

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6792875号  
(P6792875)

(45) 発行日 令和2年12月2日(2020.12.2)

(24) 登録日 令和2年11月11日(2020.11.11)

(51) Int.Cl.

F 1

C07F 9/40	(2006.01)	C07F 9/40	C S P E
C07F 9/6524	(2006.01)	C07F 9/6524	
C07H 13/06	(2006.01)	C07H 13/06	
C07F 19/00	(2006.01)	C07F 19/00	
A61K 31/675	(2006.01)	A61K 31/675	

請求項の数 28 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-568376 (P2017-568376)
(86) (22) 出願日	平成28年7月6日(2016.7.6)
(65) 公表番号	特表2018-524352 (P2018-524352A)
(43) 公表日	平成30年8月30日(2018.8.30)
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/041040
(87) 國際公開番号	W02017/007790
(87) 國際公開日	平成29年1月12日(2017.1.12)
審査請求日	令和1年6月20日(2019.6.20)
(31) 優先権主張番号	62/189,652
(32) 優先日	平成27年7月7日(2015.7.7)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(31) 優先権主張番号	62/320,296
(32) 優先日	平成28年4月8日(2016.4.8)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	517455580 ファイブ イレブン ファーマ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19104, フィラデルフィア, マーケットストリート 3700, スイート 305
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

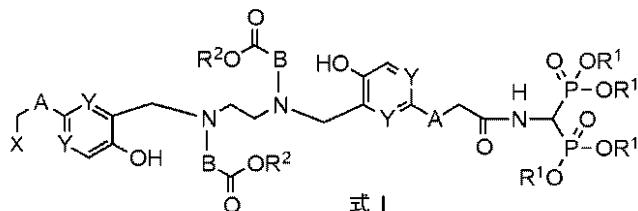
(54) 【発明の名称】 H B E D-ビスホスホネート、その放射性金属コンジュゲート、およびセラノスティック剤としてのそれらの使用

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 2 2】



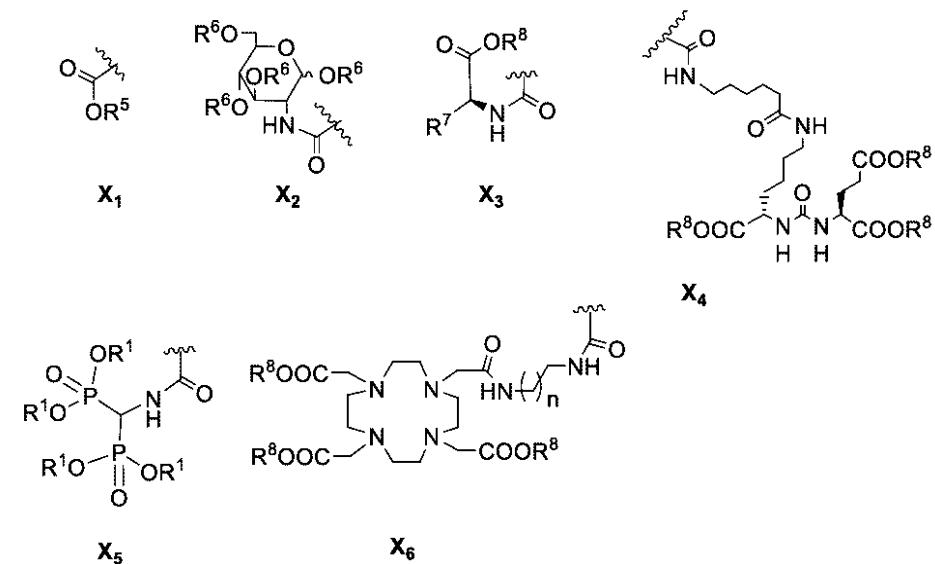
10

(式中、

A は、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキレン基であって、少なくとも 1 つの炭素原子が必要に応じて O、 - N R<sup>9</sup> - または - C (O) - で置き換えられている、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキレン基であり；B は、 C R<sup>3</sup> R<sup>4</sup> であり；

X は、

## 【化23A】



10

からなる群から選択され；

nは、1～8であり；

Yは、独立にC HまたはNであり；

20

R<sup>1</sup>は、水素または(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル基であり；

R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立に水素またはメチルエステル、t-ブチルエステル、ベニジルエステルおよびアリルエステルからなる群から選択されるカルボン酸保護基であり；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、独立に水素、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル基、エチレングリコリル基またはプロピレングリコリル基であり；

R<sup>6</sup>は、水素または(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アシル基であり；

R<sup>7</sup>は、水素、メチル、-CH<sub>2</sub>COOR<sup>8</sup>および-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOR<sup>8</sup>からなる群から選択されるアミノ酸の1位の置換基であり、

R<sup>9</sup>は、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択される)による化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

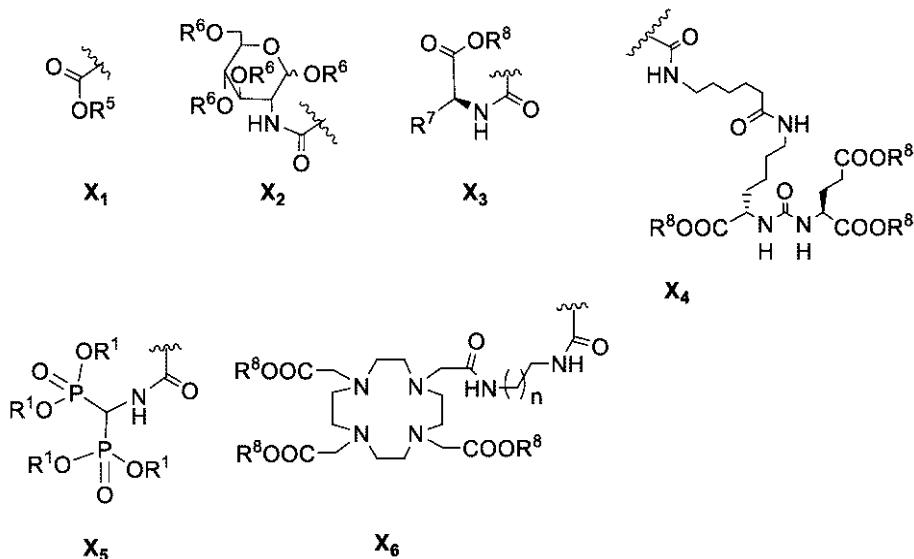
## 【請求項2】

Aが、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>であり、mが1、2または3であり；

R<sup>1</sup>が、E tであり；

Xが、

## 【化24A】



からなる群から選択され：

n が、1～8 であり；

R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>8</sup> が、t-Bu であり；

R<sup>6</sup> が、AcO であり；

B、Y、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>7</sup> が、請求項1で定義された通りである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項3】

A が、CH<sub>2</sub> であり；

Y が、CH であり；

R<sup>7</sup> が、水素、メチル、-CH<sub>2</sub>COOR<sup>8</sup> および -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOR<sup>8</sup> からなる群から選択され；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>8</sup> が、水素である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項4】

X が、

## 【化25】



X1

である、請求項1から3のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項5】

X が、

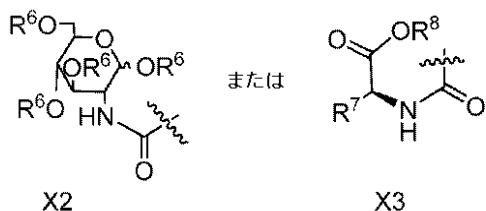
10

20

30

40

## 【化26】

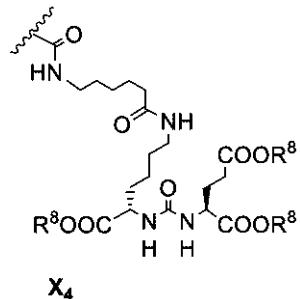


である、請求項1から3のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。 10

## 【請求項6】

$X$  が、

## 【化27A】



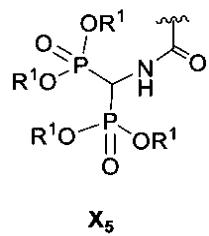
20

である、請求項1から3のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項7】

$X$  が、

## 【化28A】



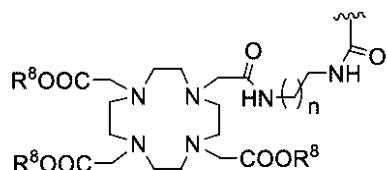
30

ある、請求項1から3のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項8】

$X$  が、

## 【化29A】



40

$X_6$

であり、

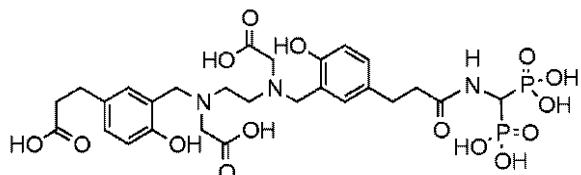
$n$  が、1～8である、請求項1から3のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

## 【請求項 9】

構造：

## 【化 3 0】



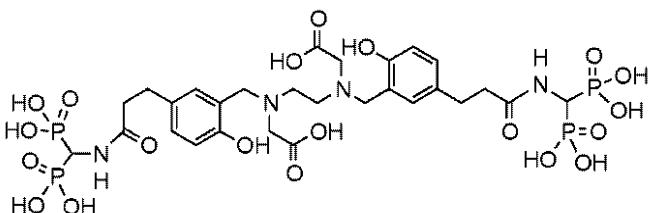
10

を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 10】

構造：

## 【化 3 1】



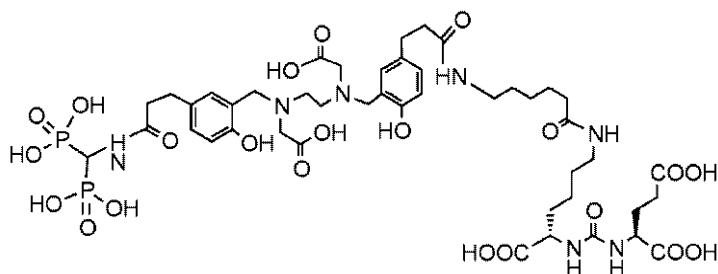
20

を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 11】

構造：

## 【化 3 2】



30

を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 12】

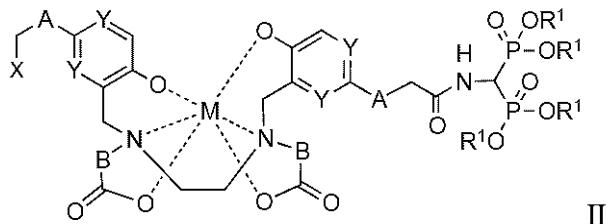
金属Mにキレート化された請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む錯体であって、Mは、<sup>4</sup><sub>4</sub> Sc、<sup>4</sup><sub>7</sub> Sc、<sup>2</sup><sub>0</sub><sup>3</sup> Pb、<sup>6</sup><sub>7</sub> Ga、<sup>6</sup><sub>8</sub> Ga、<sup>7</sup><sub>2</sub> As、<sup>1</sup><sub>1</sub><sup>1</sup> In、<sup>9</sup><sub>0</sub> Y、<sup>9</sup><sub>7</sub> Ru、<sup>6</sup><sub>2</sub> Cu、<sup>6</sup><sub>4</sub> Cu、<sup>5</sup><sub>2</sub> Fe、<sup>5</sup><sub>2</sub><sup>m</sup> Mn、<sup>1</sup><sub>4</sub><sup>0</sup> La、<sup>1</sup><sub>7</sub><sup>5</sup> Yb、<sup>1</sup><sub>5</sub><sup>3</sup> Sm、<sup>1</sup><sub>6</sub><sup>6</sup> Ho、<sup>1</sup><sub>4</sub><sup>9</sup> Pm、<sup>1</sup><sub>7</sub><sup>7</sup> Lu、<sup>1</sup><sub>4</sub><sup>2</sup> Pr、<sup>1</sup><sub>5</sub><sup>9</sup> Gd、<sup>2</sup><sub>1</sub><sup>3</sup> Bi、<sup>6</sup><sub>7</sub> Cu、<sup>1</sup><sub>1</sub><sup>1</sup> Ag、<sup>1</sup><sub>9</sub><sup>9</sup> Au、<sup>1</sup><sub>6</sub><sup>1</sup> Tb および<sup>5</sup><sub>1</sub> Cr からなる群から選択される、錯体。

40

## 【請求項 13】

式 II :

## 【化33A】



10

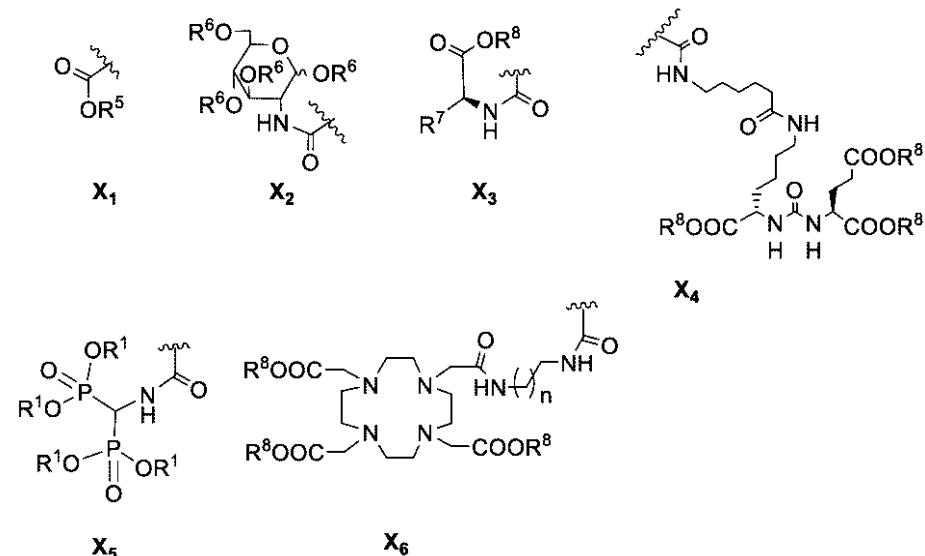
(式中、

Aは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン基であって、少なくとも1つの炭素原子が必要に応じてO、-NR<sup>9</sup>-または-C(O)-で置き換えられている、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン基であり；

Bは、CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>であり；

Xは、

## 【化34A】



からなる群から選択され；

nは、1～8であり；

Yは、独立にCHまたはNであり；

R<sup>1</sup>は、水素または( $C_1 \sim C_6$ )アルキル基であり；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、独立に水素、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル基、エチレングリコリル基またはプロピレングリコリル基であり；

R<sup>5</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立に水素またはメチルエステル、t-ブチルエステル、ベンジルエステルおよびアリルエステルからなる群から選択されるカルボン酸保護基であり；

R<sup>6</sup>は、( $C_1 \sim C_6$ )アシル基であり；

R<sup>7</sup>は、水素、メチル、-CH<sub>2</sub>COOR<sup>8</sup>および-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOR<sup>8</sup>からなる群から選択されるアミノ酸の位の置換基であり；

R<sup>9</sup>は、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され；

Mは、<sup>4</sup><sub>4</sub>Sc、<sup>4</sup><sub>7</sub>Sc、<sup>2</sup><sub>0</sub><sup>3</sup>Pb、<sup>6</sup><sub>7</sub>Ga、<sup>6</sup><sub>8</sub>Ga、<sup>7</sup><sub>2</sub>As、<sup>1</sup><sub>1</sub><sup>1</sup>In、<sup>9</sup><sub>0</sub>Y、<sup>9</sup><sub>7</sub>Ru、<sup>6</sup><sub>2</sub>Cu、<sup>6</sup><sub>4</sub>Cu、<sup>5</sup><sub>2</sub>Fe、<sup>5</sup><sub>2</sub>mMn、<sup>1</sup><sub>4</sub><sup>0</sup>La、<sup>1</sup><sub>7</sub><sup>5</sup>Yb、<sup>1</sup><sub>5</sub><sup>3</sup>Sm、<sup>1</sup><sub>6</sub><sup>6</sup>Ho、<sup>1</sup><sub>4</sub><sup>9</sup>Pm、<sup>1</sup><sub>7</sub><sup>7</sup>Lu、<sup>1</sup><sub>4</sub><sup>2</sup>Pr、<sup>1</sup><sub>5</sub><sup>9</sup>Gd、<sup>2</sup><sub>1</sub><sup>3</sup>Bi、<sup>6</sup><sub>7</sub>Cu、<sup>1</sup><sub>1</sub><sup>1</sup>Ag、<sup>1</sup><sub>9</sub><sup>9</sup>Au、<sup>1</sup><sub>6</sub><sup>1</sup>Tbおよび<sup>5</sup><sub>1</sub>Crからなる群か

40

50

ら選択される金属である)

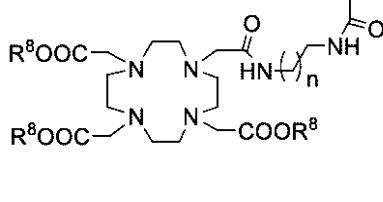
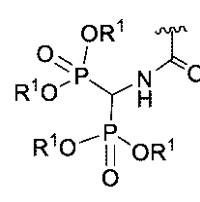
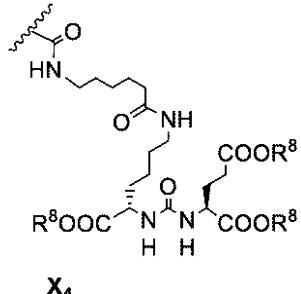
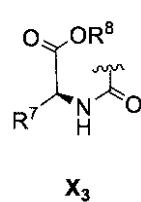
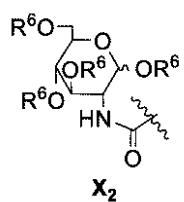
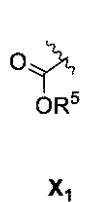
による構造またはその薬学的に許容される塩を有する請求項1~2に記載の錯体。

【請求項14】

Aが、 $(CH_2)_m$ であり、mが1、2または3であり；

Xが、

【化35A】



からなる群から選択され：

n、Y、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、請求項1~3で定義された通りである、請求項1~3に記載の錯体。

【請求項15】

AがCH<sub>2</sub>であり；

Yが、CHであり；

R<sup>7</sup>が、水素、メチル、-CH<sub>2</sub>COOR<sup>8</sup>および-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOR<sup>8</sup>からなる群から選択され；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>8</sup>が、水素である、請求項1~3に記載の錯体。

【請求項16】

Xが、

【化36】



X1

である、請求項1~3から1~5のいずれかに記載の錯体。

【請求項17】

Xが、

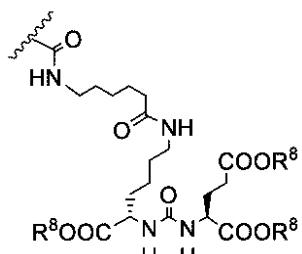
10

20

30

40

## 【化37A】

**X<sub>4</sub>**

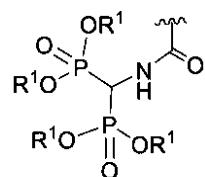
10

である、請求項13から15のいずれかに記載の錯体。

## 【請求項18】

Xが、

## 【化38A】

**X<sub>5</sub>**

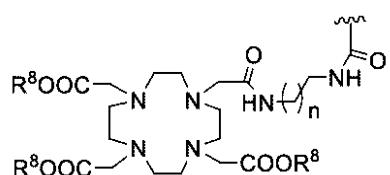
20

である、請求項13から15のいずれかに記載の錯体。

## 【請求項19】

Xが、

## 【化39A】

**X<sub>6</sub>**

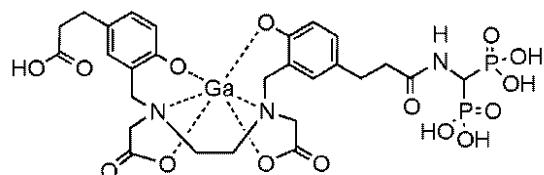
30

であり、nが、1～8である、請求項13から15のいずれかに記載の錯体。

## 【請求項20】

構造：

## 【化40】



40

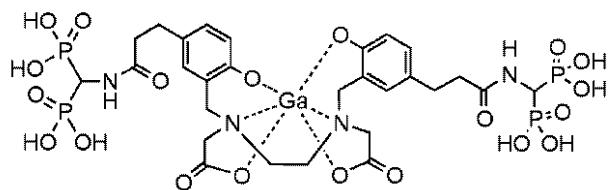
を有し、Gaが、<sup>6</sup><sub>7</sub>Gaまたは<sup>6</sup><sub>8</sub>Gaである、請求項13に記載の錯体。

## 【請求項21】

構造：

50

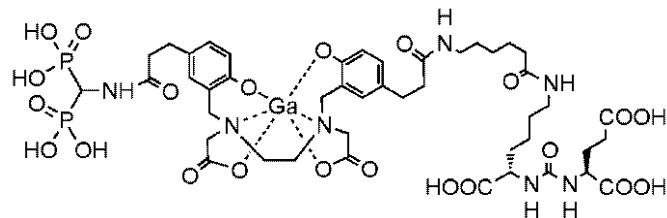
【化41】

を有し、Gaが、<sup>6</sup> <sup>7</sup> Gaまたは<sup>6</sup> <sup>8</sup> Gaである、請求項13に記載の錯体。 10

【請求項22】

構造：

【化42】



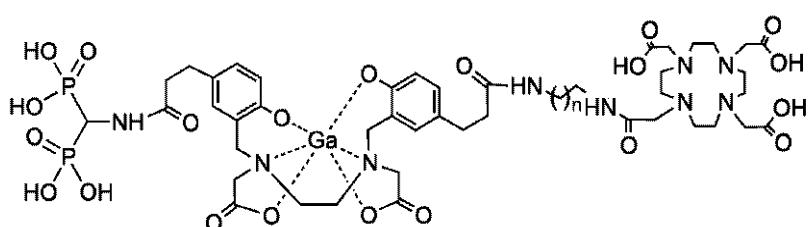
20

を有し、Gaが、<sup>6</sup> <sup>7</sup> Gaまたは<sup>6</sup> <sup>8</sup> Gaである、請求項13に記載の錯体。

【請求項23】

構造：

【化43】



30

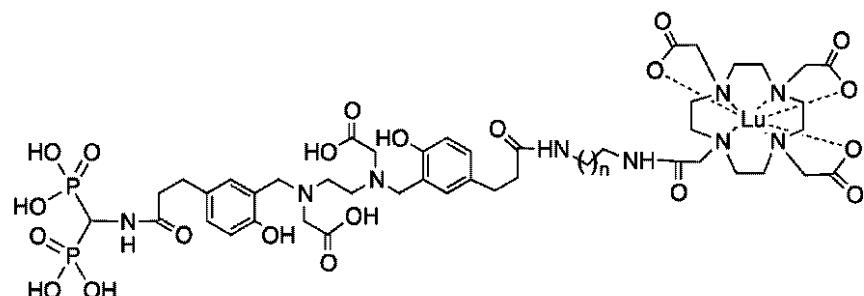
を有し、

nが、1～8であり、Gaが、<sup>6</sup> <sup>7</sup> Gaまたは<sup>6</sup> <sup>8</sup> Gaである、請求項13に記載の錯体。

【請求項24】

構造：

【化44】 40



を有し、 50

$n$  が、1～8であり、 $L_u$  が $^{177}Lu$ である、請求項12に記載の錯体。

【請求項25】

薬学的に許容される担体および請求項1から11のいずれかに記載の化合物もしくは請求項12から24のいずれかに記載の錯体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

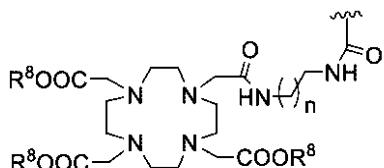
【請求項26】

有効量の請求項12から24のいずれかに記載の錯体を含む、 $in vivo$ イメージングのための組成物であって、前記組成物が被験体に投与されること、および前記被験体における前記化合物の放射活性のパターンが検出されることを特徴とする、組成物。

【請求項27】

被験体における1つまたは1つより多くの骨腫瘍を処置するための組成物であって、有効量の請求項12に記載の錯体（式中、 $X$ が、

【化45A】



$X_6$

10

20

であり、 $n$  が、1～8である）を含む、組成物。

【請求項28】

有効量の請求項1から11のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する滅菌容器、および治療上の使用のための説明書を含むキット。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

発明の背景

30

[ $^{99m}Tc$ ] - メチレンビスホスホネート (disphosphonate) (MDP) 断面または単一光子放射コンピュータ断層撮影 (SPECT) 骨イメージングは、感染（骨髄炎）、非感染性の炎症（関節炎）、外傷、代謝性骨疾患、良性および悪性新生物、ならびに転移などの骨障害を評価するために通常実行される核医学手順の1つである。しかし、繰り返し起こる $^{99m}Tc$  の不足に関する懸念が表され、このことが、日常的な臨床使用に対するこのイメージング剤の利用可能性を限定する場合がある。近年では、PETと併用する [ $^{18}F$ ] NaF が、骨転移があることがわかっているまたは疑わしい患者の臨床的評価用として承認された。Iagaru Aら、Clin. Nucl. Med. 38巻：e290～6頁（2013年）；Jadvar Hら、Semin. Nucl. Med. 45巻：58～65頁（2015年）。現在、PETラジオトレーサーための地域の商業的流通センターが数多く存在し、したがって、日常的な臨床業務用の [ $^{18}F$ ] NaF ( $t_{1/2}$  110分間、97%<sup>+</sup>、最大エネルギー 0.63 MeV) の利用可能性は改善されている。

40

【0002】

PETイメージング用の $^{68}Ge$  /  $^{68}Ga$  発生器が、核医学診療所においてますます利用できるようになってきている。Velikyan I.、J. Label. Compd. Radiopharm.、DOI : 10.1002/jlcr.3250 (2015年2月17日にオンラインで公開)。 $^{68}Ga$  使用に関連して、いくつかの長所がある：1) 長寿命の親同位体であるゲルマニウム-68 ( $^{68}Ge$ ) ( $t_{1/2}$  271日間) は、簡単で広範囲な発生器分布を可能にする；2)  $^{68}Ga$  の物理的特性 ( $t_{1/2}$  68分間、89%<sup>+</sup>、最大エネルギー 1.90 MeV) は、PETイメージングに非常に適している；3)  $^{68}Ge$  /  $^{68}Ga$  発生器は、近くに

50

サイクロトロンを必要としない陽電子 (position) 放射アイソトープ生成の簡便な機序を提供する。考えるべき重要な因子は、 $^{18}\text{F}$  および  $^{68}\text{Ga}$  の放射する  $+$  エネルギーが、それぞれ  $0.63\text{ MeV}$  および  $1.90\text{ MeV}$  であることである。しかしながら、 $+$  エネルギーにおける差異にもかかわらず、 $^{18}\text{F}$  および  $^{68}\text{Ga}$  放射性医薬品は、ヒト組織において類似の空間的分解能、感度、画像コントラストおよび活性回収係数を呈し、それらはヒトにおいて同程度の臨床画像を生成する。

#### 【0003】

$^{68}\text{Ga}$  の比較的短い物理的半減期と血液成分トランスフェリンに結合する可能性のため、 $^{68}\text{Ga}$  放射性医薬品には以下のいくつかの必須の特性が必要である：1)  $^{68}\text{Ga}$  錯体は、高い  $\text{in vitro}$  安定性を示さなければならない；2)  $^{68}\text{Ga}$  錯体の形成は、動力学的に速くなければならない；3)  $^{68}\text{Ga}$  錯体は、前コンジュゲーション型を生物活性のある分子に標的化するために二官能性分子を形成しなければならない；および4)  $^{68}\text{Ga}$  錯体は、血液循環において最低限のトランスフェリン交換で適切な  $\text{in vivo}$  安定性を示さなければならない。

#### 【0004】

現在のところ、評価された最も一般的な  $^{68}\text{Ga}$  標識放射性医薬品は、[ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATOC、[ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATATE および [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTANOC である。これらの化合物は、神経内分泌腫瘍と関連するソマトスタチン受容体の過剰発現を検出するために主に使用される。これは、神経内分泌腫瘍および様々な疾患の診断における PETイメージングの使用に対し多大な注目を集めてきた。Morgat C.ら、Gallium-68: chemistry and radiolabeled peptides exploring different oncogenic pathways、Cancer Biother. Radiopharm. 28巻：85～97頁（2013年）；Sandstrom M.ら、J. Nucl. Med. 54巻：1755～9頁（2013年）；Velikyan I.ら、Quantitative and qualitative intrapatient comparison of 68Ga-DOTATOC and 68 Ga-DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification、J. Nucl. Med. 55巻：204～10頁（2014年）。

#### 【0005】

いくつかの  $\text{Ga}$  錯体が報告されており、それらは通常、大環状または非環状ポリアザカルボン酸である。これらの錯体は、磁気共鳴画像法 (MRI) の造影剤として使用するためにガドリニウム (Gd) 錯体を形成するように設計された金属 - キレート化リガンド：ジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA)、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸 (DOTA)、1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4,7-三酢酸 (NOTA) および関連する誘導体（表1）などをしばしば含む。これらのリガンドの多くを一般に利用して、放射性金属イオンをキレート化する。これらには、SPECTイメージングための単一光子放射同位元素 -  $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{99m}\text{Tc}$  および  $^{111}\text{In}$ 、ならびに PETイメージングのための陽電子放射同位元素 -  $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{86}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{68}\text{Ga}$  および  $^{89}\text{Sr}$  がある。DOTA および関連するリガンドなどのポリアザカルボン酸に関する文献報告は、それらが  $\text{Ga}(\text{III})$  と熱力学的に非常に安定した錯体を形成することを示唆している。しかし、DOTA 誘導体と担体無添加 (n.c.a.)  $^{68}\text{Ga}$  の錯体形成は、効率が低く、しばしば 80～100 の加熱を必要とすることが示されている。 $\text{Ga}(\text{III})$  との DOTA リガンドの形成は、NOTA 類似体のそれより実験条件に対する感度が高い。NOTA 誘導体によって作製されるより小さい腔が、 $\text{Ga}(\text{III})$  のイオン半径により密にはまり込む可能性が高い。NOTA 誘導体、特に 1-(1,3-カルボキシプロピル)-4,7-カルボキシメチル-1,4,7-トリアザシクロノナン (NODAGA) は、DOTA 誘導体より  $\text{Ga}(\text{III})$  イオンをキレート化するのにより適切であることが示された。Price E.W. および Orvig C.、Chem.

