレンO－C₁₋₆アルキレンO－C₁₋₆アルキレンNR⁷である請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 44】

X が、NR⁴およびNR⁴C(O)から選択され、R⁴が、C₁₋₆アルキレンNR⁵R⁶であり、L が、C₁₋₆アルキレンO－C₁₋₆アルキレンO－C₁₋₆アルキレンNR⁷である請求項 21 に記載の化合物。

20

【請求項 45】

R⁷およびR⁸が、独立して、HおよびC₁₋₄アルキルから選択される請求項 21～44 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 46】

R⁷およびR⁸が、独立して、HおよびCH₃から選択される請求項 45 に記載の化合物。

【請求項 47】

E が、キレート化剤から誘導されたキレート基であり、キレート化剤は、1つ以上の放射性核種と結合および／または複合体化することができる環状または非環状の二官能性キレート化剤から選択される請求項 1～46 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 48】

キレート化剤が、1, 4, 7-トリアザシクロノナン (TACN) ; 1, 4, 7-トリアザシクロノナン-三酢酸 (NOTA) ; 1, 4, 7-トリアザシクロノナン-N-コハク酸-N', N''-二酢酸 (NOTASA) ; 1, 4, 7-トリアザシクロノナン-N-グルタミン酸-N', N''-二酢酸 (NODAGA) ; 1, 4, 7-トリアザシクロノナン-N, N', N''-トリス(メチレンホスホン)酸 (NOTP) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン ([12] aneN4) (サイクレン) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロトリデカン ([13] aneN4) ; 1, 4, 7, 11-テトラアザシクロテトラデカン (イソシクラム) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-テトラ酢酸 (DOTA) ; 2-(1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-イル)酢酸 (DO1A) ; 2, 2'-(1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 7-ジイル)二酢酸 (DO2A) ; 2, 2', 2''-(1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリイル)三酢酸 (DO3A) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-テトラ(メタンホスホン酸) (DOTP) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 7-ジ(メタンホスホン酸) (DO2P) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリ(メタンホスホン酸) (DO3P) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-グルタミン酸-4, 7, 10-三酢酸 (DOTAGA) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-コハク酸-4, 7, 10-三酢酸 (DOTASA) ; 1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン ([14] aneN4) (サイクラム) ; 1,

40

50

4, 8, 12-テトラアザシクロペンタデカン ([15] aneN4); 1, 5, 9, 13-テトラアザシクロヘキサデカン ([16] aneN4); 1, 4-エタノ-1, 4, 8, 11-テトラアザシクロ-テトラデカン (et-サイクラム); 1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン-1, 4, 8, 11-テトラ酢酸 (TETTA); 2-(1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イル) 酢酸 (TE1A); 2, 2'-(1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン-1, 8-ジイル) 二酢酸 (TE2A); 4, 11-ビス(カルボキシメチル)-1, 4, 8, 11-テトラアザビシクロ[6.6.2]-ヘキサデカン (CB-TE2A); 3, 6, 10, 13, 16, 19-ヘキサアザビシクロ[6.6.6]イコサン (Sar); 1, 4, 7, 10-テトラ-(2-カルバモイル-メチル)-シクロドデカン (TCMC); N, N'-ビス[(6-カルボキシ-2-ピリジル)メチル]-4, 13-ジアザ-18-クラウン-6 (マクロパ)、フタロシアニンおよびその誘導体; ポルフィリンおよびその誘導体から選択される請求項47に記載の化合物。

10

【請求項49】

キレート化剤が、NOTA、DOTAおよびDOTAGAから選択される請求項48に記載の化合物。

【請求項50】

キレート化剤が、DOTAである請求項49に記載の化合物。

【請求項51】

1つ以上の放射性核種が、C、N、F、S、Br、Ru、Pd、Tc、Ga、In、Zn、Gd、Bi、At、Cu、Pb、Fe、Ti、F、I、Y、Sr、Ra、P、Re、Sc、Zr、Rh、Pt、Rb、Au、Sn、Tl、Co、Pm、ランタニド、またはアクチニドの放射性同位元素である請求項48～50のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項52】

1つ以上の放射性核種が、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 、 ^{99}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^{52}Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{82}Rb 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{66}Ho 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{111}In 、 ^{153}Gd 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{197}Pt 、 ^{103}Pd 、 ^{109}Pd 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{97}Ru 、 ^{227}Th 、 ^{229}Th 、 ^{32}P 、 ^{161}Tb 、 ^{33}P 、 ^{149}Tb 、 ^{125}I 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{201}Tl 、 ^{119}Sb 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 ^{55}Co 、 ^{47}Sc 、 ^{149}Pm 、および ^{161}Ho から選択される請求項51に記載の化合物。

30

【請求項53】

1つ以上の放射性核種が、画像化または治療に使用するものである請求項52に記載の化合物。

【請求項54】

画像化に使用するための1つ以上の放射性核種が、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^{52}Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{82}Rb 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、および ^{123}I から選択される請求項53に記載の化合物。

40

【請求項55】

治療に使用するための1つ以上の放射性核種が、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{66}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{111}In 、 ^{153}Gd 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{198}Au 、 ^{99}Au 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{197}Pt 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{103}Pd 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{177}Lu 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{227}Th 、 ^{229}Th 、 ^{149}Tb 、 ^{32}P 、 ^{161}Tb 、 ^{33}P 、 ^{125}I 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{201}Tl 、 ^{119}Sb 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 ^{47}Sc 、 ^{149}Pm 、および ^{161}Ho から選択される

50

請求項 5 3 に記載の化合物

【請求項 5 6】

治療に使用するための 1 つ以上の放射性核種が、 ^{177}Lu 、 ^{212}Pb 、および ^{225}Ac から選択される請求項 5 5 に記載の化合物。

【請求項 5 7】

式 (I) の化合物が、以下の化合物のリストから選択される請求項 1 に記載の化合物化合物：

【表 1 - 1】

化合物 ID	構造
I - 1	
I - 2	
I - 3	
I - 4	

10

20

30

40

50

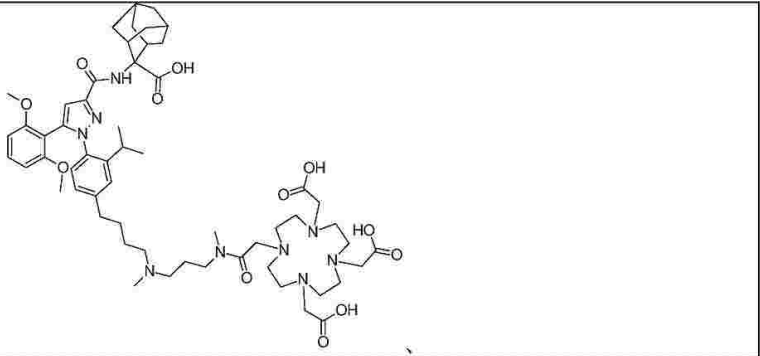
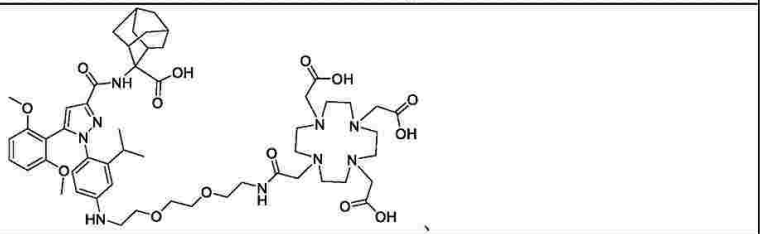
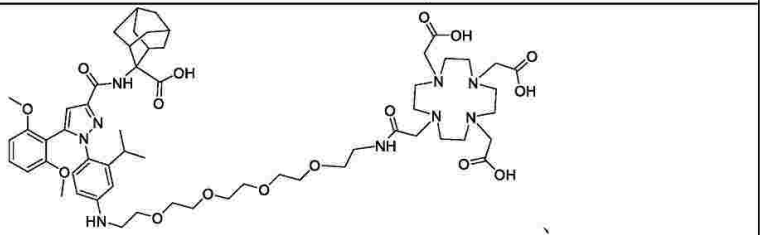
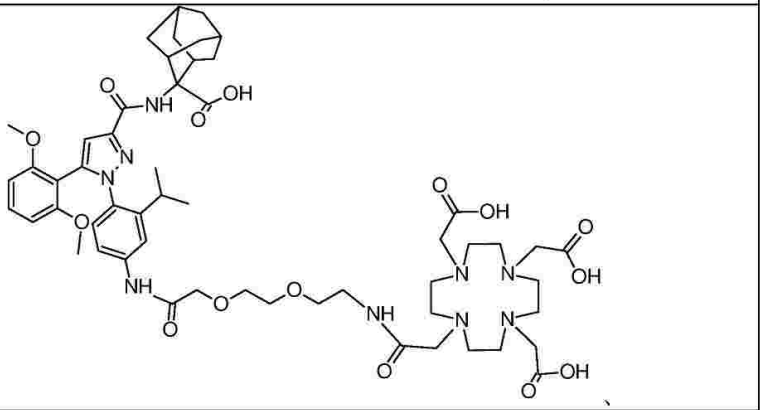
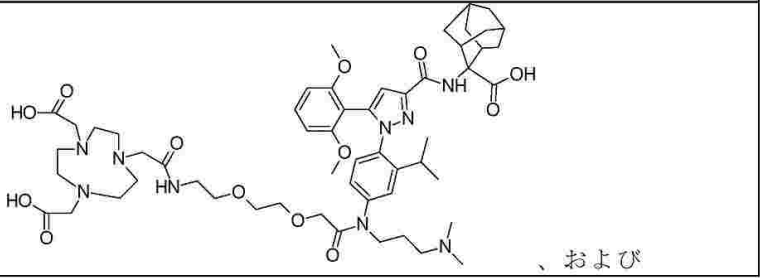
10

20

30

40

【表 1 - 3】

I - 9	
I - 10	
I - 11	
I - 12	
I - 13	

10

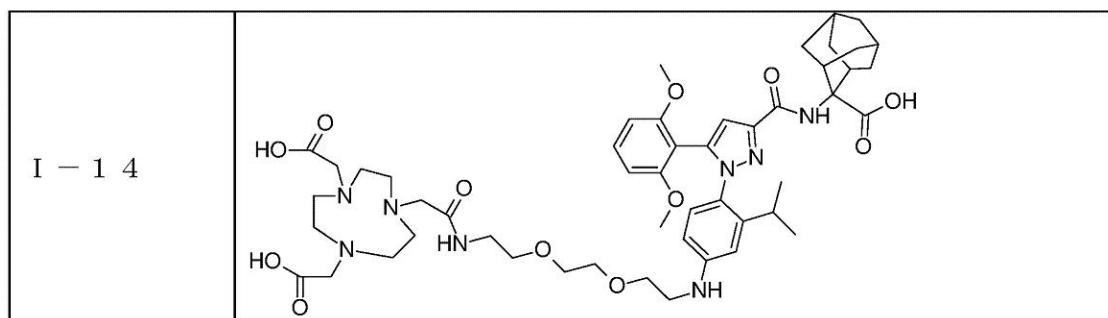
20

30

40

50

【表 1 - 4】



10

またはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物。

【請求項 5 8】

式 (I) の化合物が、キレート結合基と複合体化された放射性核種をさらに含む請求項 5 7 に記載の化合物。

【請求項 5 9】

請求項 1 ～ 4 6 および 5 7 のいずれか 1 項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物、及び 1 つ以上の放射性核種を含む放射性核種複合体若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物。

【請求項 6 0】

1 つ以上の放射性核種が、C、N、F、S、Br、Ru、Pd、Tc、Ga、In、Zn、Gd、Bi、At、Cu、Pb、Fe、Ti、F、I、Y、Sr、Ra、P、Re、Sc、Zr、Rh、Pt、Rb、Au、Sn、Tl、Co、Pm、ランタニド、またはアクチニドの放射性同位元素である請求項 5 9 に記載の放射性核種複合体。

20

【請求項 6 1】

1 つ以上の放射性核種が、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 、 ^{99}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^{52}Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{82}Rb 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{66}Ho 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{111}In 、 ^{153}Gd 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{197}Pt 、 ^{103}Pd 、 ^{109}Pd 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{97}Ru 、 ^{227}Th 、 ^{229}Th 、 ^{32}P 、 ^{161}Tb 、 ^{33}P 、 ^{149}Tb 、 ^{125}I 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{201}Tl 、 ^{119}Sb 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 ^{55}Co 、 ^{47}Sc 、 ^{149}Pm 、及び ^{161}Ho から選択される請求項 6 0 に記載の放射性核種複合体。

30

【請求項 6 2】

1 つまたは複数の放射性核種が、画像化または治療に使用される請求項 6 1 に記載の放射性核種複合体。

【請求項 6 3】

画像化に使用するための 1 つまたは複数の放射性核種が、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^{52}Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{82}Rb 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、および ^{123}I から選択される請求項 6 2 に記載の放射性核種複合体。

40

【請求項 6 4】

治療に使用するための 1 つまたは複数の放射性核種が、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{66}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{111}In 、 ^{153}Gd 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{197}Pt 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{103}Pd 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{177}Lu 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{227}Th 、 ^{229}Th 、 ^{149}Tb 、 ^{32}P 、 ^{161}Tb 、 ^{33}P 、 ^{125}I 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{201}Tl 、 ^{119}Sb 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 ^{47}Sc 、 ^{149}Pm 、および ^{161}Ho から選択さ

50

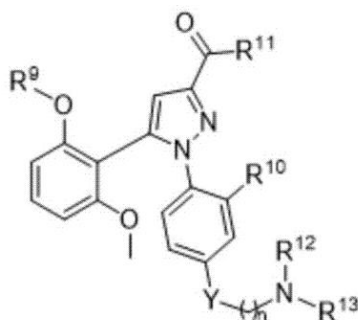
れる請求項 6 2 に記載の放射性核種複合体。

【請求項 6 5】

治療に使用するための 1 つ以上の放射性核種が、 ^{177}Lu 、 ^{212}Pb および ^{225}Ac から選択される請求項 6 4 に記載の放射性核種複合体。

【請求項 6 6】

下記式 (I I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物：
【化 4】



(I I)

(式中、 R^9 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-3} アルキレン C_{3-6} シクロアルキルから選択され、後者の 3 つの基が、1 つ以上のハ口で任意に置換され；

R^{10} が、H、ハ口、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、および C_{1-3} アルキレン- C_{3-8} シクロアルキルから選択され、後者の 3 つの基は、1 つ以上のハ口で任意に置換され；

R^{11} が、2-アミノ-2-アダマンタンカルボン酸、シクロヘキシルグリシンおよび 9-アミノ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸から選択され；

Y が、 CH_2 、O、 NR^{14} 、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}$ および $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})$ から選択され；

R^{12} および R^{13} が、独立して、Hおよび C_{1-6} アルキルから選択され；

R^{14} が、Hおよび C_{1-6} アルキルから選択され；

n が、1～10から選択される整数である。)

【請求項 6 7】

R^9 が、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-3} アルキレン C_{3-6} シクロアルキルから選択され、後者の 3 つの基が、1 つ以上のハ口で任意に置換される請求項 6 6 に記載の化合物。

【請求項 6 8】

R^9 が、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルから選択され、 R^1 が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロブチル、 CH_2 シクロプロピル、および CH_2 シクロブチルから選択され、それぞれは、1 つ以上のハ口で任意に置換される請求項 6 7 に記載の化合物。

【請求項 6 9】

R^9 が、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルから選択され、 R^1 が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、シクロプロピル、および CH_2 シクロプロピルから選択され、それぞれは、1 つ以上のフルオロで任意に置換される請求項 6 8 に記載の化合物。

【請求項 7 0】

R^9 が、 CH_3 である請求項 6 9 に記載の化合物。

【請求項 7 1】

R^{10} が、H、ハ口、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-3} アルキレン C_{3-6} シクロアルキルから選択され、後者の 3 つの基が、1 つ以上のハ口で任意に置換される請求項 6 6～6 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 2】

R^{10} が、ハロ、 NO_2 、および C_{1-6} アルキルから選択され、後者の基が、1つ以上のハロで任意に置換される請求項 7 1 に記載の化合物。

【請求項 7 3】

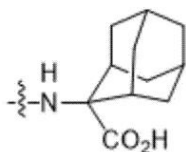
R^{10} が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ から選択される請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 7 4】

R^{10} が、 $CH(CH_3)_2$ である請求項 7 3 に記載の化合物。

【請求項 7 5】

R^{11} が、以下の式を有する基である請求項 6 6 ～ 7 4 のいずれか 1 項に記載の化合物：
【化 5】



【請求項 7 6】

Y が、 CH_2 、 O 、 S 、 NR^{14} および $NR^{14}C(O)$ から選択される請求項 6 6 ～ 7 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 7】

Y が、 CH_2 である請求項 7 6 に記載の化合物。

【請求項 7 8】

Y が、 O である請求項 7 6 に記載の化合物。

【請求項 7 9】

Y が、 S である請求項 7 6 に記載の化合物。

【請求項 8 0】

Y が、 NR^{14} である請求項 7 6 に記載の化合物。

【請求項 8 1】

Y が、 $NR^{14}C(O)$ である請求項 7 6 に記載の化合物。

【請求項 8 2】

R^{14} が、 H および C_{1-4} アルキルから選択される請求項 8 0 または請求項 8 1 に記載の化合物。

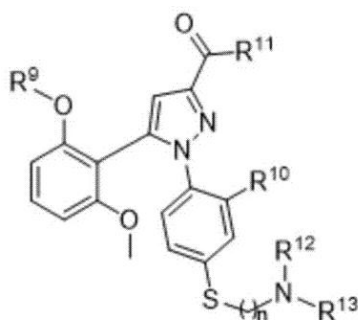
【請求項 8 3】

R^{14} が、 H および CH_3 から選択される請求項 8 2 に記載の化合物。

【請求項 8 4】

Y が、 S であり、式 (I I) の化合物が、下記式 (I I - B) の化合物またはその薬学的に許容される請求項 8 2 に記載の塩および／または溶媒和物：

【化 6】



(I I - B)

(式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および n は、請求項 6 6 ～ 7 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I I) で定義される通りである。)

【請求項 85】

R^{12} および R^{13} が、独立して、H および C_{1-4} アルキルから選択される請求項 66 ~ 84 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 86】

R^{12} および R^{13} が、H および CH_3 から選択される請求項 85 に記載の化合物。

【請求項 87】

n が、1 ~ 8 から選択される整数である請求項 66 ~ 86 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 88】

n が、2 ~ 8 から選択される整数である請求項 66 ~ 86 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 89】

式 (II) の化合物が、以下の化合物のリストから選択される請求項 66 に記載の化合物：

【表 2-1】

化合物ID	構造
II-1	
II-2	
II-3	
II-4	

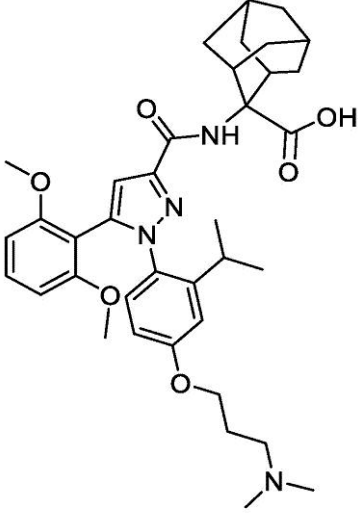
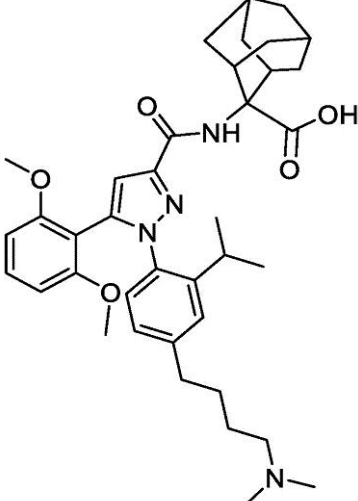
20

30

40

50

【表 2 - 2】

I I - 5	
I I - 6	

10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物。

【請求項 9 0】

請求項 1 ～ 5 8 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物、請求項 6 6 ～ 9 0 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物、または請求項 5 9 ～ 6 5 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の放射性核種複合体若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物と、担体とを含む組成物。

【請求項 9 1】

請求項 1 ～ 5 8 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物、請求項 6 6 ～ 9 0 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物、または請求項 5 9 ～ 6 5 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の放射性核種複合体若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 9 2】

治療有効量の請求項 1 ～ 5 8 のいずれかに記載の 1 つ以上の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物、請求項 6 6 ～ 8 9 のいずれかに記載の 1 つ以上の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物、または請求項 5 9 ～ 6 5 のいずれかに記載の 1 つ以上の放射性核種複合体若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物を、それを必要とする対象に投与することを含む、疾患または障害を治療する方法。

【請求項 9 3】

疾患または障害が、癌である請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 4】

癌が、ニューロテンシン受容体陽性癌である請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 5】

ニューロテンシン受容体が、ニューロテンシン受容体 1 (N T R 1) である請求項 9 4 に記載の方法。

【請求項 9 6】

癌が、胃癌、大腸癌、膵臓癌、乳癌、前立腺癌、髄膜腫、ユーイング肉腫、頭頸部癌、胸膜中皮腫、消化管間質腫瘍、子宮平滑筋腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、小細胞肺癌および非小細胞肺癌から選択される請求項 9 3 に記載の方法。

10

【請求項 9 7】

有効量の請求項 1 ～ 5 8 のいずれか 1 項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物、請求項 6 6 ～ 8 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の 1 つ以上またはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物、または請求項 5 9 ～ 6 5 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の放射性核種複合体またはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物を細胞に投与することを含む細胞における増殖活性を阻害する方法。

【請求項 9 8】

1 つ以上の化合物または複合体が、請求項 6 4 または請求項 6 5 に定義される治療に使用するための放射性核種を含む請求項 9 7 に記載の方法。

【請求項 9 9】

画像化有効量の請求項 1 ～ 5 8 のいずれかに記載の 1 つ以上の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物、または請求項 5 9 ～ 6 5 のいずれかに記載の 1 つ以上の放射性核種複合体若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物を投与し、放出されたガンマ線を検出する画像化技術を適用することにより、対象の組織を画像化する方法。

20

【請求項 1 0 0】

診断有効量の請求項 1 ～ 5 8 のいずれかに記載の 1 つ以上の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物、または請求項 5 9 ～ 6 5 のいずれかに記載の 1 つ以上の放射性核種複合体若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物を投与し、放出されたガンマ線を検出するために画像化技術を適用することにより、対象における癌を診断する方法。

30

【請求項 1 0 1】

有効量の請求項 1 ～ 5 8 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物、または請求項 5 9 ～ 6 5 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の放射性核種複合体を、それを必要とする対象に投与し、前記対象に対して医療診断方法を実施することを含む、セラノスティック治療の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2 0 2 2 年 2 月 1 8 日に出願された共同係属中の米国仮特許出願第 6 3 / 3 1 1 , 6 2 1 号の優先権を主張するものであり、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

40

【0 0 0 2】

本出願は、一般的に、ニューロテンシン受容体を標的とする放射性リガンドの分野に関する。特に、放射性核種を含む化合物および化合物の複合体に関する。本出願はまた、標的細胞を標的化および／または殺傷するために化合物および複合体を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

ニューロテンシンは、神経伝達物質およびホルモンとして機能する 1 3 量体ペプチドで

50

ある。これは、ニューロテンシン受容体 1 (NTR1 または NTSR1)、NTSR2、および NTSR3 (ソルチリン) の 3 つの受容体サブタイプからなるニューロテンシン受容体ファミリーを介して作用する。NTSR1 と NTSR2 は、G タンパク質共役受容体 (GPCR) であり、ソルチリンは単一の膜貫通ドメインを有する選別受容体である [1, 2]。

【0004】

NTR1 の高発現は、大腸癌、膵臓癌、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌など、多くの腫瘍で確認されている [3-5]。また、研究では、NTR1 発現レベルと疾患の進行との間に密接な関連があることも示されている [6]。このような疾患関連の過剰発現は、NTR1 が標的癌治療の有効な標的であることを示唆している。膵臓癌の場合、NTR1 は膵管腺癌 (PDAC) の 75%~90% に存在することが分かっているが、正常な膵臓では NTR は発現していない。

10

【0005】

NTR1 の小分子拮抗薬が開示されている。例えば、化合物 SR142948 (C-3) は、特許文献 1 に記載された構造の 1 つであり、拮抗薬として NTR1 への高い結合親和性を示した [7]。SR142948 に由来する放射性リガンド化合物が報告されている。例えば、SR142948 に由来する放射性リガンド化合物は、特許文献 2 及び 3 に開示されている。さらに、NTR1 陽性腫瘍を検出し、その増殖を阻害する能力が動物で確認されている [8, 9]。主要な化合物の 1 つである 3BP-227 (C-2) は、 ^{177}Lu キレート の形で少数の膵臓癌患者を対象に試験されており、放射性リガンドの腫瘍への吸収が明確に観察された [10]。

20

【0006】

高い結合親和性は、生体内での放射性リガンドの高い腫瘍吸収を達成するための重要な要素である。関連して、高い結合親和性は、放射性リガンドの腫瘍吸収と正常組織蓄積の理想的な比率を実現するためにも重要である。しかし、先行技術に開示されている放射性リガンドに対する SR142948 の誘導体化方法は、その結合親和性を向上させることを目的としておらず、実際、そのような誘導体化は、受容体である NTR1 との相互作用に不利であることが多い。例えば、3BP-227 は、HT-29 細胞を用いた競合的放射性リガンド結合アッセイにおいて、SR142948 の約 40% の効力である。 ^{177}Lu -3BP-227 のヒトでの研究では、腎臓が線量制限臓器であることが確認された [10]。さらに、腫瘍と腎臓、および腫瘍と他の正常臓器の比率が高いという要件は、ベータ放射体 (^{177}Lu 、 ^{90}Y など) よりもアルファ放射体 (^{225}Ac 、 ^{212}Pb など) の方がより厳しい。これは、前者が後者よりも DNA を分解して細胞を殺す力があるに強いからである。総合すると、臨床使用において治療域の広い NTR1 ベースの放射性リガンド療法を確立するには、腫瘍の吸収と腫瘍と腎臓の比率、および腫瘍と他の正常臓器の比率をさらに最適化することが依然として必要である。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献 1】米国 特許 第 5,723,483 号

【特許文献 2】WO2014/086499 A1

【特許文献 3】WO2018/024789 A1

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

前述の制限を考慮して、SR142948 の誘導体およびそこから誘導されるニューロテンシン受容体を標的とする新しい放射性リガンドが本明細書に記載されている。

【課題を解決するための手段】

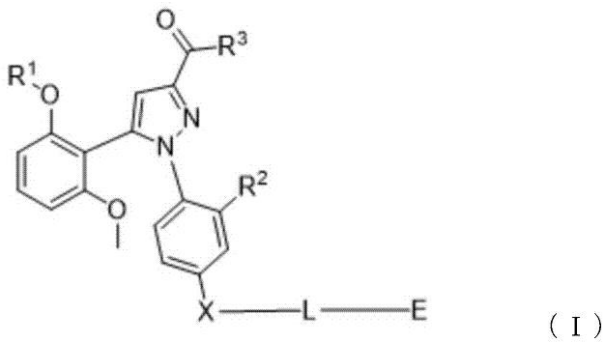
【0009】

従って、本出願は、下記化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒

50

和物が含まれる：

【化 1】



10

(式中、 R^1 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-3} アルキレン C_{3-6} シクロアルキルから選択され、後者の3つの基が、1つ以上のハ口で任意に置換され；

R^2 が、H、ハ口、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-3} アルキレン C_{3-8} シクロアルキルから選択され、後者の3つの基が、1つ以上のハ口で任意に置換され；

R^3 が、2-アミノ-2-アダマンタンカルボン酸、シクロヘキシルグリシンおよび9-アミノ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸から選択され；

20

Xが、 CH_2 、O、 NR^4 、S、 $S(O)$ 、 SO_2NR^4 および $NR^4C(O)$ から選択され；

Lが、リンカーであり；

Eが、キレート基であり；

R^4 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-10} アルキレン NR^5R^6 、 C_{1-10} アルケニレン NR^5R^6 、および C_{1-10} アルキニレン NR^5R^6 から選択され；

R^5 および R^6 が、独立して、Hおよび C_{1-6} アルキルから選択される。)

【0010】

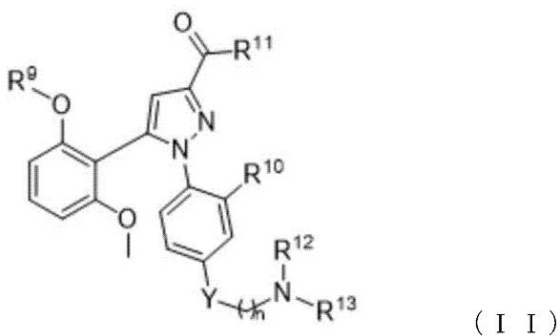
本出願は、さらに、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物、および1つ以上の放射性核種を含む放射性核種複合体若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物が含まれる。

30

【0011】

本出願はまた、下記式(II)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物が含まれる：

【化 2】



40

(式中、 R^9 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-3} アルキレン C_{3-6} シクロアルキルから選択され、後者の3つの基が、1つ以上のハ口で任意に置換され；

R^{10} が、H、ハ口、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、および C_{1-3} アル

50

キレンーC₃₋₈シクロアルキルから選択され、後者の3つの基は、1つ以上のハロで任意に置換され；

R¹¹が、2-アミノ-2-アダマンタンカルボン酸、シクロヘキシルグリシンおよび9-アミノ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸から選択され；

Yが、CH₂、O、NR¹⁴、S、S(O)、SO₂NR¹⁴およびNR¹⁴C(O)から選択され；

R¹²およびR¹³が、独立して、HおよびC₁₋₆アルキルから選択され；

R¹⁴が、HおよびC₁₋₆アルキルから選択され；

nが、1~10から選択される整数である。）

【0012】

本出願は、前記のような1つ以上の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物、または前記のような1つ以上の放射性核種複合体若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物と、担体とを含む組成物が含まれる。

【0013】

本出願は、前記のような1つ以上の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物、または前記のような1つ以上の放射性核種複合体若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを含む組成物が含まれる。

【0014】

さらに、治療有効量の前記のような1つ以上の化合物、または前記1つ以上の放射性核種複合体、またはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物を、それを必要とする対象に投与することを含む、疾患または障害を治療する方法が含まれる。

【0015】

いくつかの実施形態において、疾患または障害は癌である。いくつかの実施形態において、癌、はニューロテンシン受容体陽性癌であり、任意に、ニューロテンシン受容体はニューロテンシン受容体1(NTR1)である。

【0016】

本出願は、前記のような1つ以上の化合物、または前記のような1つ以上の放射性核種複合体、またはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物の有効量を細胞に投与する細胞における増殖活性を阻害する方法も含まれる。

【0017】

本出願はまた、治療有効量の前記のような1つ以上の化合物、または前記のような画像化に使用するための1つ以上の放射性核種複合体、またはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物を投与し、放出されたガンマ線を検出する画像化技術を適用することにより、対象者の組織を画像化する方法が含まれる。

【0018】

本出願はまた、治療有効量の前記のような1つ以上の化合物、または前記のような画像化に使用するための1つ以上の放射性核種複合体、またはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物を投与し、放出されたガンマ線を検出する画像化技術を適用することにより、対象における癌を診断する方法が含まれる。

【0019】

本出願はまた、有効量の1つ以上の本出願の複合体を、それを必要とする対象に投与し、対象に対して医学的診断方法を実施することを含む、セラノスティック治療の方法が含まれる。

【0020】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、詳細な説明および特定の実施例は、本発明の実施例を示すが、例示のみを目的としており、請求の範囲はこれらの実施例に限定されるべきではなく、説明全体と一致する最も広い解釈が与えられるべきであることを理解されたい。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

【0021】

以下、添付図面を参照して、本発明の特定の実施形態についてさらに詳細に説明する。

【図1】図1は、例示的な ^{177}Lu 標識化合物の安定性を示す。

【図2】図2は、放射性リガンド競合結合アッセイにおける本発明の代表的な化合物の結合親和性を示す。

【図3A-3D】図3A～図3Dは、ASPC-1腫瘍を有するマウスの異なる臓器／組織における、比較および例示の複合体 $^{177}\text{Lu}-\text{C}-2$ 、 $^{177}\text{Lu}-\text{I}-5$ 、 $^{177}\text{Lu}-\text{I}-10$ および $^{177}\text{Lu}-\text{I}-7$ の生体内分布を示す。

【図4A-4B】図4A～図4Bは、HT-29腫瘍を有するマウスの異なる臓器／組織における、比較複合体 $^{177}\text{Lu}-\text{I}-5$ および例示複合体 $^{177}\text{Lu}-\text{I}-7$ の生体内分布を示す。

10

【図5】図5は、本発明の例示 ^{177}Lu 標識複合体、 $^{177}\text{Lu}-\text{I}-5$ および $^{177}\text{Lu}-\text{I}-7$ を72時間投与した後のマウスのSPECT／CT画像化結果を示す。

【図6】図6は、本発明の例示 ^{68}Ga 標識比較複合体および例示 ^{68}Ga 標識複合体、それぞれ $^{68}\text{Ga}-\text{C}-5$ および $^{68}\text{Ga}-\text{I}-6$ を180分間投与した後のマウスのPET／CT画像化結果を示す。

【図7】図7A乃至図7Bは、ASPC-1腫瘍を有するマウスにおける例示複合体 $^{177}\text{Lu}-\text{I}-5$ および $^{177}\text{Lu}-\text{I}-7$ を用いた ^{177}Lu 療法の生体内有効性を示す。

【図8】図8A乃至図8Dは、ASPC-1腫瘍担持マウスにおける例示複合体 $^{225}\text{Ac}-\text{I}-5$ および $^{225}\text{Ac}-\text{I}-7$ を用いた ^{225}Ac 療法の生体内有効性を示す。

20

【0022】

(発明を実施するための最良の形態)

詳細な説明

I. 定義

特に断りのない限り、本セクションおよび他のセクションに記載されている定義および実施形態は、当業者が理解できるように、本明細書に記載されている本出願の適切なすべての実施形態および側面に適用可能であることが意図されている。

【0023】

請求の範囲、要約、図面を含む本明細書に開示されたすべての特徴、および開示された方法または工程のすべてのステップは、少なくとも一部のそのような「特徴および／またはステップ」が相互に排他的である組み合わせを除き、任意の組み合わせで組み合わせることができる。請求の範囲、要約、図面を含む本明細書に開示された各特徴は、明示的に別段の記載がない限り、同じ、同等、または類似の目的を果たす代替の特徴に置き換えることができる。

30

【0024】

本出願および請求項で使用される「含むこと」（および「含む」および「含む」などの「含むこと」のあらゆる形式）、「有すること」（および「有する」および「有する」などの「有すること」のあらゆる形式）、「包括すること」（および「包括する」および「包括する」などの「包括すること」のあらゆる形式）または「含有すること」（および「含有する」および「含有する」などの「含有すること」のあらゆる形式）という語は、包括的または開放的であり、追加の、列挙されていない要素または工程ステップを除外するものではない。

40

【0025】

本明細書で使用される用語「からなる」およびその派生語は、記載された特徴、要素、構成成分、基、整数、および／またはステップの存在を特定し、また、記載されていない他の特徴、要素、構成成分、基、整数、および／またはステップの存在を排除する閉鎖的用語であることが意図されている。

【0026】

本明細書で使用される用語「本質的に構成される」は、記載された特徴、要素、構成成分、基、整数、および／またはステップの存在、ならびにこれらの特徴、要素、構成成分

50

、基、整数、および／またはステップの基本的かつ新規な特性に実質的に影響を及ぼさないものの存在を特定することを意図している。

【0027】

本明細書で使用されている「約」、「実質的に」および「およそ」という用語は、最終結果が有意に変わらない程度に、修飾された用語から妥当な量の偏差があることを意味する。これらの程度用語は、この偏差が修飾する単語の意味を否定しない場合、または文脈から当業者に別の意味が示唆されない限り、修飾された用語の少なくとも±5%の偏差を含むものと解釈されるべきである。

【0028】

本出願で使用される単数形「a」、「an」および「the」は、内容が明確に別段の定めがない限り、複数形の参照を含む。例えば、「化合物」を含む実施形態は、1つの化合物、または2つ以上の追加の化合物による特定の側面を提示するものと理解されるべきである。

【0029】

追加の化合物または第2の化合物などの「追加の」または「第2の」成分または効果を含む実施形態では、本明細書で使用されている第2の化合物は、他の化合物または第1の化合物とは異なる。「第3の」化合物は、他の化合物、第1の化合物、および第2の化合物とは異なり、さらに列挙された化合物または「追加の」化合物も同様に異なる。

【0030】

本明細書で使用される用語「および／または」は、列挙された項目が、個々にまたは組み合わせて存在または使用されることを意味する。実質的に、この用語は、列挙された項目の「少なくとも1つ」または「1つ以上」が使用されるか存在することを意味する。それらのエナンチオマー、プロドラッグ、これらの塩および／または溶媒和物に関する「および／または」という用語は、本出願の化合物が、個々のエナンチオマー、プロドラッグ、塩および水和物だけでなく、例えば、本出願の化合物の溶媒和物の塩の組み合わせとして存在することを意味する。

【0031】

本明細書中で使用される用語「出願の化合物」または「本出願の化合物」などは、式(I)、式(I-A)、式(II)、式(II-A)および式(II-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物を指す。

【0032】

本明細書で使用される用語「出願の複合体」または「本出願の複合体群」などは、式(I)の1つ以上の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物及び1つ以上の放射性核種を含む複合体を指す。

【0033】

本明細書で使用される用語「出願の組成物」または「本出願の組成物」などは、本出願の1つ以上の化合物または複合体を含む組成物を指す。

【0034】

本明細書で使用される用語「放射性リガンド」は、ニューロテンシン受容体結合部分および放射性核種を含む化合物を指す。本出願の複合体は放射性リガンドの例である。

【0035】

本明細書で使用される用語「放射性核種」は、放射性崩壊を起こすことができる任意の原子を指す。本明細書において、放射性核種という用語は、放射性核種、放射性同位体、放射性同位体と同義語として使用される。放射性核種は、自然に発生するか、または人工的に生成することができる。

【0036】

本明細書で使用される用語「適切」は、特定の化合物または条件の選択が、実行される特定の合成操作、変換される分子の実態、および／または化合物の特定の用途に依存するが、その選択は、当業者の技能の範囲内であることを意味する。

【0037】

10

20

30

40

50

本明細書では、当業者が使用する多数の化学用語および略語に言及しているが、明確さと一貫性を保つために、選択された用語の定義が示されている。

【0038】

本明細書で使用される「保護基」または「PG」などの用語は、分子の反応性部分を保護またはマスクして、分子の反応性部分における副反応を防ぎ、同時に分子の別の部分を操作または反応させる化学部分を指す。操作または反応が完了した後、保護基は、分子の残りの部分を劣化または分解しない条件下で除去される。適切な保護基の選択は、当業者が行うことができる。多くの従来の保護基が当該技術分野で知られており、例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry」McOmie, J.F.W. Ed., Plenum Press, 1973, in Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., 「Protective Groups in Organic Synthesis」John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999 and in Kocienski, P. Protecting Groups, 3rd Edition, 2003, Georg Thieme Verlag (The Americas)に記載されている。

10

【0039】

本明細書で使用される用語「アルキル」は、単独で使用されるか、または他の基の一部として使用されるかにかかわらず、直鎖または分岐鎖の飽和アルキル基を意味する。言及されるアルキル基で可能な炭素原子の数は、接頭辞「C_{n1-n2}」で示される。例えば、用語C₁₋₁₀アルキルは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。特に断りのない限り、すべてのアルキル基は任意にフッ素置換される。

20

【0040】

本明細書で使用される用語「アルキレン」は、単独で使用されるか、または他の基の一部として使用されるかにかかわらず、直鎖または分岐鎖の飽和アルキレン基、すなわち、その両端に置換基を含む飽和炭素鎖を意味する。言及されるアルキレン基で可能な炭素原子の数は、接頭辞「C_{n1-n2}」で示される。例えば、C₂₋₆アルキレンという用語は、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するアルキレン基を意味する。特に断りのない限り、すべてのアルキレン基は任意にフッ素置換される。

【0041】

本明細書で使用される用語「アルケニル」は、単独で使用されるか、または他の基の一部として使用されるかにかかわらず、少なくとも1つの二重結合を含む直鎖または分岐鎖の不飽和アルキル基を意味する。言及されるアルケニル基で可能な炭素原子の数は、接頭辞「C_{n1-n2}」で示される。例えば、用語C₂₋₆アルケニルは、2、3、4、5、または6個の炭素原子と少なくとも1つの二重結合を有するアルケニル基を意味する。特に断りが無い限り、すべてのアルケニル基は任意にフッ素置換される。

30

【0042】

本明細書で使用される用語「アルケニレン」は、単独で使用されるか、または他の基の一部として使用されるかにかかわらず、その両端に置換基を含む少なくとも1つの二重結合を含む直鎖または分岐鎖の不飽和アルキル基を意味する。言及されるアルケニレン基で可能な炭素原子の数は、接頭辞「C_{n1-n2}」で示される。例えば、C₂₋₆アルケニレンという用語は、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するアルケニレン基を意味する。特に断りが無い限り、すべてのアルケニレン基は任意にフッ素置換される。

40

【0043】

本明細書で使用される用語「アリアル」は、単独で使用されるか、または他の基の一部として使用されるかにかかわらず、少なくとも1つの芳香族環を含み、6～20個の炭素原子を含む炭素環式基を指す。

【0044】

本明細書で使用される用語「シクロアルキル」は、単独で使用されるか、または他の基の一部として使用されるかにかかわらず、3～20個の炭素原子および1つ以上の環を含む飽和炭素環式基を意味する。言及されるシクロアルキル基中で存在し得る炭素原子の数は、数字の接頭辞「C_{n1-n2}」によって示される。例えば、用語C₃₋₁₀シクロアルキル

50

は、3、4、5、6、7、8、9、または10個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

【0045】

本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単独で使用されるか、または他の基の一部として使用されるかにかかわらず、その原子の1つ以上は、O、S、SO、SO₂、N、NH、およびNCH₃から選択されるヘテロ原子であり、残りの原子はCである3～20個の原子を含む少なくとも1つの非芳香族環を含む環状基を指す。ヘテロシクロアルキル基は、飽和または不飽和のいずれかである（すなわち、1つ以上の二重結合を含む）。ヘテロシクロアルキル基が接頭辞C_{n1-n2}を含む場合、この接頭辞は、対応する炭素環式基の炭素原子の数を示し、その環原子の1個以上、適切には1～5個は、O、S、SO、SO₂、N、NH、およびNCH₃から選択されるヘテロ原子で置き換えられ、残りの原子はCである。ヘテロシクロアルキル基は、任意にベンゾ融合される。

「ヘテロシクロアルキル」は、別の基の一部である場合、1つ以上の環状基に融合した少なくとも1つのヘテロシクロアルキル基を含む環状基も指します（例：ヘテロシクロアルキル基は、本明細書で定義されるアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびシクロアルキル基に任意に融合される）。

【0046】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、単独で使用されるか、または他の基の一部として使用されるかにかかわらず、5～20個の原子を含み、その原子の1つ以上はO、S、N、NH、およびNCH₃から選択されるヘテロ原子であり、残りの原子はCである少なくとも1つのヘテロ芳香族環を含む環状基を指す。ヘテロアリール基が接頭辞C_{n1-n2}を含む場合、この接頭辞は、対応する炭素環式基の炭素原子の数を示し、その環原子の1個以上、適切には1～5個が、前記で定義されるヘテロ原子で置き換えられる。ヘテロアリール基は、任意にベンゾ融合される。

【0047】

アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびシクロアルキルを含むすべての環状基は、1つ以上の環（すなわち多環式）を含む。環状基が1つ以上の環を含む場合、環は結合により融合、架橋、スピロ縮合または連結されていてもよい。

【0048】

本明細書で使用される用語「ベンゾ融合」は、ベンゼン環が他の環と融合した多環式基を指す。

【0049】

第一の環が第二の環と「融合」しているということは、第一の環と第二の環がその間の2つの隣接する原子を共有することを意味する。

【0050】

第一の環が第二の環と「架橋」されているとは、第一の環と第二の環が、その間の2つの隣接しない原子を共有していることを意味する。

【0051】

第一の環が第二の環と「スピロ融合」されるとは、第一の環と第二の環がその間に1つの原子を共有することを意味する。

【0052】

「任意に置換された」という用語は、置換されていないか、または1つ以上の置換基で置換される基、構造、または分子を指す。

【0053】

本明細書で使用される用語「ハロ」または「ハロゲン」は、他の基と一緒に使用されるか、または他の基の一部として使用されるかにかかわらず、ハロゲン原子を指し、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを含む。

【0054】

本明細書で使用される用語「ニューロテンシン受容体結合基」は、結合するニューロテンシン受容体によって認識される部分を指す。

【0055】

本明細書で使用される用語「ニューロテンシン受容体」は、ニューロテンシンに結合する膜貫通受容体を指す。

【0056】

本明細書で使用される用語「NTR1」（NTR1、NTR1、NTR1-1、またはニューロテンシン受容体1とも呼ばれる）は、NTR1遺伝子によってコードされるニューロテンシン受容体を指す。NTR1は、Gタンパク質共役受容体の大きなスーパーファミリーに属し、ニューロテンシンの複数の機能を媒介する。NTR1は、天然配列NTR1またはそのアミノ酸配列変異体であり得る。一実施形態では、NTR1は天然配列ヒトNTR1である。

10

【0057】

本明細書で使用される用語「キレート基」は、放射性核種と結合し、および／または放射性核種と複合体を形成することが可能なキレート化剤（chelator）である。

【0058】

本明細書で使用される用語「リンカー」は、2つ以上の他の分子構造を互いに結合する任意の分子構造を指す。

【0059】

本明細書で使用される用語「～と反応する」は、一般に、電子の流れまたは静電荷の移動が生じ、その結果化学相互作用が形成されることを意味する。

【0060】

本明細書で使用される用語「セラノスティック」は、診断と治療の両方に使用できる薬剤を指す。

20

【0061】

本明細書で使用される用語「セラノスティック応用」は、選択された状態を診断および治療するために1つの放射性薬剤を使用することを意味する。

【0062】

本明細書で使用される用語「治療的処置」には、画像診断を必要とする被験者に施される処置が含まれる。被験者は、診断を補助するため、治療的介入の位置を特定するため、身体部分の機能を評価するため、および／または病状の有無を評価するために画像診断を必要とする場合がある。治療的画像診断処置の有効性は、その意図された目的に十分な画像を捕捉することによって確認することができる。

30

【0063】

本明細書で使用される用語「ニューロテンシン受容体に関連する疾患、障害または状態」は、ニューロテンシン受容体の活性、特にニューロテンシン受容体の活性の増加を含む、直接的または間接的な生物学的根拠によって影響を受ける、調節される、および／または何らかの生物学的根拠を有する疾患、障害または状態を指す。これらの疾患は、疾患、障害または状態に関連するニューロテンシン受容体、例えばNTR1の活性が、本出願の化合物または組成物の1つ以上によって阻害されると、好ましい反応を示す。

【0064】

本明細書で使用される用語「陽電子放出断層撮影（PET）」は、核医学に適用される機能的画像化技術を意味し、これにより体内の3次元画像（例えば機能的プロセス）が生成される。このシステムは、医薬化合物の形で体内に導入される陽電子放出放射性核種によって間接的に放出されるガンマ線のペアを検出する。

40

【0065】

本明細書で使用される用語「単光子放出コンピュータ断層撮影法（SPECT）」は、放射性同位元素から放出されるガンマ線を用いた3次元診断画像技術を意味する。PETとは対照的に、SPECTで使用されるトレーサーは直接測定されるガンマ線を放出するが、PETトレーサーは数ミリメートル離れた近くの電子と消滅する陽電子を放出し、2つのガンマ光子が反対方向に放出される。

【0066】

50

本明細書で使用され、当該技術分野でよく理解されている「治療すること」または「治療」という用語は、臨床結果を含む有益なまたは望ましい結果を得るためのアプローチを意味する。有益なまたは望ましい臨床結果には、1つ以上の症状または状態の緩和または改善、疾患の範囲の縮小、疾患の安定化（すなわち、悪化しない）、疾患の状態、疾患の拡散防止、疾患の進行の遅延または緩徐化、疾患状態の改善または緩和、疾患の再発の減少、および寛解（部分的または完全）（検出可能または検出不可能）が含まれるが、これらに限定されない。「治療する」および「処置する」は、治療を受けない場合の予想される生存期間と比較して生存期間を延長することを意味することもできる。例えば、早期癌の患者を治療して進行を防止したり、あるいは、寛解中の患者を本出願の化合物または組成物で治療して再発を防止したりすることができる。治療方法は、対象者に、本出願の化合物の1つ以上を治療有効量投与することを含み、任意選択で単回投与からなり、あるいは、代替的に、一連の投与からなる。

10

【0067】

本明細書で使用される疾患、障害または症状を「緩和する」とは、疾患を治療しない場合と比較して、疾患、障害または症状の程度および／または望ましくない臨床症状が軽減され、および／または進行の経過が遅くなるか長くなることを意味する。

【0068】

本明細書で使用される用語「予防すること」、「予防」または「防止」、またはその同義語は、患者が疾患、障害または状態に罹患する、または疾患、障害または状態に関連する症状を発現するリスクまたは確率の低減を指す。

20

【0069】

本明細書で使用される用語「有効量」または「治療有効量」は、所望の結果を達成するために必要な投与量および期間において有効な、本出願の化合物または1つ以上の化合物の量を意味する。

【0070】

本出願の1つ以上の複合体に関連して使用される「画像化有効量」という用語は、複合体が対象に投与され、複合体によって放出される放射線が陽電子放出断層撮影（「PET」）または単一光子放出断層撮影（SPECT）またはオートラジオグラフィまたは体外または体外結合アッセイを使用して検出された場合に可視画像を生成するのに十分な複合体の量である。

30

【0071】

本明細書で使用される用語「診断有効量」は、例えば、評価対象の特定の状態の診断を含む所望の診断効果を達成するために必要な投与量および期間で有効な、本出願の化合物もしくは1つ以上の化合物、または本出願の複合体もしくは1つ以上の複合体の量を意味する。

【0072】

本明細書で使用される用語「投与」は、治療有効量の1つ以上の本出願の化合物、複合体または組成物を細胞、組織、臓器または対象に投与することを意味する。

【0073】

本明細書で使用される用語「癌」は、細胞増殖性の疾患状態を指す。

40

【0074】

本明細書で使用される用語「対象」は、哺乳動物を含む動物界のすべてのメンバーを含み、適切にはヒトを指す。したがって、本出願の方法および使用は、ヒトの治療および獣医学の使用の両方に適用可能である。