Soc. Rev. 43巻：260～90頁（2014年）；Oxboel J.ら、Nucl. Med. Biol. 41巻：259～67頁（2014年）。 $\text{Ga}(\text{III})$  NODAGA 錯体は、非常に高い熱力学的安定性および迅速な錯体動態を呈した。 $\text{Ga}(\text{III})$  は、小さいイオンであり、八面体配位圈を一般に必要とするので、 $\text{Ga}(\text{III})$  NODAGA 類似体は

10

20

30

40

50

、最適な *in vitro* および *in vivo* 安定性を提供する。Ga(III)NO-DAGAが、二官能性イメージング剤の生成におけるキレート化基として優先的に選ばれた報告が、いくつかある。DOTAおよびNOTA誘導体を使用することにより、多くの<sup>6-8</sup> Ga 標識ビスホスホネートが、骨イメージング用として調製され、試験された。ビスホスホネートDOTA誘導体、[<sup>6-8</sup> Ga]4-[[(ビス-ホスホノメチル)カルボモイル]メチル]-7,10-ビス-(カルボキシ-メチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカ(tetraazacyclododec)-1-イル)-酢酸(BPAMD)が、ヒトにおいて優れた骨取り込みおよび保持を示すことが報告された。Fellner M.ら、Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 37巻：834頁(2010年)。

## 【0006】

10

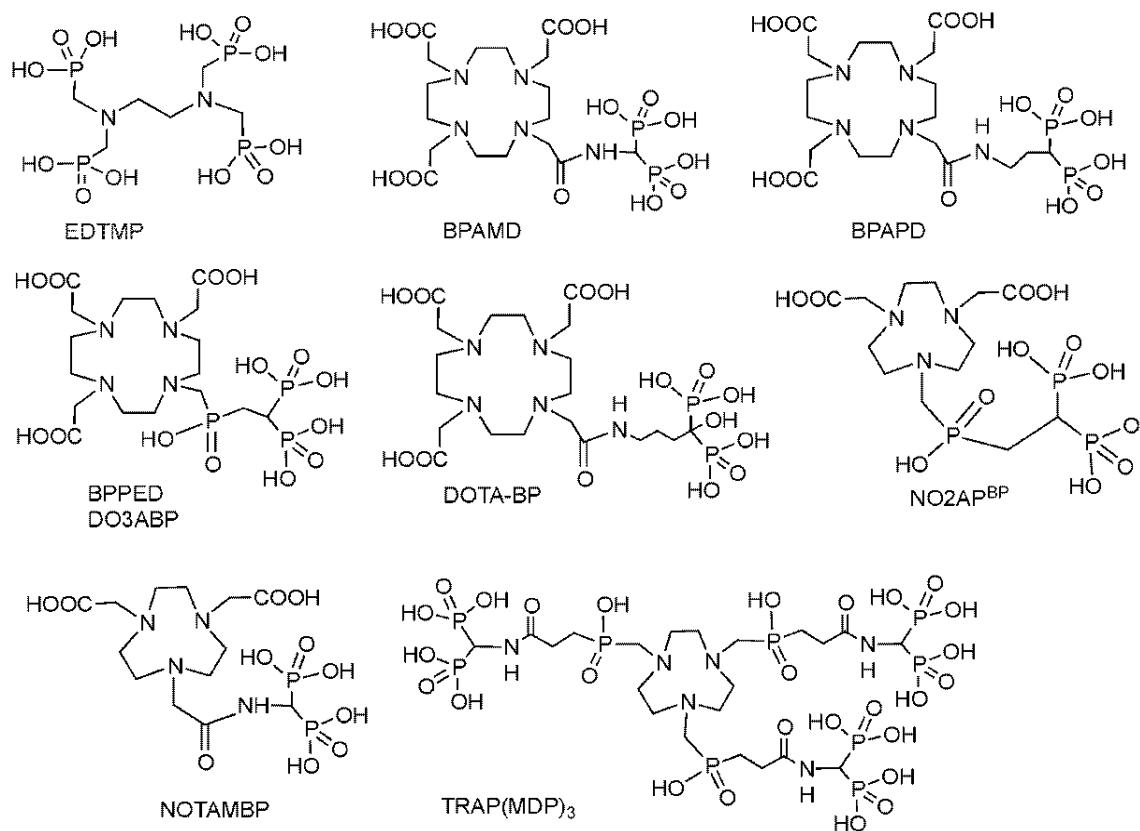
表1は、骨イメージング用として<sup>6-8</sup> Gaを錯体化できることが報告されているビスホスホネートの構造を図示する。これらには、エチレン-ジアミノ-N,N,N',N'-テトラキス-メチレン-リン酸(EDTMP)、(4-[[(ビス-ホスホノメチル)カルボモイル]メチル]-7,10-ビス-(カルボキシ-メチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカ-1-イル)-酢酸(BPAMD)、(4-[[(ビスホスホノプロピル)カルボモイル]メチル]-7,10-ビス-(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカ-1-イル)-酢酸(BPAPD)、テトラエチル-10-{[(2,2-ビス-ホスホノエチル)-ヒドロキシルホスホリル]メチル}-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸(BPPEDまたはD03ABP)、(4-[[(ビス-ホスホノプロピル)カルボモイル]ヒドロキシメチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸(DOTA-BP)、2,2'-(7-((2,2-ジホスホノエチル)(ヒドロキシ)ホスホリル)メチル)-1,4,7-トリアゾ-ナン-1,4-ジイル)二酢酸(N02APP)、4-[[(ビス-ホスホノプロピル)カルボモイル]メチル]-1,4,7-トリアザシクロノン(cyclonone)-1,4-二酢酸(NOTAMB P)、1,4,7-トリアザシクロノナン-N,N-ne-1,トリス(ビス-ホスホノプロピル)カルボモイル]メチルメチレンホスホン)酸(TRAP(NOTP))および1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4,7-トリ[メチレンホスフィン酸](TRAP(MDP)<sub>3</sub>)が含まれる。DOTAおよびNOTA型ビスホスホネート、<sup>6-8</sup> Ga 標識BPAMDおよびN02APPが、ヒトにおける骨イメージング剤としての試験に成功してきた。

20

表1. 骨イメージング用として<sup>6-8</sup> Gaを錯体化できるビスホスホネート

30

【表1】



【0007】

Ga(III)を錯体化すると報告されているいくつかのキレート化基は: DOT A、1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4-ビス[メチレン(ヒドロキシメチル)ホスフィン酸]-7-[メチレン(2-カルボキシエチル)ホスフィン酸](TRAP[NOPO])、シクロヘキシル-1,2-[6-カルボキシ-ピリジン-2-イル]-メチルアミノ]エタン(H<sub>2</sub>CHXDEDPA)および(5S,8S,22S,26S)-1-アミノ-5,8-ジベンジル-4,7,10,19,24-ペンタオキソ-3,6,9,18,23,25-ヘキサアザオクタコサン-22,26,28-トリ-カルボン酸トリフルオロアセテート(CHX-A'-DTPA-DUPA-Pep)である。Simecek J.ら、Chem. Med. Chem. 8巻: 95~103頁(2013年); Ramogida C.F.ら、Inorg. Chem. 54巻: 2017~31頁(2015年); Baur B.ら、Pharmaceuticals (Basel) 7巻: 517~29頁(2014年)を参照のこと。

【0008】

前立腺特異的膜抗原(PSMA)は、非常に特異的な前立腺上皮細胞膜抗原である。多くの報告が、PSMAが、前立腺がんを含めた様々な腫瘍において高度に発現されることを示唆している。しばしば、PSMA発現は、高悪性度のがんおよび転移性疾患において増加する。固形腫瘍における血管新生の多くにおいて、PSMAの高発現がみられるが、正常脈管系にはない。これにより、PSMAは、がん検出および治療の適切な標的になる。特定のGa-前立腺特異的膜抗原(PSMA)タグ付けされた錯体は、in vitroのPSMA発現腫瘍モデルとの高親和性結合および有効な標的化を示した。がん患者においてPSMA結合部位をイメージングするために研究された2つの剤は、[<sup>68</sup>Ga]<sup>Gluc-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC</sup>(単量体)およびその関連する二量体、[<sup>68</sup>Ga]<sup>(Gluc-NH-CO-NH-Lys(Ahx))<sub>2</sub>-HBED-CC</sup>である。両方の錯体が調製され、表2に見られるように高いPSMA結合を示すことが報告された。Baur B.ら、Pharmaceuticals (Basel) 7巻: 517~29頁(2014年); Schafer M.ら、EJNMMI Res. 2巻: 23号(2012年); Eder M.

10

20

30

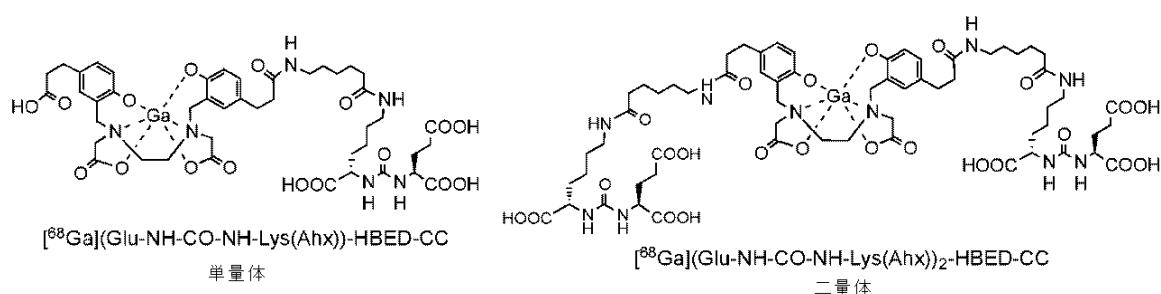
40

50

ら、Pharmaceuticals (Basel) 7巻：779～96頁(2014年)；Eder M.ら、Bi oconjug. Chem.、23巻：688～97頁(2012年)。[<sup>68</sup>Ga]Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC(単量体)および[<sup>68</sup>Ga](Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx))<sub>2</sub>-HBED-CC(二量体)の両方が、同程度の臨床前データを呈したが、ヒト研究用として最適な現在のPSMA/PETイメージング剤は、単量体である。Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-が、腫瘍の細胞膜上のPSMA受容体に高い結合親和性を提供することは、一般に受け入れられている。

表2.

イメージング剤 [<sup>68</sup>Ga]Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC(単量体)および[<sup>68</sup>Ga](Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx))<sub>2</sub>-HBED-CC(二量体)を標的とするPSMAの提案される構造。  
【表2】



## 【0009】

今までほとんどの臨床試験は、[<sup>68</sup>Ga]Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC(単量体)で実行されてきた。Ga(III)をキレート化するリガンドとして、一般に利用されているDOTAおよびNOTAの代わりにHBEDを使用することには、一定の利点が有る。Ga(III)-DOTAおよびGa(III)-NOTA錯体の安定度定数(log Kd)は、これまでに報告されている(それぞれ、log Kd = 21.3および31.0)。DOTAおよびNOTAと比較して、HBEDキレート化基は、より強く、より安定したGa(III)錯体を形成し：38.5のlog Kd値が、Ga(III)-HBED-CCについて報告された。

利用可能な放射性核種を利用し、速やかに錯体を形成し、in vitroおよびin vivoで安定しており、血流中で放射性核種をトランスフェリンへ迅速に移さない骨イメージング剤に対する必要性は、存在し続ける。

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0010】

【非特許文献1】Iagaru Aら、Clin. Nucl. Med. 38巻：e290～6頁(2013年)

【非特許文献2】Jadvar Hら、Semin. Nucl. Med. 45巻：58～65頁(2015年)  
【非特許文献3】Velikyan I.、J.Label. Compd. Radiopharm.、DOI: 10.1002/jlcr.3250(2015年2月17日にオンラインで公開)

【非特許文献4】Morgat C.ら、Gallium-68: chemistry and radiolabeled peptides exploring different oncogenic pathways、Cancer Biother. Radiopharm. 28巻：85～97頁(2013年)

【非特許文献5】Sandstrom M.ら、J. Nucl. Med. 54巻：1755～9頁(2013年)

【非特許文献6】Velikyan I.ら、Quantitative and qualitative intrapatient comparison of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE: net uptake rate for accurat  
50

e quantification、J. Nucl. Med. 55巻：204～10頁（2014年）  
【非特許文献7】Price E.W.およびOrvig C.、Chem. Soc. Rev. 43巻：260～90頁（2014年）  
【非特許文献8】Oxboel J.ら、Nucl. Med. Biol. 41巻：259～67頁（2014年）  
【非特許文献9】Fellner M.ら、Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 37巻：834頁（2010年）  
【非特許文献10】Simecek J.ら、Chem. Med. Chem. 8巻：95～103頁（2013年）  
【非特許文献11】Ramogida C.F.ら、Inorg. Chem. 54巻：2017～31頁（2015年）  
【非特許文献12】Baur B.ら、Pharmaceuticals (Basel) 7巻：517～29頁（2014年）  
【非特許文献13】Baur B.ら、Pharmaceuticals (Basel) 7巻：517～29頁（2014年）  
【非特許文献14】Schafer M.ら、EJNMMI Res. 2巻：23号、（2012年）  
【非特許文献15】Eder M.ら、Pharmaceuticals (Basel) 7巻：779～96頁（2014年）  
【非特許文献16】Eder M.ら、Bioconjug. Chem. 23巻：688～97頁（2012年）  
20

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0011】

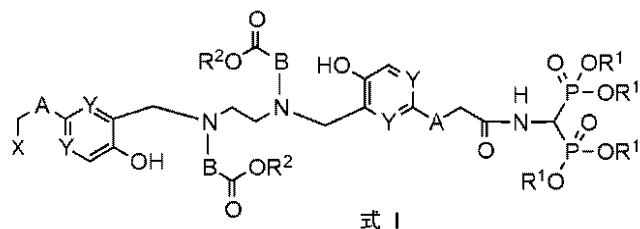
## 発明の簡単な要旨

本発明の一態様は、HBEB CCC の新規ビスホスホネート誘導体、および金属放射性核種との錯体である。

## 【0012】

一実施形態では、本開示は式 I：

## 【化1】



（式中、

A は、鎖、環またはその組合せ中に炭素原子 1～10 個を含む二価連結部分であって、任意で少なくとも 1 つの炭素原子が O、-NR<sup>9</sup>- または -C(O)- で置き換えられている、二価連結部分であり；

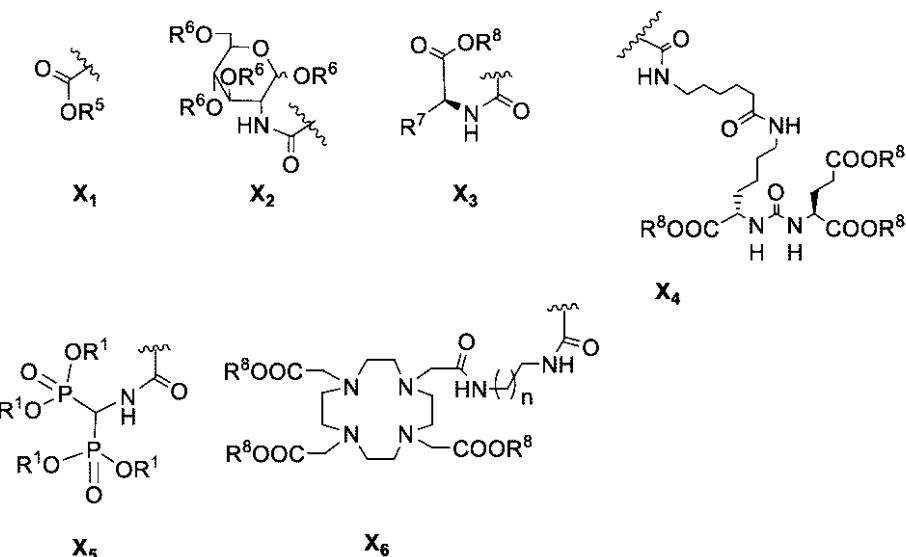
B は、CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> であり；

X は、

30

40

## 【化2A】



からなる群から選択され；

nは、1～8であり；

Yは、独立にC HまたはNであり；

R<sup>1</sup>は、水素または(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル基であり；

R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立に水素またはカルボン酸保護基であり；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、独立に水素、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル基、エチレングリコリール基またはプロピレングリコリール基であり；

R<sup>6</sup>は、水素または(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アシル基であり；

R<sup>7</sup>は、天然に存在するまたは天然に存在しないアミノ酸の位の置換基であり、

R<sup>9</sup>は、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択される)による化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

## 【0013】

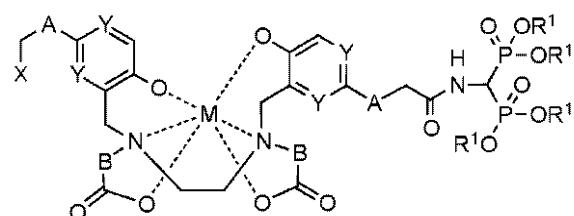
30

別の実施形態では、本開示は式Iの化合物と金属Mとの錯体であって、Mは、<sup>4</sup><sub>4</sub> Sc、<sup>4</sup><sub>7</sub> Sc、<sup>2</sup><sub>0</sub><sup>3</sup> Pb、<sup>6</sup><sub>7</sub> Ga、<sup>6</sup><sub>8</sub> Ga、<sup>7</sup><sub>2</sub> As、<sup>1</sup><sub>1</sub><sup>1</sup> In、<sup>9</sup><sub>0</sub> Y、<sup>9</sup><sub>7</sub> Ru、<sup>6</sup><sub>2</sub> Cu、<sup>6</sup><sub>4</sub> Cu、<sup>5</sup><sub>2</sub> Fe、<sup>5</sup><sub>2</sub>m Mn、<sup>1</sup><sub>4</sub><sup>0</sup> La、<sup>1</sup><sub>7</sub><sup>5</sup> Yb、<sup>1</sup><sub>5</sub><sup>3</sup> Sm、<sup>1</sup><sub>6</sub><sup>6</sup> Ho、<sup>1</sup><sub>4</sub><sup>9</sup> Pm、<sup>1</sup><sub>7</sub><sup>7</sup> Lu、<sup>1</sup><sub>4</sub><sup>2</sup> Pr、<sup>1</sup><sub>5</sub><sup>9</sup> Gd、<sup>2</sup><sub>1</sub><sup>3</sup> Bi、<sup>6</sup><sub>7</sub> Cu、<sup>1</sup><sub>1</sub><sup>1</sup> Ag、<sup>1</sup><sub>9</sub><sup>9</sup> Au、<sup>1</sup><sub>6</sub><sup>1</sup> Tbおよび<sup>5</sup><sub>1</sub> Crからなる群から選択される、錯体に関する。

## 【0014】

別の実施形態にでは、本開示は、式II：

## 【化3】



式II

(式中、

Aは、鎖、環またはその組合せ中に炭素原子1～10個を含む二価連結部分であって、任意で少なくとも1つの炭素原子がO、-NR<sup>9</sup>-または-C(O)-で置き換えられて

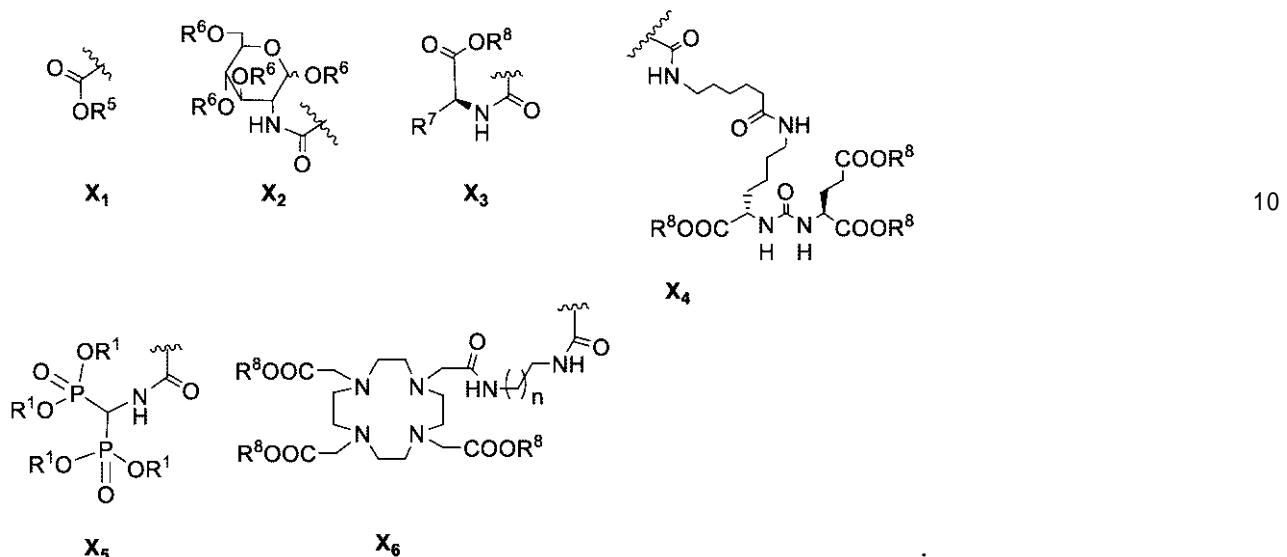
50

いる、二価連結部分であり；

Bは、C R<sup>3</sup> R<sup>4</sup>であり；

Xは、

**【化4A】**



からなる群から選択され；

nは、1～8であり、

Yは、独立にC HまたはNであり；

R<sup>1</sup>は、水素または(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル基であり；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、独立に水素、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル基、エチレングリコリール基またはプロピレングリコリール基であり；

R<sup>5</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立に水素またはカルボン酸保護基であり；

R<sup>6</sup>は、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アシル基であり；

R<sup>7</sup>は、天然に存在するまたは天然に存在しないアミノ酸の1位の置換基であり、

R<sup>9</sup>は、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され；

Mは、<sup>4</sup><sub>4</sub> Sc、<sup>4</sup><sub>7</sub> Sc、<sup>2</sup><sub>0</sub><sup>3</sup> Pb、<sup>6</sup><sub>7</sub> Ga、<sup>6</sup><sub>8</sub> Ga、<sup>7</sup><sub>2</sub> As、<sup>1</sup><sub>1</sub><sup>1</sup> In、<sup>9</sup><sub>0</sub> Y、<sup>9</sup><sub>7</sub> Ru、<sup>6</sup><sub>2</sub> Cu、<sup>6</sup><sub>4</sub> Cu、<sup>5</sup><sub>2</sub> Fe、<sup>5</sup><sub>2</sub> Mn、<sup>1</sup><sub>4</sub><sup>0</sup> La、<sup>1</sup><sub>7</sub><sup>5</sup> Yb、<sup>1</sup><sub>5</sub><sup>3</sup> Sm、<sup>1</sup><sub>6</sub><sup>6</sup> Ho、<sup>1</sup><sub>4</sub><sup>9</sup> Pm、<sup>1</sup><sub>7</sub><sup>7</sup> Lu、<sup>1</sup><sub>4</sub><sup>2</sup> Pr、<sup>1</sup><sub>5</sub><sup>9</sup> Gd、<sup>2</sup><sub>1</sub><sup>3</sup> Bi、<sup>6</sup><sub>7</sub> Cu、<sup>1</sup><sub>1</sub><sup>1</sup> Ag、<sup>1</sup><sub>9</sub><sup>9</sup> Au、<sup>1</sup><sub>6</sub><sup>1</sup> Tbおよび<sup>5</sup><sub>1</sub> Crからなる群から選択される金属である)

による化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

**【0015】**

別の実施形態では、本開示は、式Iの化合物[式中、Xは、X<sub>6</sub>である]と金属Mとの錯体に関する。一実施形態では、Mは、<sup>4</sup><sub>4</sub> Sc、<sup>4</sup><sub>7</sub> Sc、<sup>9</sup><sub>0</sub> Y、<sup>9</sup><sub>7</sub> Ruおよび<sup>1</sup><sub>7</sub><sup>7</sup> Luであり；残りの基は、式Iに定義された通りであり、放射性金属は、X<sub>6</sub>(DO TA)部分で錯体化する。

**【0016】**

本開示の別の実施形態は、式Iの化合物の放射性標識された錯体を形成する方法に関する。

**【0017】**

本開示の別の実施形態は、被験体に式Iの化合物の放射性標識された錯体を投与するまたは被験体に式IIの錯体投与し、その後前記被験体または前記被験体の一部をイメージングすることによって検出する方法に関する。

**【0018】**

本開示の別の実施形態は、被験体に式Iの化合物の放射性標識された錯体を投与するこ

10

20

30

40

50

とによる前記被験体の骨腫瘍を処置する方法であって、Mは、<sup>4</sup><sup>4</sup>Sc、<sup>4</sup><sup>7</sup>Sc、<sup>9</sup><sup>0</sup>Y、<sup>9</sup><sup>7</sup>Ruおよび<sup>1</sup><sup>7</sup><sup>7</sup>Luである、方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】図1は、[<sup>1</sup><sup>8</sup>F]NaFのi.v注射後60分における正常マウスのマイクロPET画像の矢状面、軸横断面、および冠状面の切片を示す。

【0020】

【図2】図2は、[<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga]BPAMDのi.v注射後60分における正常マウスのマイクロPET画像の矢状面、軸横断面、および冠状面の切片を示す。

【0021】

【図3】図3は、[<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga]1aのi.v注射後60分における正常マウスのマイクロPET画像の矢状面、軸横断面、および冠状面の切片を示す。

【0022】

【図4】図4は、PSMA発現LNCaP細胞への[<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga]1g取り込みの時間経過をプロットしたグラフを示す(%取り込み/ウェル)。

【0023】

【図5】図5は、37で1時間インキュベートした後の[<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga]1gの細胞取り込みを示す(%取り込み/ウェル)。PSMA陽性LNCaP細胞は優れた取り込みを示したが、PSMA陰性PC3細胞は取り込みを呈しなかった。特異的PSMA阻害剤、2-PMPA(2-(ホスホノメチル)ペンタン-1,5-二酸)は、PSMA陽性LNCaP細胞への細胞取り込みを遮断した。(T:総取り込み、B:2-PMPAによる遮断)。

【0024】

【図6】図6A~6Fは、[<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga]1g注射後のマウスのマイクロPET画像を示す(500μCi、注射後60分、スキャン15分間)。

【発明を実施するための形態】

【0025】

発明の詳細な説明

骨転移を標的化するために、放射性標識ビスホスホネート、例えば<sup>6</sup><sup>8</sup>Gaを使用する陽電子断層撮影法(PET)イメージングは、がん診断および治療的処置の監視に有益なツールであり得る。1つのビスホスホネート基(1a)または2つのビスホスホネート基(2および3)を含有する一連の<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga標識N,N'-ビス[2-ヒドロキシ-5-(カルボキシエチル)ベンジル]エチレンジアミン-N,N'-二酢酸(HBED-CC)化合物を調製した(表3)。コンジュゲートされた2-グルコサミン(1b)、グリシン(1c)、アラニン(1d)、アスペラギン酸(1e)、グルタミン酸(1f)、Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)(1g)およびDOTA(1h)を含む化合物を含有するビスホスホネート-HBED-CCも、追加で調製した。新たなHBEDリガンド、1a~h、2および3は、酢酸ナトリウム緩衝液中で、市販の<sup>6</sup><sup>8</sup>Ge/<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga発生器(pH4、室温5分間で>95%標識)から溶出される[<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga]GaCl<sub>3</sub>と迅速に反応して、[<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga]1a~h、[<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga]2および[<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga]3をそれぞれ形成する。この標識条件により、更なる精製の必要性を防げる。正常マウスにおいてi.v.注射後の[<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga]1a~hおよび[<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga]2の体内分布は、[<sup>1</sup><sup>8</sup>F]NaFの骨取り込みおよび保持と同程度の優れた骨取り込みおよび保持を示した。しかしながら、[<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga]3は、高い肝臓取り込みおよび少ない骨局在を示し、したがって更には研究されなかった。結果は、[<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga]1a~hおよび[<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga]2が、ヒトにおける骨イメージング剤として適切であり、現在の最適な骨イメージング剤、[<sup>1</sup><sup>8</sup>F]NaFの代替物として機能することを示唆する。本発明の化合物は、近くにサイクロトロンを必要とせずにPETと組み合わせる実用的なin vivo骨イメージング剤を提供する。

【0026】

10

20

30

40

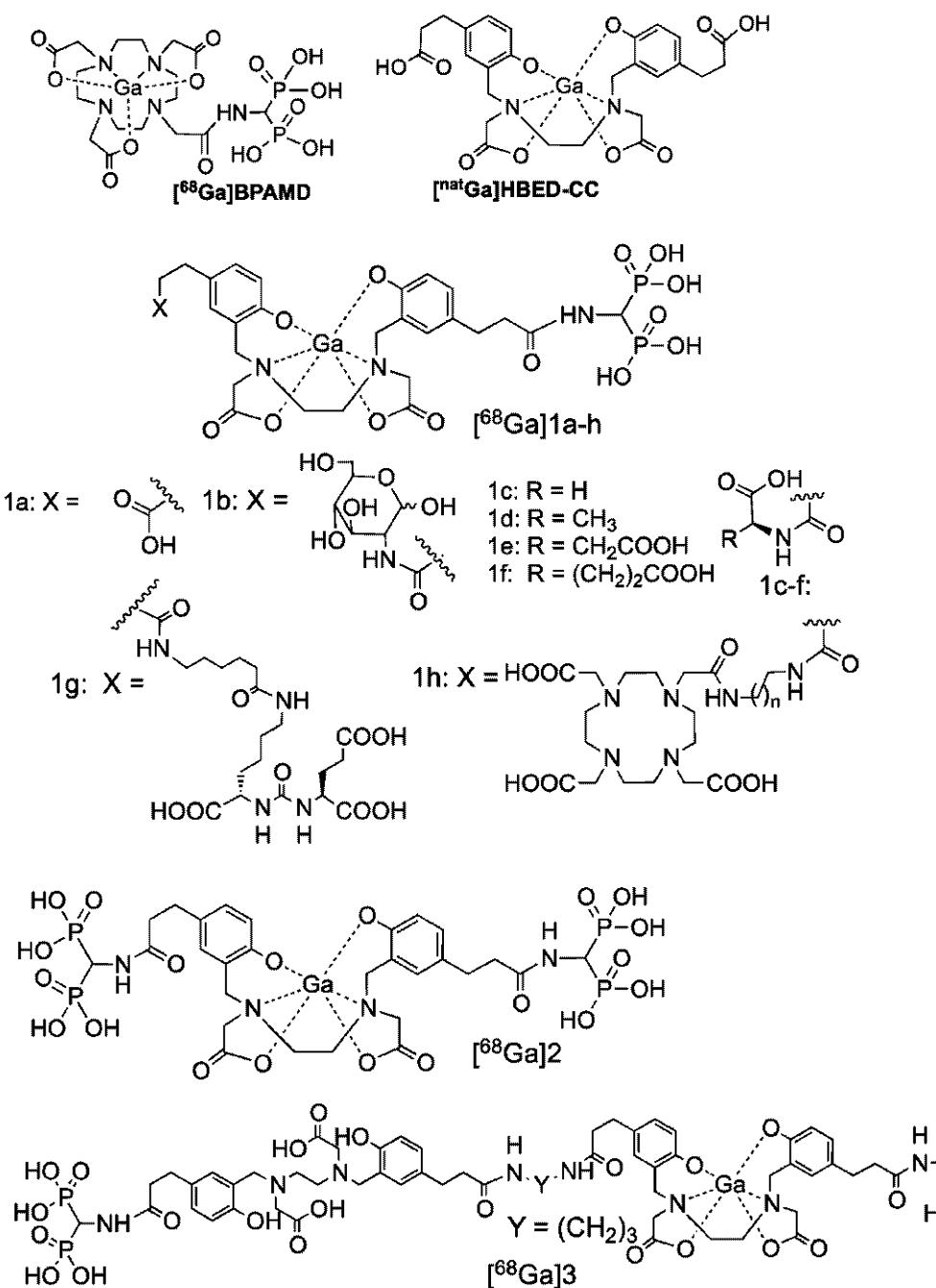
50

ビスホスホネート [68Ga]1a~h、[68Ga]2および[68Ga]3を含有する一群のHBED-CC化合物の調製および試験が開示される。この一連の新たな化合物は、したがって2つの独立した構成要素を含有する。第1に、HBEDキレート化基は、68Ga(III)と安定した錯体を形成し；第2に、[99mTc]MDPのホスホネート基と同様に、キレート化基の末端に結合しているビスホスホネート基は、活性な骨表面にあるヒドロキシアパタイトへ標的化し、結合させるために利用される。

表3

ビスホスホネート含有<sup>68</sup>Ga標識HBED-CC誘導体、[<sup>68</sup>Ga]1a~h、[<sup>68</sup>Ga]2および[<sup>68</sup>Ga]3、ならびに公知の骨イメージング剤、[<sup>68</sup>Ga]BAMDの化学構造

【表3】



【0027】

一実施形態では、本開示は、式I：

10

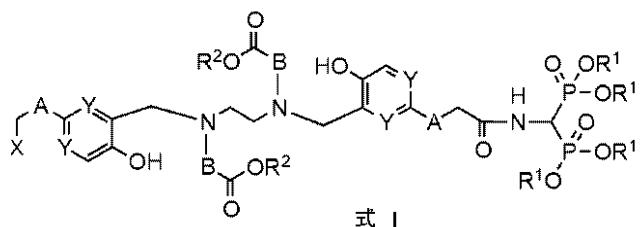
20

30

40

50

## 【化5】



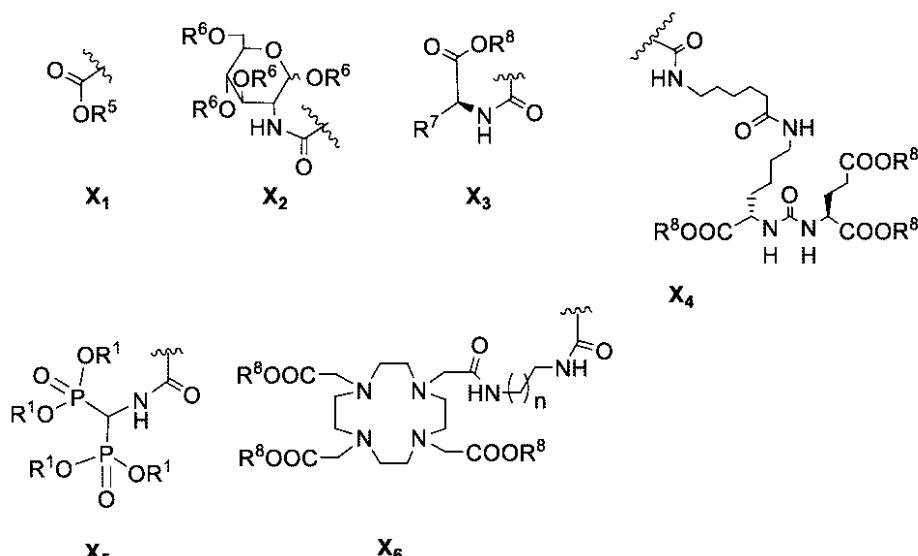
(式中、

Aは、鎖、環またはその組合せ中に炭素原子1～10個を含む二価連結部分であって、  
任意で少なくとも1つの炭素原子がO、-NR<sup>9</sup>-または-C(=O)-で置き換えられて  
いる、二価連結部分であり；

Bは、CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>であり；

Xは、

## 【化6A】



からなる群から選択され；

nは、1～8であり；

Yは、独立にCHまたはNであり；

R<sup>1</sup>は、水素または(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル基であり；R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立に水素またはカルボン酸保護基であり；R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、独立に水素、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル基、エチレングリコリール基またはプロピレングリコリール基であり；R<sup>6</sup>は、水素または(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アシル基であり；R<sup>7</sup>は、天然に存在するまたは天然に存在しないアミノ酸の位の置換基であり、

R<sup>9</sup>は、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択される。一実施形態では、R<sup>9</sup>はH、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリールおよびヘテロアリールである。別の実施形態では、R<sup>9</sup>は、H、アルキルまたはアリールアルキルである)

による化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

## 【0028】

一態様では、Xは、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>またはX<sub>5</sub>のうちの1つである。

## 【0029】

別の態様では、Xは、X<sub>6</sub>である。一態様では、nは、1である。

10

20

30

40

50

## 【0030】

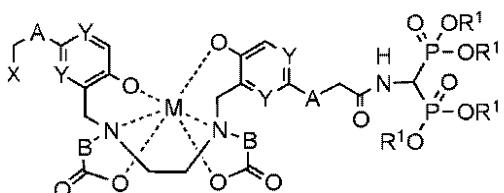
別の実施形態では、本開示は式Iの化合物と金属Mとの錯体であって、Mは、<sup>4</sup> Sc、<sup>4</sup> S c、<sup>7</sup> S c、<sup>2</sup> Pb、<sup>6</sup> Ga、<sup>6</sup> Ga、<sup>8</sup> Ga、<sup>7</sup> As、<sup>1</sup> In、<sup>9</sup> Y、<sup>9</sup> R u、<sup>6</sup> Cu、<sup>2</sup> Cu、<sup>6</sup> Cu、<sup>5</sup> Fe、<sup>5</sup> Mn、<sup>2</sup> m Mn、<sup>1</sup> La、<sup>1</sup> Lu、<sup>7</sup> Y b、<sup>1</sup> Sm、<sup>1</sup> Ho、<sup>4</sup> P m、<sup>1</sup> Lu、<sup>4</sup> Pr、<sup>5</sup> G d、<sup>1</sup> Bi、<sup>6</sup> C u、<sup>1</sup> Ag、<sup>9</sup> Au、<sup>6</sup> Tbおよび<sup>5</sup> Crからなる群から選択される、錯体に関する。

## 【0031】

別の実施形態では、本開示は式II：

## 【化7】

10



式II

(式中、

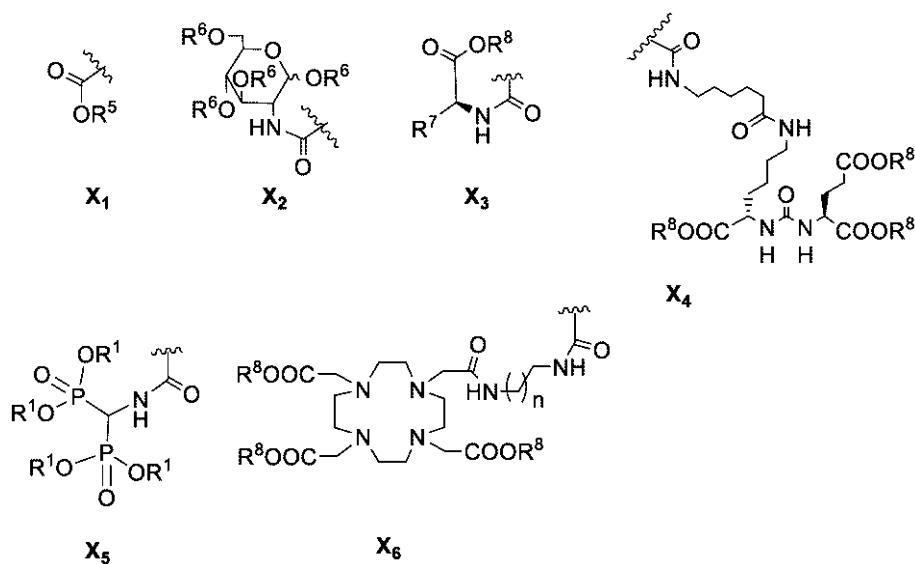
Aは、鎖、環またはその組合せ中に炭素原子1～10個を含む二価連結部分であって、  
任意で少なくとも1つの炭素原子がO、-NR<sup>9</sup>-または-C(O)-で置き換えられている、二価連結部分であり；

20

Bは、CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>であり；

Xは、

## 【化8A】



30

40

からなる群から選択され；

Yは、独立にCHまたはNであり；

nは、1～8であり；

R<sup>1</sup>は、水素または(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル基であり；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、独立に水素、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル基、エチレングリコリール基またはプロピレングリコリール基であり；

R<sup>5</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立に水素またはカルボン酸保護基であり；

R<sup>6</sup>は、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アシル基であり；

R<sup>7</sup>は、天然に存在するまたは天然に存在しないアミノ酸の1位の置換基であり、

50

$R^9$  は、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され；

M は、<sup>4 4</sup> Sc、<sup>4 7</sup> Sc、<sup>2 0 3</sup> Pb、<sup>6 7</sup> Ga、<sup>6 8</sup> Ga、<sup>7 2</sup> As、<sup>1 1 1</sup> In、<sup>9 0</sup> Y、<sup>9 7</sup> Ru、<sup>6 2</sup> Cu、<sup>6 4</sup> Cu、<sup>5 2</sup> Fe、<sup>5 2 m</sup> Mn、<sup>1 4 0</sup> La、<sup>1 7 5</sup> Yb、<sup>1 5 3</sup> Sm、<sup>1 6 6</sup> Ho、<sup>1 4 9</sup> Pm、<sup>1 7 7</sup> Lu、<sup>1 4 2</sup> Pr、<sup>1 5 9</sup> Gd、<sup>2 1 3</sup> Bi、<sup>6 7</sup> Cu、<sup>1 1 1</sup> Ag、<sup>1 9 9</sup> Au、<sup>1 6 1</sup> Tb および<sup>5 1</sup> Cr からなる群から選択される金属である）

による化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

### 【0032】

10

一態様では、M は、<sup>6 7</sup> Ga または<sup>6 8</sup> Ga である。

### 【0033】

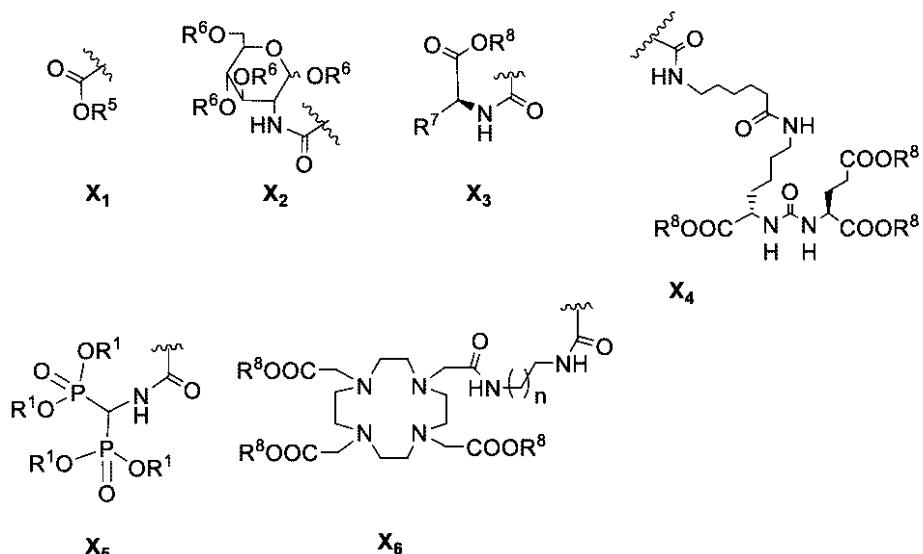
ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、一般式 I および II および付帯する定義によって表され、A は、鎖、環またはその組合せ中に炭素原子 1 ~ 10 個を含む二価連結部分であって、任意で少なくとも 1 つの炭素原子が O、-NR<sup>9</sup>- または -C(O)- で置き換えられている、二価連結部分である。別の実施形態では、A は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキレン基を含む二価連結部分であって、任意で少なくとも 1 つの炭素原子が、O、-NR<sup>9</sup>- または -C(O)- で置き換えられている、二価連結部分である。別の実施形態では、A は、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> であり、m は、0 ~ 6 の整数である。別の実施形態では、A は、CH<sub>2</sub> である。二価 A 部分の有用な例には、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-NHCH<sub>2</sub>-、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-COCH<sub>2</sub>-、-COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- および -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- が挙げられる。

20

### 【0034】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、一般な式 I および II および付帯する定義によって表され、X は、

#### 【化9A】



30

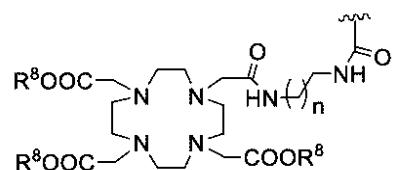
からなる群から選択される。

### 【0035】

40

他の実施形態では、式 I または式 II の X は：

## 【化10A】



である。

10

## 【0036】

一部の実施形態では、式Iまたは式IIのXは、X6であり、nは、1である。

## 【0037】

別の実施形態では、Xは、カルボン酸基またはその誘導体(X1)である。別の実施形態では、Xは、グルコサミン基またはその誘導体(X2)を含有する。別の実施形態では、Xは、アミノ酸残基またはその誘導体(X3)を含有する。別の実施形態では、Xは、Gluc-NH-CO-NH-Lys(Ahx)(X4)を含有する。別の実施形態では、Xは、ビスホスホネート基(X5)を含有する。

## 【0038】

有用なR<sup>7</sup>基には、グリシン、アスパラギン酸、グルタミン酸および2-グルコサミンが挙げられる。

20

## 【0039】

有用なR<sup>5</sup>およびR<sup>8</sup>基には、メチルエステル、t-ブチルエステル、ベンジルエステルおよびアリルエステルが挙げられる。

## 【0040】

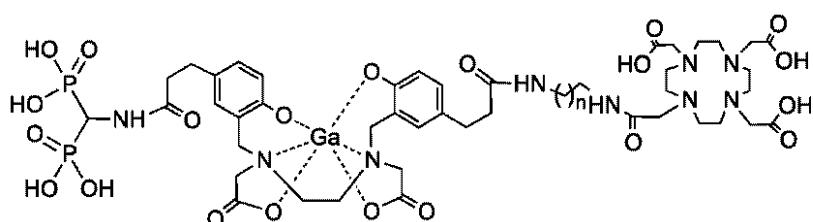
一実施形態では、Xは、X<sub>1</sub>～X<sub>5</sub>のうちの1つであり、放射性核種金属(M)は、<sup>6</sup>Gaである。別の実施形態では、Xは、X<sub>6</sub>であり、放射性金属は、<sup>177</sup>Luまたは<sup>90</sup>Yである。

## 【0041】

一実施形態では、本開示は、構造：

30

## 【化11】



(式中、nは、1～8である)

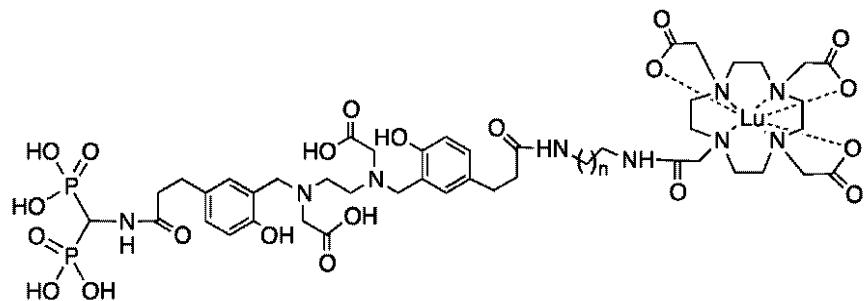
を有する化合物に関する。一実施形態では、nは、1である。

40

## 【0042】

一実施形態では、本開示は、構造：

## 【化12】



10

(式中、nは、1～8である)を有する化合物に関する。一実施形態では、nは、1である。

## 【0043】

本発明は、薬学的に許容される担体および式Iもしくは式IIの化合物または薬学的に許容される塩を含む医薬組成物も提供する。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、放射性標識された前駆体と組み合わせた際に式Iもしくはその部分式による化合物または塩を生成するのに必要な反応前駆体を含む。

## 【0044】

本発明は、式Iの化合物またはそれをi.v.注射するための薬学的に許容される等張溶液を含有する滅菌容器ならびに診断イメージング(<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga)および放射線治療使用(<sup>17</sup><sup>7</sup>Luおよび<sup>90</sup>Y)のための説明書を含むキット配合物を提供する。

20

## 【0045】

本発明は、有効量の式IIの放射性金属錯体を被験体に投与することと、前記被験体における錯体の放射活性のパターンを検出することとを含む、in vivoイメージングの方法も提供する。

## 【0046】

本発明の化合物を投与することができる典型的な被験体は、哺乳動物、特に靈長類、特にヒトである。獣医学的用途の場合、様々な被験体、例えばウシ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ブタなどのような家畜；ニワトリ、カモ、ガチョウ、シチメンチョウ、などのような家禽；愛玩動物、特にイヌおよびネコのようなペットが適切である。診断または研究用途の場合、齧歯動物(例えばマウス、ラット、ハムスター)、ウサギ、靈長類および近交系豚のようなブタ、などを含めた様々な哺乳動物が、適切な被験体である。加えて、in vitro診断および研究用途などのin vitro用途の場合、上の被験体の体液および細胞サンプルは、哺乳動物、特にヒトなどの靈長類の、血液、尿もしくは組織サンプル、または獣医学的用途について言及した動物の血液、尿もしくは組織サンプルなどの使用に適切である。

30

## 【0047】

この発明による有用な放射性医薬品の1つは、陽電子放射ガリウム68錯体であり、<sup>6</sup><sup>8</sup>Ge/<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga親／娘放射性核種発生器システムと併用して使用する場合、PETイメージング研究が可能になり、放射性核種生成のための社内サイクロトロンの操作に関連する出費を防げることになる。

40

## 【0048】

放射性医薬品の錯体は、骨イメージングの本方法に従って使用される。錯体は、非経口診断法の調製物のための標準的な技術を使用して静脈内投与に適切な水溶液に製剤化される。本錯体の水溶液は、例えば市販の0.2ミクロンフィルターを通すことによって滅菌することができる。錯体は、組織をイメージングするのに必要な光子(ガンマ/陽電子)束を得るのに十分な放射性核種錯体の骨濃度を与えるのに有効な量で、静脈内に一般に投与される。許容される組織イメージングを達成するためのこの発明の任意の所与の錯体の用量レベルは、その特定の体内分布および組織イメージング装置の感度によって決まる。有効な用量レベルは、日常の実験によって確定することができる。それらは、一般に約

50

1～約30ミリキューリーの範囲である。錯体が、骨のPETイメージング用のガリウム68錯体である場合、適当な光子束は、約1～約30ミリキューリーの錯体の静脈内投与によって得ることができる。

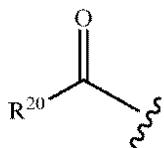
#### 【0049】

本明細書に使用される用語「アミノ酸」は、天然に存在するアミノ酸および非天然のアミノ酸を含む。天然に存在するアミノ酸とは、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、シスチン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、ヒドロキシプロリン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリンおよびその組合せを含めたタンパク質の基本構成要素を形成するために使用されることが公知のアミノ酸のことを指す。非天然のアミノ酸の例には：チロシンアミノ酸の非天然の類似体；グルタミンアミノ酸の非天然の類似体；フェニルアラニンアミノ酸の非天然の類似体；セリンアミノ酸の非天然の類似体；トレオニンアミノ酸の非天然の類似体；アルキル、アリール、アシル、アジド、シアノ、ハロ、ヒドラジン、ヒドラジド、ヒドロキシリ、アルケニル、アルキニル(alkynyl)、エーテル、チオール、スルホニル、セレノ、エステル、チオ酸、ボレート、ボロネート、ホスホ、ホスホノ、ホスフィン、複素環式、エノン、イミン、アルデヒド、ヒドロキシリルアミン、ケトンもしくはアミノで置換されたアミノ酸、またはその任意の組合せ；光活性化可能な架橋剤を持つアミノ酸；スピニ標識されたアミノ酸；蛍光アミノ酸；新規の官能基を持つアミノ酸；別の分子と共有結合的または非共有結合的に相互作用するアミノ酸；金属結合アミノ酸；金属含有アミノ酸；放射性アミノ酸；光ケージド(phocaged)および/または光異性化可能なアミノ酸；ビオチンまたはビオチン類似体含有アミノ酸；グリコシリ化または炭水化物修飾アミノ酸；ケト含有アミノ酸；ポリエチレングリコールまたはポリエーテルを含むアミノ酸；重原子置換されたアミノ酸；化学的に切断可能なまたは光切断可能なアミノ酸；伸長された側鎖を持つアミノ酸；毒性基を含有するアミノ酸；糖置換されたアミノ酸、例えば、糖置換されたセリンなど；炭素連結された糖含有アミノ酸；酸化還元活性があるアミノ酸；-ヒドロキシリ含有酸；アミノチオ酸含有アミノ酸；，二置換アミノ酸；-アミノ酸；およびプロリン以外の環状アミノ酸が挙げられる。

#### 【0050】

本明細書に使用される用語「アシル」は、以下の構造：

#### 【化13】



のことを指し、R<sup>20</sup>は、アルキル、シクロアルキル、アリール、(シクロアルキル)アルキルまたはアリールアルキルであり、そのいずれも任意で置換される。アシル基は、例えば、C<sub>1～6</sub>アルキルカルボニル(例えばアセチルなど)、アリールカルボニル(例えばベンゾイルなど)、レブリノイルまたはピバロイルであることができる。別の実施形態では、アシル基はベンゾイルである。

#### 【0051】

本明細書に使用される用語「アルキル」は、指定された数の炭素原子を有する分枝および直鎖両方の飽和脂肪族炭化水素基を含む。アルキルの例には、メチル、エチル、n-ブロピル、i-ブロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチルおよびs-ペンチルが挙げられるが、これに限定されない。好ましいアルキル基は、C<sub>1～10</sub>アルキル基である。典型的なC<sub>1～10</sub>アルキル基には、中でもメチル、エチル、n-ブロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニルおよびn-デシル、イソブロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソブチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチ

10

20

30

40

50

ル、1, 1 -ジメチルプロピル、1, 2 -ジメチルプロピル、1 -メチルペンチル、2 -メチルペンチル、3 -メチルペンチル、4 -メチルペンチル、1 -エチルブチル、2 -エチルブチル、3 -エチルブチル、1, 1 -ジメチルブチル、1, 2 -ジメチルブチル、1, 3 -ジメチルブチル、2, 2 -ジメチルブチル、2, 3 -ジメチルブチル、3, 3 -ジメチルブチル、1 -メチルヘキシル、2 -メチルヘキシル、3 -メチルヘキシル、4 -メチルヘキシル、5 -メチルヘキシル、1, 2 -ジメチルペンチル、1, 3 -ジメチルペンチル、1, 2 -ジメチルヘキシル、1, 3 -ジメチルヘキシル、3, 3 -ジメチルヘキシル、1, 2 -ジメチルヘプチル、1, 3 -ジメチルヘプチルおよび3, 3 -ジメチルヘプチルが挙げられる。一実施形態では、有用なアルキル基は、直鎖C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル基および分枝鎖C<sub>3</sub> ~ 6 アルキル基から選択される。中でも、典型的なC<sub>1</sub> ~ 6 アルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec -ブチル、tert -ブチル、イソブチル、ペンチル、3 -ペンチル、ヘキシルが挙げられる。一実施形態では、有用なアルキル基は、直鎖C<sub>2</sub> ~ 6 アルキル基および分枝鎖C<sub>3</sub> ~ 6 アルキル基から選択される。中でも、典型的なC<sub>2</sub> ~ 6 アルキル基には、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec -ブチル、tert -ブチル、イソブチル、ペンチル、3 -ペンチル、ヘキシルが挙げられる。一実施形態では、有用なアルキル基は、直鎖C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル基および分枝鎖C<sub>3</sub> ~ 4 アルキル基から選択される。典型的なC<sub>1</sub> ~ 4 アルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec -ブチル、tert -ブチルおよびイソブチルが挙げられる。