【0075】

本明細書で使用される用語「細胞」は、単一の細胞または複数の細胞を指し、細胞培養物または対象物内の細胞を含む。

【0076】

「薬学的に許容される」という用語は、対象、例えば、ヒトの治療に適合することを意味する。

50

【0077】

「薬学的に許容される担体」という用語は、医薬組成物、すなわち対象に投与可能な剤形の形成を可能にするために有効成分と混合される非毒性の溶媒、分散剤、賦形剤、補助剤またはその他の材料を意味する。

【0078】

「薬学的に許容される塩」という用語は、対象の治療に適しているか、または対象の治療に適する酸付加塩または塩基付加塩のいずれかを意味する。

【0079】

対象の治療に適した、または対象の治療に適する酸付加塩は、任意の塩基性化合物の任意の非毒性の有機酸または無機酸付加塩である。

10

【0080】

対象の治療に適した、または対象の治療に適する塩基付加塩は、任意の酸性化合物の任意の非毒性の有機または無機塩基付加塩である。

【0081】

本明細書で使用される用語「溶媒和物」は、適切な溶媒の分子が結晶格子に組み込まれた化合物、または化合物の塩および／またはプロドラッグを意味する。適切な溶媒は、投与される用量で生理学的に許容される。

【0082】

例えば、本出願の治療方法、使用、組成物に関して使用される場合、対象、例えば「それを必要とする」対象は、本出願の1つ以上の化合物または複合体、あるいはそれらの薬学的に許容される塩および／または溶媒和物の投与から利益を得る対象である。

20

【0083】

II. 適用対象となる化合物および複合体

本出願人は、ニューロテンシン受容体への高い結合親和性、腫瘍による高い吸収率、および正常臓器への低い蓄積などの有利な特性を示す新規な放射性リガンドを開発した。

【0084】

本出願人は、アミド基の修飾し、例えば、カルボニル基のアミド基からの除去により、アジアミン残基を既知のニューロテンシン拮抗薬化合物SR142948 (C-3) の構造の残りの部分に直接連結することが、例えば、効力が約10倍以上向上することを予期せず発見した（例えば、IE-1対SR142948 (C-3)、表1および表2を参照）。このような化合物は、さらに誘導体化され、リンカーによって結合されたニューロテンシン受容体結合基およびキレート基を含む一連の新規化合物が提供される。本出願の化合物は、放射性核種と複合体を形成すると、より高い結合親和性、例えば、3BP-227 (C-2)と比較して約20倍の結合親和性を有する放射性リガンドを形成した（表2）。さらに、このような誘導体化では、リンカー領域の第3級アミンモチーフを除去しても結合親和性が損なわれないことがわかった（例えば、IE-10対3BP-227 (C-2)、表2を参照）。動物実験において、本出願の放射性リガンドは、例えば、NTR1陽性腫瘍による高い吸収率、および腎臓、生体、肺などの正常臓器蓄積に対する腫瘍吸収率の高さなど、全体的な生体内分布プロファイルの改善が実証された。

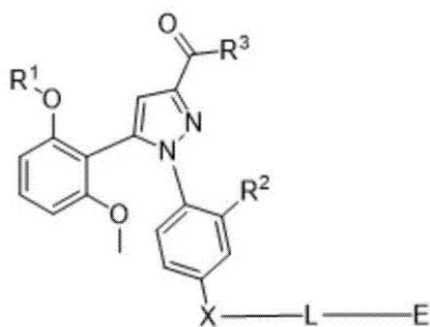
30

【0085】

従って、本出願は、下記式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物を含む；

40

【化 3】



10

(式中、 R^1 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-3} アルキレン C_{3-6} シクロアルキルから選択され、後者の3つの基が、1つ以上のハ口で任意に置換され；

R^2 が、H、ハ口、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-3} アルキレン C_{3-8} シクロアルキルから選択され、後者の3つの基が、1つ以上のハ口で任意に置換され；

R^3 が、2-アミノ-2-アダマンタンカルボン酸、シクロヘキシルグリシンおよび9-アミノ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸から選択され；

Xが、 CH_2 、O、 NR^4 、S、S(O)、 SO_2NR^4 および $NR^4C(O)$ から選択され；

20

Lが、リンカーであり；

Eが、キレート基であり；

R^4 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-10} アルキレン NR^5R^6 、 C_{1-10} アルケニレン NR^5R^6 、および C_{1-10} アルキニレン NR^5R^6 から選択され；

R^5 および R^6 が、独立して、Hおよび C_{1-6} アルキルから選択される。)

【0086】

いくつかの実施形態において、 R^1 が、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-3} アルキレン C_{3-6} シクロアルキルから選択され、後者の3つの基は、1つ以上のハ口で任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 が、H、 C_{1-3} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、および CH_2 シクロプロピルおよび CH_2 シクロブチルから選択され、後者の5つの基は、1つ以上のハ口で任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロブチル、 CH_2 シクロプロピル、および CH_2 シクロブチルから選択され、それぞれは、1つ以上のハ口で任意に置換される。いくつかの実施形態において、ハ口が、フルオロおよびクロロから選択される。いくつかの実施形態において、 R^1 が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、および CH_2 シクロプロピルから選択され、それぞれは、1つ以上のフルオロで任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、および CH_2 シクロプロピルから選択され、それぞれは1～3個のフルオロで任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、および $CH(CH_3)_2$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^1 が CH_3 である。

30

40

【0087】

いくつかの実施形態において、 R^2 が、H、ハ口、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-3} アルキレン C_{3-6} シクロアルキルから選択され、後者の3つの基は、1つ以上のハ口で任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^2 が、ハ口、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび CH_2C_{3-6} シクロアルキルから選択され、後者の3つの基が、1つ以上のハ口で任意に置換される。いくつかの実施形態に

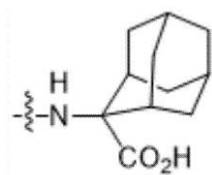
50

において、 R^2 が、ハロ、 NO_2 、および C_{1-6} アルキルから選択され、後者の基が、1つ以上のハロで任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^2 が、1つ以上のハロで任意に置換される C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、ハロが、フルオロおよびクロロから選択される。いくつかの実施形態において、 R^2 が、1つ以上のフルオロで任意に置換される CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^2 が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ から選択され、任意に1～3個のフルオロで置換される。いくつかの実施形態において、 R^2 が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^2 が、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。

【0088】

いくつかの実施形態において、 R_3 が、2-アミノ-2-アダマンタンカルボン酸である。いくつかの実施形態において、 R^3 が、シクロヘキシルグリシンである。いくつかの実施形態において、 R^3 が、9-アミノ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸である。いくつかの実施形態において、 R^3 が、下記式を有する基である：

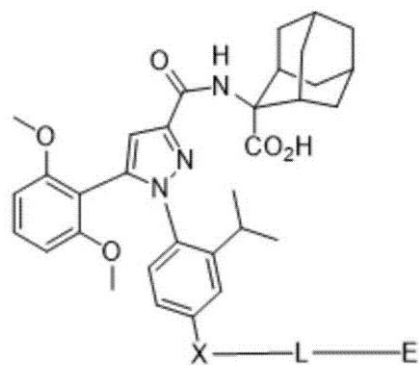
【化4】



【0089】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、下記式(I-A)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物である：

【化5】



(I-A)

(式中、X、L、およびEが、前記式(I)で定義した通りである。)

【0090】

いくつかの実施形態において、Xが、 CH_2 、O、S、 NR^4 および $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ から選択される。いくつかの実施形態において、Xが、 CH_2 である。いくつかの実施形態において、Xが、Oである。いくつかの実施形態において、Xが、Sである。いくつかの実施形態において、Xが、 NR^4 である。いくつかの実施形態において、Xが、 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ である。

【0091】

いくつかの実施形態において、 R^4 が、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルキニル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 C_{1-8} アルキレン NR^5R^6 、 C_{1-8} アルケニレン NR^5R^6 、および C_{1-8} アルキニレン NR^5R^6 から選択される。いくつかの実施形態において、 R^4 が、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルキニル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキレン NR^5R^6 、 C_{1-6} アルケニレン NR^5R^6 、および C_{1-6} アルキニレン NR^5R^6 から選択される。

【0092】

いくつかの実施形態において、 R^4 が、 $C(O)C_{1-3}$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^4 が、 $C(O)CH_3$ である。

【0093】

いくつかの実施形態において、 R^4 が、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $C(O)C_{1-4}$ アルキル、および C_{1-8} アルキレン NR^5R^6 から選択される。いくつかの実施形態において、 R^4 が、 H 、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-6} アルキレン NR^5R^6 から選択される。

【0094】

いくつかの実施形態において、 R^4 が、 H および C_{1-4} アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^4 が、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、および $CH(CH_3)_3$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^4 が、 H および CH_3 から選択される。

10

【0095】

いくつかの実施形態において、 R^4 が、 C_{1-8} アルキレン NR^5R^6 である。いくつかの実施形態において、 R^4 が、 C_{1-6} アルキレン NR^5R^6 である。いくつかの実施形態において、 R^4 が、 C_{1-4} アルキレン NR^5R^6 である。いくつかの実施形態において、 R^4 が、 C_{2-6} アルキレン NR^5R^6 である。いくつかの実施形態において、 R^4 が、 C_{2-4} アルキレン NR^5R^6 である。いくつかの実施形態において、 R^4 が、 $CH_2CH_2CH_2$ アルキレン NR^5R^6 （例えば、 C_3 アルキレン NR^5R^6 ）である。

【0096】

いくつかの実施形態において、 R^5 および R^6 が、独立して、 H および C_{1-4} アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^5 および R^6 が、独立して、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、および $CH(CH_3)_3$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^5 および R^6 が、独立して、 H および CH_3 から選択される。

20

【0097】

いくつかの実施形態において、 X が、 NR^4 であり、 R^4 が、 H および C_{1-4} アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、 X が、 NR^4 であり、 R^4 が、 H および CH_3 から選択される。

【0098】

いくつかの実施形態において、 X が、 $NR^4C(O)$ であり、 R^4 が、 C_{1-6} アルキレン NR^5R^6 である。いくつかの実施形態において、 X が、 $NR^4C(O)$ であり、 R^4 が、 C_{2-6} アルキレン NR^5R^6 である。いくつかの実施形態において、 X が、 $NR^4C(O)$ であり、 R^4 が、 $CH_2CH_2CH_2$ アルキレン NR^5R^6 である。

30

【0099】

いくつかの実施形態において、 X が、 NR^4 であり、 R^4 が、 C_{1-6} アルキレン NR^5R^6 である。いくつかの実施形態において、 X が、 NR^4 であり、 R^4 が、 C_{2-6} アルキレン NR^5R^6 である。いくつかの実施形態において、 X が、 NR^4 であり、 R^4 が、 C_{2-4} アルキレン NR^5R^6 である。いくつかの実施形態において、 X が、 NR^4C であり、 R^4 が、 $CH_2CH_2CH_2$ アルキレン NR^5R^6 である。

40

【0100】

リンカーが、 X および E の両方と共有結合を形成することは、当業者には理解されよう。従って、いくつかの実施形態において、 L が、 X および E の両方と共有結合を形成できる任意の化学部分である。いくつかの実施形態において、 L が、アミン、エーテル、チオエーテル、カルボニル、チオカルボニル、スルホン、スルホキシド、尿素、チオ尿素、およびアミドから選択されるリンカー部分を含む。いくつかの実施形態において、 L が、 E と共有結合を形成し得る末端基を含む。例えば、いくつかの実施形態において、 L が、キレート基のカルボン酸基と反応する末端基にアミンを含む。

【0101】

いくつかの実施形態において、 L が、 C_{1-20} アルキレン、 C_{1-20} アルケニレン、およ

50

び C_{1-20} アルキニレンの 1 つ以上を含む。いくつかの実施形態において、 C_{1-20} アルキレン、 C_{1-20} アルケニレン、および C_{1-6} アルキニレンの 1 つ以上は、アミン、エーテル、チオエーテル、カルボニル、チオカルボニル、スルホン、スルホキシド、尿素、チオ尿素、アミド、 C_{4-10} シクロアルキレン、 C_{4-10} ヘテロシクロアルキレン、 C_{6-10} アリーレン、および C_{5-10} ヘテロアリーレンから選択される 1 つ以上のリンカー部分によって任意に中断される。いくつかの実施形態において、 C_{1-20} アルキレン、 C_{1-20} アルケニレン、 C_{1-6} アルキニレン基、 C_{4-10} シクロアルキレン、 C_{4-10} ヘテロシクロアルキレン、 C_{6-10} アリーレンおよび C_{5-10} ヘテロアリーレンの 1 つ以上は、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、および 1 つ以上のヒドロキシ、ハロゲンおよびアミノの 1 つ以上で置換されたアルキルの 1 つ以上で任意に置換される。

10

【0102】

従って、いくつかの実施形態において、 L が、 R^a-W^a 、 W^a-R^b 、 $R^a-W^a-R^b$ および $W^a-R^b-W^b$ から独立して選択される 1 ~ 20 個の基を含む：

ここで、 W^a および W^b が、独立して、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 NR^7 、 $C(Q)$ 、 $C(Q)N$ 、 $NR^7C(Q)$ 、 $NR^7C(Q')N^R$ から選択され；

R^a および R^b が、独立して、 C_{1-20} アルキレン、 C_{1-20} アルケニレン、および C_{1-20} アルキニレンから選択され；

各 Q が、独立して、 O および S から選択され；

各 Q' が、独立して、 O 、 S 、 NH および $N(C_{1-6}$ アルキル) から選択され；

R^7 および R^8 が、独立して、 H および C_{1-6} アルキルから選択され；

20

R^a および R^b 中の各アルキレン、アルケニレン、アルキニレンが、1 つ以上の C_{3-10} シクロアルキレン、 C_{4-10} ヘテロシクロアルキレン、 C_{6-10} アリーレンおよび C_{5-10} ヘテロアリーレンによって任意に中断され、各アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレンおよびヘテロアリーレンが、独立して、ハロ、 CO_2H 、 OH 、 SH 、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキル、 $N(C_{1-4}$ アルキル) (C_{1-4} アルキル)、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキルおよび SC_{1-6} アルキルから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、すべてのアルキル基は、ハロ、 CO_2H 、 OH 、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキルおよび $N(C_{1-4}$ アルキル) (C_{1-4} アルキル) から選択される 1 つ以上の置換基でさらに任意に置換される。)

【0103】

30

当業者であれば、 L 中の 2 つの隣接する基は、例えば、約 $18^\circ C$ ~ 約 $25^\circ C$ などの室温での水性媒体中で安定でない部分構造をもたらす 2 つの基間の直接結合を回避するように選択されるべきであることを理解するであろう。

【0104】

いくつかの実施形態において、 R^a および R^b が、 C_{1-15} アルキレン、 C_{1-15} アルケニレン、および C_{1-15} アルキニレンから選択され、 R^a および R^b 中の各アルキレン、および各アルケニレン、アルキニレンが、独立して、 C_{3-10} シクロアルキレン、 C_{4-10} ヘテロシクロアルキレン、 C_{6-10} アリーレン、および C_{5-10} ヘテロアリーレンのうちの 1 つ以上によって任意に中断され、各アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンが、独立して、ハロ、 CO_2H 、 OH 、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキル、 $N(C_{1-4}$ アルキル) (C_{1-4} アルキル)、 C_{1-6} アルキル、および OC_{1-6} アルキルから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、すべてのアルキル基は、ハロ、 CO_2H 、 OH 、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキル、および $N(C_{1-4}$ アルキル) (C_{1-4} アルキル) から選択される 1 つ以上の置換基でさらに任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^a および R^b が、独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{1-10} アルケニレンおよび C_{1-10} アルキニレンから任意に選択され、 R^a および R^b 中の各アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンが、独立して、 C_{3-10} シクロアルキレン、 C_{4-10} ヘテロシクロアルキレン、 C_{6-10} アリーレンおよび C_{5-10} ヘテロアリーレンの 1 つ以上によって任意に中断され、各アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン

40

50

およびヘテロアリーレンが、独立して、ハロ、 CO_2H 、 OH 、 C_{1-6} アルキルおよび OC_{1-6} アルキルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、すべてのアルキル基が、ハロ、 CO_2H 、 OH 、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキルおよび $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) (C_{1-4} アルキル) から選択される1つ以上の置換基でさらに任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^a および R^b が、独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{1-10} アルケニレン、および C_{1-10} アルキニレンから任意に選択され、 R^a および R^b 中の各アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレンが、独立して、 C_{3-10} シクロアルキレン、 C_{4-10} ヘテロシクロアルキレン、 C_{6-10} アリーレン、および C_{5-10} ヘテロアリーレンのうちの1つまたは2つによって任意に中断され、各アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンが、独立して、ハロ、 CO_2H 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、および OC_{1-6} アルキルから選択される1~3つの置換基で任意に置換され、ここで、すべてのアルキル基が、ハロ、 CO_2H 、 OH 、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキル、および $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) (C_{1-4} アルキル) から選択される1つ以上の置換基でさらに任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^a および R^b が、独立して、 C_{1-10} アルキレン、 C_{1-10} アルケニレン、および C_{1-10} アルキニレンから選択される。いくつかの実施形態において、 R^a および R^b が、独立して、 C_{1-10} アルキレンである。いくつかの実施形態において、 R^a および R^b が、独立して、 C_{1-6} アルキレンである。

10

【0105】

いくつかの実施形態において、 C_{3-10} シクロアルキルが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルから選択される。

20

【0106】

いくつかの実施形態において、 C_{4-10} ヘテロシクロアルキルが、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサニル、ジチオラニル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアジニル、ジオキシドチオモルホリノ、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピラニル、チアニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、モルホリニル、ジオキサニル、アゼパニル、ジアゼパニル、オキセパニルおよびチエパニルから選択される。

30

【0107】

いくつかの実施形態において、 C_{6-10} アリールが、フェニル、インダニルまたはナフチルから選択される。

【0108】

いくつかの実施形態において、 C_{5-10} ヘテロアリールが、トリアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニルおよびピリミジニルから選択される。

【0109】

いくつかの実施形態において、各 Q が、独立して、 S である。いくつかの実施形態において、各 Q が、独立して、 O である。

40

【0110】

いくつかの実施形態において、各 Q' が、独立して、 O 、 S 、 NH および $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) から選択される。

【0111】

いくつかの実施形態において、各 Q が、独立して、 O および S から選択され、 W^a および W^b が、独立して、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 NR^7 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$ 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^8$ および $\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{NR}^8$ から選択される。いくつかの実施形態において、 W^a および W^b が、独立して、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 NR^7 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$ 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^8$ および $\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{NR}^8$ から選択される。いくつかの実施形態において、 W^a および W^b が、独立

50

して、O、S、S(O)、S(O)₂およびNR⁷から選択される。いくつかの実施形態において、W^aおよびW^bが、独立して、O、NR⁷およびC(O)から選択される。

【0112】

いくつかの実施形態において、W^aおよびW^bが、独立して、O、S、S(O)、S(O)₂、NR⁷、C(O)、C(O)NR⁷、NR⁷C(O)、NR⁷C(O)NR⁸およびNR⁷C(S)NR⁸から選択され、R^aおよびR^bが、独立して、C₁₋₁₀アルキレンである。いくつかの実施形態において、Lが、独立して、C₁₋₁₀アルキレンO、C₁₋₁₀アルキレンNR⁷、OC₁₋₁₀アルキレン、NR⁷C₁₋₁₀アルキレン、C₁₋₁₀アルキレンNR⁷C(S)NR⁸、NR⁷C(S)NR⁸C₁₋₁₀アルキレン、C(O)C₁₋₁₀アルキレンO、C(O)C₁₋₁₀アルキレンNR⁷、OC₁₋₁₀アルキレンC(O)およびNR⁷C₁₋₁₀アルキレンC(O)から選択される1~20個の基を含み、各アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンが、独立して、C₃₋₁₀シクロアルキレン、C₄₋₁₀ヘテロシクロアルキレン、C₆₋₁₀アリーレンおよびC₅₋₁₀ヘテロアリーレンの1つ以上によって任意に中断され、各アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレンおよびヘテロアリーレンが、独立して、ハロ、CO₂H、OH、NH₂、NHC₁₋₄アルキル、N(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)、C₁₋₆アルキル、およびOC₁₋₆アルキルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、すべてのアルキル基は、ハロ、CO₂H、OH、NH₂、NHC₁₋₄アルキル、およびN(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)から選択される1つ以上の置換基でさらに任意に置換される。いくつかの実施形態において、W^aおよびW^bが、独立して、O、NR⁷およびC(O)から選択され、R^aおよびR^bが、独立して、C₁₋₁₀アルキレンである。いくつかの実施形態において、Lが、独立して、C₁₋₁₀アルキレンO、C₁₋₁₀アルキレンNR⁷、OC₁₋₆アルキレン、NR⁷C₁₋₁₀アルキレン、C(O)C₁₋₁₀アルキレンO、C(O)C₁₋₁₀アルキレンNR⁷、OC₁₋₁₀アルキレンC(O)およびNR⁷C₁₋₁₀アルキレンC(O)から選択される1~20個の基を含み、各アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンが、独立して、C₃₋₁₀シクロアルキレン、C₄₋₁₀ヘテロシクロアルキレン、C₆₋₁₀アリーレンおよびC₅₋₁₀ヘテロアリーレンの1つまたは2つによって任意に中断され、各アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレンおよびヘテロアリーレンが、独立して、ハロ、CO₂H、OH、C₁₋₆アルキルおよびOC₁₋₆アルキルから選択される1~4個の置換基で任意に置換され、ここで、すべてのアルキル基が、ハロ、CO₂H、OH、NH₂、NHC₁₋₄アルキル、およびN(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)から選択される1~4個の置換基でさらに任意に置換される。いくつかの実施形態において、Lが、独立して、C₁₋₁₀アルキレンO、C₁₋₁₀アルキレンNR⁷、OC₁₋₆アルキレン、NR⁷C₁₋₁₀アルキレン、C(O)C₁₋₁₀アルキレンO、C(O)C₁₋₁₀アルキレンNR⁷、OC₁₋₁₀アルキレンC(O)およびNR⁷C₁₋₁₀アルキレンC(O)から選択される1~20個の基を含み、各アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンが、独立して、C₃₋₁₀シクロアルキレン、C₄₋₁₀ヘテロシクロアルキレン、C₆₋₁₀アリーレンおよびC₅₋₁₀ヘテロアリーレンのうちの1つまたは2つによって任意に中断され、各アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレンおよびヘテロアリーレンが、独立して、ハロ、CO₂H、OH、C₁₋₄アルキルおよびOC₁₋₄アルキルから選択される1~4個の置換基で任意に置換され、ここで、すべてのアルキル基が、ハロ、CO₂H、OH、NH₂、NHC₁₋₄アルキル、およびN(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)から選択される1~4個の置換基でさらに任意に置換される。いくつかの実施形態において、Lが、独立して、C₁₋₁₀アルキレンO、C₁₋₁₀アルキレンNR⁷、OC₁₋₆アルキレン、NR⁷C₁₋₁₀アルキレン、C(O)C₁₋₁₀アルキレンO、C(O)C₁₋₁₀アルキレンNR⁷、OC₁₋₁₀アルキレンC(O)およびNR⁷C₁₋₁₀アルキレンC(O)から選択される1~20個の基を含み、各アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンが、独立して、C₃₋₁₀シクロアルキレンおよびC₄₋₁₀ヘテロシクロアルキレンの1つまたは2つによって任意に中断され、各アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキ

10

20

30

40

50

レンおよびヘテロシクロアルキレンが、独立して、F、Cl、CO₂H、OH、C₁₋₄アルキルおよびOC₁₋₄アルキルから選択される1～4個の置換基で任意に置換され、ここで、すべてのアルキル基が、ハロ、CO₂H、OH、NH₂、NHC₁₋₄アルキル、およびN(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)から選択される1～4個の置換基でさらに任意に置換される。いくつかの実施形態において、Lが、独立して、C₁₋₁₀アルキレンO、C₁₋₁₀アルキレンNR⁷、OC₁₋₁₀アルキレン、NR⁷C₁₋₁₀アルキレン、C(O)C₁₋₁₀アルキレンO、C(O)C₁₋₁₀アルキレンNR⁷、OC₁₋₁₀アルキレンC(O)およびNR⁷C₁₋₁₀アルキレンC(O)から選択される1～20個の基を含む。いくつかの実施形態において、Lが、独立して、C₁₋₁₀アルキレンO、C₁₋₁₀アルキレンNR⁷、C(O)C₁₋₁₀アルキレンOおよびC(O)C₁₋₁₀アルキレンNR⁷から選択される1～20個の基を含む。いくつかの実施形態において、Lが、独立して、C₁₋₆アルキレンO、C₁₋₆アルキレンNR⁷、C(O)C₁₋₆アルキレンOおよびC(O)C₁₋₆アルキレンNR⁷から選択される1～20個の基を含む。いくつかの実施形態において、Lが、独立して、C₁₋₆アルキレンO、C₁₋₆アルキレンNR⁷、C(O)C₁₋₆アルキレンOおよびC(O)C₁₋₆アルキレンNR⁷から選択される1～15個の基を含む。いくつかの実施形態において、Lが、独立して、C₁₋₆アルキレンO、C₁₋₆アルキレンNR⁷、C(O)C₁₋₆アルキレンOおよびC(O)C₁₋₆アルキレンNR⁷から選択される1～10個の基を含む。いくつかの実施形態において、Lが、独立して、C₁₋₆アルキレンO、C₁₋₆アルキレンNR⁷、C(O)C₁₋₆アルキレンOおよびC(O)C₁₋₆アルキレンNR⁷から選択される2～10個の基を含む。いくつかの実施形態において、Lが、独立して、C₁₋₆アルキレンO、C₁₋₆アルキレンNR⁷、C(O)C₁₋₆アルキレンOおよびC(O)C₁₋₆アルキレンNR⁷から選択される2～7個の基を含む。いくつかの実施形態において、Lが、独立して、C₁₋₆アルキレンO、C₁₋₆アルキレンNR⁷、C(O)C₁₋₆アルキレンOおよびC(O)C₁₋₆アルキレンNR⁷から選択される2～5個の基を含む。

10

20

30

40

50

【0113】

いくつかの実施形態において、Lが、1～18個の基、1～15個の基、1～10個の基、1～8個の基、1～6個の基、1～5個の基、1～4個の基、1～3個の基、2～10個の基、2～7個の基、2～5個の基、2～4個の基、または2～3個の基を含む。いくつかの実施形態において、Lが、1～18個の基、1～15個の基、1～10個の基、1～8個の基、1～6個の基、1～5個の基、1～4個の基、または1～3個の基を含む。いくつかの実施形態において、Lが、1～10個の基、1～8個の基、1～6個の基、1～5個の基、1～4個の基、または1～3個の基を含む。いくつかの実施形態において、Lが、1～8個の基、1～7個の基、1～6個の基、1～5個の基、1～4個の基、1～3個の基、2～8個の基、2～7個の基、2～5個の基、2～4個の基、または2～3個の基を含む。いくつかの実施形態において、Lが、2～7個の基または2～5個の基を含む。

【0114】

いくつかの実施形態において、Lが、1～6個のC₁₋₆アルキレンNR⁷基を含み、各C₁₋₆アルキレンNR⁷基は同一または異なる。いくつかの実施形態において、Lが1～6個のC₂₋₆アルキレンNR⁷基を含み、各C₂₋₆アルキレンNR⁷基は同一または異なる。いくつかの実施形態において、Lが、C₂₋₆アルキレンNR⁷—C₂₋₆アルキレンNR⁷である。いくつかの実施形態において、Lが、2～6個のC₂₋₅アルキレンNR⁷基を含み、各C₂₋₅アルキレンNR⁷基は同一または異なる。いくつかの実施形態において、Lが、2～4個のC₂₋₅アルキレンNR⁷基を含み、各C₂₋₅アルキレンNR⁷基は同一または異なる。いくつかの実施形態において、Lが、C₂₋₅アルキレンNR⁷—C₂₋₅アルキレンNR⁷である。いくつかの実施形態において、Lが、2～4個のC₃アルキレンNR⁷基を含み、各C₃アルキレンNR⁷基は同一または異なる。いくつかの実施形態において、Lが、2個のC₃アルキレンNR⁷基を含み、各C₃アルキレンNR⁷基は同一または異なる。いくつかの実施形態において、Lが、C₃アルキレンNR⁷—C₃アルキレンNR⁷である。

【0115】

いくつかの実施形態において、Xが、 CH_2 、O、S、 NR^4 および $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ から選択され、 R^4 が、Hおよび C_{1-4} アルキルから選択され、Lが $(\text{C}_3\text{アルキレンNR}^7)_n$ であり、nは2～4から選択される整数である。いくつかの実施形態において、Xが、 CH_2 、O、S、 NR^4 および $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ から選択され、 R^4 が、Hおよび CH_3 から選択され、Lが、2～4個の $\text{C}_3\text{アルキレンNR}^7$ 基を含み、各 $\text{C}_3\text{アルキレンNR}^7$ 基は同一または異なる。いくつかの実施形態において、Xが、 CH_2 、O、S、 NR^4 および $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ から選択され、 R^4 が、Hおよび CH_3 から選択され、Lが、 $\text{C}_3\text{アルキレンNR}^7-\text{C}_3\text{アルキレンNR}^7$ である。いくつかの実施形態において、Xが、 CH_2 、O、S、 NR^4 および $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ から選択され、Lが、 $\text{C}_3\text{アルキレンNR}^7-\text{C}_3\text{アルキレンNR}^7$ である。

10

【0116】

いくつかの実施形態において、Lが、独立して、 $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ および $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ から選択される3～10個の基を含む。いくつかの実施形態において、Lが、1～4個の $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7$ 基を含み、各 $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7$ 基は同一または異なる1または2個の $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ 基を含み、各 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキレン}$ 基は同一または異なり、1～4個の $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ であり、各 $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ 基は同一または異なる。いくつかの実施形態において、Lが、3個の $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7$ 基を含み、各 $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7$ 基は同一または異なる1個の $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ 基および1個の $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ 基を含む。いくつかの実施形態において、Lが、 $(\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7)_2-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}-\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}-\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7$ である。いくつかの実施形態において、Lが、 $(\text{C}_3\text{アルキレンNR}^7)_2-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{アルキレンO}-\text{C}_2\text{アルキレンO}-\text{C}_2\text{アルキレンNR}^7$ である。

20

【0117】

いくつかの実施形態において、Xが、 CH_2 、O、S、 NR^4 および $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ から選択され、Lが、1～4個の $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7$ 基を含み、各 $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7$ 基は同一または異なる1または2個の $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ 基を含み、各 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキレン}$ 基は同一または異なり、1～4個の $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ 基を含み、各 $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ 基は同一または異なる。いくつかの実施形態において、Xが、 CH_2 、O、S、 NR^4 および $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ から選択され、 R^4 が、Hおよび C_{1-4} アルキルから選択され、Lが、 $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7-\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}-\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}-\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7$ である。いくつかの実施形態において、Xが、 CH_2 、O、Sおよび NR^4 から選択され、 R^4 が、Hおよび CH_3 から選択され、Lが、 $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7-\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}-\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}-\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7$ である。いくつかの実施形態において、Xが、 NR^4 であり、 R^4 が、Hおよび CH_3 から選択され、Lが、 $(\text{C}_3\text{アルキレンNR}^7)_2-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{アルキレンO}-\text{C}_2\text{アルキレンO}-\text{C}_2\text{アルキレンNR}^7$ である。

30

【0118】

いくつかの実施形態において、Lが、独立して、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ および $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7$ から選択される3～8個の基を含む。いくつかの実施形態において、Lが、1または2個の $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ 基（各 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ 基は同一または異なる）を含み、1または2個の $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ 基（各 $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ 基は同一または異なる）であり、および1または2個の $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7$ 基（各 $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7$ 基は同一または異なる）を含む。いくつかの実施形態において、Lが、1個の $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ 、1個の $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}$ および1個の $\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7$ を含む。いくつかの実施形態において、Lが、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}-\text{C}_{1-6}\text{アルキレンO}-\text{C}_{1-6}\text{アルキレンNR}^7$ である。

40

【0119】

いくつかの実施形態において、Xが、 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ であり、 R^4 が、 $\text{C}_{1-6}\text{アルキレン}$

50

【 0 1 2 0 】

10

【 0 1 2 1 】

20

【 0 1 2 2 】

30

40

【 0 1 2 3 】

いくつかの実施形態において、Xが、 NR^4 および $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ から選択され、 R^4 が、 C_{1-6} アルキレン NR^5R^6 であり、Lが、 C_{1-6} アルキレン $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキレン $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキレン NR^7 である。いくつかの実施形態において、Xが、 NR^4 であり、 R^4 が、 C_{1-6} アルキレン NR^5R^6 であり、Lが、 C_2 アルキレン $\text{O}-\text{C}_2$ アルキレン $\text{O}-\text{C}_2$ アルキレン NR^7 である。いくつかの実施形態において、Xが、 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ であり、 R^4 が、 C_{1-6} アルキレン NR^5R^6 であり、Lが、 C_1 アルキレン $\text{O}-\text{C}_2$ アルキレン $\text{O}-\text{C}_2$ アルキレン NR^7 である。

【 0 1 2 4 】

いくつかの実施形態において、 R^7 および R^8 は、独立して、Hおよび C_{1-4} アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^7 および R^8 は、独立して、Hおよび CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ および $CH(CH_3)_2$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^7 および R^8 は、独立して、Hおよび CH_3 から選択される。

【0125】

いくつかの実施形態において、Eが、金属イオンと結合し、および／または金属イオンと複合体を形成し得る任意のキレート基である。いくつかの実施形態において、Eが、金属イオンと結合し、および／または金属イオンと複合体を形成し、金属イオンを含む複素環を形成可能な任意のキレート基である。いくつかの実施形態において、Eは、例えば、Banerjee et al., Nucl. Med. Biol., 2005, 32, 1-20, Wadas et al., Chem. Rev., 2010, 110, 2858-2902、米国特許第5,367,080号、第5,364,613号、第5,021,556号、第5,075,099号、および第5,886,142号に開示されているような、当該技術分野で既知のキレート化剤から誘導される任意のキレート基である。

【0126】

従って、いくつかの実施形態において、Eが、キレート化剤から誘導されるキレート基である。いくつかの実施形態において、キレート化剤は、1つ以上の放射性核種と結合および／または複合体化することができる環状または非環状の二官能性キレート化剤から選択される。いくつかの実施形態において、キレート化剤は、1,4,7-トリアザシクロノナン(TACN)、1,4,7-トリアザシクロノナン-三酢酸(NTA)、1,4,7-トリアザシクロノナン-N-コハク酸-N',N''-二酢酸(NTASA)、1,4,7-トリアザシクロノナン-N-グルタミン酸-N',N''-二酢酸(NODAGA)、1,4,7-トリアザシクロノナン-N,N',N''-トリス(メチレンホスホン)酸(NOTP)、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン([12]aneN4)(サイクレン)；1,4,7,10-テトラアザシクロトリデカン([13]aneN4)；1,4,7,11-テトラアザシクロテトラデカン(イソシクラム)；1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ酢酸(DOTA)；2-(1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル)酢酸(DO1A)；2,2'-(1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,7-ジイル)二酢酸(DO2A)；2,2',2''-(1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリイル)三酢酸(DO3A)；1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ(メタンホスホン酸)(DOTP)；1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,7-ジ(メタンホスホン酸)(DO2P)；1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリ(メタンホスホン酸)(DO3P)；1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-グルタミン酸-4,7,10-三酢酸(DOTAGA)；1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-コハク酸-4,7,10-三酢酸(DOTASA)；1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン([14]aneN4)(サイクラム)；1,4,8,12-テトラアザシクロペンタデカン([15]aneN4)；1,5,9,13-テトラアザシクロヘキサデカン([16]aneN4)；1,4-エタノ-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン(ett-サイクラム)；1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1,4,8,11-テトラ酢酸(TETA)；2-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1-イル)酢酸(TE1A)；2,2'-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1,8-ジイル)二酢酸(TE2A)；4,11-ビス(カルボキシメチル)-1,4,8,11-テトラアザビシクロ[6.6.2]-ヘキサデカン(CB-TE2A)；3,6,10,13,16,19-ヘキサアザビシクロ[6.6.6]イコサン(Sar)；1,4,7,10-テトラ(2-カルバモイル-メチル)-シクロドデカン(TCMC)；N,N'-ビス[(6-カルボキシ-2-ピリジル)メチル]-4,13-ジアザ-18-クラウン-6(マクロパ)、フタロシアニンおよびその誘導体；ポルフィリンおよびその誘導体から選択される。いくつかの実施形態において、キレート化剤は

10

20

30

40

50

、DOTA、DOTAGAおよびNOTAから選択される。いくつかの実施形態において、キレート化剤は、NOTAである。いくつかの実施形態において、キレート化剤は、DOTAおよびDOTAGAから選択される。いくつかの実施形態において、キレート化剤は、DOTAである。

【0127】

当業者であれば、本明細書で使用される「キレート化剤由来のキレート基」とは、キレート化剤が式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物および／またはプロドラッグ、例えば、Lに結合した後に形成されるキレート化剤誘導体を指すことを理解するであろう。例えば、「キレート化剤由来のキレート基」は、キレート化剤上の利用可能なカルボキシル基（またはそのエステル）の「-OH」（またはそのエステル）を有さないキレート化剤、キレート化剤上の利用可能なアミノ基の「H」部分を有さないキレート化剤、キレート化剤上の利用可能なイソチオシアネートの「NCS」部分を有さないキレート化剤、キレート化剤上の利用可能なマレイミド基の「H」部分を有さないキレート化剤、キレート化剤上の利用可能なアセチレン基が反応して式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物および／またはプロドラッグに結合した後のキレート化剤、キレート化剤上の利用可能なテトラゾール基が反応して、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物および／またはプロドラッグに結合した後のキレート化剤であってもよい。例えば、当業者であれば、EがDOTAから誘導されたキレート基である場合、DOTA上の4つの利用可能なカルボキシル基のうちの1つから1つの「-OH」が除去されて、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物および／またはプロドラッグ中のLへの結合（例えば、アミド結合）が形成され、3つの利用可能なカルボキシル基が残ることを理解するであろう。

【0128】

いくつかの実施形態において、1つ以上の放射性核種は、C、N、F、S、Br、Ru、Pd、Tc、Ga、In、Zn、Gd、Bi、At、Cu、Pb、Fe、Ti、F、I、Y、Sr、Ra、P、Re、Sc、Zr、Rh、Pt、Rb、Au、Sn、Tl、Co、Pm、ランタニド、またはアクチニドの放射性同位体である。

【0129】

いくつかの実施形態において、ランタニドは、Lu、Sm、Pm、Ho、またはTbである。

【0130】

いくつかの実施形態において、アクチニドは、AcまたはThである。

【0131】

いくつかの実施形態において、1つ以上の放射性核種は、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 、 ^{99}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^{52}Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{82}Rb 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{66}Ho 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{111}In 、 ^{153}Gd 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{197}Pt 、 ^{103}Pd 、 ^{109}Pd 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{97}Ru 、 ^{227}Th 、 ^{229}Th 、 ^{32}P 、 ^{161}Tb 、 ^{33}P 、 ^{149}Tb 、 ^{125}I 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{201}Tl 、 ^{119}Sb 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 ^5Co 、 ^{47}Sc 、 ^{149}Pm 、 ^{161}Ho から選択される。i

【0132】

いくつかの実施形態において、1つ以上の放射性核種は、画像化または治療に使用するためのものである。

【0133】

いくつかの実施形態において、画像化に使用するための1つ以上の放射性核種は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^5Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{82}Rb 、 ^{198}Au 、 199

Au、^{195m}Pt、^{191m}Pt、^{193m}Pt、^{117m}Sn、⁸⁹Zr、¹⁷⁷Lu、¹⁸Fおよび¹²³Iから選択される。

【0134】

いくつかの実施形態において、治療に使用するための1つ以上の放射性核種は、¹⁸⁸Re、¹⁸⁶Re、¹⁵³Sm、⁶⁶Ho、⁹⁰Y、⁸⁹Sr、¹¹¹In、¹⁵³Gd、²²⁵Ac、²¹²Bi、²¹³Bi、²¹¹At、⁶⁰Cu、⁶¹Cu、⁶⁷Cu、⁶⁴Cu、⁶²Cu、¹⁹⁸Au、⁹⁹Au、^{195m}Pt、^{193m}Pt、¹⁹⁷Pt、^{117m}Sn、¹⁰³Pd、¹⁰⁵Rh、^{103m}Rh、¹⁷⁷Lu、²²³Ra、²²⁴Ra、²²⁷Th、²²⁹Th、¹⁴⁹Tb、¹⁶¹Tb、³²P、³³P、¹²⁵I、²⁰³Pb、²¹²Pb、²⁰¹Tl、¹¹⁹Sb、^{58m}Co、⁴⁷Sc、¹⁴⁹Pm、¹⁶¹Hoから選択される。

10

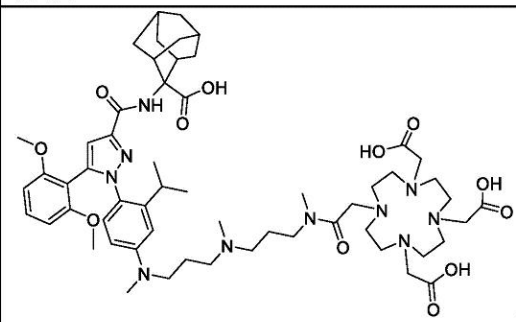
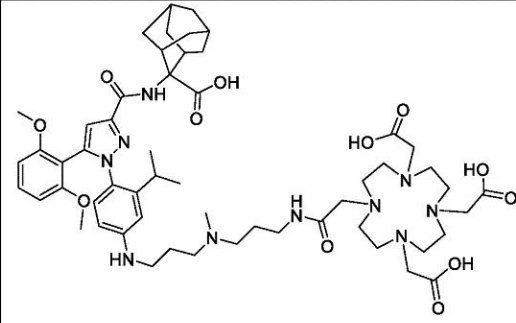
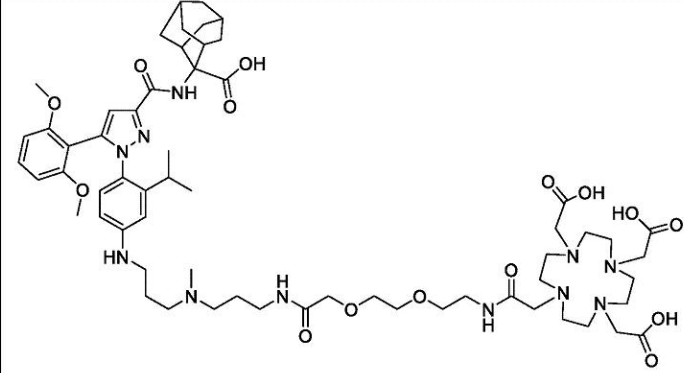
【0135】

いくつかの実施形態において、治療に使用するための1つ以上の放射性核種は、¹⁷⁷Lu、²¹²Pb、および²²⁵Acから選択される。いくつかの実施形態において、治療に使用するための1つ以上の放射性核種は、¹⁷⁷Luである。

【0136】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、以下の化合物のリスト、またはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物から選択される：

【表1-1】

化合物ID	構造
I-1	
I-2	
I-3	

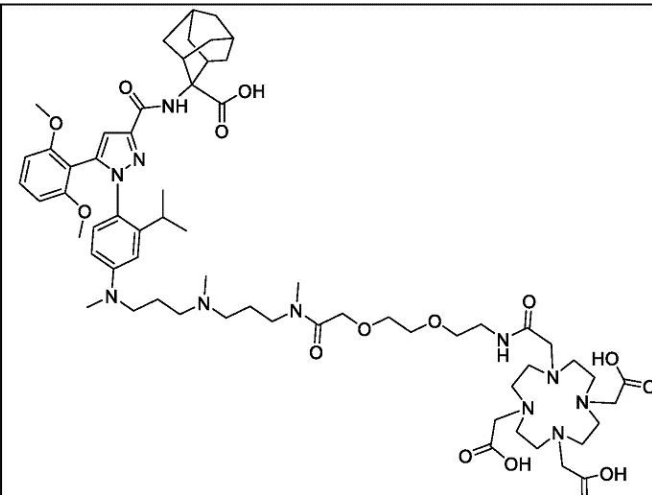
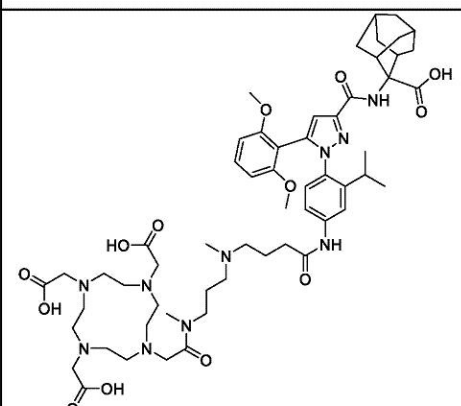
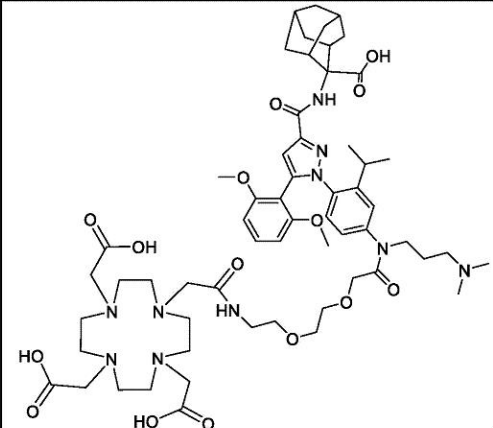
20

30

40

50

【表 1 - 2】

I - 4		10
I - 5		20
I - 6		30

10

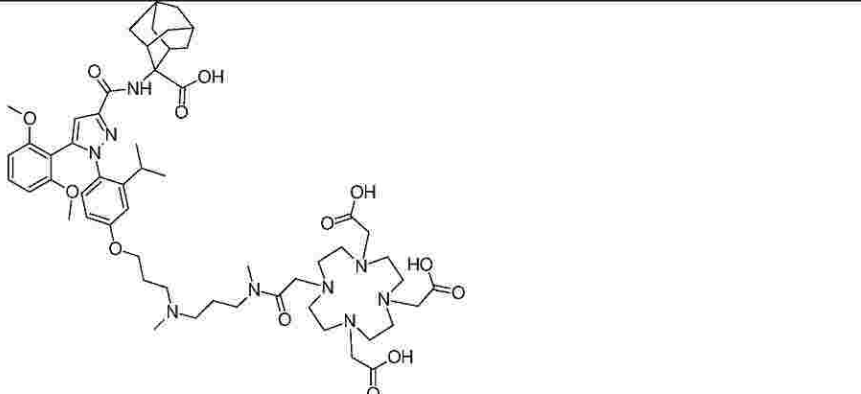
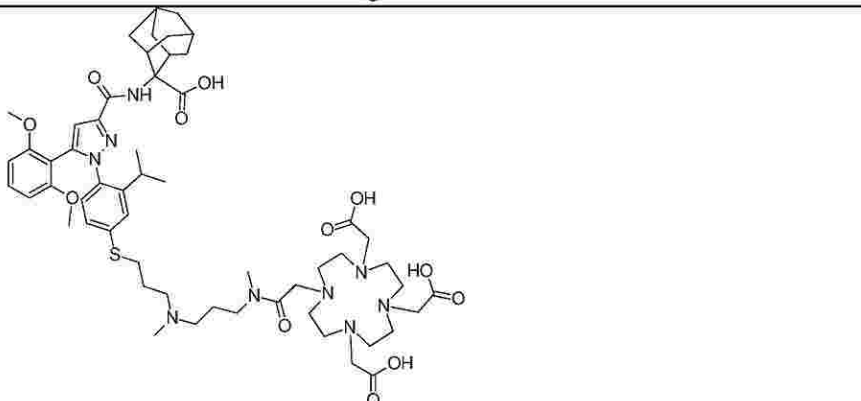
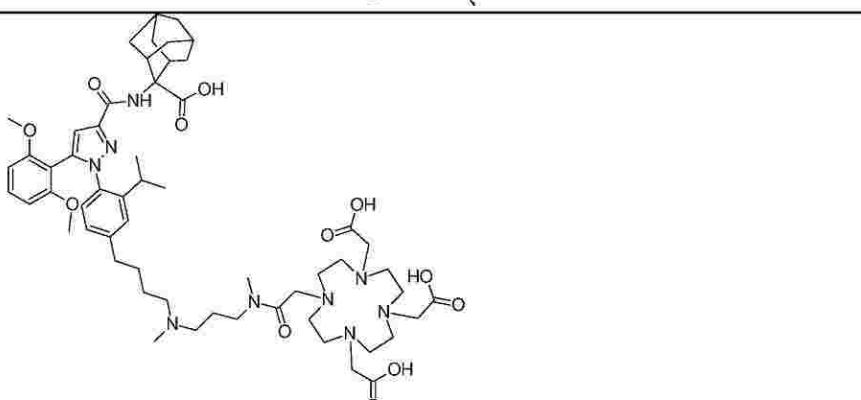
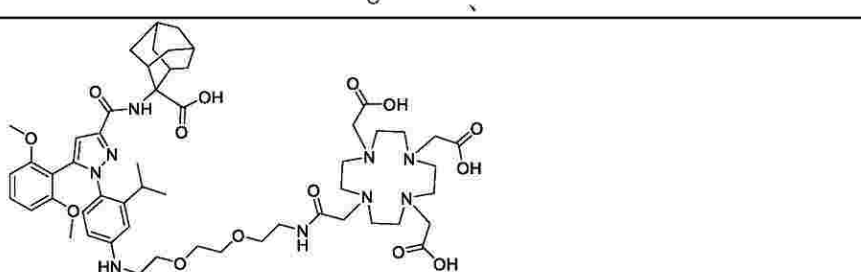
20

30

40

50

【表 1 - 3】

I - 7		10
I - 8		20
I - 9		30
I - 10		40

【表 1 - 4】

I - 1 1	
I - 1 2	
I - 1 3	
I - 1 4	

10

20

30

40

50

【0137】

キレート結合基は、放射性核種と結合し、および／または放射性核種と複合体を形成する能力を有する。したがって、いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、キレート結合基と複合体化された放射性核種をさらに含む。

【0138】

したがって、本出願はまた、本出願の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物と、1つ以上の放射性核種とを含む放射性核種複合体（放射性リガンド）またはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物が含まれる。

【0139】

いくつかの実施形態において、放射性核種が、遷移金属、希土類金属、ランタニド、アクチニドおよび半金属から選択される。

【0140】

いくつかの実施形態において、1つ以上の放射性核種は、C、N、F、S、Br、Ru、Tc、Ga、In、Zn、Gd、Bi、At、Cu、Pb、Fe、Ti、F、I、Y、Sr、Ra、P、Re、Sc、Zr、Rh、Pt、Rb、Au、Sn、Tl、Co、Pm、ランタニド、またはアクチニドの放射性同位体である。