## 【0052】

10

本明細書に使用される用語「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルなど、指定された数の炭素原子を有する飽和環基を含む。シクロアルキル基は、3 ~ 約12環原子を一般に有する。一実施形態では、シクロアルキルは1つまたは2つの環を有する。別の実施形態では、シクロアルキルはC<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>シクロアルキルである。別の実施形態では、シクロアルキルはC<sub>3</sub> ~ 7シクロアルキルである。別の実施形態では、シクロアルキルはC<sub>3</sub> ~ 6シクロアルキルである。典型的なシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、デカリンおよびアダマンチルが挙げられる。

## 【0053】

20

本明細書に使用される用語「ヘテロシクロアルキル」は、飽和複素環式アルキル基のこととを指す。

## 【0054】

30

本明細書に使用される用語「アリール」は、C<sub>6</sub> ~ 14アリール、特にC<sub>6</sub> ~ 10アリールを含む。典型的なC<sub>6</sub> ~ 14アリール基には、フェニル、ナフチル、フェナントリル、アントラシル、インデニル、アズレニル、ビフェニル、ビフェニレニルおよびフルオレニル基、より好ましくはフェニル、ナフチルおよびビフェニル基が挙げられる。

## 【0055】

本明細書に使用される用語「ヘテロアリール」または「複素環式芳香族」は、環状配置で共有される6、10もしくは14個の電子を持つ5 ~ 14個の環原子を有し、炭素原子および1、2もしくは3個の酸素、窒素もしくは硫黄ヘテロ原子、または4つの窒素原子を含有する基のことを指す。一実施形態では、ヘテロアリール基は、5 ~ 10員環のヘテロアリール基である。ヘテロアリール基の例には、チエニル、ベンゾ[b]チエニル、ナフト[2, 3 - b]チエニル、チアントレニル、フリル、ベンゾフリル、ピラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾオキサゾニル(benzooxazonyl)、クロメニル、キサンテニル、2H - ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イソインドリル、3H - インドリル、インドリル、インダゾリル、ブリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、ブテリジニル、4aH - カルバゾリル、カルバゾリル、-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジ

40

50

ニル、チアゾリル、イソチアゾリル、フェノチアゾリル、イソオキサゾリル、フラザニルおよびフェノキサジニルが挙げられる。典型的なヘテロアリール基には、チエニル（例えば、チエン-2-イルおよびチエン-3-イル）、フリル（例えば、2-フリルおよび3-フリル）、ピロリル（例えば、ピロール-1-イル、1H-ピロール-2-イルおよび1H-ピロール-3-イル）、イミダゾリル（例えば、イミダゾル-1-イル、1H-イミダゾル-2-イルおよび1H-イミダゾル-4-イル）、テトラゾリル（例えば、テトラゾール-1-イルおよびテトラゾール-5-イル）、ピラゾリル（例えば、1H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-4-イルおよび1H-ピラゾール-5-イル）、ピリジル（例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルおよびピリジン-4-イル）、ピリミジニル（例えば、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イルおよびピリミジン-5-イル）、チアゾリル（例えば、チアゾール2-イル、チアゾール-4-イルおよびチアゾール-5-イル）、イソチアゾリル（例えば、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イルおよびイソチアゾール-5-イル）、オキサゾリル（例えば、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イルおよびオキサゾール-5-イル）およびイソオキサゾリル（例えば、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イルおよびイソオキサゾール-5-イル）が挙げられる。5員環のヘテロアリールは、最大4つのヘテロ原子を含有することができる。6員環のヘテロアリールは、最大3つのヘテロ原子を含有することができる。各ヘテロ原子は、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される。

## 【0056】

10

適切なカルボン酸保護基は周知であり、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれるWuts, P. G. M.およびGreene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*、第4版、16~430頁(J. Wiley & Sons、2007年)に開示されている任意の適切なカルボン酸保護基を含む。当業技術者は、保護基の選択、結合および切断に精通し、異なる多くの保護基が当業者に公知であり、ある保護基または別の保護基の適合性は、計画される特定の合成スキームによって決まることを認識する。適切なカルボン酸保護基には、例えば、メチルエステル、t-ブチルエステル、ベンジルエステルおよびアリルエステルが挙げられる。

## 【実施例】

## 【0057】

20

## 材料および方法

## 一般

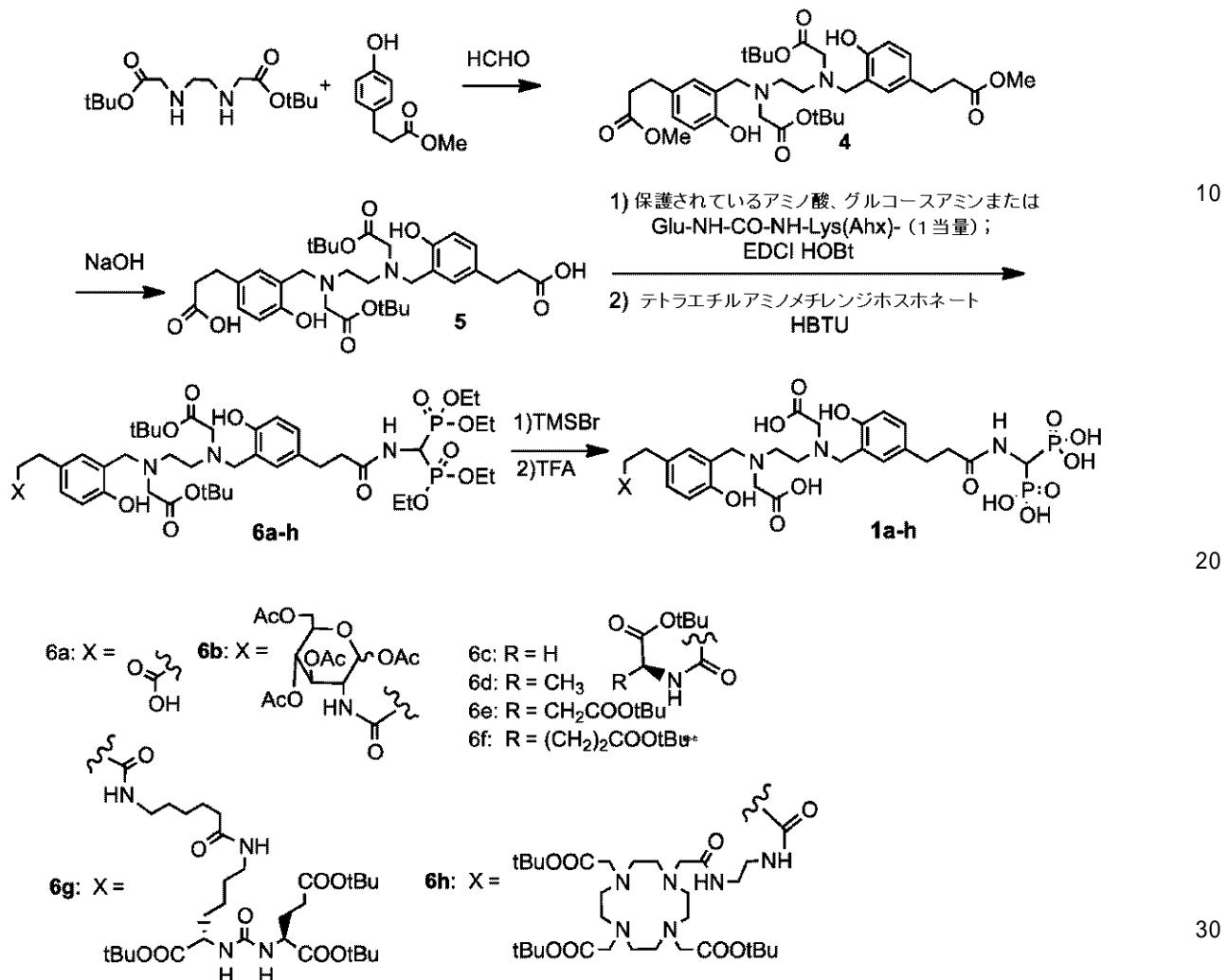
全ての試薬および溶媒は、商業的に購入し(Aldrich、AcrosまたはAlfa Inc.)、特に明記しない限り、更に精製することなく使用した。溶媒は、分子ふるいシステム(Pure Solve Solvent Purification System; Innovative Technology, Inc.)によって乾燥させた。<sup>1</sup>Hおよび<sup>13</sup>C NMRスペクトルを、それぞれ400MHzおよび100MHzでBruker Avance分光計で記録し、示した通りNMR溶媒を参照した。化学シフトは、Hzにおける結合定数Jと共にppm( )で報告される。多重度は、一重線(s)、二重線(d)、三重線(t)、プロード(br)および多重線(m)によって定義される。高解像度質量分析(HRMS)データを、Agilent(Santa Clara, CA) G3250AA LC/MSD TOFシステムで得た。薄層クロマトグラフィー(TLC)分析を、Merck(Darmstadt、ドイツ)シリカゲル60 F<sub>254</sub>プレートを使用して実行した。一般に、粗化合物を、シリカゲル(Aldrich)を充填したフラッシュカラムクロマトグラフィー(FC)によって精製した。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を、Agilent 1100シリーズシステムで実行した。ガンマカウンター(Cobra II自動ガンマカウンター、Perkin-Elmer)で、<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga放射活性を測定した。[<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga]GaCl<sub>3</sub>の水溶液を、<sup>6</sup><sup>8</sup>Ge/<sup>6</sup><sup>8</sup>Ga発生器(iTG、ドイツ)から得た。固相抽出カートリッジ(SEP Pak(登録商標)Light QMA、Oasis(登録商標)HLB 3cc)を40

50

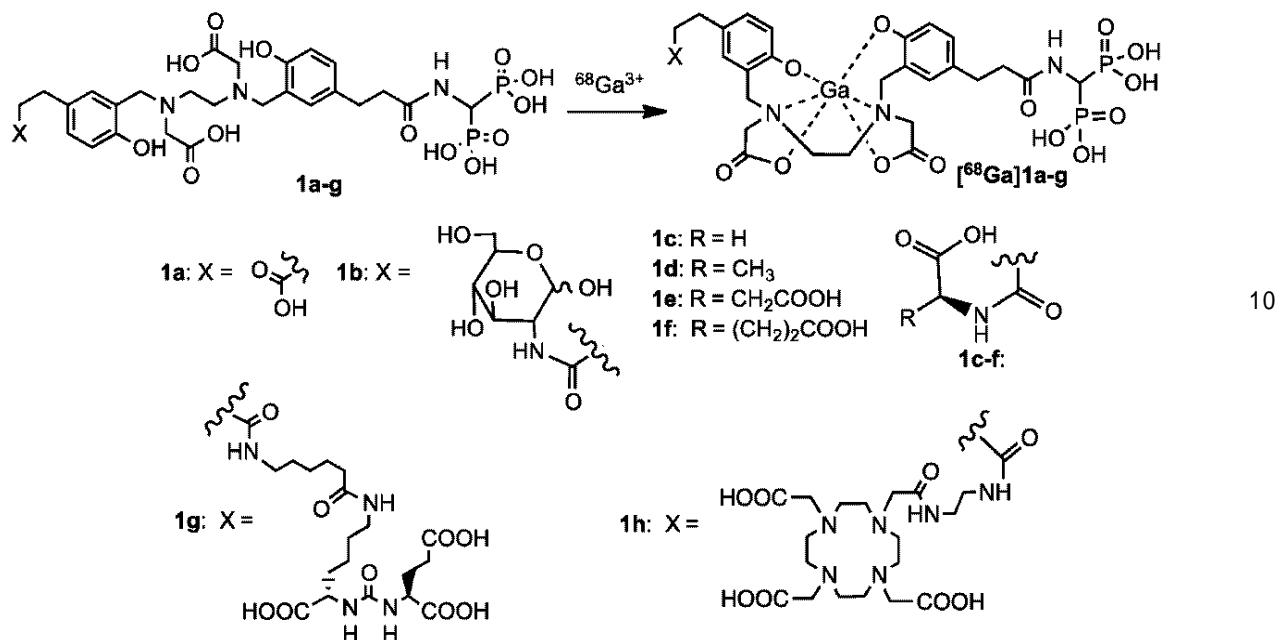
、Waters (Milford、MA、USA) から入手した。[ $^{18}\text{F}$ ]NaFを、IBA (Somerset、NJ) から購入した。

スキーム1. 化合物1a~hの合成

【化14】



## 【化15】



(実施例 1 a ~ h )

## リガンドの調製

1. ジメチル 3 , 3 ' - ( ( ( 2 , 2 , 1 3 , 1 3 - テトラメチル - 4 , 1 1 - ジオキソ - 3 , 1 2 - ジオキサ - 6 , 9 - ジアザテトラデカン - 6 , 9 - ジイル ) ピス ( メチレン ) ) ピス ( 4 - ヒドロキシ - 3 , 1 - フェニレン ) ) ジプロパノエート ( 4 )

## 【0058】

スキーム 1 に要約されるように、ジ - t e r t - ブチル 2 , 2 ' ( エタン - 1 , 2 - ジイルビス ( アザンジイル ) ) ディアセテート ( 2 g 、 6 . 9 4 m m o l ) およびメチル 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロパノエート ( 2 . 6 3 g 、 1 4 . 5 m m o l ) を、 1 0 0 m L 丸底フラスコ中のエタノール ( 5 0 m L ) およびトルエン ( 5 0 m L ) に溶解した。パラホルムアルデヒド ( 4 . 3 g 、 1 4 5 m m o l ) を、攪拌しながら分割して添加し、懸濁液を加熱して、終夜還流した。次いで溶媒を、除去した。粗生成物を、水で洗浄し、ジクロロメタン ( D C M ) で抽出し、乾燥し、濾過し、蒸発させ、 F C によって精製して、無色油状生成物として 4 を得た ( 3 . 9 4 g 、 8 4 . 5 % 、 ( E t O A c / ヘキサン = 3 / 7 ) 。 <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l \_ 3 ) : 7 . 0 0 ( d d , 2 H , J = 2 . 0 H z , J = 8 . 4 H z ) , 6 . 7 7 ( d , 2 H , J = 8 . 4 H z ) , 6 . 7 4 ( d , 2 H , J = 2 . 0 H z ) , 3 . 7 0 ( s , 4 H ) , 3 . 6 7 ( s , 6 H ) , 3 . 1 7 ( s , 4 H ) , 2 . 8 3 ( t , 4 H , J = 7 . 8 H z ) , 2 . 6 9 ( s , 4 H ) , 2 . 5 7 ( t , 4 H , J = 7 . 8 H z ) , 1 . 4 6 ( s , 1 8 H ) . H R M S C \_ 3 6 H \_ 5 3 N \_ 2 O \_ 1 0 の計算値 6 7 2 . 3 7 0 0 ; 実測値 6 7 3 . 3 6 8 0 [ M + H ] ^ + 。

2. 3 , 3 ' - ( ( ( 2 , 2 , 1 3 , 1 3 - テトラメチル - 4 , 1 1 - ジオキソ - 3 , 1 2 - ジオキサ - 6 , 9 - ジアザテトラデカン - 6 , 9 - ジイル ) ピス ( メチレン ) ) ピス ( 4 - ヒドロキシ - 3 , 1 - フェニレン ) ) ジプロピオン酸 ( 5 )

## 【0059】

メタノール ( 2 0 m L ) および H \_ 2 O ( 2 0 m L ) 中の 4 ( 1 g 、 1 . 4 8 m m o l ) の攪拌溶液に、 N a O H ( 5 m m o l 、 0 . 2 g ) を添加した。反応を、室温で終夜攪拌し続け、 1 N H C l によって p H = 7 まで中和した。溶媒のほとんどを真空中で次いで除去し、酢酸エチルで抽出し、 M g S O \_ 4 で乾燥させた。粗生成物を、 F C ( ディクロロメタン / メタノール / N H \_ 4 O H 、 9 0 / 9 / 1 、体積 / 体積 / 体積 ) によって精製して、白色泡状物として 5 を得た ( 9 0 9 m g 、 9 4 . 7 % ) 。 <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , C D \_ 3 O D ) :

7 . 0 5 ( d d , J = 2 . 4 , 2 . 0 H z , 2 H ) , 6 . 9 3 ( d , J = 2 . 0 H z , 2 H ) , 6

50

.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.34-3.32 (m, 7H), 2.85-2.80 (m, 8H), 2.54-2.50 (m, 4H), 1.489 (s, 18H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 176.42, 170.14, 132.02, 130.05, 128.91, 121.21, 115.39, 81.80, 55.34, 54.67, 49.78, 36.49, 30.11, 26.98. HRMS C<sub>34</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> の計算値 644.3309; 実測値 645.3483 [M + H]<sup>+</sup>。

### 6 a ~ h の一般的な合成手順

#### 【0060】

ジメチルホルムアミド (DMF) (20 mL) 中の 5 (200 mg, 0.31 mmol) および保護されているアミノ酸または保護されているグルコースアミン (0.31 mmol) のうち 1 つの搅拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1 mL)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBT) (84 mg, 0.62 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDCI) (11.8 mg, 0.62 mmol) を、順次添加した。混合物を室温で 3 時間搅拌し、その後、テトラエチルアミノメチレンジホスホネート (94 mg, 0.31 mmol) および HBTU (118 mg, 0.62 mmol) を順次添加した。次いで混合物を、室温で終夜搅拌し、EtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、FC (DCM / MeOH = 10 / 1) によって精製して、所望の生成物を得た。

#### 【0061】

6 a : DMF (20 mL) 中の 5 (100 mg, 0.15 mmol) およびテトラエチルアミノメチレンジホスホネート (52 mg, 0.17 mmol) の搅拌溶液に、トリエチルアミン (1 mL)、HOBT (20 mg, 0.15 mmol) および EDCI (5.9 mg, 0.31 mmol) を、順次添加した。混合物を、EtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (2 × 25 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、FC (DCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH = 90 / 9 / 1) によって精製して、白色泡状物として 6 a を得た (63 mg, 44.3%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.11-7.06 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.80-6.72 (m, 4H), 4.26-4.20 (m, 8H), 3.52-3.50 (m, 4H), 3.34 (s, 1H), 2.91-2.78 (m, 6H), 2.68-2.66 (m, 4H), 2.63-2.56 (m, 6H), 1.46 (s, 18H), 1.36 (t, J = 6.4 Hz, 12H). HRMS C<sub>43</sub>H<sub>69</sub>N<sub>3</sub>O<sub>15</sub>P<sub>2</sub> の計算値 929.4204; 実測値 930.4209 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0062】

6 b : 一般的な手順の後、1,3,4,6-テトラ-O-アセチル-2-アミノ-2-デオキシ-グルコピラノースハイドロクロライド (118 mg, 0.31 mmol) による 5 (200 mg, 0.31 mmol) の処理により、無色油状物として 6 b (111 mg, 28.4%) を生じた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 9.50 (s, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.79-6.66 (m, 5H), 5.34-5.24 (m, 1H), 5.14-4.98 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 8H), 3.69-3.59 (m, 6H), 3.20-3.18 (m, 4H), 2.87-2.47 (m, 8H), 2.67-2.53 (m, 6H), 2.41-2.37 (m, 2H), 1.45 (s, 18H), 1.35-1.30 (m, 12H), 1.27-1.23 (m, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 172.66, 171.09, 170.89, 170.68, 170.20, 169.46, 169.24, 155.72, 155.61, 131.20, 130.99, 129.15, 129.04, 128.79, 121.60, 116.27, 92.46, 82.14, 82.09, 72.67, 2.43, 68.11, 63.81, 63.46, 61.74, 60.34, 57.58, 56.08, 55.87, 55.43, 52.77, 50.02, 38.42, 37.82, 30.69, 30.06, 28.03, 20.81, 20.68, 20.54, 16.32, 16.28, 14.16. HRMS C<sub>57</sub>H<sub>88</sub>N<sub>4</sub>O<sub>23</sub>P<sub>2</sub> の計算値 1258.5315; 実測値 1259.5321 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0063】

6 c : 一般的な手順の後、tert-ブチルアミノアセテートハイドロクロライド (52 mg, 0.31 mmol) による 5 (200 mg, 0.31 mmol) の処理により、無色油状物として 6 c (100 mg, 31.1%) を生じた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 172.66, 171.09, 170.89, 170.68, 170.20, 169.46, 169.24, 155.72, 155.61, 131.20, 130.99, 129.15, 129.04, 128.79, 121.60, 116.27, 92.46, 82.14, 82.09, 72.67, 2.43, 68.11, 63.81, 63.46, 61.74, 60.34, 57.58, 56.08, 55.87, 55.43, 52.77, 50.02, 38.42, 37.82, 30.69, 30.06, 28.03, 20.81, 20.68, 20.54, 16.32, 16.28, 14.16. HRMS C<sub>57</sub>H<sub>88</sub>N<sub>4</sub>O<sub>23</sub>P<sub>2</sub> の計算値 1258.5315; 実測値 1259.5321 [M + H]<sup>+</sup>。

$\text{I}_3$ ) : 9.53(s, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 4H), 4.24-4.10 (m, 8H), 3.70-3.67 (m, 3H), 3.19-3.16 (m, 6H), 2.95-2.88 (m, 6H), 2.69-2.64 (m, 4H), 2.57-2.47 (m, 4H), 1.46 (s, 27H), 1.35-1.20 (m, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 172.35, 170.05, 155.82, 155.71, 131.38, 130.97, 129.15, 128.88, 121.56, 117.04, 116.39, 82.09, 63.66, 57.81, 55.70, 50.22, 42.01, 40.58, 38.40, 38.02, 30.48, 28.05, 16.33. H R M S  $\text{C}_{49}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{O}_{16}\text{P}_2$  の計算値 1042.5045; 実測値 1043.6564 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0064】

6 d : 一般的な手順の後、L - アラニンtert - プチルエステル塩酸塩 (56 mg, 0.31 mmol) による 5 (200 mg, 0.31 mmol) の処理により、無色油状物として 6 d (103 mg, 31.7%) を生じた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.03-6.97 (m, 2H), 6.84-6.76 (m, 4H), 4.21-4.09 (m, 8H), 3.70 (s, 4H), 3.46 (s, 1H), 3.21 (s, 4H), 2.87-2.81 (m, 6H), 2.72-2.61 (m, 4H), 2.49-2.46 (m, 4H), 1.46 (s, 27H), 1.31-1.23 (m, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 172.39, 171.85, 170.17, 155.57, 131.41, 131.07, 129.40, 128.98, 121.50, 116.31, 115.44, 82.14, 64.03, 63.82, 63.57, 57.78, 55.65, 50.29, 48.59, 38.55, 37.77, 30.48, 28.03, 27.95. H R M S  $\text{C}_{50}\text{H}_{82}\text{N}_4\text{O}_{16}\text{P}_2$  の計算値 1056.5201; 実測値 1057.7004 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0065】

6 e : 一般的な手順の後、L - アスパラギン酸ジ - tert - プチルエステル塩酸塩 (87 mg, 0.31 mmol) による 5 (200 mg, 0.31 mmol) の処理により、無色油状物として 6 e (110 mg, 30.8%) を生じた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.03-6.98 (m, 2H), 6.80-6.73 (m, 4H), 5.11-4.98 (m, 1H), 4.20-4.08 (m, 8H), 3.71-3.66 (m, 6H), 3.46 (s, 1H), 3.16 (s, 4H), 2.96-2.83 (m, 6H), 2.70-2.65 (m, 6H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 1.46 (s, 36H), 1.35-1.25 (m, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 172.01, 170.43, 170.19, 170.14, 169.93, 155.71, 155.63, 131.30, 131.00, 129.34, 129.26, 128.92, 128.84, 121.62, 121.54, 116.34, 82.29, 82.07, 81.55, 64.04, 63.79, 57.90, 55.64, 50.37, 49.02, 43.23, 42.60, 38.49, 37.78, 37.50, 30.87, 30.64, 30.45, 28.03, 16.30, 16.26, 16.22. H R M S  $\text{C}_{55}\text{H}_{90}\text{N}_4\text{O}_{18}\text{P}_2$  の計算値 1156.5725; 実測値 1157.7476 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0066】

6 f : 一般的な手順の後、L - グルタミン酸ジ - tert - プチルエステル塩酸塩 (91 mg, 0.31 mmol) による 5 (200 mg, 0.31 mmol) の処理により、無色油状物として 6 f (118 mg, 32.8%) を生じた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.03-6.99 (m, 2H), 6.76-6.74 (m, 4H), 5.13-4.99 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 8H), 3.69 (s, 4H), 3.47 (s, 1H), 3.18 (s, 4H), 2.87-2.85 (m, 4H), 2.69 (s, 4H), 2.49-2.44 (s, 4H), 2.29-2.13 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.46 (s, 36H), 1.35-1.26 (m, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 172.25, 172.08, 171.41, 171.24, 170.00, 155.94, 155.74, 131.33, 130.92, 129.11, 128.88, 121.56, 116.39, 82.21, 82.06, 82.04, 63.67, 57.97, 55.56, 52.16, 50.32, 43.33, 38.55, 38.00, 3.52, 30.65, 30.46, 28.07, 28.05, 27.98, 27.71, 16.35, 16.32, 16.28. H R M S  $\text{C}_{56}\text{H}_{92}\text{N}_4\text{O}_{18}\text{P}_2$  の計算値 1170.5882; 実測値 1171.5891 [M + H]<sup>+</sup>.

1 a ~ f の一般的な合成手順

## 【0067】

10

20

30

40

1

8

50

アセトニトリル (1 mL) 中の 6 a ~ f の搅拌溶液に、プロモトリメチルシランを添加し、混合物を、室温で終夜搅拌し続けた。次いで溶媒を、真空下で除去し、トリフルオロ酢酸 (TFA) (2 mL) を添加し、反応を、再び室温で終夜搅拌した。次いで混合物を、真空下で除去し、残留物を、エーテル / EtOH から再結晶させて、白色固体として 1 a ~ f を得た。

#### 【0068】

1 a : 一般的な手順の後、プロモトリメチルシラン (73 mg, 0.47 mmol) による 6 a (50 mg, 0.054 mmol) の処理により、白色固体として 1 a (31 mg, 82.3%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 水/CDCl<sub>3</sub> = 1/1, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.90-7.86 (m, 4H), 7.36-7.33 (m, 2H), 3.77-3.75 (m, 5H), 3.33-3.29 (m, 6H), 2.66-2.61 (m, 4H). 10

#### 【0069】

1 b : ナトリウムメチラート (25 mg, 0.47 mmol) を混合し、メタノール (5 mL) に溶解した 6 b (60 mg, 0.047 mmol) と室温で 2 時間搅拌した。脱保護を LC - MS によって監視し、反応を 1 N HCl によって pH = 7 まで中和した。次いで溶媒のほとんどを、真空下で除去し、酢酸エチルで抽出した。粗生成物を、更に精製することなく MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、アセトニトリル (1.0 mL) に溶解し、その後プロモトリメチルシラン (1.0 mL) を添加した。次いで混合物を室温で終夜搅拌し、溶媒を真空下で除去し、その後、エーテルを添加し、濾過し、固体を採取した。次いで固体を TFA (2 mL) に溶解し、反応を室温で終夜搅拌した。上の混合物を真空下で除去し、残留物を、エーテル / EtOH から再結晶させて、淡黄色固形として 1 b を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.91 (s, 1H), 7.34-7.06 (m, 5H), 6.80-6.77 (m, 2H), 4.02-3.89 (m, 10H), 3.62-3.56 (m, 5H), 3.23-3.16 (m, 5H), 2.72-2.70 (m, 4H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 173.17, 171.41, 171.11, 170.72, 158.72, 158.40, 155.08, 154.77, 132.38, 131.91, 131.43, 130.28, 119.49, 118.97, 115.89, 115.72, 65.36, 55.34, 52.80, 51.69, 50.13, 35.64, 30.64, 21.60, 21.11, 15.61. 20

#### 【0070】

1 c : 一般的な手順の後、プロモトリメチルシラン (73 mg, 0.47 mmol) による 6 c (50 mg, 0.047 mmol) の処理により、白色固体として 1 c (29 mg, 80.1%) を生じた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.11-7.09 (m, 4H), 6.73-6.70 (m, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.46 (s, 1H), 2.98-2.68 (m, 8H), 2.51-2.41 (m, 10H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 174.95, 173.86, 172.99, 161.24, 154.93, 132.73, 118.37, 116.20, 115.11, 4.18, 49.61, 40.91, 30.03, 21.32. 30

#### 【0071】

1 d : 一般的な手順の後、プロモトリメチルシラン (73 mg, 0.47 mmol) による 6 d (50 mg, 0.047 mmol) の処理により、白色固体として 1 d (30 mg, 81.5%) を生じた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.09-7.05 (m, 4H), 6.78-6.75 (m, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.42 (s, 1H), 2.73-2.68 (m, 6H), 2.54-2.45 (m, 10H), 1.36-1.32 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 174.71, 172.28, 171.96, 170.82, 159.13, 155.07, 132.38, 132.26, 130.40, 118.66, 15.89, 115.79, 65.36, 56.62, 47.88, 22.87, 18.93. 40

#### 【0072】

1 e : 一般的な手順の後、プロモトリメチルシラン (65 mg, 0.43 mmol) による 6 e (50 mg, 0.043 mmol) の処理により、白色固体として 1 e (30 mg, 81.3%) を生じた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.18 (s, 1H), 7.13-7.01 (m, 4H), 6.81-6.78 (m, 2H), 3.36-3.31 (s, 2H), 3.20 (s, 6H), 2.73-2.66 (m, 6H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.45 (s, 4H), 2.37-2.34 (m, 4H). 50

.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO-d6) : 172.96, 172.13, 171.94, 170.59, 158.86, 158.50, 158.14, 155.02, 154.89, 65.36, 56.49, 49.03, 37.44, 36.55, 30.58, 19.00, 15.61.

## 【0073】

1f : 一般的な手順の後、プロモトリメチルシラン (6.5 mg, 0.42 mmol) による 6f (5.0 mg, 0.042 mmol) の処理により、白色固体として 1f (2.9 mg, 80.9%) を得た。 $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) : 7.11-7.08 (m, 4H), 6.72-6.69 (m, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.45 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.72-2.68 (m, 6H), 2.51-2.45 (m, 6H), 2.39-2.34 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, DMSO-d6) : 174.71, 172.28, 171.96, 170.82, 159.13, 158.81, 158.49, 154.95, 154.79, 132.38, 132.26, 130.40, 118.66, 115.89, 115.79, 65.36, 56.52, 47.88, 22.87, 18.93, 17.61.

1g の合成

## 【0074】

D MF 2.0 mL 中の 5 (5.0 mg, 0.054 mmol) および (S)-ジ-tert-ブチル 2-(3-((S)-6-(6-アミノヘキサンアミド)-1-tert-ブトキシ-1-オキソヘキサン-2-イル)ウレイド) ペンタンジオエート (2.0 mg, 0.11 mmol) の攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 1 mL, HOBt (1.5 mg, 0.11 mmol) および EDCI (1.18 mg, 0.62 mmol) を順次添加した。混合物を、室温で終夜攪拌した。混合物を、EtOAc (5.0 mL) で希釈し、ブライン ( $2 \times 2.0$  mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮し、FC (DCM / MeOH = 10 / 1) によって精製して、粗生成物 6 g (4.6 mg, 61.2%) を得た。アセトニトリル 1 mL 中の 6 g (3.0 mg, 0.021 mmol) の攪拌溶液に、プロモトリメチルシラン (1.6 mg, 0.1 mmol) を添加した。混合物を、室温で終夜攪拌し、溶媒を真空下で除去し、TFA (4 mL) を添加し、反応を、室温で終夜攪拌した。次いで上の混合物を、真空下で除去し、残留物を、エーテル / EtOH から再結晶させて、白色固体生成物として 1 g (2.1 mg, 86.4%) を得た。 $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) : 7.85-7.69 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 4H), 6.89-6.67 (m, 2H), 6.89-6.67 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.49-3.21 (m, 10H), 2.89-2.65 (m, 10H), 2.49-2.18 (m, 7H), 2.19-1.88 (m, 6H), 1.77-1.55 (m, 4H), 1.48-1.09 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, DMSO-d6) : 177.48, 174.95, 174.58, 174.17, 172.49, 171.85, 171.50, 170.40, 170.12, 159.31, 158.95, 158.58, 157.79, 154.99, 132.55, 132.39, 130.63, 120.39, 118.51, 117.50, 115.91, 114.61, 111.71, 65.35, 60.21, 56.50, 52.75, 52.15, 35.82, 30.36, 29.28, 27.99, 25.49, 23.08, 18.97, 15.59.

1h の合成

## 【0075】

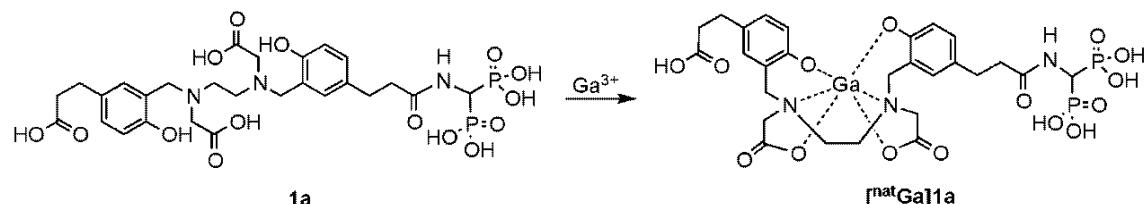
D MF 2.0 mL 中の化合物 6a (0.4 g, 0.43 mmol) および 化合物 2-アミノエチル-モノ-アミド-DOTA-トリス(t-Buエステル) (0.29 g, 0.43 mmol) の攪拌溶液に、DIEPA 2 mL, HOBt (6 mg, 0.043 mmol) および EDCI (0.16 g, 0.86 mmol) を順次添加した。反応を、室温で終夜攪拌した。混合物を、EtOAc 100 mL で希釈し、ブライン ( $2.5 \times 2$  mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮し、combiflash (DCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH = 90 / 9 / 1) によって精製して、白色泡状物として 6 h (0.39 g, 60%) を得た。 $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.04 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.80-6.82 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.53 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 4.96-4.84 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 8H), 3.50 (s, 4H), 3.23-3.15 (m, 16H), 3.03 (s, 6H), 2.68-2.62 (m, 8H), 2.49 (s, 6H), 2.41-2.31 (m, 8H), 1.28 (s, 45H), 1.16-1.09 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 173.64, 172.33, 172.04, 171.67, 170.06, 155.44, 155.13, 131.83, 131.00, 129.25, 129.10, 128.8

3, 128.67, 121.26, 116.03, 115.84, 81.80, 81.77, 81.73, 81.67, 77.33,  
 77.01, 63.56, 63.54, 57.68, 57.55, 55.89, 55.52, 55.45, 55.29, 53.96,  
 52.58, 49.94, 43.25, 42.25, 39.14, 38.99, 38.10, 37.51, 30.87, 30.32,  
 27.83, 27.78, 27.72, 16.16, 16.13, 16.10, 16.07. H R M S C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub> の計算値 1525.8465; 実測値 1526.8258 [M + H]<sup>+</sup>。アセトニトリル 10 mL 中の 6 h (0.4 g, 0.26 mmol) の攪拌溶液に、プロモトリメチルシラン 1.5 mL を添加した。混合物を、室温で終夜攪拌し続けた。次いで溶媒を、真空下で除去し、TFA (4 mL) を添加し、反応を、再び室温で終夜攪拌した。次いで混合物を、真空下で除去し、残留物を、EZ combiflash で精製し、1 h を得た (0.27 g, 93.1%)。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.44, 172.10, 169.95, 159.37, 159.01, 158.63, 155.14, 132.84, 132.45, 130.98, 120.08, 117.19, 116.01, 114.31, 111.44, 69.35, 5.36, 60.21, 56.48, 55.20, 54.34, 53.00, 51.68, 51.05, 49.63, 48.93, 8.43, 30.60, 22.90, 21.21, 20.92, 18.99, 15.61, 14.54, 13.92 H R M S C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub> の計算値 1133.4083; 実測値 1134.4131 [M + H]<sup>+</sup>。

スキーム2

## [nat Ga<sub>3</sub><sup>+</sup>] 1a の調製

【化 1 6】



### ( 实施例 2 )

## 化合物 $[n\text{a}^t\text{Ga}^{3+}]_1\text{a}$ の合成

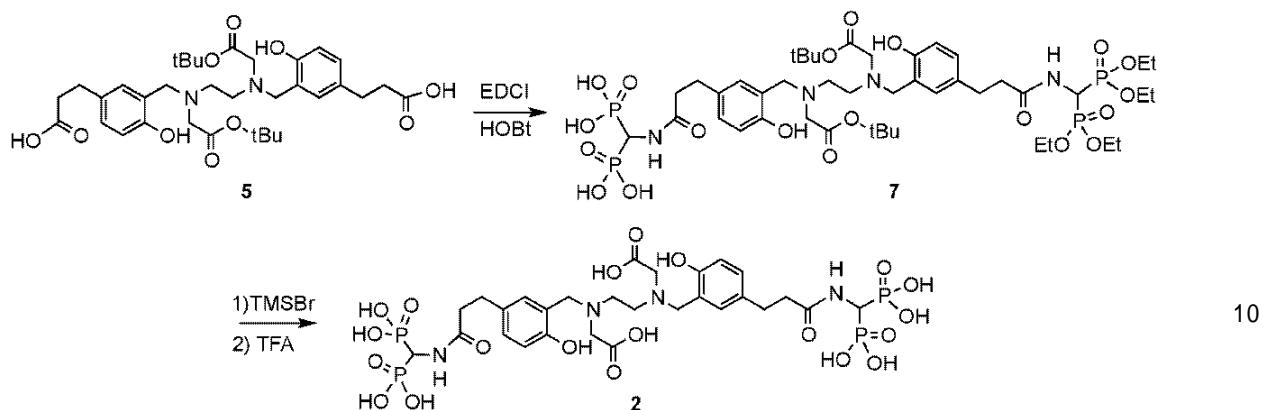
〔 0 0 7 6 〕

スキーム2に示すように、H<sub>2</sub>O(0.1mL)中のGaCl<sub>3</sub>(1.7mg, 0.01mmol)を、DMSO(0.5mL)中の1a(7mg, 0.01mmol)溶液に添加した。反応溶液を、pH4に調整し、室温で終夜攪拌した。次いで溶液を真空下で蒸発させ、粗生成物をエタノールおよびH<sub>2</sub>Oから再結晶させて、白色固体として[<sup>n,a,t</sup>Ga<sup>3+</sup>]1a(6.8mg, 90.2%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d6) : 7.38(s, 1H), 7.25-7.20(m, 4H), 6.88(s, 1H), 3.61-3.52(m, 4H), 3.49(s, 2H), 3.33-3.15(m, 6H), 2.71(s, 4H), 2.55(s, 2H), 2.45(s, 2H). <sup>13</sup>C NMR(400 MHz, DMSO-d6) : 174.39, 173.04, 171.69, 168.39, 168.23, 155.46, 155.36, 133.53, 132.49, 132.12, 131.80, 117.00, 116.19, 115.51, 70.19, 53.10, 49.04, 37.26, 35.90, 29.83, 22.64.

スキーム3

2 , 2 ' - ( エタン - 1 , 2 - ディルビス ( ( 5 - ( 3 - ( ( ジホスホノメチル ) アミノ ) - 3 - オキソプロピル ) - 2 - ヒドロキシベンジル ) アザンジイル ) ) 二酢酸 ( 2 ) の合成

## 【化17】



## (実施例3)

## 化合物2の合成

1. ((3-(3-((2-((5-(3-(ビス(ジエトキシホスホリル)メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-2-ヒドロキシベンジル)(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)アミノ)エチル)(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)アミノ)メチル)-4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド)メチレン)ジホスホン酸(7)

20

## 【0077】

スキーム3に要約されるように、DMF 20mL中の5(100mg、0.15mmol)およびテトラエチルアミノメチレンジホスホネート(52mg、0.33mmol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(2mL)、HOBT(44mg、0.33mmol)ならびにHBTU(129mg、0.34mmol)を順次添加した。混合物を、室温で終夜攪拌し、EtOAc(50mL)で希釈し、ブライン(20×2mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、FC(DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH=90/9/1)によって精製して、白色泡状物として7を得た(116mg、41.2%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.01(t, J = 3.6 Hz, 12H), 6.78-6.75(m, 4H), 4.22-4.14(m, 16H), 3.71(s, 4H), 3.18(s, 4H), 2.89-2.85(m, 6H), 2.70(s, 4H), 2.56-2.52(t, J = 3.6 Hz, 4H), 1.46(s, 18H), 1.36-1.30(m, 24H). HRMS C<sub>52</sub>H<sub>90</sub>N<sub>4</sub>O<sub>20</sub>P<sub>4</sub>の計算値1214.5099; 実測値1215.5061[M+H]<sup>+</sup>.

30

2. 2,2'-(エタン-1,2-ジイルビス((5-(3-(ジホスホノメチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-2-ヒドロキシベンジル)アザンジイル)二酢酸(2)

## 【0078】

アセトニトリル(1mL)中の7(60mg、0.049mmol)の攪拌溶液に、ブロモトリメチルシラン(75mg、0.49mmol)を添加した。混合物を、室温で終夜攪拌し、溶媒を、真空下で除去し、TFA(2mL)を添加し、その後反応を室温で再び終夜攪拌した。次いで混合物を、真空下で除去し、残留物を、エーテル/EtOHから再結晶させて、白色固体として2を得た(34mg、82.1%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d6) : 7.24-7.20(m, 4H), 6.88(d, J = 4.32 Hz, 2H), 4.41-4.37(m, 4H), 3.87(s, 2H), 2.88-2.81(m, 6H), 2.61-2.68(m, 4H), 2.35-2.33(m, 4H).

40

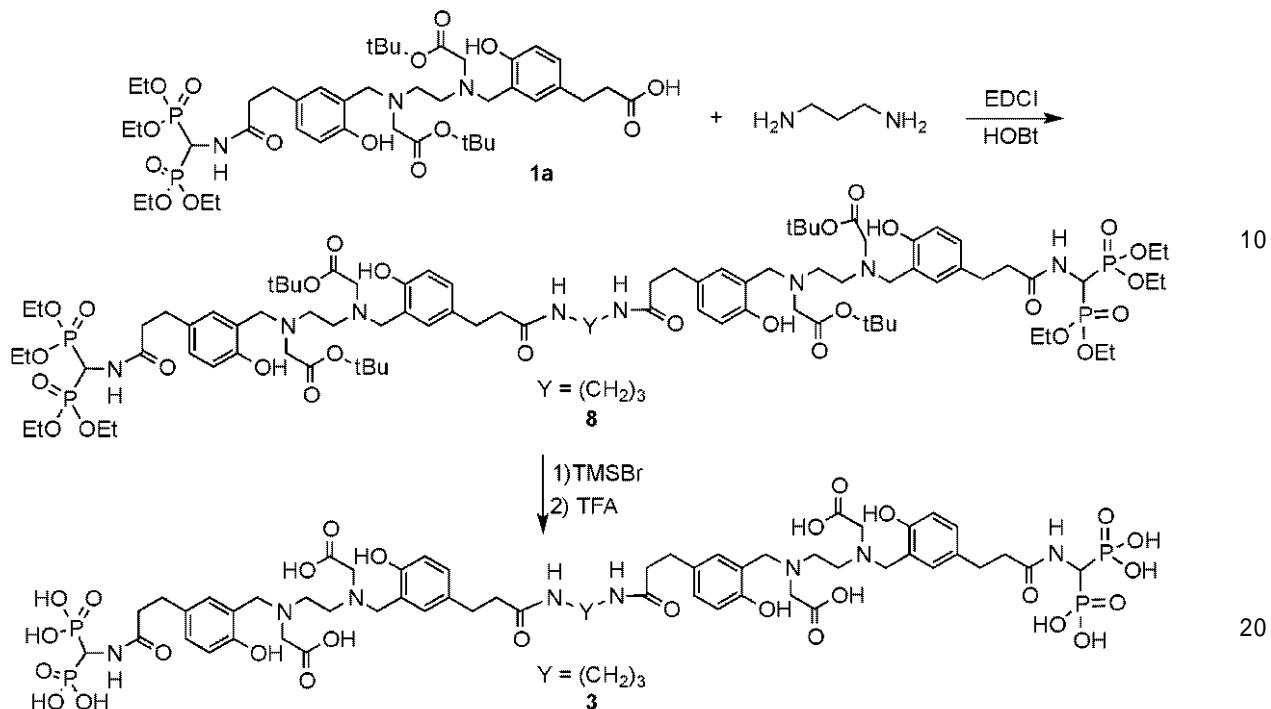
## スキーム4

2,2'-((((プロパン-1,3-ジイルビス(アザンジイル))ビス(3-オキソプロパン-3,1-ジイル))ビス(2-ヒドロキシ-5,1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス((2-(カルボキシメチル)(5-(3-(ジホスホノメチル)

50

アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 2 - ヒドロキシベンジル) アミノ) エチル) アザンジイル) ) 二酢酸 (3)

【化 18】



(実施例 4)

化合物 3 の合成

1. ジ - t e r t - ブチル 2 , 2 ' - ( ( ( ( ( プロパン - 1 , 3 - ディルビス (アザンジイル) ) ビス ( 3 - オキソプロパン - 3 , 1 - ディル ) ) ビス ( 2 - ヒドロキシ - 5 , 1 - フェニレン ) ) ビス ( メチレン ) ) ビス ( ( 2 - ( ( 5 - ( 3 - ( ( ビス ( ジエトキシホスホリル ) メチル ) アミノ ) - 3 - オキソプロピル ) - 2 - ヒドロキシベンジル ) ( 2 - ( t e r t - ブトキシ ) - 2 - オキソエチル ) アミノ ) エチル ) アザンジイル ) ) ディアセテート ( 8 )

【0079】

スキーム 4 に示すように D M F 10 mL 中の 1 a ( 50 mg、0.054 mmol ) および 1 , 3 - ディアミノプロパン ( 2 mg、0.027 mmol ) の搅拌溶液に、トリエチルアミン ( 2 mL ) 、H O B t ( 14 mg、0.11 mmol ) および E D C I ( 40 mg、0.22 mmol ) を、順次添加した。混合物を、室温で終夜搅拌し、E t O A c ( 50 mL ) で希釈し、ブライン ( 2 × 20 mL ) で洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥させ、濃縮し、F C ( D C M / M e O H / N H 4 O H = 90 / 9 / 1 ) によって精製して、白色泡状物として 8 を得た ( 27 mg、53.2 % )。H R M S C 9.0 H 1.46 N 8 O 2.8 P 4 の計算値 [ M ] + 2 H + 949.9577 ; 実測値 949.9581 の [ M ] + 2 H + 。

2. 2 , 2 ' - ( ( ( ( プロパン - 1 , 3 - ディルビス (アザンジイル) ) ビス ( 3 - オキソプロパン - 3 , 1 - ディル ) ) ビス ( 2 - ヒドロキシ - 5 , 1 - フェニレン ) ) ビス ( メチレン ) ) ビス ( ( 2 - ( ( カルボキシメチル ) ( 5 - ( 3 - ( ( ジホスホノメチル ) アミノ ) - 3 - オキソプロピル ) - 2 - ヒドロキシベンジル ) アミノ ) エチル ) アザンジイル ) ) 二酢酸 (3)

【0080】

アセトニトリル ( 1 mL ) 中の 8 ( 20 mg、0.01 mmol ) の搅拌溶液に、ブロモトリメチルシラン ( 16 mg、0.1 mmol ) を添加し、混合物を、室温で終夜搅拌した。溶媒を、真空下で除去し、T F A ( 2 mL ) を添加し、反応を、再び室温で終夜攪

拌した。次いで混合物を、真空下で除去し、残留物を、エーテル / EtOH から再結晶させて、白色固体生成物として 3 (12 mg、81.5%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : 7.11-7.07 (m, 8H), 6.74-6.68 (m, 4H), 3.73 (s, 8H), 3.43 (s, 2H), 3.08-2.92 (m, 8H), 2.82-2.72 (m, 12H), 2.67-2.56 (m, 10H), 2.49-2.31 (m, 8H).

## (実施例 5)

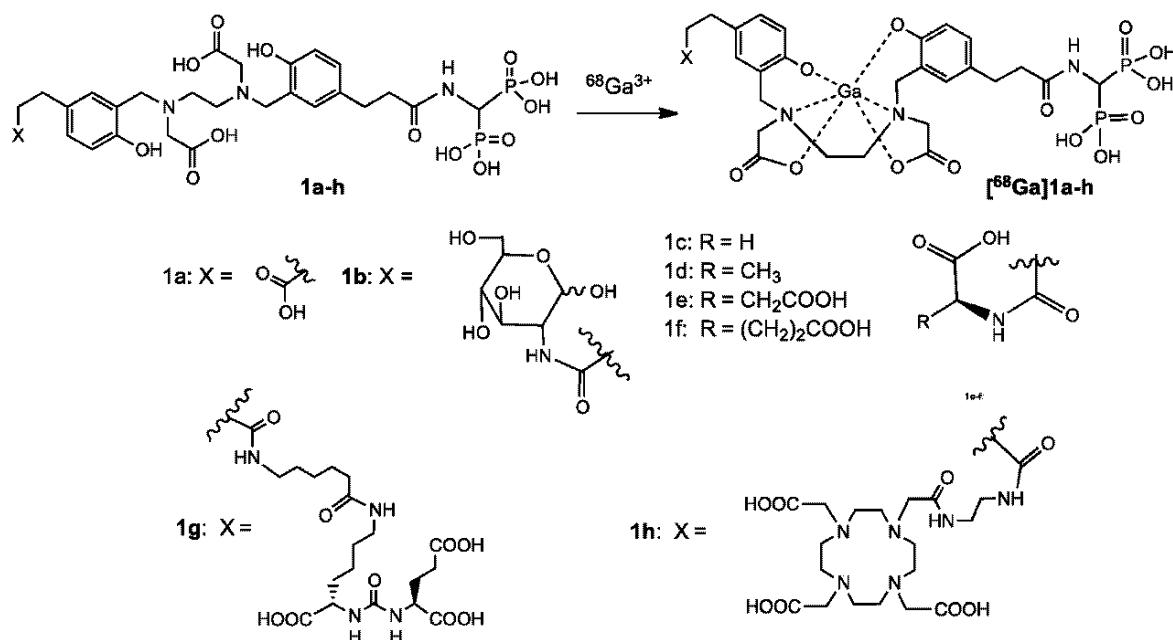
<sup>6</sup>/<sup>8</sup>Ga による放射標識

## 【0081】

0.05 N HCl 溶液に溶出されたガリウム - 68 を、<sup>6</sup>/<sup>8</sup>Ge / <sup>6</sup>/<sup>8</sup>Ga 発生器 (iTG、ドイツ) から得た。<sup>6</sup>/<sup>8</sup>Ga 標識 B-PAMD の調製は、以前に報告された標識手順を使用して完成した。

スキーム 5：化合物 1a ~ h の<sup>6</sup>/<sup>8</sup>Ga 標識

## 【化 19】



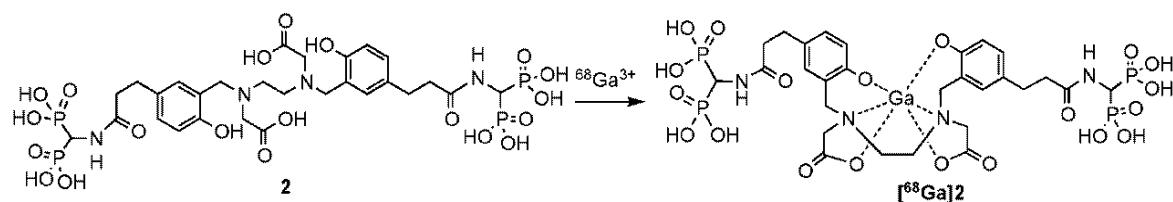
10

20

30

スキーム 6：化合物 2 の<sup>6</sup>/<sup>8</sup>Ga 標識

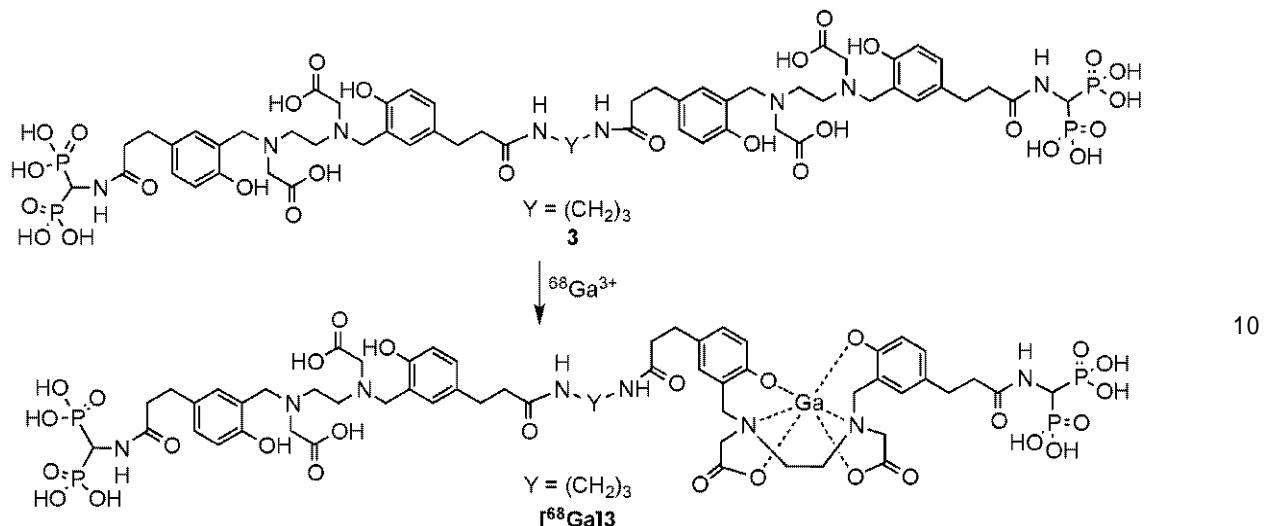
## 【化 20】



40

スキーム 7：化合物 3 の<sup>6</sup>/<sup>8</sup>Ga 標識

## 【化 2 1】



## 【0 0 8 2】

<sup>6</sup> <sup>8</sup> Ga 標識用の新たな H B E D - C C ビスホスホネート誘導体を調製するために、リガンド 1 a ~ h (0.1 N NaOAc 中に 200 μM)、2 (0.1 N NaOAc 中に 200 μM) および 3 (0.1 N NaOAc 中に 200 μM) の保存溶液を調製し、各研究に使用した。スキーム 5 ~ 7 に見られるように、リガンド 1 a ~ h、2 および 3 の異なる溶液に <sup>6</sup> <sup>8</sup> Ga 溶液を添加することによって <sup>6</sup> <sup>8</sup> Ga 標識を実行した。1 a ~ h、2 および 3 に対する標識条件は、室温で 10 分間維持される 0.05 N HCl 中の <sup>6</sup> <sup>8</sup> GaCl<sub>3</sub> 200 μL および 0.1 N NaOAc 中の 1 a ~ h、2 または 3 の 200 μM リガンド溶液 (250 μL) (終濃度: 111 μM, pH 5.0) である。放射標識収率は、反応混合物を室温で 5 ~ 10 分間保った後に決定された。[<sup>6</sup> <sup>8</sup> Ga]1 a ~ h、[<sup>6</sup> <sup>8</sup> Ga]2 および [<sup>6</sup> <sup>8</sup> Ga]3 の放射化学収率を、2 成分、0.1 N NaOAc (10 mL, pH 4.10, 88 mL アセトン) および 1 成分、2,4-ペンタジオンからなる溶媒混合物で展開させる Macherey Nagel セルロース TLC プレート (Polygram Cel 300) によって決定した。各 TLC プレートにおける活性分布を、Typhoon FLA 7000 レーザースキャナを使用してオートラジオグラフィーによって測定した。HPLC 分析を、C18 カラム (Supelco Ascentis C18 150 × 4.6 mm 5 μ)、MeOH:H<sub>2</sub>O 中の 0.1% TFA (勾配: 0 分、100% H<sub>2</sub>O 中の 0.1% TFA; 6 分、0% H<sub>2</sub>O 中の 0.1% TFA、流速、2 mL/分) を使用して実行した。