【0141】

いくつかの実施形態において、ランタニドは、Lu、Sm、Ho、またはTbである。

【0142】

いくつかの実施形態において、アクチニドは、AcまたはThである。

【0143】

いくつかの実施形態において、放射性核種は、 ^{225}Ac 、 ^{226}Ac 、 ^{228}Ac 、 ^{105}Ag 、 ^{106}mAg 、 ^{110}mAg 、 ^{111}Ag 、 ^{112}Ag 、 ^{113}Ag 、 ^{239}Am 、 ^{240}Am 、 ^{242}Am 、 ^{244}Am 、 ^{37}Ar 、 ^{71}As 、 ^{72}As 、 ^{73}As 、 ^{74}As 、 ^{76}As 、 ^{77}As 、 ^{209}At 、 ^{210}At 、 ^{191}Au 、 ^{192}Au 、 ^{193}Au 、 ^{194}Au 、 ^{195}Au 、 ^{196}Au 、 $^{196\text{m}}\text{Au}$ 、 ^{198}Au 、 $^{198\text{m}}\text{Au}$ 、 ^{199}Au 、 $^{200\text{m}}\text{Au}$ 、 ^{128}Ba 、 ^{131}Ba 、 $^{133\text{m}}\text{Ba}$ 、 $^{135\text{m}}\text{Ba}$ 、 ^{140}Ba 、 ^7Be 、 ^{203}Bi 、 ^{204}Bi 、 ^{205}Bi 、 ^{206}Bi 、 ^{210}Bi 、 ^{212}Bi 、 ^{243}Bk 、 ^{244}Bk 、 ^{245}Bk 、 ^{246}Bk 、 $^{248\text{m}}\text{Bk}$ 、 ^{250}Bk 、 ^{76}Br 、 ^7Br 、 $^{80\text{m}}\text{Br}$ 、 ^{82}Br 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{45}Ca 、 ^{47}Ca 、 ^{107}Cd 、 ^{115}Cd 、 $^{115\text{m}}\text{Cd}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Cd}$ 、 ^{132}Ce 、 $^{133\text{m}}\text{Ce}$ 、 ^{134}Ce 、 ^{135}Ce 、 ^{137}Ce 、 $^{137\text{m}}\text{Ce}$ 、 ^{139}Ce 、 ^{141}Ce 、 ^{143}Ce 、 ^{144}Ce 、 ^{246}Cf 、 ^{247}Cf 、 ^{253}Cf 、 ^{254}Cf 、 ^{240}Cm 、 ^{241}Cm 、 ^{242}Cm 、 ^{252}Cm 、 ^{55}Co 、 ^{56}Co 、 ^{57}Co 、 ^{58}Co 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 ^{60}Co 、 ^{48}Cr 、 ^{51}Cr 、 ^{127}Cs 、 ^{129}Cs 、 ^{131}Cs 、 ^{132}Cs 、 ^{136}Cs 、 ^{137}Cs 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{153}Dy 、 ^{155}Dy 、 ^{157}Dy 、 ^{159}Dy 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Dy 、 ^{160}Er 、 ^{161}Er 、 ^{165}Er 、 ^{169}Er 、 ^{171}Er 、 ^{172}Er 、 ^{250}Es 、 ^{251}Es 、 ^{253}Es 、 ^{254}Es 、 $^{254\text{m}}\text{Es}$ 、 ^{255}Es 、 $^{256\text{m}}\text{Es}$ 、 ^{145}Eu 、 ^{146}Eu 、 ^{147}Eu 、 ^{148}Eu 、 ^{149}Eu 、 $^{150\text{m}}\text{Eu}$ 、 $^{152\text{m}}\text{Eu}$ 、 ^{156}Eu 、 ^{157}Eu 、 ^{52}Fe 、 ^{59}Fe 、 ^{251}Fm 、 ^{252}Fm 、 ^{253}Fm 、 ^{254}Fm 、 ^{255}Fm 、 ^{257}Fm 、 ^{66}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{72}Ga 、 ^{73}Ga 、 ^{146}Gd 、 ^{147}Gd 、 ^{149}Gd 、 ^{151}Gd 、 ^{153}Gd 、 ^{159}Gd 、 ^{68}Ge 、 ^{69}Ge 、 ^{71}Ge 、 ^{77}Ge 、 ^{170}Hf 、 ^{171}Hf 、 ^{173}Hf 、 ^{175}Hf 、 $^{179\text{m}}\text{Hf}$ 、 $^{180\text{m}}\text{Hf}$ 、 ^{181}Hf 、 ^{184}Hf 、 ^{192}Hg 、 ^{193}Hg 、 $^{93\text{m}}\text{Hg}$ 、 ^{195}Hg 、 $^{195\text{m}}\text{Hg}$ 、 ^{197}Hg 、 $^{197\text{m}}\text{Hg}$ 、 ^{203}Hg 、 $^{160\text{m}}\text{Ho}$ 、 ^{166}Ho 、 ^{167}Ho 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{126}I 、 ^{130}I 、 ^{132}I 、 ^{133}I 、 ^{135}I 、 ^{109}In 、 ^{110}In 、 ^{111}In 、 $^{114\text{m}}\text{In}$ 、 $^{115\text{m}}\text{In}$ 、 ^{184}Ir 、 ^{185}Ir 、 ^{186}Ir 、 ^{187}Ir 、 ^{188}Ir 、 ^{189}Ir 、 ^{190}Ir 、 $^{190\text{m}}\text{Ir}$ 、 ^{192}Ir 、 $^{193\text{m}}\text{Ir}$ 、 ^{194}Ir 、 $^{194\text{m}}\text{Ir}$ 、 $^{195\text{m}}\text{Ir}$ 、 ^{42}K 、 ^{43}K 、 ^{76}Kr 、 ^{79}Kr 、 $^{81\text{m}}\text{Kr}$ 、 $^{85\text{m}}\text{Kr}$ 、 ^{132}La 、 ^{133}La 、 ^{135}La 、 ^{140}La 、 ^{141}La 、 ^{262}Lr 、 ^{169}Lu 、 ^{170}Lu 、 ^{171}Lu 、 ^{172}Lu 、 $^{174\text{m}}\text{Lu}$ 、 $^{176\text{m}}\text{Lu}$ 、 ^{177}Lu 、 $^{177\text{m}}\text{Lu}$ 、 ^{179}Lu 、 ^{257}Md 、 ^{258}Md 、 ^{260}Md 、 ^{28}Mg 、 ^{52}Mn 、 ^{90}Mo 、 $^{93\text{m}}\text{Mo}$ 、 ^{93}Mo 、 ^{13}N 、 ^{24}Na 、 ^{90}Nb 、 $^{91\text{m}}\text{Nb}$ 、 $^{92\text{m}}\text{Nb}$ 、 ^{95}Nb 、 $^{95\text{m}}\text{Nb}$ 、 ^{96}Nb 、 ^{138}Nd 、 $^{139\text{m}}\text{Nd}$ 、 ^{140}Nd 、 ^{147}Nd 、 ^{56}Ni 、 ^{57}Ni 、 ^{66}Ni 、 ^{234}Np 、 $^{236\text{m}}\text{Np}$ 、 ^{238}Np 、 ^{239}Np 、 ^{15}O 、 ^{182}Os 、 ^{183}Os 、 $^{183\text{m}}\text{Os}$ 、 ^{185}Os 、 $^{189\text{m}}\text{Os}$ 、 ^{191}Os 、 $^{191\text{m}}\text{Os}$ 、 ^{193}Os 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{228}Pa 、 ^{229}Pa 、 ^{230}Pa 、 ^{232}Pa 、 ^{233}Pa 、 ^{234}Pa 、 ^{200}Pb 、 ^{201}Pb 、 $^{202\text{m}}\text{Pb}$ 、 ^{203}Pb 、 ^{209}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{100}Pd 、 ^{101}Pd 、 ^{103}Pd 、 ^{109}Pd 、 $^{111\text{m}}\text{Pd}$ 、 ^{112}Pd 、 ^{143}Pm 、 ^{148}Pm 、 $^{148\text{m}}\text{Pm}$ 、 ^{149}Pm 、 ^{151}Pm 、 ^{204}Po 、 ^{206}Po 、 ^{207}Po 、 ^{210}Po 、 ^{139}Pr 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{145}Pr 、 ^{188}Pt 、 ^{189}Pt 、 ^{191}Pt 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{197}Pt 、 ^{200}Pt 、 ^{202}Pt 、 ^{234}Pu 、 ^{237}Pu 、 ^{243}Pu 、 ^{245}Pu 、 ^{246}Pu 、 ^{247}Pu 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{225}Ra 、 ^{81}Rb 、 ^{82}Rb 、 $^{82\text{m}}\text{Rb}$ 、 ^{83}Rb 、 ^{84}Rb 、 ^{86}Rb 、 ^{181}Re 、 ^{182}Re 、 $^{182\text{m}}\text{Re}$ 、 ^{183}Re 、 ^{184}Re 、 $^{184\text{m}}\text{Re}$ 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{189}Re 、 $^{190\text{m}}\text{Re}$ 、 ^{99}Rh 、 $^{99\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{100}Rh 、 $^{101\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{102}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{105}Rh 、 ^{211}Rn 、 ^{222}Rn 、 ^{97}Ru 、 ^{103}Ru 、 ^{105}Ru 、 ^{35}S 、 $^{118\text{m}}\text{Sb}$ 、 ^{119}Sb 、

10

20

30

40

50

^{120}Sb 、 $^{120\text{m}}\text{Sb}$ 、 ^{122}Sb 、 ^{124}Sb 、 ^{126}Sb 、 ^{127}Sb 、 ^{128}Sb 、 ^{129}Sb 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 $^{44\text{m}}\text{Sc}$ 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{72}Se 、 ^{73}Se 、 ^{75}Se 、 ^{53}Sm 、 ^{156}Sm 、 ^{110}Sn 、 ^{113}Sn 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 $^{119\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{121}Sn 、 ^{123}Sn 、 ^{125}Sn 、 ^{82}Sr 、 ^{83}Sr 、 ^{85}Sr 、 ^{89}Sr 、 ^{91}Sr 、 ^{173}Ta 、 ^{175}Ta 、 ^{176}Ta 、 ^{177}Ta 、 ^{180}Ta 、 ^{182}Ta 、 ^{183}Ta 、 ^{184}Ta 、 ^{149}Tb 、 ^{150}Tb 、 ^{151}Tb 、 ^{152}Tb 、 ^{153}Tb 、 ^{154}Tb 、 $^{154\text{m}}\text{Tb}$ 、 $^{154\text{m}^2}\text{Tb}$ 、 ^{155}Tb 、 ^{156}Tb 、 $^{156\text{m}}\text{Tb}$ 、 $^{156\text{m}^2}\text{Tb}$ 、 ^{160}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{94}Tc 、 ^{95}Tc 、 $^{95\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{96}Tc 、 $^{97\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{118}Te 、 ^{119}Te 、 $^{119\text{m}}\text{Te}$ 、 ^{121}Te 、 $^{121\text{m}}\text{Te}$ 、 $^{123\text{m}}\text{Te}$ 、 $^{125\text{m}}\text{Te}$ 、 ^{127}Te 、 $^{127\text{m}}\text{Te}$ 、 $^{129\text{m}}\text{Te}$ 、 $^{131\text{m}}\text{Te}$ 、 ^{132}Te 、 ^{227}Th 、 ^{231}Th 、 ^{234}Th 、 ^{45}Ti 、 ^{198}Ti 、 ^{199}Ti 、 ^{200}Ti 、 ^{201}Ti 、 ^{202}Ti 、 ^{204}Ti 、 ^{165}Tm 、 ^{166}Tm 、 ^{167}Tm 、 ^{168}Tm 、 ^{170}Tm 、 ^{172}Tm 、 ^{173}Tm 、 ^{230}U 、 ^{231}U 、 ^{237}U 、 ^{240}U 、 ^{48}V 、 ^{178}W 、 ^{181}W 、 ^{185}W 、 ^{187}W 、 ^{188}W 、 ^{122}Xe 、 ^{125}Xe 、 ^{127}Xe 、 $^{129\text{m}}\text{Xe}$ 、 $^{131\text{m}}\text{Xe}$ 、 ^{133}Xe 、 $^{133\text{m}}\text{Xe}$ 、 ^{135}Xe 、 $^{85\text{m}}\text{Y}$ 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、 $^{87\text{m}}\text{Y}$ 、 ^{88}Y 、 ^{90}Y 、 $^{90\text{m}}\text{Y}$ 、 ^{91}Y 、 ^{92}Y 、 ^{93}Y 、 ^{166}Yb 、 ^{169}Yb 、 ^{175}Yb 、 ^{62}Zn 、 ^{65}Zn 、 $^{69\text{m}}\text{Zn}$ 、 $^{71\text{m}}\text{Zn}$ 、 ^{72}Zn 、 ^{86}Zr 、 ^{88}Zr 、 ^{89}Zr 、 ^{95}Zr 、および ^{97}Zr から選択される。

10

【0144】

いくつかの実施形態において、1つ以上の放射性核種は、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 、 ^{99}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^{52}Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{82}Rb 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{66}Ho 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{111}In 、 ^{153}Gd 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{197}Pt 、 ^{103}Pd 、 ^{109}Pd 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{97}Ru 、 ^{227}Th 、 ^{229}Th 、 ^{32}P 、 ^{161}Tb 、 ^{33}P 、 ^{149}Tb 、 ^{125}I 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{201}Ti 、 ^{119}Sb 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 ^{5}Co 、 ^{47}Sc 、 ^{149}Pm 、 ^{161}Ho から選択される。

20

【0145】

いくつかの実施形態において、1つ以上の放射性核種は、画像化または診断に使用するため、または治療に使用するためのものである。

30

【0146】

いくつかの実施形態において、画像化または診断に使用するための1つ以上の放射性核種は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^{52}Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{82}Rb 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、 ^{203}Pb および ^{123}I から選択される。いくつかの実施形態において、画像化または診断に使用するための1つ以上の放射性核種は、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、および ^{89}Zr から選択される。

【0147】

いくつかの実施形態において、治療に使用するための1つ以上の放射性核種は、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{66}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{111}In 、 ^{153}Gd 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{198}Au 、 ^{99}Au 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{197}Pt 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{103}Pd 、 ^{105}Rh 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{177}Lu 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{227}Th 、 ^{229}Th 、 ^{149}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{125}I 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{201}Ti 、 ^{119}Sb 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ 、 ^{47}Sc 、 ^{149}Pm 、 ^{161}Ho から選択される。

40

【0148】

いくつかの実施形態において、治療に使用する放射性核種は、 ^{177}Lu 、 ^{153}Sm 、 ^{212}Pb 、 ^{90}Y 、および ^{225}Ac から選択される。いくつかの実施形態において、治療に使用する1つ以上の放射性核種は、 ^{177}Lu である。いくつかの実施形態において、治療に

50

使用する１つ以上の放射性核種は、 ^{225}Ac である。

【０１４９】

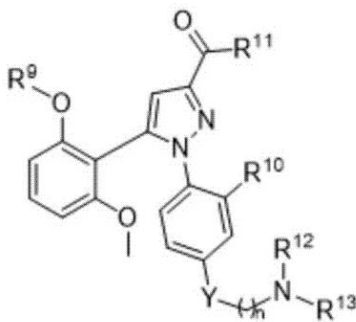
本出願人は、アミド基を修飾すること、例えば、既知のニューロテンシン拮抗薬化合物 SR142948 （ $\text{C}-3$ ）の構造の残りの部分にジアミン部分を直接結合するアミド基からカルボニル基を除去することにより、拮抗薬の効力が向上することを予期せず発見した。例えば、本出願人は、アミド結合ではなくアミノ結合を有する、例えば、カルボニル基を有さない、 SR142948 の構造的に非常に類似した誘導体が、活性において１０倍以上の改善を示すことを示した（表１を参照）。したがって、有用な直接結合したカルボニル基を含まない化合物 SR142948 の誘導体は、 SR142948 と比較して、ニューロテンシン受容体、例えば NTR1 の阻害が改善されたニューロテンシン受容体拮抗薬として有用である。化合物 SR142948 のこのような誘導体は、式（ I ）の化合物を製造するプロセスにおける中間体としても有用である。

10

【０１５０】

従って、本出願は、さらに、下記式（ II ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物を含む：

【化６】



(II)

20

（式中、 R^9 が、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-3} アルキレン C_{3-6} シクロアルキルから選択され、後者の３つの基が、１つ以上のハロで任意に置換され；

R^{10} が、 H 、ハロ、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、および C_{1-3} アルキレン- C_{3-8} シクロアルキルから選択され、後者の３つの基は、１つ以上のハロで任意に置換され；

30

R^{11} が、２-アミノ-２-アダマンタンカルボン酸、シクロヘキシルグリシンおよび９-アミノ-ビシクロ[３．３．１]ノナン-９-カルボン酸から選択され；

Y が、 CH_2 、 O 、 NR^{14} 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}$ および $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})$ から選択され；

R^{12} および R^{13} が、独立して、 H および C_{1-6} アルキルから選択され；

R^{14} が、 H および C_{1-6} アルキルから選択され；

n が、１～１０から選択される整数である。）

【０１５１】

40

いくつかの実施形態において、 R^9 が、 H 、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、および C_{1-3} アルキレン C_{3-6} シクロアルキルから選択され、後者の３つの基が、１つ以上のハロで任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^9 が、 H 、 C_{1-3} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、および CH_2 シクロプロピルおよび CH_2 シクロブチルから選択され、後者の５つの基が、１つ以上のハロで任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^{11} が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロブチル、 CH_2 シクロプロピル、および CH_2 シクロブチルから選択され、それぞれは、１つ以上のハロで任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^9 が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、シクロプロピル、および CH_2 シクロプロピルから選択され、それぞれは、１つ以上のフルオロで任意に置

50

換される。いくつかの実施形態において、 R^9 が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、および $CH(CH_3)_2$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^1 が、 CH_3 である。

【0152】

いくつかの実施形態において、 R^{10} が、H、ハロ、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-3} アルキレン C_{3-6} シクロアルキルから選択され、後者の3つの基が、1つ以上のハロで任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^{10} が、ハロ、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび CH_2C_{3-6} シクロアルキルから選択され、後者の3つの基が、1つ以上のハロで任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^{10} が、ハロ、 NO_2 、および C_{1-6} アルキルから選択され、後者の基が、1つ以上のハロで任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^{10} が、1つ以上のハロで任意に置換される C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^{10} が、1つ以上のフルオロで任意に置換される CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^{10} が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^{10} が、 $CH(CH_3)_2$ である。

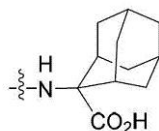
10

【0153】

いくつかの実施形態において、 R^{11} が、2-アミノ-2-アダマンタンカルボン酸である。いくつかの実施形態において、 R^{11} が、シクロヘキシルグリシンである。いくつかの実施形態において、 R^{11} が、9-アミノ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸である。いくつかの実施形態において、 R^{11} が、下記式を有する基である：

20

【化7】

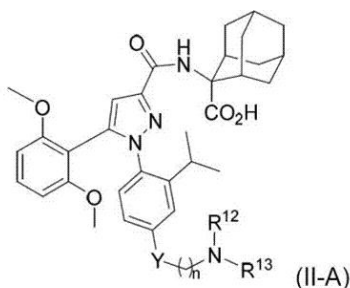


【0154】

いくつかの実施形態において、前記式(II)の化合物は、下記式(II-A)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物である：

30

【化8】



(II-A)

40

(式中、 R^{12} 、 R^{13} および n が、前記式(II)で定義した通りである。)

【0155】

いくつかの実施形態において、 Y が、 CH_2 、O、S、 NR^{14} および $NR^{14}C(O)$ から選択される。いくつかの実施形態において、 Y が、 CH_2 である。いくつかの実施形態において、 Y が、Oである。いくつかの実施形態において、 Y がSである。いくつかの実施形態において、 Y が、 NR^{14} である。いくつかの実施形態において、 Y が、 $NR^{14}C(O)$ である。いくつかの実施形態において、 R^{14} が、Hおよび C_{1-4} アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^{14} が、Hおよび CH_3 から選択される。

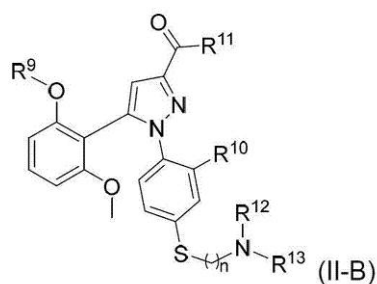
【0156】

いくつかの実施形態において、 Y が、Sであり、式(II)の化合物は、下記式(II

50

－ B) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物である：

【化 9】



(I I - B)

10

(式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および n が、前記式 (I I) で定義した通りである。)

【 0 1 5 7 】

いくつかの実施形態において、 R^{12} および R^{13} が、独立して、Hおよび C_{1-4} アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^{12} および R^{13} が、Hおよび CH_3 から選択される。いくつかの実施形態において、 R^{12} および R^{13} が、両方ともHである。いくつかの実施形態において、 R^{12} および R^{13} の一方がHであり、他方は CH_3 である。いくつかの実施形態において、 R^{12} および R^{13} が、両方とも CH_3 である。

【 0 1 5 8 】

いくつかの実施形態において、 n が、2～10から選択される整数である。いくつかの実施形態において、 n が、2～9から選択される整数である。いくつかの実施形態において、 n が、2～8から選択される整数である。いくつかの実施形態において、 n が、2～7から選択される整数である。いくつかの実施形態において、 n が、2～6から選択される整数である。いくつかの実施形態において、 n が、2～5から選択される整数である。いくつかの実施形態において、 n が、2～4から選択される整数である。いくつかの実施形態において、 n が、2～3から選択される整数である。いくつかの実施形態において、 n が、1～5から選択される整数である。いくつかの実施形態において、 n が、2～5から選択される整数である。いくつかの実施形態において、 n が、1～4から選択される整数である。いくつかの実施形態において、 n が、3である。いくつかの実施形態において、 n が、4である。

20

30

【 0 1 5 9 】

いくつかの実施形態において、前記式 (I I) の化合物は、以下の化合物のリスト、またはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物から選択される：

40

50

【表 2 - 1】

化合物ID	構造
I I - 1	
I I - 2	
I I - 3	

10

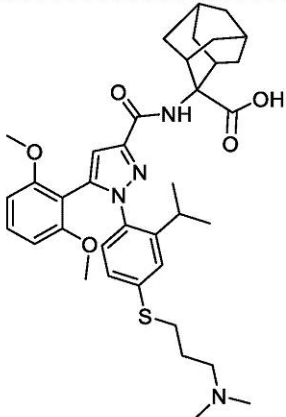
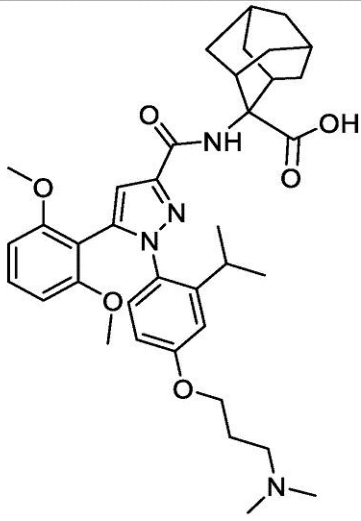
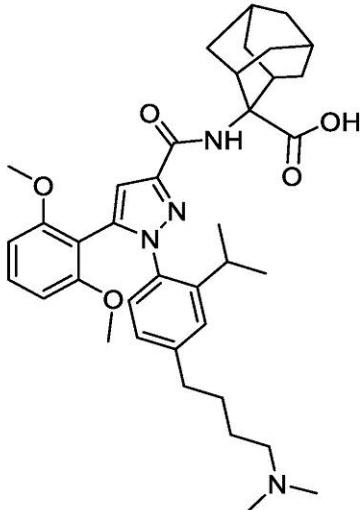
20

30

40

50

【表 2 - 2】

I I - 4	
I I - 5	
I I - 6	

および

【0160】

一実施形態において、薬学的に許容される塩は、酸付加塩または塩基付加塩である。適切な塩の選択は、当業者によってなされ得る (S. M. Berge, et al., 「Pharmaceutical Salts,」 J. Pharm. Sci., 1977、66、1-19を参照)。

【0161】

I I I . 適用方法と使用

本出願はまた、治療有効量の本出願の1つ以上の化合物または複合体を、それを必要とする対象に投与することを含む、疾患、障害または状態を治療する方法を含む。本出願はまた、疾患、障害または状態の治療のための本出願の1つ以上の化合物または複合体の使用、ならびに疾患、障害または状態の治療用薬剤の調製のための本出願の1つ以上の化合

物または複合体の使用を含む。本出願はさらに、疾患、障害または状態の治療に使用するための本出願の1つ以上の化合物または複合体を含む。

【0162】

本出願人は、本出願の化合物がニューロテンシン受容体、例えばニューロテンシン受容体1（NTR1）に対して高い結合親和性を有することを示した。したがって、ニューロテンシン受容体と相互作用する本出願の化合物は、ニューロテンシン受容体標的化合物として有用である。NTR1は、いくつかの腫瘍細胞および腫瘍の適応症において高度に発現していることがわかった。

【0163】

したがって、本出願は、有効量の本出願の1つ以上の化合物または複合体、あるいはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物の細胞に投与することを含む、細胞中のニューロテンシン受容体に関連する疾患、障害または状態を治療する方法を含む。。

【0164】

本出願はまた、細胞内のニューロテンシン受容体に関連する疾患、障害または状態を治療するための、本出願の1つ以上の化合物または複合体、あるいはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物の使用、ならびに細胞内のニューロテンシン受容体に関連する疾患、障害または状態を治療する医薬品の調製のための、本出願の1つ以上の化合物、または複合体、あるいはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物の使用を含む。本出願はさらに、細胞内のニューロテンシン受容体に関連する疾患、障害または状態を治療するための、本出願の1つ以上の化合物、または複合体、あるいはその薬学的に許容

【0165】

いくつかの実施形態において、ニューロテンシン受容体が、ニューロテンシン受容体1（NTR1）である。

【0166】

一実施形態において、化合物または複合体のニューロテンシン受容体結合基のニューロテンシン受容体標的は、疾患細胞上に存在する。実際、細胞表面上のニューロテンシン受容体の存在および／または過剰発現は、癌細胞を含む多くの疾患関連細胞の特徴である。したがって、別の実施形態において、ニューロテンシン受容体結合基のニューロテンシン受容体標的は、癌細胞上に存在し、疾患または障害は、癌である。

【0167】

一実施形態において、ニューロテンシン受容体に関連する疾患、障害または状態は、癌である。

【0168】

一実施形態において、癌は、急性リンパ性白血病、成人；急性リンパ性白血病、小児；急性骨髄性白血病、成人；副腎皮質癌；副腎皮質癌、小児；エイズ関連リンパ腫；エイズ関連悪性腫瘍；肛門癌；小児小脳星細胞腫；小児大脳星細胞腫；肝外胆管癌；膀胱癌；小児膀胱癌；骨癌、骨肉腫／悪性線維性組織球腫；小児脳幹神経膠腫；成人脳腫瘍；小児脳幹神経膠腫脳腫瘍；小児脳腫瘍、小脳星細胞腫；脳腫瘍、大脳星細胞腫／悪性神経膠腫、小児期；脳腫瘍、上衣腫、小児期；脳腫瘍、髄芽腫、小児期；脳腫瘍、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、小児期；脳腫瘍、視覚路および視床下部神経膠腫、小児期；脳腫瘍、小児期（その他）；乳癌；乳癌と妊娠；乳癌、小児期；乳癌、男性；気管支腺腫／カルチノイド、小児期；カルチノイド腫瘍、小児期；カルチノイド腫瘍、消化管；副腎皮質癌；睪嚢細胞癌；原発不明癌；中枢神経系原発性リンパ腫；小脳星細胞腫、小児期；脳星細胞腫／悪性神経膠腫、小児期；子宮頸癌；小児癌；慢性リンパ性白血病；慢性骨髄性白血病；慢性骨髄増殖性疾患；腱鞘の明細胞肉腫；結腸癌；小児期の大腸癌；皮膚T細胞リンパ腫；子宮内膜癌；小児期の上衣腫；上皮癌、卵巣；食道癌；小児期の食道癌；ユーイング腫瘍ファミリー；小児期の頭蓋外胚細胞腫瘍；性腺外胚細胞腫瘍；肝外胆管癌；眼癌、眼内黒色腫；眼癌、網膜芽細胞腫；胆嚢癌；胃癌；小児期の胃癌；消化管カルチノイド腫瘍；小児期の頭蓋外胚細胞腫瘍；生殖細胞腫瘍、性腺外；生殖細胞腫瘍、卵巣；妊娠性絨毛性

10

20

30

40

50

腫瘍；神経膠腫、小児脳幹；神経膠腫、小児視覚路および視床下部；有毛細胞白血病；頭頸部癌；肝細胞（肝臓）癌、成人（原発性）；肝細胞（肝臓）癌、小児（原発性）；ホジキンリンパ腫、成人；ホジキンリンパ腫、小児；妊娠中のホジキンリンパ腫；下咽頭癌；視床下部および視覚経路神経膠腫、小児；眼内黒色腫；膵島細胞癌（内分泌膵臓）；カボジ肉腫；腎臓癌；喉頭癌；喉頭癌、小児；急性リンパ性白血病、成人；急性リンパ性白血病、小児；急性骨髄性白血病、成人；急性骨髄性白血病、小児；慢性リンパ性白血病；慢性骨髄性白血病；有毛細胞白血病；口唇および口腔癌；成人肝癌（原発性）；小児肝癌（原発性）；非小細胞肺癌；小細胞肺癌；成人急性リンパ性白血病；急性リンパ芽球性白血病、小児；慢性リンパ性白血病；エイズ関連リンパ腫；中枢神経系リンパ腫（原発性）；皮膚T細胞リンパ腫；ホジキンリンパ腫、成人；ホジキンリンパ腫、小児；妊娠中のホジキンリンパ腫；非ホジキンリンパ腫、成人；非ホジキンリンパ腫、小児；妊娠中の非ホジキンリンパ腫；原発性中枢神経系リンパ腫；ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症；男性乳癌；悪性中皮腫、成人；悪性中皮腫、小児；悪性胸腺腫；髄芽腫、小児；黒色腫；黒色腫、眼内；メルケル細胞癌；悪性中皮腫；原発不明転移性扁平上皮頸部癌；多発性内分泌腫瘍症候群、小児；多発性骨髄腫／形質細胞腫瘍；菌状息肉腫；骨髄異形成症候群；慢性骨髄性白血病；急性骨髄性白血病、小児；多発性骨髄腫；慢性骨髄増殖性疾患；鼻腔および副鼻腔癌；鼻咽頭癌；小児鼻咽頭癌；神経芽腫；成人非ホジキンリンパ腫；小児非ホジキンリンパ腫；妊娠中の非ホジキンリンパ腫；非小細胞肺癌；小児口腔癌；口腔および唇癌；口腔咽頭癌；骨肉腫／骨の悪性線維性組織球腫；小児卵巣癌；卵巣上皮癌；卵巣胚細胞腫瘍；卵巣低悪性度腫瘍；膵臓癌；小児膵臓癌；膵臓癌、膵島細胞；副鼻腔および鼻腔癌；副甲状腺癌；陰茎癌；褐色細胞腫；小児松果体およびテント上原始神経外胚葉性腫瘍；下垂体腫瘍；形質細胞腫瘍／多発性骨髄腫；胸膜肺芽腫；妊娠と乳癌；妊娠とホジキンリンパ腫；妊娠と非ホジキンリンパ腫；原発性中枢神経系リンパ腫；成人原発性肝癌；小児原発性肝癌；前立腺癌；直腸癌；腎細胞（腎臓）癌；小児腎細胞癌；腎盂および尿管移行上皮癌；網膜芽細胞腫；小児横紋筋肉腫；唾液腺癌；小児唾液腺癌；ユーイング腫瘍ファミリー肉腫；カボジ肉腫；骨肉腫（骨肉腫）／悪性線維性組織球腫；小児横紋筋肉腫肉腫；成人軟部組織肉腫；小児軟部組織肉腫；セザリー症候群；皮膚癌；皮膚癌、小児期；皮膚癌（黒色腫）；皮膚癌、メルケル細胞；小細胞肺癌；小腸癌；軟部組織肉腫、成人；軟部組織肉腫、小児期；潜在性原発性転移性扁平上皮頸部癌；胃癌；胃癌、小児期；テント上原始神経外胚葉性腫瘍、小児期；T細胞リンパ腫、皮膚；精巣癌；胸腺腫、小児期；胸腺腫、悪性；甲状腺癌；小児甲状腺癌；腎盂および尿管の移行上皮癌；妊娠性絨毛性腫瘍；小児癌の原発部位不明；小児の異常癌；尿管および腎盂の移行上皮癌；尿道癌；子宮肉腫；陰癌；小児の視床下部および視床下部神経膠腫；外陰癌；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；ウィルムス腫瘍および神経内分泌腫瘍から選択されるが、それらに限定されない。前述の癌の転移も、本明細書に記載の方法に従って治療することができる。

10

20

30

40

【0169】

いくつかの実施形態において、癌は、ニューロテンシン受容体に関連する癌である。いくつかの実施形態において、癌は、ニューロテンシン受容体陽性癌である。「ニューロテンシン受容体陽性癌」は、同じ組織型の非癌細胞と比較して、ニューロテンシン受容体タンパク質または遺伝子の発現が高い癌細胞を含む。いくつかの実施形態において、ニューロテンシン受容体は、ニューロテンシン受容体1（NTR1）である。

【0170】

いくつかの実施形態において、癌（任意選択でニューロテンシン受容体陽性癌）は、大腸癌、膵臓癌、乳癌、前立腺癌、髄膜腫、ユーイング肉腫、頭頸部癌、胸膜中皮腫、消化管間質腫瘍、子宮平滑筋腫、皮膚T細胞リンパ腫、小細胞肺癌および非小細胞肺癌から選択される。

【0171】

いくつかの実施形態において、癌は、大腸癌である。

【0172】

50

いくつかの実施形態において、癌は、膵臓癌である。

【0173】

本明細書で使用される「癌の治療すること」には、癌の進行または癌に関連する症状もしくは状態の逆転、緩和または阻害が含まれるが、これらに限定されない。「癌の治療する」には、被験者の生存期間の延長も含まれる。生存期間は、任意に、本明細書に記載の化合物、複合体または組成物による治療を行わない場合に予想される生存期間よりも、少なくとも1、2、3、6、または12か月、または少なくとも2、3、4、5、または10年延長される。「癌の治療すること」には、腫瘍塊の減少および／または腫瘍の減少も含まれる。任意で、腫瘍塊および／または腫瘍負担は、本明細書に記載の化合物、複合体または組成物による治療後に少なくとも5、10、25、50、75、または100%減少する。「癌の治療すること」には、腫瘍の攻撃性、グレード、および／または侵襲性の減少も含まれる。

10

【0174】

本出願はまた、有効量の本出願の1つ以上の化合物または複合体の細胞に投与することを含む、細胞における増殖活性を阻害する方法を含む。本出願はまた、細胞における増殖活性を阻害するための本出願の1つ以上の化合物または複合体の使用、ならびに細胞における増殖活性を阻害するための薬剤の調製のための本出願の1つ以上の化合物または複合体の使用を含む。本出願はさらに、細胞における増殖活性を阻害に使用するための、本出願の1つ以上の化合物または複合体を含む。一実施形態において、1つ以上の化合物または複合体は、治療に使用するための放射性核種、任意に、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{66}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{111}In 、 ^{153}Gd 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{197\text{P}}\text{t}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{103}Pd 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{177}Lu 、 ^{223}Ra 、 ^{224}Ra 、 ^{227}Th 、 ^{32}P 、 ^{147}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{33}P 、 ^{125}I 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{201}Tl 、 ^{119}Sb 、 $^{58\text{m}}\text{Co}$ または ^{161}Ho を含む。

20

【0175】

本出願はまた、画像化に有効な量の本出願の画像化に使用するための1つ以上の化合物または複合体を、それを必要とする対象に投与し、放出されたガンマ線を検出する画像化技術を適用することにより、対象内の組織を画像化する方法を含む。本出願はまた、組織の画像化に使用するための本出願の1つ以上の化合物または複合体の使用、ならびに組織を画像化するための薬剤の調製のための画像化に使用するための放射性核種を含む本出願の1つ以上の化合物または複合体の使用を含む。本出願はさらに、組織の画像化に使用するための、画像化に使用するための放射性核種を含む本出願の1つ以上の化合物または複合体を含む。本出願はまた、治療有効量の本出願の画像化に使用するための1つ以上の化合物または複合体を、それを必要とする対象に投与し、放出されたガンマ線を検出する画像化技術を適用することにより、対象内の組織を画像化する方法も含まれる。本出願はまた、組織の画像化に使用するための本出願の1つ以上の化合物または複合体の使用、ならびに組織の画像化用薬剤の調製のための、画像化に使用するための放射性核種を含む本出願の1つ以上の化合物または複合体の使用を含む。本出願はさらに、組織の画像化に使用するための、画像化に使用するための放射性核種を含む本出願の1つ以上の化合物または複合体を含む。いくつかの実施形態において、使用にはさらに、放出されたガンマ線を検出するために画像化技術を適用することを含む。一実施形態では、1つ以上の化合物または複合体は、画像化に使用するための放射性核種、任意に、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^{52}Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{191\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、 ^{203}Pb または ^{123}I を含む。

30

40

【0176】

本出願はまた、診断有効量の本出願の1つ以上の化合物または複合体を、それを必要とする対象に投与し、放出されたガンマ線を検出するために画像化技術を適用することにより、対象における癌を診断する方法を含む。本出願はまた、治療有効量の本出願の1つ以

50

上の化合物または複合体を、それを必要とする対象に投与し、放出されたガンマ線を検出するために画像化技術を適用することにより、対象における癌を診断する方法を含む。本出願はまた、癌を診断するための本出願の1つ以上化合物または複合体の使用、ならびに癌を診断するための本出願の1つ以上の化合物または複合体の使用を含む。本出願は、癌の診断に使用するための画像化に使用する放射性核種を含む本出願の1つ以上の化合物または複合体をさらに含む。いくつかの実施形態において、使用には、放出されたガンマ線を検出するために画像化技術を適用することがさらに含まれる。一実施形態では、1つ以上の化合物または複合体は、画像化に使用するための放射性核種、任意に、 ^{99m}Tc 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{63}Zn 、 ^{52}Fe 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{195}mPt 、 ^{191}mPt 、 ^{193}mPt 、 ^{117}mSn 、 ^{89}Zr 、 ^{177}Lu 、 ^{18}F または ^{123}I を含む。

10

【0177】

いくつかの実施形態において、癌の診断は、原発性腫瘍塊、ならびに潜在的な局所転移および遠隔メタセシスを識別し、局所化することを含む。いくつかの実施形態において、癌の診断は、腫瘍容積を決定することを含む。

【0178】

本出願はまた、有効量の1つ以上の本出願の複合体を、それを必要とする対象に投与することを含む放射性核種治療の方法を含む。

【0179】

本出願はまた、放射性核種治療のための本出願の1つ以上の複合体の使用、または放射性核種治療用薬剤の調製のための本出願の1つ以上の複合体の使用を含む。

20

【0180】

本出願はまた、有効量の1つ以上の本出願の複合体を、それを必要とする対象に投与し、対象に対して医学的診断方法を実施することを含む、セラノスティック治療の方法を含む。

【0181】

本出願はまた、セラノスティック治療のための本出願の1つ以上の複合体の使用、またはセラノスティック治療用薬剤の調製のための本出願の1つ以上の複合体の使用を含む。セラノスティック治療の場合、本出願の同じ化合物が画像化放射性核種と治療放射性核種の両方に結合し、これは、化合物が両方の異なる放射性金属に効果的かつ安定的に結合することを意味する。

30

【0182】

一実施形態において、対象は哺乳動物である。別の実施形態では、対象はヒトである。一実施形態において、対象は非ヒト動物である。一実施形態において、対象はイヌである。一実施形態において、対象はネコである。したがって、本出願の化合物、方法および使用は、ヒトおよび獣医の疾患、障害および状態の両方に向けられている。

【0183】

いくつかの実施形態において、必要とする対象は、画像化を必要とする対象である。いくつかの実施形態において、画像化を必要とする対象は、診断を必要とする対象、治療介入のための位置を特定する必要がある対象、身体部分の機能の評価を必要とする対象、および／または状態の有無の評価を必要とする対象である。

40

【0184】

いくつかの実施形態において、本出願の方法で使用される画像化のタイプは、陽電子放出断層撮影 (PET)、単一光子放出コンピュータ断層撮影 (SPECT)、放射性同位元素レノグラフィーおよびシンチグラフィーである。このような画像化技術を実行する方法は、当業者によく知られている。

【0185】

いくつかの実施形態において、診断方法または治療方法で使用する場合、1つ以上の化合物および／または複合体は、前記のように医薬組成物中に含まれる。

【0186】

50

IV. 出願の化合物の製造方法

本出願の化合物および／または複合体、または比較化合物は、様々な合成プロセスによって調製することができる。特定の構造的特徴および／または置換基の選択は、あるプロセスの選択を他のプロセスより選択することに影響する場合がある。本出願の所定の化合物および／または複合体、または比較化合物を調製するための特定のプロセスの選択は、当業者の知識の範囲内である。本出願の化合物を調製するための一部の出発物質は、市販の化学供給元から入手可能である。例えば、以下に記載されるような他の出発物質は、当該技術分野でよく知られている簡単な変換を使用して、入手可能な前駆体から容易に調製される。

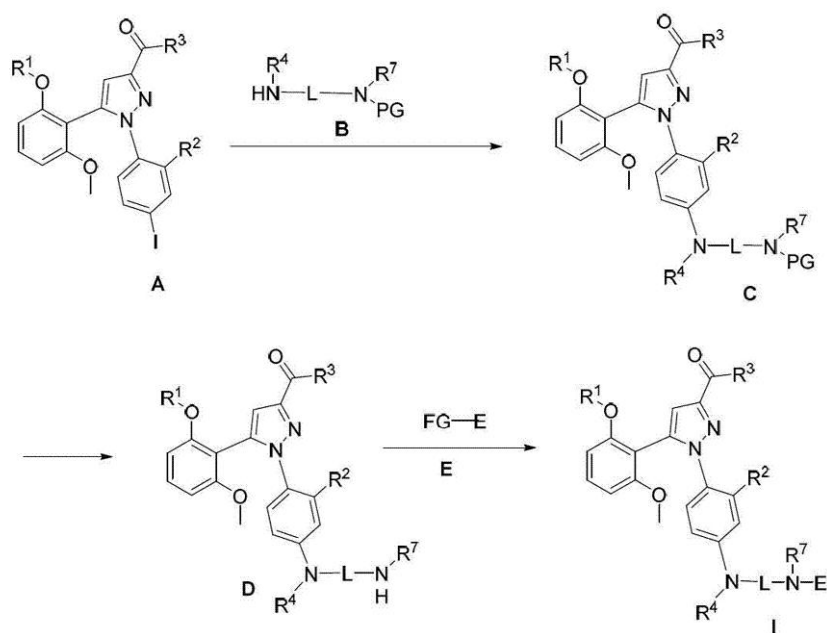
【0187】

一実施形態において、Xが、O、Sまたは NR^4 であり、Lが末端 W^a を含み、 W^a がEと結合するための NR^7 である式(I)の化合物は、反応スキーム1に示すように調製される。したがって、式Aの化合物を特定条件、例えば、ブッフバルト・ハートウィッグアミノ化条件などのパラジウム触媒カップリング条件下で、シクロヘキシル[2', 4', 6'-トリス(プロパン-2-イル)][1, 1'-ビフェニル]-2-イル]ホスファン(X-Phos(登録商標))とともに、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)などのパラジウム触媒の存在下にPGが保護基である式Bの化合物とカップリングさせて式Cの化合物を提供し、その後、脱保護されて式Dの化合物を提供する。次に、式Dの化合物は、カップリング試薬(例えば、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(HBTU))および有機塩基(例えば、ジエチルアミン(DIEA))などの塩基の存在下などのアミド形成条件下で、FGがキレート基Eに結合した官能基(例えば、 CO_2H)とカップリングさせ、式(I)の化合物を提供する。

【0188】

【化10】

<反応スキーム1>



【0189】

いくつかの実施形態において、式Dの化合物は、式(II)の化合物であり、したがって、式(II)の化合物は、式Dの化合物について反応スキームIに示されるように調製できることは、当業者には理解されよう。

【0190】

一実施形態において、Xが、 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ であり、Lが、少なくとも1つの末端 W^a

を含み、ここで、1つの W^a が、独立して、Eと結合するための NR^7 である式(I)の化合物は、反応スキーム2に示すように調製される。したがって、式Aの化合物は、アミノ化条件、例えば、アミン化条件、例えば例えばブッフバルト・ハートウィッグアミノ化条件下のようなパラジウム触媒アミノ化条件でシクロヘキシル[2', 4', 6'-トリス(プロパン-2-イル)[1, 1'-ビフェニル]-2-イル]ホスファン(X-P h o s (登録商標))とともに、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)($Pd_2(dba)_3$)のようなパラジウム触媒の存在下に、 PG^1 が保護基である式Fの化合物とカップリングさせ、式Gの化合物を提供し、その後、これを脱保護して式Hの化合物を提供する。次に、式Hの化合物を式Jの化合物(ここで、 LG は脱離基であり、 L' は、 L の断片である)と反応させ、式Kの化合物を提供する。次に、式Kの化合物を、式Lの化合物(ここで、 PG^2 が保護基であり、 L'' が、 L の断片である)と置換反応させ、式Mの化合物を提供し、これを脱保護して、式Nの化合物を提供する。次に、式Nの化合物を、アミド形成条件下に、例えばカップリング試薬(例、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート(TBTU))および有機塩基(例、ジエチルアミン(DIEA))などの塩基の存在下で、式Oの化合物(ここで、 FG^1 がキレート基Eに結合した官能基(例、 CO_2H)である)とカップリングさせ、式(I)の化合物を提供する。

【0191】

10

20

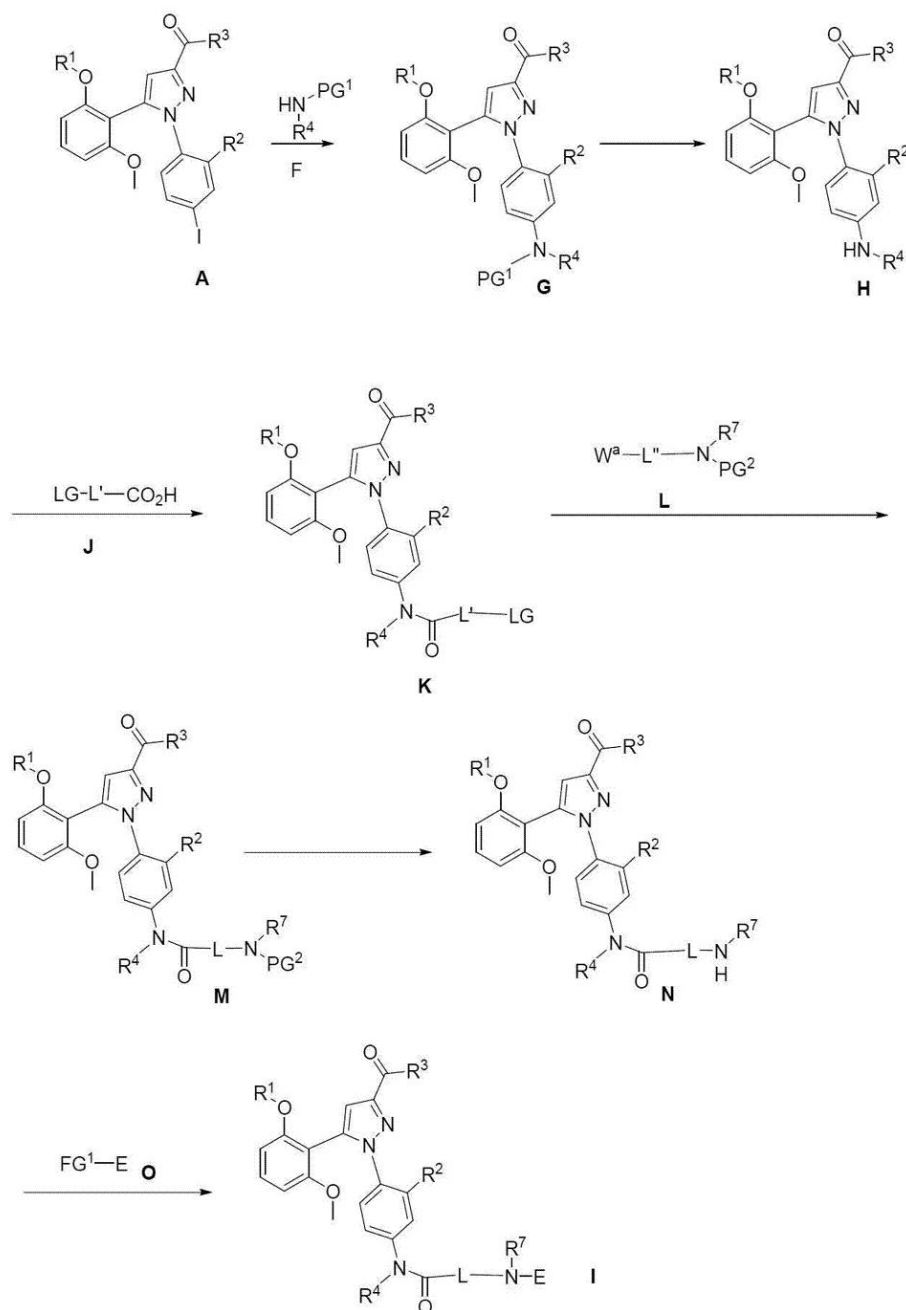
30

40

50

【化 1 1】

< 反応スキーム 2 >



10

20

30

【0192】

いくつかの実施形態において、式 N の化合物は、式 (I I) の化合物であり、したがって、式 (I I) の化合物は、式 N の化合物について反応スキーム 2 に示すように調製できることが、当業者には理解されよう。

40

【0193】

前記の反応スキームにおける出発物質は、市販されているか、または、例えば以下の実施例に記載されるような、当技術分野で公知の方法を使用して合成される。いくつかの実施形態において、式 A の化合物は、例えば米国特許第 5, 723, 482 号に記載されているか、または以下の実施例に記載されるような、当技術分野で公知の方法を使用して合成される。

【0194】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物または C-1 などの比較化合物は、全

50

部または部分的に当技術分野で既知の固相ペプチド合成 (SPPS) または溶液相カップリング技術を用いて、例えば、Stewart and Young, 1984, Solid Phase Synthesis, Second Edition, Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.; Fields and Noble, 1990, 「Solid phase peptide synthesis utilizing 9-fluorenylmethyloxycarbonyl amino acids,」 Int. J. Pept. Protein Res. 35:161-214; Geysen et al., 1987, J. Immunol. Methods 102:259-274.に記載されている合成手順などによって調製される。