20

30

40

## 【0 0 8 3】

in vivo イメージング研究には、より大量の <sup>6</sup> <sup>8</sup> Ga 標識剤が必要であった。標識化を、水性 NaOAc 緩衝液 (200 μL, 2.0 M) 中で、H<sub>2</sub>O (200 μL) 中の <sup>6</sup> <sup>8</sup> Ga 溶液 (0.6 N HCl 中で 400 μL) にリガンド溶液 (200 μL, 0.1 N NaOAc 中に 200 μM) を添加することによって実行した。溶液の最終 pH は 4.10 であった。

50

## (実施例 6)

マウスにおける in vivo 体内分布

## 【0 0 8 4】

体内分布実験は、正常で健康な雄 CD-1 マウス (25 ~ 30 g) に <sup>6</sup> <sup>8</sup> Ga 標識 1 a ~ h、2、3、BPAMD および [<sup>18</sup>F]NaF を静脈内投与することによって実行した。注射活性は、20 ~ 30 μCi / 動物であった。動物を、注射後 2、30、60 および 120 分に屠殺した。目的の器官を回収し、秤量し、放射活性のカウントを、ガンマカウンターによって測定した。各サンプルの体内分布を、湿組織重量 1 グラム当たりの注射した用量のパーセンテージとして算出した (% ID/g)。脛および大腿の骨を、骨サン

50

プルとして回収し、計数した。

(実施例 7)

ヒドロキシアパタイトに対する in vitro 結合

【0085】

ヒドロキシアパタイト (20 mg、Sigma - Aldrich、試薬等級粉末) を、等張生理食塩水 (1 mL) 中で 24 時間インキュベートした。その後、<sup>6</sup><sup>8</sup> Ga 標識 1 a ~ h、2、3、BPAMD または [<sup>1</sup><sup>8</sup> F] NaF のいずれか (1 μCi) を、ヒドロキシアパタイト懸濁液に添加した。10 秒間ボルテックスした後、懸濁液を、室温で 10 分間インキュベートした。次いでサンプルを、10,000 rpm で 3 分間遠心分離し、上清を除去した。ヒドロキシアパタイト画分を、生理食塩水 (1 mL) で 2 回洗浄した。合わせた上清およびヒドロキシアパタイト画分における放射活性を、ガンマカウンターを使用して測定した。ヒドロキシアパタイトに結合している<sup>6</sup><sup>8</sup> Ga 錯体の割合を、ヒドロキシアパタイトに吸収された<sup>6</sup><sup>8</sup> Ga のパーセントとして決定した。

(実施例 8)

マウスにおけるマイクロ PET イメージング研究

【0086】

[<sup>6</sup><sup>8</sup> Ga] 1 a、[<sup>6</sup><sup>8</sup> Ga] BPAMD および [<sup>1</sup><sup>8</sup> F] NaF を、正常な CD-1 雄マウスにおいて試験した。[<sup>6</sup><sup>8</sup> Ga] 1 g を、PSMA を発現している LNCaP 腫瘍担持ヌードマウスにおいて試験した。マウスは、尾静脈注射によってラジオトレーサー-300 ~ 500 μCi を受けた。PET イメージングを、イソフルラン麻酔 (2% イソフルラン、1.5 L / 分酸素) 下で実行した。マイクロ PET イメージングを、小動物 PET (Philips、USA の MosaiC) で実行した。PET 測定の間、動物を腹臥位に置いた。ラジオトレーサーの注射後 60 分に、データ収集を 15 分間実行した。

結果

合成

【0087】

標的化合物 1 a ~ h、2 および 3 の合成を、スキーム 1、3 ならびに 4 に記述される反応によって調製した。保護された化合物 5 を調製するために、化合物 4 を、ジ-tert-ブチル 2,2'--(エタン-1,2-ジイルビス(アザンジイル))ジアセテートおよびメチル 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンオエートとのマンニッヒ反応によって優れた収率 (84.5%) で合成した。4 のカルボキシル官能基を、OtBu または OMe エステル基のいずれかによって別々に保護した。化合物 4 のメチルエステルを NaOH 加水分解によって選択的に除去して、化合物 5 を得た (収率 94.7%)。ビスホスホネート誘導体を作るために、化合物 5 を、DMF 中の EDCl および HOBT で活性化した。テトラエチルアミノメチレンジホスホネートの添加により、収率 44.3% で所望の保護されたビスホスホネート (bisphosphonate)、6 a を得た。6 a をトリメチルプロモシランで、室温で終夜処理し、溶媒を除去し、TFA 中でもう一晩攪拌した後に、ホスホネートエチルエステル基および t - ブチルエステルを同時に除去して、1 a (収率 82.3%) を得た。

【0088】

テトラエチルアミノメチレンジホスホネートは、保護されたアミノ酸と比較してより大きい立体障害を有するので、異なる基を持つ 6 c を生成するために、アミノ酸基を保護された HBED-CC-5 コアに先に付加して、中間体を生成した。更なる中間体反応を、テトラエチルアミノメチレンジホスホネートで遂行して、6 c を得た。1 a と類似の方法を使用するトリメチルプロモシランおよび TFA による 6 c の処理後に、6 c を、収率 80.1% で得た。この手法は簡単であり、汎用性があった。類似の反応順序および異なる誘導体を使用して、1 b ~ h を調製した。所望のビスホスホネートの合成は、成功裏に完成され、容易に制御された。

<sup>6</sup><sup>8</sup> GaCl<sub>3</sub> を使用する 1 a ~ h、2 および 3 の放射標識

【0089】

10

20

30

40

50

放射性 $[^{68}\text{Ga}]$ 1a～h、 $[^{68}\text{Ga}]$ 2および $[^{68}\text{Ga}]$ 3の調製は、0.1N NaOAc溶液中の前駆体1a～h、2または3の適切な量と0.05M HCl中の $^{68}\text{GaCl}_3$ を混合し、反応を、室温で10分間維持することによって完成した。放射化学的純度を、TLCおよびHPLC方法の両方で測定した。 $^{68}\text{Ga}$ 錯体は、Rf = 0～0.1を呈し、遊離 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ 生成物は、Rf = 0.8～0.9を示すことを、TLC結果は示した。予想通りに、HPLC分析は、Ga-HBED-CC-BP錯体のピークを複数現した。 $[^{68}\text{Ga}]$ 1a～h、 $[^{68}\text{Ga}]$ 2および $[^{68}\text{Ga}]$ 3は、4～5.5分の保持時間を示し、遊離 $^{68}\text{GaCl}_3$ は、1分の保持時間を示した。

#### 【0090】

$[^{nat}\text{Ga}]$ 1aリガンドを、DMSO中で1aを $\text{GaCl}_3$ と室温で終夜反応させることによって合成した。次いで化合物を、分光学的に特徴付けた。 10

#### 【0091】

重要なことに、 $[^{68}\text{Ga}]$ 1a～hおよび $[^{68}\text{Ga}]$ 2の調製は、111μMのリガンド濃度で、室温で5～10分間で、容易に実現することができるが、公知の剤、 $[^{68}\text{Ga}]$ BPA MDの調製は、80～90で5～10分間の加熱を必要とした。新たな骨イメージング剤、 $[^{68}\text{Ga}]$ 1a～hおよび $[^{68}\text{Ga}]$ 2はキット配合物を提供することができ、それらは、 $[^{18}\text{F}]$ NaFを生成するための加熱、冷却および近くのサイクロトロンを必要とせずに核医学診療所において都合よく採用することができる。

#### 【0092】

塩化Lu(III)などの適当な金属イオンは、金属の錯体化能力ならびに金属錯体とDOTAおよびHBEDとの安定度定数における差異に基づいて化合物1hのDOTA部分の選択的放射標識ために同定できる。選択的放射標識の条件は、反応が、 $^{177}\text{Lu}$ (III)およびリガンド、1hの反応混合物を加熱する必要があり得る以外は、上記の $^{68}\text{Ga}$ (III)と類似の反応条件下で定法通りに最適化することができる。 20

正常マウスにおけるin vivo体内分布

#### 【0093】

骨取り込みを評価するために、 $^{68}\text{Ga}$ 標識錯体および公知の骨イメージング剤である $[^{18}\text{F}]$ NaFを、正常マウスに静脈内注射した。表4に示した体内分布研究の結果は、正常マウスにおけるiv注射後60分に $[^{18}\text{F}]$ NaF、 $[^{68}\text{Ga}]$ 1aおよび $[^{68}\text{Ga}]$ 2の骨取り込みが、それぞれ24.6 ± 3.2、23.5 ± 1.4および19.7 ± 4.2(%用量/g)であったことを示す。iv注射後60分の $[^{18}\text{F}]$ NaF、 $[^{68}\text{Ga}]$ 1aおよび $[^{68}\text{Ga}]$ 2に対する正常マウスにおけるシグナル/バックグラウンド比を示す骨/筋肉は、それぞれ291、94.5および82.7であった。 $[^{68}\text{Ga}]$ BPA MDは、新たな剤、 $[^{68}\text{Ga}]$ 1a～hおよび $[^{68}\text{Ga}]$ 2と比較してより低い骨取り込みおよび保持を呈したことが実証される。特に、 $[^{68}\text{Ga}]$ 1a、 $[^{68}\text{Ga}]$ 1g、 $[^{68}\text{Ga}]$ 1hおよび $[^{68}\text{Ga}]$ 2は、 $[^{18}\text{F}]$ NaFで観察されたそれと比較して優れた骨取り込みおよび速い腎臓排出を実証した。結果は、 $[^{68}\text{Ga}]$ 1a、 $[^{68}\text{Ga}]$ 1g、 $[^{68}\text{Ga}]$ 1hおよび $[^{68}\text{Ga}]$ 2が、ヒト骨取り込みおよびおそらく骨転移のイメージングにおいて、現在の最適な剤 $[^{18}\text{F}]$ NaFと類似して、同程度である可能性が高くなることを示唆している。 30 40

【表4-1】

表4a~g: 正常なCD-1雄マウスにおける骨イメージング剤の体内分布:[<sup>18</sup>F]NaF、[<sup>68</sup>Ga]BPAMD、[<sup>68</sup>Ga]1a-h、[<sup>177</sup>Lu]1h、[<sup>68</sup>Ga]2、[<sup>68</sup>Ga]3、および[<sup>68</sup>Ga]HBED-CC(%用量/g、n=3の平均±SD)

a. ラジオトレーサー:[<sup>18</sup>F]NaF

	2分間	30分間	60分間	120分間
血液	5.56 ± 0.37	0.64 ± 0.08	0.15 ± 0.01	0.03 ± 0.00
心臓	2.80 ± 0.24	0.96 ± 0.23	0.18 ± 0.02	0.04 ± 0.00
筋肉	1.50 ± 0.06	0.33 ± 0.11	0.09 ± 0.02	0.04 ± 0.04
肺	3.37 ± 0.17	0.55 ± 0.11	0.14 ± 0.01	0.04 ± 0.01
腎臓	10.4 ± 1.22	1.70 ± 0.62	0.68 ± 0.36	0.57 ± 0.43
脾臓	2.33 ± 0.14	0.93 ± 0.56	0.12 ± 0.02	0.03 ± 0.01
膵臓	1.76 ± 0.07	0.42 ± 0.27	0.07 ± 0.00	0.02 ± 0.00
肝臓	2.56 ± 0.24	0.65 ± 0.17	0.13 ± 0.01	0.03 ± 0.01
皮膚	2.35 ± 0.45	0.51 ± 0.11	0.11 ± 0.02	0.03 ± 0.00
脳	0.22 ± 0.07	0.10 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.04 ± 0.00
骨	<b>10.8 ± 0.51</b>	<b>24.2 ± 2.71</b>	<b>24.6 ± 3.18</b>	<b>25.2 ± 3.89</b>

10

20

b. ラジオトレーサー:[<sup>68</sup>Ga]BPAMD

	2分間	30分間	60分間	120分間
血液	9.45 ± 0.55	1.02 ± 0.19	0.93 ± 0.06	0.90 ± 0.41
心臓	2.74 ± 0.23	0.29 ± 0.02	0.37 ± 0.06	0.26 ± 0.07
筋肉	1.63 ± 0.35	0.55 ± 0.11	0.31 ± 0.04	0.29 ± 0.06
肺	4.58 ± 0.36	0.50 ± 0.16	0.51 ± 0.09	0.45 ± 0.10
腎臓	22.1 ± 8.80	1.46 ± 0.19	2.88 ± 1.51	1.09 ± 0.26
脾臓	1.90 ± 0.14	0.22 ± 0.14	0.21 ± 0.02	0.25 ± 0.08
膵臓	1.73 ± 0.11	0.27 ± 0.14	0.30 ± 0.02	0.33 ± 0.07
肝臓	1.92 ± 0.31	0.22 ± 0.02	0.25 ± 0.03	0.31 ± 0.11
皮膚	2.57 ± 0.53	0.39 ± 0.15	0.60 ± 0.08	0.55 ± 0.04
脳	0.26 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.04 ± 0.00	0.03 ± 0.01
骨	<b>7.07 ± 0.94</b>	<b>10.5 ± 0.6</b>	<b>9.21 ± 0.90</b>	<b>9.62 ± 0.71</b>

30

c. ラジオトレーサー:[<sup>68</sup>Ga]1a

	2分間	30分間	60分間	120分間
血液	9.39 ± 0.93	0.45 ± 0.10	0.20 ± 0.06	0.07 ± 0.03
心臓	3.28 ± 0.13	0.22 ± 0.02	0.12 ± 0.02	0.07 ± 0.01
筋肉	1.80 ± 0.16	0.17 ± 0.03	0.08 ± 0.02	0.05 ± 0.01
肺	4.28 ± 0.21	0.38 ± 0.03	0.21 ± 0.03	0.12 ± 0.03
腎臓	31.2 ± 1.92	1.54 ± 0.29	1.63 ± 0.71	0.92 ± 0.10
脾臓	1.89 ± 0.20	0.17 ± 0.01	0.10 ± 0.02	0.09 ± 0.03
膵臓	1.58 ± 0.10	0.30 ± 0.27	0.09 ± 0.02	0.05 ± 0.01
肝臓	1.95 ± 0.15	0.32 ± 0.20	0.17 ± 0.01	0.14 ± 0.02

40

【表4-2】

皮膚	$2.18 \pm 0.28$	$0.42 \pm 0.12$	$0.19 \pm 0.05$	$0.13 \pm 0.03$
脳	$0.31 \pm 0.10$	$0.02 \pm 0.01$	$0.02 \pm 0.01$	$0.01 \pm 0.00$
骨	<b><math>8.60 \pm 0.85</math></b>	<b><math>16.0 \pm 1.22</math></b>	<b><math>23.5 \pm 1.42</math></b>	<b><math>23.9 \pm 1.99</math></b>

d. ラジオトレーサー: [ $^{68}\text{Ga}$ ]1b

	2分間	30分間	60分間	120分間
血液	$9.22 \pm 0.83$	$0.83 \pm 0.04$	$0.39 \pm 0.06$	$0.21 \pm 0.06$
心臓	$3.01 \pm 0.23$	$0.62 \pm 0.04$	$0.37 \pm 0.02$	$0.28 \pm 0.04$
筋肉	$1.79 \pm 0.28$	$0.24 \pm 0.03$	$0.13 \pm 0.01$	$0.09 \pm 0.01$
肺	$5.11 \pm 0.28$	$1.31 \pm 0.29$	$0.96 \pm 0.05$	$0.86 \pm 0.03$
腎臓	$18.5 \pm 2.45$	$3.21 \pm 1.59$	$2.65 \pm 0.44$	$2.71 \pm 0.17$
脾臓	$2.03 \pm 0.13$	$0.75 \pm 0.22$	$0.66 \pm 0.15$	$0.53 \pm 0.04$
膵臓	$1.51 \pm 0.06$	$0.24 \pm 0.02$	$0.11 \pm 0.01$	$0.08 \pm 0.01$
肝臓	$2.58 \pm 0.22$	$1.20 \pm 0.10$	$1.15 \pm 0.13$	$1.22 \pm 0.07$
皮膚	$2.55 \pm 0.58$	$0.60 \pm 0.02$	$0.26 \pm 0.04$	$0.18 \pm 0.01$
脳	$0.20 \pm 0.04$	$0.03 \pm 0.01$	$0.02 \pm 0.01$	$0.02 \pm 0.01$
骨	<b><math>8.34 \pm 0.88</math></b>	<b><math>16.6 \pm 1.37</math></b>	<b><math>19.4 \pm 2.05</math></b>	<b><math>17.1 \pm 3.70</math></b>

10

20

e. ラジオトレーサー: [ $^{68}\text{Ga}$ ]1c

	2分間	30分間	60分間	120分間
血液	$11.7 \pm 0.55$	$1.34 \pm 0.32$	$0.64 \pm 0.17$	$0.41 \pm 0.07$
心臓	$4.57 \pm 0.45$	$0.49 \pm 0.07$	$0.24 \pm 0.08$	$0.19 \pm 0.03$
筋肉	$1.68 \pm 0.11$	$0.23 \pm 0.05$	$0.14 \pm 0.01$	$0.16 \pm 0.01$
肺	$5.66 \pm 0.24$	$0.84 \pm 0.11$	$0.42 \pm 0.08$	$0.31 \pm 0.06$
腎臓	$27.7 \pm 5.46$	$2.58 \pm 0.05$	$1.88 \pm 0.10$	$2.05 \pm 0.27$
脾臓	$3.41 \pm 0.08$	$0.97 \pm 0.01$	$0.74 \pm 0.10$	$0.71 \pm 0.29$
膵臓	$1.99 \pm 0.23$	$0.39 \pm 0.05$	$0.23 \pm 0.02$	$0.20 \pm 0.03$
肝臓	$4.78 \pm 0.18$	$2.21 \pm 0.27$	$1.85 \pm 0.11$	$1.99 \pm 0.09$
皮膚	$2.05 \pm 0.16$	$0.53 \pm 0.18$	$0.33 \pm 0.03$	$0.31 \pm 0.04$
脳	$0.27 \pm 0.06$	$0.05 \pm 0.02$	$0.03 \pm 0.01$	$0.02 \pm 0.01$
骨	<b><math>8.40 \pm 1.32</math></b>	<b><math>11.3 \pm 0.26</math></b>	<b><math>14.7 \pm 0.66</math></b>	<b><math>16.1 \pm 2.71</math></b>

30

f. ラジオトレーサー: [ $^{68}\text{Ga}$ ]1d

	2分間	30分間	60分間	120分間
血液	$9.08 \pm 0.58$	$0.53 \pm 0.13$	$0.10 \pm 0.01$	$0.06 \pm 0.02$
心臓	$2.99 \pm 0.26$	$0.26 \pm 0.06$	$0.08 \pm 0.01$	$0.06 \pm 0.01$
筋肉	$1.72 \pm 0.15$	$0.24 \pm 0.06$	$0.06 \pm 0.00$	$0.04 \pm 0.01$
肺	$4.83 \pm 0.25$	$0.45 \pm 0.10$	$0.17 \pm 0.01$	$0.09 \pm 0.02$
腎臓	$25.3 \pm 3.89$	$2.14 \pm 0.60$	$1.05 \pm 0.17$	$0.91 \pm 0.15$
脾臓	$1.72 \pm 0.24$	$0.21 \pm 0.07$	$0.06 \pm 0.00$	$0.05 \pm 0.01$
膵臓	$1.53 \pm 0.14$	$0.21 \pm 0.12$	$0.06 \pm 0.01$	$0.04 \pm 0.01$
肝臓	$1.89 \pm 0.16$	$0.26 \pm 0.09$	$0.12 \pm 0.01$	$0.10 \pm 0.01$
皮膚	$2.39 \pm 0.13$	$0.42 \pm 0.10$	$0.13 \pm 0.01$	$0.09 \pm 0.01$
脳	$0.29 \pm 0.05$	$0.03 \pm 0.00$	$0.01 \pm 0.00$	$0.00 \pm 0.00$

40

【表4-3】

<b>骨</b>	<b>10.1 ± 2.05</b>	<b>15.3 ± 1.26</b>	<b>14.7 ± 0.50</b>	<b>17.0 ± 1.10</b>
----------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

g. ラジオトレーサー: [<sup>68</sup>Ga]1e

	2分間	30分間	60分間	120分間
血液	8.31 ± 0.57	0.57 ± 0.12	0.11 ± 0.02	0.08 ± 0.02
心臓	2.55 ± 0.06	0.26 ± 0.04	0.08 ± 0.00	0.06 ± 0.01
筋肉	1.71 ± 0.19	0.25 ± 0.03	0.06 ± 0.00	0.04 ± 0.01
肺	4.00 ± 0.20	0.42 ± 0.08	0.15 ± 0.01	0.12 ± 0.02
腎臓	24.8 ± 3.02	2.26 ± 0.27	2.12 ± 0.55	1.41 ± 0.28
脾臓	1.72 ± 0.19	0.19 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.06 ± 0.01
膵臓	1.27 ± 0.07	0.17 ± 0.05	0.06 ± 0.01	0.04 ± 0.01
肝臓	1.90 ± 0.13	0.27 ± 0.02	0.14 ± 0.01	0.14 ± 0.02
皮膚	2.54 ± 0.26	0.86 ± 0.22	0.12 ± 0.01	0.12 ± 0.03
脳	0.20 ± 0.04	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01
<b>骨</b>	<b>8.82 ± 0.77</b>	<b>16.5 ± 0.56</b>	<b>14.9 ± 1.45</b>	<b>17.6 ± 2.61</b>

h. ラジオトレーサー: [<sup>68</sup>Ga]1f

	2分間	30分間	60分間	120分間
血液	8.98 ± 0.68	0.52 ± 0.05	0.18 ± 0.04	0.09 ± 0.01
心臓	3.53 ± 0.57	0.23 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.07 ± 0.01
筋肉	2.10 ± 0.12	0.23 ± 0.01	0.06 ± 0.00	0.04 ± 0.01
肺	5.01 ± 0.81	0.42 ± 0.03	0.21 ± 0.01	0.13 ± 0.01
腎臓	24.7 ± 3.13	2.05 ± 0.52	1.59 ± 0.72	1.08 ± 0.20
脾臓	2.20 ± 0.26	0.22 ± 0.03	0.12 ± 0.04	0.08 ± 0.01
膵臓	1.96 ± 0.15	0.15 ± 0.01	0.08 ± 0.02	0.04 ± 0.00
肝臓	2.43 ± 0.27	0.28 ± 0.02	0.20 ± 0.02	0.19 ± 0.01
皮膚	2.62 ± 0.11	0.49 ± 0.04	0.15 ± 0.01	0.09 ± 0.01
脳	0.22 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01
<b>骨</b>	<b>8.62 ± 0.23</b>	<b>16.8 ± 1.66</b>	<b>14.4 ± 3.01</b>	<b>16.7 ± 1.12</b>

i. ラジオトレーサー: [<sup>68</sup>Ga]1g

	2分間	30分間	60分間	120分間
血液	8.34 ± 0.51	0.56 ± 0.10	0.28 ± 0.05	0.17 ± 0.03
心臓	3.13 ± 0.15	0.45 ± 0.07	0.32 ± 0.03	0.20 ± 0.03
筋肉	2.19 ± 0.11	0.35 ± 0.02	0.21 ± 0.02	0.17 ± 0.04
肺	4.19 ± 0.50	1.02 ± 0.13	0.58 ± 0.02	0.47 ± 0.04
腎臓	35.3 ± 3.75	77.1 ± 8.24	78.4 ± 7.11	70.3 ± 8.29
脾臓	2.50 ± 0.41	2.09 ± 0.75	0.91 ± 0.13	0.87 ± 0.20
膵臓	1.69 ± 0.13	0.69 ± 0.02	0.37 ± 0.07	0.34 ± 0.03
肝臓	1.73 ± 0.09	0.27 ± 0.02	0.18 ± 0.01	0.18 ± 0.02
皮膚	2.97 ± 0.14	0.65 ± 0.05	0.42 ± 0.06	0.29 ± 0.06
脳	0.21 ± 0.03	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.00
<b>骨</b>	<b>8.13 ± 1.87</b>	<b>16.3 ± 0.68</b>	<b>15.1 ± 1.04</b>	<b>17.0 ± 0.05</b>

10

20

30

40

【表4-4】

j. ラジオトレーサー: [<sup>68</sup>Ga]1h

	2分間	30分間	60分間	120分間
血液	9.69 ± 1.49	0.45 ± 0.07	0.11 ± 0.05	0.04 ± 0.01
心臓	3.10 ± 0.35	0.24 ± 0.12	0.08 ± 0.01	0.05 ± 0.01
筋肉	1.92 ± 0.14	0.14 ± 0.04	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.00
肺	4.35 ± 0.52	0.31 ± 0.05	0.14 ± 0.03	0.10 ± 0.01
腎臓	18.2 ± 1.65	2.07 ± 0.62	1.13 ± 0.08	1.67 ± 0.54
脾臓	1.91 ± 0.48	0.13 ± 0.03	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01
膵臓	1.48 ± 0.27	0.09 ± 0.03	0.05 ± 0.02	0.04 ± 0.01
肝臓	1.99 ± 0.29	0.15 ± 0.05	0.07 ± 0.01	0.09 ± 0.04
皮膚	2.31 ± 0.25	0.39 ± 0.13	0.11 ± 0.02	0.07 ± 0.01
脳	0.24 ± 0.03	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01
骨	<b>8.31 ± 0.84</b>	<b>12.1 ± 0.84</b>	<b>11.9 ± 1.31</b>	<b>12.0 ± 0.82</b>

k. ラジオトレーサー: [<sup>177</sup>Lu]1h

	0.5時間	1時間	6時間	24時間
血液	0.54 ± 0.11	0.12 ± 0.02	0.016 ± 0.007	0.003 ± 0.001
心臓	0.23 ± 0.05	0.08 ± 0.02	0.024 ± 0.005	0.014 ± 0.003
筋肉	0.39 ± 0.24	0.06 ± 0.01	0.031 ± 0.011	0.021 ± 0.005
肺	1.35 ± 1.52	0.20 ± 0.05	0.062 ± 0.006	0.040 ± 0.003
腎臓	1.21 ± 0.94	1.48 ± 0.60	0.686 ± 0.191	0.411 ± 0.125
脾臓	0.15 ± 0.04	0.07 ± 0.01	0.038 ± 0.005	0.034 ± 0.005
膵臓	0.15 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.021 ± 0.001	0.013 ± 0.005
肝臓	0.20 ± 0.03	0.13 ± 0.03	0.088 ± 0.021	0.068 ± 0.013
皮膚	0.41 ± 0.12	0.11 ± 0.03	0.052 ± 0.006	0.042 ± 0.008
脳	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.003 ± 0.003	0.014 ± 0.016
骨	<b>12.4 ± 1.19</b>	<b>11.4 ± 0.31</b>	<b>12.7 ± 0.90</b>	<b>11.6 ± 1.14</b>

l. ラジオトレーサー: [<sup>68</sup>Ga]2

	2分間	30分間	60分間	120分間
血液	9.97 ± 1.40	0.73 ± 0.28	0.47 ± 0.08	0.31 ± 0.09
心臓	4.13 ± 0.30	0.99 ± 0.13	0.57 ± 0.13	0.42 ± 0.08
筋肉	2.26 ± 0.34	0.32 ± 0.05	0.24 ± 0.04	0.23 ± 0.05
肺	5.47 ± 0.57	0.96 ± 0.23	0.58 ± 0.09	0.40 ± 0.05
腎臓	19.4 ± 1.38	2.98 ± 1.13	2.61 ± 0.95	2.86 ± 1.16
脾臓	2.08 ± 0.22	0.48 ± 0.09	0.43 ± 0.05	0.43 ± 0.24
膵臓	2.05 ± 0.23	0.36 ± 0.17	0.27 ± 0.01	0.31 ± 0.11
肝臓	2.67 ± 0.12	0.44 ± 0.09	0.43 ± 0.03	0.40 ± 0.03
皮膚	3.19 ± 0.45	0.71 ± 0.13	0.38 ± 0.05	0.33 ± 0.06
脳	0.30 ± 0.02	0.03 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00
骨	<b>11.0 ± 1.95</b>	<b>18.8 ± 2.82</b>	<b>19.7 ± 4.17</b>	<b>23.9 ± 5.54</b>

【表4-5】

m. ラジオトレーサー: [<sup>68</sup>Ga]3

	2分間	30分間	60分間	120分間
血液	8.33 ± 0.23	1.92 ± 0.15	0.70 ± 0.13	0.37 ± 0.07
心臓	3.45 ± 0.25	2.02 ± 0.97	1.16 ± 0.13	1.05 ± 0.11
筋肉	1.62 ± 0.47	0.68 ± 0.09	0.57 ± 0.14	0.28 ± 0.04
肺	71.6 ± 6.33	15.6 ± 1.39	41.3 ± 5.15	34.8 ± 1.90
腎臓	12.2 ± 1.51	17.1 ± 0.70	7.99 ± 1.08	8.99 ± 0.20
脾臓	12.8 ± 4.35	8.33 ± 2.22	10.3 ± 2.65	15.7 ± 1.59
膵臓	1.73 ± 0.08	1.07 ± 1.04	0.26 ± 0.02	0.25 ± 0.03
肝臓	19.7 ± 1.05	9.86 ± 0.66	23.5 ± 3.13	25.4 ± 2.80
皮膚	1.24 ± 0.01	1.10 ± 0.18	0.41 ± 0.02	0.33 ± 0.06
脳	0.28 ± 0.03	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.01
骨	<b>4.17 ± 0.35</b>	<b>9.26 ± 1.45</b>	<b>9.26 ± 1.13</b>	<b>10.6 ± 0.85</b>

n. ラジオトレーサー: [<sup>68</sup>Ga]HBED-CC

	2分間	30分間	60分間	120分間
血液	7.66 ± 0.75	0.83 ± 0.09	0.14 ± 0.04	0.01 ± 0.00
心臓	2.74 ± 0.34	0.34 ± 0.06	0.17 ± 0.11	0.09 ± 0.00
筋肉	2.30 ± 0.13	0.32 ± 0.06	0.11 ± 0.04	0.05 ± 0.02
肺	4.27 ± 0.34	0.58 ± 0.07	0.19 ± 0.04	0.07 ± 0.02
腎臓	27.2 ± 0.64	3.22 ± 0.41	0.91 ± 0.32	0.08 ± 0.05
脾臓	1.69 ± 0.18	0.26 ± 0.04	0.12 ± 0.02	0.13 ± 0.03
膵臓	1.60 ± 0.12	0.26 ± 0.01	0.13 ± 0.05	0.07 ± 0.01
肝臓	1.75 ± 0.08	0.38 ± 0.08	0.11 ± 0.02	0.04 ± 0.02
皮膚	3.18 ± 0.43	0.64 ± 0.08	0.09 ± 0.07	0.03 ± 0.01
脳	0.29 ± 0.08	0.04 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.00
骨	<b>1.85 ± 0.05</b>	<b>0.28 ± 0.06</b>	<b>0.25 ± 0.16</b>	<b>0.18 ± 0.06</b>

10

20

30

【表5】

表5. iv注射後の正常なCD-1雄マウスにおけるa)骨対血液比およびb)骨対筋肉比の比較

a)骨対血液比

	2分間	30分間	60分間	120分間
[ <sup>18</sup> F]NaF	1.9	38	161	760
[ <sup>68</sup> Ga]BPAMD	0.8	10	10	11
[ <sup>68</sup> Ga]1a	0.9	36	118	320
[ <sup>68</sup> Ga]1b	0.9	20	50	82
[ <sup>68</sup> Ga]1c	0.7	8	23	39
[ <sup>68</sup> Ga]1d	1.1	29	144	278
[ <sup>68</sup> Ga]1e	1	29	138	230
[ <sup>68</sup> Ga]1f	1	33	78	180
[ <sup>68</sup> Ga]1g	0.97	29	53	98
[ <sup>68</sup> Ga]1h	0.9	27	112	305
[ <sup>177</sup> Lu]1h		24	97	909 <sup>a</sup> 4312 <sup>b</sup>
[ <sup>68</sup> Ga]2	1.1	26	42	77
[ <sup>68</sup> Ga]3	0.5	4.8	13	29
[ <sup>68</sup> Ga]HBED-CC	0.2	0.3	1.7	12

10

20

b)骨対筋肉比

	2分間	30分間	60分間	120分間
[ <sup>18</sup> F]NaF	7.2	73	281	593
[ <sup>68</sup> Ga]BPAMD	4.3	19	30	33
[ <sup>68</sup> Ga]1a	4.8	96	291	447
[ <sup>68</sup> Ga]1b	4.7	68	147	197
[ <sup>68</sup> Ga]1c	5	49	102	103
[ <sup>68</sup> Ga]1d	5.9	64	235	417
[ <sup>68</sup> Ga]1e	5	67	258	411
[ <sup>68</sup> Ga]1f	4	74	222	374
[ <sup>68</sup> Ga]1g	3.71	46	74	98
[ <sup>68</sup> Ga]1h	4.3	85	233	383
[ <sup>177</sup> Lu]1h		41	200	454 <sup>a</sup> 572 <sup>b</sup>
[ <sup>68</sup> Ga]2	4.9	58	83	103
[ <sup>68</sup> Ga]3	2.6	14	16	39
[ <sup>68</sup> Ga]HBED-CC	0.8	0.9	2.3	3.3

30

<sup>a</sup>: 注射後6時間、<sup>b</sup>: 注射後24時間セラノスティック剤、1h : [<sup>68</sup>Ga]1h および [<sup>177</sup>Lu]1h

【0094】

40

1h、<sup>177</sup>Luおよび<sup>90</sup>Yなど他の治療的金属に対するDOTAキレート化基を含有する誘導体も、骨転移のための放射性核種治療剤として調製した。表4j~kに示した体内分布研究の結果は、正常マウスにおいてiv注射後60分に[<sup>68</sup>Ga]1hおよび[<sup>177</sup>Lu]1hの骨取り込みが、それぞれ11.9±1.3および11.4±0.3(%用量/g)であったことを示した。iv注射後60分に正常マウスにおける[<sup>68</sup>Ga]1hおよび[<sup>177</sup>Lu]1hの骨対筋肉比は、それぞれ233および200であった。iv注射後60分に正常マウスにおける[<sup>68</sup>Ga]1hおよび[<sup>177</sup>Lu]1hの骨対血液比は、それぞれ112および97であった。また、両方のラジオトレーサーが、高いヒドロキシアパタイト結合(>90%)を示した。[<sup>177</sup>Lu]1hが、優れた骨取り込み、骨における保持および速い腎臓排出を呈したことが実証される。[<sup>68</sup>Ga]

50

] 1 h と [<sup>177</sup>Lu] 1 h の間に差異は、観察されなかった。DOTA 含有剤である 1 h は、<sup>177</sup>Lu または <sup>90</sup>Y で標識された場合、<sup>68</sup>Ga 標識化による骨イメージングおよび転移部骨痛の緩和に対するセラノスティック剤として利用することができる。

#### ヒドロキシアパタイトを使用する in vitro 結合研究

##### 【0095】

活性な骨表面と会合している、[<sup>68</sup>Ga]BPAMD、[<sup>68</sup>Ga]1a～h、2 および 3、ならびに [<sup>18</sup>F]NaF (陽性対照) の結合を確認するために、これらの化合物を、ヒドロキシアパタイト凝集物を使用するモデル系で試験した。予備成形されたヒドロキシアパタイト凝集物を使用する in vitro 結合研究は、表 6 に見られるように、ビスホスホネート、[<sup>68</sup>Ga]BPAMD、[<sup>68</sup>Ga]1a～h、2 および 3、ならびに [<sup>18</sup>F]NaF ) が in vitro で優れた結合 (70～90% 結合) を示すことを示した。予想通りに、ビスホスホネート基を持たないキレート剤である [<sup>68</sup>Ga]HBED-CC は、in vitro で極めて低いヒドロキシアパタイト凝集物結合を示した (0.4 ± 0.1% 結合)。

##### 【表 6】

表 6. In vitro ヒドロキシアパタイト結合

放射性リガンド	ヒドロキシアパタイト結合(%)
[ <sup>18</sup> F]NaF	78.4 ± 3.9
[ <sup>68</sup> Ga]BPAMD	90.6 ± 6.0
[ <sup>68</sup> Ga]1a	92.3 ± 1.1
[ <sup>68</sup> Ga]1b	91.7 ± 5.6
[ <sup>68</sup> Ga]1c	89.1 ± 1.0
[ <sup>68</sup> Ga]1d	95.1 ± 0.5
[ <sup>68</sup> Ga]1e	95.8 ± 0.9
[ <sup>68</sup> Ga]1f	96.4 ± 1.2
[ <sup>68</sup> Ga]1g	88.0 ± 10.5
[ <sup>68</sup> Ga]1h	96.7 ± 0.9
[ <sup>177</sup> Lu]1h	90.9 ± 1.1
[ <sup>68</sup> Ga]2	90.8 ± 1.5
[ <sup>68</sup> Ga]3	95.8 ± 0.1
[ <sup>68</sup> Ga]HBED-CC	0.4 ± 0.1

各値は、n=2～4 の 3 連の平均±SD を表す。

#### 骨に対するマウスのマイクロ PET イメージング

##### 【0096】

マウスにおけるマイクロ PET イメージング研究を、[<sup>18</sup>F]NaF (0.3 mCi)、[<sup>68</sup>Ga]BPAMD (0.5 mCi) および [<sup>68</sup>Ga]1a (0.5 mCi) を使用して成功裏に実行した。画像取得は、注射後 60 分に 15 分間実行した。図 1～3 に見られるように、結果は、全ての剤が、マウスの脊椎に局在したことを明らかに示す。マウスのサイズのため、脊椎動物の個々の切片を視覚的に分離できなかった可能性は高いが、<sup>68</sup>Ga 標識ビスホスホネートおよび [<sup>18</sup>F]NaF の骨取り込みは、等しく高い骨取り込みを実現した。新たな骨イメージング剤、[<sup>68</sup>Ga]1a は、骨イメージング剤として適切であり、[<sup>18</sup>F]NaF で以前に報告されている画像と同程度の画像を生成する可能性が高くなる (図 1～3)。

##### 【0097】

HBED-CC-BP 剤、[<sup>68</sup>Ga]1a および [<sup>68</sup>Ga]2 の両方が、[<sup>18</sup>F]NaF とそれと同程度に優れた骨取り込みおよび保持を示した。[<sup>18</sup>F]NaF のそれと類似して、これらの新たな <sup>68</sup>Ga 標識ビスホスホネートの取り込みおよび保持の機序は、活性な骨表面 (ヒドロキシアパタイト) におけるイオン交換反応によるビスホスホネートの堆積と関連している可能性が高い。糸球体濾過による腎臓からの骨イメージング剤のクリアランス速度は、バックグラウンドクリアランスを決定し、したがって信号対雑

10

20

30

40

50

音比に強く影響することになる。フッ化物イオンが、腎臓において高いクリアランス速度および低い再取込みを示し、したがって [ $^{18}\text{F}$ ] NaFがin vivoで最大の骨対バックグラウンド比を示したことが、以前に報告されている。新たな [ $^{68}\text{Ga}$ ] HBE-Dビスホスホネート、 [ $^{68}\text{Ga}$ ] 1a～hおよび [ $^{68}\text{Ga}$ ] 2は、骨取り込みおよび保持に関する機序について同じin vivo動態をおそらく有する。追加のアミノ酸、2-グルコサミン(glucoamine)、Gluc-NH-CO-NH-Lys(Ahx)またはDOTA官能基(1b～h)の付加は、正常マウスにおいて骨取り込みおよび保持に関する機序のin vivo動態を有意に変化させなかった。

#### 【0098】

骨(ビスホスホネート基による)およびPSMA(Gluc-NH-CO-NH-Lys(Ahx)基による)受容体に対する [ $^{68}\text{Ga}$ ] 1gの選択的結合を試験するためのマウスにおけるin vivo体内分布は、 [ $^{68}\text{Ga}$ ] 1aおよび [ $^{68}\text{Ga}$ ] 2の骨取り込みと類似の高い骨取り込みを示した(表4)。加えて、腎臓も、PSMA受容体を高レベルで発現する器官であるので、 [ $^{68}\text{Ga}$ ] 1gは高い腎臓取り込みおよび保持を呈した(表4-i)。マウスにおける体内分布データは、 [ $^{68}\text{Ga}$ ] 1gが骨およびPSMA結合部位の両方を標的とするという考えを支持する。また、in vitro結合研究を、PSMA陽性LNCaP細胞およびPSMA陰性PC3細胞を使用して実行した。 [ $^{68}\text{Ga}$ ] 1gが、PSMA結合部位を過剰発現しているLNCaP細胞においてだけ高い細胞取り込みおよび保持を呈することが観察され、このことは、これらの細胞に結合する [ $^{68}\text{Ga}$ ] 1gが、細胞の膜上のPSMA受容体に選択的であったことを示唆する(図4および5)。

#### PSMA発現腫瘍担持マウスにおける [ $^{68}\text{Ga}$ ] 1gのマイクロPETイメージング 【0099】

骨転移およびPSMAを過剰発現する活動的に成長する腫瘍の両方を標的化するために、新規のプローブ、 [ $^{68}\text{Ga}$ ] 1gを発明した。図6に示すようにマウスにおけるマイクロPET画像は、 [ $^{68}\text{Ga}$ ] 1gが、骨およびPSMA結合部位の両方を標的化するという考えを支持する。

#### 【0100】

特定の実施形態について例示し記述したが、添付の特許請求の範囲で定義されるより広い態様の技術から逸脱することなく、それらに当業者によって変更および改変がなされ得ることが理解されるべきである。

#### 【0101】

本開示は、この出願に記述される特定の実施形態によって限定されないものとする。改変および変動は、当業技術者にとって明らかであるように、その精神および範囲から逸脱することなくなされ得る。本開示の範囲内にある機能的に同等な方法および組成物は、本明細書に挙げられるそれらに加えて、前述の説明から当業技術者にとって明白である。そのような改変および変動は、添付された特許請求の範囲に含まれるものとする。本開示は、添付された特許請求の範囲に加えて、そのような特許請求の範囲によって権利が付与される全範囲の等価物によってのみ限定されるものとする。この開示が、特定の方法、試薬、化合物、組成物または生物系に限定されず、当然のことながら変動し得ることが理解されるべきである。本明細書に使用される専門用語は、特定の実施形態のみを記述する目的のためであり、限定することを目的としないことも理解されるべきである。

#### 【0102】

本明細書に記載された全ての公報、特許出願、発行済み特許または他の文書は、それぞれ個々の公報、特許出願、発行済み特許または他の文書が具体的かつ個別にその全体が参照により組み込まれると示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。参照により組み込まれたテキストに含有される定義は、この開示における定義と矛盾する限り除外される。

#### 参考文献

- [1] Iagaru A, Young P, Mittra E, Dick DW, Herfkens R, and Gambhir S 50

- S. Pilot prospective evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP scintigraphy,  $^{18}\text{F}$  NaF PET/CT,  $^{18}\text{F}$  FDG PET/CT and whole-body MRI for detection of skeletal metastases. *Clin. Nucl. Med.* 2013;38:e290-6.
- [2] Jadvar H, Desai B, and Conti PS. Sodium  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET/CT of bone, joint, and other disorders. *Semin. Nucl. Med.* 2015;45:58-65.
- [3] Velikyan I. Continued rapid growth in  $^{68}\text{Ga}$  applications: update 2013 to June 2014. *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2015;In Press.
- [4] Rosch F. Past, present and future of  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generators. *Appl. Radiat. Isot.* 2013;76:24-30.
- [5] Sanchez-Crespo A. Comparison of Gallium-68 and Fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. *Appl. Radiat. Isot.* 2013;76:55-62. 10
- [6] Velikyan I. Prospective of  $(^{68})\text{Ga}$ -radiopharmaceutical development. *Theranostics* 2013;4:47-80.
- [7] Velikyan I. The diversity of  $(^{68})\text{Ga}$ -based imaging agents. *Recent Results Cancer Res.* 2013;194:101-31.
- [8] Price EW and Orvig C. Matching chelators to radiometals for radio pharmaceuticals. *Chem. Soc. Rev.* 2014;43:260-90.
- [9] Smith DL, Breeman WA, and Sims-Mourtada J. The untapped potential of Gallium 68-PET: the next wave of  $(^{68})\text{Ga}$ -agents. *Appl. Radiat. Isot.* 2013;76:14-23. 20
- [10] Nedrow JR, White AG, Modi J, Nguyen K, Chang AJ, and Anderson CJ. Positron emission tomographic imaging of copper 64- and gallium 68-labeled chelator conjugates of the somatostatin agonist tyr3-octreotate. *Mol. Imaging* 2014;13:1-13.
- [11] Banerjee SR and Pomper MG. Clinical applications of Gallium-68. *Appl. Radiat. Isot.* 2013;76:2-13.
- [12] Manzoni L, Belvisi L, Arosio D, Bartolomeo MP, Bianchi A, Briosc hi C, et al. Synthesis of Gd and  $(^{68})\text{Ga}$  complexes in conjugation with a conformationally optimized RGD sequence as potential MRI and PET tumor-imaging probes. *ChemMedChem* 2012;7:1084-93. 30
- [13] Morgat C, Hindie E, Mishra AK, Allard M, and Fernandez P. Gallium-68: chemistry and radiolabeled peptides exploring different oncogenic pathways. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2013;28:85-97.
- [14] Sandstrom M, Velikyan I, Garske-Roman U, Sorensen J, Eriksson B, Granberg D, et al. Comparative biodistribution and radiation dosimetry of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE in patients with neuroendocrine tumors. *J. Nucl. Med.* 2013;54:1755-9.
- [15] Velikyan I, Sundin A, Sorensen J, Lubberink M, Sandstrom M, Gars ke-Roman U, et al. Quantitative and qualitative intrapatient comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification. *J. Nucl. Med.* 2014;55:204-10. 40
- [16] Stasiuk GJ and Long NJ. The ubiquitous DOTA and its derivatives: the impact of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid on biomedical imaging. *Chem. Commun. (Camb.)* 2013;49:2732-46.
- [17] De Leon-Rodriguez LM and Kovacs Z. The synthesis and chelation chemistry of DOTA-peptide conjugates. *Bioconjug. Chem.* 2008;19:391-402.
- [18] Chappell LL, Ma D, Milenic DE, Garmestani K, Venditto V, Beitzel MP, et al. Synthesis and evaluation of novel bifunctional chelating agents based on 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid 50

- for radiolabeling proteins. *Nucl. Med. Biol.* 2003;30:581-95.
- [19] Mjos KD and Orvig C. Metallocdrugs in medicinal inorganic chemistry. *Chem. Rev.* 2014;114:4540-63.
- [20] Holub J, Meckel M, Kubicek V, Rosch F, and Hermann P. Gallium(II) complexes of NOTA-bis (phosphonate) conjugates as PET radiotracers for bone imaging. *Contrast Media Mol. Imaging* 2015;10:122-34.
- [21] Meckel M, Fellner M, Thieme N, Bergmann R, Kubicek V, and Rosch F. In vivo comparison of DOTA based <sup>68</sup>Ga-labelled bisphosphonates for bone imaging in non-tumour models. *Nucl. Med. Biol.* 2013;40:823-30.
- [22] Velikyan I, Maecke H, and Langstrom B. Convenient Preparation of (68)Ga-Based PET-Radiopharmaceuticals at Room Temperature. *Bioconjugate Chem.* 2008;19:569-73. 10
- [23] Eisenwiener KP, Prata MI, Buschmann I, Zhang HW, Santos AC, Weng er S, et al. NODAGATOC, a new chelator-coupled somatostatin analogue labeled with [67/68Ga] and [111In] for SPECT, PET, and targeted therapeutic applications of somatostatin receptor (hsst2) expressing tumors. *Bioconjug. Chem.* 2002;13:530-41.
- [24] Pohle K, Notni J, Bussemer J, Kessler H, Schwaiger M, and Beer AJ. <sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD is a suitable substitute for (18)F-Galacto-RGD and can be produced with high specific activity in a cGMP/GRP compliant automated process. *Nucl. Med. Biol.* 2012;39:777-84. 20
- [25] Oxboel J, Brandt-Larsen M, Schjoeth-Eskesen C, Myschetzky R, El-Al i HH, Madsen J, et al. Comparison of two new angiogenesis PET tracers <sup>68</sup>Ga-NODAGA-E[c(RGDyK)]<sub>2</sub> and (64)Cu-NODAGA-E[c(RGDyK)]<sub>2</sub>; in vivo imaging studies in human xenograft tumors. *Nucl. Med. Biol.* 2014;41:259-67.
- [26] Fani M, Tamma ML, Nicolas GP, Lasri E, Medina C, Raynal I, et al. In vivo imaging of folate receptor positive tumor xenografts using novel <sup>68</sup>Ga-NODAGA-folate conjugates. *Mol. Pharm.* 2012;9:1136-45.
- [27] Velikyan I, Maecke H, and Langstrom B. Convenient preparation of <sup>68</sup>Ga-based PET-radiopharmaceuticals at room temperature. *Bioconjug. Chem.* 2008;19:569-73. 30
- [28] Knetsch PA, Petrik M, Griessinger CM, Ranger C, Fani M, Keseneheimer C, et al. [68Ga]NODAGA-RGD for imaging alphavbeta3 integrin expression. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2011;38:1303-12.
- [29] Ogawa K, Takai K, Kanbara H, Kiwada T, Kitamura Y, Shiba K, et al. Preparation and evaluation of a radiogallium complex-conjugated bisphosphonate as a bone scintigraphy agent. *Nucl. Med. Biol.* 2011;38:631-6.
- [30] Fellner M, Baum RP, Kubicek V, Hermann P, Lukes I, Prasad V, et al. PET/CT imaging of osteoblastic bone metastases with (68)Ga-bisphosphonates: first human study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010;37:834. 40
- [31] Suzuki K, Satake M, Suwada J, Oshikiri S, Ashino H, Dozono H, et al. Synthesis and evaluation of a novel <sup>68</sup>Ga-chelate-conjugated bisphosphonate as a bone-seeking agent for PET imaging. *Nucl. Med. Biol.* 2011;38:1011-8.
- [32] Fellner M, Biesalski B, Bausbacher N, Kubicek V, Hermann P, Rosch F, et al. (68)Ga-BPAMD: PET-imaging of bone metastases with a generator based positron emitter. *Nucl. Med. Biol.* 2012;39:993-9.
- [33] Toegel S, Wadsak W, Mien LK, Viernstein H, Kluger R, Eidherr H, 50

et al. Preparation and pre-vivo evaluation of no-carrier-added, carrier-added and cross-complexed [(68)Ga]-EDTMP formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008;68:406-12.

[34] Seemann J, Eppard E, Waldron BP, Ross TL, and Roesch F. Cation exchange-based post-processing of (68)Ga-eluate: a comparison of three solvent systems for labelling of DOTATOC, NO2AP(BP) and DATA(m.). *Appl. Radiat. Isot.* 2015;98:54-9.

[35] Notni J, Simecek J, and Wester HJ. Phosphinic acid functionalized polyazacycloalkane chelators for radiodiagnostics and radiotherapeutics: unique characteristics and applications. *ChemMedChem* 2014;9:1107-15. 10

[36] Simecek J, Notni J, Kapp TG, Kessler H, and Wester HJ. Benefits of NOPO as chelator in gallium-68 peptides, exemplified by preclinical characterization of (68)Ga-NOPO-c(RGDfK). *Mol. Pharm.* 2014;11:1687-95.

[37] Simecek J, Zemek O, Hermann P, Notni J, and Wester HJ. Tailored Gallium(III) Chelator NOPO: Synthesis, Characterization, Bioconjugation, and Application in Preclinical Ga-68-PET Imaging. *Mol. Pharm.* 2013.

[38] Huang SS, Wang X, Zhang Y, Doke A, DiFilippo FP, and Heston WD. Improving the biodistribution of PSMA-targeting tracers with a highly negatively charged linker. *Prostate* 2014;74:702-13.

[39] Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, Nimmagadda S, Green G, Fox JJ, et al. 68Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J. Med. Chem.* 2010;53:5333-41. 20

[40] Simecek J, Hermann P, Havlickova J, Herdtweck E, Kapp TG, Engelbogen N, et al. A cyclen-based tetraphosphinate chelator for the preparation of radiolabeled tetrameric bioconjugates. *Chemistry* 2013;19:7748-57.

[41] Simecek J, Hermann P, Wester HJ, and Notni J. How is (68)Ga labeling of macrocyclic chelators influenced by metal ion contaminants in (68)Ge/(68)Ga generator eluates? *ChemMedChem* 2013;8:95-103.

[42] Ramogida CF, Cawthray JF, Boros E, Ferreira CL, Patrick BO, Adam MJ, et al. H2CHXdedpa and H4CHXoctapa-Chiral Acyclic Chelating Ligands for (67/68)Ga and (111)In Radiopharmaceuticals. *Inorg. Chem.* 2015;54:20 30 17-31.

[43] Baur B, Solbach C, Andreolli E, Winter G, Machulla HJ, and Reske SN. Synthesis, Radiolabelling and In Vitro Characterization of the Gallium-68-, Yttrium-90- and Lutetium-177-Labelled PSMA Ligand, CHX-A''-DTP A-DUPA-Pep. *Pharmaceuticals (Basel)* 2014;7:517-29.

[44] Davis MI, Bennett MJ, Thomas LM, and Bjorkman PJ. Crystal structure of prostate-specific membrane antigen, a tumor marker and peptidase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005;102:5981-6.

[45] Jadvar H. Molecular imaging of prostate cancer with PET. *J. Nucl. Med.* 2013;54:1685-8. 40

[46] Akhtar NH, Pail O, Saran A, Tyrell L, and Tagawa ST. Prostate-Specific Membrane Antigen-Based Therapeutics. *Advances in Urology* 2012;201 2:9.

[47] Ristau BT, O'Keefe DS, and Bacich DJ. The prostate-specific membrane antigen: lessons and current clinical implications from 20 years of research. *Urol Oncol* 2014;32:272-9.

[48] Osborne JR, Akhtar NH, Vallabhajosula S, Anand A, Deh K, and Tagawa ST. Prostate-specific membrane antigen-based imaging. *Urol Oncol* 2013;31:144-54. 50

- [49] Schafer M, Bauder-Wust U, Leotta K, Zoller F, Mier W, Haberkorn U, et al. A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for 68Ga-PET imaging of prostate cancer. *EJNMMI Res* 2012;2:23.
- [50] Eder M, Neels O, Muller M, Bauder-Wust U, Remde Y, Schafer M, et al. Novel Preclinical and Radiopharmaceutical Aspects of [68Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: A New PET Tracer for Imaging of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)* 2014;7:779-96.
- [51] Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, Hull WE, Wangler C, Mier W, et al. 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug. Chem.* 2012;23:688-97. 10
- [52] Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68G a-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2014;Ahead of Print.
- [53] Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP, Fenchel M, Eder M, Eisenhut M, et al. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2014;41: 20 887-97.
- [54] Maurer T, Beer AJ, Wester HJ, Kubler H, Schwaiger M, and Eiber M. Positron emission tomography/magnetic resonance imaging with 68Gallium-labeled ligand of prostate-specific membrane antigen: promising novel option in prostate cancer imaging? *Int. J. Urol.* 2014;21:1286-8.
- [55] Chakraborty PS, Tripathi M, Agarwal KK, Kumar R, Vijay MK, and Bai C. Metastatic Poorly Differentiated Prostatic Carcinoma With Neuroendocrine Differentiation: Negative on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 2015;40:e163-6.
- [56] Eiber M, Nekolla SG, Maurer T, Weirich G, Wester HJ, and Schwaiger M. Ga-PSMA PET/MR with multimodality image analysis for primary prostate cancer. *Abdom. Imaging* 2014. 30
- [57] Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2015;42:197-209.
- [58] Maurer T, Weirich G, Schottelius M, Weineisen M, Frisch B, Okur A, et al. Prostate-specific Membrane Antigen-radioguided Surgery for Metastatic Lymph Nodes in Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 2015.
- [59] Malik N, Baur B, Winter G, Reske SN, Beer AJ, and Solbach C. Radiofluorination of PSMA-HBED via AIF Chelation and Biological Evaluations In Vitro. *Mol. Imaging Biol.* 2015. 40
- [60] Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid 68Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J. Nucl. Med.* 2015;56:668-74.
- [61] Clarke ET and Martell AE. 19. Stabilities of trivalent metal ion complexes of the tetraacetate derivatives of 12-, 13- and 14-membered tetraazamacrocycles. *Inorg. Chim. Acta* 1991;190:37-46.
- [62] Broan CJ, Cox JPL, Craig AS, Kataky R, Parker D, Harrison A, et al. Structure and solution stability of indium and gallium complexes 50

of 1,4,7,-triazacyclonanonanetriacetate and yttrium complexes of 1,4,7,10-tetraazacyclododecanetetraacetate and related ligands: kinetically stable complexes for use in imaging and radioimmunotherapy. X-ray molecular structure of the indium and gallium complexes of 1,4,7,-triazacyclonane-1,4,7-triacetic acid J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1991;21:87-99.