【0195】

従って、いくつかの実施形態において、SPPSにおいて、tert-ブトキシカルボニル (Boc) または9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) アミノ酸リンカー基などのN α 保護リンカー基は、 α -カルボニルで活性化され、固相支持体の脱保護されたN α 官能基とカップリングさせる。次に、新たに追加されたN α 保護リンカー基は、脱保護し、必要であれば、最終切断ステップまで、次のN α 保護リンカー基と結合される。当業者であれば、固相支持体からのリンカーのカップリング、脱保護、および最終切断ステップの化学性は、 α N保護基の選択に依存することを理解するであろう。いくつかの実施形態において、切断は、任意選択でトリイソプロピルシランなどのスカベンジャー試薬の存在下で、酸、例えばトリフルオロ酢酸 (TFA) で処理することによって達成される。いくつかの実施形態において、 α N保護基がFmocである場合、酸による切断によって側鎖の脱保護も起こる。

【0196】

キレート基は、当技術分野で既知の方法により合成することができ、または市販されている。例えば、DOTAは、Sigma-Aldrich社 (米国ミズーリ州セントルイス) から入手可能である。

【0197】

DOTAなどのキレート基は、例えば、当技術分野で既知のアミドの形成のための既知の活性エステル化学を使用して、リンカー断片、例えば、リンカー断片の末端上のアミン、またはXに結合したリンカーフラグメントおよび/または式 (I) の化合物の残りの構造に共役される。例えば、DOTAは、有機アミンなどの塩基の存在下で、一方の末端にアミンを含むリンカーフラグメントと結合される。

【0198】

アミド結合形成条件は、前記反応スキームに示される中間体および生成物と互換性があるか、または本出願の化合物を調製するために使用できる、カルボン酸とアミンのカップリングのための任意の既知の方法を含む。カルボン酸とアミンのカップリングによってアミドを調製するための既知の方法は、カップリング試薬の使用、またはカルボン酸を活性化誘導体に事前に変換することを含む。カップリング試薬には、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIC)、ヘキサフルオロホスフェートベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム (HBTU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート (TBTU)、O-(1H-6-クロロ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 (HCTU)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP)、(7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyAOP) およびプロパンホスホン酸無水物などの任意の既知のペプチドカップリング試薬が含まれるが、これらに限定されない。

【0199】

いくつかの実施形態において、カップリング試薬を使用したアミド結合の形成中に、カルボン酸のエナンチオマーのラセミ化が起こる。いくつかの実施形態において、ラセミ化

10

20

30

40

50

は、トリアゾール 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt)、およびエチルシアノヒドロキシミノアセテート (Oxyma) などの「ラセミ化抑制」添加剤によって回避される。

【0200】

求核置換反応条件は、脱離基を置換して、前記反応スキームに示される中間体および生成物と適合する、または本出願の化合物を調製するために使用できる結合を形成する求核体の反応に対する任意の既知の方法を含む。いくつかの実施形態において、このような条件は、適切な溶媒中で塩基の存在下で反応物を組み合わせることを含む。

【0201】

本明細書に記載されたプロセス全体を通じて、適切な場合には、当業者が容易に理解できる方法で、様々な反応物および中間体に適切な保護基が付加され、その後除去されることが理解される。このような保護基を使用する従来の手順および適切な保護基の例は、例えば、「有機合成における保護基」, T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999)に記載されている。

【0202】

また、化学操作による基または置換基の別の基または置換基への変換は、最終生成物への合成経路上の任意の中間体または最終生成物に対して実施することができ、その場合、可能な変換のタイプは、その段階で分子が随伴する他の官能基の変換に使用される条件または試薬に対する内在的非両立性によってのみ制限されることが理解されるであろう。そのような内在的非両立性と、適切な変換及び適合成ステップを適切な順序で実施することによってそれらを回避する方法は、当業者には容易に理解されるであろう。変換の例は本願に示されているが、記載されている変換は、変換が例示されている一般的な基または置換基のみに限定されないことが理解されるべきである。他の適切な変換の参考文献および説明は、「包括的有機変換-官能基調製のガイド」R.C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989), "Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGraw Hill (1992) 又は、"Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994).に記載されている。

【0203】

中間体および最終生成物の精製技術としては、例えば、カラムまたは回転プレート上での直相および逆相クロマトグラフィー、再結晶化、蒸留、および液体-液体抽出または固体-液体抽出が挙げられ、これらは当業者には容易に理解されるであろう。

【0204】

本出願の方法の生成物は、既知の方法に従って分離することができ、例えば、溶媒の蒸発、ろ過、遠心分離、クロマトグラフィー、またはその他の適切な方法によって化合物を分離することができる。

【0205】

一般に、前記の反応は、適切な不活性有機溶媒中で、所望の化合物の収率が最適となる温度および時間で行われる。適切な不活性有機溶媒の例としては、2-プロパノール、ジメチルホルムアミド (DMF)、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン (THF)、トルエンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0206】

所望の化合物塩の形成は、標準的な技術を使用して達成される。例えば、中性化合物を適切な溶媒中で酸または塩基で処理し、形成された塩をろ過、抽出、またはその他の適切な方法によって分離する。

【0207】

溶媒和物の形成は、化合物および溶媒和物に応じて異なる。一般に、溶媒和物は、化合物を適切な溶媒に溶解し、冷却または反溶媒を使用して溶媒和物を分離することによって形成される。溶媒和物は通常、周囲条件下で乾燥または共沸される。特定の溶媒和物を形成するための適切な条件の選択は、当業者が行うことができる。適切な溶媒の例としては、エタノール、水などがある。水が溶媒である場合、分子は「水和物」と呼ぶ。本出願の

化合物の溶媒和物の形成は、化合物および溶媒和物に応じて異なる。一般に、溶媒和物は、化合物を適切な溶媒に溶解し、冷却または反溶媒を使用して溶媒和物を分離することによって形成される。溶媒和物は通常、周囲条件下で乾燥または共沸される。特定の溶媒和物を形成するための適切な条件の選択は、当業者が行うことができる。

【0208】

本出願の化合物のプロドラッグは、例えば、利用可能なヒドロキシ、チオール、アミノまたはカルボキシル基で形成される従来のエステルであり得る。例えば、利用可能なヒドロキシまたはアミノ基は、塩基の存在下で、および任意に不活性溶媒（例えば、ピリジン中の酸塩化物）中で、活性酸を使用してアシル化され得る。

【0209】

本出願の化合物の特定のエナンチオマーまたはジアステレオマーは、該当出発物質の対応する単一のエナンチオマーまたはジアステレオマーを使用することによって得ることが可能である。

【0210】

いくつかの実施形態において、本出願の化合物は、複合体が形成される条件下で1つ以上の放射性核種と反応する。いくつかの実施形態において、本出願の化合物は、1つの放射性核種と反応する。いくつかの実施形態において、本出願の化合物は、2つの放射性核種と反応する。いくつかの実施形態において、複合体を形成する条件は、本出願の化合物を、水性溶液と混和可能な極性溶媒または極性溶媒の混合物などの適切な溶媒に溶解し、得られた溶液を所望の放射性核種の塩の水性溶液と組み合わせることを含む。いくつかの実施形態において、本出願の化合物の溶解および／または放射性核種の塩との反応を促進するために熱が使用される。いくつかの実施形態において、得られた放射性核種含有複合体溶液は、調製後1日以内に使用される。

【0211】

以下の非限定的な実施例は、本発明を例示するためのものである。

【実施例】

【0212】

A. 例示化合物の合成

一般的な方法

分取HPLC条件

DMF溶液中の粗化合物を、C18逆相カラムを用いた逆相分取HPLC（Waters Delta Prep 4000）により精製した。移動相：A：0.1% TFA H₂O、B：0.1% TFA アセトニトリル（ACN）。関連画分を分析UPLCで分析した。純粋な画分をプールし、凍結乾燥した。

【0213】

LC-MS条件

機器：Agilent prime-6125B_2LCMS

カラム：Boltimate EXT C18 CoreShell 4.6 x 50 mm, 2.7 μm

検出：UV (254 nm 214 nm 280 nm) およびMS (ESI, 100-1000 amu)

移動相：A：H₂O (0.05% ギ酸)；B：ACN (0.05% ギ酸)

流量：2.0 mL / 分

カラム温度：45 °C

勾配：1.5分以内に10%から95% B、その後1.0分間95% B

分析HPLC条件

装置：WATERS ARC UPLC

カラム：XBridge BEHペプチド BEH C18、3.5 μm、2.1 mm × 150 mm

検出：UV 254 nm、214 nm、280 nm

移動相：A：H₂O (0.1% TFA)；B：ACN (0.1% TFA)

カラム温度：40 °C

流量：0.6 mL / 分

勾配：

【0214】

【表3】

時間 (分)	0	1	11	13	13.5	15
A %	90	90	5	5	90	90
B %	10	10	95	95	10	10

【0215】

主要中間体のベンダー：tert-ブチル 2-アミノアダマンタン-2-カルボキシレートは、JiangSu Aikon社から購入し、DOTA-トリス（t-Buエステル）および1,8-ジアミノ-3,6-ジオキサオクタンは、Bidepharmatech社から購入しました。3,3'-ジアミノ-N-メチルジプロピルアミンはAdamas-beta社から購入した。N,N-ビス[3-（メチルアミノ）プロピル]メチルアミンは、Aladdin Bio-Chem社から購入しました。

10

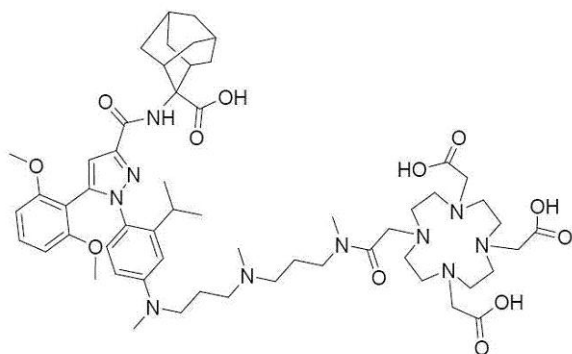
【0216】

本出願の式（I）の例示化合物の合成

実施例1：I-1の合成

【化12】

20



30

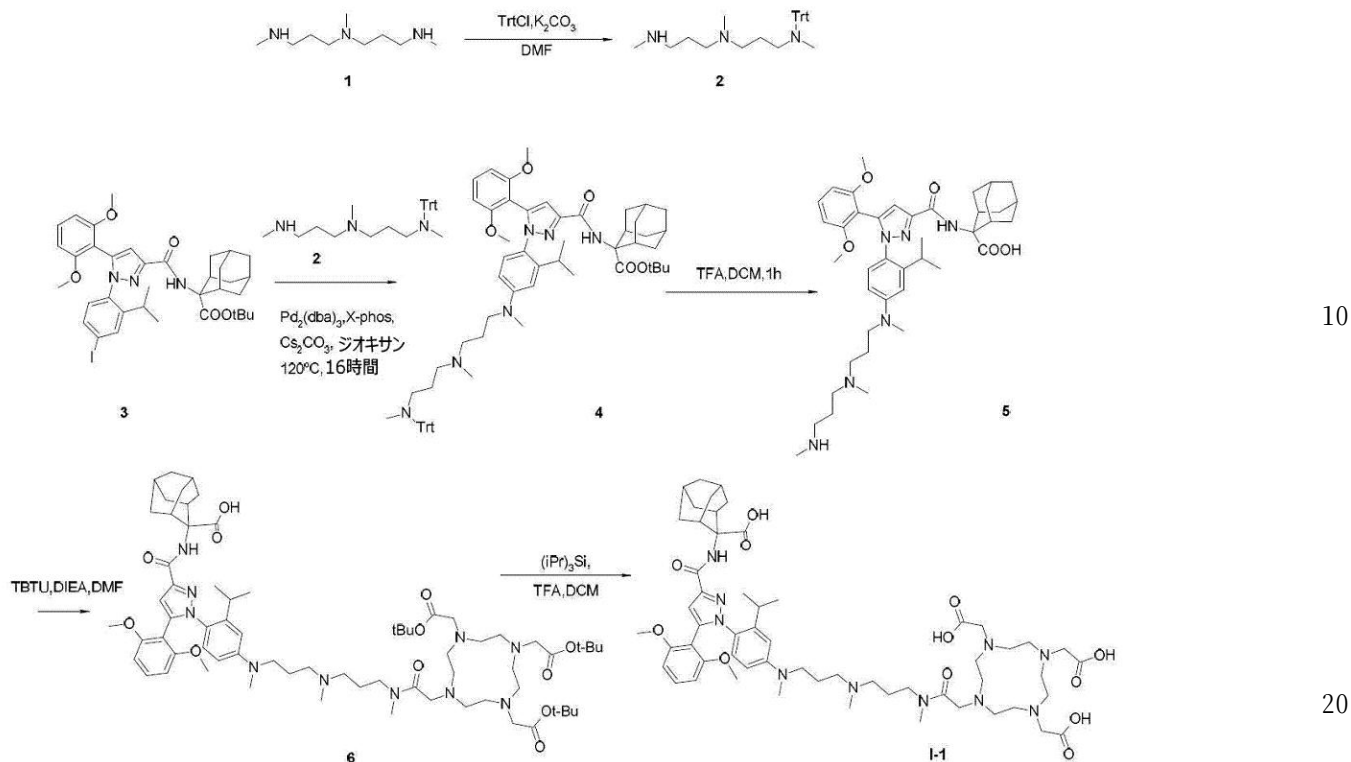
【0217】

I-1の合成経路

40

50

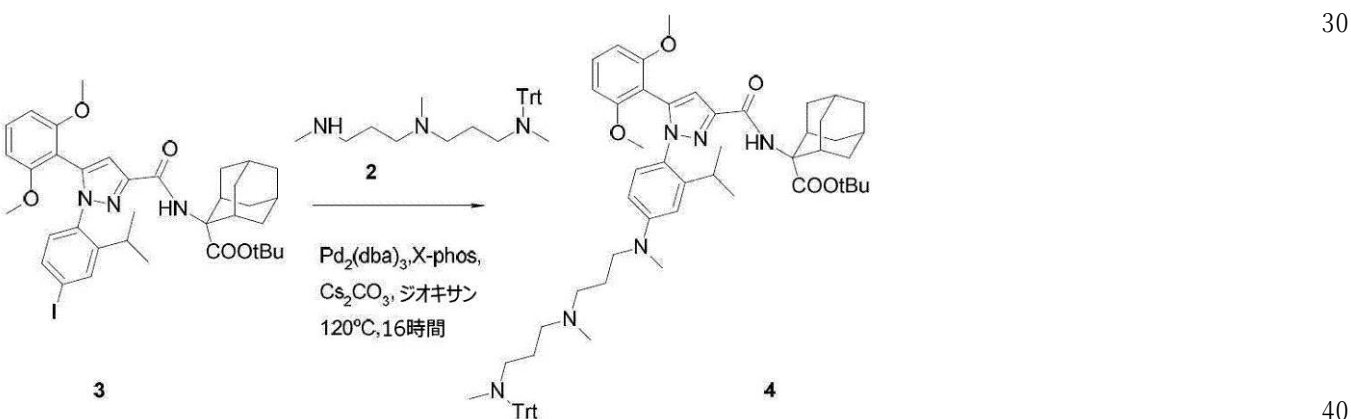
【化 1 3】



【0 2 1 8】

tert-ブチル-2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(2-イソプロピル-4-(メチル(3-(メチル(3-(メチル(トリチル)アミノ)プロピル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボキシレート(4)の合成

【化 1 4】



ジオキサン(10 mL)中の化合物3(350 mg、0.48 mmol)の溶液に、化合物2(1.0 g、2.10 mmol)、Cs₂CO₃(471.5 mg、1.45 mmol)、x-phos(23.2 mg、0.05 mmol)およびPd₂(dba)₃(44.7 mg、0.05 mmol)を加えた。反応混合物をN₂バルーン下、120℃で一晩攪拌した。残留物をH₂O(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(EA)(20 mL×2)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を、移動相としてアセトニトリル(ACN)とH₂Oを使用し、35分かけて5%から95%までの%ACN勾配で逆相シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、化合物4(370 mg、収率76.7%)を黄色の固体として得た。計算された分子

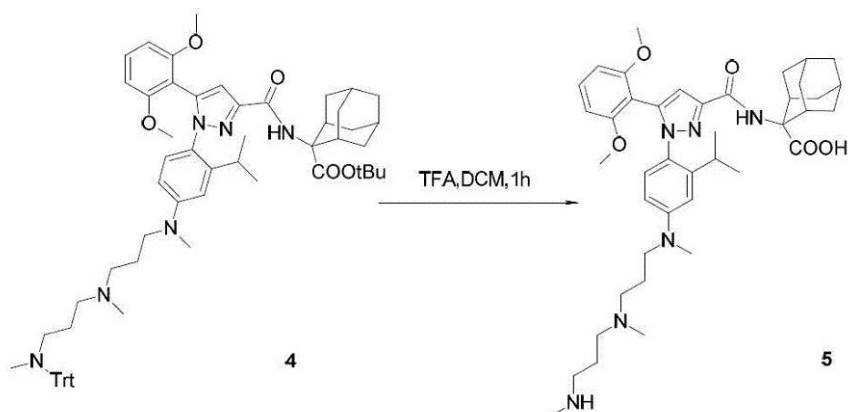
50

量：1012.6 g/mol。LC-MSによる決定：(M + H)⁺: 1013.6

【0219】

2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(2-イソプロピル-4-(メチル(4-メチル-7-(メチルアミノ)ヘプチル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボン酸(5)の合成

【化15】



10

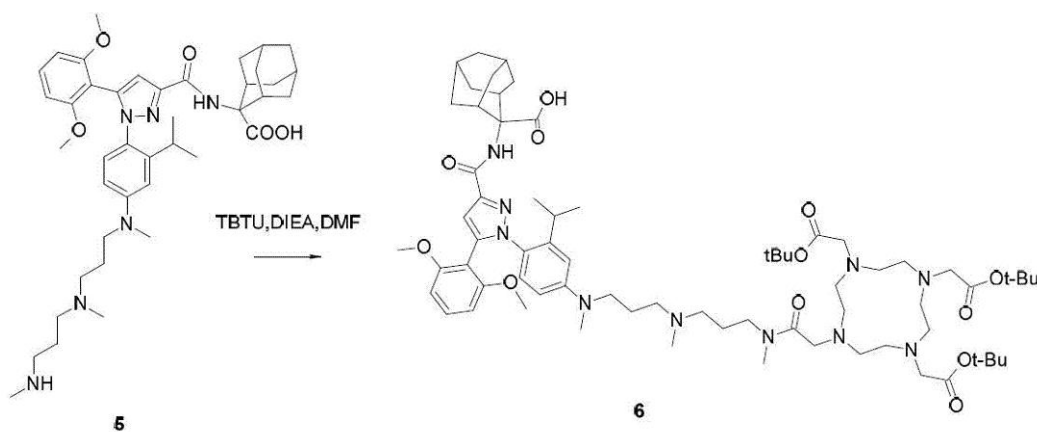
化合物4(370 mg、0.37 mmol)をTFA/DCM(2/10 mL)に溶解し、得られた溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残留物を分取HPLCで精製して、化合物5(35 mg、収率13.2%)を白色固体として得た。計算分子量：713.5 g/mol。LC-MSで決定：(M + H)⁺: 714.5.

20

【0220】

2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(2-イソプロピル-4-(メチル(3-(メチル(3-(N-メチル-2-(4,7,10-トリス(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル)アセトアミド)プロピル)アミノ)プロピル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボン酸(6)の合成

【化16】



30

DMF(15 mL)中のDOTA-トリス(t-Buエステル)(2-(4,7,10-トリス(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル)酢酸)(42.1 mg、0.07 mmol)溶液に、TBTU(23.6 mg、0.07 mmol)およびDIEA(19.0 mg、0.15 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、化合物5(35.0 mg、0.05 mmol)を加え、室温で一晩攪拌し続けた。残留物をH₂O(20 mL)で希釈し、EA(20 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、化合物6(60 mg、粗物質)を黄色の油状物として得た。計算された分

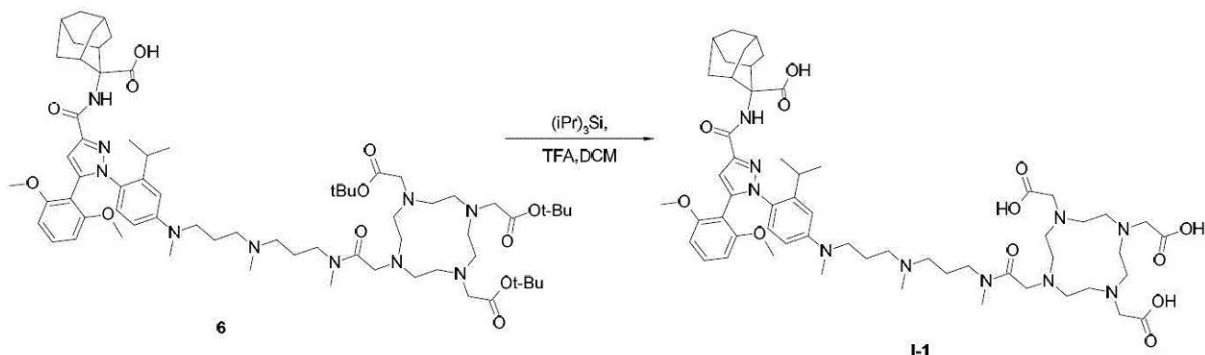
40

50

分子量：1268.8 g/mol。LC-MSによって決定：(M + H)⁺: 1269.8.

【0221】

2, 2', 2'' - (10 - (2 - ((3 - ((3 - ((4 - (3 - ((2 - カルボキシ
アダマンタン - 2 - イル) カルバモイル) - 5 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - 1 H
- ピラゾール - 1 - イル) - 3 - イソプロピルフェニル) (メチル) アミノ) プロピル)
(メチル) アミノ) プロピル) (メチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1, 4, 7,
10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - トリイル) 三酢酸 (I-1) の合成
【化17】

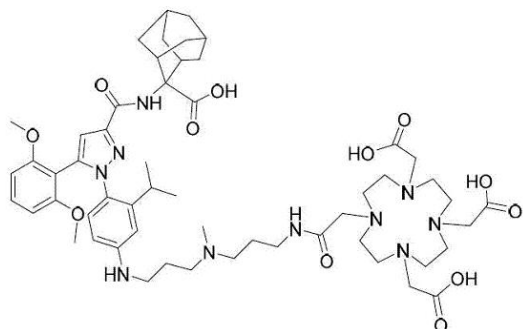


TFA/DCM (3/3 mL) 中の化合物 6 (60 mg、粗物質) の溶液に、(iPr)₃SiH を 1 滴加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。残留物を分取 HPLC で精製し、I-1 (16.2 mg、収率 33.8%) を白色固体として得た。計算分子量：1100.6 g/mol。LC-MS による測定：(M + 2H)²⁺: 551.5; (M + 3H)³⁺: 368.0。UPLC による純度 (214 nm) : 97.0%。

【0222】

実施例 2 : I-2 の合成

【化18】



【0223】

I-2 への合成経路

10

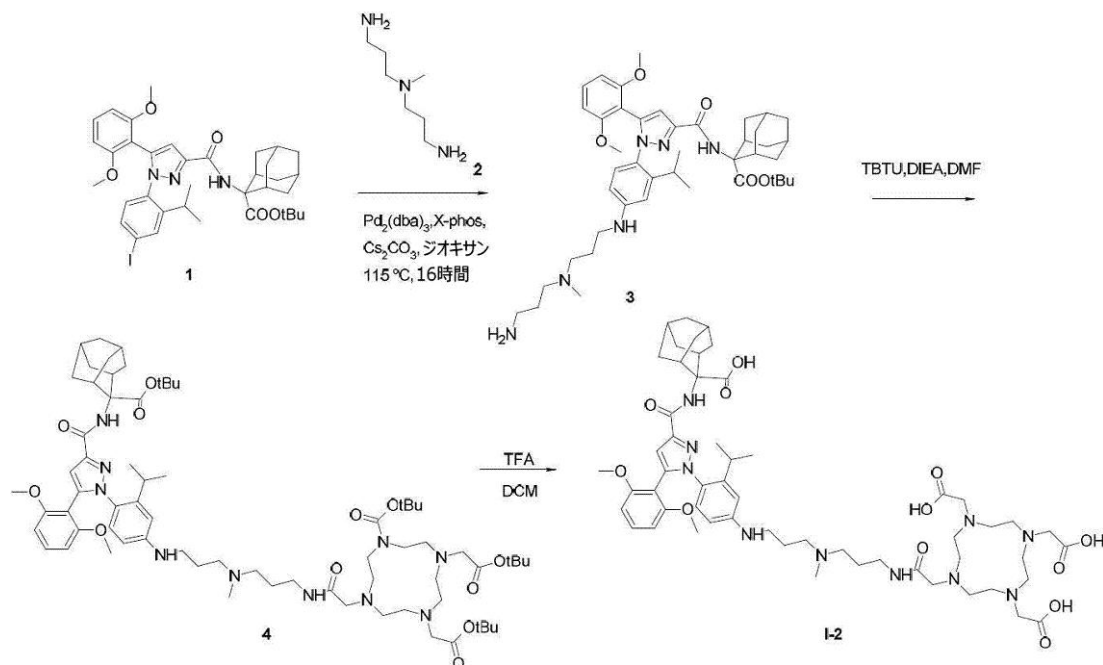
20

30

40

50

【化 19】



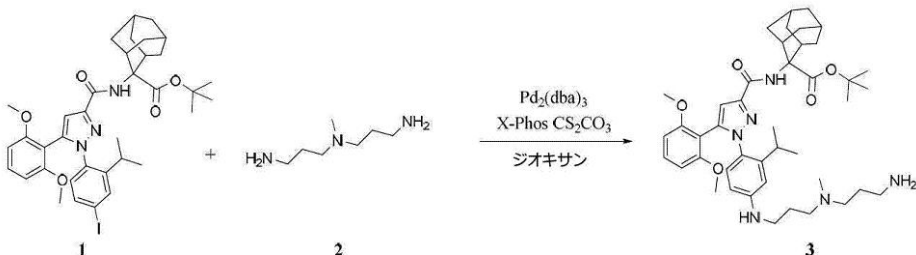
10

20

【0224】

tert-ブチル-2-(1-(4-(3-(3-アミノプロピル)(メチル)アミノ)プロピル)アミノ)-2-イソプロピルフェニル)-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボキシレート(3)の合成

【化 20】



30

ジオキサン(30 mL)中の化合物1(2.0 g、2.76 mmol)の溶液に、化合物2(1.60 mg、11.04 mmol)、Cs₂CO₃(2.7 g、8.28 mmol)、x-phos(132 mg、0.28 mmol)およびPd₂(dba)₃(253 mg、0.28 mmol)を加えた。反応混合物をN₂バルーン下、115 °Cで一晩攪拌した。残留物をH₂O(20 mL)で希釈し、EA(20 mL×2)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を、移動相としてACNおよびH₂Oを使用し、35分かけて5%から95%までの%ACNの勾配で逆相シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、化合物3(750 mg、37%収率)を黄色の固体として得た。計算された分子量: 743 g/mol。LC-MSによる測定: (M + H)⁺: 744.

40

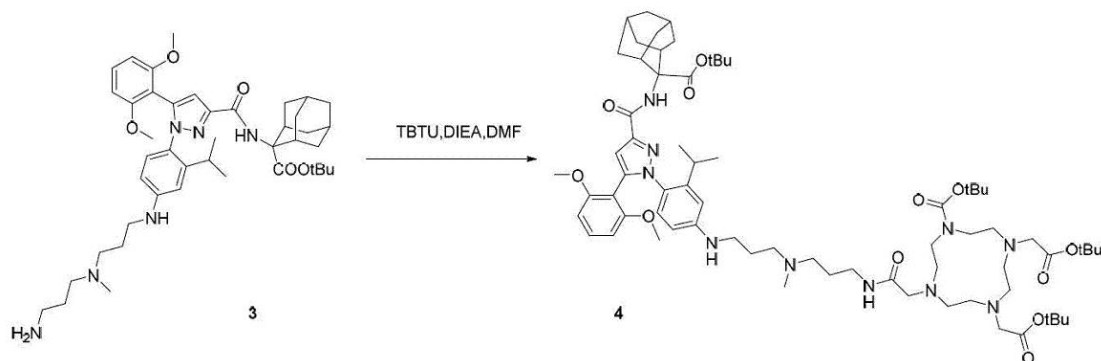
【0225】

ジ-tert-ブチル 2,2'-(7-(tert-ブトキシカルボニル)-10-(2-(3-(3-(4-(3-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アダマンタン-2-イル)カルバモイル)-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1H-ピ

50

ラゾール-1-イル)-3-イソプロピルフェニル)アミノ)プロピル)(メチル)アミノ)プロピル)アミノ)-2-オキソエチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4-ジイル)ジアセテート(4)の合成

【化21】



10

DMF (15 mL) 中のDOTA-トリス(t-Buエステル)(2-(4,7,10-トリス(2-(tert-butoキシ)-2-オキソエチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1-イル)酢酸)(173.2 mg、0.30 mmol)の溶液に、TBTU (97.2 mg、0.30 mmol) およびDIEA (78.1 mg、0.61 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、化合物3 (150.0 mg、0.20 mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。残留物をH₂O (20 mL)で希釈し、EA (20 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、化合物4 (120 mg、粗物質)を黄色の油として得た。計算された分子量: 1283.8 g/mol。LC-MSによる決定:(M+H)⁺: 1284.8.

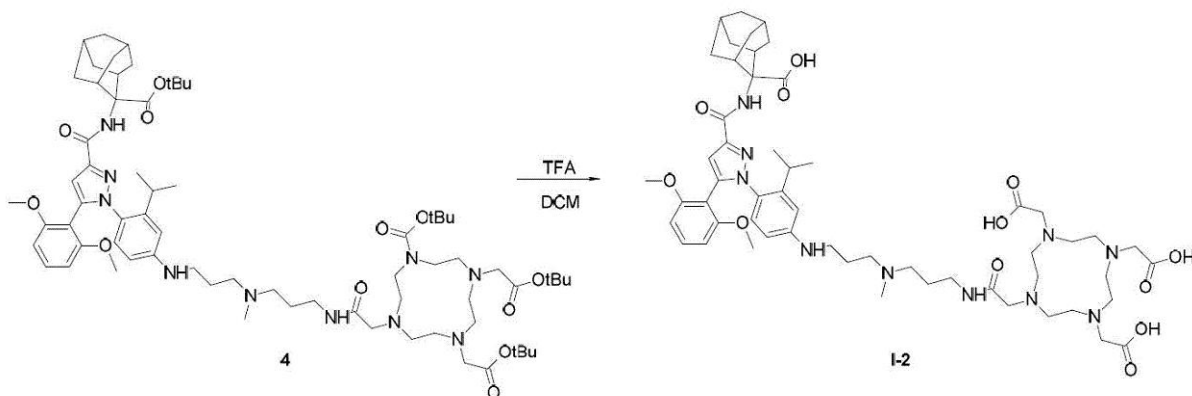
20

【0226】

2,2',2''-(10-(2-((3-((3-((4-(3-((-2-カルボキシアダマンタン-2-イル)カルバモイル)-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-イソプロピルフェニル)アミノ)プロピル)(メチル)アミノ)プロピル)アミノ)-2-オキソエチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7-トリイル)三酢酸(I-2)の合成

30

【化22】



40

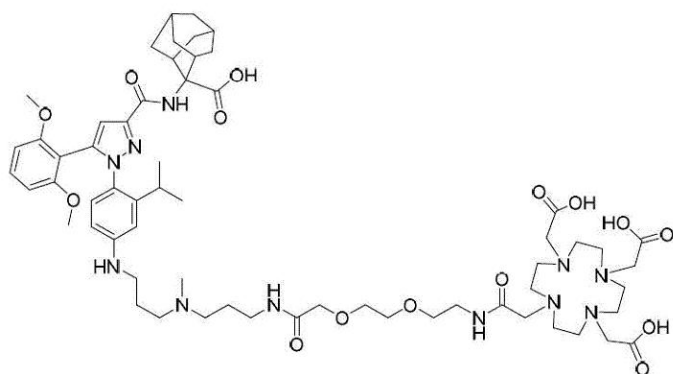
TFA/DCM (5/5 mL) 中の化合物4 (120 mg、粗物質)の溶液に、(iPr)₃SiH (1滴)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残留物を分取HPLCで精製して、I-2 (18.2 mg、収率10.2%)を白色固体として得た。計算分子量: 1072.6 g/mol。LC-MSで決定:(M+2H)²⁺: 537.4; (M+3H)³⁺: 358.8。UPLCによる純度(214 nm): 97.4%。

50

【 0 2 2 7 】

実施例 3 : I - 3 の合成

【 化 2 3 】

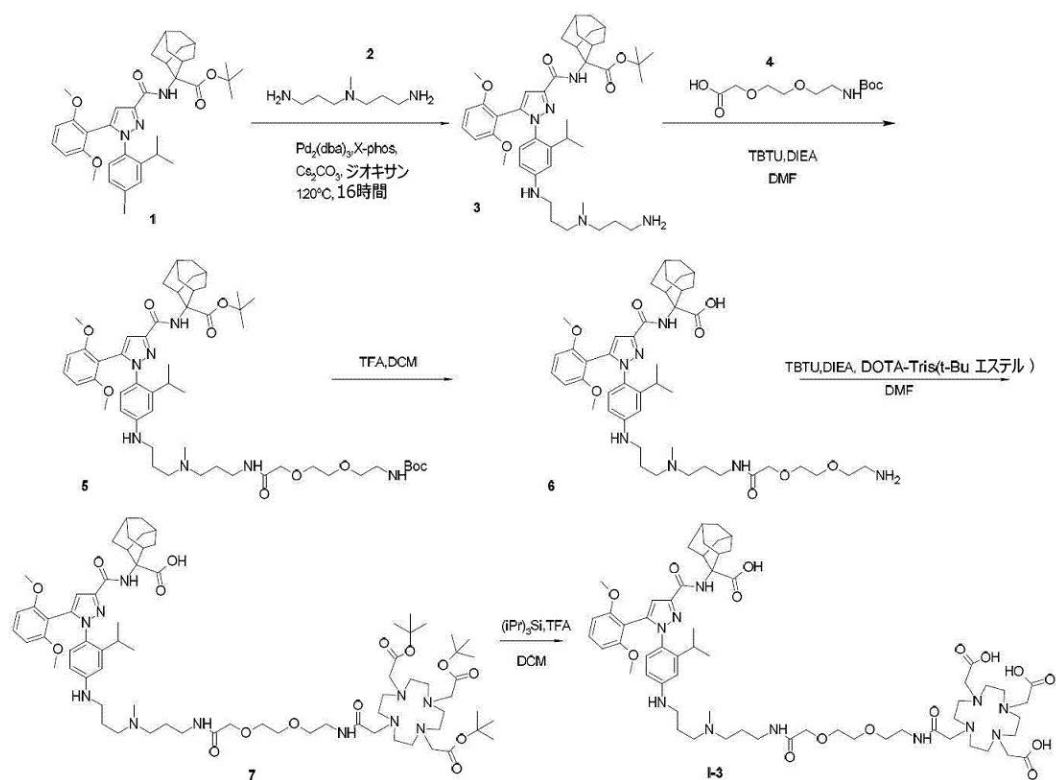


10

【 0 2 2 8 】

化合物 I - 3 の合成経路

【 化 2 4 】



20

30

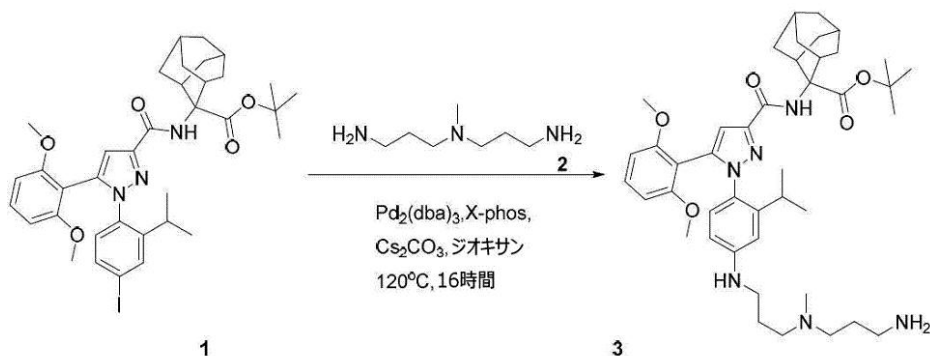
40

【 0 2 2 9 】

tert-ブチル 2 - (1 - (4 - ((3 - ((3 - アミノプロピル) (メチル) アミノ) プロピル) アミノ) - 2 - イソプロピルフェニル) - 5 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド) アダマンタン - 2 - カルボキシレート (3) の合成

50

【化 2 5】



10

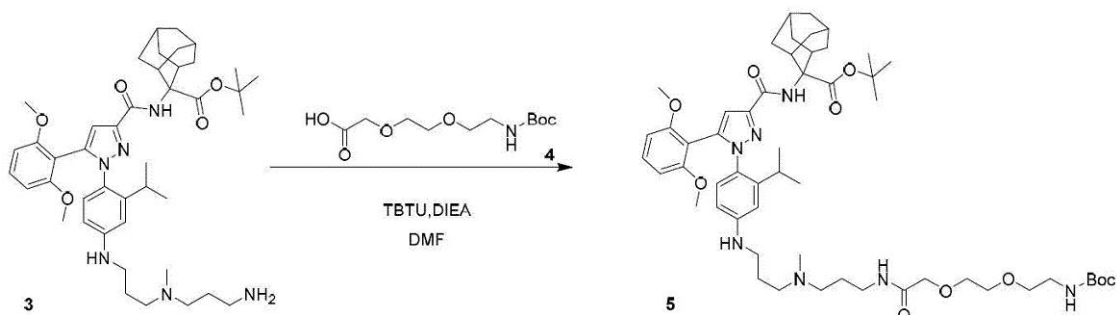
ジオキサン（30 mL）中の化合物 1（2.0 g、2.75 mmol）の溶液に、化合物 2（599.2 mg、4.13 mmol）、 Cs_2CO_3 （2.7 g、8.27 mmol）、*x-phos*（262.8 mg、0.55 mmol）および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （504.1 mg、0.55 mmol）を加えた。反応混合物を N_2 バルーン下、120℃で一晩撹拌した。残留物を H_2O （20 mL）で希釈し、EA（20 mL × 2）で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を逆相シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ACN / H_2O = 5% ~ 95%、35 分）により精製して、化合物 3（1.6 g、85.8% 収率）を黄色の固体として得た。計算された分子量：742.5 g/mol；LC-MS によって決定：(M + H)⁺: 743.5.

20

【0230】

tert-ブチル 2-（5-（2,6-ジメトキシフェニル）-1-（2-イソプロピル-4-（（2,2,18-トリメチル-4,13-ジオキサ-3,8,11-トリオキサ-5,14,18-トリアザニコサン-21-イル）アミノ）フェニル）-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド）アダマンタン-2-カルボキシレート（5）の合成

【化 2 6】



30

氷水浴中で、DMF（5 mL）中の化合物 4（100 mg、0.35 mmol）の溶液に、DIEA（67.7 mg、0.52 mmol）および TBUTU（168.4 mmol、0.52 mmol）を加えた。混合物を 30 分間撹拌した後、化合物 3（260 mg、0.35 mmol）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。残留物を H_2O （20 mL）で希釈し、EA（30 mL × 3）で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、化合物 5（200 mg、57.8% 収率）を茶色の油状物として得た。計算された分子量：987.6 g/mol。LC-MS で決定：(M + H)⁺: 988.7.

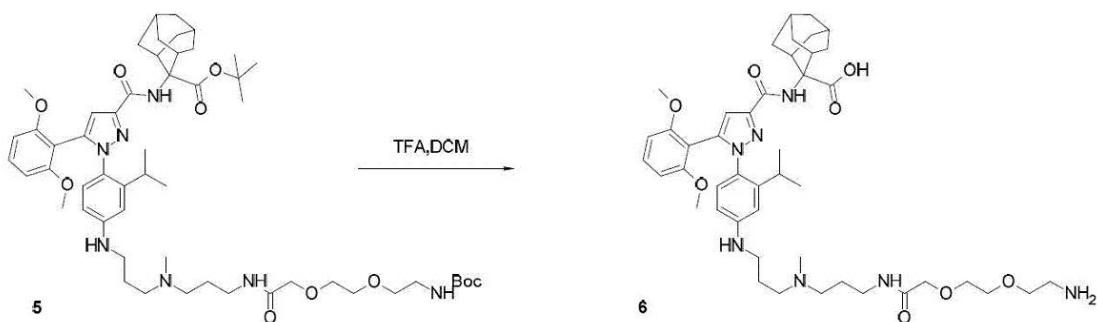
40

【0231】

2-（1-（4-（（1-アミノ-13-メチル-8-オキサ-3,6-ジオキサ-9,13-ジアザヘキサデカン-16-イル）アミノ）-2-イソプロピルフェニル）-5-（2,6-ジメトキシフェニル）-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド）アダマンタン-2-カルボン酸（6）の合成

50

【化 2 7】



10

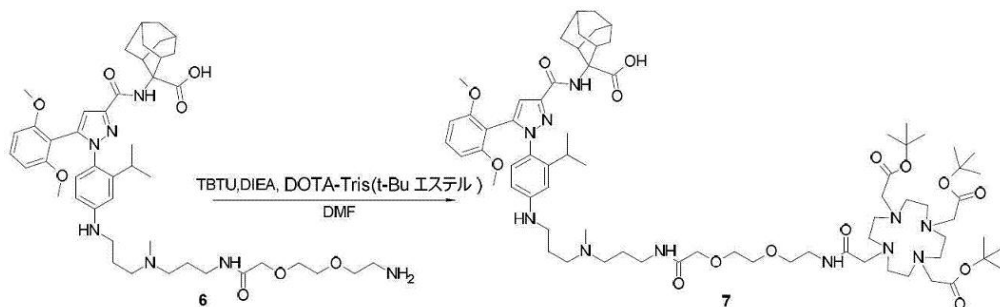
DCM (5 mL) 中の化合物 5 (200.0 mg、0.20 mmol) の溶液に TFA (1 mL) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取 HPLC で精製して、化合物 6 (50 mg、収率 30%) を白色固体として得た。計算分子量: 831.5 g/mol、LC-MS で決定: (M + H)⁺: 832.5.

【0232】

(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(2-イソプロピル-4-((16-メチル-2,11-ジオキソ-1-(4,7,10-トリス(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル)-6,9-ジオキサ-3,12,16-トリアザノナデカン-19-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボン酸 (7) の合成

20

【化 2 8】



30

DMF (5 mL) 中の DOTA-トリス(t-Bu エステル) (2-(4,7,10-トリス(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル)酢酸) (51.6 mg、0.09 mmol) の溶液に、TBUTU (28.9 mg、0.09 mmol)、および DIEA (11.6 mg、0.18 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、化合物 6 (50.0 mg、0.06 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、EA (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、化合物 7 (60 mg、粗物質) を黄色の油状物として得た。計算された分子量: 1385.9 g/mol; LC-MS によって決定: (M + H)⁺: 1386.9.

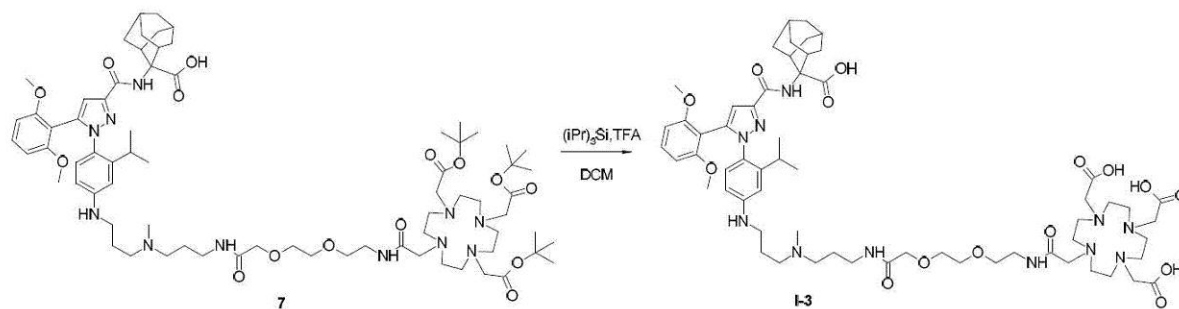
40

【0233】

2,2',2''-(10-(19-((4-(3-(2-カルボキシアダマンタン-2-イル)カルバモイル)-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-イソプロピルフェニル)アミノ)-16-メチル-2,11-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12,16-トリアザノナデシル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリイル)三酢酸 (I-3) の合成

50

【化 2 9】



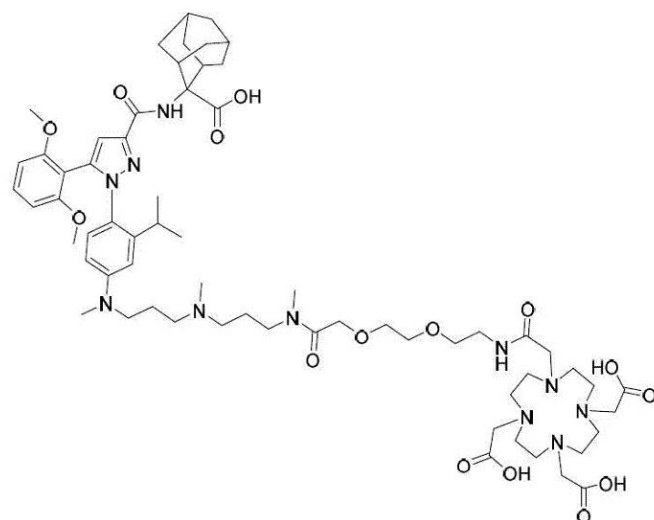
10

TFA / DCM (3 / 3 mL) 中の化合物 7 (60 mg、粗物質) の溶液に、 $(iPr)_3Si$ (1 滴) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。残留物を分取 HPLC で精製し、I-3 (4.8 mg、6.6% 収率) を白色固体として得た。計算分子量：1217.7 g/mol。LC-MS で決定： $(M + 2H)^{2+}$: 610.0。UPLC による純度 (214 nm) : 77.2%。

【0234】

実施例 4 : I-4 の合成

【化 30】



30

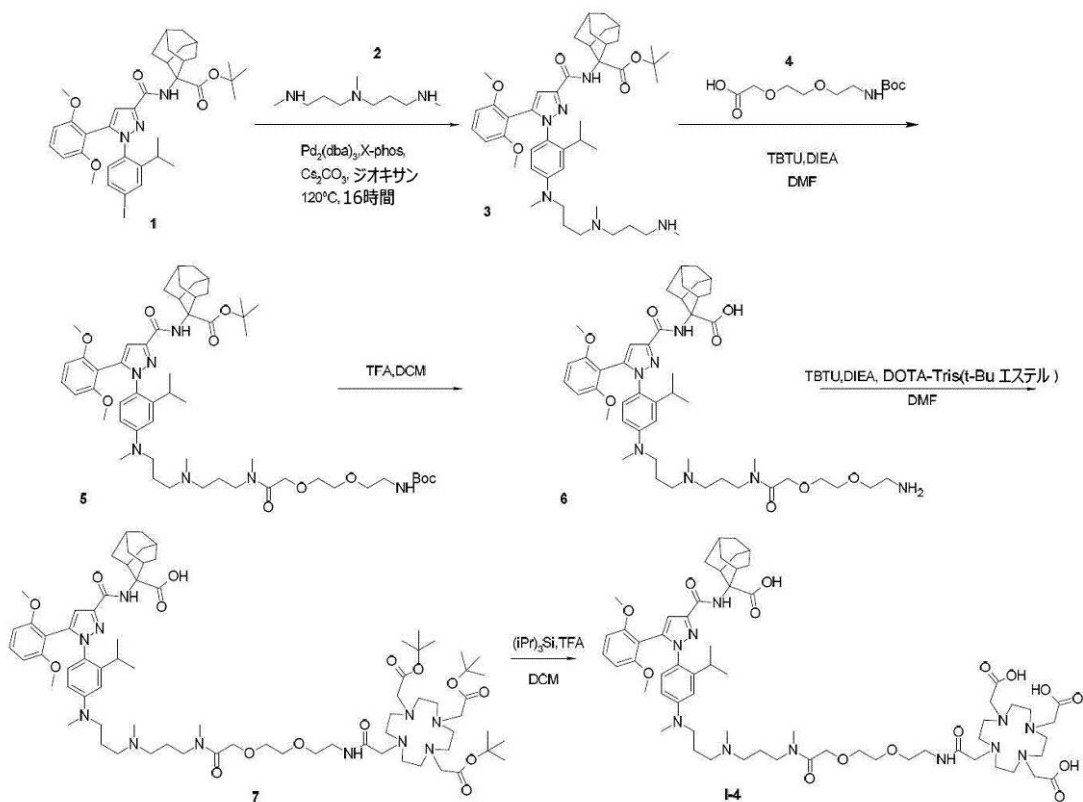
【0235】

I-4 の合成経路

40

50

【化 3 1】



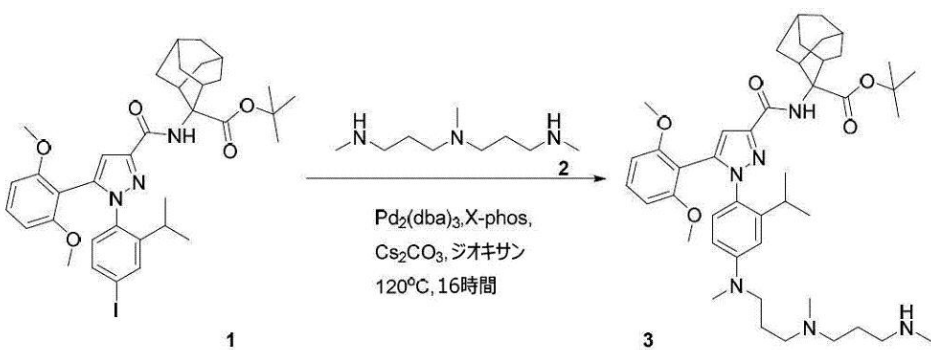
10

20

【0 2 3 6】

tert-ブチル 2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(2-イソプロピル-4-(メチル(3-(メチル(3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ)プロピル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボキシレート(3)の合成

【化 3 2】



30

ジオキサン(30 mL)中の化合物1(2.0 g、2.75 mmol)の溶液に、化合物2(714.9 mg、4.13 mmol)、Cs₂CO₃(2.7 g、8.27 mmol)、x-phos(262.8 mg、0.55 mmol)およびPd₂(dba)₃(504.1 mg、0.55 mmol)を加えた。反応混合物をN₂バルーン下、120°Cで一晩攪拌した。残留物をH₂O(20 mL)で希釈し、EA(20 mL×2)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を逆相シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ACN/H₂O=5%~95%、35分)により精製して、化合物3(800 mg、38%収率)を黄色の固体として得た。計算された分子量: 770.5 g/mol; LC-MSによって決定: (M+H)⁺: 771.5.

40

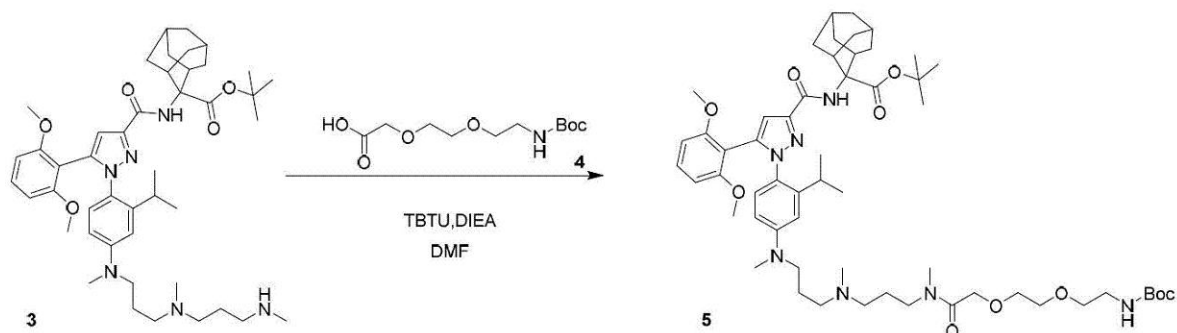
【0 2 3 7】

tert-ブチル 2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(2-イソプロ

50

ピル-4-(メチル(2,2,14,18-テトラメチル-4,13-ジオキソ-3,8,11-トリオキサ-5,14,18-トリアザニコサン-21-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボキシレート(5)の合成

【化33】



10

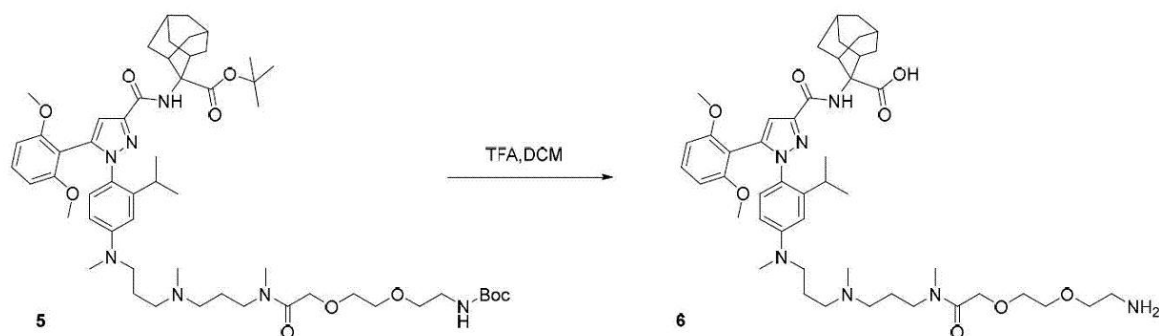
氷水浴中で、DMF(5mL)中の化合物4(61.4mg、0.23mmol)の溶液に、DIEA(90.4mg、0.70mmol)およびTBTU(112.4mmol、0.35mmol)を加えた。混合物を30分間攪拌した後、化合物3(180mg、0.23mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、H₂O(20mL)で希釈し、EA(30mL×3)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗化合物5(150mg、64%収率)をオレンジ色の油として得た。計算された分子量：1015.6g/mol。LC-MSで決定：(M+H)⁺：1016.6。

20

【0238】

(1-(4-((1-アミノ-9,13-ジメチル-8-オキソ-3,6-ジオキサ-9,13-ジアザヘキサデカン-16-イル)(メチル)アミノ)-2-イソプロピルフェニル)-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボン酸(6)の合成

【化34】



40

DCM(5mL)中の化合物5(150mg、0.15mmol)の溶液に、TFA(1mL)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮し、分取HPLCで精製して、化合物6(50mg、収率39%)を白色固体として得た。計算分子量：859.5g/mol、LC-MSで決定：(M+H)⁺：860.5。

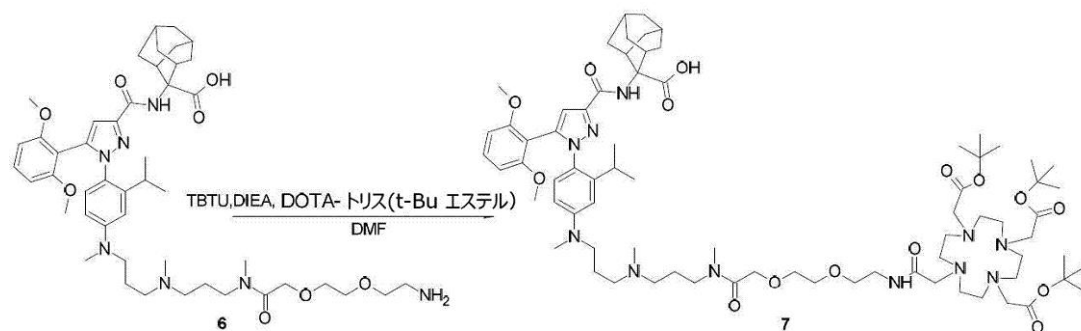
【0239】

2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(4-((12,16-ジメチル-2,11-ジオキソ-1-(4,7,10-トリス(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル)-6,9-ジオキサ-3,12,16-トリアザノナデカン-19-イル)(メチル)アミノ)-2-イソプロピルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2

50

ーカルボン酸（7）の合成

【化35】



10

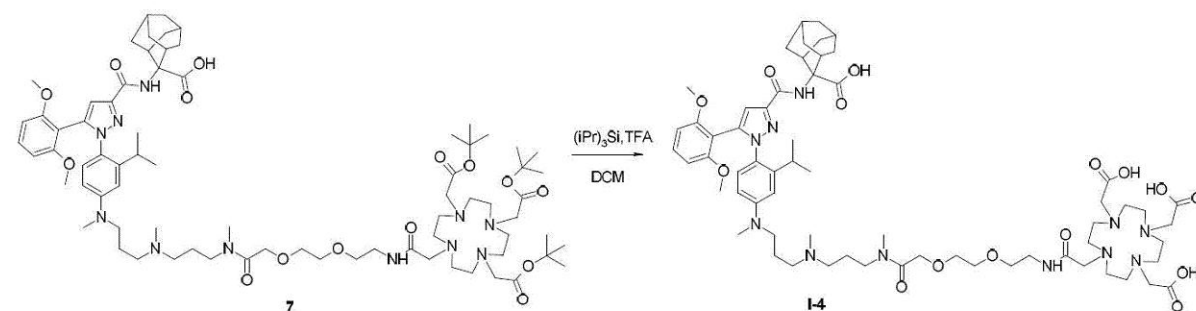
DMF（5 mL）中の2-（4，7，10-トリス（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）-1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1-イル）酢酸（33.3 mg、0.06 mmol）の溶液に、TBTU（30.0 mg、0.09 mmol）およびDIEA（22.5 mg、0.17 mmol）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、化合物6（50.0 mg、0.06 mmol）を加え、室温で一晩攪拌し続けた。残留物をH₂O（20 mL）で希釈し、EA（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、化合物6（60 mg、粗物質）を黄色の油状物として得た。計算された分子量：1413.9 g/mol；LC-MSにより決定：(M + H)⁺: 1414.9.

20

【0240】

2，2'，2''-（10-（2-（4-（3-（（2-カルボキシアダマンタン-2-イル）カルバモイル）-5-（2，6-ジメトキシフェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）-3-イソプロピルフェニル）-6，10-ジメチル-11，20-ジオキソ-13，16-ジオキサ-2，6，10，19-テトラアザヘニコサン-21-イル）-1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7-トリイル）三酢酸（I-4）の合成

【化36】



30

TFA/DCM（3/3 mL）中の化合物7（60.0 mg、粗物質）の溶液に、(iPr)₃Si（1滴）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。残留物を分取HPLCで精製し、I-4（12.5 mg、収率34%）を白色固体として得た。計算分子量：1245.7 g/mol。LC-MSで決定：(M + 2H)²⁺: 624.0。UPLCによる純度（214 nm）：97.7%。

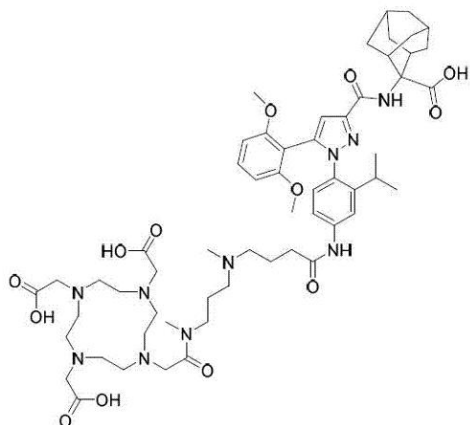
40

【0241】

実施例5：I-5の合成

50

【化 3 7】

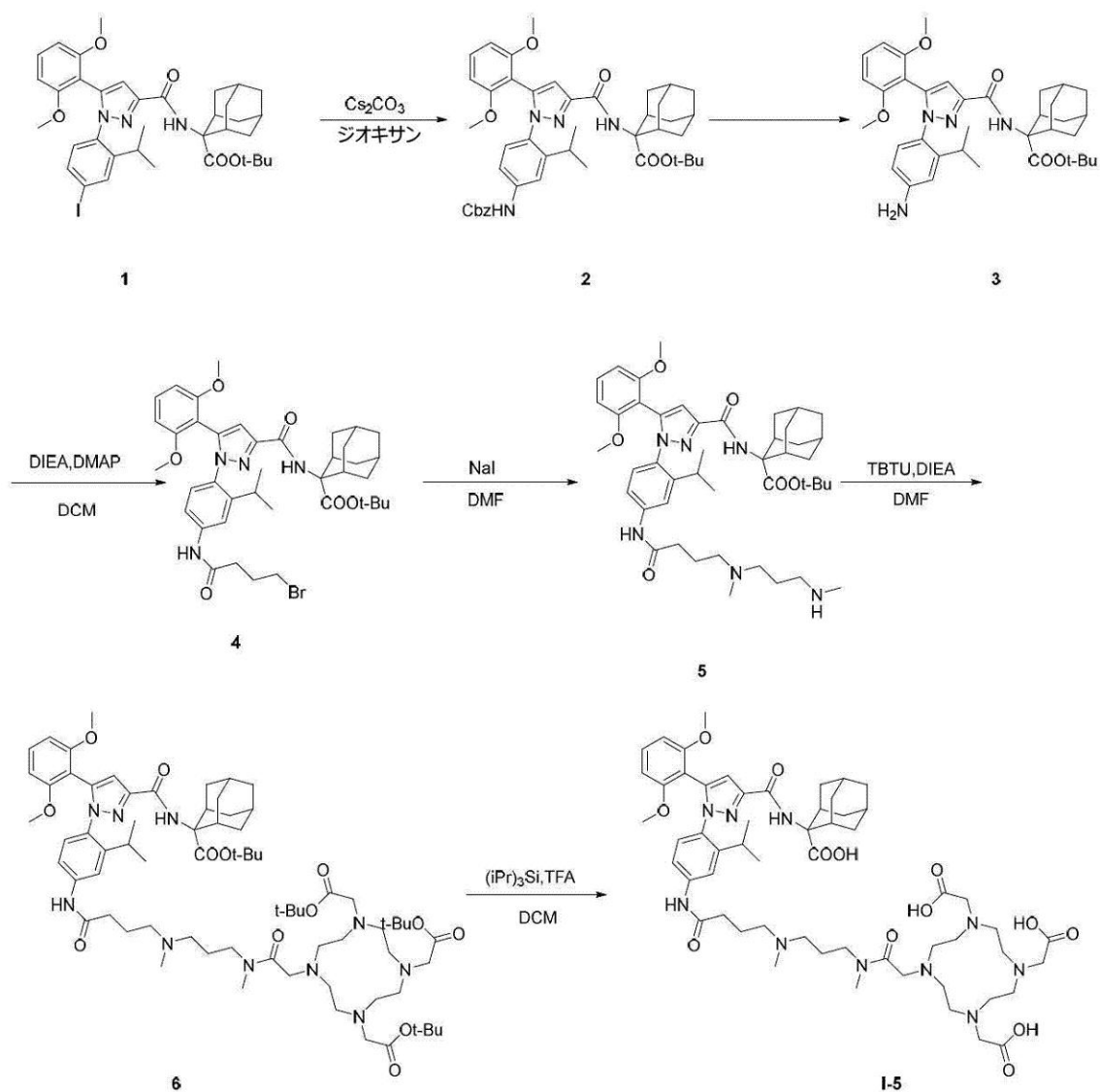


10

【 0 2 4 2】

I-5の合成経路

【化 3 8】



20

30

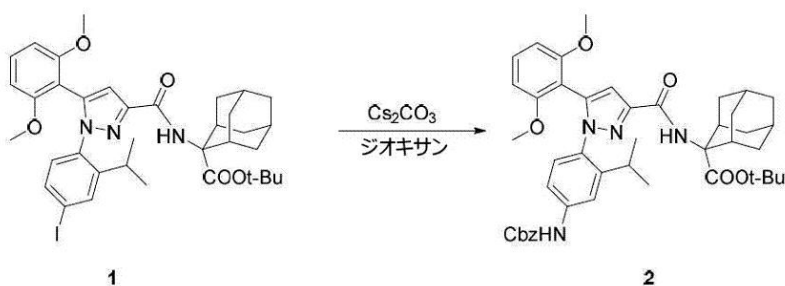
40

【 0 2 4 3】

tert-ブチル 2- (1- (4- ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -2-イソプロピルフェニル) -5- (2, 6-ジメトキシフェニル) -1H-ピラゾール-

50

3-カルボキサミド) アダマンタン-2-カルボキシレート (2) の合成 【化39】



10

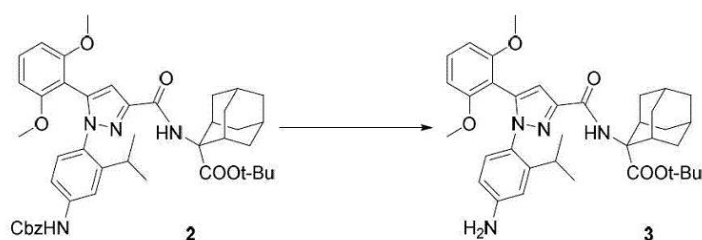
ジオキサン (20 mL) 中の化合物 1 (200 mg、0.28 mmol) の溶液に、ベンジルカルバメート (83.3 mg、0.56 mmol)、 Cs_2CO_3 (274 mg、0.84 mmol)、x-phos (67 mg、0.14 mmol) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26 mg、0.028 mmol) を加えた。反応混合物を N_2 バルーン下、115 °C で一晩撹拌した。反応混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、EA (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を、移動相として ACN および H_2O を使用し、35 分かけて % ACN の 5 % から 95 % の勾配での逆相シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物 2 (192 mg、93 % 収率) を黄色の固体として得た。計算された分子量: 748 g/mol。LC-MS による測定: $(M + H)^+$: 749.

20

【0244】

tert-ブチル 2-(1-(4-アミノ-2-イソプロピルフェニル)-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド) アダマンタン-2-カルボキシレート (3) の合成

【化40】



30

THF (10 mL) 中の化合物 2 (200 mg、0.27 mmol) の溶液に、Pd/C (20 mg) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応混合物をろ過し、THF (10 mL $\times$ 2) で洗浄し、濃縮して、粗化合物 3 (150 mg、92 % 収率) を黄色固体として得た。計算分子量: 614 g/mol。LC-MS による決定: $(M + H)^+$: 615.

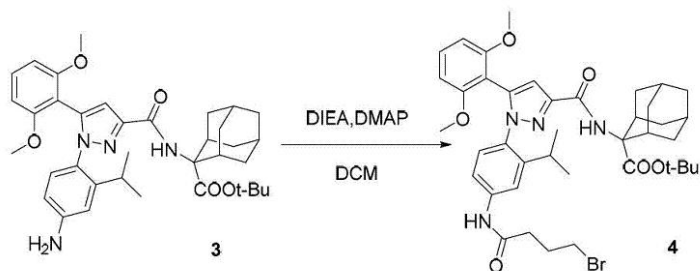
【0245】

40

tert-ブチル 2-(1-(4-(4-ブロモブタナミド)-2-イソプロピルフェニル)-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド) アダマンタン-2-カルボキシレート (4) の合成

50

【化 4 1】



10

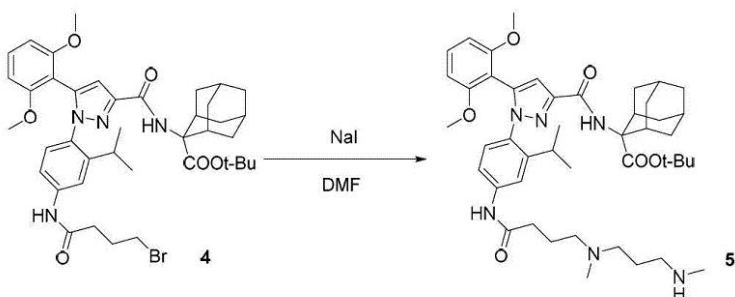
DCM (15 mL) 中の化合物 3 (100 mg、0.16 mmol) の溶液に、4-ブロモブタノイルクロリド (86.2 mg、0.47 mmol)、DIEA (90.4 mg、0.70 mmol)、および DMAP (3.2 mg、0.02 mmol) を加えた。反応混合物を N_2 バルーン下、25℃で2時間攪拌した。残留物を H_2O (20 mL) で希釈し、DCM (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC で精製して、粗化合物 4 (120 mg、96% 収率) を黄色油状物として得た。計算分子量：764 g/mol。LC-MS で決定：(M + H)⁺: 765.

【0246】

tert-ブチル 2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(2-イソプロピル-4-(4-(メチル(3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ)ブタナミド)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボキシレート (5) の合成

20

【化 4 2】



30

DMF (5 mL) 中の化合物 4 (120 mg、0.15 mmol) の溶液に、N1, N3-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン (40.1 mg、0.39 mmol)、および NaI (23.6 mg、0.15 mmol) を加えた。反応混合物を 25℃、 N_2 バルーン下で一晩攪拌した。残留物を分取 HPLC で精製して、化合物 5 (10 mg、収率 8%) を白色固体として得た。計算分子量：785 g/mol。LC-MS で決定：(M + H)⁺: 786.

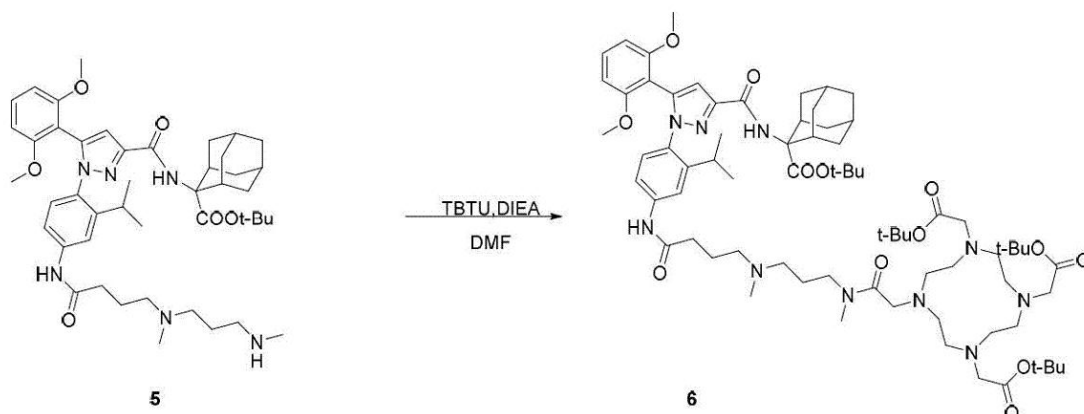
【0247】

40

トリ-tert-ブチル 2, 2', 2''-(10-(2-((3-((4-((4-(3-((2-(tert-ブトキシカルボニル)アダマンタン-2-イル)カルバモイル)-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-イソプロピルフェニル)アミノ)-4-オキソブチル)(メチル)アミノ)プロピル)(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリイル)トリアセテート (6) の合成

50

【化 4 3】



10

DMF (5 mL) 中の DOTA-トリス (t-Bu エステル) (2-(4, 7, 10-トリス (2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-イル) 酢酸) (10.9 mg、0.02 mmol) の溶液に、TBTU (6.1 mg、0.02 mmol) および DIEA (4.9 mg、0.04 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、化合物 5 (10.0 mg、0.01 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、H₂O (20 mL) で希釈し、EA (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、化合物 6 (20 mg、粗物質) を黄色の油状物として得た。計算された分子量：1339 g/mol。LC-MS によって決定：(M + H)⁺: 1340.

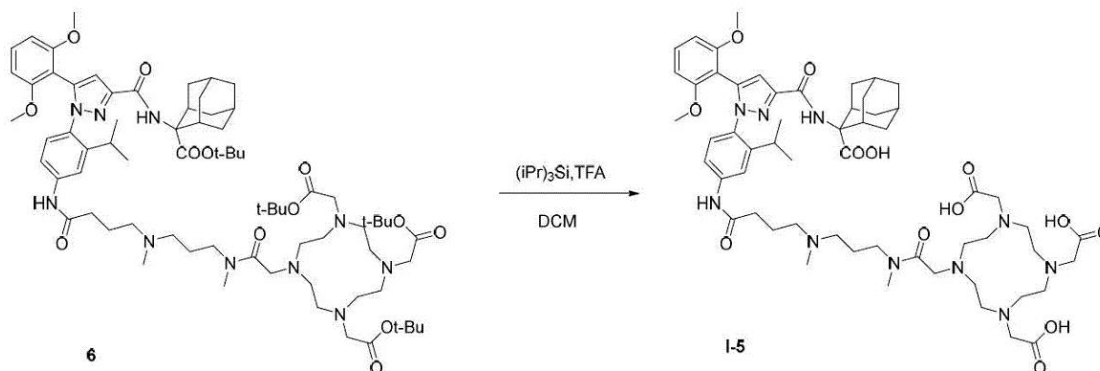
20

【0248】

2, 2', 2''-(10-(2-(3-(4-(4-(3-(2-カルボキシアダマンタン-2-イル) カルバモイル)-5-(2, 6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-イソプロピルフェニル) アミノ)-4-オキソブチル)(メチル) アミノ) プロピル)(メチル) アミノ)-2-オキソエチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリイル) 三酢酸 (I-5) の合成

30

【化 4 4】



40

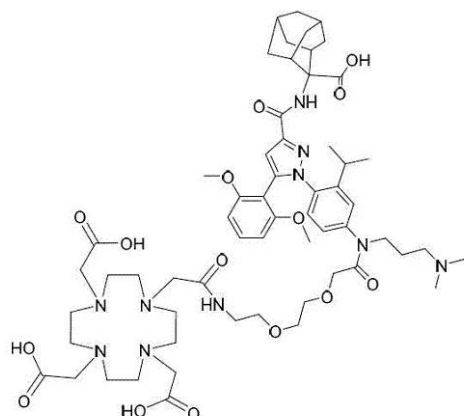
TFA/DCM (3/3 mL) 中の化合物 6 (20.1 mg、粗物質) の溶液に、(iPr)₃SiH (1 滴) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残留物を分取 HPLC で精製して、I-5 (5.4 mg、収率 34%) を白色固体として得た。計算分子量：1115.4 g/mol。LC-MS で決定：(M + 2H)²⁺: 558.8. UPLC による純度 (214 nm) : >99%.

【0249】

実施例 6 : I-6 の合成

50

【化 4 5】

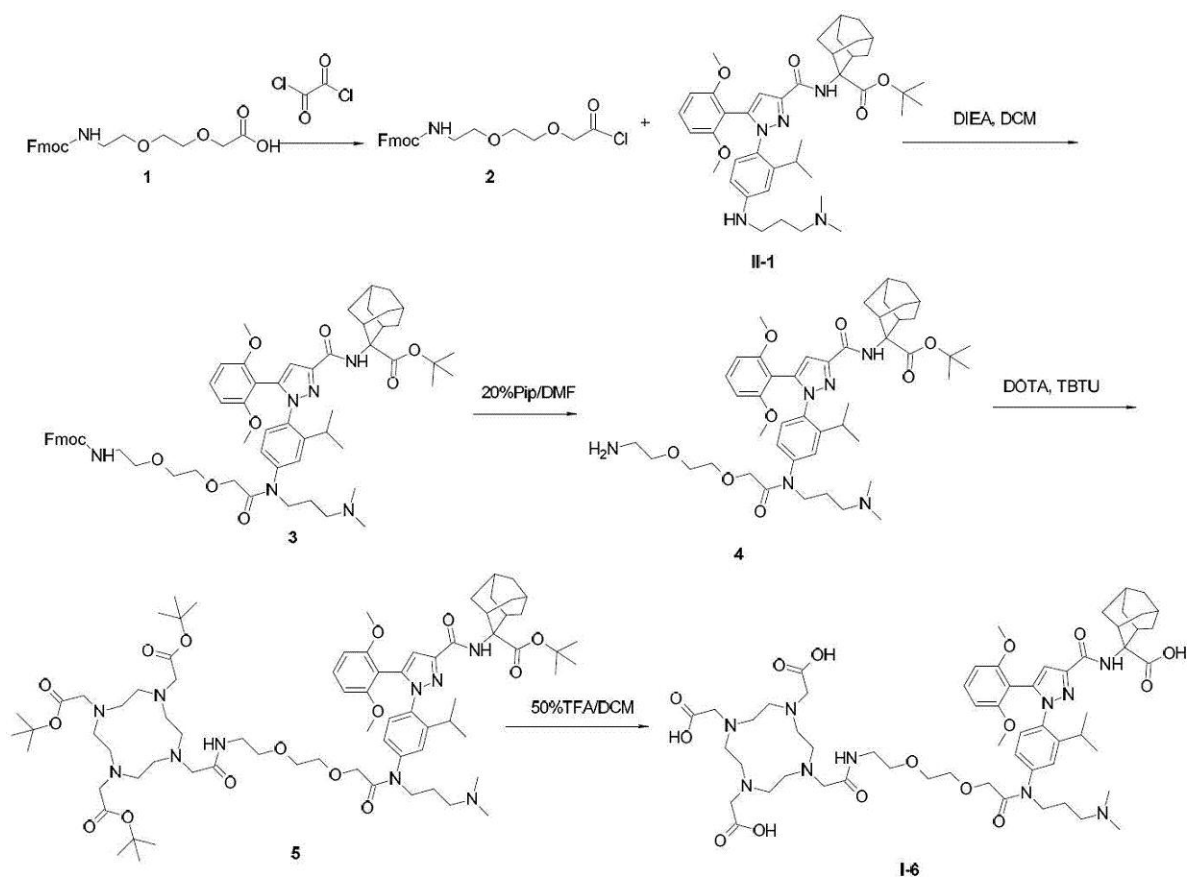


10

【 0 2 5 0】

I-6 への合成経路

【化 4 6】



20

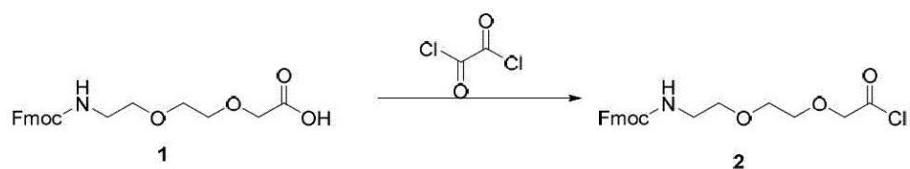
30

40

【 0 2 5 1】

(9H-フルオレン-9-イル) メチル (2-(2-(2-クロロ-2-オキソエトキシ)エトキシ)エチル) カルバメート (2) の合成

【化 4 7】



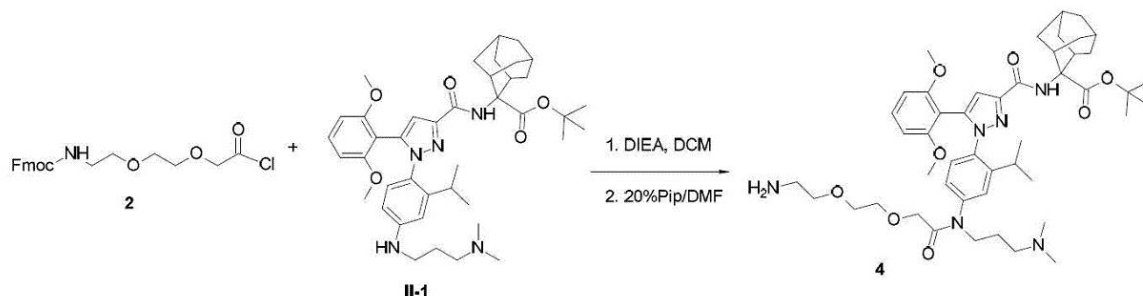
50

DCM (4 mL) 中の化合物 1 (560 mg、1.45 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.9 mL、8.74 mmol) および DMF (0.05 mL) を加えた。反応混合物を N_2 下、室温で 3 時間撹拌した。残留物を濃縮して、DCM (4 mL) に再溶解した。

【0252】

tert-ブチル-2-(1-(4-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)アセトアミド)-2-イソプロピルフェニル)-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボキシレート (4) の合成

【化48】



10

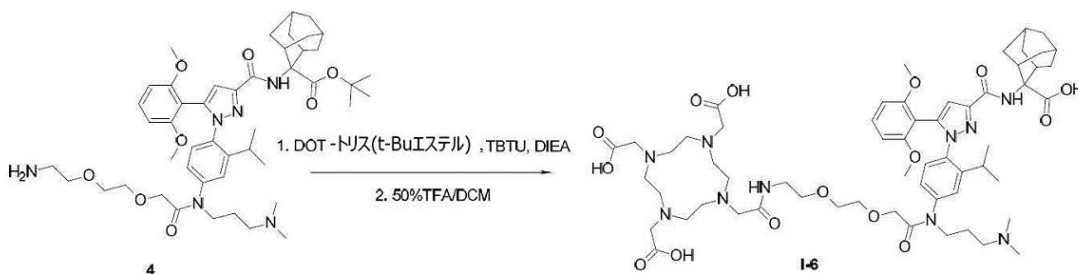
20

DCM (1 mL) 中の化合物 II-1 (50 mg、0.07 mmol) の溶液に、アシル塩化物 2 の DCM 溶液 (400 μ L) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間撹拌し、濃縮した。残留物を DMF (0.25 mL) 中の 20% ピペリジンで 10 分間処理した。粗溶液を H_2O で希釈し、分取 HPLC で精製して、化合物 5 (9 mg) を白色固体として得た。計算分子量: 845.1 g/mol、LC-MS で決定: (M + H)⁺: 846.1.

【0253】

I-6 の合成

【化49】



30

40

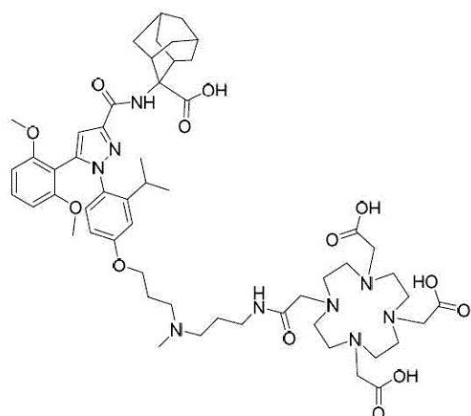
DMF (1 mL) 中の化合物 4 (9 mg、0.012 mmol) の溶液に、DOTA-トリス (t-Bu エステル) (8.1 mg、0.014 mmol)、TBTU (6 mg、0.018 mmol) および DIEA (5 mg、0.036 mmol) を加えた。反応混合物を 25°C で 2 時間撹拌した。残留物を EA (5 mL) で希釈し、 H_2O (5 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を室温で 16 時間 50% TFA/DCM (2 mL) で処理した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残留物を分取 HPLC で精製して、I-6 (1.8 mg) を白色固体として得た。計算された分子量: 1175.4 g/mol LC-MS による測定: (M + 2H)²⁺: 588.4; (M + 3H)³⁺: 392.6. UPLC による純度 (214 nm): > 99.0%.

【0254】

実施例 7: I-7 の合成

50

【化 5 0】

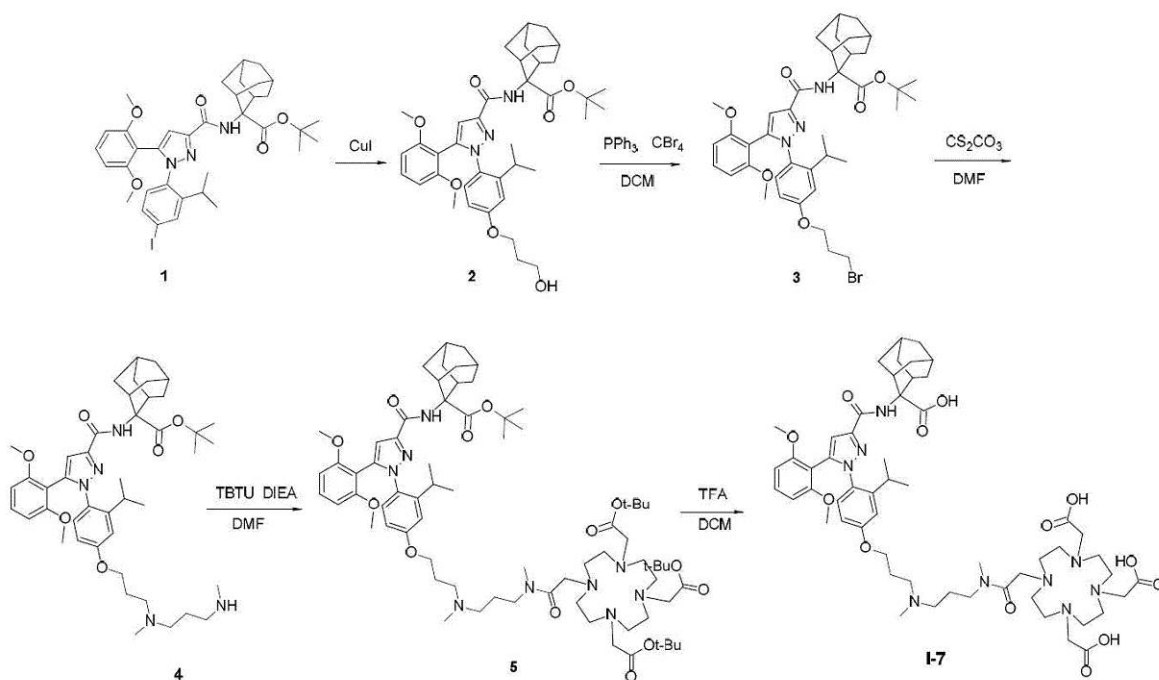


10

【 0 2 5 5】

I-7 への合成経路

【化 5 1】



20

30

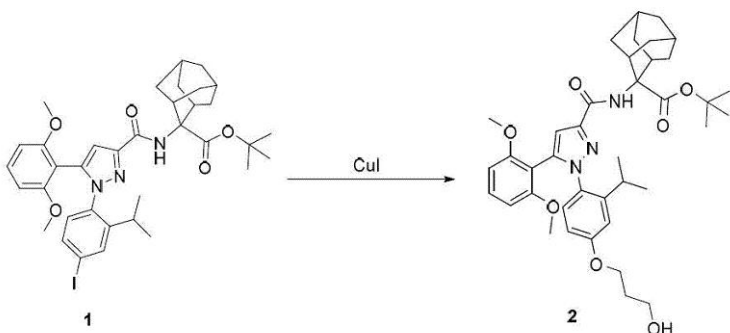
【 0 2 5 6】

tert-ブチル 2- (5- (2, 6-ジメトキシフェニル) -1- (4- (3-ヒドロキシプロポキシ) -2-イソプロピルフェニル) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミド) アダマンタン-2-カルボキシレート (2) の合成

40

50

【化 5 2】



10

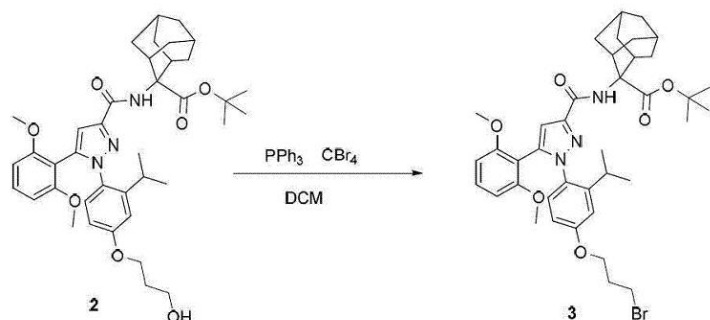
プロパン-1, 3-ジオール (15 mL) 中の化合物 1 (600 mg、0.83 mmol) の溶液に、CuI (158.1 mg、0.83 mmol) および Cs₂CO₃ (808.6 mg、2.48 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ バルーン下、120℃で一晩攪拌した。残留物を H₂O (20 mL) で希釈し、EA (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (PE/EA = 1/1) により精製して、化合物 2 (400 mg、収率 72%) を黄色固体として得た。計算分子量：673.9 g/mol。LC-MS で決定：(M + H)⁺: 674.8.

20

【0257】

tert-ブチル 2-((1-(4-(3-ブロモプロポキシ)-2-イソプロピルフェニル)-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド) アダマンタン-2-カルボキシレート (3) の合成

【化 5 3】



30

DCM (2 mL) 中の化合物 2 (50 mg、0.07 mmol) の溶液に、PPh₃ (27.5 mg、0.11 mmol) および CBr₄ (36.5 mg、0.11 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。残留物を H₂O (10 mL) で希釈し、DCM (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (PE/EA = 2/1) により精製して、化合物 3 (27.3 mg、収率 50%) を黄色固体として得た。計算分子量：736.8 g/mol。LC-MS で決定：(M + H)⁺: 737.8.

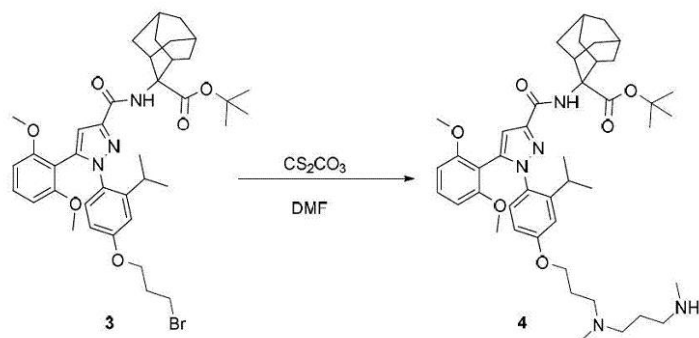
40

【0258】

tert-ブチル 2-((5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(2-イソプロピル-4-(3-(メチル(3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ)プロポキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド) アダマンタン-2-カルボキシレート (4) の合成

50

【化 5 4】



10

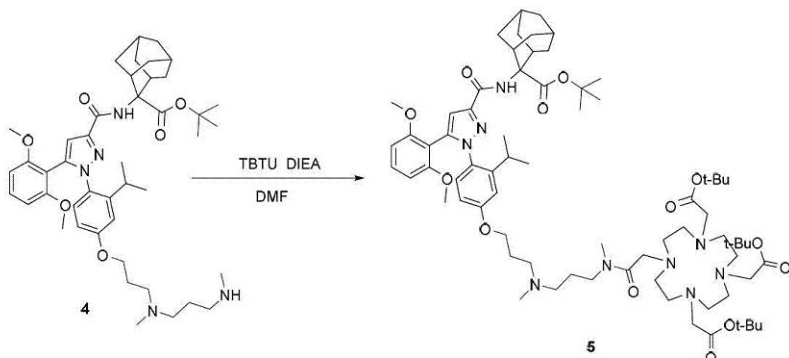
DMF (2 mL) 中の化合物 3 (95 mg、0.13 mmol) の溶液に、 N^1, N^3 -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン (64.5 mg、0.63 mmol) および Cs_2CO_3 (127.1 mg、0.39 mmol) を加えた。反応混合物を N_2 バルーン下、 80°C で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を分取 HPLC で精製して、化合物 4 (30 mg、収率 31%) を白色固体として得た。計算分子量：758.0 g/mol、LC-MS で決定：(M + H)⁺: 759.0.

【0259】

トリ-tert-ブチル 2, 2', 2''-(10-(2-(3-(3-(4-(3-(2-(tert-ブトキシカルボニル) アダマンタン-2-イル) カルバモイル)-5-(2, 6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-イソプロピルフェノキシ) プロピル) (メチル) アミノ) プロピル) (メチル) アミノ)-2-オキソエチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリイル) トリアセテート (5) の合成

20

【化 5 5】



30

DMF (1 mL) 中の DOTA-トリス (t-Bu エステル) (2-(4, 7, 10-トリス (2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-イル) 酢酸) (15 mg、0.026 mmol)、TBTU (8.5 mg、0.026 mmol)、DIEA (4 mg、0.026 mmol) の混合物を室温で 1 時間撹拌した後、化合物 4 (10 mg、0.013 mmol) を加えた。反応混合物を N_2 バルーン下、 25°C で 2 時間撹拌した。残留物を H_2O (20 mL) で希釈し、EA (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、化合物 5 (10 mg、粗物質) を黄色の油状物として得た。計算された分子量：1311.8 g/mol；LC-MS によって決定：(M + 2H)²⁺: 657.0.

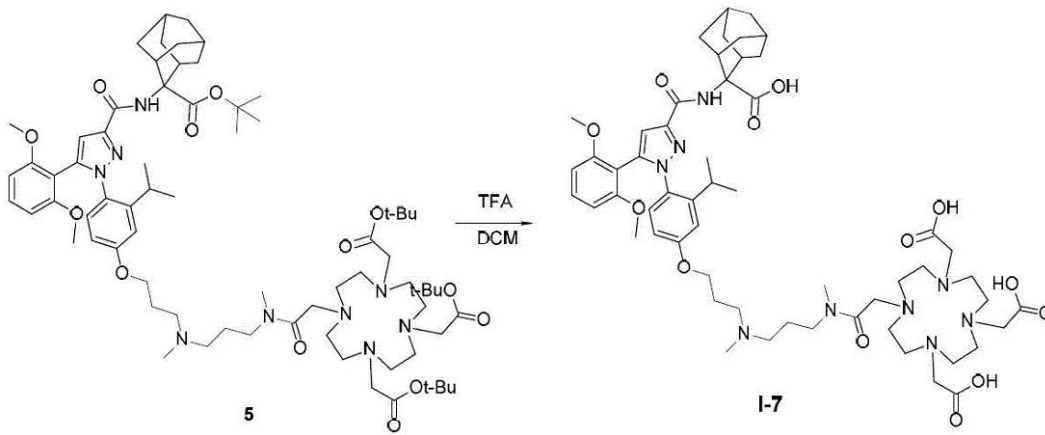
40

【0260】

2, 2', 2''-(10-(2-(3-(3-(4-(3-(2-カルボキシアダマンタン-2-イル) カルバモイル)-5-(2, 6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-イソプロピルフェノキシ) プロピル) (メチル) アミノ) プロピル) (メチル) アミノ)-2-オキソエチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシ

50

クロドデカン-1, 4, 7-トリイル) 三酢酸 (I-7) の合成
【化56】



10

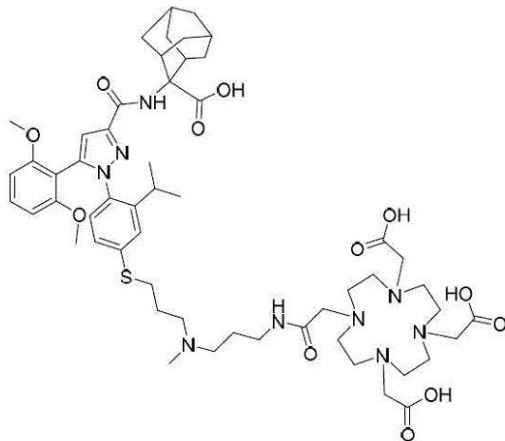
TFA / DCM (1 / 1 mL) 中の化合物 5 (10 mg、粗物質) の溶液に、(iPr)₃Si (1 滴) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残留物を分取 HPLC で精製して、I-7 (4.3 mg、収率 52%) を白色固体として得た。計算分子量：1087.6 g/mol。LC-MS で決定：(M + 2H)²⁺: 545.0。UPLC による純度 (214 nm)：96.6%。

20

【0261】

実施例 8：I-8 の合成

【化57】



30

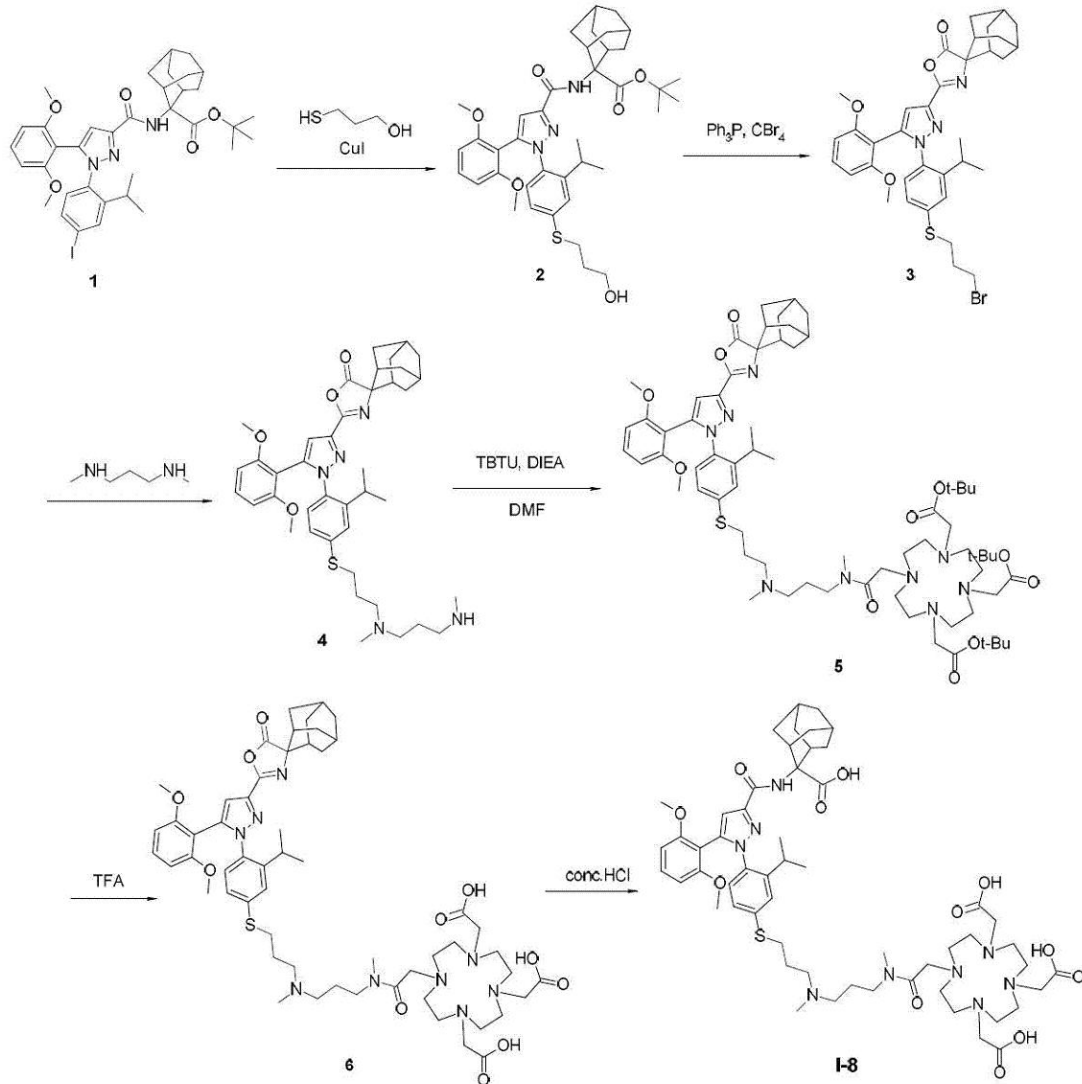
【0262】

I-8 への合成経路

40

50

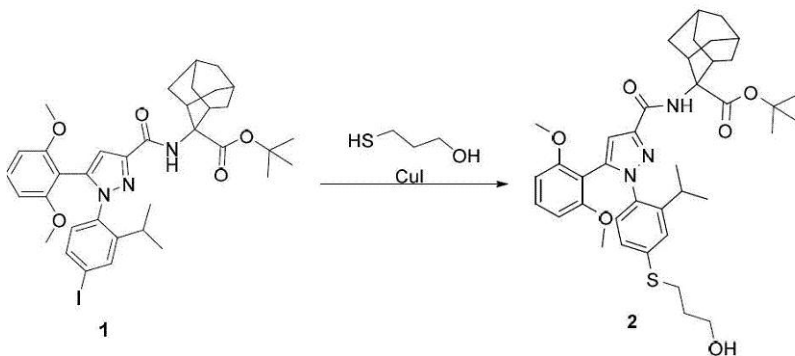
【化 5 8】



【0263】

tert-ブチル 2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(4-((3-ヒドロキシプロピル)チオ)-2-イソプロピルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド) アダマンタン-2-カルボキシレート (2) の合成

【化 5 9】



DMSO (10 mL) 中の化合物 1 (500 mg、0.69 mmol) の溶液に、3-メルカプトプロパン-1-オール (317 mg、3.4 mmol)、Cs₂CO₃ (67

50

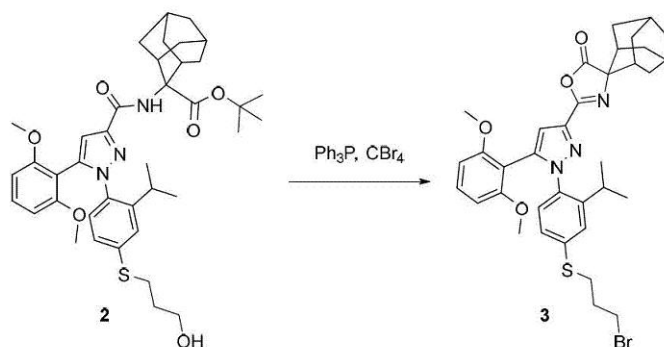
4 mg、2.07 mmol) および CuI (131 mg、0.69 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ バルーン下、120℃で一晩撹拌した。残留物を H₂O (20 mL) で希釈し、EA (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を逆相シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (ACN / H₂O = 2% ~ 65%、35 分) により精製して、化合物 2 (300 mg、63% 収率) を白色固体として得た。計算分子量: 689.9 g/mol; LC-MS により決定: (M + H)⁺: 690.9.

【0264】

2' - (1 - (4 - ((3 - ブロモプロピル) チオ) - 2 - イソプロピルフェニル) - 5 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5' - H - スピロ [アダマンタン - 2, 4' - オキサゾール] - 5' - オン (3) の合成

10

【化60】



20

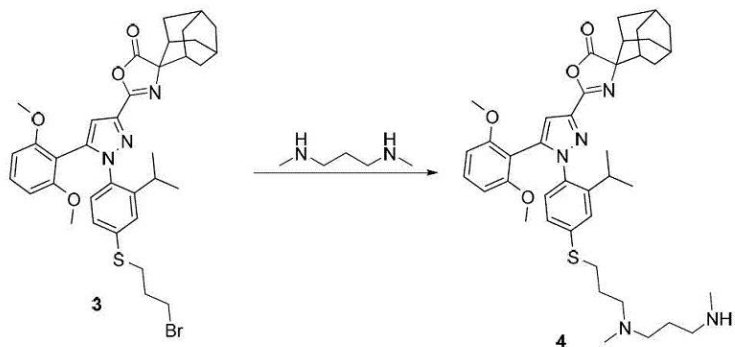
ACN (5 mL) 中の化合物 2 (250 mg、0.36 mmol) の溶液に、Ph₃P (427 mg、1.63 mmol) および CBr₄ (541 mg、1.63 mmol) を加え、混合物を 60℃で2時間撹拌した。次に、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残留物を逆相シリカゲル (PE / EA = 9 / 1) でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物 3 (160 mg、65% 収率) を白色固体として得た。計算分子量: 678.7 g/mol、LC-MS による決定: (M + H)⁺: 679.7.

【0265】

30

2' - (5 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - 1 - (2 - イソプロピル - 4 - ((3 - (メチル (3 - (メチルアミノ) プロピル) アミノ) プロピル) チオ) フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5' - H - スピロ [アダマンタン - 2, 4' - オキサゾール] - 5' - オン (4) の合成

【化61】



40

ACN (2 mL) 中の化合物 3 (20 mg、0.03 mmol) の溶液に、N¹, N³ - ジメチルプロパン - 1, 3 - ジアミン (9 mg、0.09 mmol)、KI (10 mg、0.06 mmol)、および K₂CO₃ (8.1 mg、0.06 mmol) を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、80℃で2時間撹拌し、ろ過し、濾液を濃縮して、次の

50

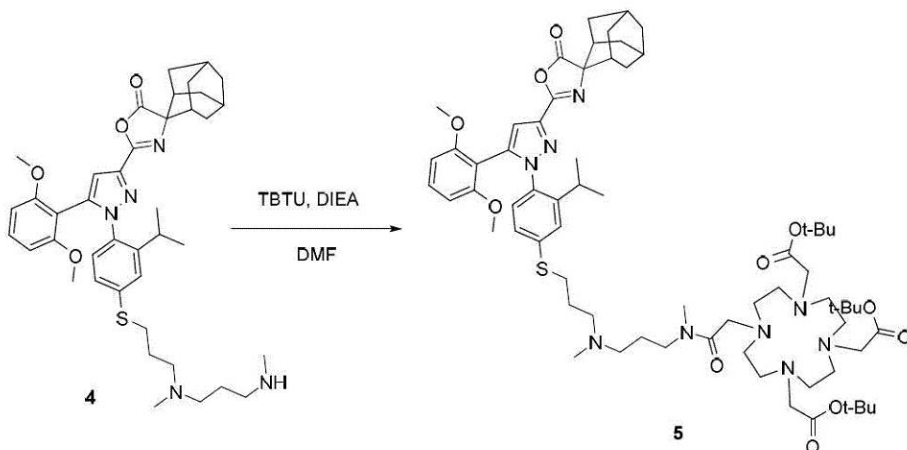
工程に直接使用した。計算分子量：700.0 g/mol、LC-MSによる決定：(M + H)⁺: 701.0.

【0266】

トリ-tert-ブチル 2, 2', 2'' - (10 - (2 - ((3 - ((3 - ((4 - (5 - (2, 6-ジメトキシフェニル) - 3 - (5'-オキソ-5'H-スピロ [アダマンタン-2, 4'-オキサゾール] - 2'-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) - 3-イソプロピルフェニル) チオ) プロピル) (メチル) アミノ) プロピル) (メチル) アミノ) - 2-オキソエチル) - 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリイル) トリアセテート (5) の合成

【化62】

10



20

DMF (1 mL) 中のDOTAトリス (t-Buエステル) (2 - (4, 7, 10-トリス (2 - (tert-ブトキシ) - 2-オキソエチル) - 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-イル) 酢酸) (33 mg、0.057 mmol)、TBUTU (18.3 mg、0.057 mmol)、およびDIEA (7.4 mg、0.057 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した後、化合物4を加えた。得られた反応溶液をN₂バルーン下、25℃で2時間攪拌し、H₂O (20 mL) で希釈し、EA (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、化合物6 (20 mg、粗物質) を黄色の油状物として得た。計算された分子量：1253.7 g/mol; LC-MSによって決定：(M + 2H)²⁺: 628.0.

30

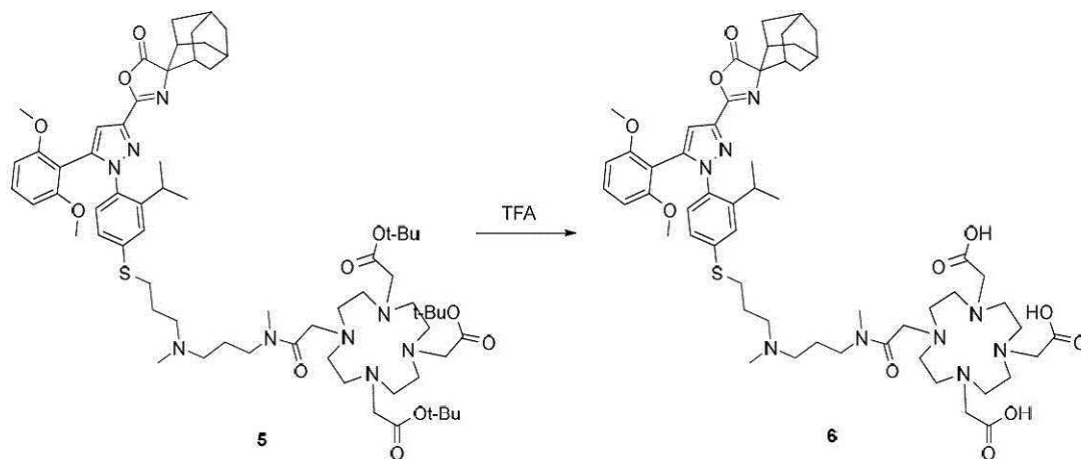
【0267】

2, 2', 2'' - (10 - (2 - ((3 - ((3 - ((4 - (5 - (2, 6-ジメトキシフェニル) - 3 - (5'-オキソ-5'H-スピロ [アダマンタン-2, 4'-オキサゾール] - 2'-イル) (メチル) アミノ) プロピル) (メチル) アミノ) - 2-オキソエチル) - 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリイル) 三酢酸 (6) の合成

40

50

【化 6 3】



10

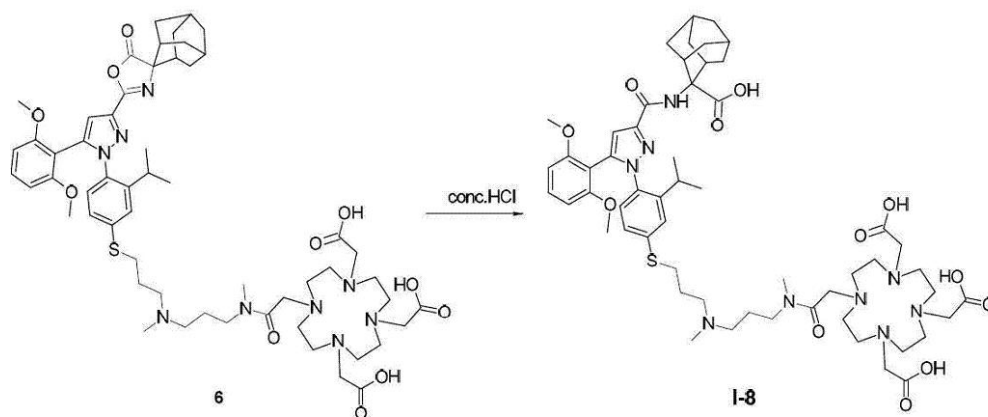
TFA / DCM (1 / 1 mL) 中の化合物 5 (20 mg、粗) の溶液に、(iPr)₃Si を 1 滴加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去し、化合物 6 (20 mg、粗物質) を黄色の油状物として得た。計算分子量：1085.6 g/mol、LC-MS による測定：(M + 2H)²⁺: 543.8.

20

【0268】

2, 2', 2'' - (10 - (2 - ((3 - ((3 - ((4 - (3 - ((2 - カルボキシアダマンタン - 2 - イル) カルバモイル) - 5 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - イソプロピルフェニル) チオ) プロピル) (メチル) アミノ) プロピル) (メチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - トリイル) 三酢酸 (I-8) の合成

【化 6 4】



30

ACN (1 mL) 中の化合物 6 (20 mg、粗物質) の溶液に、濃 HCl を 1 滴加えた。得られた混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、その後、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残留物を分取 HPLC で精製して、I-8 (5.5 mg、収率 27%) を白色固体として得た。計算分子量：1103.6 g/mol。LC-MS で決定：(M + 2H)²⁺: 553.0. UPLC による純度 (214 nm) : 91.2%.

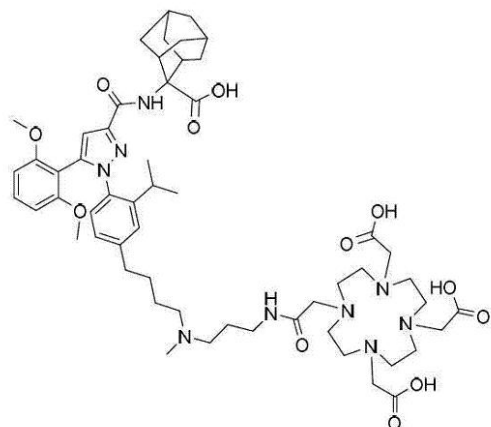
40

【0269】

実施例 9 : I-9 の合成

50

【化 6 5】

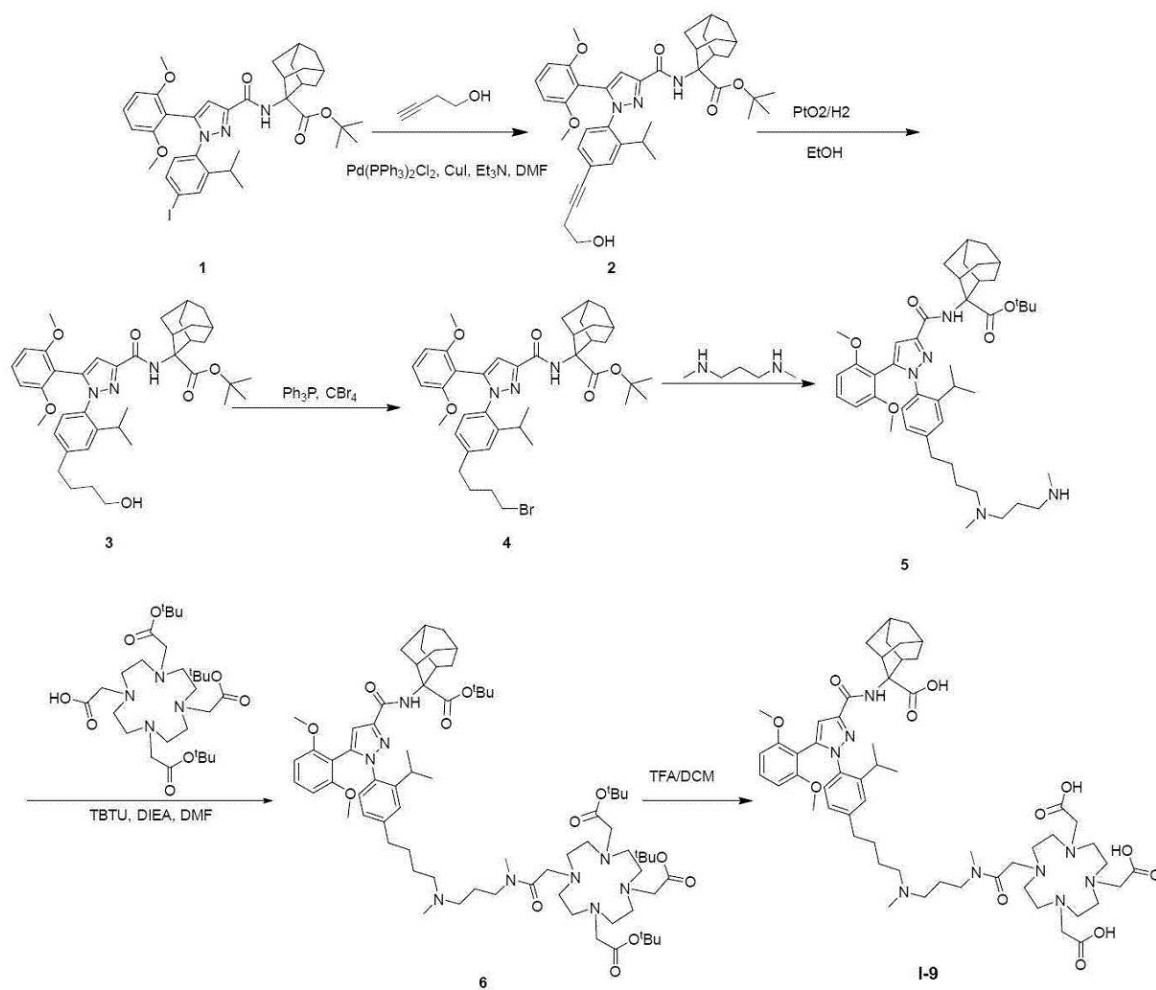


10

【 0 2 7 0】

I-9の合成経路

【化 6 6】



20

30

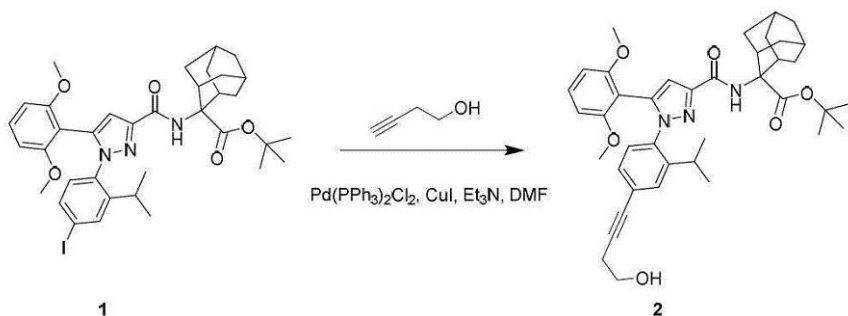
40

【 0 2 7 1】

tert-ブチル 2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(4-(4-ヒドロキシブタ-1-イン-1-イル)-2-イソプロピルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド) アダマンタン-2-カルボキシレート (2) の合成

50

【化 6 7】



10

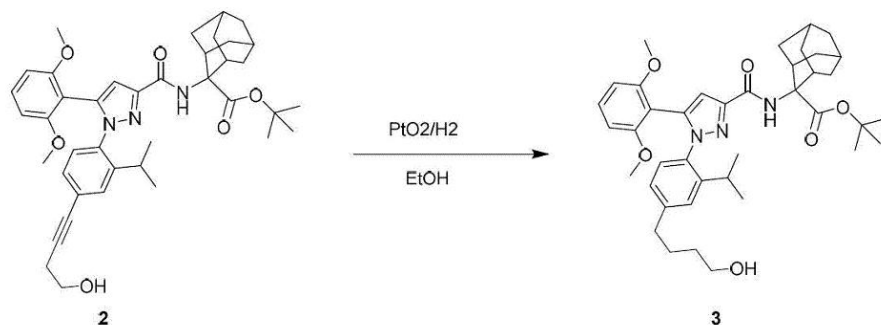
DMF (4 mL) 中の化合物 1 (500 mg、0.69 mmol) の溶液に、ブター 3-イン-1-オール (96.6 mg、1.38 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (96.7 mg、0.14 mmol)、トリエチルアミン (0.5 mL) および CuI (52.4 mg、0.27 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ バルーン下、120℃で 3 時間攪拌し、H₂O (20 mL) で希釈し、EA (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を逆相シリカゲル (PE/EA = 7/2) でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物 2 (460 mg、100% 収率) を黄色の固体として得た。計算された分子量: 667.4 g/mol、LC-MS により決定: (M + H)⁺: 668.6.

20

【0272】

tert-ブチル 2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(4-(4-ヒドロキシブチル)-2-イソプロピルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド) アダマンタン-2-カルボキシレート (3) の合成

【化 6 8】



30

エタノール (5 mL) 中の化合物 2 (460 mg、0.69 mmol) の溶液に、PtO₂ (31 mg、0.14 mmol) を加えた。反応混合物を H₂ バルーン下、20℃で 16 時間攪拌し、ろ過して濃縮した。粗生成物を逆相シリカゲル (PE/EA = 6/4) でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物 3 (385 mg、収率 83%) を黄色の固体として得た。計算分子量: 671.4 g/mol、LC-MS で決定: (M + H)⁺: 672.4.

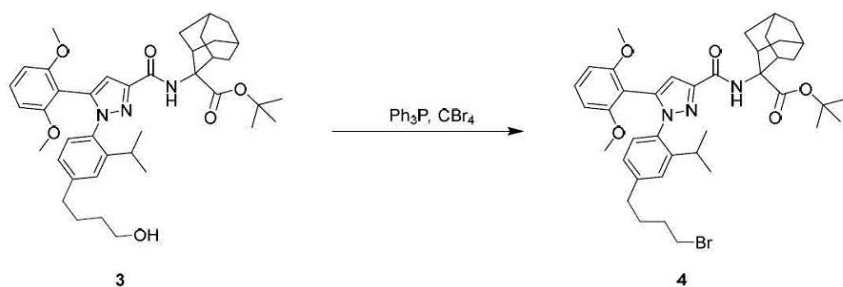
40

【0273】

tert-ブチル 2-(1-(4-(4-ブロモブチル)-2-イソプロピルフェニル)-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド) アダマンタン-2-カルボキシレート (4) の合成

50

【化 6 9】



10

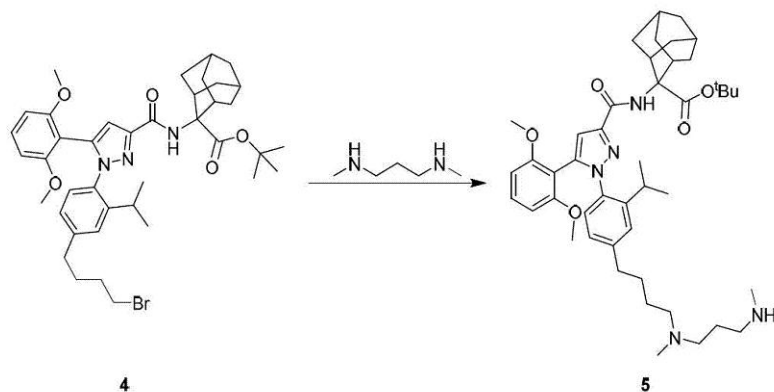
ACN (5 mL) 中の化合物 3 (400 mg、0.60 mmol) の溶液に、Ph₃P (702 mg、2.68 mmol) および CBr₄ (890 mg、2.68 mmol) を加えた。反応混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を逆相シリカゲル (PE / EA = 82 / 18) でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物 4 (270 mg、61 % 収率) を白色固体として得た。計算分子量 : 733.3 g / mol、LC-MS による決定 : (M + H)⁺: 734.3.

【0274】

tert-ブチル 2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(2-イソプロピル-4-(4-(メチル(3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ)ブチル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボキシレート (5) の合成

20

【化 7 0】



30

ACN (2 mL) 中の化合物 4 (50 mg、0.07 mmol) の溶液に、N¹, N³-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン (20.9 mg、0.2 mmol)、KI (22.6 mg、0.14 mmol)、および K₂CO₃ (18.8 mg、0.14 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ バルーン下、80 °C で 2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を逆相シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (ACN / H₂O = 2 % ~ 80 %、35 分) により精製して、化合物 5 (15 mg、収率 29 %) を白色固体として得た。計算分子量 : 755.5 g / mol、LC-MS で決定 : (M + H)⁺: 756.4.

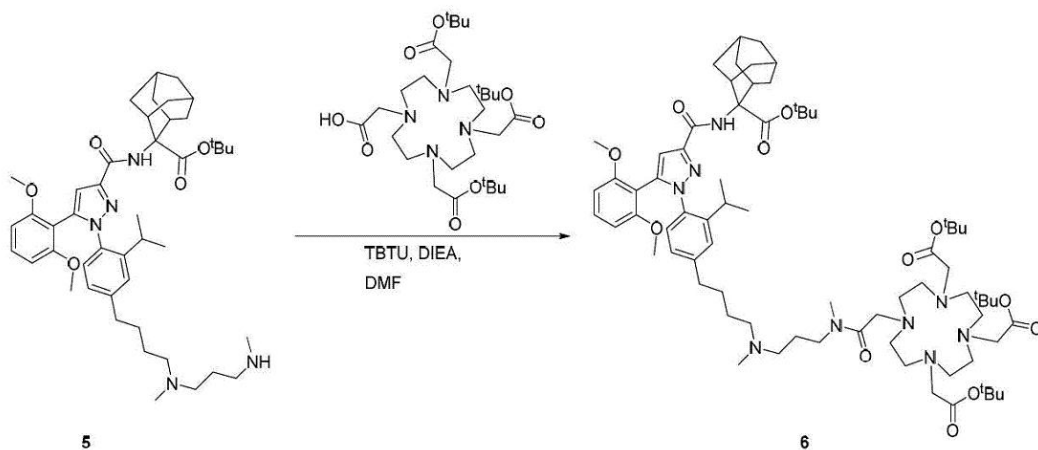
40

【0275】

トリ-tert-ブチル 2, 2', 2''-(10-(2-(3-(4-(4-(3-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アダマンタン-2-イル)カルバモイル)-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-イソプロピルフェニル)ブチル)(メチル)アミノ)プロピル)(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリイル)トリアセテート (6) の合成

50

【化 7 1】

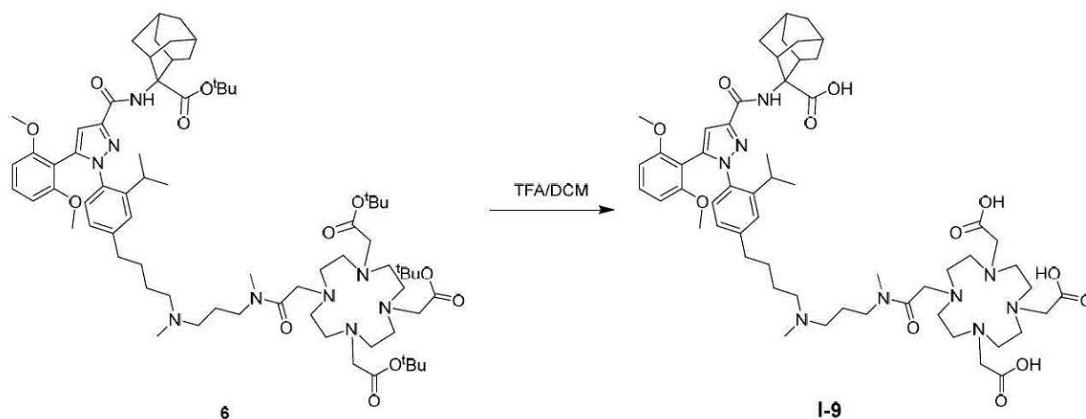


DMF (1 mL) 中の DOTA-トリス (t-Bu エステル) (2-(4, 7, 10-トリス (2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1-イル) 酢酸) (15 mg、0.026 mmol)、TBTU (8.5 mg、0.026 mmol)、DIEA (3.4 mg、0.026 mmol) の混合物を室温で 1 時間攪拌した後、化合物 5 (10 mg、0.013 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ バルーン下、さらに 2 時間攪拌し、H₂O (20 mL) で希釈し、EA (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、化合物 6 (10 mg、粗物質) を黄色の油状物として得た。

【0276】

2, 2', 2''-(10-(2-(3-(4-(4-(3-(2-カルボキシアダマンタン-2-イル)カルバモイル)-5-(2, 6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-イソプロピルフェニル)ブチル)(メチル)アミノ)プロピル)(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7-トリイル)三酢酸 (I-9) の合成

【化 7 2】

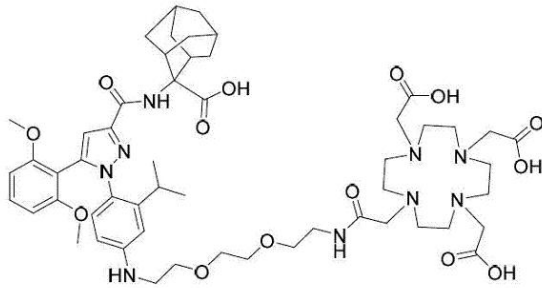


DCM (1 mL) 中の化合物 6 (10 mg、粗物質) の溶液に、TFA (1 mL) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を分取 HPLC で精製して、I-9 (1.5 mg、18% 収率) を白色固体として得た。計算分子量：1086.3 g/mol。LC-MS で決定：(M + 2H)²⁺：544.0。UPLC による純度 (214 nm)：90.7%。

【0277】

実施例 10：I-10 の合成

【化 7 3】

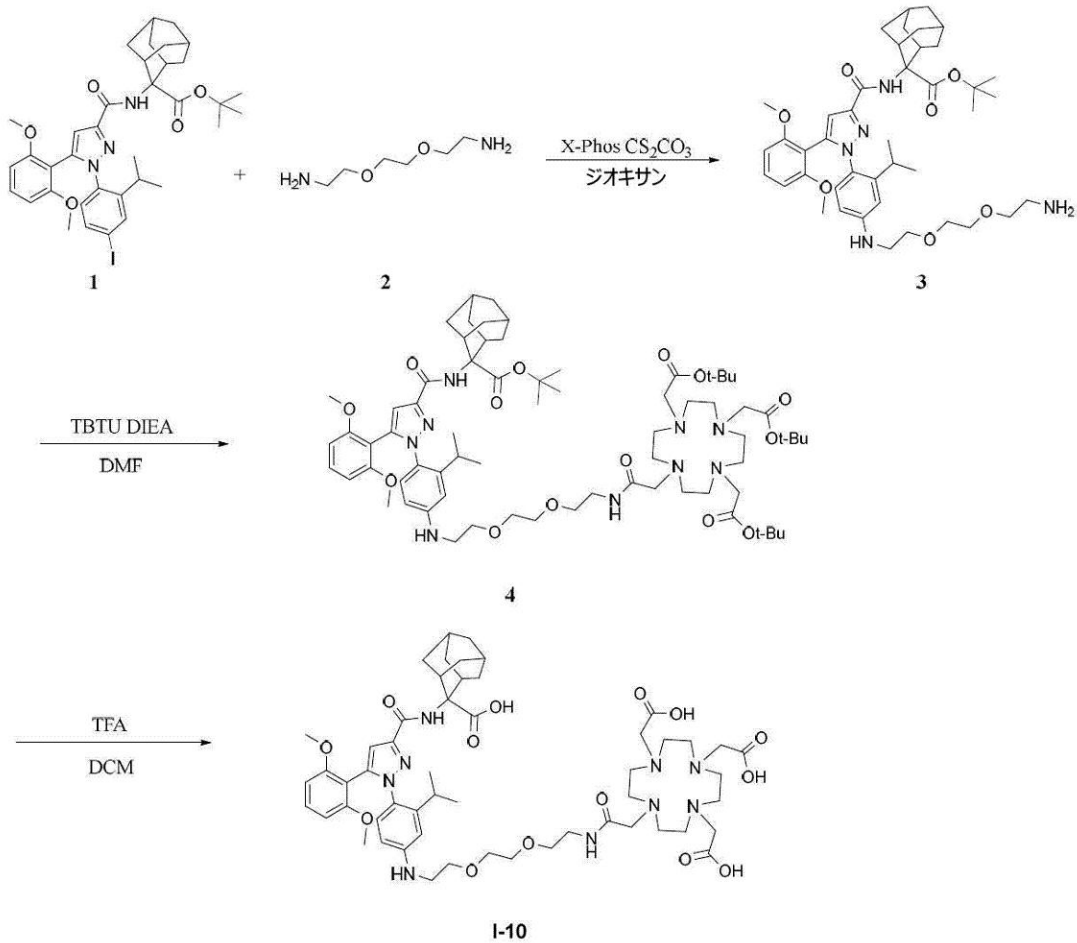


10

【 0 2 7 8】

I-10への合成経路

【化 7 4】



20

30

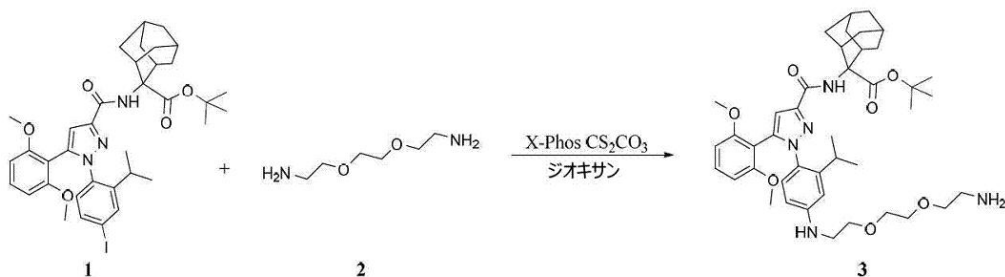
【 0 2 7 9】

tert-ブチル 2-(1-(4-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-イソプロピルフェニル)-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボキシレート(3)の合成

40

50

【化 7 5】



10

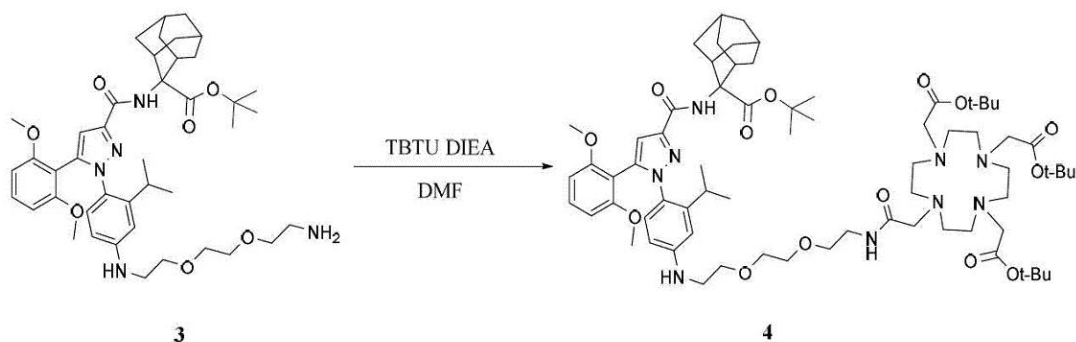
ジオキサン (20 mL) 中の化合物 1 (300 mg、0.41 mmol) の溶液に、化合物 2 (304 mg、2.05 mmol)、 Cs_2CO_3 (401 mg、1.23 mmol)、x-phos (97.7 mg、0.21 mmol) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (187.7 mg、0.21 mmol) を加えた。反応混合物を N_2 バルーン下、115℃で一晩撹拌した。残留物を H_2O (20 mL) で希釈し、EA (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を逆相シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (移動相として ACN および H_2O を使用し、35 分間で 5% から 95% までの % ACN の勾配を使用) により精製し、化合物 3 (120 mg、38% 収率) を黄色の固体として得た。計算された分子量: 771 g/mol; LC-MS によって決定: $(\text{M} + \text{H})^+$: 772.

20

【0280】

トリ-tert-ブチル 2, 2', 2'' - (10 - (2 - ((2 - (2 - (2 - ((4 - (3 - ((2 - (tert-ブトキシカルボニル) アダマンタン-2-イル) カルバモイル) - 5 - (2, 6-ジメトキシフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル) - 3-イソプロピルフェニル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エチル) アミノ) - 2-オキソエチル) - 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリイル) トリアセテート (4) の合成

【化 7 6】



30

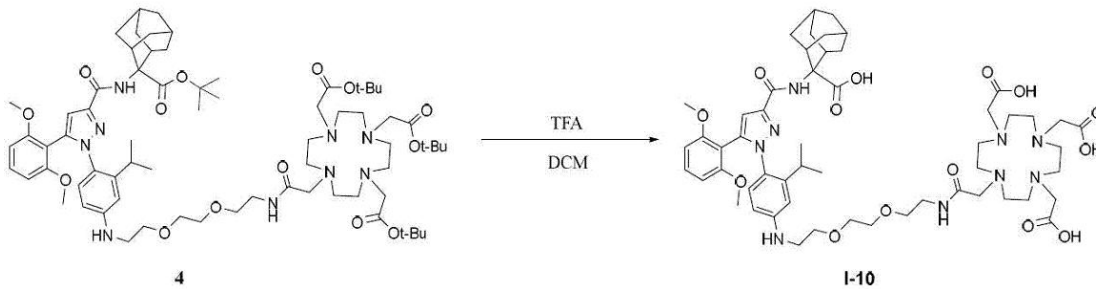
DMF (2 mL) 中の DOTA-トリス (tert-Bu エステル) (57.6 mg、0.1 mmol) の溶液に、TBTU (32.1 mg、0.1 mmol) および DIEA (27.09 mg、0.21 mmol) を加えた。10 分後、化合物 3 (50 mg、0.07 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。残留物を H_2O (20 mL) で希釈し、EA (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を、移動相として ACN および H_2O を使用し、% ACN の 5% から 95% まで 35 分かけて勾配させた逆相シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物 4 (30 mg、34% 収率) を黄色の固体として得た。計算された分子量: 1300 g/mol; LC-MS により決定: $(\text{M} + \text{H})^+$: 1301.0.

40

【0281】

2, 2', 2'' - (10 - (2 - ((2 - (2 - (2 - ((4 - (3 - ((2 - カルボ 50

キシアダマンタン-2-イル)カルバモイル)-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-イソプロピルフェニル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリイル)三酢酸(I-10)の合成
【化77】

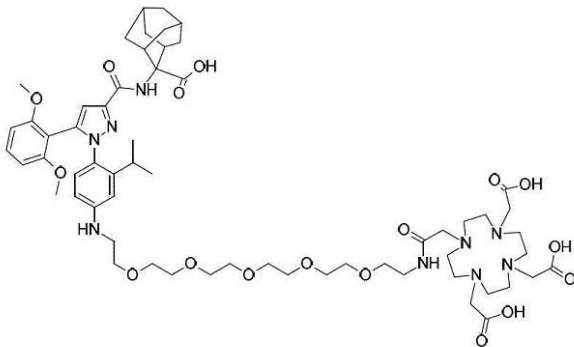


DCM (1 mL) 中の化合物 4 (30 mg、0.023 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を分取 HPLC で精製して、化合物 I-10 (10 mg、収率 40%) を白色固体として得た。計算分子量: 1076.3 g/mol、LC-MS で決定: (M + 2H)²⁺: 539.0、UPLC による純度 (214 nm): > 99%。

【0282】

実施例 11: I-11 の合成

【化78】



【0283】

I-11 への合成経路

10

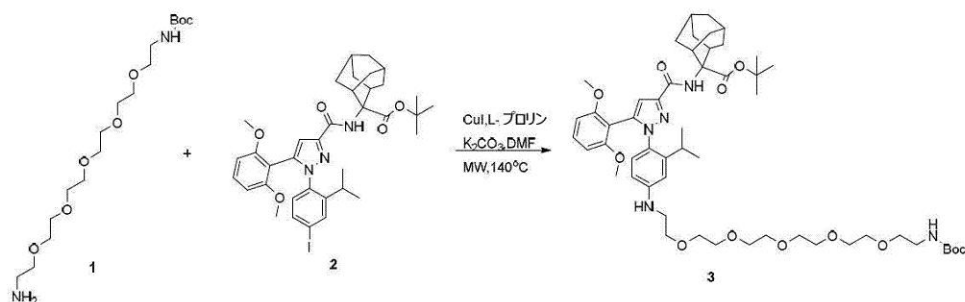
20

30

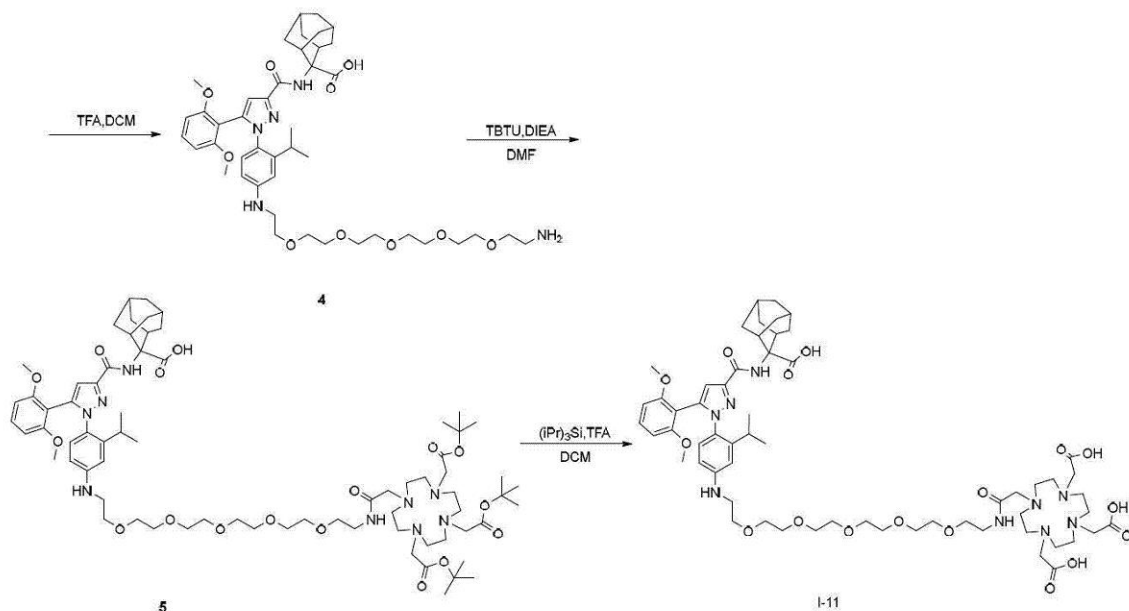
40

50

【化 7 9】



10



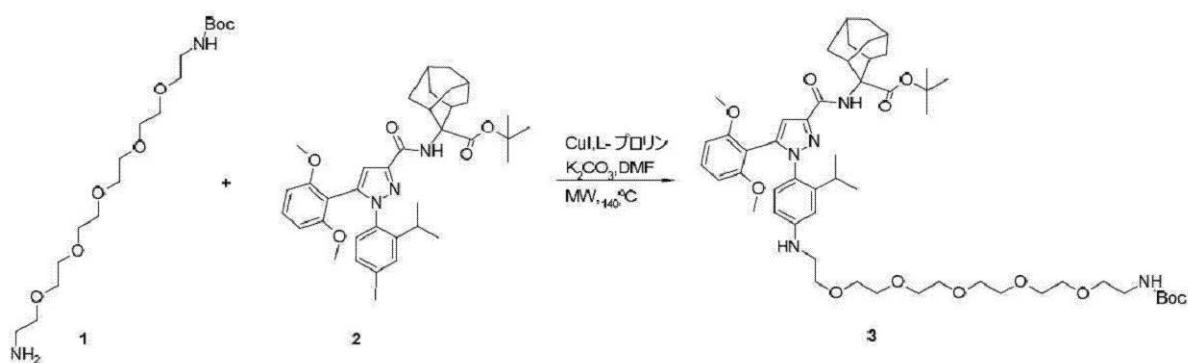
20

【0284】

tert-ブチル 2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(4-(2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11,14,17,20-ヘキサオキサ-5-アザドコサン-22-イル)アミノ)-2-イソプロピルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド アダマンタン-2-カルボキシレート (3) の合成

30

【化 8 0】



40

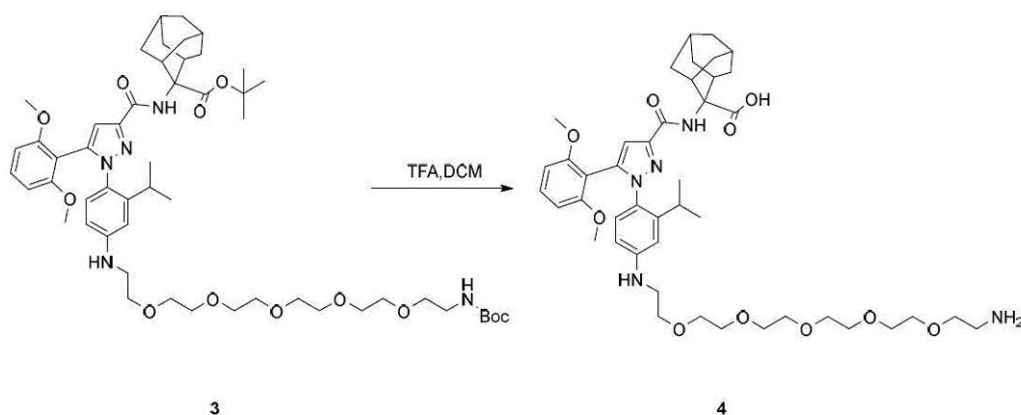
DMF (5 mL) 中の化合物 1 (250 mg、0.658 mmol)、化合物 2 (434.2 mg、0.598 mmol)、L-プロリン (13.76 mg、0.120 mmol)、 CuI (22.73 mg、0.120 mmol) および K_2CO_3 (165.07 mg、1.20 mmol) の溶液を Ar 下、 140°C (マイクロ波) で 3 時間攪拌した。混合物を H_2O (30 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた

50

有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。残留物を逆相シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（ $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}=5\%\sim 95\%$ 、35分）により精製して、化合物3（50.0mg、8.6%収率）を白色固体として得た。計算された分子量：977.6g/mol；LC-MSによって決定：(M+H)⁺: 978.7.

【0285】

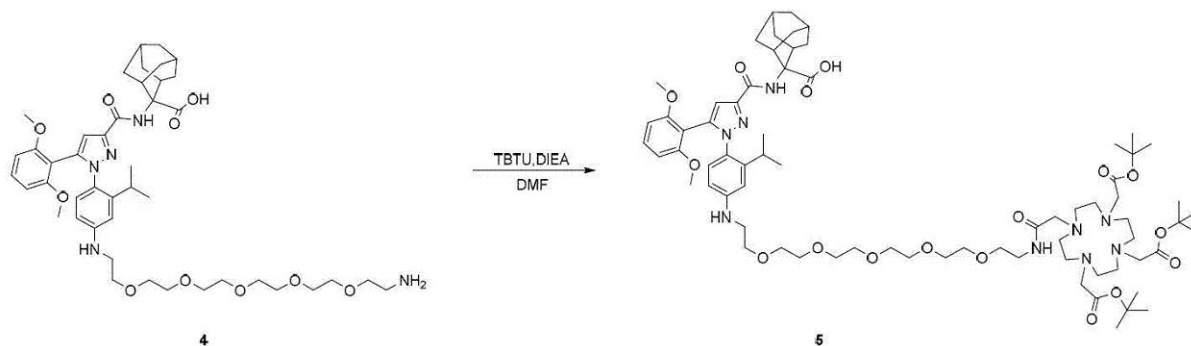
2-（1-（4-（（17-アミノ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル）アミノ）-2-イソプロピルフェニル）-5-（2,6-ジメトキシフェニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド）アダマンタン-2-カルボン酸（4）の合成
【化81】



TFA/DCM（1/3mL）中の化合物3（50.0mg、粗物質）の溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残留物を分取HPLCで精製して、化合物4（15mg、収率36%）を白色固体として得た。計算分子量：821.5g/mol、LC-MSで決定：(M+H)⁺: 822.1.

【0286】

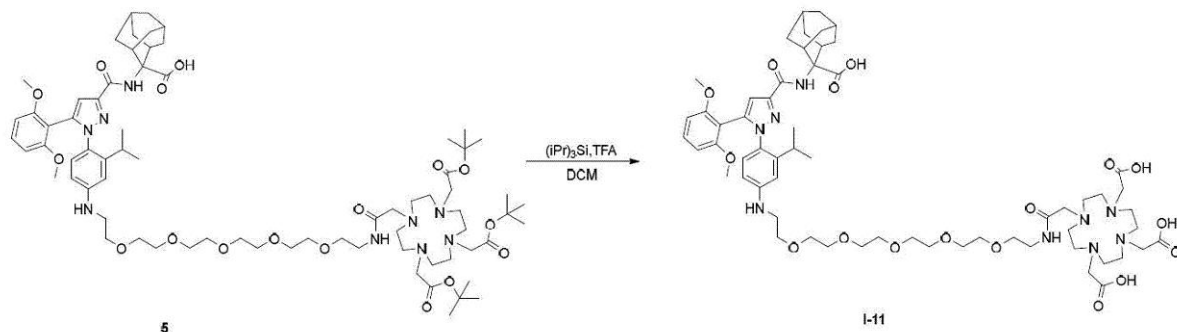
2-（5-（2,6-ジメトキシフェニル）-1-（2-イソプロピル-4-（（2-オキソ-1-（4,7,10-トリス（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル）-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザイコサン-20-イル）アミノ）フェニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド）アダマンタン-2-カルボン酸（5）の合成
【化82】



DMF（5mL）中のDOTAトリス（t-Buエステル）（2-（4,7,10-トリス（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル）酢酸）（15.7mg、0.03mmol）の溶液に、TBUTU（8.8mg、0.03mmol）およびDIEA（7.1mg、0.06mmol）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、化合物4（15.0mg、0.02mmol）を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、 H_2O （20mL）で希釈し

、酢酸エチル（20 mL × 3）で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、化合物 5（30.8 mg、粗物質）を黄色の油状物として得た。計算された分子量：1375.8 g/mol；LC-MS によって決定：(M + H)⁺: 1376.9. [0287]

2, 2', 2'' - (10 - (20 - ((4 - (3 - ((2 - カルボキシアダマンタン - 2 - イル) カルバモイル) - 5 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - イソプロピルフェニル) アミノ) - 2 - オキソ - 6, 9, 12, 15, 18 - ペンタオキサ - 3 - アザイコシル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - トリイル) 三酢酸 (I - 11) の合成
【化 83】

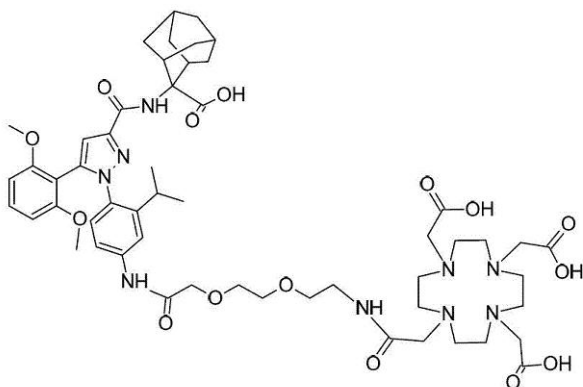


TFA / DCM (3 / 3 mL) 中の化合物 5 (30.8 mg、粗物質) の溶液に、(iPr)₃Si (1 滴) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残留物を分取 HPLC で精製し、凍結乾燥後に白色固体として I - 11 (7.2 mg、収率 33.1%) を得た。計算分子量：1208.4 g/mol、LC-MS で決定：(M + 2H)²⁺: 605.0. UPLC による純度 (214 nm) : 97.0%。

【0288】

実施例 12 : I - 12 の合成

【化 84】



化合物 I - 12 は、前記で説明した化合物 I - 6 の合成と同様の経路に従って製造された。

【0289】

分子量 (平均) 計算値 : 1090.2 g/mol

LC-MS による測定 : (M + H)⁺: 1090.4; (M + 2H)²⁺: 545.8;

UPLC による純度 (214 nm) : > 99.0%

【0290】

実施例 13 : I - 13 の合成

10

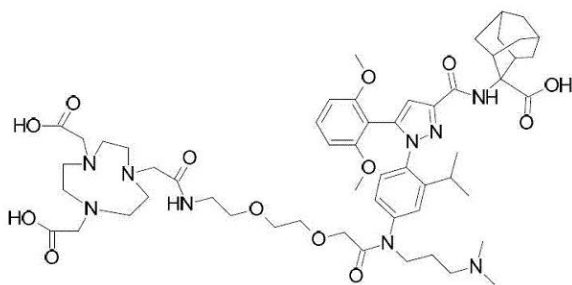
20

30

40

50

【化 8 5】



10

化合物 I-13 は、前述の化合物 I-6 の合成と同様の経路に従って調製した。

【0291】

分子量（平均）計算値：1074.3 g/mol

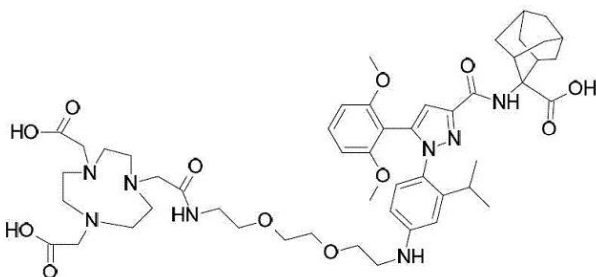
LC-MS による測定：(M+H)⁺: 1075.4; (M+2H)²⁺: 537.8

UPLC による純度（214 nm）：90%

【0292】

実施例 14：I-14 の合成

【化 8 6】



20

化合物 I-14 は、前述の化合物 I-10 の合成と同様の経路に従って調製した。

【0293】

分子量（平均）計算値：975.1 g/mol

LC-MS による測定：(M+H)⁺: 976.4; (M+2H)²⁺: 488.4

UPLC（214 nm）による純度：95.6%

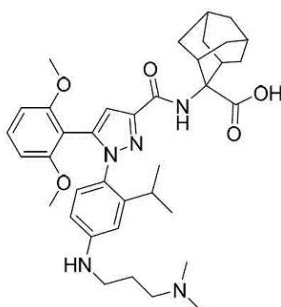
30

【0294】

出願の式 (II) の例示化合物の合成

実施例 15：II-1

【化 8 7】



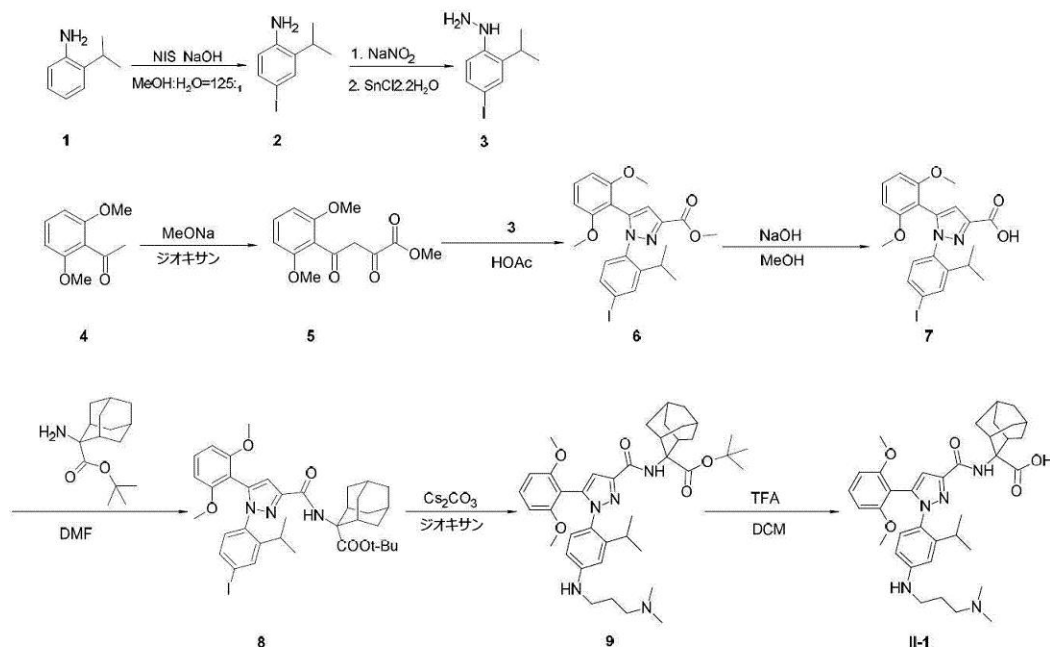
40

【0295】

II-1 への合成経路

50

【化 8 8】



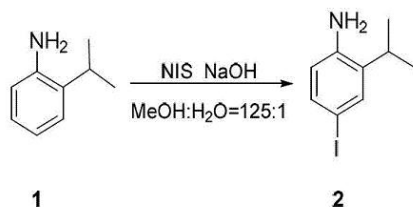
10

20

【 0 2 9 6】

4-ヨード-2-イソプロピルアニリン (2) の合成

【化 8 9】



30

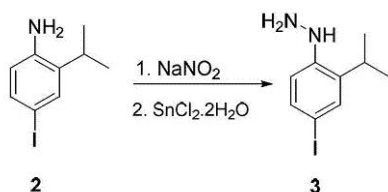
MeOH/H₂O=125/1 (126 mL) 中の化合物 1 (5.00 g、37.04 mmol) の溶液に、NaOH (2.96 g、74.07 mmol) および NIS (8.75 g、38.89 mmol) を -40℃ で 20 分間加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を H₂O (50 mL) で希釈し、EA (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA=10/1-5/1) により精製して、化合物 2 (8.34 g、収率 86%) を黄色オイルとして得た。計算分子量：261 g/mol。LC-MS で決定：(M+H)⁺: 262.

【 0 2 9 7】

40

(4-ヨード-2-イソプロピルフェニル) ヒドラジン (3) の合成

【化 9 0】



50

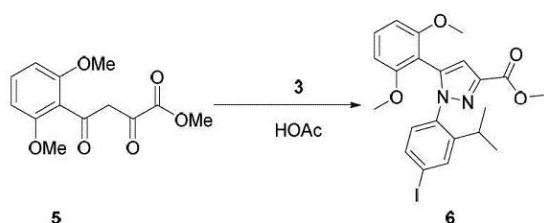
6N HCl (0.8 mL) 中の化合物 2 (1.0 g、3.83 mmol) の溶液に、H₂O (2 mL) 中の NaNO₂ (0.53 g、7.66 mmol) の溶液を 0℃ で 2 分

間加えた。1時間後、 $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.85 g、12.64 mmol) の6 N HCl (12 mL) 溶液を0℃で2分かけて加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をろ過し、 Et_2O (10 mL) で洗浄し、濃縮して、化合物3 (0.61 g、収率58%) を黄色固体として得た。計算分子量: 276 g/mol。LC-MSによる決定: $(M + H)^+$: 277.

【0298】

メチル 5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(4-ヨード-2-イソプロピルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (6) の合成

【化91】

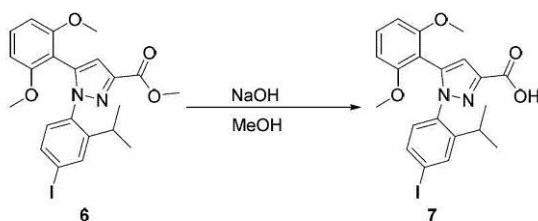


AcOH (20 mL) 中の化合物5 (600 mg、2.25 mmol) の溶液に、化合物3 (747 mg、2.7 mmol) を室温に加え、反応混合物を60℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、 Na_2CO_3 溶液で $\text{pH} > 7$ に調整し、 EA (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{PE}/\text{EA} = 3/1$) により精製して、化合物6 (638 mg、56%収率) を黄色の固体として得た。計算された分子量: 506 g/mol。LC-MSにより決定: $(M + H)^+$: 507. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.46 ($J = 8.0$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 2.61 (m, 1H), 0.94 (brs, 6H).

【0299】

5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(4-ヨード-2-イソプロピルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (7) の合成

【化92】



MeOH (10 mL) 中の化合物6 (560 mg、1.11 mmol) の溶液に、室温で NaOH (88.5 mg、2.22 mmol) を加えた。反応混合物を60℃で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を、移動相として ACN および H_2O を使用し、35分かけて5%から95%までの% ACN の勾配で逆相シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物7 (500 mg、92%収率) を黄色の固体として得た。計算された分子量: 492 g/mol。LC-MSによる決定: $(M + H)^+$: 493.

【0300】

tert-ブチル 2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(4-ヨード-2-イソプロピルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド) アダマンタン-2-カルボキシレート (8) の合成

10

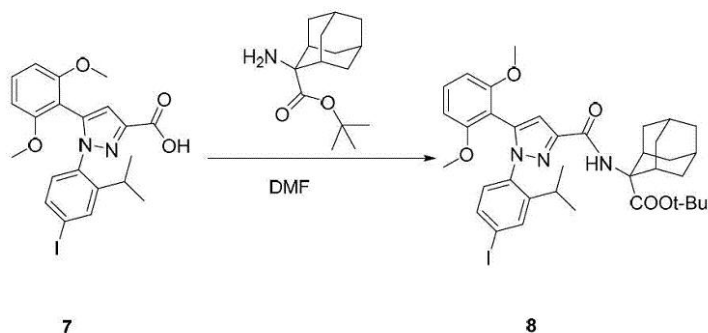
20

30

40

50

【化 9 3】

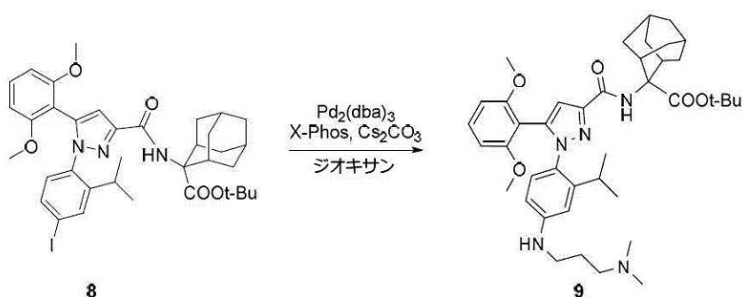


DMF (15 mL) 中の化合物 7 (400 mg、0.81 mmol) の溶液に、氷水浴中で DIEA (313.5 mg、2.43 mmol) および PyBOP (632.3 mmol、1.22 mmol) を加えた。混合物を 10 分間攪拌した後、tert-ブチル 2-アミノアダマンタン-2-カルボキシレート (244.2 mg、0.97 mmol) を加えた。反応混合物を 90℃で一晩攪拌した。残留物を H₂O (20 mL) で希釈し、EA (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を、移動相として使用し、ACN および H₂O を 35 分かけて 5% から 95% までの % ACN 勾配で逆相シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物 8 (240 mg、収率 41%) を黄色の固体として得た。計算された分子量：725 g/mol。LC-MS により決定：(M + H)⁺: 726. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.70 (d, J = 2.0, 1 H), 7.54 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.4, 1 H), 7.28 (d, J = 3.2, 1 H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.64 (s, 6 H), 2.50 (m, 3 H), 2.01 - 1.93 (m, 4 H), 1.80 - 1.60 (m 8 H), 1.39 (s, 9 H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 6 H).

【0301】

tert-ブチル 2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(4-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-2-イソプロピルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボキシレート (9) の合成

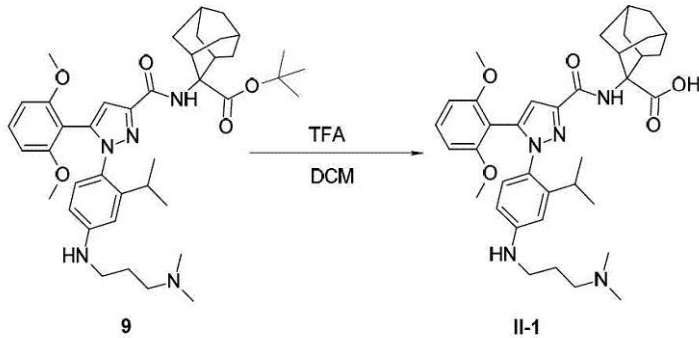
【化 9 4】



ジオキサン (15 mL) 中の化合物 8 (50 mg、0.07 mmol) の溶液に、N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン (8.4 mg、0.08 mmol)、Cs₂CO₃ (68.5 mg、0.21 mmol)、x-phos (16.7 mg、0.04 mmol) および Pd₂(dba)₃ (36.6 mg、0.04 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ バルーン下、115℃で一晩攪拌した。残留物を H₂O (20 mL) で希釈し、EA (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を 35 分かけて 5% から 95% までの % ACN 勾配で逆相シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物 9 (30 mg、62% 収率) を黄色の固体として得た。計算された分子量：700.0 g/mol。LC-MS によって決定：(M + H)⁺: 701.0.

【0302】

2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-2-イソプロピルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド) アダマンタン-2-カルボン酸 (II-1) の合成
【化95】

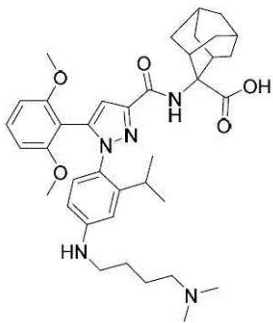


DCM (10 mL) 中の化合物 9 (30 g、0.042 mmol) の溶液に TFA (5 mL) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を分取 HPLC で精製して、II-1 (10 mg、収率 36%) を白色固体として得た。計算分子量: 643.8 g/mol。LC-MS で決定: (M+H)⁺: 644.4。UPLC (214 nm) による純度: 97.2%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.39 (brs, 1H), 9.34 (brs, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.30-6.27 (m, 1H), 5.86 (brs, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.11 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.49-2.45 (m, 2H), 1.95 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 10H), 1.01 (s, 6H)。

【0303】

実施例 16: II-2

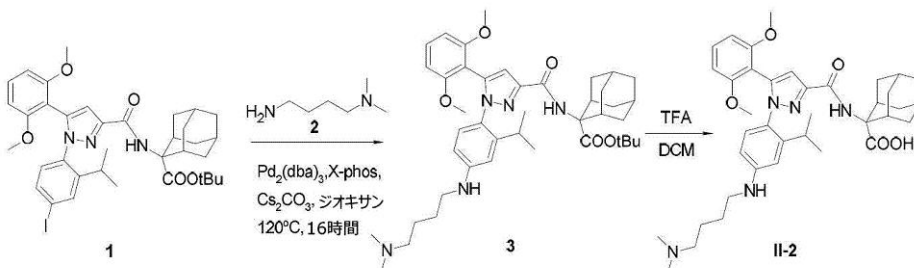
【化96】



【0304】

II-2 への合成経路

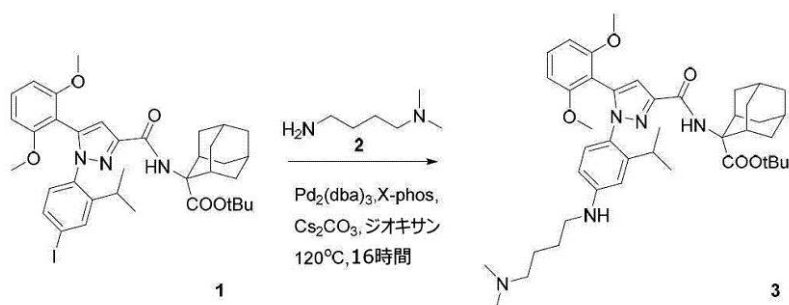
【化97】



【0305】

tert-ブチル 2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(4-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)-2-イソプロピルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボキシレート(3)の合成

【化98】



10

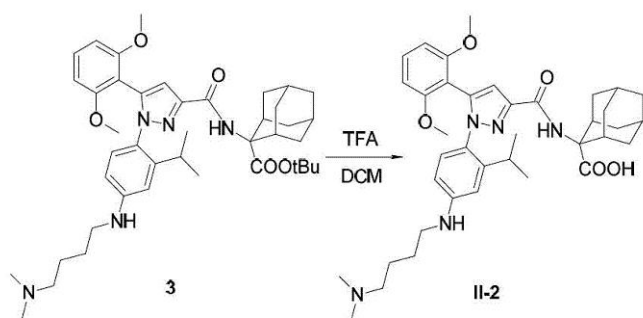
ジオキサン(5 mL)中の化合物1(90 mg、0.12 mmol)の溶液に、化合物2(17.3 mg、0.15 mmol)、Cs₂CO₃(121.2 mg、0.37 mmol)、x-phos(5.7 mg、0.01 mmol)およびPd₂(dba)₃(11.0 mg、0.01 mmol)を加えた。反応混合物をN₂バルーン下、120°Cで一晩攪拌した。反応溶液をH₂O(20 mL)で希釈し、EA(20 mL×2)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を、逆相シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ACN/H₂O=5%~95%、35分)により精製して、化合物3(35 mg、41%収率)をオレンジ色の油状物として得た。計算された分子量: 713.5 g/mol; LC-MSによって決定: (M+H)⁺: 714.5.

20

【0306】

2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(4-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)-2-イソプロピルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボン酸(II-2)の合成

【化99】



30

DCM(2 mL)中の化合物2(35 mg、0.05 mmol)の溶液にTFA(2 mL)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を分取HPLCで精製して、化合物II-2(8.2 mg、収率31%)を白色固体として得た。計算分子量: 657.4 g/mol。LC-MSで決定: (M+H)⁺: 658.4。UPLCによる純度(214 nm): 98.6%。

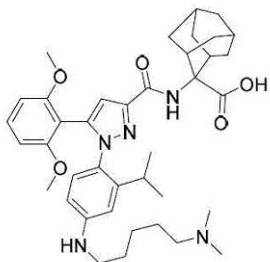
40

【0307】

実施例17: II-3

50

【化100】

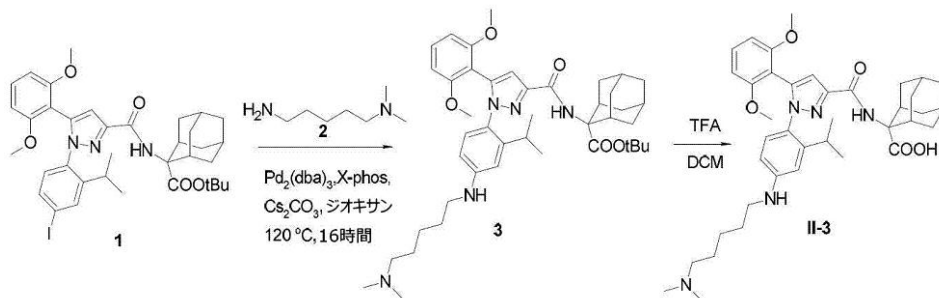


10

【0308】

II-3への合成経路

【化101】

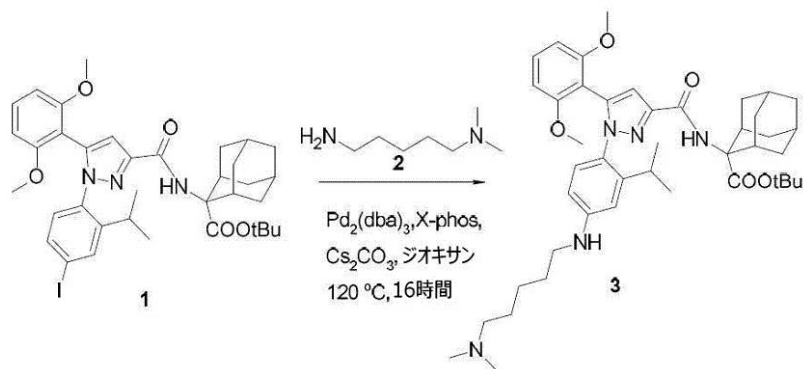


20

【0309】

tert-ブチル 2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(4-((5-(ジメチルアミノ)ペンチル)アミノ)-2-イソプロピルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボキシレート (3) の合成

【化102】



30

ジオキサン (5 mL) 中の化合物 1 (90 mg、0.12 mmol) の溶液に、化合物 2 (19.4 mg、0.15 mmol)、Cs₂CO₃ (121.2 mg、0.37 mmol)、x-phos (5.7 mg、0.01 mmol) および Pd₂(dba)₃ (11.0 mg、0.01 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ バルーン下、120 °C で一晩攪拌した。残留物を H₂O (20 mL) で希釈し、EA (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を逆相シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (ACN/H₂O = 5% ~ 95%、35 分) により精製して、化合物 3 (30 mg、34% 収率) をオレンジ色の油として得た。計算された分子量: 727.5 g/mol LC-MS により決定: (M + H)⁺: 728.5.

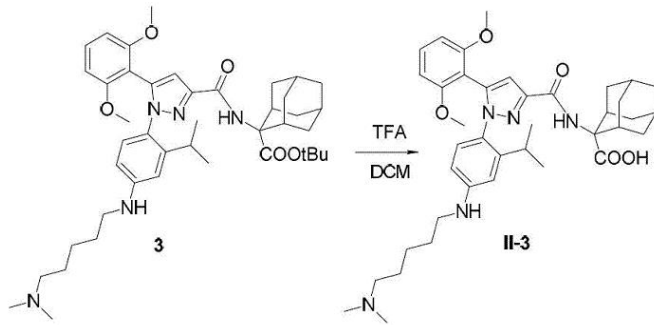
40

【0310】

2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(4-((5-(ジメチルアミノ)ペンチル)アミノ)-2-イソプロピルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサ

50

ミド) アダマンタン-2-カルボン酸 (II-3) の合成
【化103】



10

DCM (2 mL) 中の化合物 3 (30.0 mg、0.05 mmol) の溶液に TFA (2 mL) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を分取 HPLC で精製して、化合物 II-3 (8.2 mg、収率 30%) を白色固体として得た。計算分子量: 671.4 g/mol、LC-MS で決定: (M + H)⁺: 672.3。UPLC による純度 (214 nm): > 99.0%。

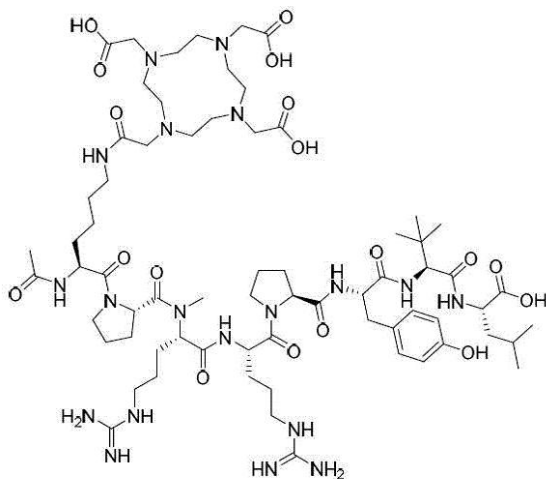
【0311】

本出願の比較化合物の合成

実施例 18: 比較物質 1 (C-1、DOTA-NT-20.3)

20

【化104】



30

C-1 は、標準的な固相ペプチド合成法に従って調製した。計算分子量: 1484.8 g/mol。LC-MS による測定: (M + 2H)²⁺: 743.4; (M + 3H)³⁺: 495.8。UPLC による純度 (214 nm): > 99%。

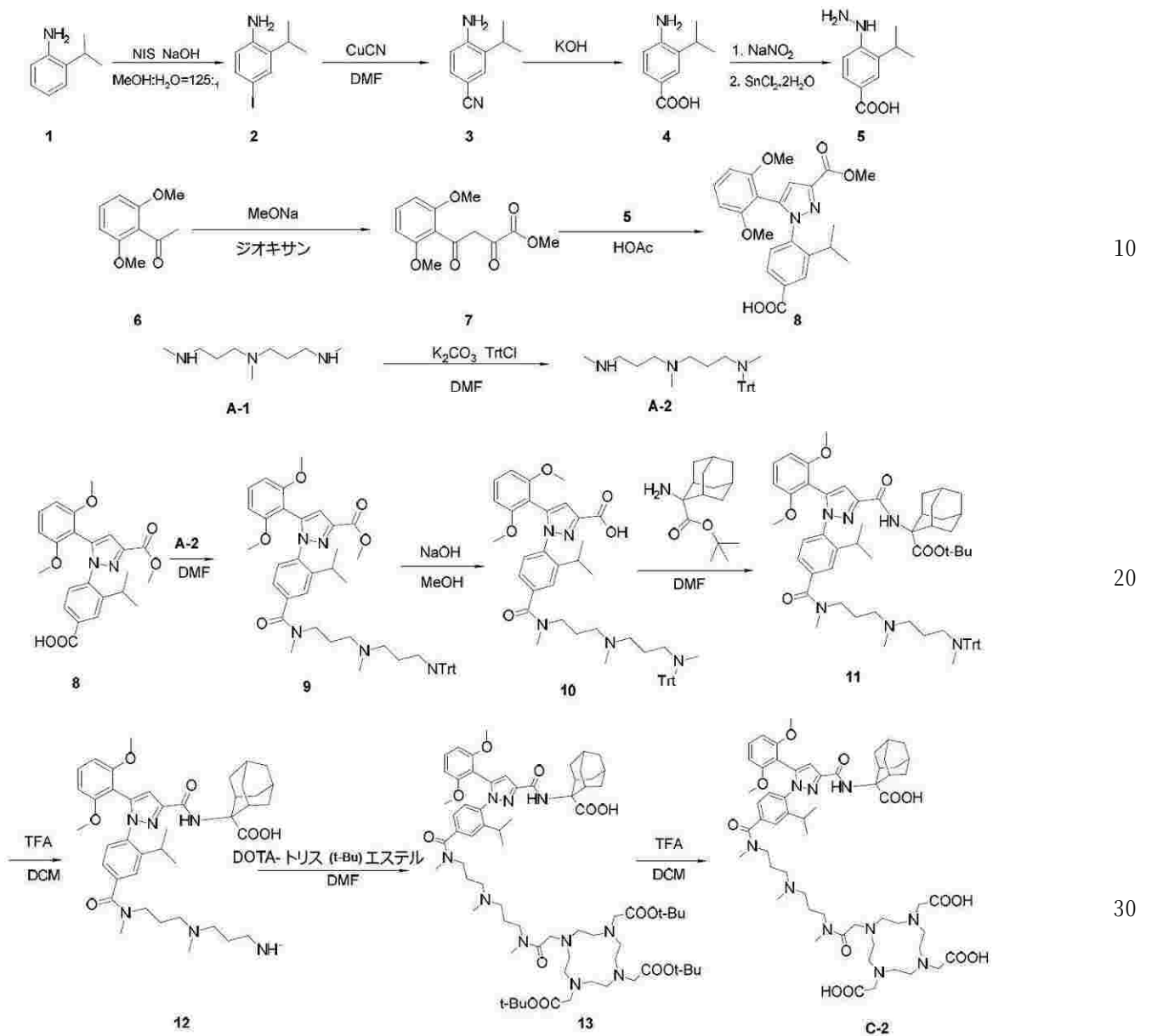
【0312】

実施例 19: 比較物質 2 (C-2、3BP-227)

40

50

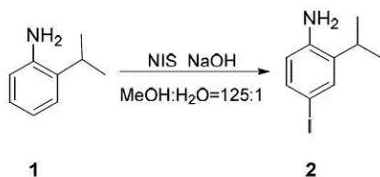
【化 1 0 6】



【 0 3 1 4】

4-ヨード-2-イソプロピルアニリン (2) の合成

【化 1 0 7】



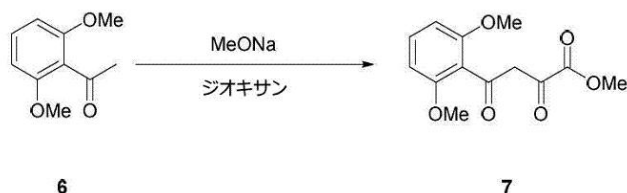
MeOH/H₂O=125/1 (126 mL) 中の化合物 1 (5.00 g、37.04 mmol) の溶液に、NaOH (2.96 g、74.07 mmol) および N-ヨードコハク酸イミド (NIS) (8.75 g、38.89 mmol) を -40℃ で 20 分間加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を H₂O (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油

6 N H C L (1 m L) 中の化合物 4 (1.0 g、5.58 m m o l) の溶液に、H₂O (1 m L) 中の N a N O₂ (0.77 g、11.17 m m o l) の溶液を 0℃ で 2 分間加えた。1 時間後、6 N H C L (2 m L) 中の S n C l₂ · H₂O (2.52 g、11.17 m m o l) の溶液を 0℃ で 2 分間加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、E t₂O (10 m L) で洗浄し、濃縮して、化合物 5 (0.7 g、収率 70%) を黄色固体として得た。分子量 (平均) は 194 g / m o l と算出された。L C - M S により決定: (M + H)⁺: 195. ¹H N M R (400 M H z, D M S O - d₆) δ: 10.53 (s, 2H), 7.77 (d, J = 1.6 H z, 1H), 7.42-7.16 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 H z, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 6H). 計算 M S : 194 ; 実測 M S : 195 ([M + H]⁺).

10

【0318】

メチル 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - 2, 4 - ジオキソブタン酸 (7) の合成
【化111】



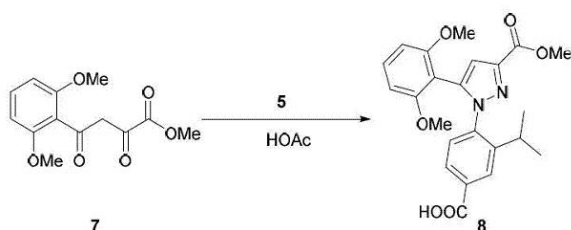
20

ジオキサン (50 m L) 中の化合物 6 (10 g、55.5 m m o l) の溶液に、ジメチルオキサレート (8.19 g、69.4 m m o l) および M e O N a (5.4 m o l / m L、11.3 m L、61.05 m m o l) を室温で加えた。反応混合物を 70℃ で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、3 N H C L で p H = 5 に調整し、酢酸エチル (50 m L × 3) で抽出した。合わせた有機相を N a₂S O₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油 / 酢酸エチル = 5 / 1) により精製して、化合物 7 (14 g、95% 収率) を黄色固体として得た。分子量 (平均) の計算値: 266 g / m o l。L C - M S で決定: (M + H)⁺: 267.

【0319】

4 - (5 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - 3 - (メトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - イソプロピル安息香酸 (8) の合成
【化112】

30



40

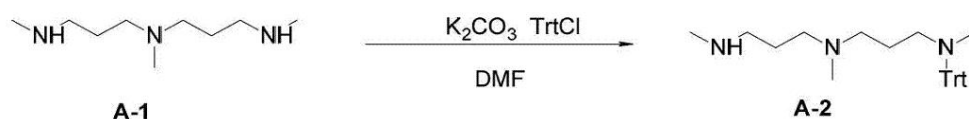
酢酸 (50 m L) 中の化合物 7 (8.0 g、30 m m o l) の溶液に、室温で化合物 5 (12.44 g、45 m m o l) を加え、反応混合物を 60℃ で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、N a₂C O₃ 溶液で p H > 7 に調整し、酢酸エチル (50 m L × 3) で抽出した。合わせた有機相を N a₂S O₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (P E / E A = 3 / 1) により精製して、化合物 8 (8.0 g、収率 53%) を黄色固体として得た。計算分子量: 424.2 g / m o l。L C - M S で決定: (M + H)⁺: 425.0. ¹H N M R (400 M H z, D M S O - d₆) δ: 13.14 (brs, 1H), 7.85 (d, J = 1.6 H z, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 H z, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (s, 6H), 2.67-2.59 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.0 H z, 6H).

50

【0320】

N^1, N^3 -ジメチル- N^1 -(3-(メチルアミノ)プロピル)- N^3 -トリチルプロパン-1,3-ジアミン(A-2)の合成

【化113】



氷水浴でDMF(25 mL)中のN-メチル-N,N-ビス[3-(メチルアミノ)プロピル]アミンA-1(2.0 g、13.8 mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (7.6 g、55.2 mmol)、およびTrtCl(3.8 g、13.8 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。残留物を H_2O (20 mL)で希釈し、EA(50 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、化合物A-2(2.2 g、粗物質)を黄色の油状物として得た。計算された分子量：415 g/mol。LC-MSによる決定：(M + H)⁺: 416.

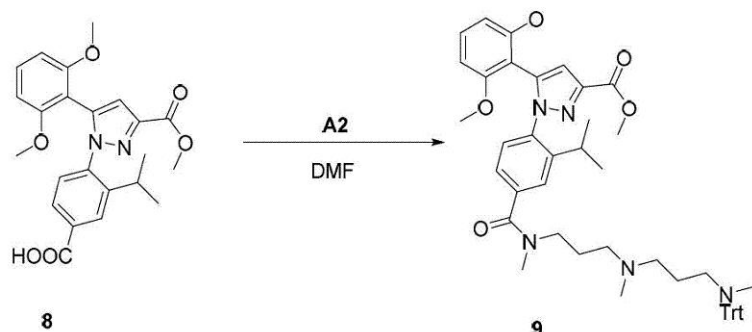
10

【0321】

メチル 5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(2-イソプロピル-4-(メチル(3-(メチル(3-(メチル(トリチル)アミノ)プロピル)アミノ)プロピル)カルバモイル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(9)の合成

20

【化114】



30

DMF(20 mL)中の化合物8(1.5 g、3.54 mmol)の溶液に、HATU(2.02 g、5.31 mmol)およびDIEA(1.37 g、10.62 mmol)を加えた。混合物を10分間攪拌した後、化合物A-2(1.76 g、4.24 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。残留物を H_2O (20 mL)で希釈し、EA(20 mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を、移動相としてACNおよび H_2O を使用し、35分かけて5%から95%までの%ACNの勾配で逆相シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物9(2.07 g、71%収率)を黄色の固体として得た。計算された分子量：821 g/mol。LC-MSにより決定：(M + H-Trt)⁺: 580.

40

【0322】

5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(2-イソプロピル-4-(メチル(3-(メチル(3-(メチル(トリチル)アミノ)プロピル)アミノ)プロピル)カルバモイル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(10)の合成

50

10



30

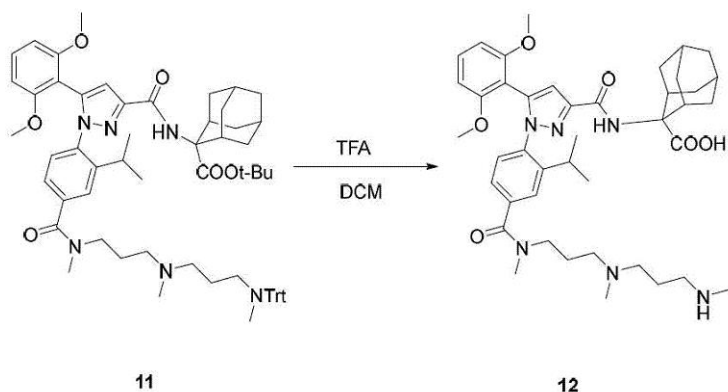
40

50

氷浴中で、DMF（15 mL）中の化合物10（200 mg、0.25 mmol）の溶液に、DIEA（97 mg、0.75 mmol）およびPyBOP（195 mg、0.80 mmol）を加えた。混合物を10分間攪拌した後、tert-ブチル 2-アミノアダマンタン-2-カルボキシレート（75 mg、0.30 mmol）を加えた。反応混合物を60℃で一晩攪拌し、H₂O（20 mL）で希釈し、EA（20 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を、移動相としてACNおよびH₂Oを使用し、35分かけて5%から95%までの%ACNの勾配で逆相シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物11（180 mg、70%収率）を黄色の固体として得た。計算された分子量：1040 g/mol。LC-MSによる測定：(M + H)⁺; 1041.

2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(2-イソプロピル-4-(メチル(3-(メチル(3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ)プロピル)カルバモイル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボン酸(12)の合成

【化 1 1 7】



10

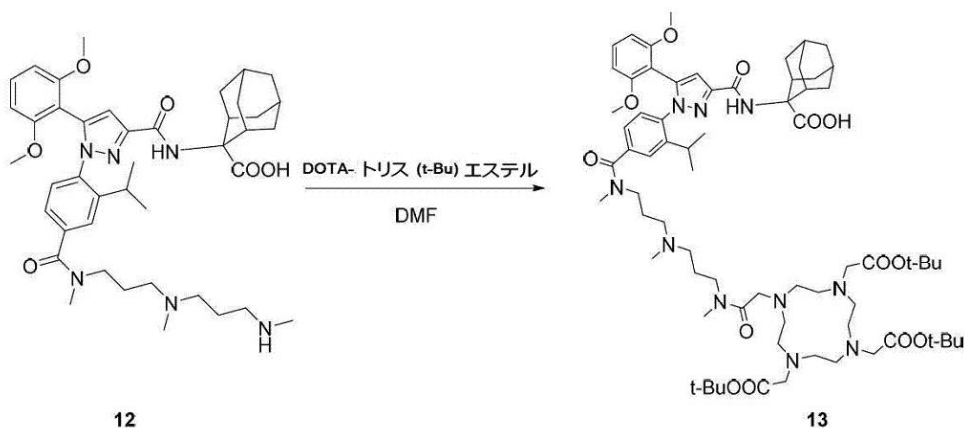
DCM (10 mL) 中の化合物 11 (1.0 g、0.96 mmol) の溶液に TFA (5 mL) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗化合物 12 (600 mg、収率 84%) を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく、次のステップに使用した。計算された分子量: 742 g/mol。LC-MS による決定: (M + H)⁺: 743.

【0325】

2-(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-(2-イソプロピル-4-(メチル(3-(メチル(3-(N-メチル-2-(4,7,10-トリス(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル)アセトアミド)プロピル)アミノ)プロピル)カルバモイル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)アダマンタン-2-カルボン酸 (13) の合成

20

【化 1 1 8】



30

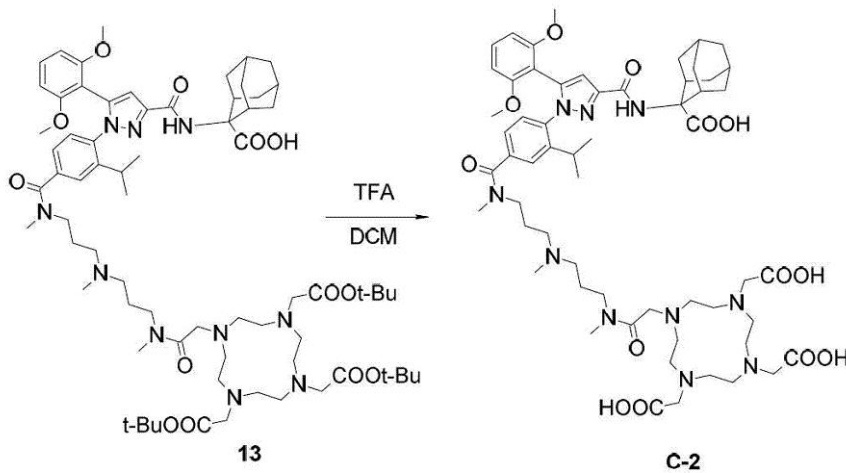
DMF (10 mL) 中の DOTA-トリス (t-Bu) エステル (347 mg、0.61 mmol) の溶液に、TBTU (260 mg、0.81 mmol) および DIEA (156.7 mg、1.22 mmol) を加えた。混合物を 10 分間攪拌した後、化合物 12 (300 mg、0.41 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、H₂O (20 mL) で希釈し、EA (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を、移動相として ACN および H₂O を使用し、35 分かけて %5 から 95 までの ACN の勾配で逆相シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物 13 (150 mg、収率 29%) を黄色の固体として得た。計算された分子量: 1297.7 g/mol。LC-MS による測定: (M + H)⁺: 1298.7.

40

【0326】

2,2',2''-(10-(2-((3-((3-(4-(3-((2-カルボキシア 50

ダマンタン-2-イル)カルバモイル)-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-イソプロピル-N-メチルベンズアミド)プロピル)(メチル)アミノ)プロピル)(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7-トリイル)三酢酸(C-2)の合成
【化119】



10

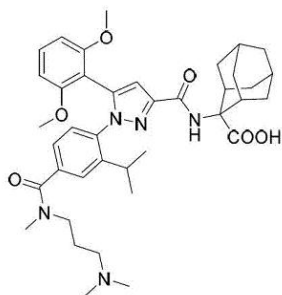
DCM (2 mL) 中の化合物 13 (150 mg、0.12 mmol) の溶液に TFA (1 mL) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を分取 HPLC で精製して、化合物 C-2 (33.3 mg、収率 26%) を白色固体として得た。計算分子量: 1129.4 g/mol。LC-MS による測定: (M + 2H)²⁺: 565.4。UPLC による純度 (214 nm): 94.4%

20

【0327】

実施例 20: 比較物質 3 (C-3、SR142948、英国ブリストルのTocris社から購入)。

【化120】



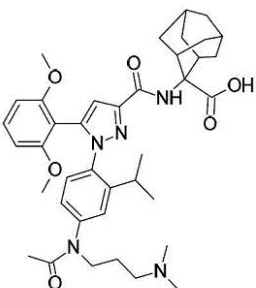
30

【0328】

実施例 21: 比較物質 4 (C-4) (参照: WO 9632382 A1 1996-10-17)

40

【化121】

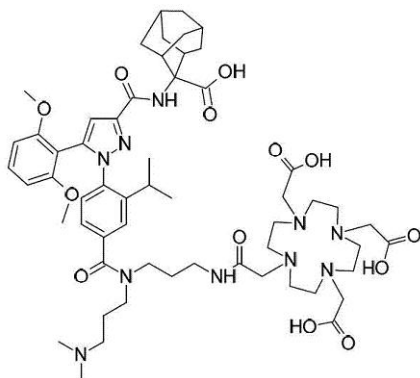


50

【0329】

実施例22：比較物質5（C-5）（参照：<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.1c00523>）

【化122】



10

【0330】

分子量（平均）計算値：1115.3 g/mol

LC-MSによる測定：(M+H)⁺ 1116.3; (M+2H)²⁺ 558.4;

UPLCによる純度（214 nm）：95.6%

【0331】

B：生物学的データ

実施例23：本出願の例示的な放射性核種標識化合物の安定性研究

本出願の例示化合物を放射性核種標識後の化合物の安定性を評価するために¹⁷⁷Luで標識した。簡単に説明すると、DMSOストック溶液中の例示化合物4 μL（2000 μM）と2 mCiの¹⁷⁷Lu（ITM Isotope Technologies Munich）を0.5 M NaOAc緩衝液（20～50 μL、pH=4.5）中で混合し、続いて95℃で15分間インキュベートした。次に、標識複合体をラジオTLC分析（移動相としv/v：4：1メタノールおよび1 M酢酸アンモニウムを使用するポリアミドフィルム、ミニスキャンで検出）およびラジオHPLC分析（カラム：Shim-pack GIST 5 μm 4.6×150 mm、緩衝液A：0.2%ギ酸H₂O；緩衝液B：0.1%ギ酸アセトニトリル；流速：1 mL/分；勾配：0～5分：10%Bから95%B、その後5～8分：95%B）にかけた。

30

【0332】

放射性核種標識後、複合体をPBS（pH 7.4）または3 mg/mL アスコルビン酸を含むPBS（pH 7.4）で約1.5 mCi/0.30 mLに希釈した。次に、希釈したサンプルを室温でインキュベートし、続いて、それぞれ0、4、24、48、72、120時間のインキュベーションでラジオHPLCによる安定性分析を行った。図1は、代表的な複合体¹⁷⁷Lu-E-7の安定性分析を示している。図1に示すように、120時間以上のインキュベーション後、標識複合体の構造は安定したままであり、有意的な分解は検出されなかった。

40

【0333】

実施例24：本出願の例示化合物の結合親和性

試験化合物の結合親和性は、¹⁷⁷Lu標識C-1を参照放射性リガンドとして用いた放射性リガンド競合結合アッセイによって決定した。

【0334】

簡単に説明すると、ヒトNTSR1を発現するHT-29細胞100 μLを1～2×10⁶細胞/mLの密度で96ウェルフィルタープレート（Millipore社製）の各ウェルに結合緩衝液（0.25%ウシ血清アルブミンを添加したRPMI-1640培地）と混合した。次に、各ウェルの細胞を¹⁷⁷Lu-C-1（0.55 μCi/ウェル）および試験化合物とともに37℃で1時間インキュベートした（n=3）。インキュベーション後、

50

各ウェルの未結合の $^{177}\text{Lu}-\text{C}-1$ および試験化合物を、マルチスクリーン真空マニホールド（Millipore社製）を使用してろ過により除去し、細胞をさらに結合緩衝液で5回洗浄した。次に、各ウェルから細胞を収集し、各ウェルの細胞の放射能を γ カウンター（2480 WIZARD 2、PerkinElmer社）で個別に測定しました。試験化合物の最適な IC_{50} 値（細胞に結合した $^{177}\text{Lu}-\text{C}-1$ の50%が代替されたときの阻害濃度）は、Graph Pad Prism 8.0.1を使用して非線形回帰でデータをフィッティングすることにより計算した。

【0335】

表1および図2は、単一放射性リガンド競合結合アッセイにおける代表的な試験化合物の結果を示す。表1および図2に示すように、化合物I-1、I-2およびII-2は、比較化合物C-1またはC-3と比較して、より高い結合親和性を示した。

10

【0336】

【表4】

表1. 単一放射性リガンド競合結合アッセイからの代表的化合物の IC_{50}

非線形フィット要約表	LogIC_{50}			IC_{50} (nM)		
	平均	+誤差	-誤差	平均	+誤差	-誤差
C-1	-7.394	0.183	0.182	4.035E-08	2.110E-08	1.379E-08
C-3	-8.688	0.204	0.197	2.049E-09	1.230E-09	7.485E-10
I-1	-9.333	0.145	0.144	4.646E-10	1.845E-10	1.314E-10
I-2	-9.253	0.169	0.164	5.591E-10	2.668E-10	1.756E-10
II-2	-9.802	0.193	0.181	1.578E-10	8.837E-11	5.388E-11

20

【0337】

表2は、複数の実験からの放射性リガンド競合結合アッセイにおける試験化合物の平均 IC_{50} 、およびC-1と比較した相対結合親和性（C-1の平均 IC_{50} ／試験化合物の平均 IC_{50} により計算）をさらに示す。

30

【0338】

40

50

【表 5】

表 2. 試験化合物の平均 IC_{50} と相対結合親和性

化合物	平均 IC_{50}	相対結合親和性
C-1 (試験管内結合分析参照)	3.22E-08	1.00
C-2 (3BP-227)	4.46E-09	7.2
C-3 (SR142948)	2.35E-09	13.7
C-4	3.90E-10	22.0
I-1	3.9E-10	82.6
I-2	4.21E-10	76.5
I-3	6.20E-11	519.8
I-4	5.99E-11	538.2
I-5	2.20E-10	146.4
I-6	1.05E-08	3.1
I-7	2.06E-10	156.7
I-8	4.51E-10	71.4
I-9	1.32E-10	243.5
I-10	1.14E-09	28.3
I-11	3.23E-10	99.8
I-12	2.89E-09	11.2
I-13	2.20E-09	14.6
I-14	2.96E-09	10.9
II-1	2.98E-10	107.6
II-2	1.10E-10	293.0
II-3	6.02E-11	535.2

10

20

30

【0339】

放射性リガンド競合結合アッセイに基づくと、本出願の化合物はすべて NTSR1 に対して非常に活性であり、 IC_{50} 値は約 0.01 nM から約 1 nM の範囲にあることがわかり、分子の芳香族モチーフとキレート化剤を結合するリンカーの構造が結合親和性に予期せぬ影響を及ぼす可能性があることを示唆している。

40

【0340】

代表的な化合物の結合親和性も FLIPR アッセイによって評価した。ニューロテンシン受容体 1 は G タンパク質共役受容体 (GPCR) ファミリーに属する。リガンドであるニューロテンシンによる NTSR1 の活性化は、細胞内カルシウム動員を誘導することができる。FLIPR アッセイでは、試験化合物とニューロテンシンを NTSR1 を発現する細胞とともにインキュベートし、試験化合物による細胞内カルシウム動員の阻害を測定して結合親和性を評価した。

50

【0341】

簡単に説明すると、ヒトNTSR-1を安定発現するHEK293細胞を384ウェルプレートに播種した。 $1.0 \times 10^5 / \text{mL}$ の濃度の細胞懸濁液20 μL を各ウェルに播種し、37℃、5%CO₂で一晩インキュベートした。次に、各ウェルの細胞を20 μL のプロベネシドアッセイ緩衝液、20 μL の8 μM Fluo-4Direct（登録商標）ローディング緩衝液、6×EC80のニューロテンシン、および10 μL の希釈試験化合物と混合し、37℃、5%CO₂で50分間インキュベートした後、室温で10分間インキュベートした。次に、プレートをFLIPR分析にかけた。

【0342】

表3は、FLIPRアッセイにおける試験化合物の平均IC₅₀を示している。表3からわかるように、本出願の化合物I-5、I-6、およびI-7はすべて、比較化合物C-2と比較して低いIC₅₀を示しており、さらに、それらの結合親和性がC2よりも優れていることを示唆している。

10

【0343】

【表6】

表3. FLIPRアッセイにおける試験化合物の平均IC₅₀

化合物	IC ₅₀ (nM)
C-2	45.42
I-5	26.95
I-6	16.24
I-7	11.70

20

【0344】

実施例25：本出願の放射性核種標識複合体の生体内分布

BALB/cヌードマウス（Charles River、北京）を使用して、生体内分布研究のための異種移植モデルを確立した。すべての動物のケアと実験手順は、中国放射線防護研究所の倫理委員会によって承認された動物プロトコルに従って実施された。

30

【0345】

簡単に説明すると、各マウスに、ヒトNTSR-1を発現するASPC-1細胞（ヒト膵臓癌細胞株）またはHT-29細胞（ヒト大腸腺癌細胞株）約 4×10^6 個を皮下注射により背面脇腹に接種した。接種後、異種移植腫瘍は腫瘍重量が約0.05～0.50g（平均0.20g）になるまで約2～4週間成長させた。

【0346】

放射性核種で標識された試験化合物を、尾静脈注射により各動物に約30～50 μCi （0.9%NaCl中100 μL 、約1.11～1.85MBq、比活性30～250 $\mu\text{Ci} / \text{nmo l}$ ）の用量で投与することにより、生体内分布研究を実施した。

【0347】

投与後、異なる時点で、各化合物を投与したマウスを安楽死させた。各群の動物の組織および臓器を収集、切除、計量し、Perkin Elmer 2480 WIZARD2 γ カウンターで分析し、各臓器または組織の注入用量パーセント（%ID）および%ID/gを計算した。

40

【0348】

以下の表4～12は、¹⁷⁷Lu-C-2、¹⁷⁷Lu-C-5、¹⁷⁷Lu-I-1、¹⁷⁷Lu-I-2、¹⁷⁷Lu-I-5、¹⁷⁷Lu-I-6、¹⁷⁷Lu-I-7、¹⁷⁷Lu-I-8、および¹⁷⁷Lu-I-10を含む試験複合体の1、4、24、および72時間におけるASPC-1腫瘍を有するマウスにおける生体内分布を示す。

【0349】

図3A～3Dは、投与後の異なる時点でのASPC-1腫瘍を有するマウスにおける代

50

表的な ^{177}Lu 標識複合体 $^{177}\text{Lu}-\text{C}-2$ 、 $^{177}\text{Lu}-\text{I}-5$ 、 $^{177}\text{Lu}-\text{I}-10$ および $^{177}\text{Lu}-\text{I}-7$ の生体内分布を示す。

【0350】

【表7】

表4. ASPC-1腫瘍マウスにおける $^{177}\text{Lu}-\text{C}-2$ の生体内分布 (n=3)

臓器／組織	%ID/g (1 h)	%ID/g (4 h)	%ID/g (24 h)	%ID/g (72 h)
腎臓	3.34±1.53	2.6±0.93	1.36±0.42	0.46±0.08
血液	13.87±0.17	4.46±0.64	0.31±0.1	0.09±0.01
腫瘍	10.34±5.66	16.13±4.47	12.6±3.52	8.03±5.76
腸	1.98±0.63	1.62±0.41	0.44±0.11	0.15±0.06
心臓	4.83±1.1	1.72±0.18	0.37±0.07	0.16±0.04
肝臓	2.01±1.1	2.51±0.12	1.53±0.93	0.99±0.37
脾臓	1.25±0.78	0.49±0.04	0.35±0.3	0.34±0.1
肺	3.67±2.25	1.92±0.99	0.69±0.14	0.23±0.06
胃	1.35±0.42	0.6±0.23	0.15±0.04	0.05±0
大腿骨	1.34±0.23	0.89±0.11	0.22±0.13	0.12±0.03
筋肉	0.93±0.21	0.31±0.1	0.1±0.05	0.06±0.03
膵臓	0.8±0.47	0.27±0.06	0.1±0.02	0.07±0.03

10

20

【0351】

【表8】

表5. ASPC-1腫瘍マウスにおける $^{177}\text{Lu}-\text{C}-5$ の生体内分布 (n=3)

臓器／組織	%ID/g (1 h)	%ID/g (4 h)
腎臓	0.87±0.05	0.33±0.09
血液	3.18±0.24	0.22±0.07
腫瘍	14.96±6.57	13.06±6.54
腸	1.28±0.11	0.42±0.16
心臓	1.46±0.24	0.16±0.06
肝臓	0.84±0.43	0.79±0.08
脾臓	0.26±0.05	0.08±0.03
肺	1.66±0.93	0.3±0.15
胃	0.55±0.13	0.4±0.22
大腿骨	0.53±0.04	0.13±0.1
筋肉	0.31±0.05	0.06±0.02
膵臓	0.26±0.05	0.06±0.02

30

40

50

【 0 3 5 2 】

【表 9】

表 6. A S P C - 1 腫瘍マウスにおける $^{177}\text{Lu}-\text{I}-1$ の生体内分布 (n = 3)

臓器／組織	%ID/g (4 h)	%ID/g (24 h)	%ID/g (72 h)
腎臓	3.66±2.51	3.16±1.81	1.3±0.61
血液	2.08±0.14	0.06±0.02	0.04±0.01
腫瘍	6.93±0.71	22.56±1.81	7.23±4.46
腸	0.98±0.2	0.37±0.07	0.51±0.1
心臓	0.68±0.5	0.24±0.1	0.18±0.03
肝臓	1.81±0.43	0.97±0.45	1.06±0.46
脾臓	0.42±0.16	0.53±0.25	0.24±0.08
肺	0.64±0.1	0.31±0.1	0.33±0.28
胃	0.57±0.16	0.28±0.17	0.1±0.02
大腿骨	0.72±0.05	0.19±0.09	0.15±0.06
筋肉	0.47±0.25	0.13±0.05	0.06±0.01
膵臓	0.41±0.28	0.18±0.09	0.07±0.04

10

20

【 0 3 5 3 】

【表 10】

表 7. A S P C - 1 腫瘍マウスにおける $^{177}\text{Lu}-\text{I}-2$ の生体内分布 (n = 3)

臓器／組織	%ID/g (4 h)	%ID/g (24 h)	%ID/g (72 h)
腎臓	2.03±0.38	2.39±0.77	1.69±1.04
血液	9.23±0.36	0.28±0.03	0.07±0.01
腫瘍	23.11±18.15	25.6±11.69	15.44±5.61
腸	2.00±0.18	1.00±0.18	0.55±0.11
心臓	3.78±0.03	0.4±0.13	0.18±0.1
肝臓	5.15±1.65	1.66±0.55	1.02±0.44
脾臓	1.05±0.65	1.07±0.31	0.19±0.03
肺	1.77±0.37	0.39±0.11	0.17±0.02
胃	0.86±0.1	0.43±0.27	0.22±0.1
大腿骨	1.4±0.79	0.39±0.1	0.11±0.09
筋肉	1.48±1.16	0.23±0.14	0.05±0.03
膵臓	0.54±0.14	0.32±0.15	0.08±0.02

30

40

【 0 3 5 4 】

50

【表 1 1】

表 8. A S P C - 1 腫瘍マウスにおける¹⁷⁷L u - I - 5 の生体内分布 (n = 3)

臓器／組織	%ID/g (4 h)	%ID/g (24 h)	%ID/g (72 h)
腎臓	4.57±2.28	1.37±0.17	1.29±0.49
血液	15.51±0.77	0.09±0.01	0.02±0
腫瘍	27.56±12.51	36.67±18.25	12.83±4.23
腸	1.81±0.87	0.82±0.31	0.51±0.04
心臓	2.82±1.88	2.18±2.71	0.15±0.13
肝臓	3.87±2.36	1.27±0.29	0.96±0.07
脾臓	2.39±1.4	0.63±0.05	0.34±0.04
肺	1.84±0.07	0.33±0.06	0.23±0.07
胃	3.52±0.4	0.28±0.2	0.15±0.05
大腿骨	2.21±0.63	0.38±0.23	0.17±0.09
筋肉	1.29±0.37	0.17±0.08	0.05±0.01
膵臓	1.57±0.5	0.3±0.24	0.1±0.04

10

20

【0 3 5 5】

【表 1 2】

表 9. A S P C - 1 腫瘍マウスにおける¹⁷⁷L u - I - 6 の生体内分布 (n = 3)

臓器／組織	%ID/g (1 h)	%ID/g (4 h)
腎臓	3.71±0.24	2.39±0.37
血液	0.38±0.06	0.04±0.01
腫瘍	12.71±4.57	13.64±2.5
腸	0.77±0.31	0.22±0.06
心臓	0.22±0.12	0.12±0.03
肝臓	0.51±0.22	0.53±0.16
脾臓	0.09±0.01	0.13±0.03
肺	0.54±0.04	0.17±0.08
胃	0.27±0.19	0.21±0.05
大腿骨	0.12±0.01	0.12±0.09
筋肉	0.06±0	0.08±0.02
膵臓	0.1±0.03	0.06±0.02

30

40

【0 3 5 6】

50

【表 1 3】

表 1 0. A S P C - 1 腫瘍マウスにおける¹⁷⁷L u - I - 7 の生体内分布 (n = 3)

臓器／組織	%ID/g (1 h)	%ID/g (4 h)	%ID/g (24 h)	%ID/g (72 h)
腎臓	2.85±0.45	2.05±0.48	1.2±0.17	0.48±0.12
血液	9.79±1.66	1.8±0.62	0.07±0.01	0.01±0
腫瘍	15.27±8.72	19.97±10.42	22.83±1.14	18.07±0.98
腸	2.53±0.58	1.69±0.45	0.62±0.04	0.19±0.07
心臓	3.47±0.56	0.58±0.32	0.29±0.14	0.08±0.01
肝臓	3.93±0.43	1.88±1.00	0.84±0.09	0.23±0.01
脾臓	0.63±0.19	0.58±0.15	0.23±0.11	0.06±0.01
肺	3.12±1.25	1.1±0.49	0.43±0.14	0.13±0.1
胃	1.01±0.82	0.58±0.59	0.21±0.08	0.04±0.01
大腿骨	1.65±0.23	0.49±0.25	0.12±0.04	0.06±0.03
筋肉	1.1±0.3	0.27±0.2	0.34±0.3	0.01±0.01
膵臓	0.67±0.28	0.24±0.22	0.29±0.21	0.02±0.01

10

20

【0 3 5 7】

【表 1 4】

表 1 1. A S P C - 1 腫瘍担癌マウスにおける¹⁷⁷L u - I - 8 の生体内分布 (n = 4)

臓器／組織	%ID/g (4 h)	%ID/g (24 h)
腎臓	3.09±1.79	1.47±1.07
血液	6.25±1.53	0.23±0.12
腫瘍	16.7±10.49	26.12±10.63
腸	3.51±1.14	1.00±0.34
心臓	2.39±0.51	0.5±0.12
肝臓	7.4±2.9	1.86±0.97
脾臓	0.71±0.16	1.22±0.22
肺	2.92±2.09	0.55±0.34
胃	1.74±1.36	0.69±0.46
大腿骨	0.89±0.74	0.4±0.16
筋肉	0.54±0.28	0.34±0.14
膵臓	0.53±0.09	0.6±0.2

30

40

【0 3 5 8】

50

【表 1 5】

表 1 2. A S P C - 1 腫瘍マウスにおける¹⁷⁷L u - I - 1 0
の生体内分布 (n = 3)

臓器／組織	%ID/g (4 h)	%ID/g (24 h)	%ID/g (72 h)
腎臓	3.02±0.39	0.31±0.11	0.04±0.01
血液	0.93±0.29	0.04±0.00	0.01±0.00
腫瘍	17.97±11.04	12.27±7.59	4.24±2.71
腸	1.86±0.58	0.14±0.01	0.04±0.01
心臓	0.41±0.13	0.04±0.02	0.01±0.01
肝臓	0.96±0.4	0.14±0.01	0.06±0.02
脾臓	0.3±0.14	0.12±0.05	0.02±0.01
肺	0.74±0.72	0.4±0.26	0.05±0.03
胃	1.88±0.59	0.1±0.07	0.04±0.01
大腿骨	0.23±0.06	0.04±0.02	0.02±0
筋肉	0.13±0.12	0.01±0.01	0.01±0.01
膵臓	0.07±0.01	0.04±0.02	0.01±0

10

20

【0 3 5 9】

表 1 3 ～ 1 5 は、投与後の異なる時点での H T - 2 9 腫瘍を有するマウスにおける¹⁷⁷L u - I - 5、¹⁷⁷L u - I - 6、および¹⁷⁷L u - I - 7 の生体内分布を示している。図 4 A ～ 4 B はさらに、投与後の異なる時点での H T - 2 9 腫瘍を有するマウスにおける代表的な¹⁷⁷L u 標識化合物¹⁷⁷L u - I - 5、および¹⁷⁷L u - I - 7 の生体内分布を示す。

30

【0 3 6 0】

40

50

【表 1 6】

表 1 3. HT-29 腫瘍マウスにおける¹⁷⁷Lu-I-5 の生体内分布 (n = 3)

臓器／組織	%ID/g (1h)	%ID/g (4h)	%ID/g (24h)	%ID/g (72h)	%ID/g (120h)
腎臓	4.34±2.82	3.22±1.54	2.61±0.72	3.55±2.21	0.81±0.23
血液	20.4±1.06	9.07±1.42	0.07±0.02	0.09±0.07	0.01±0
腫瘍	9.74±2.44	20.7±2.21	17.4±4.53	10.02±6.15	6.61±1.12
腸	2.59±0.76	1.7±0.53	0.7±0.39	1.33±0.88	0.17±0.06
心臓	5.76±1.66	3.15±0.43	0.31±0.07	0.89±0.56	0.13±0.02
肝臓	5.26±1.02	4.41±1.88	2.21±0.36	4.44±3.4	0.55±0.3
脾臓	1.76±0.41	1.22±0.16	0.43±0.09	1.61±1.35	0.8±0.32
肺	9.85±2.58	3.88±1.04	0.62±0.32	0.5±0.19	0.12±0.1
胃	1.29±0.31	1.35±0.68	0.29±0.11	0.54±0.53	0.07±0.01
大腿骨	1.84±1.19	0.99±0.18	0.29±0.1	0.73±0.82	0.13±0.05
筋肉	1.07±0.14	0.66±0.21	0.12±0.04	0.37±0.34	0.06±0.02
膵臓	1.18±0.61	1.01±0.71	0.15±0.06	0.51±0.5	0.05±0.02

10

20

【0361】

【表 1 7】

表 1 4. HT-29 腫瘍マウスにおける¹⁷⁷Lu-I-6 の生体内分布 (n = 3)

臓器／組織	%ID/g (1 h)	%ID/g (4 h)
腎臓	5.9±4.85	5.14±2.21
血液	3.2±1.07	0.08±0.03
腫瘍	10.31±4.72	7.53±3.52
腸	1.21±0.06	0.27±0.07
心臓	1.17±0.24	0.12±0.03
肝臓	1.28±0.47	0.83±0.27
脾臓	0.45±0.19	0.26±0.1
肺	1.66±1.17	0.27±0.04
胃	0.69±0.23	0.32±0.2
大腿骨	0.68±0.18	0.2±0.03
筋肉	0.57±0.15	0.09±0.04
膵臓	0.62±0.25	0.14±0.02

30

40

【0362】

50

【表 18】

表 15. HT-29 腫瘍マウスにおける $^{177}\text{Lu-I-7}$ の生体内分布 ($n=3$)

臓器／組織	%ID/g(1h)	%ID/g(4h)	%ID/g(24h)	%ID/g(72h)	%ID/g(120h)
腎臓	4.41±2.41	1.73±0.79	1.43±1.04	0.7±0.3	0.4±0.15
血液	16.51±0.56	2.85±1.23	0.06±0.02	0.03±0	0.01±0
腫瘍	17.04±5.68	16.52±12.39	20.35±2.62	9.3±7.53	6.42±3.46
腸	2.84±1.07	1.71±0.23	0.66±0.29	0.29±0.23	0.19±0.01
心臓	5.28±0.74	1.31±0.53	0.16±0.01	0.11±0.01	0.05±0.03
肝臓	4.35±1.78	2.59±1.08	0.85±0.38	0.57±0.21	0.24±0.04
脾臓	1.73±1.08	0.71±0.41	0.14±0.03	0.08±0.01	0.1±0.04
肺	4.47±3.31	1.81±0.77	0.35±0.14	0.23±0.01	0.07±0.02
胃	2.58±1.00	0.76±0.38	0.14±0.03	0.06±0.01	0.06±0.03
大腿骨	1.95±1.15	0.56±0.23	0.11±0.02	0.06±0.03	0.07±0.02
筋肉	2.2±1.08	0.44±0.26	0.05±0.03	0.03±0.01	0.04±0.02
膵臓	1.48±0.29	0.38±0.17	0.07±0.04	0.03±0.01	0.04±0.01

10

20

【0363】

表 16 は、 $^{177}\text{Lu-C5}$ および本出願の代表的な化合物 $^{177}\text{Lu-I-6}$ を投与後 1 時間または 4 時間における A S P C - 1 腫瘍を有するマウスにおける他の組織に対する放射性核種の腫瘍による吸収を示す。表 16 からわかるように、 $^{177}\text{Lu-C5}$ と比較して、 $^{177}\text{Lu-I-6}$ は、血液、肝臓および肺に対する腫瘍吸収が有意に高かった。

【0364】

【表 19】

表 16. A S P C - 1 腫瘍を有するマウスにおける $^{177}\text{Lu-C5}$ と $^{177}\text{Lu-I-6}$ の腫瘍と選択された正常臓器間の吸収率の比較

	腫瘍／血液	腫瘍／肝臓	腫瘍／肺	腫瘍／腎臓
$^{177}\text{Lu-I-6@ 1 h}$	33.3	25.0	23.7	3.42
$^{177}\text{Lu-C5 @ 1 h}$	4.7	17.9	9.0	17.2
$^{177}\text{Lu-I-6 @ 4 h}$	364	25.9	79.3	5.70
$^{177}\text{Lu-C5 @ 4 h}$	60.5	16.6	43.3	40.0

30

40

【0365】

表 17 は、A S P C - 1 腫瘍を有するマウスにおける比較物質である $^{177}\text{Lu-C2}$ と本発明の代表的な ^{177}Lu 標識化合物のとりこみ A U C (0-72 時間) の比較を示す。表 17 に示すように、代表的な本出願の ^{177}Lu 標識複合体 $^{177}\text{Lu-I-7}$ 、 $^{177}\text{Lu-I-5}$ 、 $^{177}\text{Lu-I-1}$ 、および $^{177}\text{Lu-I-2}$ はいずれも、 $^{177}\text{Lu-C2}$ と比較して 72 時間にわたって有意に高い腫瘍 A U C を示した。さらに、 $^{177}\text{Lu-I-7}$ 、 $^{177}\text{Lu-I-5}$ 、 $^{177}\text{Lu-I-1}$ 、 $^{177}\text{Lu-I-2}$ 、 $^{177}\text{Lu-I-10}$ 群では腫瘍 A U C と正常臓器 A U C の比が有意に改善しました。

【0366】

50

【表 20】

表 17. ASPC-1 腫瘍を有するマウスにおける選択された比較象物と例示¹⁷⁷Lu 標識複合体の吸収 AUC (0~72 時間) の比較

臓器／組織	AUC (0-72 h)					
	C-2	I-7	I-5	I-1	I-2	I-10
腎臓	93.93	81.35	132.6	182.3	146.3	47.7
血液	91.79	42.79	189.4	28.1	121.8	12.7
腫瘍	827.02	1470.10	1885.4	1023.7	1518.2	734.4
腸	41.19	50.07	61.9	36.3	71.2	28.2
心臓	45.82	25.15	111.6	20.5	63.5	6.5
肝臓	108.58	63.63	112.6	80.2	142.9	17.9
脾臓	28.18	17.09	58.3	28.8	53.7	8.2
肺	58.38	36.66	39.0	26.1	38.5	23.5
胃	15.78	16.69	55.5	18.6	30.4	26.8
大腿骨	23.21	14.26	43.5	18.7	32.6	4.6
筋肉	10.11	17.07	22.4	11.5	26.6	2.3
脾臓	9.77	14.40	31.7	12.5	19.4	2.3
腫瘍／腎臓	8.80	18.1	14.2	5.6	10.4	15.4
腫瘍／血液	9.0	34.4	10.0	36.5	12.5	58.0
腫瘍／肝臓	7.61	23.1	16.7	12.8	10.6	41.1
腫瘍／肺	14.2	40.1	48.3	39.3	39.4	31.3

10

20

30

【0367】

前記の生体内分布研究は、本出願のすべての複合体が、放射性核種の腫瘍への吸収が良好から優れており、腫瘍 AUC 対正常臓器 AUC 比が良好であることを示したことを実証した。腫瘍および血液、腎臓、肝臓などの正常臓器における放射性核種の吸収は、分子の芳香族モチーフとキレート化剤を連結するリンカーによって大きく影響されることがわかった。さらに、リンカー領域の構造的変化は、放射性核種の腫瘍滞留時間を決定する役割を果たし、血液、腎臓、肝臓、肺などの正常臓器における放射性核種のウォッシュアウト動態を決定する役割を果たすこともわかった。

40

【0368】

実施例 26: ¹⁷⁷Lu 標識複合体の SPECT/CT 画像化研究

ASPC-1 腫瘍を有するマウスに、約 120 μCi の ¹⁷⁷Lu 標識複合体を静脈内注射し、2% イソフルラン／酸素ガス下で麻酔し、スキャナー上に置いた。MILabs SPECT スキャナーを使用して、3つのベッドポジションで30分間 SPECT/CT 画像が取得された。全身 SPECT 画像は、放射性トレーサーを注射してから1時間、4時間、24時間、72時間後に取得された。

【0369】

図5に示すように、本出願の ¹⁷⁷Lu 標識複合体である ¹⁷⁷Lu-I-5 および ¹⁷⁷Lu-I-7 は、腫瘍内での持続的な滞留（図5の白い矢印で示す）し、72時間にわたる他の臓器または組織からの急速な排除を示した。

50

【0370】

実施例27： ^{68}Ga 標識複合体のPET/CT画像化研究

ASPC-1腫瘍を有するマウスに、 ^{68}Ga 標識化合物 $150\mu\text{Ci}$ を静脈内注射し、2%イソフルラン/酸素ガス下で麻酔し、スキャナー上に置いた。動物用PET/SPET/CT (Inliview-3000B) を使用して、1つのベッドポジションで10分間PET画像が取得された。放射性トレーサの注射後30、60、120、180分で全身PET画像が取得された。

【0371】

図6に示すように、 ^{68}Ga 標識複合体 $^{68}\text{Ga}-\text{I}-6$ は、 $^{68}\text{Ga}-\text{C}-5$ と比較して、より強い腫瘍への吸収/維持を示し(図6の白い矢印で示す)、180分間にわたってより良好な腫瘍対正常コントラストを示した(図6の白い三角形で示すように、腫瘍対肝臓など)。

10

【0372】

実施例28： ^{177}Lu および ^{225}Ac 標識複合体の有効性研究

本出願の ^{177}Lu 標識複合体および ^{225}Ac 標識複合体の生体内効能をASPC-1腫瘍保有マウスで評価した。 ^{177}Lu 療法研究では、各群の動物にそれぞれ1日目と5日目にビヒクルまたは 0.6mCi 活性の放射性標識複合体を投与した。 ^{225}Ac 療法研究では、各群の動物にそれぞれ単回用量のビヒクル、即ち18、37、または 74KBq 活性の放射性標識複合体を投与した。

【0373】

腫瘍容積(V)は、異なる時点での式($V = (\pi \div 6) \times L \times W \times H$)に従って決定した(ここで、Lが最長軸、WはLに垂直な軸、HはLとWの平面に垂直な軸である)。エンドポイント(犠牲)基準は、腫瘍容積が 1.5cm^2 を超えた場合、または体重が20%減少した場合と定義された。

20

【0374】

図7Aに示すように、本出願の ^{177}Lu 標識複合体の投与は、ビヒクル群と比較して腫瘍の成長を有意に抑制し、 ^{177}Lu 療法の生体内有効性を示した。図7Bに示すように、 ^{177}Lu 療法の投与は動物の体重に有意な影響を与えなかった。

【0375】

図8Aおよび8Cは、異なる用量での代表的な ^{225}Ac 標識複合体の抗腫瘍効果を示している。図8Aおよび8Cから、18、37、または 74KBq を含む3つの用量すべてが、ビヒクル群と比較して有意な腫瘍抑制を示したことが分かる。 $^{225}\text{Ac}-\text{I}-5$ の37および 74KBq 群、または $^{225}\text{Ac}-\text{I}-7$ の37および 74KBq 群は同様の傾向を示しており、動物において最大の効果を達成するには $^{225}\text{Ac}-\text{I}-5$ または $^{225}\text{Ac}-\text{I}-7$ の37 KBq で十分であることを示す。図8Bおよび8Dに示すように、 ^{225}Ac 療法の投与は動物の体重に有意な影響を与えなかった。

30

【0376】

本出願は実施例を参照して説明されているが、特許請求の範囲は実施例に記載された実施形態によって限定されるべきではなく、全体としての説明と一致する最も広い解釈が与えられるべきであることが理解されるべきである。

40

【0377】

本明細書で引用したすべての特許、特許出願および刊行物は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。これらの刊行物の開示内容は、本明細書に記載され請求されている出願の日付時点で当業者に知られている技術水準をより完全に説明するために、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0378】

明細書で言及された文書に対する全体引用

本明細書では多数の公開物が引用されている。これらの参考文献に対する引用は以下に示す。これらの参考文献の各々は、個々の参考文献が参照により組み込まれることが具体的にかつ個別に示されているのと同じ程度に、本明細書にその全体が参照により組み込ま

50

れる。

1. Vincent, J.P., Neurotensin receptors: binding properties, transduction pathways, and structure. *Cell Mol Neurobiol* 1995 ; 15:501-12.
2. Sarret, P. and Kitabgi, P., Neurotensin and receptors. *Encycl Neurosci* 2010:1021-34.
3. Gui, et al., Increased neurotensin receptor-1 expression during progression of colonic adenocarcinoma. *Peptides* 2008 ; 29:1609-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2008.04.014>.
4. Souzan et al., Expression of neurotensin and NT1 receptor in human breast cancer: a potential role in tumor progression. *Cancer Res* 2006 ; 66:6243-9. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0450>.
5. Ehlers, R. A., et al., Gut peptide receptor expression in human pancreatic cancers. *Ann Surg* 2000 ; 231:838-48.
6. Dupouy, S. et al., The neurotensin receptor-1 pathway contributes to human ductal breast cancer progression. *PLoS One*. 2009 ; 4(1):e4223. doi: 10.1371/journal.pone.0004223. Epub 2009 Jan 19. PMID: 19156213 ; PMCID: PMC2626627.
7. Gully D. et al, Biochemical and pharmacological activities of SR 142948A, a new potent neurotensin receptor antagonist, *J. Pharmacol Exp Ther*. 1997 Feb ; 280(2):802-12. PMID: 9023294.
8. Shultz J. et al., Comparative Evaluation of the Biodistribution Profiles of a Series of Nonpeptidic Neurotensin Receptor-1 Antagonists Reveals a Promising Candidate for Theranostic Applications, *J Nucl Med*. 2016 Jul ; 57(7):1120-3. doi: 10.2967/jnumed.115.170530. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26940767.
9. Schulz J, et al., Proof of Therapeutic Efficacy of a 177Lu-Labeled Neurotensin Receptor 1 Antagonist in a Colon Carcinoma Xenograft Model. *J Nucl Med*. 2017 Jun ; 58(6):936-941. doi: 10.2967/jnumed.116.185140. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28254866.
10. Baum RP, et al., 177Lu-3BP-227 for Neurotensin Receptor 1-Targeted Therapy of Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: First Clinical Results. *J Nucl Med*. 2018 May ; 59(5):809-814. doi: 10.2967/jnumed.117.193847. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29025990.

10

20

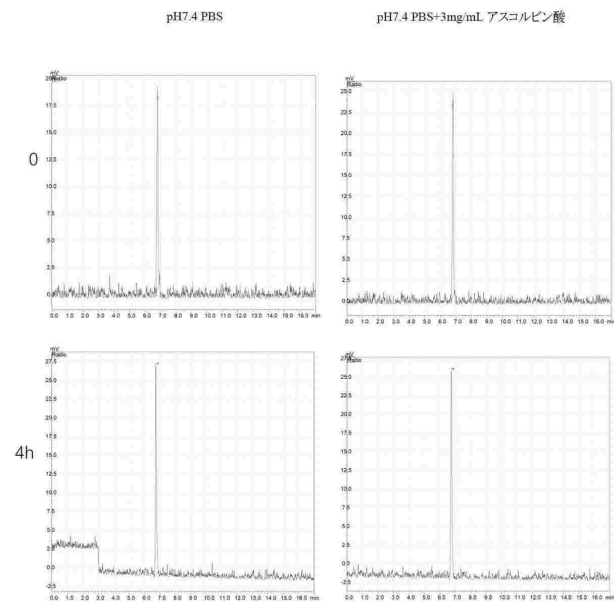
30

40

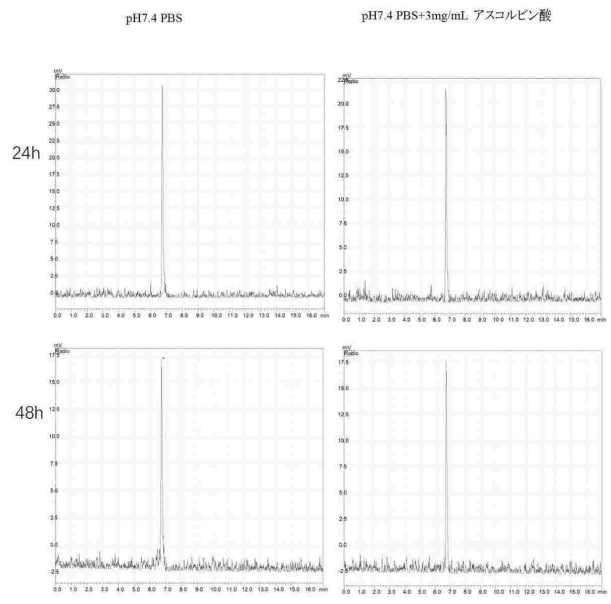
50

【図面】

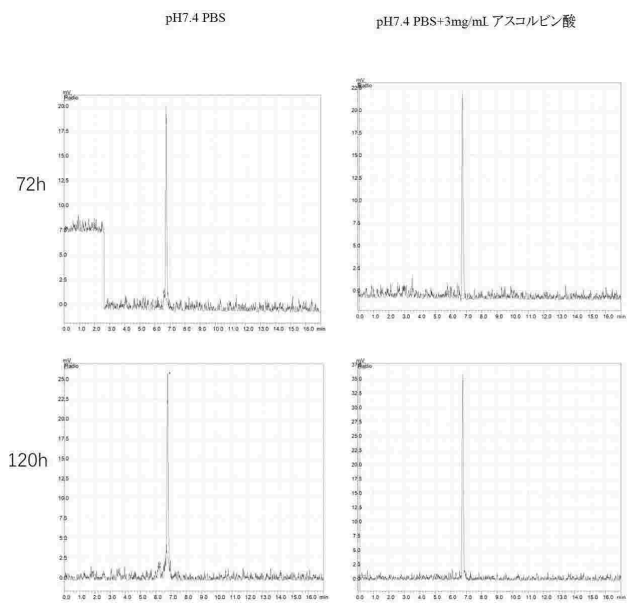
【図 1 - 1】



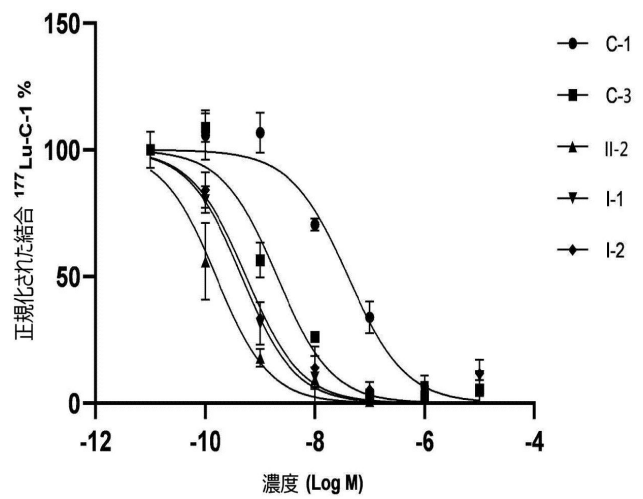
【図 1 - 2】



【図 1 - 3】



【図 2】



10

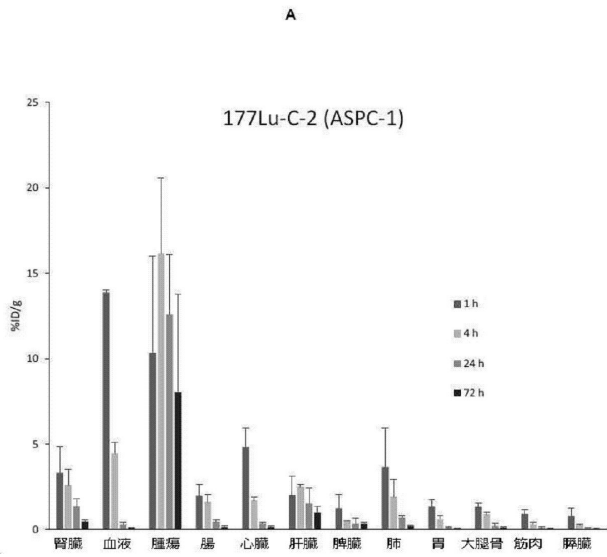
20

30

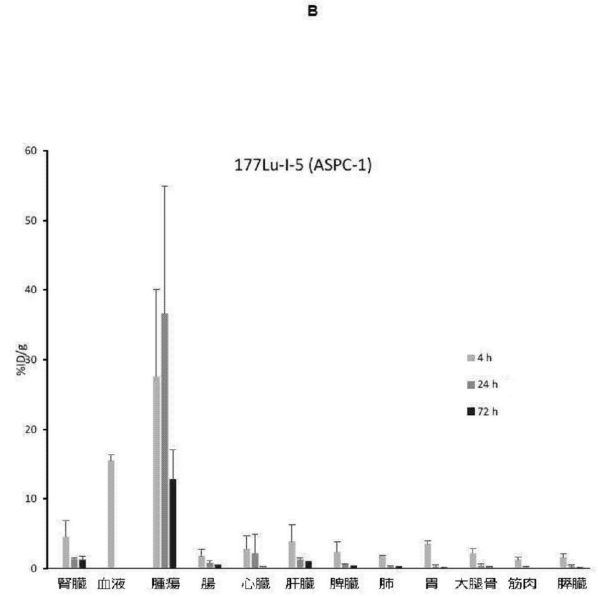
40

50

【図 3 A】



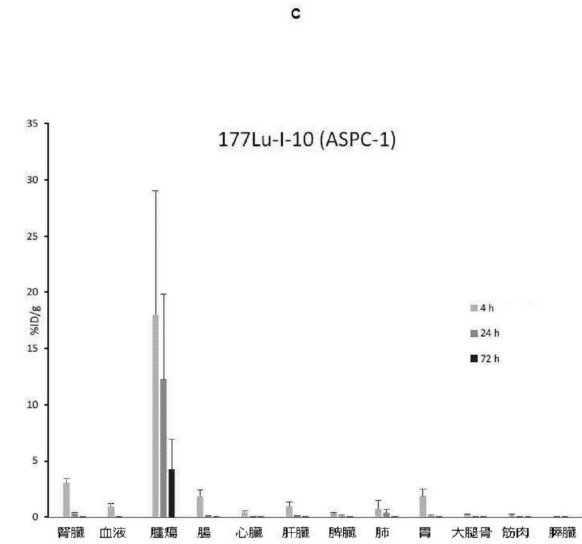
【図 3 B】



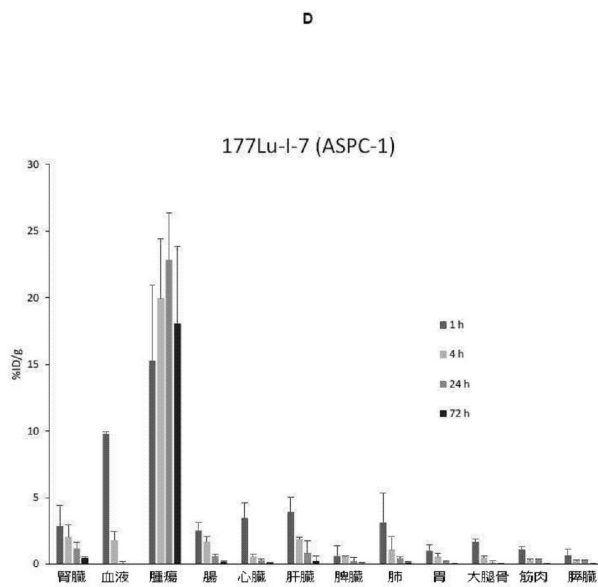
10

20

【図 3 C】



【図 3 D】

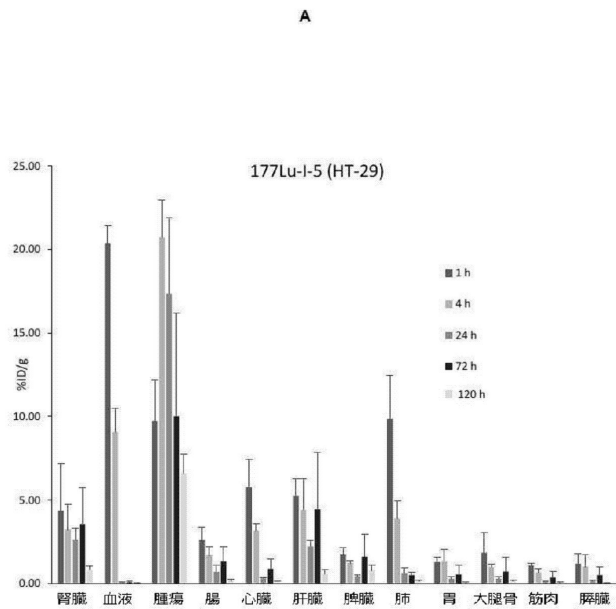


30

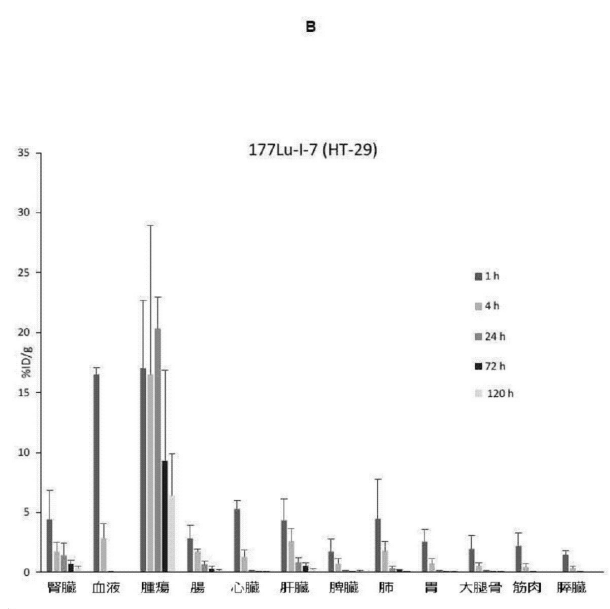
40

50

【図 4 A】

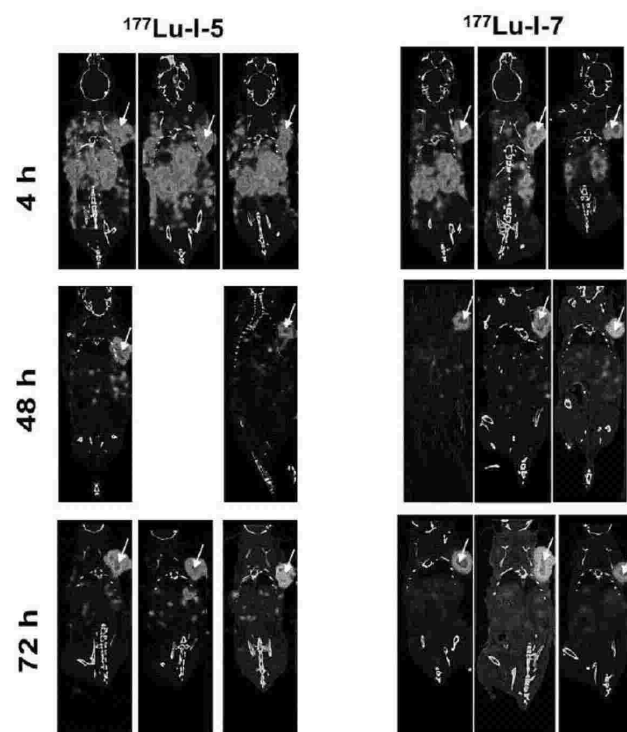


【図 4 B】

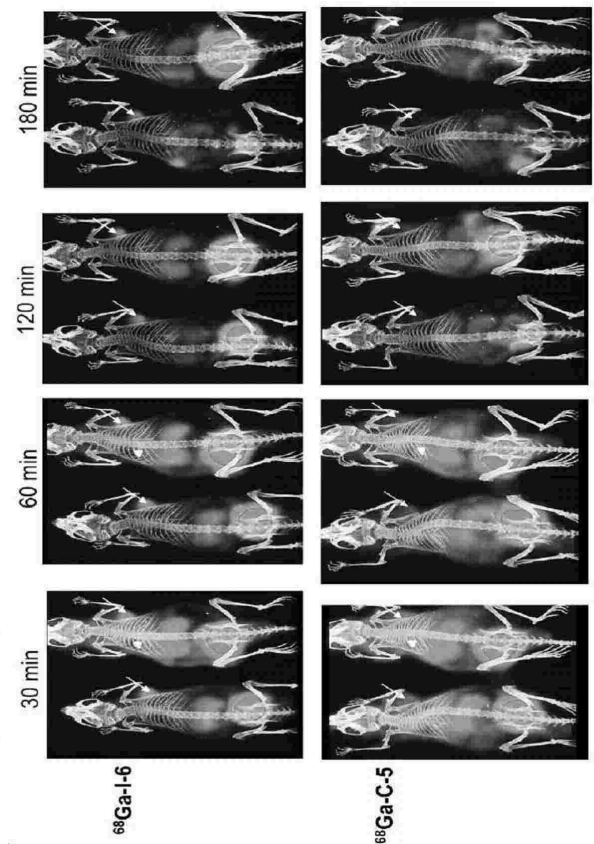


10

【図 5】



【図 6】



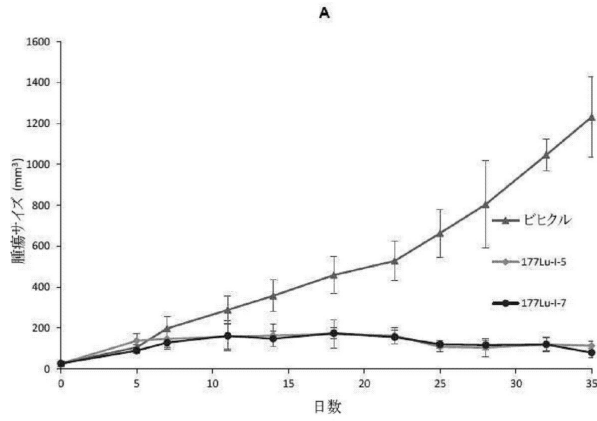
20

30

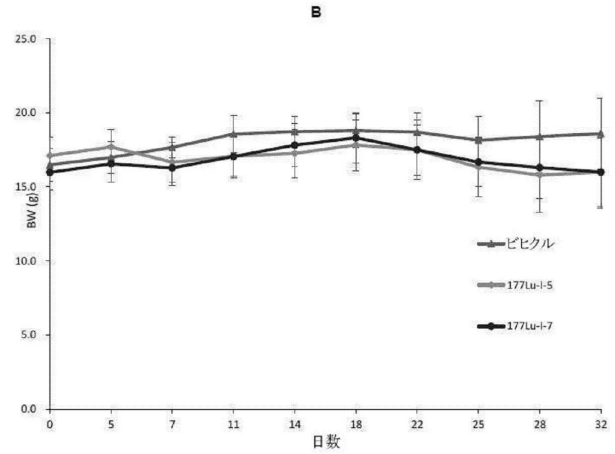
40

50

【図 7 A】

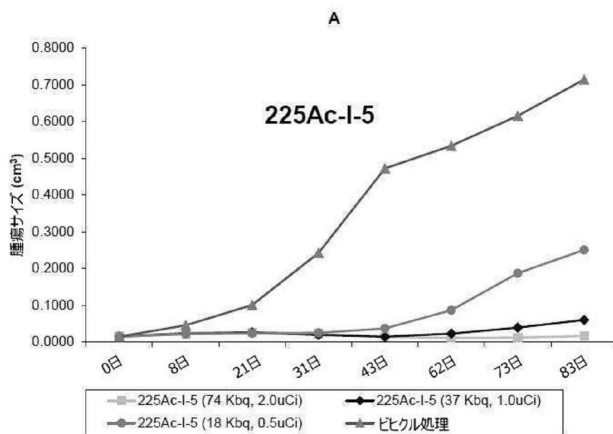


【図 7 B】

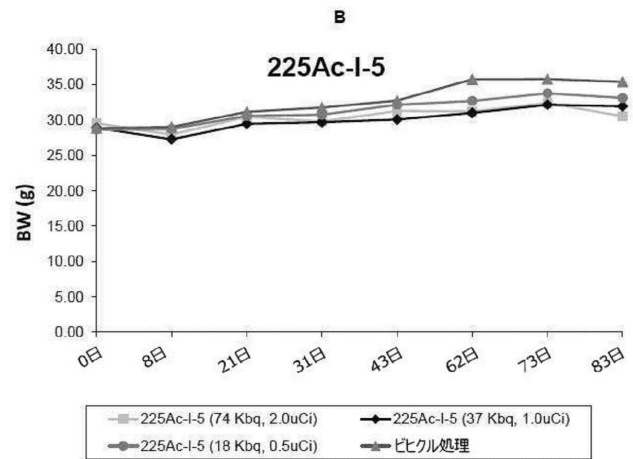


10

【図 8 A】



【図 8 B】



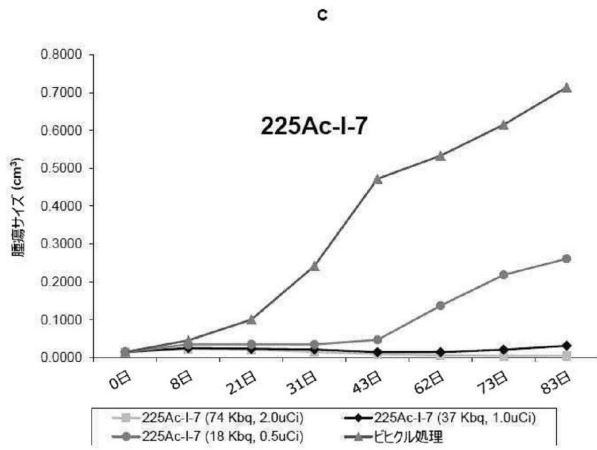
20

30

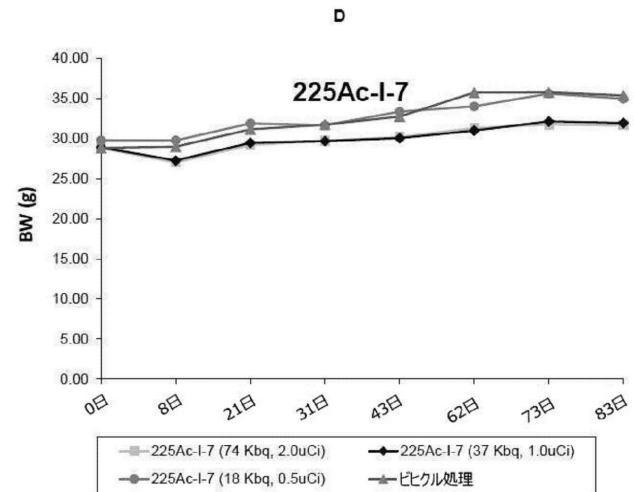
40

50

【図 8 C】



【図 8 D】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/13314

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. A61K 31/395, A61K 31/33 (2023.01)

ADD. A61K 31/04 (2023.01)

CPC - INV. A61K 31/395, A61K 31/33

ADD. A61K 31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 10,961,199 B2 (3B PHARMACEUTICALS GMBH) 30 March 2021 (30.03.2021), especially: col 1, ln 55-63; col 2, ln 9-31; col 7, ln 22-61; col 7, ln 62-64; col 29-30, formula (IIa); col 31-32, formula (IIId); col 41, ln 1-7, Embodiment 107; col 41, ln 10-15, Embodiment 108; col 43, ln 15-19; col 43, ln 33-37; col 71, ln 5-7.	1-2,6
Y	NARAYANAN et al. "Discovery of a Novel Small Molecule Agonist Scaffold for the APJ Receptor", Bioorg Med Chem. 2016, 24(16): pp 3758-3770, especially: abstract; pg 29, Table 2, Compd. 13.	1-2,6
Y	DUBOIS et al. "Investigating 3,3-diaryloxetanes as potential bilesterases through matched molecular pair analysis", RSC Med. Chem. 2021, 12, pp 2045-2052, especially: pg 2045, col 1, para 1; pg 2046, Fig. 2, formula 1b and 1c; pg 2048, Fig. 3, entry 9, compound 1b, entry 21, compound 1c.	1-2,6
A	LEE et al. "Identification and Characterization of a Novel Integrin-Linked Kinase Inhibitor", J Med Chem. 2011, 54(18): pp 6364-6374, especially: abstract; pg 15, Figure 1, Series D, formula 15.	1-2,6
A	THOMAS et al. "Identification of 1-((1-(4-Fluorophenyl)-5-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl)carbonyl)amino)cyclohexane Carboxylic Acid as a Selective Nonpeptide Neurotensin Receptor Type 2 Compound", J. Med. Chem. 2014, 57, pp 5318-5332, entire document.	1-2,6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 June 2023

Date of mailing of the international search report

JUL 07 2023

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Karl Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/13314

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 10-56, 59-65, 75-88 and 90-101
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-2,6

20

30

Remark on Protest

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

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/13314

-Box III - Lack of Unity-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-9, 57-58, 66-74 and 89, directed to a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof. The compound of Formula I will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein R1 is H; R2 is H; R3 is 2-amino-2-adamantane carboxylic acid; X is CH2; L is a linker; E is a chelating group; and wherein L is the first species found in para [00106] of the instant specification: an amine; and wherein E is the first species found in para [00132] of the instant specification: 1,4,7-Triazacyclononane (TACN). It is believed that claims 1-2 and 8 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of Formula I, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention; if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, wherein R1 is C1 alkyl; R2 is H; R3 is 2-amino-2-adamantane carboxylic acid; X is CH2; L is a linker; E is a chelating group; and wherein L is the first species found in para [00106] of the instant specification: an amine; and wherein E is the first species found in para [00132] of the instant specification: 1,4,7-Triazacyclononane (TACN) (i.e. claims 1-6).

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula I, which is not required by any other invention of Group I+.

Common Technical Features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound having the structure of Formula I.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being obvious over US 10,961,199 B2 to 3B Pharmaceuticals GmbH (hereinafter "3B") in view of the article entitled "Identification and Characterization of a Novel Integrin-Linked Kinase Inhibitor" by Lee et al. (hereinafter "Lee").

3B teaches a compound of Formula I wherein R1 is C1 alkyl; R2 is C3 alkyl; R3 is 2-amino-2-adamantane carboxylic acid; L is a linker; and E is a chelating group (col 29-30, formula (IIa); see also col 41, in 1-7, Embodiment 107. The compound of embodiment 106, wherein the compound comprises a diagnostically active nuclide; see also col 41, in 10-15, Embodiment 108. The compound of embodiment 107, wherein the diagnostically active nuclide or the therapeutically active radionuclide is chelated by the chelator of... formula (IIa)), but 3B doesn't teach wherein X is selected from CH2, O, NR4, S, S(O), SO2NR4 and NR4C(O). 3B further teaches wherein X is highly similar to NR4C(O) (col 29-30, formula (IIa), but 3B doesn't teach wherein the nitrogen atom is attached to the phenyl ring (3B teaches the reverse orientation). However, Lee teaches a similar compound wherein X is NR4C(O) (pg 15, Figure 1, Series D, formula 15) and it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art to prepare the analog of the compound of 3B wherein the amide is reversed in order to optimize the synthetic procedure and the activity of the compound by routine experimentation because the compound of Lee shows that this substructure is known. It would have been further obvious to combine Lee with 3B because 3B teaches a treatment for cancer (col 43, in 15-19. The compound of any one of embodiments 1 to 113, for use in a method for the treatment of a disease; see also col 43, in 33-37. The compound of any one of embodiments 127 to 128, wherein the disease is selected from the group comprising tumors and hematological malignancies) and Lee teaches a similar compound that is also used to treat cancer with selectivity for cancerous cells over normal ones (abstract, Integrin-linked kinase (ILK) represents a relevant target for cancer therapy in light of its role in promoting oncogenesis and tumor progression. Through the screening of an in-house focused compound library, we identified N-Methyl-3-(1-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)-5-(4-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl))-1H-pyrazol-3-yl)propanamide (22) as a novel ILK inhibitor (IC50, 0.8 micro M), which exhibited high in vitro potency against a panel of prostate and breast cancer cell lines (IC50, 1-2.5 micro M), while normal epithelial cells were unaffected) and the reverse amide analog of 3B could have enhanced selectivity for cancerous cells.

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Item 4 continued: Claims 10-56, 69-85, 75-88 and 90-101 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are therefore, not included in the above analysis.

Note: Claims 3-4 language lacks clarity. Claim is dependent on claim 2 and states: 3. The compound of claim 2, wherein R1 is selected from H, C1-alkyl, C3-6cycloalkyl R1 is selected from CH3, CH2CH3, CH2CH2CH3, CH(CH3)2, cyclopropyl, cyclobutyl, CH2cyclopropyl, and CH2cyclobutyl, each of which is optionally substituted with one or more halo. The text "wherein R1 is selected from H, C1-4alkyl, C3-6cycloalkyl" is identical to the first part of claim 2, whereas the rest of the claim seems to be a limitation on claim 2. Claim 4 has a similar issue with text repeated from claim 2. For the purposes of completing this ISR, the text "wherein R1 is selected from H, C1-4alkyl, C3-6cycloalkyl" in claims 3-4 was assumed to be a typographical error and was ignored.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 K 5/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 5/00

テーマコード (参考)

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

ジー州ウォッチャング、レイクビュー・アベニュー 6 4

F ターム (参考)

4C084 AA12 NA14 ZB261 ZB262

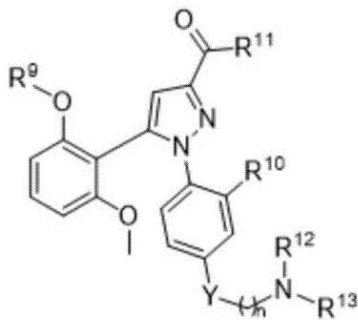
4C085 HH03 JJ02 KA09 KA29 KB12 KB56 LL18

4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 MA01 MA04 NA14 ZB26

4H045 AA10 AA20 AA30 BA10 EA20 EA50 FA10

【要約の続き】

的に許容される塩および／または溶媒和物、ならびに、例えば、癌などの疾患、障害または状態の治療におけるその組成物および使用に関する。



(I I)