[63] Motekaitis RJ, Rogers BE, Reichert DE, Martell AE, and Welch MJ. Stability and Structure of Activated Macrocycles. Ligands with Biological Applications. Inorg. Chem. 1996;35:3821-7.

[64] Sun Y, Anderson CJ, Pajean TS, Reichert DE, Hancock RD, Motekaitis RJ, et al. Indium (III) and gallium (III) complexes of bis(aminoethanethiol) ligands with different denticities: stabilities, molecular modeling, and in vivo behavior. J. Med. Chem. 1996;39:458-70. 10

[65] Huigen YM, Tji TG, Gelsema WJ, and de Ligny CL. The binding of  $^{99m}\text{Tc}(\text{Sn})\text{-MDP}$  complexes to human serum albumin and other blood proteins determined with gel chromatography and ultrafiltration. Int. J. Rad. Appl. Instrum. [A] 1989;40:629-35.

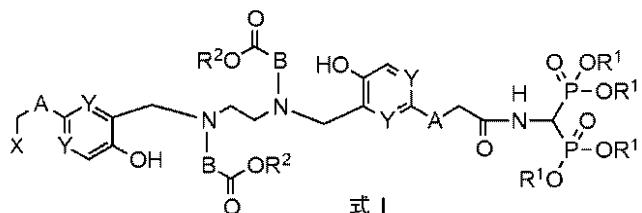
一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

式 I :

【化22】

20



(式中、

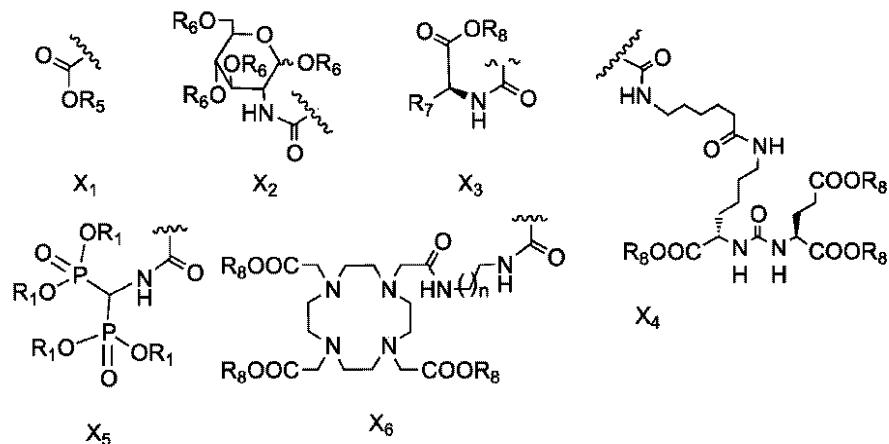
Aは、鎖、環またはその組合せ中に炭素原子1~10個を含む二価連結部分であって、  
任意で少なくとも1つの炭素原子がO、-NR<sup>9</sup>-または-C(O)-で置き換えられて  
いる、二価連結部分であり；

30

Bは、CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>であり；

Xは、

【化23】



40

からなる群から選択され：

50

n は、1 ~ 8 であり；

Y は、独立に C H または N であり；

R<sup>1</sup> は、水素または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基であり；

R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>8</sup> は、独立に水素またはカルボン酸保護基であり；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、独立に水素、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル基、エチレングリコール基またはプロピレングリコール基であり；

R<sup>6</sup> は、水素または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アシル基であり；

R<sup>7</sup> は、アミノ酸の 位の置換基であり、

R<sup>8</sup> は、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択される ) による化合物またはその薬学的に許容される塩。 10

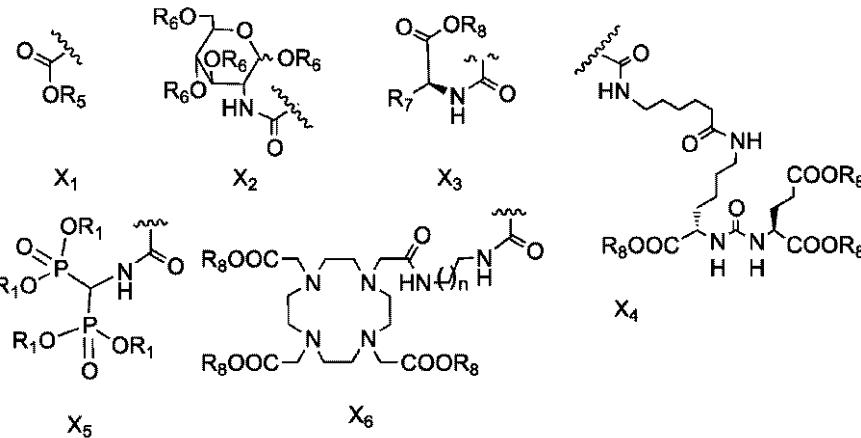
(項目 2 )

A が、(C H<sub>2</sub>)<sub>m</sub> であり、m が 0、1、2 または 3 であり；

R<sup>1</sup> が、E t であり；

X が、

【化 2 4】



からなる群から選択され：

n が、1 ~ 8 であり；

R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>8</sup> が、t - Bu であり；

R<sup>6</sup> が、Ac O であり；

B、Y、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>7</sup> が、項目 1 で定義された通りである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3 )

A が、C H<sub>2</sub> であり；

Y が、C H であり；

R<sup>7</sup> が、水素、メチル、-CH<sub>2</sub>COOR<sup>8</sup> および -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOR<sup>8</sup> からなる群から選択され；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>8</sup> が、水素である、項目 1 に記載の化合物。 40

(項目 4 )

X が、

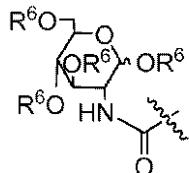
【化25】



X1

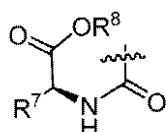
である、項目1から3のいずれかに記載の化合物。(項目5)Xが、

【化26】



X2

または

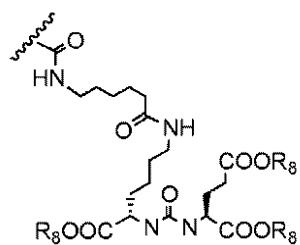


X3

10

である、項目1から3のいずれかに記載の化合物。(項目6)Xが、

【化27】



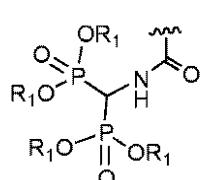
X4

20

30

である、項目1から3のいずれかに記載の化合物。(項目7)Xが、

【化28】



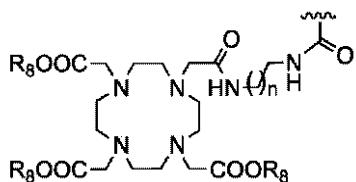
X5

40

ある、項目1から3のいずれかに記載の化合物。(項目8)

50

X が、  
【化 2 9】



X<sub>6</sub>

10

であり、

n が、1 ~ 8 である、項目 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

(項目 9)

構造：

【化 3 0】



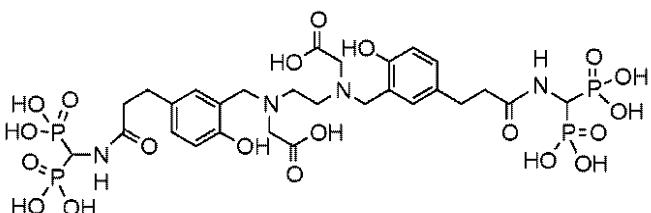
20

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 0)

構造：

【化 3 1】



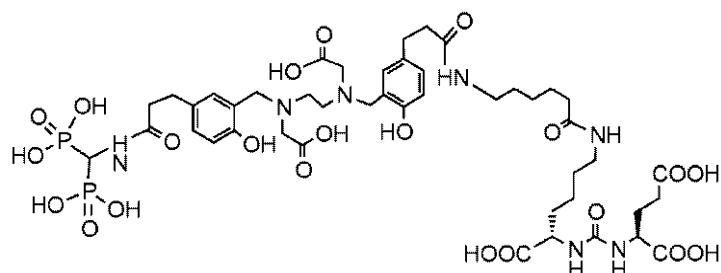
30

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 1)

構造：

【化 3 2】



40

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 2)

金属 M にキレート化された項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含

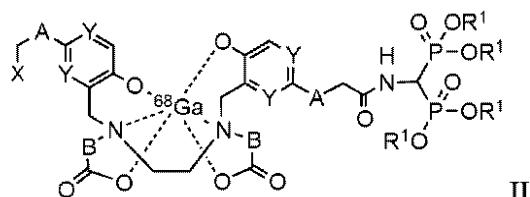
50

む錯体であって、Mは、<sup>4</sup><sup>4</sup>S c、<sup>4</sup><sup>7</sup>S c、<sup>2</sup><sup>0</sup><sup>3</sup>P b、<sup>6</sup><sup>7</sup>G a、<sup>6</sup><sup>8</sup>G a、<sup>7</sup><sup>2</sup>A s、<sup>1</sup><sup>1</sup><sup>1</sup>I n、<sup>9</sup><sup>0</sup>Y、<sup>9</sup><sup>7</sup>R u、<sup>6</sup><sup>2</sup>C u、<sup>6</sup><sup>4</sup>C u、<sup>5</sup><sup>2</sup>F e、<sup>5</sup><sup>2</sup>mM n、<sup>1</sup><sup>4</sup>L a、<sup>1</sup><sup>7</sup><sup>5</sup>Y b、<sup>1</sup><sup>5</sup><sup>3</sup>S m、<sup>1</sup><sup>6</sup><sup>6</sup>H o、<sup>1</sup><sup>4</sup><sup>9</sup>P m、<sup>1</sup><sup>7</sup><sup>7</sup>L u、<sup>1</sup><sup>4</sup><sup>2</sup>P r、<sup>1</sup><sup>5</sup><sup>9</sup>G d、<sup>2</sup><sup>1</sup><sup>3</sup>B i、<sup>6</sup><sup>7</sup>C u、<sup>1</sup><sup>1</sup><sup>1</sup>A g、<sup>1</sup><sup>9</sup><sup>9</sup>A u、<sup>1</sup><sup>6</sup><sup>1</sup>T bおよび<sup>5</sup><sup>1</sup>C rからなる群から選択される、錯体。

(項目13)

式II:

【化33】



10

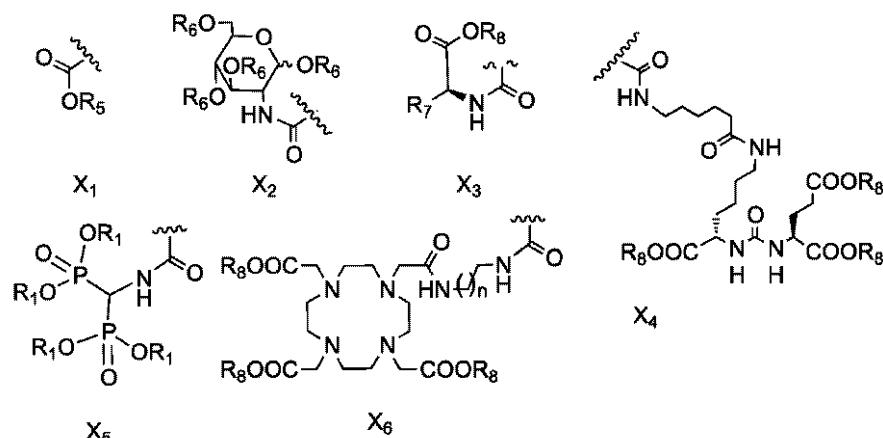
(式中、

Aは、鎖、環またはその組合せ中に炭素原子1~10個を含む二価連結部分であって、任意で少なくとも1つの炭素原子がO、-NR<sup>9</sup>-または-C(O)-で置き換えられている、二価連結部分であり；

Bは、CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>であり；

Xは、

【化34】



20

30

からなる群から選択され：

nは、1~8であり；

Yは、独立にCHまたはNであり；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、独立に水素、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル基、エチレングリコール基またはプロピレングリコール基であり；

R<sup>5</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立に水素またはカルボン酸保護基であり；

R<sup>6</sup>は、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アシル基であり；

R<sup>7</sup>は、アミノ酸の位の置換基であり；

R<sup>8</sup>は、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され；

Mは、<sup>4</sup><sup>4</sup>S c、<sup>4</sup><sup>7</sup>S c、<sup>2</sup><sup>0</sup><sup>3</sup>P b、<sup>6</sup><sup>7</sup>G a、<sup>6</sup><sup>8</sup>G a、<sup>7</sup><sup>2</sup>A s、<sup>1</sup><sup>1</sup><sup>1</sup>I n、<sup>9</sup><sup>0</sup>Y、<sup>9</sup><sup>7</sup>R u、<sup>6</sup><sup>2</sup>C u、<sup>6</sup><sup>4</sup>C u、<sup>5</sup><sup>2</sup>F e、<sup>5</sup><sup>2</sup>mM n、<sup>1</sup><sup>4</sup><sup>0</sup>L a、<sup>1</sup><sup>7</sup><sup>5</sup>Y b、<sup>1</sup><sup>5</sup><sup>3</sup>S m、<sup>1</sup><sup>6</sup><sup>6</sup>H o、<sup>1</sup><sup>4</sup><sup>9</sup>P m、<sup>1</sup><sup>7</sup><sup>7</sup>L u、<sup>1</sup><sup>4</sup><sup>2</sup>P r、<sup>1</sup><sup>5</sup><sup>9</sup>G d、<sup>2</sup><sup>1</sup><sup>3</sup>B i、<sup>6</sup><sup>7</sup>C u、<sup>1</sup><sup>1</sup><sup>1</sup>A g、<sup>1</sup><sup>9</sup><sup>9</sup>A u、<sup>1</sup><sup>6</sup><sup>1</sup>T bおよび<sup>5</sup><sup>1</sup>C rからなる群か

40

50

ら選択される金属である)

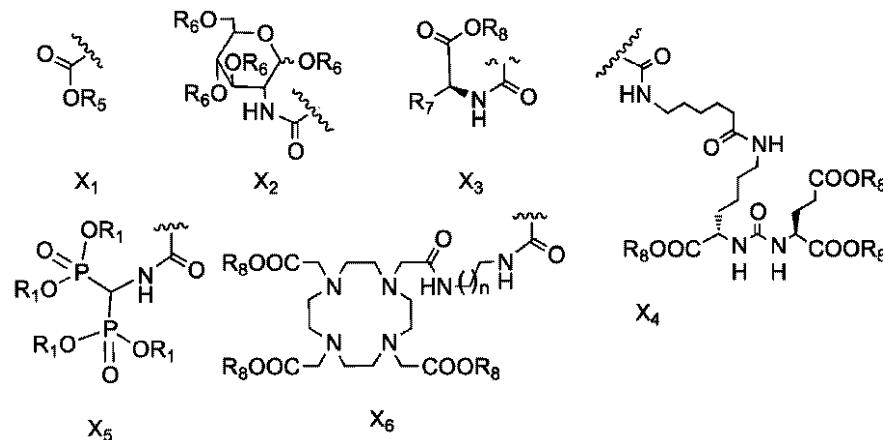
による構造またはその薬学的に許容される塩を有する項目 1 2 に記載の錯体。

(項目 1 4 )

A が、(C H<sub>2</sub>)<sub>m</sub> であり、m が 0、1、2 または 3 であり；

X が、

【化 3 5】



10

20

からなる群から選択され：

n、Y、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> が、項目 1 3 で定義された通りである  
、項目 1 3 に記載の錯体。

(項目 1 5 )

A が C H<sub>2</sub> であり；

Y が、C H であり；

R<sup>7</sup> が、水素、メチル、- C H<sub>2</sub> C O O R<sup>8</sup> および - (C H<sub>2</sub>)<sub>2</sub> C O O R<sup>8</sup> からなる  
群から選択され；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>8</sup> が、水素である、項目 1 3 に記載の錯体。

(項目 1 6 )

X が、

【化 3 6】



X1

30

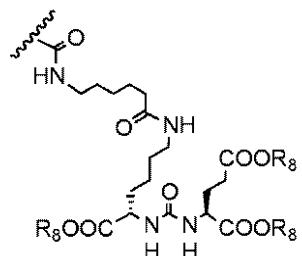
である、項目 1 3 から 1 5 のいずれかに記載の錯体。

(項目 1 7 )

X が、

40

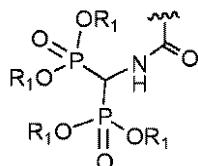
【化37】

X<sub>4</sub>

10

である、項目13から15のいずれかに記載の錯体。(項目18)Xが、

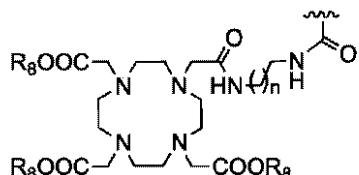
【化38】

X<sub>5</sub>

20

である、項目13から15のいずれかに記載の錯体。(項目19)Xが、

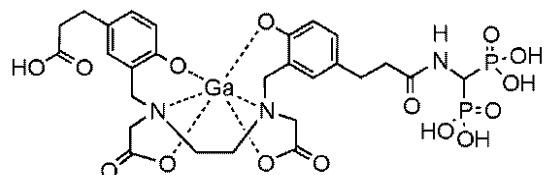
【化39】

X<sub>6</sub>

30

であり、nが、1～8である、項目13から15のいずれかに記載の錯体。(項目20)Mが、<sup>6～8</sup>Gaである、項目12から15のいずれかに記載の錯体。(項目21)構造：

【化40】

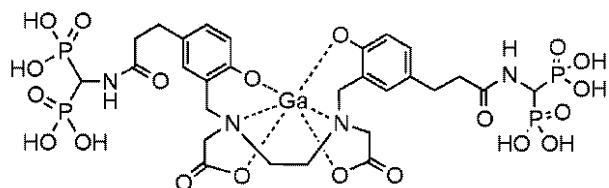
を有する、項目13に記載の錯体。

50

(項目 2 2)

構造:

【化 4 1】



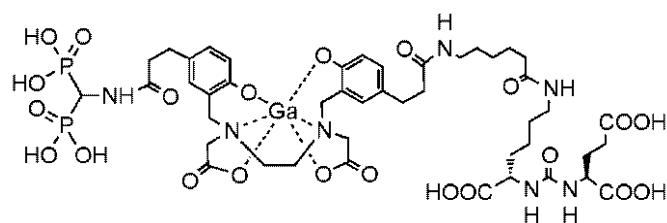
10

を有する、項目 1 3 に記載の錯体。

(項目 2 3)

構造:

【化 4 2】



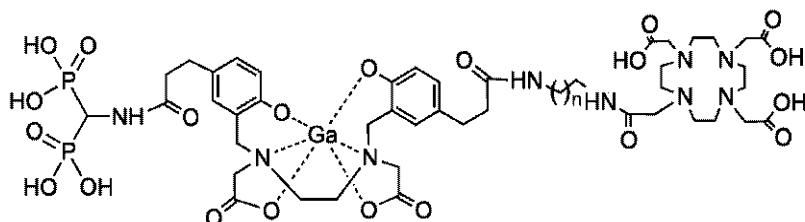
20

を有する、項目 1 3 に記載の錯体。

(項目 2 4)

構造:

【化 4 3】



30

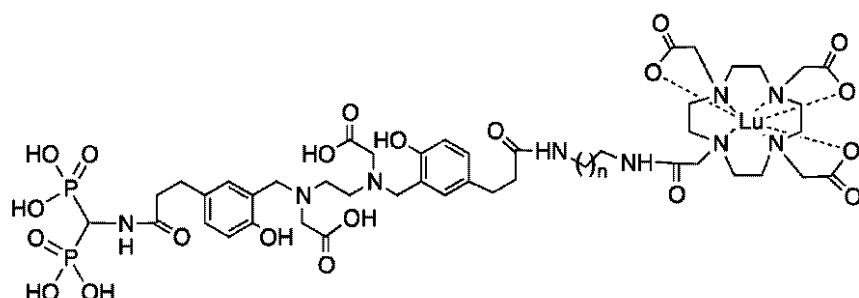
を有し、

n が、1 ~ 8 である、項目 1 3 に記載の錯体。

(項目 2 5)

構造:

【化 4 4】



40

50

を有し、

n が、1 ~ 8 である、項目 1 2 に記載の錯体。

(項目 2 6 )

薬学的に許容される担体および項目 1 から 2 5 のいずれかに記載の化合物もしくは錯体またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

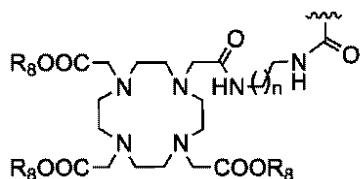
(項目 2 7 )

有効量の項目 1 2 から 2 5 のいずれかに記載の錯体を被験体に投与することと、前記被験体における前記化合物の放射活性のパターンを検出することとを含む、in vivo イメージングの方法。

(項目 2 8 )

被験体における 1 つまたは 1 つより多くの骨腫瘍を処置する方法であって、有効量の項目 1 2 に記載の錯体(式中、X が、

【化 4 5 】



X<sub>6</sub>

10

20

であり、n が、1 ~ 8 である)を、投与することを含む、方法。

(項目 2 9 )

有効量の項目 1 から 1 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する滅菌容器、および治療上の使用のための説明書を含むキット。

【図 1 】

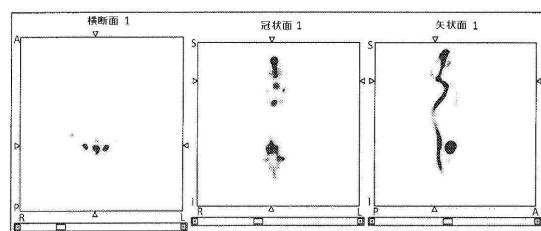


FIG. 1A

FIG. 1B

FIG. 1C

【図 3 】

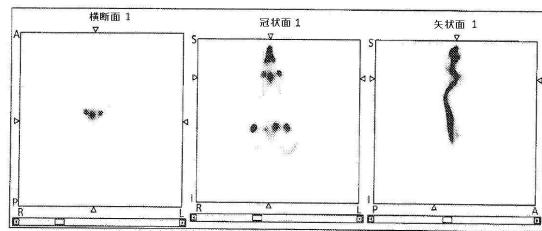


FIG. 3A

FIG. 3B

FIG. 3C

【図 2 】

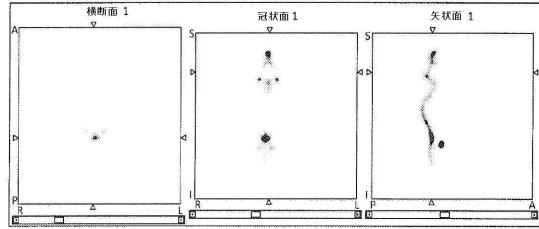


FIG. 2A

FIG. 2B

FIG. 2C

【図 4 】

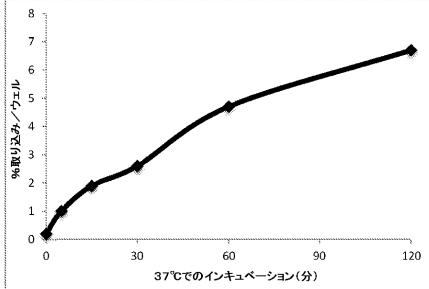


FIG. 4

【図5】

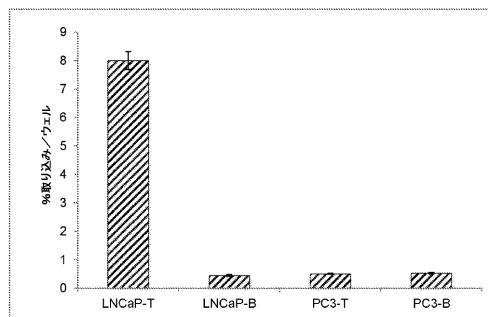
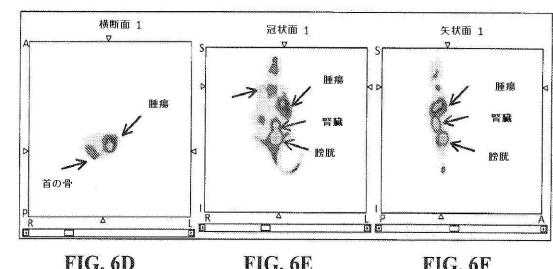
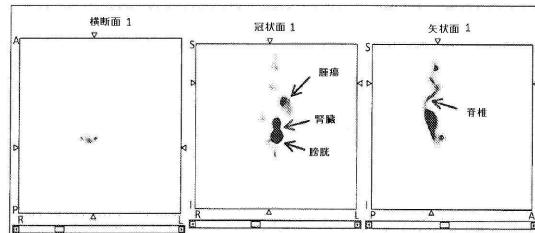


FIG. 5

【図6】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/7135	(2006.01)	A 6 1 K	31/7135	
A 6 1 K	51/04	(2006.01)	A 6 1 K	51/04	1 0 0
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 K	51/04	2 0 0
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 K	51/04	3 1 0
C 0 7 F	5/00	(2006.01)	A 6 1 K	51/04	3 2 0
C 0 7 F	1/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
C 0 7 F	1/12	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
C 0 7 F	1/08	(2006.01)	C 0 7 F	5/00	H
C 0 7 F	15/00	(2006.01)	C 0 7 F	5/00	D
C 0 7 F	9/94	(2006.01)	C 0 7 F	5/00	F
C 0 7 F	11/00	(2006.01)	C 0 7 F	5/00	G
C 0 7 F	13/00	(2006.01)	C 0 7 F	5/00	J
C 0 7 F	15/02	(2006.01)	C 0 7 F	1/10	
C 0 7 F	9/68	(2006.01)	C 0 7 F	1/12	
C 0 7 F	7/24	(2006.01)	C 0 7 F	1/08	
C 0 7 B	59/00	(2006.01)	C 0 7 F	15/00	A
			C 0 7 F	9/94	
			C 0 7 F	11/00	A
			C 0 7 F	13/00	A
			C 0 7 F	15/02	
			C 0 7 F	9/68	
			C 0 7 F	7/24	
			C 0 7 B	59/00	

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 クン， ハンク エフ.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19064, スプリングフィールド, エヌ ハイランド  
ロード 232

(72)発明者 ウー， ゼフィ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19104, フィラデルフィア, 41エスティ－ストリ  
ート 503エス, アパートメント 302

(72)発明者 チェ， ソク レ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19014, アストン, アンドリュー コート 52

(72)発明者 プレスル， カール

アメリカ合衆国 デラウェア 19806, ウィルミントン, デラウェア アベニュー 15  
25 ナンバー3

(72)発明者 ジャ， ジハオ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19104, フィラデルフィア, エス 44ティーエイチ  
ストリート 221 アパートメント 2-エフ

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 國際公開第2011/021390 (WO, A1)

Bioconjugate Chem., 2012年, 23(4), 688-697

Pharmaceuticals, 2014年, 7(7), 779-796

Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008年, 35(10), 1878-1886

The Journal of Nuclear Medicine , 1992年 , Vol.33, No.7 , 1366-72  
Nuclear Medicine and Biology , 2012年 , 39(7) , 993-999  
Contrast Media Mol. Imaging , 2015年 , 10 , 122-134

## (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 F	9 / 4 0
A 61 K	3 1 / 6 7 5
A 61 K	3 1 / 7 1 3 5
A 61 K	5 1 / 0 4
A 61 P	1 9 / 0 0
A 61 P	3 5 / 0 0
C 07 F	9 / 6 5 2 4
C 07 F	1 9 / 0 0
C 07 H	1 3 / 0 6
C 07 B	5 9 / 0 0
C 07 F	1 / 0 8
C 07 F	1 / 1 0
C 07 F	1 / 1 2
C 07 F	5 / 0 0
C 07 F	7 / 2 4
C 07 F	9 / 6 8
C 07 F	9 / 9 4
C 07 F	1 1 / 0 0
C 07 F	1 3 / 0 0
C 07 F	1 5 / 0 0
C 07 F	1 5 / 0 2
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )	