

明 細 書

発明の名称：化合物及び放射性標識化合物

技術分野

[0001] 本発明は、化合物及び放射性標識化合物に関する。

背景技術

[0002] 放射性核種を構造中に有する放射性標識化合物は、標的分子の検出のための試薬、診断薬、又は疾患の治療のための医薬品として用いられている。病巣の検出性能及び治療効果の更なる向上を目的として、標的組織及び部位への特異的な集積の向上や、標的でない組織及び部位への集積の低減に関する検討が進められている。

[0003] 特許文献1には、アルブミン結合部位であるヨードフェニルブチリル基を、P S M A - 6 1 7 の構造から分岐するように付加した誘導体（H T K O 1 1 6 9）が記載されている。この誘導体は、前立腺特異的膜抗原（P S M A）を標的として結合し、前立腺がんの検出及び治療を目的として使用できることも記載されている。

[0004] また特許文献2には、アルブミン結合P S M A阻害剤が記載されている。この阻害剤も、特許文献1と同様にP S M Aを標的として結合し、前立腺がんの検出及び治療を目的として使用できることも記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2019／075583号

特許文献2：国際公開第2018／098390号

発明の概要

[0006] 標的組織及び部位への特異的な集積の向上や、標的でない組織及び部位への集積の低減を実現するためには、血中滞留性等の体内動態の制御が重要であり、体内動態を効果的に制御するための方法の一つとして、化学構造のさらなる最適化が望まれる。一般的に、分子量が小さい化合物は血中滞留性に

劣り、その結果、標的となる組織への集積が不十分となったり、正常組織への意図しない集積が生じたりする場合がある。また、特許文献1及び2に記載の化合物は、腎臓に非特異的な集積が多く、この点で改善の余地があった。

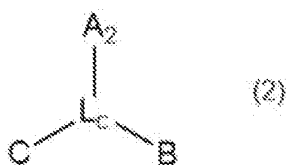
[0007] したがって、本発明は、標的組織への集積の向上と、標的でない組織への集積の低減、特に腎臓への集積の低減とを両立可能な化合物及び放射性標識化合物に関する。

[0008] 本発明は、放射性金属イオンと配位可能なキレート部、アルブミン結合部を含む第1原子団及びPSMA分子との結合部を含む第2原子団とを構造中に有し、

第1原子団と第2原子団とは前記キレート部を介して結合している、化合物を提供するものである。

[0009] 本発明は、下記一般式(2)で示される、化合物を提供するものである。

[0010] [化01]



(式(2)中、 A_2 は放射性金属イオンと配位可能なキレート部であり、 B はアルブミン結合部を含む原子団であり、 C はPSMA分子との結合部を含む原子団であり、

A_2 はNeunpa若しくはOctapa又はこれらの誘導体であり、

L_c は、リンカー構造であり、

A_2 がOctapaであるとき、 L_c はポリエチレングリコール構造を含む。)

[0011] 本発明は、前記化合物が、放射性金属のイオンに配位されてなる、放射性標識化合物を提供するものである。

[0012] 本発明は、前記化合物を、放射性金属イオンに配位させて、放射性標識化合物を得る、放射性標識化合物の製造方法を提供するものである。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]図1は、実施例1-1 ($[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DA1) 及び比較例1-1 ($[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DB) における細胞結合実験の結果を示すグラフである。

[図2]図2は、 $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DA1 及び $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DB におけるアルブミン結合実験の結果を示すグラフである。

[図3]図3は、 $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DA1 及び $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DB における体内放射能分布実験の結果を示すグラフである。

[図4]図4は、 $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DA1 及び $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DB におけるSPECT/CT画像である。

[図5]図5は、実施例1-2 ($[^{90}\text{Y}]$ Y-PSMA-DA1) 及び比較例1-2 ($[^{90}\text{Y}]$ Y-PSMA-DB) における腫瘍容積及びマウス体重の変化を示すグラフである。

[図6]図6は、実施例1-3 ($[^{225}\text{Ac}]$ Ac-PSMA-DA1) 及び比較例1-3 ($[^{225}\text{Ac}]$ Ac-PSMA-DB) における腫瘍容積及びマウス体重の変化を示すグラフである。

[図7]図7は、実施例2 ($[^{111}\text{In}]$ In-PtDA) における血漿中安定性の結果を示すHPLCチャートである。

[図8]図8は、 $[^{111}\text{In}]$ In-PtDA における細胞結合実験の結果を示すグラフである。

[図9]図9は、 $[^{111}\text{In}]$ In-PtDA におけるアルブミン結合実験の結果を示すグラフである。

[図10]図10は、 $[^{111}\text{In}]$ In-PtDA におけるSPECT/CT画像である。

[図11]図11は、実施例3-1 ($[^{111}\text{In}]$ In-Octapa-2)、実施例3-2 ($[^{111}\text{In}]$ In-Octapa-3)、実施例3-3 ($[^{111}\text{In}]$ In-Neunpa-2)、並びに比較例2-1 ($[^{111}\text{In}]$ In-Octapa-1)、比較例2-2 ($[^{111}\text{In}]$ In-Neunpa-1) における細胞結合実験の結果を示すグラフである。

胞結合実験の結果を示すグラフである。

[図12]図12は、実施例3-1～3-3、並びに比較例2-1～2-2におけるアルブミン結合実験の結果を示すグラフである。

[図13]図13は、実施例3-1～3-3、並びに比較例2-1～2-2における体内放射能分布実験の結果を示すグラフである。

[図14]図14は、実施例3-1（ $[^{111}\text{In}]$ In-Octapa-2）におけるSPECT/CT画像である。

[図15]図15は、実施例4-1（ $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-NAT-DA1）における細胞結合実験の結果を示すグラフである。

[図16]図16は、実施例4-1（ $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-NAT-DA1）におけるアルブミン結合実験の結果を示すグラフである。

[図17]図17は、実施例4-1（ $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-NAT-DA1）におけるSPECT/CT画像である。

発明を実施するための形態

[0014] 以下、本発明の化合物及びこれを用いた放射性標識化合物を、その好ましい実施形態に基づき説明する。以下の説明において、「T～U[V]」（T及びUは任意の数字であり、[V]は単位である。）と記載した場合、特に断らない限り「T[V]以上U[V]以下」を意味する。また、構造中に不斉炭素原子が存在する場合には、特に断りのない限り、それぞれ独立して、S配置であってもよく、R配置であってもよい。

[0015] 本発明の化合物は、その化学構造を大別して、放射性金属イオンと配位可能なキレート部、アルブミン結合部を含む第1原子団、及び前立腺特異的膜抗原（prostate specific membrane antigen；以下、PSMAともいう。）分子との結合部を含む第2原子団との3つの原子団を構造中に有する。

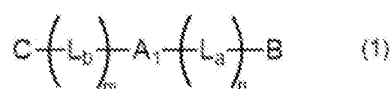
このような化学構造を有していることによって、本発明の化合物に放射性金属イオンを配位させた放射性標識化合物は、PSMA分子を発現した標的組織への集積の向上と、標的でない組織、特に腎臓への集積の低減とが両立したものとなる。本発明の化合物は、放射性金属などの放射性同位体によ

て標識するために用いられる前駆体化合物、すなわち、好ましくは標識前駆体として用いられる化合物である。放射性金属に関する説明は後述する。

[0016] 一実施形態において、本発明の化合物は、アルブミン結合部を含む第1原子団と、P S M A分子との結合部とを含む第2原子団とは、キレート部を介して結合している。

このような化合物は、以下の一般式（1）で示されることが好ましい。

[0017] [化02]



[0018] 式（1）中、 A_1 は放射性金属イオンと配位可能なキレート部であり、 B はアルブミン結合部を含む原子団であり、 C はP S M A分子との結合部を含む原子団である。

L_a はリンカー構造である。

L_b は L_a と同一又は異なるリンカー構造である。

m 及び n は、それぞれ独立して、0（ゼロ）又は1である。

B 又は L_a は、 A_1 の任意の部位に結合している。

C 又は L_b は、 B 又は L_a が A_1 に結合する部位とは異なる部位において A_1 と結合している。

[0019] 上述のとおり、本実施形態における化合物は、その化学構造を巨視的に見たときに、キレート部（一般式（1）中、符号 A_1 で表される。）が構造の中央に位置し、アルブミン結合部を含む第1原子団（一般式（1）中、符号 B で表される。）とP S M A分子との結合部を含む第2原子団（一般式（1）中、符号 C で表される。）とがキレート部を介して直線状に配置されていることが好ましい。

[0020] 一般式（1）中、 A_1 と B との間、並びに A_1 と C との間は、それぞれ独立して、リンカー構造を有し間接的に結合されていてもよく、リンカー構造を有さずに直接結合されていてもよい。式（1）中、 A_1 と B との間、並びに A

A_1 とCとの間のそれぞれにリンカー構造を有する場合、リンカー構造はそれぞれ同一のものであってもよく、異なるものであってもよい。

リンカー構造の詳細は後述する。

[0021] 本発明の化合物は、これを放射性標識化合物としたときに、PSMAを発現する標的組織への集積の向上と、標的でない組織、特に腎臓への集積の低減とが高いレベルで両立させる観点から、前記式(1)中、 A_1 は環状構造を有し、該環状構造が窒素原子を2つ以上有し、各窒素原子が隣り合う2つ以上の炭素原子を隔てて連結されているか、又は、 A_1 は鎖状構造を有し、該鎖状構造が窒素原子を2つ以上有し、各窒素原子が隣り合う2つ以上の炭素原子を隔てて連結されていることが好ましい。

[0022] 前記式(1)中、 A_1 が環状構造を有する場合、該環状構造は、その骨格が窒素原子及び炭素原子のみから構成されていてもよく、窒素原子及び炭素原子に加えて、酸素原子を含んで構成されていてもよい。環状構造における炭素原子どうしの結合は鎖状であってもよく、環状構造を形成していてもよい。

また前記式(1)中、 A_1 が鎖状構造を有する場合、該鎖状構造における炭素原子どうしの結合は、窒素原子によって分断されていてもよい。鎖状構造における炭素原子どうしの結合は鎖状であってもよく、環状構造を形成していてもよい。

[0023] また、前記式(1)中、 A_1 が環状構造又は鎖状構造を有する場合、 A_1 は、該環状構造又は該鎖状構造を構成する窒素原子に直接結合する窒素結合原子団を有することが好ましい。窒素結合原子団の具体例としては、カルボキシ基、リン酸基、アミド基、ベンゼン環及びピリジン環のうち一種以上を含む原子団が好ましく挙げられ、更に好ましくは該原子団は鎖状である。

更に、前記式(1)中、 A_1 が環状構造又は鎖状構造を有する場合、Bは A_1 の任意の部位に結合し、且つCはBの結合部位とは異なる A_1 の任意の部位に結合していることを条件として、Bが L_a を介して又は L_a を介さずに上述の窒素結合原子団に結合している場合、Cは、Bが L_a を介して又は L_a を介

さずに結合している窒素結合原子団以外の部位に結合していることが好ましい。

[0024] 具体的には、前記式(1)中、符号 A_1 で表される放射性金属と配位可能なキレート部として、下記式(A1)ないし(A9)のいずれか一つで表される化合物に由来する構造を有することが好ましく、下記式(A1)で表される化合物に由来する構造を有することが更に好ましい。つまり、本発明の化合物は、下記式(A1)ないし(A9)のいずれか一つで表される化合物の誘導体であることが好ましく、下記式(A1)で表される化合物の誘導体であることが更に好ましい。これらの構造は、後述する放射性金属の種類に応じて、適宜選択することができる。いずれの構造を有するキレート部であっても、PSMAを発現する標的組織への集積の向上と、標的でない組織、特に腎臓への集積の低減とが両立したものとなる。

[0025] 前記式(1)中、符号 A_1 で表されるキレート部は、例えば以下の化合物に由来する構造が挙げられるが、これらに限られず適用可能である。

[0026] <DOTA又はその誘導体>

- ・1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ酢酸(DOTA)
- ・1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラプロピオン酸(DOTPA)
- ・1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラメチレンリン酸(DOTMP)
- ・ヒドロキシプロピルテトラアザシクロドデカントリ酢酸(HP-D03A)
- ・(1R,4R,7R,10R)- $\alpha, \alpha', \alpha'', \alpha'''$ -テトラメチル-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ酢酸(DOTAMA)
- ・1,4,7,10-テトラキス(カルバモイルメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン(DOTAA)
- ・1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラキス(アセタミドメチレン)ホスホン酸(DOTA-A-AMP)
- ・テトラアザシクロドデカンジメタンホスホン酸(D02P)

・ α -(2-カルボキシエチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ酢酸(DOTAGA)

[0027] <H O P O又はその誘導体>

・ N,N',N'',N'''-テトラ(1,2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-オキソピリジン-6-カルボニル)-1,5,10,14-テトラアザテトラドデカン (1,2-HOP0)

[0028] <T E T A若しくはP E P Aまたはこれらの誘導体>

・ 1,4,8,11-テトラアザシクロテトラドデカン-1,4,8,11-テトラ酢酸(TETA)

・ 1,4,8,11-テトラアザシクロテトラドデカン-1,4,8,11-テトラプロピオン酸(TETPA)

・ 1,4,7,10,13-ペンタアザシクロペンタドデカン-N,N',N'',N'''-ペンタ酢酸 (PEPA)

[0029] <鎖状構造 (octapa、neunpa又はこれらの誘導体) >

・ エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)

・ 6,6'-((エタン-1,2-ジイルビス((カルボキシメチル)アザンジイル))ビス(メチレン))ジピコリン酸 (H₄octapa)

・ 6,6'-({9-ヒドロキシ-1,5-ビス(メトキシカルボニル)-2,4-ジ(ピリジン-2-イル)-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3,7-ジイル}ビス(メチレン))ジピコリン酸 (H₂bispa2)

・ 1,2-[{6-(カルボキシ)-ピリジン-2-イル}-メチルアミノ]エタン (H₂dedpa)

・ 6-(1,4,10,13-テトラオキサ-7,16-ジアザシクロオクタデカン-N,N'-メチル)ピコリン酸 (H₂macropa)

・ N,N''-ビス(6-カルボキシ-2-ピリジルメチル)-ジエチレントリアミン-N,N',N'''-トリ酢酸 (H₅decapa)

・ N,N'-((メチレンホスホネート)-N,N''-[6-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]-メチル-1,2-ジアミノエタン (H₆phospa)

・ 6,6'-((((4-イソチアシアネートフェネチル)アザンジイル)ビス(エタン-2,1-ジイル))ビス((カルボキシメチル)アザンジイル))ビス(メチレン))ジピ

コリン酸 (p-SCN-Bn-H₄neunpa)

・ 6, 6' -((((4-ニトロフェネチル)アザンジイル)ビス(エタン-2, 1-ジイル))
)ビス((カルボキシメチル)アザンジイル))ビス(メチレン))ジピコリン酸 (p-
 NO₂-Bn-H₄neunpa)

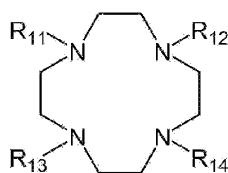
・ 6, 6' -(((アザンジイルビス(エタン-2, 1-ジイル))ビス((カルボキシメチ
 ル)アザンジイル)ビス(メチレン))ジピコリン酸 (H₅neunpa)

[0030] <NOTA又はその誘導体>

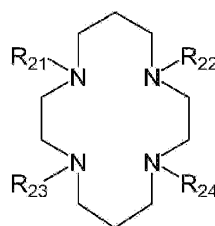
・ 2-[4, 7-ビス(カルボキシメチル)-1, 4, 7-トリアゾナン-1-イル]酢酸 (NOT
 A)

[0031] [化03]

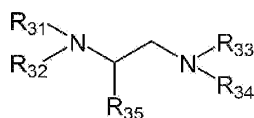
(A1)



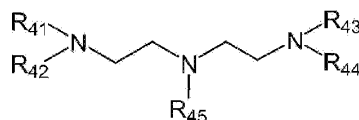
(A2)



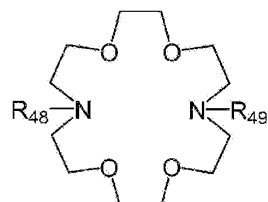
(A3)



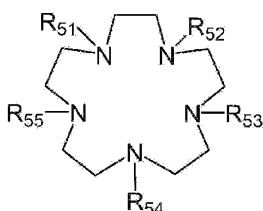
(A4)



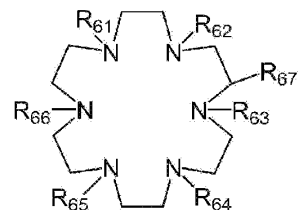
(A5)



(A6)



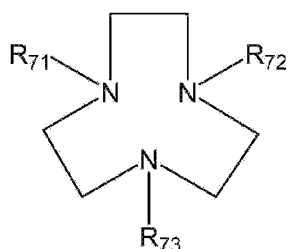
(A7)



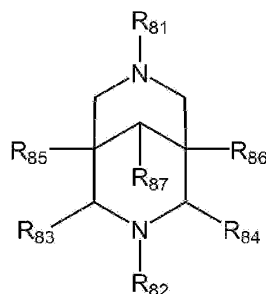
- [0032] 式 (A 1) 中、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 及び R_{14} は、それぞれ独立して、 $-(CH_2)_pCOOH$ 、 $-(CH_2)_pC_5H_5N$ 、 $-(CH_2)_pPO_3H_2$ 、 $-(CH_2)_pCONH_2$ 、 $-(CHCOOH)(CH_2)_pCOOH$ からなる基のいずれかであり、 p は 0 以上 3 以下の整数である。
- [0033] 式 (A 2) 中、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 及び R_{24} は、それぞれ独立して、カルボキシ基又は、炭素数 2 若しくは 3 のカルボキシアルキル基である。
- [0034] 式 (A 3) 中、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 及び R_{34} は、それぞれ独立して、水素原子と、2 以上 10 以下の炭素原子とを有し、窒素原子又は酸素原子を含んでもよい原子団であり、 R_{35} は水素原子、カルボキシ基、又は炭素数 2 若しくは 3 のカルボキシアルキル基である。
- [0035] 式 (A 4) 中、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 及び R_{44} は、それぞれ独立して、水素原子と、2 以上 10 以下の炭素原子とを有し、窒素原子又は酸素原子を含んでもよい原子団であり、 R_{45} は、水素原子、カルボキシ基、又は炭素数 2 若しくは 3 のカルボキシアルキル基である。
- [0036] 式 (A 5) 中、 R_{48} 及び R_{49} は、それぞれ独立して、水素原子と、2 以上 10 以下の炭素原子とを有し、窒素原子又は酸素原子を含んでもよい原子団である。
- [0037] 式 (A 6) 中、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 及び R_{55} は、それぞれ独立して、水素原子と、2 以上 10 以下の炭素原子とを有し、窒素原子若しくは酸素原子を含んでもよい原子団である。
- [0038] 式 (A 7) 中、 R_{61} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 及び R_{66} は、それぞれ独立して、水素原子と、2 以上 10 以下の炭素原子とを有し、窒素原子又は酸素原子を含んでもよい原子団であり、 R_{67} は、水素原子、カルボキシ基、又は炭素数 2 若しくは 3 のカルボキシアルキル基である。
- [0039]

[化04]

(A8)



(A9)



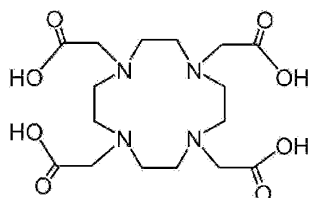
[0040] 式(A8)中、R₇₁、R₇₂及びR₇₃は、それぞれ独立して、水素原子と、2以上10以下の炭素原子とを有し、窒素原子若しくは酸素原子を含んでいてもよい原子団である。

[0041] 式(A9)中、R₈₁及びR₈₂は、それぞれ独立して、炭素数1以上5以下のアルキル基であり、当該アルキル基の末端が1以上のカルボキシ基で置換されたピリジル基で置換されていてもよく、R₈₇は、水酸基又はカルボニル基の酸素原子(=O)であり、R₈₃及びR₈₄は、置換又は無置換のピリジニル基であり、R₈₅及びR₈₆は、それぞれ独立して、-COO-R_aであり、R_aは炭素数1以上5以下のアルキル基である。

[0042] 式(A1)で表される具体的な構造としては、例えば以下の式(A1-1)～(A1-7)で表される構造が挙げられる。

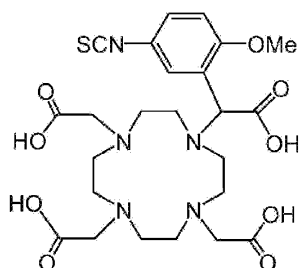
[0043] [化05]

(A1-1)



DOTA

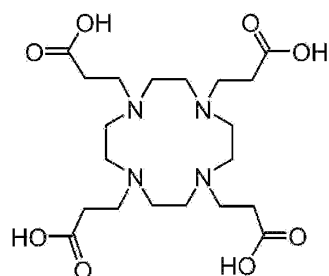
(A1-2)



MeO-DOTA-NCS

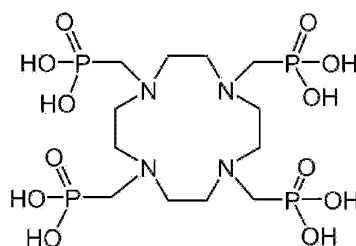
[0044] [化06]

(A1-3)



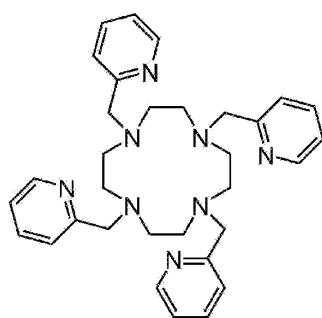
DOTPA

(A1-4)

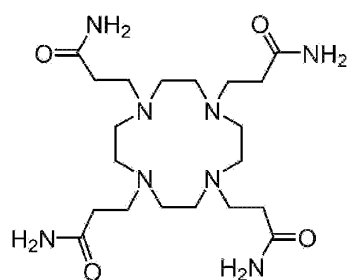


DOTMP

(A1-5)

 L^{py}

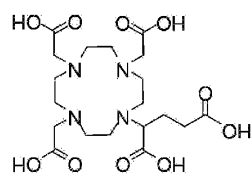
(A1-6)



DOTAM

[0045] [化07]

(A1-7)

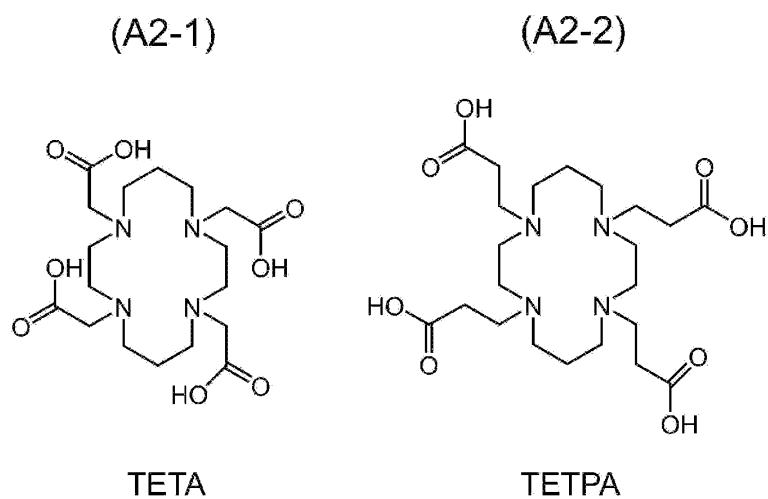


DOTAGA

[0046] 式(A2)表される具体的な構造としては、例えば以下の式(A2-1)

～（A2-2）で表される構造が挙げられる。

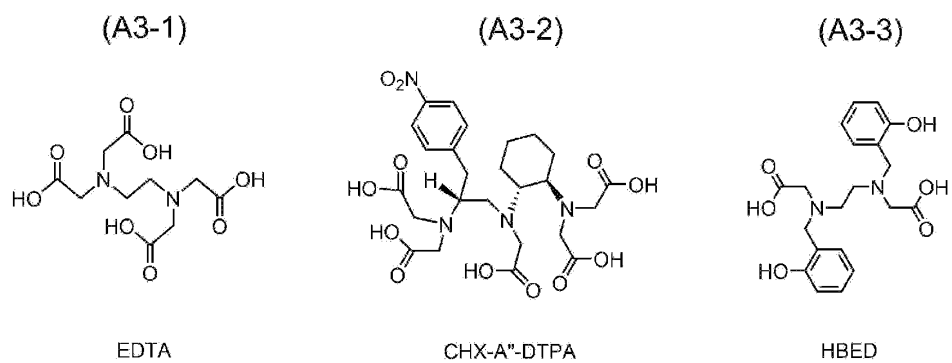
[0047] [化08]



[0048] 式（A3）表される具体的な構造としては、例えば以下の式（A3-1）

～（A3-7）で表される構造が挙げられる。

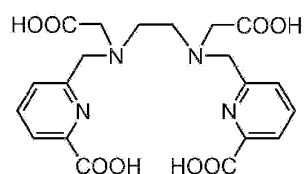
[0049] [化09]



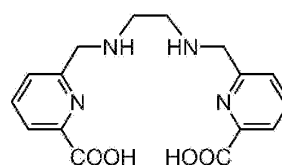
[0050]

[化10]

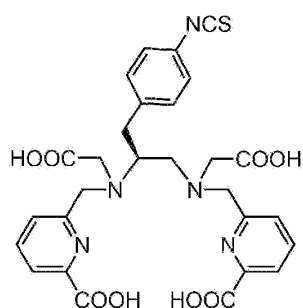
(A3-4)

H₄octapa

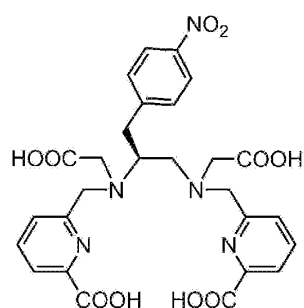
(A3-5)

H₂dedpa

(A3-6)

p-SCN-Bn-H₄octapa

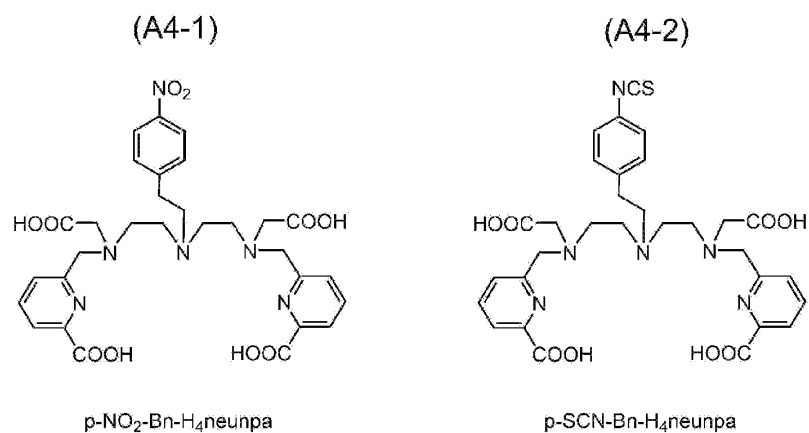
(A3-7)

p-NO₂-Bn-H₄octapa

[0051] 式(A4)表される具体的な構造としては、以下の式(A4-1)～(A4-2)で表される構造が挙げられる。

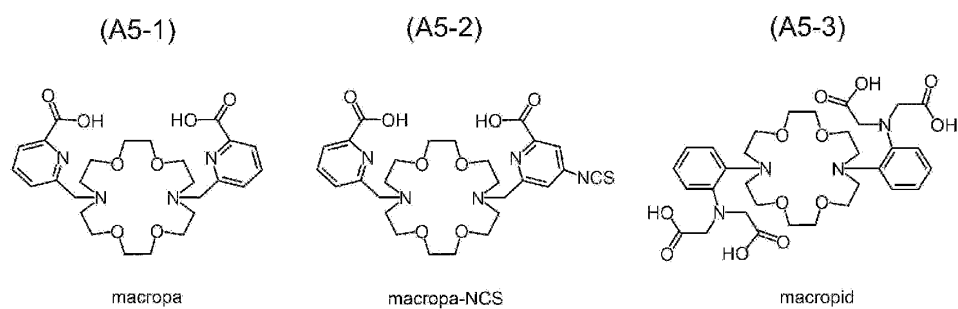
[0052]

[化11]



[0053] 式(A5)で表される具体的な構造としては、例えば以下の式(A5-1)～(A5-3)で表される構造が挙げられる。

[0054] [化12]

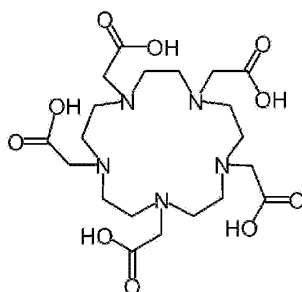


[0055] 式(A6)で表される具体的な構造としては、例えば以下の式(A6-1)で表される構造が挙げられる。

[0056]

[化13]

(A6-1)

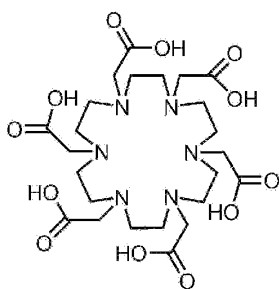


PEPA

[0057] 式(A7)で表される具体的な構造としては、例えば以下の式(A7-1)～(A7-2)で表される構造が挙げられる。

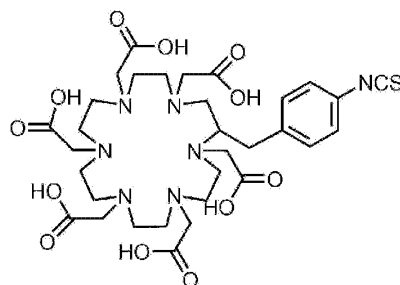
[0058] [化14]

(A7-1)



HEHA

(A7-2)

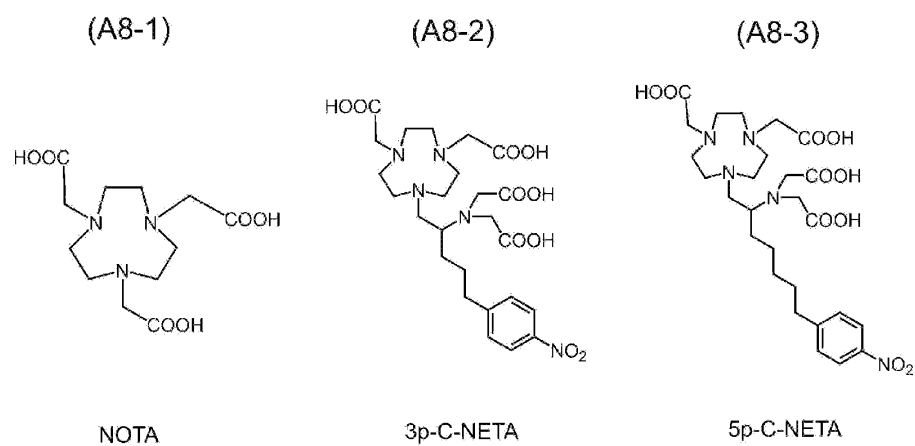


HEHA-NCS

[0059] 式(A8)で表される具体的な構造としては、例えば以下の式(A8-1)～(A8-3)で表される構造が挙げられる。

[0060]

[化15]

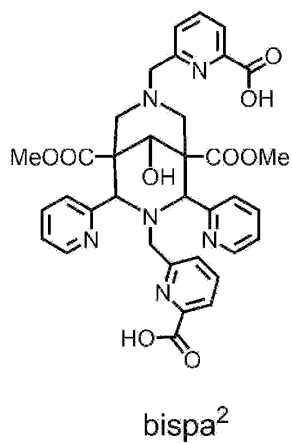


[0061] 式(A9)で表される具体的な構造としては、例えば以下の式(A9-1)～(A9-4)で表される構造が挙げられる。

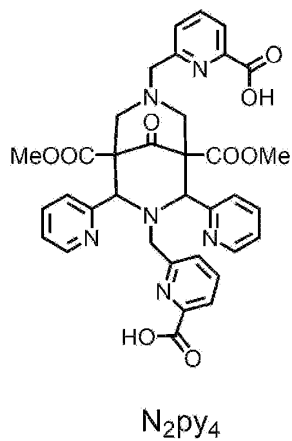
[0062]

[化16]

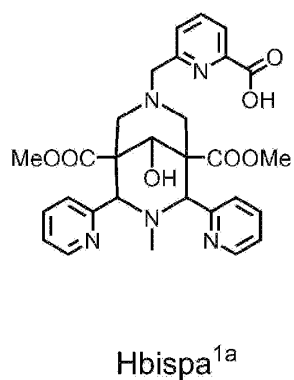
(A9-1)



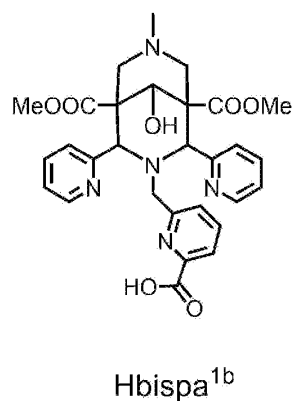
(A9-2)



(A9-3)



(A9-4)



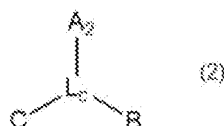
[0063] 以下に、本発明の化合物の別の実施形態を説明する。この実施形態については、これまでに説明してきた実施形態と異なる点を中心に説明し、特に説明しない点については、これまで説明してきた実施形態についての説明が適宜適用される。

[0064] 別の実施形態における本発明の化合物は、その化学構造を巨視的に見たときに、アルブミン結合部を含む第1原子団と、P S M A分子との結合部を含む第2原子団との間から、分岐するようにキレート部が結合している。

具体的には、アルブミン結合部を含む第1原子団と、P S M A分子との結合部とを含む第2原子団とは、キレート部に結合されたリンカー構造を介して、分岐するように結合していることが好ましい。

このような化合物は、以下の一般式(2)で示されることが好ましい。

[0065] [化17]



[0066] 式(2)中、 A_2 は放射性金属イオンと配位可能なキレート部であり、Bはアルブミン結合部を含む原子団であり、CはP S M A分子との結合部を含む原子団である。

A_2 はNeunpa若しくはOctapa又はこれらの誘導体である。

L_c は、リンカー構造である。

A_2 がOctapaであるとき、 L_c はポリエチレングリコール構造を含む。

[0067] また放射性標識化合物としたときの、P S M Aを発現する標的組織への集積の向上と、標的でない組織、特に腎臓への集積の低減とが高いレベルで両立させる観点から、式(2)中、 A_2 は鎖状構造を有し、該鎖状構造が窒素原子を2つ以上有し、各窒素原子が隣り合う2つ以上の炭素原子を隔てて連結されていることが好ましい。

[0068] 前記式(2)中、 A_2 が鎖状構造を有する場合、該鎖状構造における炭素原子どうしの結合は、窒素原子によって分断されていてもよい。鎖状構造における炭素原子どうしの結合は鎖状であってもよく、環状構造を形成していてもよい。このような A_2 としては、上述した式(A3)又は式(A4)で表される化合物又はその誘導体であることが更に好ましい。

[0069] 以下に、上述の各実施形態に適用可能な事項を説明する。

特に断りのない限り、以下の説明は、一般式(1)及び一般式(2)に関する説明に適宜適用され、また適宜組み合わせ採用することも可能である。

[0070] 式(1)又は式(2)中、符号Bで表される部位は、アルブミンとの親和性、好ましくは血清アルブミン、更に好ましくはヒト血清アルブミンとの親和性を有し、該アルブミンと可逆的に結合可能な化学構造であるアルブミン結合部を含む原子団である。本発明の化合物にこのような構造が含まれていることによって、該化合物に放射性金属を標識して生体に投与したときに、血中での滞留性を高めつつ、腎臓への集積を低減することができる。

[0071] 詳細には、アルブミン結合部を分子中に有する化合物は、血中のアルブミンと結合しやすく、アルブミンと結合した化合物は腎臓で糸球体ろ過を受けなくなるので、腎臓や尿への移行及び排泄が低減され、血中での滞留性が向上する。その結果、正常組織である腎臓への集積が低下し、該化合物のPSMAを発現する腫瘍組織等の標的組織への移行性を更に高めることができる。

[0072] 前記式(1)で表される化合物を用いた場合には、アルブミン結合部とPSMA分子との結合部との間における距離を適度に確保することができるので、アルブミンへの親和性とPSMA分子の親和性とを兼ね備えることができる。特に、アルブミン結合部が本発明の化合物の一方の構造末端に配置され、且つPSMA分子との結合部が本発明の化合物の他方の構造末端に配置されていることによって、アルブミン結合部及びPSMA分子との結合部における距離を十分に確保することができるので、アルブミンへの親和性とPSMA分子の親和性とを高いレベルで両立させることができる点で更に有利である。

[0073] これに代えて、前記式(2)で表される化合物を用いた場合、L_oで示されるリンカー構造によって、アルブミン結合部とPSMA分子との結合部との間における距離を適度に確保することができるので、アルブミンへの親和性とPSMA分子の親和性とを兼ね備えることができる。

また後述するように、式(2)中、L_oで示されるリンカー構造として、ポリエチレングリコール基を含み、シクロヘキシル基及びナフチル基を含まない構造を採用することで、アルブミン結合部及びPSMA分子との結合部に

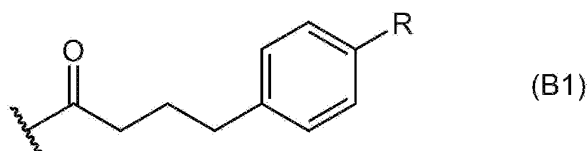
における適切な距離を確保するとともに、アルブミンへの親和性とP S M A分子の親和性とを高いレベルで両立させることができる点で更に有利である。

[0074] 前記式(1)又は前記式(2)中、アルブミン結合部の構造としては、例えば、 γ グルタミン酸、置換若しくは無置換のフェニル酪酸、脂質、ヘマチン、ビリルビン、クロフィブリン酸、クロフィブラート、カロテノイド、ステロイド骨格を有する化合物、イブプロフェン骨格を有する化合物、炭素数13以上20以下の直鎖若しくは分枝鎖且つ飽和若しくは不飽和である炭化水素、シアニン色素、スルホン酸基を有する染料、ジアゾ染料、ペンタメチンシアニン色素、ブルーデキストラン、ブロモクレゾールグリーン、及びエバンスブルー並びにこれらの誘導体、又は国際公開第2005/117984号、国際公開第2010/127336号、若しくは国際公開第2010/172844号に記載の構造のうち一種以上に由来する構造が挙げられる。また、これに加えて又はこれに代えて、アルブミンに結合可能な抗体若しくはペプチド(例えば、国際公開第2007/106120号に記載のペプチド等)をアルブミン結合部として用いることもできる。

[0075] これらのうち、生体へ適用可能な化合物を得る観点、及び腎臓などの意図しない正常臓器への集積を低減する観点から、アルブミン結合部の構造として、置換若しくは無置換のフェニル酪酸、及びエバンスブルー並びにこれらの誘導体のうち一種以上、又は、アルブミンに結合可能な抗体若しくはペプチドを用いることが好ましい。

[0076] アルブミン結合部として適用可能な置換若しくは無置換のフェニル酪酸としては、例えば以下の式(B1)で示される構造が挙げられる。

[0077] [化18]



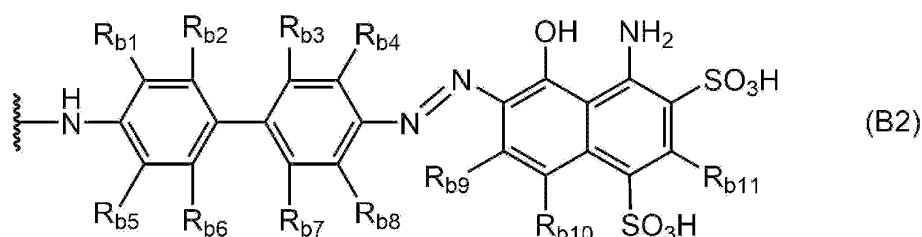
[0078] 式(B1)中、Rは、水素原子、ハロゲン原子又は炭素数1以上5以下の

アルキル基であり、波線で示す部分は他の構造との結合部分である。

式（B1）中、Rは水素原子、ヨウ素原子、臭素原子又はメチル基であることが好ましい。

[0079] アルブミン結合部として適用可能なエバンスブルー及びその誘導体としては、例えば以下の式（B2）で示される構造が挙げられる。

[0080] [化19]



[0081] 式（B2）中、 R_{b1} ないし R_{b11} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、炭素数が1以上6以下の置換若しくは無置換のアルキル基、又は炭素数が1以上6以下の置換若しくは無置換のアルコキシ基であり、波線で示す部分は他の構造との結合部分である。

式（B2）中、 R_{b1} 及び R_{b4} はいずれもメチル基であり、 R_{b2} 及び R_{b3} 並びに R_{b5} ないし R_{b11} はすべて水素原子であることが好ましい。

[0082] アルブミンに結合可能な抗体としては、アルブミンに親和性を有する限りにおいて、IgG、IgA、IgM、IgD及びIgEのクラスを有する免疫グロブリンを用いてもよく、抗体断片（例えば、Fabフラグメント）を用いてもよい。肝臓などの意図しない組織への集積を低減する観点から、アルブミンに結合可能な抗体をアルブミン結合部として用いる場合、分子量が少ないFabフラグメントを用いることが好ましい。

[0083] アルブミンに結合可能なペプチドとしては、例えば、国際公開第2007/106120号に示される配列を含むペプチドが挙げられ、詳細には、以下のペプチド配列を含むペプチドが挙げられるが、これらの配列に限られない。

以下のペプチド配列は、アミノ酸を一文字表記で示し、紙面左側がN末端

、紙面右側がC末端を示す。

- ・ LCLRDWGCLW (配列番号 1)
- ・ DICLPRWGCLWW (配列番号 2)
- ・ MEDICLPRWGCLWGD (配列番号 3)
- ・ QRLMEDICLPRWGCLWEDDE (配列番号 4)
- ・ QGLIGDICLPRWGCLWGRSV (配列番号 5)
- ・ QGLIGDICLPRWGCLWGRSVK (配列番号 6)
- ・ EDICLPRWGCLWEDD (配列番号 7)
- ・ RLMEDICLPRWGCLWEDD (配列番号 8)
- ・ MEDICLPRWGCLWEDD (配列番号 9)
- ・ MEDICLPRWGCLWED (配列番号 10)
- ・ RLMEDICLARWGCLWEDD (配列番号 11)
- ・ EVRSFCTRWPAEKSCCKPLRG (配列番号 12)
- ・ RAPESFVCYWETICFERSEQ (配列番号 13)

[0084] 式(1)又は式(2)中、符号Cで表されるPSMA分子との結合部は、がん等の疾患の原因となる組織に発現しているPSMA分子に親和性を有し、該PSMA分子と可逆的に結合可能な化学構造であるPSMA分子との結合部を含む原子団である。本発明の化合物にこのような構造が含まれていることによって、これを放射性金属で標識して生体に投与したときに、治療又は診断の対象となる組織に効率よく集積させることができ、治療又は診断の効率を高めることができる。

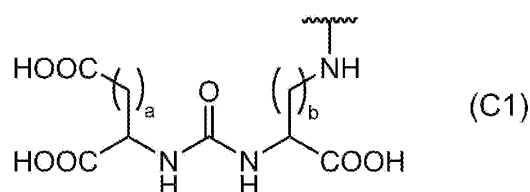
[0085] PSMAは、特に前立腺がんにおいて発現が亢進する膜結合型タンパク質である。PSMAは、前立腺を含む正常組織での発現量は少ないが、前立腺がんの悪性度が高まるにつれてPSMAの発現量が亢進する。したがって、PSMAは、本発明における有用な標的分子の一つであり、前立腺がんの診断及び治療の標的として特に有用である。

[0086] PSMA分子を発現するがんとしては、例えば前立腺がんが挙げられる。前立腺がんは、原発性であっても転移性であってもよい。

[0087] P S M A 分子との結合部における化学構造は、目的とする組織や該組織に発現する P S M A 分子の量に応じて適宜選択することができる。詳細には、P S M A 分子との結合部として、P S M A 分子に親和性を有する構造を採用することができる。P S M A 分子に親和性を有する構造としては、例えば、低分子化合物、ペプチド、抗体及び F a b フラグメント等の抗体断片のうち一種以上が挙げられる。

[0088] 上記式(1)又は式(2)中、PSMA分子との結合部は、下記式(C1)で表される構造を有するか、又はPSMA分子に結合可能な抗体若しくはペプチドであることが好ましい。本発明の化合物にこのような構造が含まれていることによって、これに放射性金属を標識して投与したときに、治療又は診断の対象となる組織に効率よく集積させることができ、治療又は診断の効率を高めることができる。

[0089] [化20]



[0090] 式(C1)中、a及びbは、それぞれ独立して、1以上7以下の整数である。

また、式（C 1）中、波線で示す部分は式（1）における A_1 若しくは L_a 、又は式（2）における L_c との結合部分である。

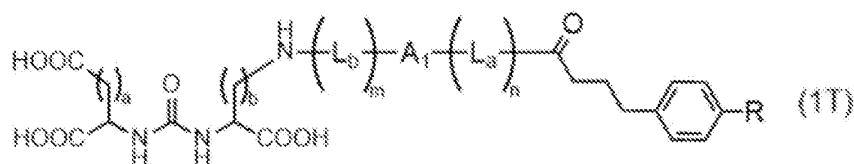
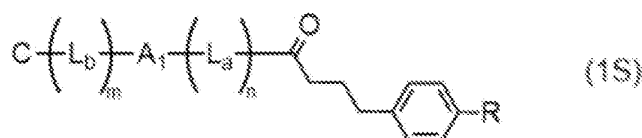
[0091] P S M A 分子に結合可能な抗体としては、P S M A 分子に親和性を有する限りにおいて、I g G、I g A、I g M、I g D 及び I g E のクラスを有する免疫グロブリンを用いてもよく、抗体断片（例えば、F a b フラグメント）を用いてもよい。肝臓などの意図しない組織への集積を低減する観点から、P S M A 分子に結合可能な抗体を P S M A 分子との結合部として用いる場合、分子量が少ない F a b フラグメントを用いることが好ましい。

[0092] 本発明の化合物が上記式（１）の構造を有するものである場合、以下の一

般式（１Ｓ）で表される構造を有することがより好ましく、また、以下の一般式（１Ｔ）で表される構造を有することもより好ましい。

このような構造を有していることによって、放射性金属を配位可能なヘテロ原子を構造中に十分に有したものとなるので、本発明の化合物に放射性金属を配位させる際に錯体形成効率を高めることができる。これに加えて、アルブミン結合部及びＰＳＭＡ分子との結合部における分子の動きの自由度が高まるので、アルブミンへの親和性とＰＳＭＡ分子の親和性とを高いレベルで両立させることができる。更に、肝臓や腎臓などの正常組織への意図しない集積が低減されたものとなる。

[0093] [化21]



[0094] 式（１Ｓ）及び式（１Ｔ）中、 A_1 は、それぞれ独立して、放射性金属イオンと配位可能なキレート部である。

式（１Ｓ）中、 C はＰＳＭＡ分子との結合部を含む原子団である。

式（１Ｓ）及び式（１Ｔ）中、それぞれ独立して、 L_a はリンカー構造である。

式（１Ｓ）及び式（１Ｔ）中、それぞれ独立して、 L_b は L_a と同一又は異なるリンカー構造である。

式（１Ｓ）及び式（１Ｔ）中、 m 及び n は、それぞれ独立して、０（ゼロ）又は１である。

式(1S)及び式(1T)中、上記式(B1)での説明と同様の説明が適宜適用される。

式(1S)及び式(1T)中、 n が1である場合、 L_a は、 A_1 の任意の部位に結合している。

式(1S)及び式(1T)中、 n が0である場合、フェニルアルキル基に結合するカルボニル基の炭素原子は、 A_1 の任意の部位に結合している。

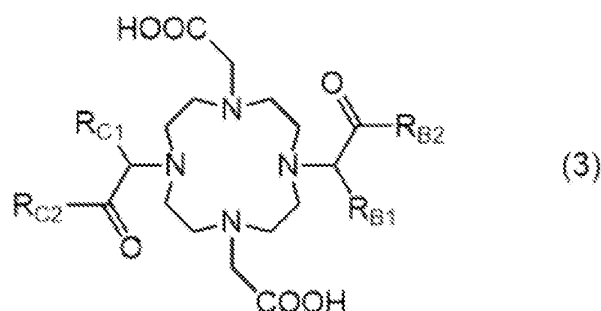
式(1S)及び式(1T)中、 m が1である場合、 C 又は L_b は、 L_a が A_1 に結合する部位とは異なる部位において A_1 と結合している。

式(1S)及び式(1T)中、 m が0である場合、 C 又は窒素原子が、 A_1 に結合する部位とは異なる部位において A_1 と結合している。

[0095] 本発明の化合物が上記式(1)の構造を有するものである場合、以下の一般式(3)で表される構造を有することが更に好ましい。

このような構造を有していることによって、放射性金属を配位可能なヘテロ原子を構造中に十分に有したものとなるので、本発明の化合物に放射性金属を配位させる際に錯体形成効率を高めることができる。これに加えて、アルブミン結合部及びPSMA分子との結合部における分子の動きの自由度が高まるので、アルブミンへの親和性とPSMA分子の親和性とを高いレベルで両立させることができる。更に、肝臓や腎臓などの正常組織への意図しない集積が低減されたものとなる。

[0096] [化22]



[0097] 式(3)中、 R_{B1} 及び R_{B2} のうち一方はアルブミン結合部を含む原子団であり、他方は水素原子、水酸基若しくはカルボキシ基であり、 R_{C1} 及び R_{C2} のう

ち一方はP S M A分子との結合部を含む原子団であり、他方は水素原子、水酸基、若しくはカルボキシ基である。

これらのうち、式(3)中、 R_{B1} はアルブミン結合部を含む原子団であり、 R_{C1} はP S M A分子との結合部を含む原子団であり、 R_{B2} 及び R_{C2} はともに水酸基であることが好ましい。

これに代えて、式(3)中、 R_{B2} はアルブミン結合部を含む原子団であり、 R_{C2} はP S M A分子との結合部を含む原子団であり、 R_{B1} 及び R_{C1} はともに水素原子であるか、又はそれぞれ独立して炭素数1～5のカルボキシアルキル基であることも好ましい。

上述したいずれの態様であっても、アルブミン結合部が化合物の一方の構造末端に配置され、且つP S M A分子との結合部が化合物の他方の構造末端に配置されていることによって、本発明の化合物の化学構造を巨視的に見た場合に、キレート部と、アルブミン結合部と、P S M A分子との結合部とが、略直線状に配置されていることが好ましい。

[0098] 特に、式(3)中、アルブミン結合部を含む原子団は、アルブミン結合部として上述した式(B1)又は式(B2)で表される構造を含む原子団であることが好ましい。このような化学構造の具体例を、以下の式(3-1)～(3-4)に示す。

以下の式(3-1)及び式(3-2)中、 L_1 は、それぞれ独立して、カルボキシ基を含む炭素数1以上8以下のアルキル基である。

以下の式(3-3)及び式(3-4)中、それぞれ独立して、 g は1以上5以下の整数であり、 h は0又は1である。

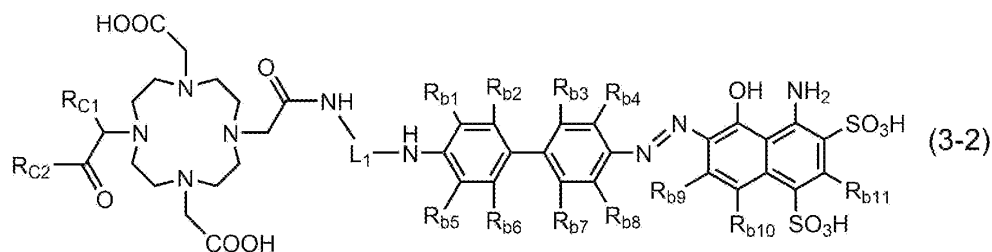
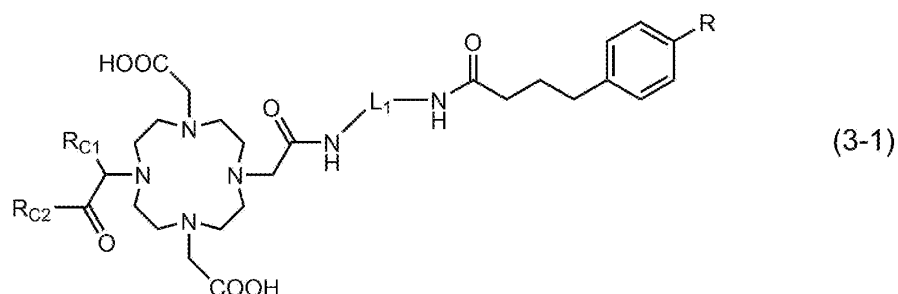
[0099] また、以下の式(3-1)～式(3-4)中、 R 、 R_{B1} ないし R_{B11} 並びに R_{C1} 及び R_{C2} に関する説明は、それぞれ独立して、上述した式(B1)及び(B2)、並びに式(3)に関する説明が適宜適用される。

つまり、 R は、水素原子、ハロゲン原子又は炭素数1以上5以下のアルキル基であり、好ましくは R は水素原子、ヨウ素原子、臭素原子又はメチル基である。

R_{b1} ないし R_{b11} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、炭素数が1以上6以下の置換若しくは無置換のアルキル基、又は炭素数が1以上6以下の置換若しくは無置換のアルコキシ基であり、好ましくは R_{b1} 及び R_{b4} はいずれもメチル基であり、 R_{b2} 及び R_{b3} 並びに R_{b5} ないし R_{b11} はすべて水素原子であることが好ましい。

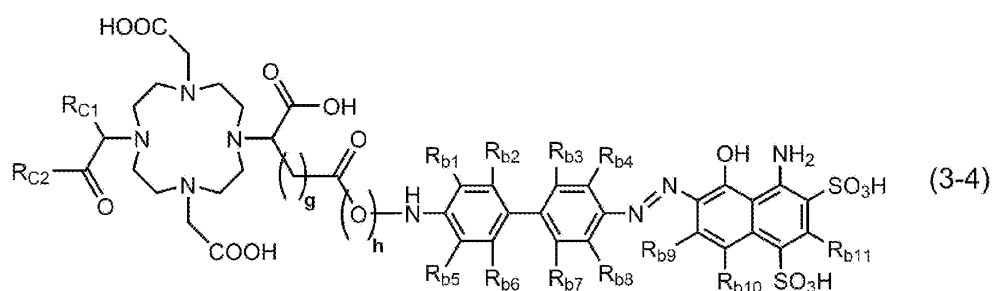
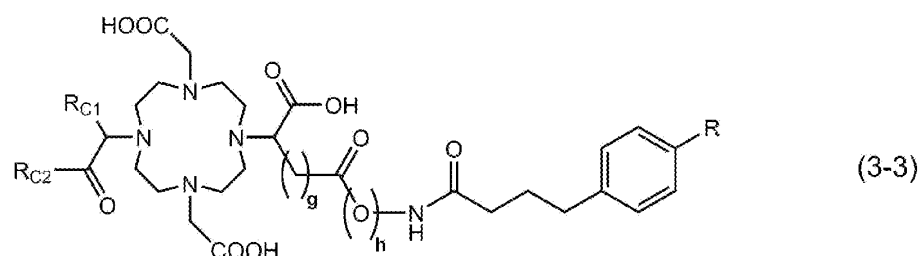
R_{c1} 及び R_{c2} のうち一方はP S M A分子との結合部を含む原子団であり、他方は水素原子、水酸基、若しくは炭素数1～5のカルボキシアルキル基である。

[0100] [化23]



[0101]

[化24]



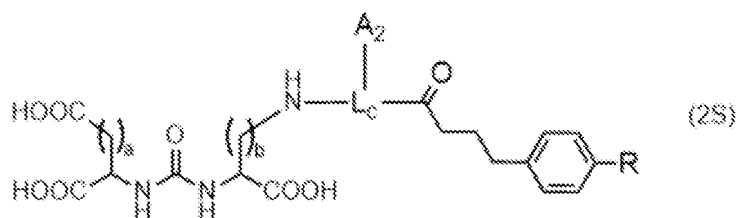
[0102] 以上の式（１）及び式（３）に関連する各構造を有する本発明の化合物は、例えば後述する実施例に記載の方法及び合成経路で製造することができる。

[0103] 本発明の化合物が上記式（２）の構造を有するものである場合、前記式（２）中、Ｂが上記式（Ｂ１）で表され、且つＣが上記式（Ｃ１）で表される構造を有することが更に好ましい。具体的には、以下の式（２Ｓ）の構造を有することが更に好ましい。

このような構造を有していることによって、放射性金属を配位可能なヘテロ原子を構造中に十分に有したものとなるので、本発明の化合物に放射性金属を配位させる際に錯体形成効率を高めることができる。これに加えて、アルブミン結合部及びＰＳＭＡ分子との結合部における分子の動きの自由度が高まるので、アルブミンへの親和性とＰＳＭＡ分子の親和性とを高いレベルで両立させることができる。更に、肝臓や腎臓などの正常組織への意図しない集積が低減されたものとなる。また錯体形成に要する製造時間が少なくなり、放射性標識化合物の製造効率及び放射化学的収率が更に向上する。

[0104]

[化25]



[0105] 式(2S)中、 A_2 はNeunpa若しくはOctapa又はこれらの誘導体である。

式(2S)中、 L_c は、リンカー構造である。

式(2S)中、Rは、水素原子、ハロゲン原子又は炭素数1以上5以下のアルキル基である。

式(2S)中、a及びbは、それぞれ独立して、1以上7以下の整数である。

式(2S)中、 A_2 がOctapaであるとき、 L_c はポリエチレングリコール構造を含む。

[0106] 以上の式(2)及び式(2S)に関連する各構造を有する本発明の化合物は、例えば後述する実施例に記載の方法及び合成経路で製造することができる。

[0107] 本発明の化合物は、これを好ましくは溶媒や緩衝液等の水性液に溶解した状態で、放射性金属のイオンと反応させて、上記の各実施形態の化合物を放射性金属イオンに配位させて、放射性標識化合物を得ることができる。この放射性標識化合物は、化合物におけるキレート部が放射性金属のイオンに配位されてなる放射性金属錯体である。

[0108] 放射性標識化合物を得るにあたり、式(1)で示される化合物を用いる場合、式(1)中、Bが上記の式(B1)で表される構造を有することが好ましい。具体的には、放射性標識化合物を得るにあたり、式(1S)で示される化合物を用いることがより好ましい。これによって、錯体形成効率を高めることができる。

[0109] 錯体形成効率を高める観点から、化合物と反応させる放射性金属は、電離

可能な放射性金属化合物の態様で用いることが好ましく、放射性金属イオンの態様で用いることが更に好ましい（以下、これらの態様を総称して「放射性金属源」ともいう。）。放射性金属源としては、例えば、水を主体とする溶媒に放射性金属イオンが溶解又は分散した放射性金属イオン含有液を用いることができる。

[0110] また、化合物におけるキレート部と放射性金属との組み合わせに依存することなく、放射性金属との錯体形成効率を高める観点から、錯体形成において、化合物と放射性金属とを加熱して反応させることが好ましい。このような反応条件で行うことによって、検出が困難な低エネルギー放射線や、 α 線を放出する放射性金属核種を用いた場合であっても、錯体形成を良好に進行させることができるので、目的とする放射性標識化合物を高い収率で得ることができる。

[0111] 放射性標識化合物を得るにあたり、化合物と放射性金属イオンとの錯体形成が可能であれば、化合物と放射性金属源との添加順序は問わず、例えば、溶媒を収容した反応容器に、化合物及び放射性金属源の一方を添加し、次いで他方を添加して反応させてもよく、化合物及び放射性金属源の一方を溶媒に溶解した溶液に他方を添加して反応させてもよい。あるいは、溶媒を収容した反応容器に、これらを同時に添加して反応させてもよい。

[0112] 放射性標識化合物を得るための反応条件としては、例えば以下の条件とすることができる。本工程で用いられる溶媒としては、例えば水、生理食塩水、又は酢酸ナトリウム緩衝液、酢酸アンモニウム緩衝液、リン酸緩衝液、リン酸緩衝生理食塩水、T r i s 緩衝液、H E P E S 緩衝液、若しくはテトラメチルアンモニウム酢酸緩衝液等の緩衝液等を用いることができる。反応温度としては、例えば室温（25℃）であってもよく、加熱条件下であってもよい。

[0113] 放射性金属源は、例えば、水を主体とする溶媒に、放射性金属イオンが分散した溶液を用いることができる。

[0114] 本工程における反応液量は特に限定されないが、製造工程における実用性

の観点から、本工程の開始時において、0.01 mL～100 mLが現実的である。また、化合物及び放射性金属イオンの反応液中の濃度は、それぞれ独立して、本工程の開始時において、1 μ M～100 μ Mであることが、目的とする放射性標識化合物の収率の観点から好ましい。

[0115] 得られた放射性標識化合物は、これをそのまま用いてもよく、あるいは、ろ過フィルター、メンブランフィルター、種々の充填剤を充填したカラム、クロマトグラフィー等を用いて精製してもよい。

また必要に応じて、以後の工程において、放射性標識化合物に、水を主体とする溶媒及び薬学的に許容される他の成分を加えて、放射性標識化合物を有効成分として含有する放射性医薬組成物とすることもできる。放射性医薬組成物は、例えば上述の方法で製造された放射性標識化合物を、水を主体とし、且つ生体と略等張の溶媒に溶解させて製造することができる。放射性医薬組成物は、経口的に、又は静脈内、皮下、腹腔内若しくは筋肉内等の非経口的に生体に投与され、疾患の治療、疾患の診断、あるいは病巣の検出等に用いられる。

[0116] 放射性標識化合物にイオンの状態で配位されている放射性金属は、 α 線、 β 線若しくは γ 線又はこれらの組み合わせの放射線を放出する金属核種を用いることができる。このような放射性金属の核種としては、例えばアルカリ金属、アルカリ土類金属、ランタノイド、アクチノイド、遷移金属若しくはこれらの金属以外の金属の放射性同位体等が挙げられる。

これらのうち、商業利用可能であり且つ錯体形成性の向上を図る観点から、放射性金属の核種として、 ^{44}Sc 、 ^{51}Cr 、 ^{57}Co 、 ^{58}Co 、 ^{60}Co 、 ^{59}Fe 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{89}Sr 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{103}Ru 、 ^{111}In 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{197}Hg 、 ^{198}Au 、 ^{201}Tl 、 ^{203}Hg 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 又は ^{227}Th を用いることが好ましい。これらの放射性金属は、常法に従って製造することができる。これらの放射性核種は、放射性金属が電離状態で含有される溶液として得ることが好ましい。

[0117] 放射性標識化合物を疾患の治療を目的として用いる場合には、治療効果を

高める観点から、放射性金属として α 線放出核種又は β^- 線放出核種を用いることが好ましい。 α 線放出核種は、放射性金属の壊変過程で α 線を放出する核種であればよく、詳細には、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 又は ^{227}Th 等が好ましく用いられ、より好ましくは ^{227}Th 又は ^{225}Ac であり、更に好ましくは ^{225}Ac である。

β^- 線放出核種は、放射性金属の壊変過程で β^- 線を放出する核種であればよく、詳細には、 ^{59}Fe 、 ^{60}Co 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{89}Sr 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{103}Ru 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{198}Au 、 ^{203}Hg 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 又 ^{213}Bi は等が好ましく用いられ、より好ましくは ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{89}Sr 、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 又は ^{188}Re が用いられ、更に好ましくは ^{90}Y が用いられる。

[0118] また、放射性標識化合物を疾患の診断や病巣の検出を目的として用いる場合には、診断性能を高める観点から、放射性金属として β^+ 線放出核種、電子捕獲壊変核種、又は γ 線放出核種を用いることが好ましい。 β^+ 線放出核種は、放射性金属の壊変過程で陽電子を放出する核種であればよく、 ^{44}Sc 、 ^{58}Co 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 又は ^{89}Zr 等が好ましく用いられ、より好ましくは ^{64}Cu 又は ^{89}Zr である。

電子捕獲壊変核種は、放射性金属の壊変過程でオージェ電子又は特性X線を放出する核種であればよく、 ^{51}Cr 、 ^{57}Co 、 ^{58}Co 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{89}Zr 、 ^{111}In 、 ^{186}Re 、 ^{197}Hg 又は ^{201}Tl 等が好ましく用いられる。

γ 線放出核種は、 γ 崩壊によって γ 線を放出する核種であればよく、 γ 崩壊によって γ 線を放出する核種としては、 ^{68}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 又は ^{201}Tl が好ましく用いられる。

[0119] 放射性金属錯体にイオンの状態で配位されている放射性金属を、イオン半径に基づいて選択する場合、イオン半径が70～130 pm程度の放射性金属として、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{103}Ru 、 ^{111}In 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{198}Au 、 ^{201}Tl 、 ^{197}Hg 、 ^{203}Hg 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 等が挙げられ、これらは好ましくは前記式(A1)～(A9)で示される構造のキレート部を有する本発明の化合物と放射性金属イオンとの錯体を形成できる。

[0120] 例えば、放射性標識化合物を疾患の治療を目的として用いる場合に、放射

性金属として ^{225}Ac を用いる場合は、本発明の化合物として、好ましくは前記式（A1）、（A3）～（A5）又は（A7）のいずれかで示される構造のキレート部を有する化合物を用い、更に好ましくは前記式（A1）、（A3）又は（A4）で示される構造のキレート部を有する化合物を用いる。また、放射性金属として ^{90}Y を用いる場合は、本発明の化合物として、好ましくは前記式（A1）～（A3）又は（A8）のいずれかで示される構造のキレート部を有する化合物を用い、更に好ましくは前記式（A1）で示される構造のキレート部を有する化合物を用いる。

また、放射性標識化合物を疾患の診断や病巣の検出を目的として用いる場合に、放射性金属として ^{89}Zr を用いる場合は、本発明の化合物として、好ましくは前記式（A1）、（A3）又は（A4）のいずれかで示される構造のキレート部を有する化合物を用い、更に好ましくは前記式（A1）で示される構造のキレート部を有する化合物を用いる。また、放射性金属として ^{68}Ga 又は ^{111}In を用いる場合は、本発明の化合物として、好ましくは前記式（A1）～（A4）又は（A9）のいずれかで示される構造のキレート部を有する化合物を用い、更に好ましくは前記式（A1）で示される構造のキレート部を有する化合物を用いる。

[0121] キレート部とアルブミン結合部を含む原子団との結合は、キレート部とアルブミン結合部とが後述するリンカー構造を介さずに直接的に結合していてもよく、あるいは、キレート部とアルブミン結合部を含む原子団とが後述するリンカー構造を介して間接的に結合していてもよい。

同様に、キレート部とPSMA分子との結合部を含む原子団との結合は、キレート部とPSMA分子との結合部とが後述するリンカー構造を介さずに直接的に結合していてもよく、あるいは、キレート部とアルブミン結合部を含む原子団とが後述するリンカー構造を介して間接的に結合していてもよい。

上述した「直接的に」あるいは「間接的に」のいずれの態様であっても、アミド結合を介して結合していることが、合成の容易性と化学構造の安定性

とを両立する観点から好ましい。

[0122] 式(1)の L_a 若しくは L_b 、又は式(2)の L_c であるリンカー構造としては、それぞれ独立して、アミド結合又はエーテル結合を形成可能な化合物に由来する構造であることが好ましい。その具体例としては、グルタミン酸やアスパラギン酸等の酸性アミノ酸並びにリシン等の塩基性アミノ酸等のL体又はD体のアミノ酸、シュウ酸やマロン酸などのジカルボン酸、エチレンジアミン等のジアミン、ポリエチレングリコール基、炭素数5～10の環状脂肪族又は炭素数6～14の芳香族を構造中に有するアミノ酸等に由来する構造とすることができる。これらは単独で、又は、アミド結合若しくはエーテル結合によって複数連結して採用することができる。また上述の構造は、それぞれ独立して、非置換であってもよく、各種の置換基で置換されていてもよい。

上述のリンカー構造としてアミノ酸等に由来する構造を含む場合、例えば、生体内での動態を制御する目的で、国際公開第2017/150549号、国際公開第2019/065774号、国際公開第2019/221269号、国際公開第2020/075746号、国際公開第2020/145227号、国際公開第2020/145228号等に記載のペプチドリンカーを用いることができる。

[0123] 上述のリンカー構造としてエチレングリコールに由来する構造を含む場合、以下の式(P)に示すリンカー構造によって間接的に結合していることも好ましい。当該構造はエチレングリコール由来の構造であり、式(P)中、 k は、好ましくは2以上10以下の整数、より好ましくは2以上8以下の整数、更に好ましくは2以上5以下の整数である。

[0124] [化26]



[0125] これらのリンカー構造は、一種のリンカー構造で構成されていてもよく、あるいは一種のリンカー構造を繰り返して、若しくは複数種のリンカー構造

を組み合わせ、これらを直鎖状に又は分枝鎖状に結合させて用いてもよい。

[0126] 特に、式(2)に示される化合物を用いる場合、L₂におけるリンカー構造は、式(P)で表されるポリエチレングリコール構造を有するとともに、シクロヘキシル基及びナフチル基を含まない構造であることが好ましい。このような構造を有することによって、化学構造が動きやすく、且つアルブミン結合部とP S M A分子との結合部との間における距離を適度に確保することができるので、アルブミンへの親和性とP S M A分子の親和性とを効果的に兼ね備えることができる。

[0127] 上述したキレート部とアルブミン結合部が「間接的に」結合している場合、又はキレート部とP S M A分子との結合部が「間接的に」結合している場合の他の態様としては、公知のカップリング方法で連結させるものであってもよく、例えばクリック反応を用いて連結させることができる。これらの方法で結合された構造も、本明細書におけるリンカー構造に包含される。

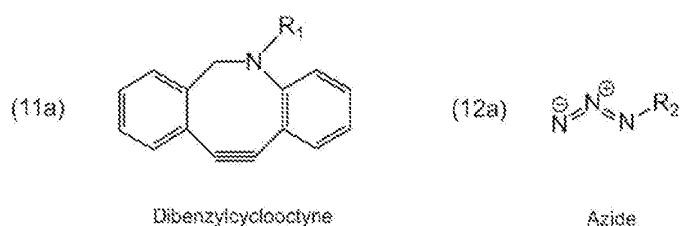
以下、キレート部とP S M A分子との結合部の結合にクリック反応を用いる場合を例に説明する。この場合、キレート部及びP S M A分子との結合部がクリック反応可能な原子団をそれぞれ有しており、これらの原子団が互いに反応して、キレート部と、P S M A分子との結合部と、を互いに結合できるようになっている。つまり、キレート部が備える第1原子団と、P S M A分子との結合部が備える第2原子団との間で実行されるものである。

[0128] 本発明において、クリック反応可能な原子団の組み合わせとしては、クリック反応の種類に応じて適切なものが選択され、例えば、アルキンとアジドとの組み合わせ、1, 2, 4, 5-テトラジンとアルケンとの組み合わせ等が挙げられる。これらの原子団は、第1原子団が前記原子団のうち一つを有し、第2原子団が第1原子団の組み合わせとなる原子団を有していればよい。キレート部及びP S M A分子との結合部の安定性と、これらの結合効率の向上とを両立する観点から、第1原子団がアルキンであり且つ第2原子団がアジドであるか、又は第1原子団が1, 2, 4, 5-テトラジンであり且つ

第2原子団がアルケンであることが好ましい。このような原子団の組み合わせによるクリック反応の具体例として、ヒュスゲン環化付加反応、あるいは逆電子要請型ディールスアルダー反応等が挙げられる。

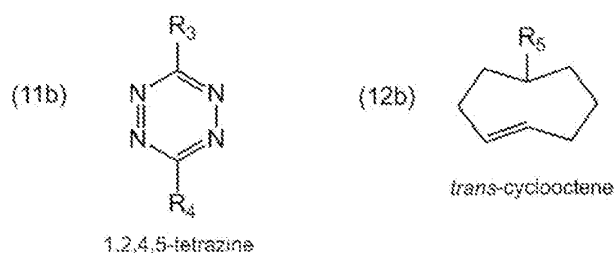
[0129] クリック反応可能な原子団の組み合わせの具体例としては、以下の式に示すように、第1原子団のアルキンとしてジベンジルシクロオクチン（D B C O）を含む原子団（式（11a））と、第2原子団のアジドとしてアジド基を含む原子団（式（12a））との組み合わせ、あるいは、第1原子団が1, 2, 4, 5-テトラジンを含む原子団（式（11b））と、第2原子団のアルケンとしてtrans-シクロオクテン（T C O）を含む原子団（式（12b））との組み合わせが挙げられる。

[0130] [化27]



[0131] （式（11a）中、R₁は、キレート部を示し、式（12a）中、R₂は、P S M A分子との結合部を示す。）

[0132] [化28]



[0133] （式（11b）中、R₃及びR₄のうち一方がキレート部又はP S M A分子との結合部を示し、他方が水素原子、メチル基、フェニル基又はピリジル基を示し、式（12b）中、R₅は、キレート部又はP S M A分子との結合部を示す。）

- [0134] 本発明でキレート部とP S M A分子との結合部がクリック反応で結合させる場合は、クリック反応が進行可能であれば、これらの添加順序は問わず、例えば、溶媒を収容した反応容器に、キレート部及びP S M A分子との結合部の一方を添加し、次いで他方を添加して反応させてもよく、キレート部及びP S M A分子との結合部の一方を溶媒に分散した分散液に他方を添加して反応させてもよい。あるいは、溶媒を収容した反応容器に、これらを同時に添加して反応させてもよい。
- [0135] 上述した各実施形態において、各原子団、各構造、並びに化合物及び放射性標識化合物の各化学構造において置換されうる置換基としては、例えばハロゲン原子、飽和又は不飽和のアルキル基、ヒドロキシ基、アルデヒド基、カルボキシ基、アシル基、アミノ基、ニトロ基、エステル基、イソチオシアネート基、チオキシ基、シアノ基、アミド基、イミド基、リン酸基、フェニル基、ベンジル基、ピリジル基、ナフチル基等が挙げられる。これらの置換基は、一種を単独で又は、二種以上の置換基が組み合わされた基であってもよい。
- [0136] 以上、本発明をその好ましい実施形態に基づき説明したが、本発明は上述した実施形態に限定されない。例えば、上述した各実施形態では、キレート部、アルブミン結合部及びP S M A分子との結合部をそれぞれ一つずつ有する化合物について説明したが、本発明が奏される限りにおいて、アルブミン結合部及びP S M A分子との結合部のうち少なくとも一つは、一つの化学構造中に複数部位有していてもよい。

実施例

- [0137] 以下、実施例によって本発明を更に詳細に説明する。しかしながら本発明の範囲は、かかる実施例に制限されない。

以下の実施例において、特に断りのない限り、NMRはいずれも日本電子株式会社のJNM-AL400 FT-NMR装置にて、内部標準物質としてテトラメチルシラン（TMS）を用い、TMS共鳴を0.00 ppmに設定した。すべての化学シフトはデルタスケール（ δ ）上のppmであり、そしてシグナルの微

細分裂については、略号（s：シングレット、d：ダブルット、t：トリプレット、m：マルチプレット、br：ブロード）を用いて示した。

また質量分析においては、MSを行う場合はLCMS 2020（株式会社島津製作所製）、HRMSを行う場合LCMS-IT-TOF（株式会社島津製作所製）を用いて行った。

[0138] [実施例 1-1～1-4、並びに比較例 1-1～1-3]

本実施例では、PSMAを標的分子とする二種類の化合物（PSMA-DA1 及び PSMA-DB）を合成した。次いで、各化合物に放射性金属として¹¹¹Inイオン、⁹⁰Yイオン又は²²⁵Acイオンをそれぞれ配位させた放射性標識化合物を得た。以下に詳細を示す。

実施例 1-1～1-4 にて用いた PSMA-DA1 は、上記一般式（1）にて示すように、PSMA 分子との結合部及びアルブミン結合部を、キレート部を介して直線状に含む化学構造を有するものである。PSMA-DA1 は、キレート部と PSMA 分子との結合部とがアミド結合によって直接的に結合しており、且つ、キレート部とアルブミン結合部を含む原子団とは、リシン由来のリンカー構造を介して間接的に結合している。

比較例 1-1～1-3 で用いた PSMA-DB は構造中にキレート部及び PSMA 分子との結合部を含むが、アルブミン結合部を含まないものである。

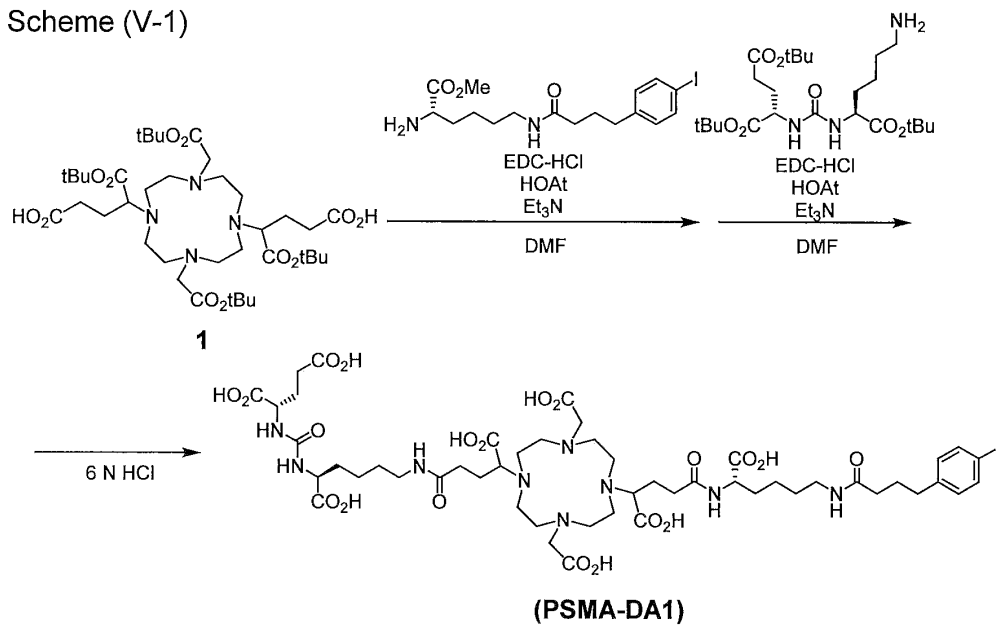
[0139] <実施例 1-1～1-4>

実施例 1-1～1-4 における合成経路の概略を合成経路（V-1）及び（V-2）とし以下に示す。

[0140]

[化29]

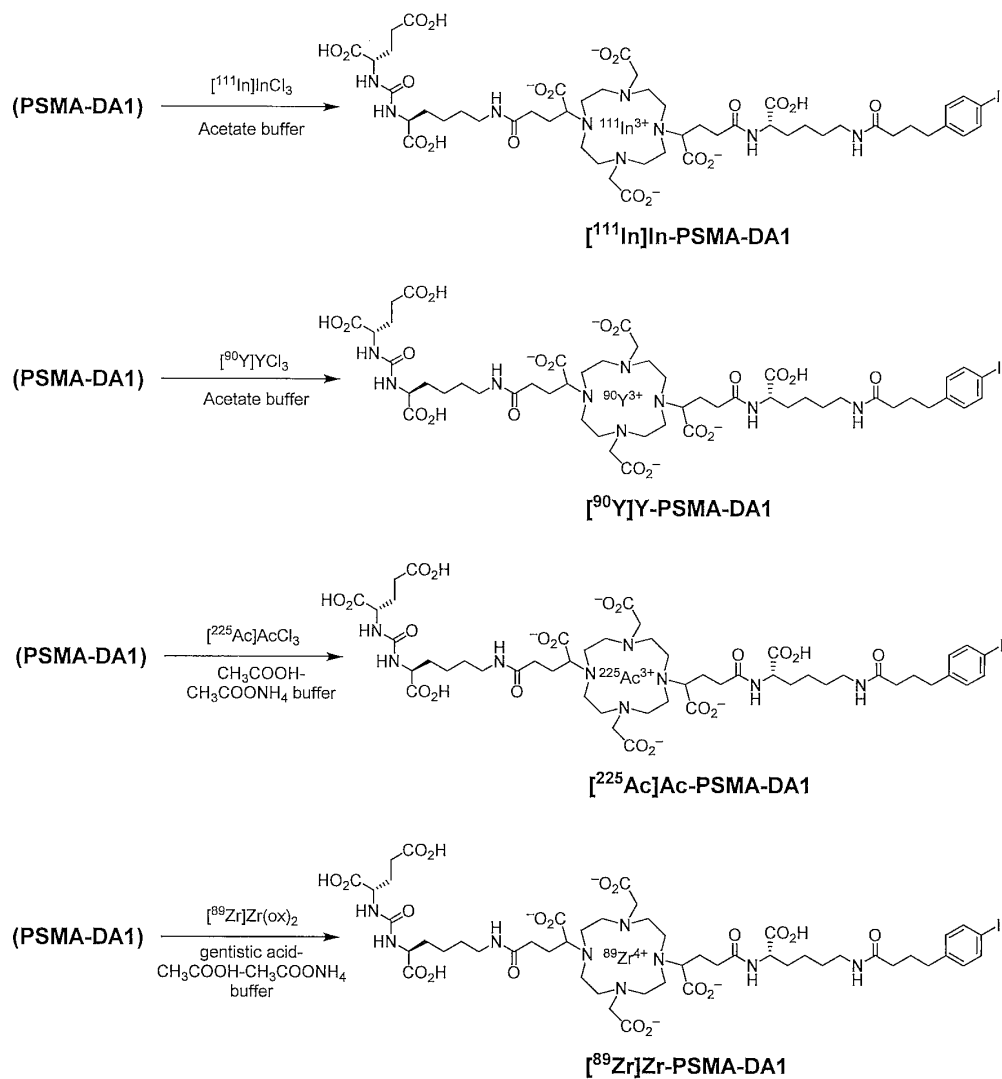
Scheme (V-1)



[0141]

[化30]

Scheme (V-2)



[0142] (1) PSMA-DA1 (化合物1) の合成

差替え用紙(規則26)

化合物1は、Chem Commun. 2008, 28, 3248-3250の方法に従って、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカンから3段階で合成した。この化合物1 (20 mg, 0.026 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (2 mL) に溶解させ、メチル-N⁶-(4-(4-ヨードフェニル) ブタノイル)-L-リジネート (11 mg, 0.0254 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (EDC) 塩酸塩 (7.0 mg, 0.037 mmol)、1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) (5.0 mg, 0.037 mmol)、およびトリエチルアミン (5 μ L, 0.036 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。その後、(S)-di-tert-butyl 2-(3-((S)-6-amino-1-tert-butoxy-1-oxohexan-2-yl) ureido) pentanedioate (13 mg, 0.0267 mmol)・EDC塩酸塩 (7.0 mg, 0.037 mmol)、HOAt (5.0 mg, 0.037 mmol)、およびトリエチルアミン (5 μ L, 0.036 mmol) を加え、室温で72時間攪拌した。溶媒を除去した後、残渣に6規定塩酸 (3 mL) を加え、40℃で24時間攪拌後、逆相HPLCで以下の条件で精製し、目的とする化合物 (PSMA-DA1) を得た。収量及びMSは以下のとおりであった。

[0143] 精製条件: Cosmosil 5C₁₈-AR-III column (10 $\times$ 250 mm), 移動相: MeCN/H₂O/トリフルオロ酢酸 (TFA) [10/90/0.1 (0分) ~ 100/0/0.1 (90分)], 流速: 4 mL/min.

収量: 1.0 mg (収率: 3%、化合物1の物質質量に対する得られたPSMA-DA1の物質質量から算出した)。

MS (ESI): m/z 1250.5 [M+H]⁺.

[0144] (2) ¹¹¹In標識 (実施例1-1)

酢酸緩衝液 (0.1 M, pH 5.5, 200 μ L) に、 [¹¹¹In] InCl₃

I₃溶液（3.7 MBq, 100 μL）と、PSMA-DA1のDMSO溶液（1 mM, 10 μL）とを加え、90℃で30分間静置した。その後、反応液を逆相HPLCによって以下の条件で精製し、目的とする放射性標識化合物（¹¹¹In] In-PSMA-DA1）を得た。

得られた放射性標識化合物の放射能をキュリーメータで測定し、反応に用いた¹¹¹In] InCl₃溶液の放射能に対する百分率を放射化学的収率（%）とした。

また、放射性標識化合物のHPLC分取液の一部を精製条件と同じHPLC条件で分析し、検出された全てのピークの面積値に対する放射性標識化合物の面積値の百分率を放射化学的純度（%）とした。

その結果、放射化学的収率は61～90%、放射化学的純度は95%以上であった。

[0145] ¹¹¹In標識での精製条件：Cosmosil 5C₁₈-PAQ column（4.6×250 mm），移動相：MeCN/H₂O/TFA [20/80/0.1（0分）～50/50/0.1（30分）または5/95/0.1（0～10分），5/95/0.1（10分）～35/65/0.1（40分）]，流速：1 mL/min。

[0146] なお、PSMA-DA1を非放射性のInに配位させた化合物は、例えば以下の方法で製造することができ、得られたIn錯体は放射性標識化合物のHPLC保持時間の同定に使用した。

PSMA-DA1（1 mg）と塩化インジウム（III）無水和物（2 mg）をジメチルスルホキシド（DMSO）（100 μL）に溶解させ、2-（N-morpholino）ethanesulfonic acid緩衝液（0.1 M, pH 5.6, 900 μL）を加えた。反応液を60℃で12時間攪拌後、溶液を逆相HPLCによって以下の方法で精製し、以下のMSを有する化合物を得た。

精製条件：Cosmosil 5C₁₈-AR-II column（10×250 mm），移動相：MeCN/H₂O/TFA [10/90/0.1（

0分)～100/0/0.1(90分)], 流速: 4 mL/min.

MS (ESI): m/z 1362.4 [M+H]⁺.

[0147] (3) ⁹⁰Y標識(実施例1-2)

酢酸緩衝液(0.1 M, pH 5.5, 200 μL)に [⁹⁰Y] YCl₃溶液(65-118 MBq, 10 μL)と PSMA-DA1のDMSO溶液(1 mM, 10 μL)とを加え, 90℃で30分間静置した. その後, 反応液を逆相HPLCによって以下の条件で精製し、目的とする放射性標識化合物([⁹⁰Y] Y-PSMA-DA1)を得た。

放射化学的収率は実施例1-1と同様の方法で測定した。放射化学的純度の分析に用いたHPLC条件は以下に示す、⁹⁰Y標識での精製条件を用いた。

その結果、放射化学的収率は49～79%, 放射化学的純度は95%以上であった。

[0148] ⁹⁰Y標識での精製条件: Cosmosil 5C₁₈-PAQ column (4.6×250 mm), 移動相: MeCN/H₂O/TFA [20/80/0.1(0分)～50/50/0.1(30分)または5/95/0.1(0～10分), 5/95/0.1(10分)～35/65/0.1(40分)], 流速: 1 mL/min.

[0149] (4) ²²⁵Ac標識(実施例1-3)

[²²⁵Ac] AcCl₃の0.2 M塩酸溶液(1.5 MBq, 10 μL)に0.1 M酢酸-酢酸アンモニウム緩衝液(pH 5.5, 170 μL)と PSMA-DA1のDMSO溶液(2.0 mM, 10 μL)を加え, 70℃で1時間静置した. 反応液にH₂O(800 μL)を加え, Oasis HLB Lightカラムに通液した. カラムにH₂O(10 mL)を通液後, 70% EtOH(0.5 mL)を通液し, 精製溶液を得た. 精製溶液を加熱留去にて乾固後、5%エタノール含有158 mM酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液(pH 6.5)を加え、目的とする放射性標識化合物([²²⁵Ac] Ac-PSMA-DA1)の投与溶液を得た。

放射化学的収率は次の方法で測定した。得られた放射性標識化合物の放射能をガンマ線スペクトルメータで測定し、反応に用いた $[^{225}\text{Ac}]\text{AcCl}_3$ 溶液の放射能に対する百分率を放射化学的収率 (%) とした。

得られた放射性標識化合物の放射化学的純度を次の方法で測定した。すなわち放射性標識化合物の溶液の一部を TLC (iTLC-SG、移動相: MeCN/H₂O = 1 : 1 混液) で分析し、検出された全てのピークの面積値に対する放射性標識化合物の面積値の百分率を放射化学的純度 (%) とした。

その結果、放射化学的収率は 49%, 放射化学的純度は 87% であった。

[0150] (5) ^{89}Zr 標識 (実施例 1-4)

Type I Plus バイアル (2R) (SCHOTT 社製) に $[^{89}\text{Zr}]\text{Zr}(\text{Ox})_2$ の 1.0M 塩酸溶液 (2.2MBq, 10 μL) を分注し、110°C に加熱し、約 40 分間 Ar 気流下で溶媒留去した。バイアルに 0.1 mol/L 塩酸 (100 μL) と 300mM ゲンチジン酸-0.78M 酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 5.5, 50 μL) と PSMA-DA1-DMSO 溶液 (2mM, 75 μL) と DMSO (75 μL) を加え、70°C にて 1 時間静置し、目的とする放射性標識化合物 ($[^{89}\text{Zr}]\text{Zr-PSMA-DA1}$) を得た。

得られた放射性標識化合物の放射化学的純度は実施例 1-3 と同様の方法で測定した。その結果、放射化学的純度は 96% であった。

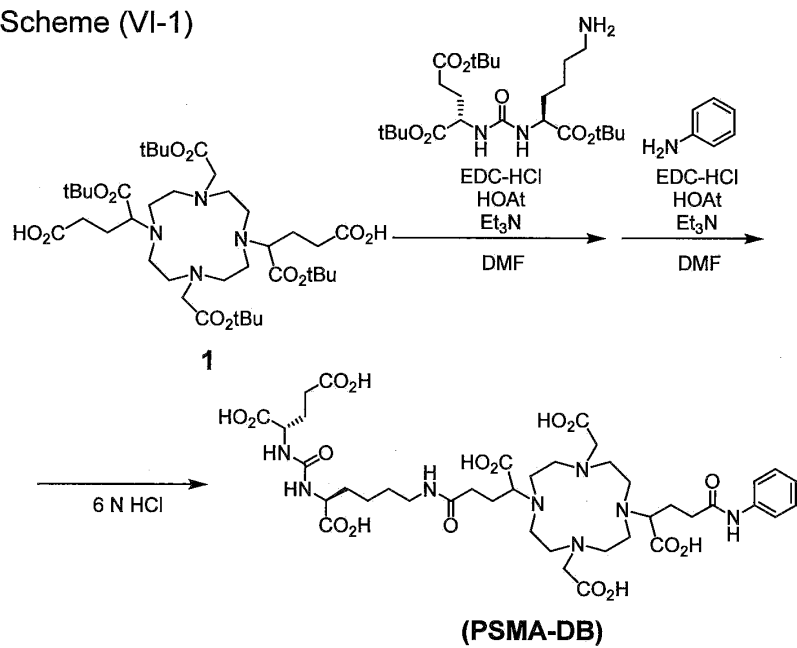
[0151] <比較例 1-1 ~ 2-3>

比較例 1-1 ~ 2-3 における合成経路の概略を合成経路 (VI-1) 及び (VI-2) として以下に示す。

[0152]

[化31]

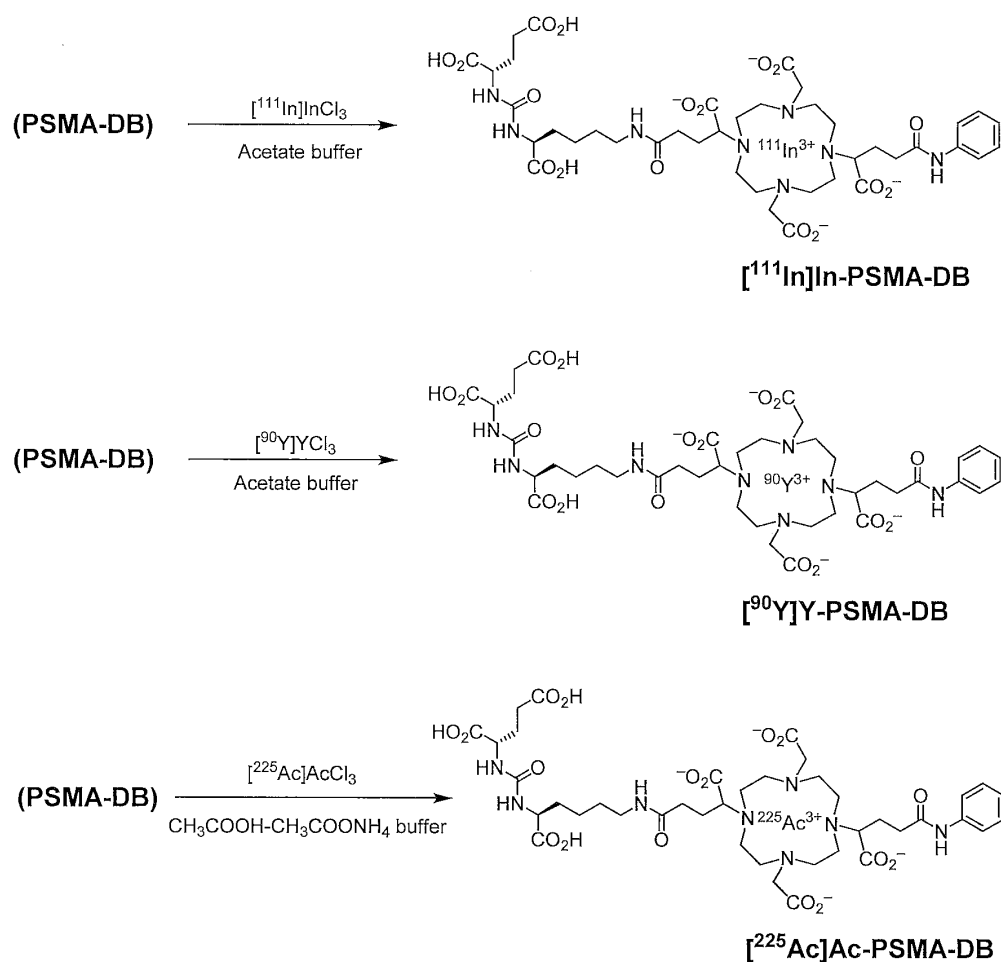
Scheme (VI-1)



[0153]

[化32]

Scheme (VI-2)



[0154] (1) PSMA-DBの合成

実施例1-1～1-4と同様の方法で合成した化合物1 (35mg, 0.045mmol)をDMF (2mL)に溶解させ, (S)-di-tert-butyl 2-(3-((S)-6-amino-1-tert-butoxy-1-oxohexan-2-yl)ureido)pentanedioate (22mg, 0.045mmol), EDC塩酸塩 (10m

g, 0.052 mmol), HOAt (7.0 mg, 0.051 mmol), トリエチルアミン (7 μ L, 0.050 mmol) を加え, 室温で24時間攪拌した. その後, アニリン (5 μ L, 0.055 mmol), EDC 塩酸塩 (10 mg, 0.052 mmol), HOAt (7.0 mg, 0.051 mmol), トリエチルアミン (7 μ L, 0.050 mmol) を加え, 室温で24時間攪拌した. 溶媒を除去した後, 残渣に TFA (1.8 mL), トリイソプロピルシラン (100 μ L), および H₂O (100 μ L) を加え, 室温で24時間攪拌した. 溶媒を除去した後, 残渣を逆相 HPLC で以下の条件で精製し, 目的とする化合物 (PSMA-DB) を得た. 収量及び MS は以下のとおりであった.

[0155] 精製条件: Cosmosil 5C₁₈-AR-II column (10 $\times$ 250 mm), 移動相: MeCN/H₂O/TFA [5/95/0.1 (0~10分), 5/95/0.1 (10分)~35/65/0.1 (40分)], 流速: 4 mL/min.

収量: 5.0 mg (収率: 12%, 化合物1の物質質量に対する得られた PSMA-DB の物質質量から算出した).

MS (ESI) m/z 925.3 [M+H]⁺.

[0156] (2) ¹¹¹In 標識 (比較例 1-1)

PSMA-DA1 に代えて, PSMA-DB を用いた以外は, 実施例 1-1 と同様の方法によって, 目的とする放射性標識化合物 ([¹¹¹In] In-PSMA-DB) を得た.

放射化学的収率および放射化学的純度は実施例 1-1 に記載した方法と同様に測定した. 精製条件および放射化学的純度の測定に用いた HPLC 条件は以下に示す条件を用いた.

その結果, 放射化学的収率は 61~90%, 放射化学的純度は 95% 以上であった.

[0157] なお, PSMA-DB を非放射性の In に配位させた化合物は, 例えば以下の方法で製造することができる. 得られた In 錯体は放射性標識化合物の

HPLC保持時間の同定に使用した。

PSMA-DB (1等量) の $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{TFA}$ (49.95/49.95/0.1, 300 μL) 溶液に塩化インジウム (III) 無水和物 (10等量) を加えた。室温で18時間攪拌後、溶液を逆相HPLCで精製した。

精製条件: Cosmosil 5C₁₈-AR-III column (4.6×150mm), 移動相: $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ [5/95/0.1 (0~10分), 5/95/0.1 (10分) ~ 35/65/0.1 (40分)], 流速: 1 mL/min.

[0158] (3) ^{90}Y 標識 (比較例 1-2)

PSMA-DA1 に代えて、PSMA-DB を用いた以外は、実施例 1-2 と同様の方法によって、目的とする放射性標識化合物 (^{90}Y -PSMA-DB) を得た。

放射化学的収率及び放射化学的純度は実施例 1-1 に記載した方法と同様に測定した。放射化学的純度の測定は、上述した PSMA-DB を非放射性的の In に配位させた化合物の精製条件にて示した HPLC 条件で実施した。

その結果、放射化学的収率は 49~79%, 放射化学的純度は 95% 以上であった。

[0159] (4) ^{225}Ac 標識 (比較例 1-3)

PSMA-DA1 に代えて、PSMA-DB を用いた以外は、実施例 1-3 と同様の方法によって、目的とする放射性標識化合物 (^{225}Ac -PSMA-DB) を得た。

放射化学的収率及び放射化学的純度は実施例 1-3 に記載した方法と同様に測定した。

その結果、放射化学的収率は 48%, 放射化学的純度は 83% であった。

[0160] <血漿中安定性評価>

マウス血漿 (200 μL) に [^{111}In] In-PSMA-DA1 (370 kBq) または [^{90}Y] Y-PSMA-DA1 (3.7 MBq) の生理食塩水

(20 μ L) 溶液を加え、37℃で24時間静置した ($n=3$)。その後、MeCN (200 μ L) を加え、10000 $\times g$ で5分間遠心分離した。上清をろ過し、ろ液を逆相HPLCで以下の条件にて分析した。

(分析条件: Cosmosil 5C₁₈-PAQ column (4.6 $\times$ 250 mm), 移動相: MeCN/H₂O/TFA [20/80/0.1 (0分) ~ 50/50/0.1 (30分)], 流速: 1 mL/min.)

その結果、いずれの標識化合物もマウス血漿中37℃で24時間静置後も95%以上が安定して存在した。

[0161] <培養細胞を用いた結合評価>

LNCaP細胞 (PSMA陽性, ヒト前立腺がん) およびPC-3細胞 (PSMA陰性, ヒト前立腺がん) を用いた。これらの細胞はそれぞれ American Type Culture Collection 社および DS Biomedical 社より購入した。各細胞は抗生物質 (ペニシリン およびストレプトマイシン) と非働化ウシ胎児血清 10% を含むナカライテスク株式会社製 RPMI 1640 中, 37℃, 5%CO₂ 下で培養した。

[0162] LNCaP細胞と、PC-3細胞とをそれぞれ、 4.0×10^5 cells/well にて 12 ウェルプレートに播種し、37℃, 5%CO₂ 下で 48 時間静置した。

培養培地を除去し、[¹¹¹In] In-PSMA-DA1 または [¹¹¹In] In-PSMA-DB (37 kBq) を含むアッセイ用培地 (0.5% FBS 含有 RPMI 1640 培地) 溶液 (1 mL) を加えた。その後、プレートを 37℃, 5%CO₂ 下で 1 時間静置した。

阻害実験では、培養培地を除去後、[¹¹¹In] In-PSMA-DA1 または [¹¹¹In] In-PSMA-DB (37 kBq) と 2-(phosphonomethyl) pentanedioic acid (2-PMPA) (PSMA 阻害剤、終濃度 100 μ M) を含むアッセイ用培地 (1 mL) 溶液を加えた。その後、プレートを 37℃, 5%CO₂ 下で 1 時間静置した。

アッセイ用培地を除去後、各ウェルを放射性標識化合物及び 2-PMPA

を含まないアッセイ用培地（1 mL）で洗浄し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（200 μ L $\times$ 2）で細胞を溶解させた。

アッセイ用培地及び細胞溶解液の各放射能をガンマカウンターで測定した。これとは別に、細胞溶解液中の総タンパク質濃度をThermo Fisher Scientific社製BCA Protein Assay Kitを用いて算出した。添加放射能に対するサンプルの放射エネルギーの百分率（%ID）を、総タンパク質量で除した値（%ID/mg protein）をサンプルごとに算出した。

データは平均値 $\pm$ 標準偏差で表した。有意差検定はStudent's t-testおよびone-way analysis of variance（ANOVA）test with Dunnet's post-hoc testを用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

[0163] 培養細胞への結合評価の結果を図1に示す。値が高いほど、放射性標識化合物の存在量が多く、該化合物の集積が高いことを示す。

$[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DA1および $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DBはPC-3細胞と比較してLNCaP細胞に対する高い結合性を示し、その結合は過剰量のPSMA阻害剤（2-PMPA）の添加によって有意に低減した。これらの結果から、 $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DA1および $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DBはPSMA高発現細胞に特異的に結合することが示された。

[0164] <アルブミンへの結合評価>

$[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DA1または $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DBのPBS溶液（37 kBq, 50 μ L）を、200 μ LのPBS、マウス血漿、ヒト血漿、またはヒト血清アルブミン（HSA）のPBS溶液（45 mg/mL）にそれぞれ加え、37°Cで10分間静置した。その後、反応液をスピンカラム（サイティバ社製Sephadex G-100）に添加し、1500 $\times$ g, 4°Cで2分間遠心分離した。分離後、カラム及び溶出液の放射能をそれぞれガンマカウンターで測定した。

データは平均値±標準偏差で表した。有意差検定はStudent's t-testおよびone-way analysis of variance (ANOVA) test with Dunnet's post-hoc testを用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

[0165] アルブミンへの結合評価の結果を図2に示す。値が高いほど、アルブミンへの結合性が高いことを示す。

評価対象となる化合物がアルブミンに結合し複合体を形成すると、分子サイズの増加によってカラムを通過するが、アルブミンに結合しなかった際には、カラム内のゲルに保持される。

$[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DA1および $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DBをPBS中で静置後、カラムに付したところ、溶出液において顕著な放射能は観測されなかった。一方、マウス血漿、ヒト血漿、およびHSA溶液中で静置した際には、 $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DBと比較して $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DA1の溶出液における放射能は有意に高く、 $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DA1が血漿アルブミンに結合することが示された。

[0166] <LNCaPまたはPC-3腫瘍移植マウスを用いた体内放射能分布評価>

動物実験は京都大学動物実験委員会の指針を遵守して行った。雄性CB17/JcrJcl-Prkdc^{scid}マウスは日本クレア株式会社より購入した。動物は12時間/12時間の昼夜サイクル条件下で飼育し、飼料と水は自由に与えた。PBSとCorning Life Sciences社製Matrigelの混合液(1:1, 150 μL)にLNCaP細胞(1.0×10^7 cells/mouse)またはPC-3細胞(1.0×10^7 cells/mouse)を懸濁させ、イソフルラン麻酔下、マウスの右肩に皮下移植した。その後、当該マウスを40~60日間飼育した。

LNCaPまたはPC-3腫瘍移植マウスに、 $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DA1、または $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DBの生理食塩水溶液(185 kBq, 100 μL)を尾静脈より投与した(各n=3)。投与1, 4,

24, 48, 96, および192時間後にマウスを安楽死させた。その後、血液及び各臓器を回収し、臓器の質量及び放射能を測定した。

投与放射能量 (injected dose) に対する放射能量の百分率 (%ID) を血液質量又は臓器質量 (g) で除した値 (%ID/g) として示す。%ID/g の値が高いほど、放射性標識化合物の存在量が多く、該化合物の標的臓器への集積が高いことを示す。

[0167] LNCaP腫瘍移植マウス及び $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DA1における結果 (平均±標準偏差、各 $n=3$) を以下の表1及び図3に示す。

LNCaP腫瘍移植マウス及び $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DBにおける結果 (平均±標準偏差、各 $n=3$) を以下の表2及び図3に示す。

$[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DA1はLNCaP腫瘍への高い集積を示した (投与1~24時間後に9.41~12.6%ID/g)。また、血液での滞留性を示し (投与24時間後に14.0%ID/g), 腫瘍/腎臓比は投与48時間後以降で1を上回った。一方, $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DBはいずれのタイムポイントにおいても, $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DA1より低い腫瘍集積が認められるとともに、低い腫瘍/腎臓比が示された。

これらの結果から, $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DA1はPSMA高発現腫瘍に対する高い集積性を有するとともに, $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DBと比較して優れた体内分布を有することが明らかとなった。

[0168]

[表1]

$[^{111}\text{In}]\text{In-PSMA-DA1}$	1時間	4時間	24時間	48時間	96時間	192時間
血液	31.1 $\pm$ 3.99	26.9 $\pm$ 9.56	14.0 $\pm$ 3.27	4.18 $\pm$ 0.56	0.76 $\pm$ 0.58	0.16 $\pm$ 0.03
脾臓	8.56 $\pm$ 2.90	9.52 $\pm$ 4.28	6.01 $\pm$ 2.33	4.28 $\pm$ 0.79	2.42 $\pm$ 1.54	2.69 $\pm$ 0.83
膵臓	3.34 $\pm$ 0.40	2.48 $\pm$ 1.03	2.12 $\pm$ 0.49	1.06 $\pm$ 0.12	0.64 $\pm$ 0.24	0.46 $\pm$ 0.08
胃(%ID)	0.52 $\pm$ 0.02	0.51 $\pm$ 0.05	0.40 $\pm$ 0.09	0.25 $\pm$ 0.05	0.08 $\pm$ 0.03	0.05 $\pm$ 0.01
腸	2.63 $\pm$ 0.42	3.17 $\pm$ 0.73	1.53 $\pm$ 0.44	0.96 $\pm$ 0.25	0.75 $\pm$ 0.44	0.12 $\pm$ 0.03
腎臓	34.3 $\pm$ 7.79	63.5 $\pm$ 13.9	27.1 $\pm$ 9.25	9.04 $\pm$ 2.70	3.51 $\pm$ 2.54	1.33 $\pm$ 0.42
肝臓	4.95 $\pm$ 0.27	4.20 $\pm$ 1.51	2.64 $\pm$ 0.38	1.59 $\pm$ 0.14	1.10 $\pm$ 0.27	0.69 $\pm$ 0.12
心臓	7.93 $\pm$ 2.10	7.10 $\pm$ 1.82	4.26 $\pm$ 0.89	1.66 $\pm$ 0.23	0.75 $\pm$ 0.33	0.41 $\pm$ 0.08
肺	16.2 $\pm$ 3.86	17.9 $\pm$ 6.62	10.5 $\pm$ 2.58	4.17 $\pm$ 0.26	1.55 $\pm$ 0.86	0.75 $\pm$ 0.22
脳	0.56 $\pm$ 0.06	0.52 $\pm$ 0.15	0.36 $\pm$ 0.11	0.16 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.03	0.05 $\pm$ 0.01
筋肉	2.02 $\pm$ 0.17	2.15 $\pm$ 1.09	1.38 $\pm$ 0.39	0.54 $\pm$ 0.10	0.23 $\pm$ 0.09	0.15 $\pm$ 0.05
LNCaP腫瘍	9.41 $\pm$ 2.30	12.1 $\pm$ 4.04	12.6 $\pm$ 2.15	8.82 $\pm$ 1.26	5.98 $\pm$ 1.87	4.69 $\pm$ 1.32

[0169] [表2]

$[^{111}\text{In}]\text{In-PSMA-DB}$	1時間	4時間	24時間	48時間	96時間	192時間
血液	3.33±0.21	2.00±0.29	0.68±0.17	0.27±0.16	0.14±0.04	0.07±0.03
脾臓	3.05±0.53	2.39±0.05	3.37±0.75	2.63±0.83	2.82±0.87	3.46±0.32
脾臓	0.74±0.25	0.54±0.22	0.71±0.10	0.71±0.17	0.85±0.39	1.04±0.18
胃(%ID)	0.10±0.04	0.13±0.03	0.16±0.05	0.07±0.02	0.10±0.03	0.05±0.00
腸	0.59±0.14	1.05±0.10	1.00±0.44	0.79±0.21	0.41±0.17	0.13±0.02
腎臓	59.2±35.2	22.7±9.69	13.2±2.41	8.58±2.02	7.04±3.28	3.47±1.24
肝臓	0.91±0.20	0.95±0.05	1.55±0.32	1.28±0.16	1.59±0.57	1.20±0.09
心臓	0.87±0.33	0.60±0.08	0.43±0.07	0.32±0.05	0.40±0.12	0.33±0.01
肺	2.24±0.60	1.56±0.07	0.97±0.15	0.66±0.24	0.70±0.15	0.67±0.05
脳	0.06±0.01	0.05±0.00	0.07±0.02	0.03±0.02	0.09±0.05	0.04±0.00
筋肉	0.23±0.68	0.21±0.04	0.21±0.07	0.15±0.06	0.14±0.08	0.14±0.09
LNCaP腫瘍	3.36±0.04	2.50±0.50	2.09±0.39	1.69±0.77	1.05±0.03	0.83±0.11

[0170] PC-3 腫瘍移植マウス及び $[^{111}\text{In}]\text{In-PSMA-DA1}$ における結果（平均±標準偏差、各 $n=3$ ）を以下の表3に示す。

PC-3 腫瘍移植マウス及び $[^{111}\text{In}]\text{In-PSMA-DB}$ における結果（平均±標準偏差、各 $n=3$ ）を以下の表4に示す。

$[^{111}\text{In}]\text{In-PSMA-DA1}$ および $[^{111}\text{In}]\text{In-PSMA-DB}$ とともに、PC-3 腫瘍への集積は同タイムポイントにおける LNCaP 腫瘍への集積の結果よりも低いものであり、両放射性標識化合物が PSMA 陽性腫瘍へ選択的に集積することが示された。

[0171] [表3]

$[^{111}\text{In}]\text{In-PSMA-DA1}$	24時間
血液	5.73 ± 0.67
脾臓	2.52 ± 0.12
膵臓	1.37 ± 0.04
胃(%ID)	0.27 ± 0.08
腸	1.37 ± 0.22
腎臓	9.56 ± 1.55
肝臓	1.60 ± 0.12
心臓	1.90 ± 0.22
肺	4.74 ± 0.67
脳	0.17 ± 0.04
筋肉	0.59 ± 0.02
PC-3腫瘍	2.69 ± 0.30

[0172]

[表4]

$[^{111}\text{In}]\text{In-PSMA-DB}$	1時間
血液	1.92 ± 0.27
脾臓	2.57 ± 0.39
膵臓	0.44 ± 0.06
胃(%ID)	0.12 ± 0.04
腸	0.48 ± 0.04
腎臓	49.5 ± 12.6
肝臓	0.62 ± 0.03
心臓	0.49 ± 0.05
肺	1.36 ± 0.23
脳	0.06 ± 0.00
筋肉	0.21 ± 0.08
PC-3腫瘍	0.61 ± 0.06

[0173] <LNCaP腫瘍移植マウスを用いたSPECT/CT>

上述の方法で作製したLNCaP腫瘍移植マウスに、 $[^{111}\text{In}]\text{In-PSMA-DA1}$ または $[^{111}\text{In}]\text{In-PSMA-DB}$ の生理食塩水溶液（ $1.9 \sim 3.0 \text{ MBq}$ ， $150 \mu\text{L}$ ）を尾静脈から投与した。投与24および48時間後にGamma Medica-Ideas社製FX3300 pre-clinical imaging systemにてSPECT/CTを行った。イソフルラン麻酔下，回転半径35mm，投影時間70秒，投影回数32回にて直径1.0mmのピンホールコリメーターを用いて撮像した。SPECT後，CT（管電圧：60kV，管電流：350 μA ）を行った。SPECTの投影データについて3次元ordered subset expectation maximization法（8 subsets，5 iterations）による画像再構成を行った。

[0174] SPECT/CTの結果を図4に示す。同図中、矢印で示す部分が腫瘍の存在位置であり、丸印で示す部分が腎臓の存在位置である。SUVが高いほど放射能集積が高い。

$[^{111}\text{In}]\text{In-PSMA-DA1}$ を用いたSPECT/CT撮像では、

投与24および48時間後においてLNCaP腫瘍（図中矢印）に顕著な放射能集積が認められた。腎臓（図中円）にも高い放射能集積が認められたが、投与48時間後には腫瘍と同程度の放射能シグナルであった。一方、 $[^{111}\text{In}]\text{In-PSMA-DB}$ を用いたSPECT/CT撮像においてもLNCaP腫瘍（図中矢印）に放射能集積が認められたが、その集積は腎臓（図中円）と比較して低かった。

これらの結果から、 $[^{111}\text{In}]\text{In-PSMA-DA1}$ はPSMA高発現腫瘍をSPECTによって明瞭に描出することが可能であるとともに、 $[^{111}\text{In}]\text{In-PSMA-DB}$ よりも優れていることが示された。

[0175] < ^{90}Y 標識化合物による腫瘍増大抑制の評価>

上述の方法で得られた $[^{90}\text{Y}]\text{Y-PSMA-DA1}$ （3.7MBq）または $[^{90}\text{Y}]\text{Y-PSMA-DB}$ （3.7MBq）の生理食塩水溶液（100 μL ）をLNCaP腫瘍移植マウスに尾静脈から投与した（ $n=7$ ）。対照群として、100 μL の生理食塩水をLNCaP腫瘍移植マウスに尾静脈から投与した（ $n=7$ ）。

^{90}Y 標識化合物を投与後、腫瘍容積及び体重を1週間あたり3回測定した。腫瘍容積は「（腫瘍容積）＝〔（長辺）×（短辺）²／2〕」の算出式に基づいて算出した。

^{90}Y 標識化合物の投与開始日における腫瘍容積は $[^{90}\text{Y}]\text{Y-PSMA-DA1}$ 、 $[^{90}\text{Y}]\text{Y-PSMA-DB}$ 、および生理食塩水投与群において、それぞれ 63.1 ± 8.7 、 66.1 ± 30.7 、および $66.7 \pm 25.7\text{mm}^3$ であった。

[0176] 本評価の結果を図5に示す。

LNCaP腫瘍移植マウスに $[^{90}\text{Y}]\text{Y-PSMA-DA1}$ および $[^{90}\text{Y}]\text{Y-PSMA-DB}$ を投与したところ、生理食塩水投与群と比較して、それぞれ投与9日後および33日後以降に腫瘍容積に有意な差が認められた。

$[^{90}\text{Y}]\text{Y-PSMA-DB}$ と比較して、 $[^{90}\text{Y}]\text{Y-PSMA-DA1}$ は腫瘍成長を抑制する傾向が観察された。 $[^{90}\text{Y}]\text{Y-PSMA-DA1}$ の投

与によってマウスの体重がわずかに減少したが、その後、生理食塩水投与群と同等な値まで回復した。

[0177] < ^{225}Ac 標識化合物による腫瘍増大抑制の評価>

上述の方法で得られた [^{225}Ac] Ac-P SMA-DA1 (20 kBq) または [^{225}Ac] Ac-P SMA-DB (20 kBq) を5%エタノール含有酢酸緩衝液 (158 mM, pH 6.5, 100 μL) に溶解させ、LNC a P 腫瘍移植マウスに尾静脈より投与した (n=6 または 5)。対照群として、100 μL の5%エタノール含有酢酸緩衝液 (158 mM, pH 6.5) をLNC a P 腫瘍移植マウスに尾静脈より投与した (n=4)。

^{225}Ac 標識化合物を投与後、腫瘍容積及び体重を1週間あたり2回測定した。 ^{225}Ac 標識化合物投与開始日における腫瘍容積は [^{225}Ac] Ac-P SMA-DA1, [^{225}Ac] Ac-P SMA-DB, および5%エタノール含有酢酸緩衝液投与群において、それぞれ 75.3 ± 26.0 , 80.6 ± 20.8 , および $91.1 \pm 15.9 \text{ mm}^3$ であった。

[0178] 本評価の結果を図6に示す。

LNC a P 腫瘍移植マウスに [^{225}Ac] Ac-P SMA-DA1 および [^{225}Ac] Ac-P SMA-DB を投与したところ、生理食塩水投与群と比較して腫瘍成長が顕著に抑制された。特に [^{225}Ac] Ac-P SMA-DA1 投与群では、腫瘍はほとんど成長せず、投与後6週間まで継続的な成長抑制が認められた。

[^{225}Ac] Ac-P SMA-DA1 の投与の影響と思われる体重の減少は一過性のものであった。 [^{225}Ac] Ac-P SMA-DB の投与の影響と思われる体重の減少は一時的に加速したが、その後回復する様子は認められなかった。

[0179] [実施例2]

本実施例では、P SMA を標的分子とする (((S)-5-amino-1-carboxypentyl) carbamoyl)-L-glutamic acid (上記式 (C1) 中、a が2、b が4である構造) を P SMA 分子との結合部として構造中に含み、キレート部と P SMA

分子との結合部との結合に、アジド基とジベンジルシクロオクチン（D B C O）とのクリック反応を用いた化合物（P t D A）を合成した。次いで、これらの化合物に放射性金属として ^{111}In イオンを配位させた放射性標識化合物をそれぞれ得た。合成経路の概略を合成経路（VIII-1）～（VIII-4）として以下に示す。

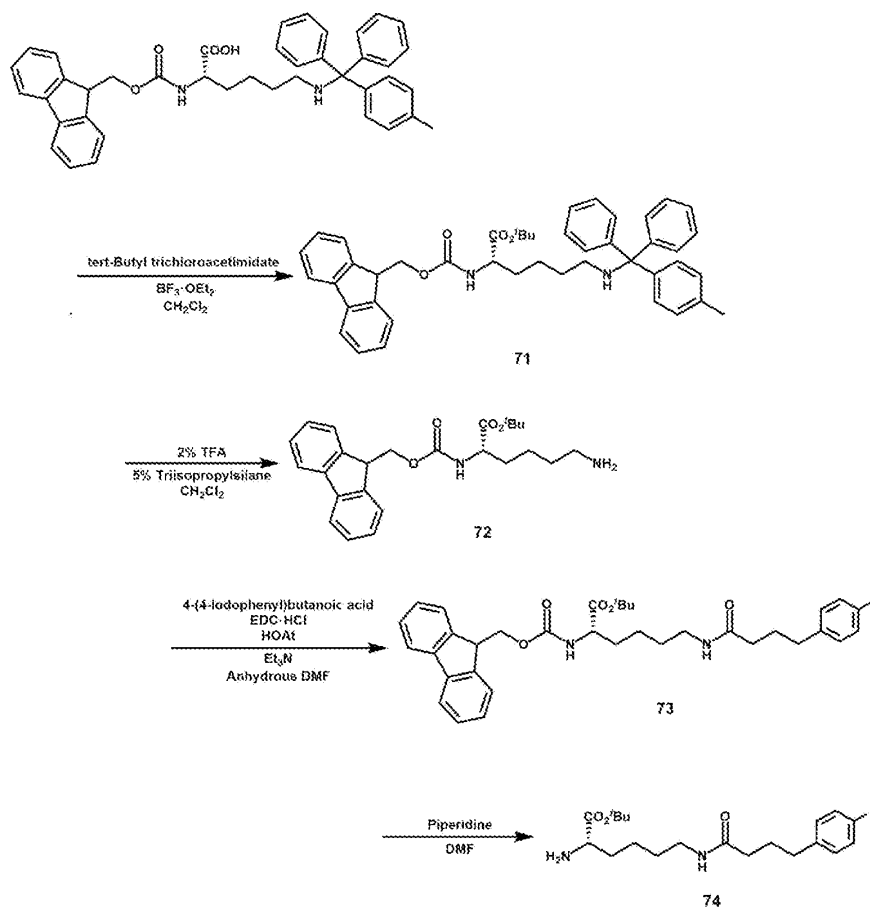
実施例2で用いた化合物は、構造中にキレート部、P S M A分子との結合部及びアルブミン結合部を含むものである。 ^{111}In イオンに配位させるにあたり2つの合成経路（合成経路（VIII-4）参照）があるが、いずれの経路であっても、得られる放射性標識化合物は同一である。

P t D Aは、キレート部とP S M A分子との結合部とが、クリック反応由来の化学構造とポリエチレングリコール基とを介して間接的に結合しており、且つ、キレート部とアルブミン結合部を含む原子団とは、リシン由来のリンカー構造を介して間接的に結合している。

[0180]

[化33]

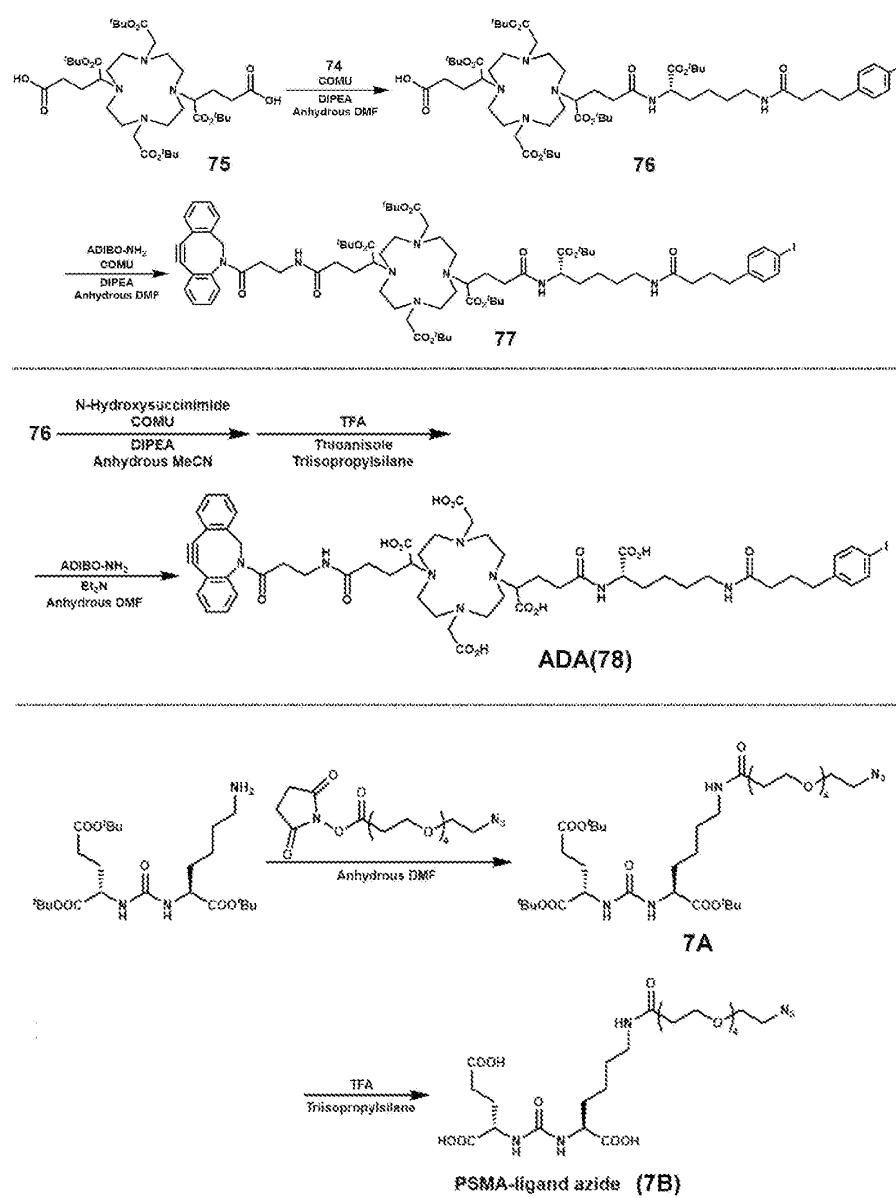
Scheme (VIII-1)



[0181]

[化34]

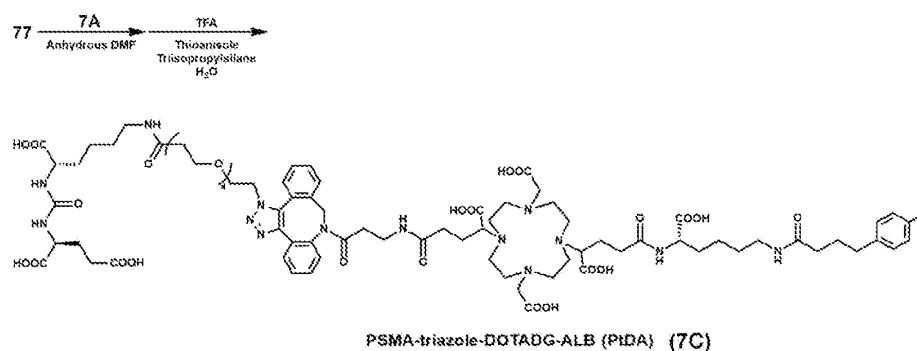
Scheme (VIII-2)



[0182]

[化35]

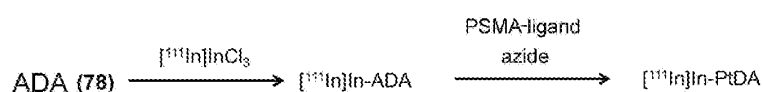
Scheme (VIII-3)



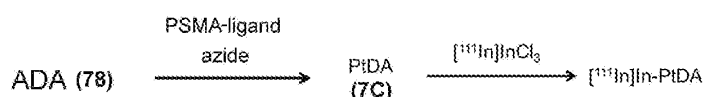
[0183] [化36]

Scheme (VIII-4)

<Route A>



<Route B>



[0184] <化合物 71 の合成>

$\text{N}^2 - [(9\text{H-fluoren-9-ylmethoxy})\text{carbonyl}] - \text{N}^6 - [(4\text{-methylphenyl})\text{diphenylmethyl}] - \text{L-lysine}$ (1000mg, 1.6mmol) をジクロロメタン (10mL) に溶解させ, *tert*-butyl trichloroacetimidate (699.5mg, 3.2mmol) と $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (25 μL) を加えた. 反応溶液を室温で42時間攪拌した. 溶媒を除

去した後、残渣をH₂O（100 mL）で洗い、酢酸エチル／ヘキサン（1／5，100 mL×2）で抽出した。有機層を硫化ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧留去した後、残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した（酢酸エチル／ヘキサン）。収量、NMRスペクトル及びMSは以下のとおりであった。

[0185] 収量：569 mg（収率：52%、N²-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-N⁶-(4-methylphenyl)diphenylmethyl]-L-lysineの物質質量に対する得られた化合物71の物質質量から算出した）。

¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.69（d, J=7.3 Hz, 2H）, 7.56（d, J=7.8 Hz, 2H）, 7.45（d, J=7.8 Hz, 4H）, 7.33（d, J=8.2 Hz, 4H）, 7.23（m, 6H）, 7.13（m, 2H）, 7.04（d, J=7.8 Hz, 2H）, 5.39（d, J=8.2 Hz, 1H）, 4.35（d, J=6.9 Hz, 2H）, 4.25（m, 1H）, 4.18（t, J=6.9 Hz, 1H）, 2.26（s, 3H）, 2.12（m, 2H）, 1.77（m, 1H）, 1.59（m, 1H）, 1.49（m, 4H）, 1.44（s, 9H）。
¹³C-NMR（100 MHz, CDCl₃）δ 171.6, 155.7, 146.3（2C）, 143.7（2C）, 143.2, 141.1（2C）, 135.4, 128.4-128.3（8C）, 127.6-127.5（6C）, 126.9（2C）, 126.0（2C）, 125.0（2C）, 119.8（2C）, 81.7, 70.5, 66.7, 60.2, 47.1, 43.2, 32.7, 30.4, 27.8（3C）, 22.8, 20.7。

HRMS（ESI）：m/z 681.3677 [M+H]⁺。

[0186] <化合物72の合成>

化合物71（569 mg, 0.84 mmol）をトリフルオロ酢酸（TFA）（100 μL）、トリイソプロピルシラン（250 μL）、ジクロロメ

タン (4.65 mL) の混合液に溶解させ、室温で6時間攪拌した。溶媒を除去した後、残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した (メタノール/クロロホルム)。収量、NMRスペクトル及びMSは以下のとおりであった。

[0187] 収量: 355 mg (収率: 100%、化合物71の物質質量に対する得られた化合物72の物質質量から算出した)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.77–1.56 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.27–1.13 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 156.2, 143.6 (2C), 141.1 (2C), 127.6 (2C), 127.0 (2C), 125.0 (2C), 119.8 (2C), 82.3, 66.9, 54.1, 50.0, 46.9, 39.5, 31.1, 27.7 (3C), 26.8, 22.1.

HRMS (ESI): m/z 425.2437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0188] <化合物73の合成>

4-(4-ヨードフェニル)ブタン酸 (364 mg, 1.25 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (3 mL) に溶解させ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (EDC) 塩酸塩 (320 mg, 1.7 mmol), 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) (228 mg, 1.7 mmol) を加え0℃で15分間攪拌した。その後、化合物72 (355 mg, 0.84 mmol) とトリエチルアミン (169 mg, 1.7 mmol) を加え、0℃で攪拌した。15時間後、反応溶液を H_2O (100 mL) で洗い、酢酸エチル/ヘキサン (1/5, 100 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層を硫化ナトリウムで乾燥さ

せ、ろ過した。ろ液を減圧留去した後、残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した（酢酸エチル／ヘキサン）。収量、NMRスペクトル及びMSは以下のとおりであった。

[0189] 収量：226 mg（収率：39%、化合物72の物質質量に対する得られた化合物73の物質質量から算出した）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.60–7.50 (m, 6H), 7.37 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.38–4.27 (m, 2H), 4.25–4.16 (m, 2H), 3.21–3.14 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.08 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.91–1.84 (m, 2H), 1.73–1.57 (m, 2H), 1.47–1.29 (m, 13H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 171.5, 156.0, 143.5 (2C), 141.0–140.9 (3C), 137.1 (2C), 130.3 (2C), 127.5 (2C), 126.9 (2C), 124.9 (2C), 119.8 (2C), 90.8, 82.0, 66.8, 53.9, 46.9, 38.9, 35.4, 34.4, 32.1, 28.6, 27.9 (3C), 26.7, 22.2.

HRMS (ESI) : m/z 697.2130 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0190] <化合物74の合成>

化合物73のDMF (4 mL) 溶液にピペリジン (1 mL) を加えた。室温で2時間攪拌後、溶液を H_2O (100 mL) で洗い、酢酸エチル／ヘキサン (1/5, 100 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層を硫化ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧留去した後、残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した（メタノール／クロロホルム）。収量、NMRスペクトル及びMSは以下のとおりであった。

[0191] 収量：133 mg（収率：87%、化合物73の物質質量に対する得られた化合物74の物質質量から算出した）。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 6.92 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 3.31–3.27 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.96–1.88 (m, 2H), 1.74–1.65 (m, 2H), 1.56–1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.43–1.40 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 175.2, 172.3, 141.1, 137.3 (2C), 130.5 (2C), 90.9, 80.9, 54.7, 39.1, 35.6, 34.6, 34.3, 29.2, 28.0 (3C), 26.8, 22.9.

HRMS (ESI) : m/z 475.1453 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0192] <化合物75の合成>

上述の実施例と同様に、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカンから3段階で合成した (Chem Commun. 2008, 28, 3248–3250)。

[0193] <化合物76の合成>

化合物75 (317mg, 0.41mmol) のDMF (2mL) 溶液に N -[1-(cyano-2-ethoxy-2-oxoethylideneaminoxy) dimethylamino (morpholino)] uronium hexafluorophosphate (COMU) (176mg, 0.41mmol) を加え、 0°C で15分間攪拌した。反応液に N,N -ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (53mg, 0.41mmol) を加え、 0°C でさらに15分間攪拌した後、化合物74 (163mg, 0.34mmol) を加えた。室温で12時間攪拌後、溶液を逆相HPLCで以下の条件で精製した。収量及びMSは以下のとおりであった。

精製条件 : Cosmosil 5C₁₈-AR-II column (20×250mm), 移動相 : MeCN/H₂O/TFA [30/70/0.1 (0分) ~ 90/10/0.1 (40分)], 流速 : 5mL/min.

収量：229 mg（収率：55%、化合物75の物質質量に対する得られた化合物76の物質質量から算出した）。

HRMS (ESI) m/z 1229.6182 $[M+H]^+$.

[0194] <化合物77の合成>

化合物76 (106 mg, 0.086 mmol) のDMF (0.6 mL) 溶液にCOMU (147 mg, 0.34 mmol) を加え、0℃で15分間撹拌した。反応液にDIPEA (89 mg, 0.69 mmol) を加え、0℃でさらに15分間撹拌した後、ジベンゾシクロオクチンアミン (ADIBO-NH₂) (36 mg, 0.22 mmol) を加えた。室温で12時間撹拌後、溶液を逆相HPLCで以下の条件で精製した。収量及びMSは以下のとおりであった。

精製条件：Cosmosil 5C₁₈-AR-II column (20 × 250 mm), 移動相：MeCN/H₂O/TFA [20/80/0.1 (0分) ~ 90/10/0.1 (35分)], 流速：5 mL/min.

収量：51 mg（収率：40%、化合物76の物質質量に対する得られた化合物77の物質質量から算出した）。

HRMS (ESI) : m/z 1487.7351 $[M+H]^+$.

[0195] <化合物78 (ADA) の合成>

化合物76 (50 mg, 0.041 mmol) のMeCN (0.4 mL) 溶液にCOMU (70 mg, 0.16 mmol) を加え、0℃で15分間撹拌した。反応液にDIPEA (89 mg, 0.69 mmol) を加え、0℃でさらに15分間撹拌した後、N-ヒドロキシスクシンイミド (19 mg, 0.16 mmol) を加えた。室温で24時間撹拌後、溶液をH₂O (100 mL) で洗い、酢酸エチル/ヘキサン (1/5, 100 mL × 2) で抽出した。有機層を硫化ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧留去した後、残渣の半量をTFA/チオアニソール/トリイソプロピルシラン混合液 (95/3/2, 2 mL) に溶解させ、室温で11時間撹拌した。溶媒を除去後、残渣をDMF (0.4 mL) とトリエチルアミン (10 μL) に溶解さ

せ、ADIBO-NH₂ (6.2 mg, 0.023 mmol) を加えた。反応液を室温で24時間攪拌後、溶液を逆相HPLCで以下の条件で精製した。

収量及びMSは以下のとおりであった。

精製条件: Cosmosil 5C₁₈-AR-II column (4.6 × 150 mm), 移動相: MeCN/H₂O/TFA [10/90/0.1 (0分) ~ 90/10/0.1 (40分)], 流速: 1 mL/min.

収量: 6.7 mg (収率: 27%、化合物76の物質質量に対する得られた化合物78の物質質量から算出した)。

HRMS (ESI): m/z 1207.4213 [M+H]⁺.

[0196] <化合物7Aの合成>

(S)-di-tert-butyl 2-(3-((S)-6-amino-1-tert-butoxy-1-oxohexan-2-yl)ureido)pentanedioate (31 mg, 0.064 mmol) をDMF (0.5 mL) に溶解させ、2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 1-azido-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oate (25 mg, 0.064 mmol) を加えた。室温で12時間攪拌後、溶液を逆相HPLCで以下の条件で精製した。収量、NMRスペクトル及びMSは以下のとおりであった。

[0197] 精製条件: Cosmosil 5C₁₈-AR-II column (10 × 250 mm), 移動相: MeCN/H₂O/TFA [30/70/0.1 (0分) ~ 90/10/0.1 (30分)], 流速: 4 mL/min.

収量: 35 mg (収率: 72%、(S)-di-tert-butyl 2-(3-((S)-6-amino-1-tert-butoxy-1-oxohexan-2-yl)ureido)pentanedioate の物質質量に対する得られた化合物7Aの物質質量から算出した)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.26–4.23 (m, 2 H), 3.75 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.69–3.61 (m, 14 H), 3.41 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.38–3.16 (

m, 2H), 2.59 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.34 (dt, $J=2.3, 7.5$ Hz, 2H), 2.11–1.60 (m, 4H), 1.54 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.48–1.40 (m, 27H), 1.39–1.26 (m, 2H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.3 (2C), 172.8 (2C), 158.4, 82.7, 82.4, 81.2, 70.4 (2C), 70.3, 70.1, 70.0 (2C), 69.9, 66.8, 53.7, 53.3, 50.5, 39.2, 35.8, 31.5, 31.3, 28.2, 27.9 (3C), 27.8 (7C), 21.9.

HRMS (ESI): m/z 761.4656 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0198] <化合物7Bの合成>

化合物7A (23 mg, 0.030 mmol) をTFA (950 μL) とトリイソプロピルシラン (50 μL) に溶解させ、室温で4時間攪拌した。溶媒を除去した後、残渣を逆相HPLCで以下の条件で精製した。収量、NMRスペクトル及びMSは以下のとおりであった。

精製条件: Cosmosil 5C₁₈-AR-II column (10 $\times$ 250 mm), 移動相: MeCN/ H_2O /TFA [10/90/0.1 (0分) ~ 40/60/0.1 (30分)], 流速: 4 mL/min.

収量: 11 mg (収率: 63%、化合物7Aの物質質量に対する得られた化合物7Bの物質質量から算出した)。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.66 (m, 16H), 3.40 (s, 2H), 2.53–1.23 (m, 14H).

HRMS (ESI): 593.2779 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0199] <化合物7C (PtDA) の合成>

化合物77 (20 mg, 0.013 mmol) をDMF (0.6 mL) に溶解させ、化合物7A (35 mg, 0.046 mmol) を加えた。室温で

12時間攪拌後、溶媒を除去した。残渣にTFA (1.9 mL), チオアニソール (60 μ L), トリイソプロピルシラン (20 μ L), およびH₂O (20 μ L)を加え、室温で10時間攪拌した。溶媒を除去した後、残渣を逆相HPLCで以下の条件で精製した。収量及びMSは以下のとおりであった。

精製条件: Cosmosil 5C₁₈-AR-II column (4.6 $\times$ 150 mm), 移動相: MeCN/H₂O/TFA [10/90/0.1 (0分) ~ 90/10/0.1 (40分)], 流速: 1 mL/min.

収量: 1.0 mg (収率: 4.2%、化合物77の物質質量に対する得られた化合物7C (PtDA)の物質質量から算出した)。

HRMS (ESI): m/z 900.3488 [M+2H]²⁺.

[0200] <ルートAによる [¹¹¹In] In-ADAの合成>

2-(N-morpholino)ethanesulfonic acid (MES) 緩衝液 (0.1 M, pH 5.7, 100 μ L) に [¹¹¹In] InCl₃ 溶液 (9.2 MBq, 100 μ L) と化合物78のジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液 (0.60 mM, 7 μ L) を加え、90°Cで5分間静置した。その後、反応溶液を逆相HPLCによって以下の条件で精製した。

精製条件: Cosmosil 5C₁₈-AR-II column (4.6 $\times$ 150 mm), 移動相: MeCN/H₂O/TFA [10/90/0.1 (0分) ~ 70/30/0.1 (30分)], 流速: 1 mL/min.

放射化学的収率及び放射化学的純度は実施例1-1に記載した方法と同様に測定した。放射化学的純度の測定に用いたHPLC条件は、前記精製条件と同様とした。

放射化学的転換率 ([¹¹¹In] InCl₃の放射能に対する [¹¹¹In] In-ADAの放射能の割合) 及び放射化学的収率を以下の表5に示す。

[0201] <ルートAによる [¹¹¹In] In-PtDAの合成>

リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) / DMSO 混合液 (9/1, 200 μ L

）またはDMSO（200 μ L）に $[^{111}\text{In}]$ In-ADA（0.80 MBq）を加え、化合物7B（0.2 mg）をさらに加えた。37℃で10または30分間静置後、反応溶液を逆相HPLCによって以下の条件で精製した。

精製条件：Cosmosil 5C₁₈-AR-II column（4.6 $\times$ 150 mm），移動相：MeCN/H₂O/TFA [10/90/0.1（0分）～70/30/0.1（30分）]，流速：1 mL/min。

放射化学的収率及び放射化学的純度は実施例1-1に記載した方法と同様に測定した。放射化学的純度の測定に用いたHPLC条件は、前記精製条件と同様とした。

放射化学的転換率（ $[^{111}\text{In}]$ In-ADAの放射能に対する $[^{111}\text{In}]$ In-PtDAの放射能の割合）及び放射化学的収率を以下の表5に示す。

[0202] <ルートBによる $[^{111}\text{In}]$ In-PtDAの合成>

MES緩衝液（0.1 M，pH 5.7，150 μ L）に $[^{111}\text{In}]$ InCl₃溶液（2.1 MBq，100 μ L）と化合物7CのDMSO溶液（0.56 mM，2 μ L）を加え、90℃で5分間静置した。その後、反応溶液を逆相HPLCによって以下の条件で精製した。

精製条件：Cosmosil 5C₁₈-AR-II column（4.6 $\times$ 150 mm），移動相：MeCN/H₂O/TFA [10/90/0.1（0分）～70/30/0.1（30分）]，流速：1 mL/min。

放射化学的収率及び放射化学的純度は実施例1-1に記載した方法と同様に測定した。放射化学的純度の測定に用いたHPLC条件は、前記精製条件と同様とした。

放射化学的純度（ $[^{111}\text{In}]$ InCl₃の放射能に対する $[^{111}\text{In}]$ In-PtDAの放射能の割合）及び放射化学的収率を以下の表5に示す。

[0203]

[表5]

	化合物	溶媒	反応条件	放射化学的 転換率(%)	放射化学的 収率(%)
ルートA	$[^{111}\text{In}]\text{In-ADA}$	MES buffer	90° C, 5 min	>95	54.9 ± 9.3
	$[^{111}\text{In}]\text{In-PtDA}$	PBS	37° C, 10 min	>95	55.3 ± 1.6
		DMSO	37° C, 30 min	>95	66.7 ± 7.2
ルートB	$[^{111}\text{In}]\text{In-PtDA}$	MES buffer	90° C, 5 min	>95	47.4 ± 14.7

[0204] なお、非放射性のInを配位させたIn-ADA及びIn-PtDAは以下の方法で製造することができる。得られたIn錯体は放射性標識化合物のHPLC保持時間の同定に使用した。

<非放射性In-ADAの合成>

化合物78（1等量）を酢酸緩衝液（1.0M, pH5.0, 100μL）に溶解させ、塩化インジウム（III）無水和物（10等量）を加えた。反応液を90℃で5分間攪拌後、溶液を逆相HPLCで精製した。

精製条件：Cosmosil 5C₁₈-AR-III column（4.6×150mm），移動相：MeCN/H₂O/TFA [10/90/30.1（0分）～90/10/0.1（40分）]，流速：1mL/min.

MS（ESI）：m/z 1319.3 [M+H]⁺.

[0205] <非放射性In-PtDAの合成>

化合物7C（0.5mg, 1.25mmol）のH₂O/MeCN/TFA（49.95/49.95/0.1, 300μL）溶液に塩化インジウム（III）無水和物（0.62mg, 2.8μmol）を加えた。室温で18時間攪拌後、溶液を逆相HPLCで精製した。

精製条件：Cosmosil 5C₁₈-AR-III column（4.6×150mm），移動相：MeCN/H₂O/TFA [10/90/0.1（0分）～90/10/0.1（40分）]，流速：1mL/min.

収量：0.05mg（収率：9.4%、化合物7Cの物質質量に対する得られた非放射性In-PtDAの物質質量から算出した）。

HRMS（ESI）：m/z 956.2893 [M+2H]²⁺.

[0206] <分配係数の評価>

PBS (pH 7.4, 3 mL) および1-オクタノール (3 mL) の混合液に, $[^{111}\text{In}]$ In-PtDA (111 kBq) を加え, 2分間ボルテックスによる分散を行った後, $4000\times g$ で5分間遠心分離した。1-オクタノール層およびPBS層から1 mLずつ回収し, 各層の放射能をガンマカウンターで測定した ($n=3$)。

計算式は, 「(分配係数) = $\text{Log}_{10} [(1\text{-オクタノール層の放射能 [kBq]}) / (\text{PBS層の放射能 [kBq]})]$ 」を用いた。

その結果, $[^{111}\text{In}]$ In-PtDAのLog Pは「 -3.08 ± 0.02 」であった。

[0207] <血漿中安定性評価の評価>

マウス血漿 (200 μL) に $[^{111}\text{In}]$ In-PtDA (259 kBq) の生理食塩水 (20 μL) 溶液を加え, 37°C で24時間静置した ($n=3$)。MeCN (400 μL) を加え, $10000\times g$ で5分間遠心した。上清をろ過し, ろ液を逆相HPLCで以下の条件で分析した。

分析条件: Cosmosil 5C₁₈-AR-II column (4.6 $\times$ 150 mm), 移動相: MeCN/H₂O/TFA [10/90/0.1 (0分) $\sim$ 70/30/0.1 (30分)], 流速: 1 mL/min.

その結果, 図7に示すように, $[^{111}\text{In}]$ In-PtDAはマウス血漿中 37°C で24時間静置後も95%以上が安定に存在した。

[0208] <培養細胞株を用いた結合評価>

上述の実施例1-1と同様に, LNCaP細胞およびPC-3細胞を培養し, 細胞結合実験を行った。 $[^{111}\text{In}]$ In-PtDA (37 kBq) を含む0.5% FBS含有RPMI 1640培地 (1 mL) を用いた以外は, 実施例1-1と同様の実験手順及び統計手法で評価を行った。

[0209] 結果を図8に示す。

$[^{111}\text{In}]$ In-PtDAはPC-3細胞 (0.15% ID/mg protein) と比較してLNCaP細胞 (15% ID/mg protein)

n) に対する高い結合性を示し、その結合は過剰量のPSMA阻害剤(2-PMPA)の添加によって有意に低減した(0.36% ID/mg protein)。これらの結果から、 $[^{111}\text{In}]$ In-PtDAはPSMA陽性細胞に特異的に結合することが示された。

[0210] <アルブミンへの結合評価>

上述の実施例1-1と同様に、PBS、マウス血漿、ヒト血漿及びヒトアルブミンを用いて、アルブミンへの結合評価を行った。 $[^{111}\text{In}]$ In-PtDAのPBS溶液(37 kBq, 50 μL)を用いた以外は、実施例1-1と同様の実験手順及び統計手法で評価を行った。

[0211] 結果を図9に示す。

$[^{111}\text{In}]$ In-PtDAをPBS中で静置後、カラムに付したところ、溶出液において放射能があまり検出されなかった(6.9%)。一方、マウス血漿、ヒト血漿、およびヒトアルブミン溶液中で静置した際には溶出液に高い放射能が観測され(それぞれ67.2, 79.0, および92.4%)、 $[^{111}\text{In}]$ In-PtDAが血漿アルブミンに結合することが示された。

[0212] <LNCaP腫瘍移植マウスを用いた体内放射能分布評価>

実施例1-1と同様の方法で作製したLNCaP腫瘍移植マウスに、 $[^{111}\text{In}]$ In-PtDAの生理食塩水溶液(241 kBq/100 μL)を尾静脈から投与し(n=3)、投与1, 24, および48時間後にマウスを安楽死させた。その後、血液及び各臓器を回収し、臓器の質量及び放射能を測定した。

投与放射能量(injected dose)に対する放射能量の百分率(% ID)を血液質量又は臓器質量(g)で除した値(% ID/g)として示す。% ID/gの値が高いほど、放射性標識化合物の存在量が多く、該化合物の標的臓器への集積が高いことを示す。

[0213] LNCaP腫瘍移植マウス及び $[^{111}\text{In}]$ In-PtDAにおける結果(平均±標準偏差、各n=3)を以下の表6に示す。

$[^{111}\text{In}]$ In-PtDAはLNCaP腫瘍への高い集積を示し(投与2

4 および 48 時間後にそれぞれ 16.0 および 18.7 % ID/g), 血液での滞留性を示した (投与 1~48 時間後に 6.33~19.8 % ID/g)。また, 投与 1 時間後における腎集積は 37.2 % ID/g であり, 既知の PSMA を標的分子とした放射性標識化合物である $[^{111}\text{In}]\text{In-PSMA-I\&T}$ (腎臓: 191 % ID/g)、および $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ (腎臓: 139 % ID/g) よりも顕著に低かった (例えば、E J N M M I R e s, 2012, 2, 23, J N u c l M e d, 2017, 58, 235-242)。

[0214] [表6]

$[^{111}\text{In}]\text{In-PtDA}$	1時間	24時間	48時間
血液	19.8±2.74	12.5±1.47	6.33±1.53
脾臓	15.3±4.89	9.69±0.92	10.5±5.62
膵臓	2.31±0.14	2.03±0.48	1.12±0.39
胃(%ID)	0.79±0.19	0.46±0.23	0.29±0.20
腸	2.66±0.28	1.52±0.41	0.74±0.28
腎臓	37.2±6.85	68.0±2.82	55.9±6.39
肝臓	3.51±0.38	3.36±0.77	2.28±0.75
心臓	5.49±0.77	3.95±0.87	1.98±0.41
肺	11.9±1.57	8.63±1.31	6.16±1.56
脳	0.36±0.05	0.30±0.05	0.20±0.07
筋肉	1.95±0.30	1.28±0.34	0.81±0.40
LNCaP腫瘍	2.18±0.17	16.0±9.49	18.7±5.21

[0215] <腫瘍移植マウスを用いた SPECT/CT 評価>

実施例 1-1 と同様の方法で飼育した雄性 CB17/JcrJcl-Prkdc^{scid} マウスに、PBS と Matrigel の混合液 (1:1, 150 μL) に LNCaP 細胞 (1.0×10^7 cells/mouse) を懸濁させ、イソフルラン麻酔下、マウスの右肩に皮下移植した。これに加えて、同一のマウスに、PBS と Matrigel の混合液 (1:1, 150 μL) に PC-3 細胞 (1.0×10^7 cells/mouse) を懸濁させたもの

をイソフルラン麻酔下、マウスの左肩に皮下移植した。その後、当該マウスを40～60日間飼育した。このようにして、1匹のマウスにLNCaP細胞とPC-3細胞とが同時に移植された腫瘍移植マウスを得た。

[0216] 次いで、この腫瘍移植マウスに、 $[^{111}\text{In}]$ In-PtDAの生理食塩水溶液(2.7MBq, 100 μL)を尾静脈から投与した。投与24および48時間後にGamma Medica-Ideas社製FX3300 pre-clinical imaging systemにてSPECT/CTを行った。イソフルラン麻酔下、回転半径35mm、投影時間70秒、投影回数32回にて直径1.0mmのピンホールコリメーターを用いて撮像した。SPECT後、CT(管電圧:60kV, 管電流:350 μA)を行った。SPECTの投影データについて3次元ordered subset expectation maximization法(8 subsets, 5 iterations)による画像再構成を行った。

[0217] SPECT/CTの結果を図10に示す。SUVが高いほど放射能集積が高い。

$[^{111}\text{In}]$ In-PtDAを用いたSPECT/CT撮像では投与24および48時間後において、LNCaP腫瘍に高い放射能集積が認められたが、PC-3腫瘍からはほとんど放射能シグナルが認められなかった。この結果から、 $[^{111}\text{In}]$ In-PtDAはPSMA陽性腫瘍の明瞭な描出が可能であることが示された。

[0218] [実施例3-1～3-3、並びに比較例2-1～2-2]

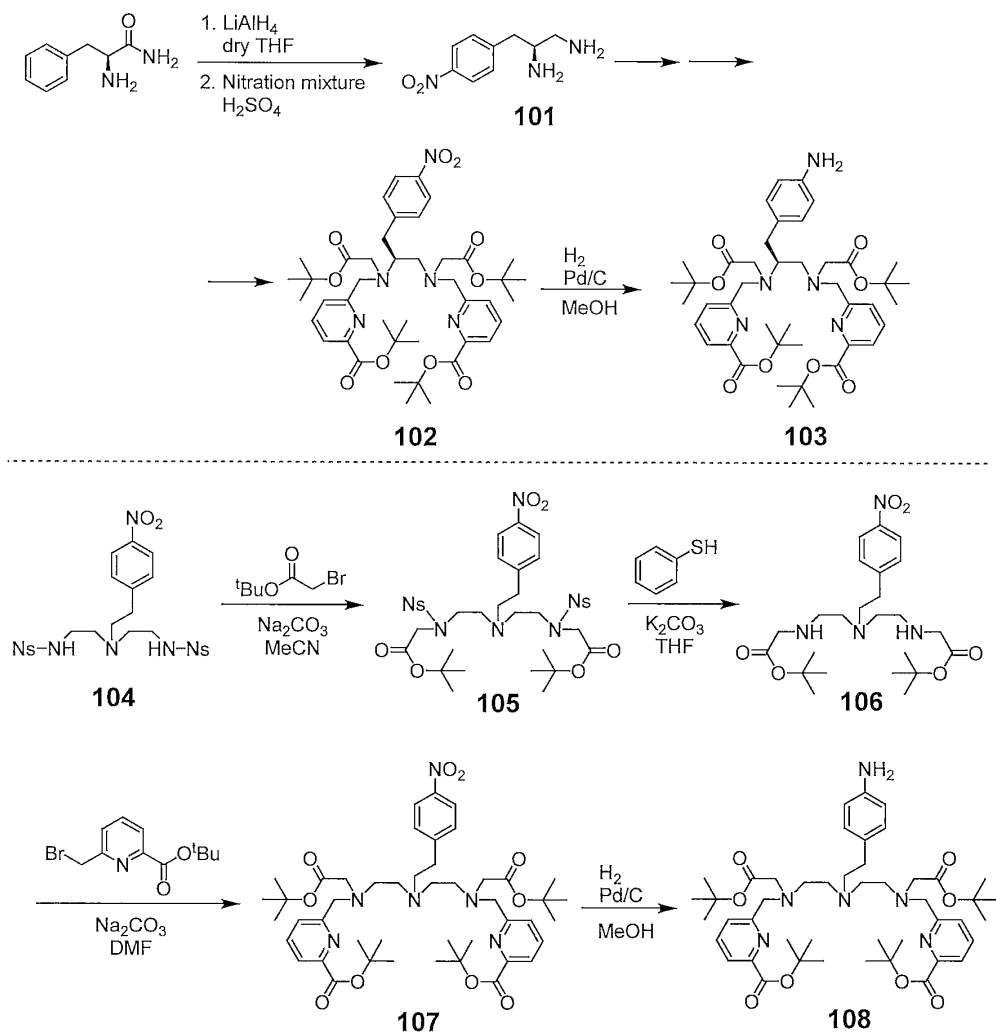
本実施例では、PSMAを標的分子とする化合物を合成した。次いで、各化合物に放射性金属として ^{111}In イオンを配位させた放射性標識化合物を得た。合成経路の概略を合成経路(X-1)～(X-3)として以下に示す。

実施例3-1～3-3にて用いた化合物(Octapa-2、Octapa-3およびNeunpa-2)は、上記一般式(2)にて示すように、キレート部、PSMA分子との結合部及びアルブミン結合部がそれぞれ、リンカー構造を介して分枝状に結合した化学構造を有するものである。

比較例 2-1 および 2-2 にて用いた化合物 (Octapa-1 及び Neunpa-1) は、キレート部および PSMA 分子との結合部を有するが、アルブミン結合部を構造中に有しないものであった。

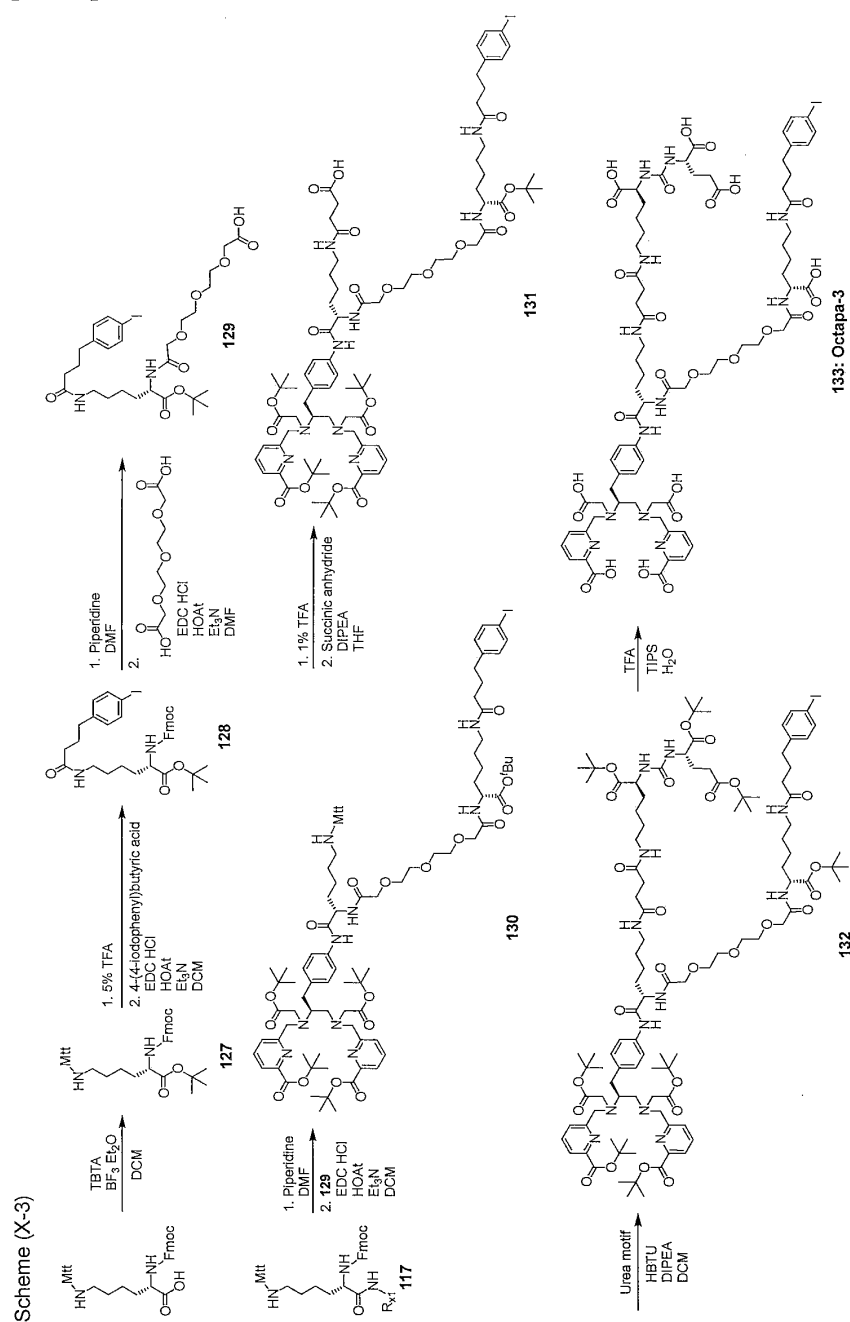
[0219] [化 37]

Scheme (X-1)



[0220]

[化39]



[0222]＜化合物101の合成＞

Ｌ－フェニルアラニンアミド（９８５ｍｇ，６．０ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）に溶解させ， LiAlH_4 （１１３９ｍｇ，３０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を０℃でゆっくり加えた．反応

液を60℃で24時間攪拌後、H₂O (1.2 mL), 15%水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL), およびH₂O (3.6 mL)を順に加えた。室温で1時間攪拌後、セライトろ過し、ろ液を減圧留去した。残渣に濃硫酸 (5 mL)を加えた後、濃硝酸 (400 μL)と濃硫酸 (400 μL)の混合液を加えた。室温で5時間攪拌後に中和し、クロロホルム (50 mL×3)で抽出した。有機層を硫化ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧留去した後、残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した (メタノール／クロロホルム)。

収量: 830 mg (収率: 71%、L-フェニルアラニンアミドの物質質量に対する得られた化合物101の物質質量から算出した)。

MS (ESI) m/z: 196.1 [M+H]⁺.

[0223] <化合物102の合成>

既報の方法に従い、化合物101から3段階で合成した (J Am Chem Soc. 2013, 135, 12707-12721, J Chem Soc Dalton Trans. 2014, 43, 7176-7190)。

[0224] <化合物103の合成>

化合物102 (288 mg, 0.36 mmol)をメタノール (5 mL)に溶解させ、パラジウム炭素 (30 mg)を加えた。反応液を水素雰囲気下で3時間攪拌後、セライトろ過し、ろ液を減圧留去した。残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した (メタノール／クロロホルム)。

収量: 150 mg (収率: 54%、化合物102の物質質量に対する得られた化合物103の物質質量から算出した)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.70-7.60 (m, 4H), 6.86 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.54 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.07 (m, 5H), 3.40-3.23 (m, 5H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 2H), 1

. 62 (s, 18H), 1.40 (s, 18H)。

MS (ESI) m/z : 806.4 [M+H]⁺.

[0225] <化合物104の合成>

既報の方法に従い合成した (Bioconj. Chem. 2017, 28, 2145-2159)。

[0226] <化合物105の合成>

化合物104 (729mg, 1.17mmol) のMeCN (40mL) 溶液に t-ブチルブロモ酢酸 (396μL, 2.69mmol) と炭酸ナトリウム (285mg, 2.69mmol) を加え、60℃で24時間攪拌した。室温に戻した後、反応液をろ過し、ろ液を減圧留去した。残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した (ヘキサン/酢酸エチル)。

収量 : 566mg (収率 : 57%、化合物104の物質質量に対する得られた化合物105の物質質量から算出した)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.05-8.02 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 4H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.08 (s, 4H), 3.41 (t, J=7.0Hz, 4H), 2.86-2.77 (m, 8H), 1.34 (s, 18H)。

MS (ESI) m/z : 851.2 [M+H]⁺.

[0227] <化合物106の合成>

化合物105 (566mg, 0.67mmol) のTHF (20mL) 溶液にチオフェノール (253μL, 1.53mmol) と炭酸カリウム (212mg, 1.53mmol) を加え、50℃で50時間攪拌した。室温に戻した後、反応液をろ過し、ろ液を減圧留去した。残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した (メタノール/クロロホルム)。

収量 : 213mg (収率 : 66%、化合物105の物質質量に対する得られた化合物106の物質質量から算出した)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J=8.2H

z, 2H), 7.42–7.37 (m, 2H), 3.26 (s, 4H), 2.91–2.65 (m, 12H), 1.47 (s, 18H)。

MS (ESI) m/z : 481.3 [M+H]⁺.

[0228] <化合物107の合成>

化合物106 (213 mg, 0.44 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (15 mL) 溶液に t-ブチル-6-(ブロモメチル)ピコリネート (264 mg, 0.97 mmol) と炭酸ナトリウム (103 mg, 0.97 mmol) を加え, 60℃で24時間攪拌した。室温に戻した後, 反応液をろ過し, ろ液を減圧留去した。残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した (メタノール/クロロホルム)。

収量: 224 mg (収率: 60%、化合物106の物質質量に対する得られた化合物107の物質質量から算出した)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.88–7.86 (m, 2H), 7.75–7.73 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.30 (s, 4H), 2.74–2.63 (m, 12H), 1.62 (s, 18H), 1.45 (s, 18H)。

MS (ESI) m/z : 863.5 [M+H]⁺.

[0229] <化合物108の合成>

化合物103の合成と同様の反応を行い, 化合物107から50.7 mg (収率23%、化合物107の物質質量に対する得られた化合物108の物質質量から算出した) の化合物108を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.78–7.72 (m, 4H), 6.85 (d, J=8.2, 2H), 6.56 (d, J=8.2, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.32 (s, 4H), 2.76–2.55 (m, 12H), 1.62 (s, 18H), 1.44 (s, 18H)。MS (ESI) m/z : 833.4 [M+H]⁺.

[0230] <化合物109の合成>

6-(Fmoc-アミノ)ヘキサン酸(31.1mg, 0.088mmol)のジクロロメタン(7mL)溶液に化合物103(56.6mg, 0.073mmol), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(EDC)塩酸塩(28.8mg, 0.15mmol), 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)(20.4mg, 0.15mmol), およびトリエチルアミン(21 μ L, 0.15mmol)を加え, 室温で3時間撹拌した。溶媒を減圧留去した後, 残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した(メタノール/クロロホルム)。

収量: 30.2mg (収率: 37%、化合物103の物質質量に対する得られた化合物109の物質質量から算出した)。

HRMS (ESI) m/z: 1111.6170 [M+H]⁺.

[0231] <化合物110の合成>

化合物109の合成と同様の反応を行い, 化合物108から17.7mg (収率25%、化合物108の物質質量に対する得られた化合物110の物質質量から算出した)の化合物110を得た。

HRMS (ESI) m/z: 1168.6372 [M+H]⁺.

[0232] <化合物111の合成>

化合物109(30.2mg, 0.027mmol)をピペリジン(1mL)とDMF(4mL)の混合液に溶解させ, 室温で2.5時間撹拌した。反応液に酢酸エチルとH₂Oを加えた後, 有機層を硫化ナトリウムで乾燥させ, ろ過した。ろ液を減圧留去した後, 残渣にTHF(5mL)を加えた。無水コハク酸(11mg, 0.11mmol)とおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(19 μ L, 0.11mmol)を加え, 室温で3時間撹拌した。溶媒を減圧留去した後, 残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した(メタノール/クロロホルム)。

収量: 9.7mg (収率: 37%、化合物109の物質質量に対する得られた化合物111の物質質量から算出した)。

HRMS (ESI) m/z : 989.5600 $[M+H]^+$.

[0233] <化合物112の合成>

化合物111の合成と同様の反応を行い、化合物110から17.7mg (収率95%)の化合物112を得た。

HRMS (ESI) m/z : 1046.6139 $[M+H]^+$.

[0234] <化合物113の合成>

化合物111 (6.2mg, 6.3 μmol) のジクロロメタン (5mL) 溶液に (S)-di-tert-butyl 2-(3-((S)-6-amino-1-tert-butoxy-1-oxohexan-2-yl)ureido)pentanedioate (6.2mg, 13 μmol), 1-[bis(dimethylamino)methylene]-1H-benzotriazolium 3-oxide hexafluorophosphate (HBTU) (5.0mg, 13 μmol), およびDIPEA (10 μL , 0.57 μmol) を加え、室温で26時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した (メタノール/クロロホルム)。

収量: 4.5mg (収率: 49%、化合物111の物質質量に対する得られた化合物113の物質質量から算出した)。

HRMS (ESI) m/z : 729.9404 $[M+2H]^+$.

[0235] <化合物114の合成>

化合物112 (19.3mg, 0.018mmol) のジクロロメタン (5mL) 溶液に (S)-di-tert-butyl 2-(3-((S)-6-amino-1-tert-butoxy-1-oxohexan-2-yl)ureido)pentanedioate (17.6mg, 0.036mmol), EDC塩酸塩 (6.9mg, 0.036mmol), HOAt (4.9mg, 0.036mmol), およびトリエチルアミン (5 μL , 0.036mmol) を加えた。反応液を室温で6時間撹拌後、溶媒を減圧留去した。残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した。

(メタノール／クロロホルム)。

収量：15.6 mg (収率：57%、化合物112の物質質量に対する得られた化合物114の物質質量から算出した)。

HRMS (ESI) m/z : 758.4704 $[M+2H]^+$.

[0236] <化合物115 (Octapa-1) の合成>

化合物113 (11.4 mg, 7.8 μ mol) をトリフルオロ酢酸 (TFA) / H_2O / トリイソプロピルシランの混合液 (95 / 2.5 / 2.5, 2 mL) に溶解させ、室温で3時間攪拌した。溶媒を除去した後、残渣を逆相HPLCで以下の条件で精製した。

精製条件：Cosmosil 5C₁₈-AR-II column (4.6 × 150 mm), 移動相：MeCN / H_2O / TFA [10 / 90 / 0.1 (0分) ~ 30 / 70 / 0.1 (30分)], 流速：1 mL / min.

収量：2.2 mg (収率：27%、化合物113の物質質量に対する得られた化合物115の物質質量から算出した)。

HRMS (ESI) m/z : 1066.4325 $[M+H]^+$.

[0237] <化合物116 (Neunpa-1) の合成>

化合物115の合成と同様の反応を行い、化合物114から1.8 mg (収率43%) の化合物116を得た。

HRMS (ESI) m/z : 1123.4924 $[M+H]^+$.

[0238] <化合物117の合成>

N²-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy) carbonyl] - N⁶-[(4-methylphenyl) diphenylmethyl] - L-lysine (40.9 mg, 0.065 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に化合物103 (42.3 mg, 0.055 mmol), EDC塩酸塩 (21.1 mg, 0.11 mmol), HOAt (15.0 mg, 0.11 mmol), およびトリエチルアミン (15 μ L, 0.11 mmol) を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した (メタノール

／クロロホルム)。

収量：69.3 mg (収率：91%、 N^2 -[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]- N^6 -[(4-methylphenyl)diphenylmethyl]-L-lysineの物質質量に対する得られた化合物117の物質質量から算出した)。

HRMS (ESI) m/z : 1382.7418 [M+H]⁺.

[0239] <化合物118の合成>

化合物117の合成と同様の反応を行い、化合物108から123 mg (収率77%、化合物108の物質質量に対する得られた化合物118の物質質量から算出した)の化合物118を得た。

HRMS (ESI) m/z : 1439.8029 [M+H]⁺.

[0240] <化合物119の合成>

化合物117 (115 mg, 0.083 mmol) をピペリジン (1 mL) とDMF (4 mL) の混合液に溶解させ、室温で2.5時間撹拌した。反応液に酢酸エチルとH₂Oを加えた後、有機層を硫化ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧留去した後、残渣をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、4-(4-ヨードフェニル)ブタン酸 (49.3 mg, 0.17 mmol), EDC塩酸塩 (32.6 mg, 0.17 mmol), HOAt (23.1 mg, 0.17 mmol), およびトリエチルアミン (20 μ L, 0.17 mmol) を加えた。反応液を室温で7時間撹拌後、溶媒を減圧留去した。残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した (メタノール／クロロホルム)。

収量：62.4 mg (収率：52%、化合物117の物質質量に対する得られた化合物119の物質質量から算出した)。

HRMS (ESI) m/z : 1432.6529 [M+H]⁺.

[0241] <化合物120の合成>

化合物119の合成と同様の反応を行い、化合物118から84.2 mg (収率66%、化合物118の物質質量に対する得られた化合物120の物質

量から算出した)の化合物120を得た。

HRMS (ESI) m/z : 1489.7260 $[M+H]^+$.

[0242] <化合物121の合成>

化合物119 (62.4 mg, 0.044 mmol) を1% TFA含有ジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、室温で2時間攪拌した。溶媒を除去した後、残渣をTHF (5 mL) に溶解させ、無水コハク酸 (8.1 mg, 0.088 mmol) とDIPEA (15 μ L, 0.088 mmol) を加えた。溶液を室温で4時間攪拌した後、溶媒を除去した。残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した (メタノール/クロロホルム)。

収量: 65 mg (収率: 100%、化合物119の物質質量に対する得られた化合物121の物質質量から算出した)。

HRMS (ESI) m/z : 1276.5478 $[M+H]^+$.

[0243] <化合物122の合成>

化合物121の合成と同様の反応を行い、化合物120から39.1 mg (収率35%、化合物120の物質質量に対する得られた化合物122の物質質量から算出した)の化合物122を得た。

HRMS (ESI) m/z : 1333.5464 $[M+H]^+$.

[0244] <化合物123の合成>

化合物121 (65 mg, 0.051 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に (S)-di-tert-butyl 2-(3-((S)-6-amino-1-tert-butoxy-1-oxohexan-2-yl)ureido)pentanedioate (37.3 mg, 0.077 mmol), EDC塩酸塩 (19.2 mg, 0.10 mmol), HOAt (13.6 mg, 0.10 mmol), およびトリエチルアミン (15 μ L, 0.10 mmol) を加えた。反応液を室温で5時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した (メタノール/クロロホルム)。

収量: 54.3 mg (収率: 61%、化合物121の物質質量に対する得ら

れた化合物 123 の物質質量から算出した)。

HRMS (ESI) m/z : 873.4248 $[M+2H]^+$.

[0245] <化合物 124 の合成>

化合物 123 の合成と同様の反応を行い、化合物 122 から 22.3 mg (収率 25%、化合物 122 の物質質量に対する得られた化合物 124 の物質質量から算出した) の化合物 124 を得た。

HRMS (ESI) m/z : 902.4312 $[M+2H]^+$.

[0246] <化合物 125 (Octapa-2) の合成>

化合物 123 (9.6 mg, 6.6 μ mol) を TFA/H₂O/トリイソプロピルシランの混合液 (95/2.5/2.5, 1 mL) に溶解させ、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を除去した後、残渣を逆相 HPLC で以下の条件で精製した。

精製条件: Cosmosil 5C₁₈-AR-II column (4.6 × 150 mm), 移動相: MeCN/H₂O/TFA [20/80/0.1 (0 分) ~ 50/50/0.1 (30 分)], 流速: 1 mL/min.

収量: 1.3 mg (収率: 17%、化合物 123 の物質質量に対する得られた化合物 125 の物質質量から算出した)。

HRMS (ESI) m/z : 677.2144 $[M+2H]^+$.

[0247] <化合物 126 (Neunpa-2) の合成>

化合物 125 の合成と同様の反応を行い、化合物 124 から 2.0 mg (収率 47%、化合物 124 の物質質量に対する得られた化合物 126 の物質質量から算出した) の化合物 126 を得た。

HRMS (ESI) m/z : 705.74021 $[M+2H]^+$.

[0248] <化合物 127 の合成>

N²-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy) carbonyl]-N⁶-[(4-methylphenyl) diphenylmethyl]-L-lysine (625 mg, 1.0 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に tert-butyl trichloroace

timidate (437 mg, 2.0 mmol) と $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (20 μL , 0.16 mmol) を加えた。反応液を室温で終夜撹拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した（ヘキサン／酢酸エチル）。

収量：322 mg（収率：47%、 N^2 -[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]- N^6 -(4-methylphenyl)diphenylmethyl-L-lysine の物質質量に対する得られた化合物127の物質質量から算出した）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71–7.69 (m, 2 H), 7.56 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 7.46 (d, $J=8.1$ Hz, 4 H), 7.35–7.30 (m, 4 H), 7.26–7.21 (m, 6 H), 7.15–7.11 (m, 2 H), 7.04 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 5.38 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 4.35 (d, $J=6.4$ Hz, 2 H), 4.28–4.23 (m, 1 H), 4.18 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.12–2.11 (m, 2 H), 1.81–1.75 (m, 1 H), 1.59–1.44 (m, 14 H)。

MS (ESI) m/z : 681.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0249] <化合物128の合成>

化合物127 (200 mg, 0.47 mmol) を5% TFA 含有ジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、室温で3時間撹拌した。溶媒を除去した後、残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した（メタノール／クロロホルム）。得られたアミンをDMF (10 mL) に溶解させ、4-(4-ヨードフェニル)ブタン酸 (273 mg, 0.94 mmol), EDC 塩酸塩 (180 mg, 0.94 mmol), HOAt (123 mg, 0.94 mmol), およびトリエチルアミン (130 μL , 0.94 mmol) を加えた。反応液を室温で終夜撹拌後、酢酸エチルと H_2O を加えた。有機層を硫化ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧留去した後、残渣を中

圧カラムクロマトグラフィーによって精製した（メタノール／クロロホルム）。

[0250] 収量：161 mg（収率：50%、化合物127の物質質量に対する得られた化合物128の物質質量から算出した）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.60–7.53 (m, 4H), 7.39 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.92–6.86 (m, 2H), 4.40–4.09 (m, 4H), 3.27–3.19 (m, 2H), 2.52 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.93–1.80 (m, 3H), 1.71–1.62 (m, 1H), 1.52–1.36 (m, 13H)。

MS (ESI) m/z : 697.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0251] <化合物129の合成>

化合物128 (473 mg, 0.68 mmol) をピペリジン (2 mL) と DMF (8 mL) の混合液に溶解させ、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと H_2O を加えた後、有機層を硫化ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧留去した後、残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した（メタノール／クロロホルム）。得られたアミンを DMF (10 mL) に溶解させ、3, 6, 9-trioxoundecanedioic acid (91.1 mg, 0.41 mmol), EDC 塩酸塩 (78.6 mg, 0.41 mmol), HOAt (55.8 mg, 0.41 mmol), およびトリエチルアミン (57 μL , 0.41 mmol) を加えた。反応液を室温で5時間攪拌後、酢酸エチルと H_2O を加えた。有機層を硫化ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧留去した後、残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した（メタノール／クロロホルム）。

[0252] 収量：87.9 mg（収率：37%、化合物128の物質質量に対する得られた化合物129の物質質量から算出した）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (d, $J=8.7$ Hz,

z, 2H), 6.96 (d, J=7.5, 2H) 4.41–4.29 (m, 2H), 4.09–4.02 (m, 2H), 3.85–3.73 (m, 8H), 3.60 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.10 (t, J=4.0 Hz, 2H), 2.55 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.16–2.14 (m, 2H), 1.89–1.81 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.32–1.27 (m, 3H), 1.18 (t, J=7.0 Hz, 2H)。

MS (ESI) m/z : 701.2 [M+Na]⁺.

[0253] <化合物130の合成>

化合物117 (400 mg, 0.29 mmol) をピペリジン (1 mL) と DMF (4 mL) の混合液に溶解させ、室温で2.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルとH₂Oを加えた後、有機層を硫化ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧留去した後、残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した (メタノール/クロロホルム)。得られたアミンをDMF (10 mL) に溶解させ、化合物129 (170 mg, 0.25 mmol), EDC 塩酸塩 (95.9 mg, 0.50 mmol), HOAt (68.1 mg, 0.50 mmol), およびトリエチルアミン (69 μL, 0.50 mmol) を加えた。反応液を室温で2時間攪拌後、酢酸エチルとH₂Oを加えた。有機層を硫化ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧留去した後、残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した (メタノール/クロロホルム)。

収量 : 272 mg (収率 : 60%、化合物117の物質質量に対する得られた化合物130の物質質量から算出した)。

HRMS (ESI) m/z : 911.4302 [M+2H]⁺.

[0254] <化合物131の合成>

化合物130 (272 mg, 0.15 mmol) を1% TFA 含有ジクロロメタン (3 mL) に溶解させ、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を除去した後、残渣をTHF (5 mL) に溶解させ、無水コハク酸 (30 mg, 0.

30 mmol) および DIPEA (52 μ L, 0.30 mmol) を加えた。反応液を室温で2時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した(メタノール/クロロホルム)。

収量: 230 mg (収率: 92%、化合物130の物質質量に対する得られた化合物131の物質質量から算出した)。

HRMS (ESI) m/z : 832.8701 $[M+2H]^+$.

[0255] <化合物132の合成>

化合物131 (186 mg, 0.11 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に (S)-di-tert-butyl 2-(3-((S)-6-amino-1-tert-butoxy-1-oxohexan-2-yl)ureido)pentanedioate (63.4 mg, 0.13 mmol), HBTU (83.4 mg, 0.22 mmol), および DIPEA (38 μ L, 0.22 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を中圧カラムクロマトグラフィーによって精製した(メタノール/クロロホルム)。

収量: 80.4 mg (収率: 34%、化合物131の物質質量に対する得られた化合物132の物質質量から算出した)。

HRMS (ESI) m/z : 1068.0419 $[M+2H]^+$.

[0256] <化合物133 (Octapa-3)の合成>

化合物132 (10 mg, 4.7 μ mol) を TFA/H₂O/トリイソプロピルシランの混合液 (95/2.5/2.5, 2 mL) に溶解させ、室温で終夜攪拌した。溶媒を除去した後、残渣を逆相 HPLC で以下の条件で精製した。

精製条件: Cosmosil 5C₁₈-AR-II column (4.6 $\times$ 150 mm), 移動相: MeCN/H₂O/TFA [20/80/0.1 (0分) ~ 50/50/0.1 (30分)], 流速: 1 mL/min.

収量: 2.3 mg (収率: 29%、化合物132の物質質量に対する得られた化合物133の物質質量から算出した)。

HRMS (ESI) m/z : 843.2900 $[M+2H]^+$.

[0257] < ^{111}In 標識による放射性標識化合物の製造 (実施例 3-1~3-2、比較例 2-1)>

3 種類の Octapa 誘導体 (Octapa-1~3) についてそれぞれ、酢酸緩衝液 (pH 5.5, 10 mM, 350 μL) に $[^{111}\text{In}] \text{InCl}_3$ 溶液 (100 μL) を混和し、標識前駆体 (化合物 115, 25, または 33) の水溶液 (<10% DMSO, 10 μM , 50 μL) を加えた。室温で 15 分間静置した後、反応液を逆相 HPLC にて以下の条件で精製した。

精製条件: Cosmosil 5C₁₈-MS-II column (4.6 $\times$ 150 mm), 移動相: MeCN/酢酸緩衝液 (pH 4.5, 10 mM) [10/90 (0分) ~ 30/70 (30分) または 20/80 (0分) ~ 50/50 (30分)], 流速: 1 mL/min。

放射化学的収率及び放射化学的純度は実施例 1-1 に記載した方法と同様に測定した。放射化学的純度の測定に用いた HPLC 条件は前記精製条件と同様である。

[0258] その結果、以下の 3 種類の放射性標識化合物を、放射化学的収率 55~93%, 放射化学的純度 99% 以上で得た。

- ・比較例 2-1: $[^{111}\text{In}] \text{In-Octapa-1}$
- ・実施例 3-1: $[^{111}\text{In}] \text{In-Octapa-2}$
- ・実施例 3-2: $[^{111}\text{In}] \text{In-Octapa-3}$

[0259] < ^{111}In 標識による放射性標識化合物の製造 (実施例 3-3、比較例 2-2)>

2 種類の Neunpa 誘導体 (Neunpa-1 及び 2) について、酢酸緩衝液 (pH 4.0, 10 mM, 350 μL) に $[^{111}\text{In}] \text{InCl}_3$ 溶液 (100 μL) を混和し、標識前駆体 (化合物 116 または 26) の水溶液 (<10% DMSO, 10 μM , 50 μL) を加えた。室温で 15 分間静置した後、反応液を逆相 HPLC にて以下の条件で精製した。

精製条件: Cosmosil 5C₁₈-AR-II column (4.

6×150mm), 移動相: MeCN/H₂O/TFA [10/90/0.1 (0分) ~ 30/70/0.1 (30分) または 20/80/0.1 (0分) ~ 50/50/0.1 (30分)], 流速: 1 mL/min。

放射化学的収率及び放射化学的純度は実施例1-1に記載した方法と同様に測定した。放射化学的純度の測定に用いたHPLC条件は前記精製条件と同様である。

[0260] その結果、以下の2種類の放射性標識化合物を、放射化学的収率55~93%, 放射化学的純度99%以上で得た。

・比較例2-2: [¹¹¹In] In-Neunpa-1

・実施例3-3: [¹¹¹In] In-Neunpa-2

[0261] <培養細胞を用いた結合評価>

上述の実施例1-1と同様の方法で培養したLNCaP細胞と、PC-3細胞とをそれぞれ、4.0×10⁵ cells/wellにて12ウェルプレートに播種し、37℃, 5%CO₂下で48時間静置した。

培養培地を除去し、実施例3-1~3-3又は比較例2-1~2-2の放射性標識化合物(各37kBq)含有アッセイ用培地(0.5%FBS含有RPMI1640培地)溶液(1mL)を加えた。その後、プレートを37℃, 5%CO₂下で1時間静置した。

阻害実験では、培養培地を除去後、上述の放射性標識化合物と2-(phosphonomethyl)pentanedioic acid (2-PMPA) (PSMA阻害剤、終濃度100μM)とを含有するアッセイ用培地(1mL)を加えた。その後、プレートを37℃, 5%CO₂下で1時間静置した。

アッセイ用培地を除去後、各ウェルをアッセイ用培地(1mL)で洗浄し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(200μL×2)で細胞を溶解させた。

細胞溶解液の各放射能をガンマカウンターで測定した。これとは別に、細胞溶解液中の総タンパク質濃度をThermo Fisher Scientific社製BCA Protein Assay Kitを用いて算出

した。添加放射エネルギーに対するサンプルの放射エネルギーの百分率（%ID）を、総タンパク質量で除した値（%ID/mg protein）をサンプルごとに算出した。

データは平均値±標準偏差で表した。有意差検定はStudent's t-testおよびone-way analysis of variance（ANOVA）test with Dunnett's post-hoc testを用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

[0262] 培養細胞への結合評価の結果を図11に示す。値が高いほど、放射性標識化合物の存在量が多く、該化合物の集積が高いことを示す。

実施例3-1～3-3並びに比較例2-1～2-2の放射性標識化合物は、PSMA陰性であるPC-3細胞と比較して、PSMA陽性のLNCaP細胞に対する高い結合性を示し、その結合は過剰量のPSMA阻害剤（2-PMPA）の添加によって有意に低下した。したがって、各実施例及び比較例の放射性標識化合物は、PSMA陽性細胞に特異的に結合することが示された。

[0263] <アルブミンへの結合評価>

上述の実施例と同様に、PBS及びヒトアルブミンを用いて、アルブミンへの結合評価を行った。実施例3-1～3-3並びに比較例2-1～2-2の放射性標識化合物のPBS溶液（各37kBq, 50 μ L）をそれぞれ用いた以外は、実施例1-1と同様の実験手順及び統計手法で評価を行った。

[0264] 結果を図12に示す。

実施例3-1～3-3（ $[^{111}\text{In}]$ In-Octapa-2、 $[^{111}\text{In}]$ In-Octapa-3および $[^{111}\text{In}]$ In-Neunpa-2）を用いたHSA溶液における溶出液の放射能割合は、PBSにおける溶出液の放射能割合に比べて顕著に高かった。

一方、比較例2-1～2-2（ $[^{111}\text{In}]$ In-Octapa-1および $[^{111}\text{In}]$ In-Neunpa-1）のHSA溶液における溶出液の放射能割合は、PBSの場合と同様に低い値を示した。これらの結果から、実施例

3～1～3-3 で用いた各化合物および放射性標識化合物は、アルブミンに対する結合性を有することが示された。

[0265] <腫瘍移植マウスを用いた体内放射能分布評価>

実施例 1-1 と同様の方法で作製した LNC a P 腫瘍移植マウスに、実施例 3～1～3-3 又は比較例 2-1～2-2 の各放射性標識化合物の生理食塩水溶液（各 259 kBq / 100 μL）を尾静脈から投与し（n = 2～3）、投与 1, 4, 24, 48, 96, および 192 時間後にマウスを安楽死させた。その後、血液及び各臓器を回収し、臓器の質量及び放射能を測定した。

投与放射能量（injected dose）に対する放射能量の百分率（%ID）を血液質量又は臓器質量（g）で除した値（%ID / g）として示す。%ID / g の値が高いほど、放射性標識化合物の存在量が多く、該化合物の標的臓器への集積が高いことを示す。

[0266] LNC a P 腫瘍移植マウス及び各放射性標識化合物の結果（平均±標準偏差、各 n = 2～3）を、以下の表 7～11、並びに図 13 に示す。

実施例 3～1～3-3 の各放射性標識化合物は、比較例 2-1～2-2 のものと比較して、腎集積が同程度に低減されながらも、高い血中滞留性及び腫瘍集積性を有することが確認された。このことは、実施例 3-1（ $[^{111}\text{In}]$ In-Octapa-2）、実施例 3-2（ $[^{111}\text{In}]$ In-Octapa-3）及び実施例 3-3（ $[^{111}\text{In}]$ In-Neunpa-2）において特に顕著であった。

[0267] ・比較例 2-1（ $[^{111}\text{In}]$ In-Octapa-1；平均±標準偏差、各 n = 3、192 時間点のみ n = 2）。

[0268]

[表7]

$[^{111}\text{In}]\text{In}-\text{Octapa}-1$	1時間	4時間	24時間	48時間	96時間	192時間
血液	0.48±0.09	0.21±0.18	0.02	0.00±0.00	0.02±0.01	0.00
脾臓	10.9±5.59	3.55±1.75	2.48±1.44	1.64±0.53	2.06±0.88	0.85
脾臓	0.62±0.19	0.24±0.07	0.12±0.03	0.05±0.01	0.04±0.00	0.05
胃(%ID)	0.08±0.01	0.37±0.22	0.03±0.01	0.07±0.04	0.03±0.01	0.01
腸	0.40±0.13	3.50±1.21	0.27±0.08	0.52±0.33	0.13±0.05	0.02
腎臓	322±42.8	112±54.6	24.9±10.9	7.48±1.23	7.24±3.00	2.16
肝臓	0.36±0.13	0.13±0.02	0.06±0.01	0.04±0.01	0.08±0.02	0.05
心臓	0.32±0.08	0.18±0.03	0.04±0.01	0.02±0.03	0.03±0.00	0.01
肺	0.99±0.22	0.23±0.10	0.13±0.06	0.06±0.02	0.09±0.03	0.04
脳	0.02±0.00	0.02±0.01	0.04±0.04	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01
筋肉	0.20±0.01	0.10±0.02	0.01±0.01	0.01±0.02	0.03±0.04	0.02
LNCaP腫瘍	9.72±1.65	4.73±0.40	2.00±0.61	0.58±0.11	0.72±0.11	0.36

[0269] ・実施例3-1 ($[^{111}\text{In}]\text{In}-\text{Octapa}-2$; 平均±標準偏差、

各 $n = 3$)。

[0270] [表8]

$[^{111}\text{In}]\text{In}-\text{Octapa}-2$	1時間	4時間	24時間	48時間	96時間	192時間
血液	14.4 ± 1.81	6.73 ± 1.63	0.84 ± 0.27	0.26 ± 0.23	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.01
脾臓	18.5 ± 4.39	13.2 ± 2.66	1.97 ± 0.90	1.13 ± 0.70	0.61 ± 0.04	0.44 ± 0.12
脾臓	1.73 ± 0.18	1.59 ± 0.94	0.19 ± 0.05	0.13 ± 0.06	0.06 ± 0.02	0.08 ± 0.02
胃(%ID)	0.51 ± 0.22	0.23 ± 0.02	0.21 ± 0.15	0.16 ± 0.14	0.04 ± 0.02	0.01 ± 0.01
腸	1.55 ± 0.21	1.65 ± 0.37	0.82 ± 0.68	0.68 ± 0.32	0.45 ± 0.29	0.27 ± 0.18
腎臓	121 ± 14.9	177 ± 35.7	55.3 ± 19.3	22.4 ± 14.5	3.27 ± 0.26	1.76 ± 0.70
肝臓	2.75 ± 0.54	1.67 ± 0.47	0.33 ± 0.02	0.32 ± 0.10	0.22 ± 0.01	0.20 ± 0.05
心臓	3.98 ± 0.51	1.89 ± 0.49	0.33 ± 0.05	0.18 ± 0.12	0.07 ± 0.02	0.06 ± 0.02
肺	10.1 ± 1.34	5.02 ± 0.89	0.74 ± 0.12	0.45 ± 0.18	0.14 ± 0.08	0.07 ± 0.02
脳	0.20 ± 0.03	0.14 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01
筋肉	1.44 ± 0.24	0.63 ± 0.19	0.07 ± 0.02	0.04 ± 0.05	0.05 ± 0.02	0.01 ± 0.01
LNCaP腫瘍	12.5 ± 0.26	13.7 ± 3.24	8.64 ± 2.27	8.10 ± 2.67	4.48 ± 0.78	1.76 ± 0.45

[0271] ・実施例3-2 ($[^{111}\text{In}]\text{In}-\text{Octapa}-3$; 平均±標準偏差、
各 $n = 3$)。

[0272] [表9]

$[^{111}\text{In}]\text{In-}$ Octapa-3	1時間	4時間	24時間	48時間	96時間	192時間
血液	27.2±2.92	19.3±3.84	7.20±0.50	3.88±1.13	0.63±0.32	0.03±0.00
脾臓	8.56±0.95	7.42±0.88	2.87±0.40	1.76±0.39	0.88±0.32	0.31±0.11
脾臓	2.59±0.26	2.17±0.15	1.24±0.16	0.60±0.13	0.22±0.06	0.07±0.01
胃(%ID)	0.49±0.04	0.78±0.28	0.25±0.08	0.13±0.04	0.06±0.03	0.01±0.00
腸	2.60±0.48	3.23±0.18	1.23±0.28	0.62±0.14	0.29±0.09	0.05±0.01
腎臓	57.1±17.4	100±6.33	26.4±2.50	17.3±5.57	4.33±2.06	0.27±0.02
肝臓	4.32±0.40	3.36±0.39	1.73±0.09	1.42±0.08	0.70±0.25	0.35±0.04
心臓	6.53±0.66	5.98±0.93	2.50±0.17	1.37±0.18	0.43±0.17	0.12±0.02
肺	16.7±1.41	14.1±2.06	5.85±0.39	3.18±0.68	0.78±0.29	0.12±0.04
脳	0.40±0.05	0.31±0.07	0.16±0.01	0.12±0.02	0.07±0.02	0.02±0.01
筋肉	1.51±0.23	1.26±0.18	0.61±0.04	0.26±0.05	0.08±0.03	0.01±0.02
LNCaP腫瘍	7.79±1.11	11.3±2.39	8.04±0.38	7.79±2.72	4.17±0.80	1.31±0.49

[0273] ・比較例2-2 ($[^{111}\text{In}]\text{In-Neunpa-1}$; 平均±標準偏差、
各n=3、192時間点のみn=2)。

[0274]

[表10]

$[^{111}\text{In}]\text{In-Neunpa-1}$	1時間	4時間	24時間	48時間	96時間	192時間
血液	2.30 ± 0.28	1.24 ± 0.15	0.20 ± 0.02	0.09 ± 0.03	0.06 ± 0.02	0.01
脾臓	6.83 ± 1.70	4.76 ± 1.17	2.74 ± 0.07	2.62 ± 0.79	2.47 ± 0.60	1.05
脾臓	0.57 ± 0.14	0.50 ± 0.13	0.28 ± 0.03	0.38 ± 0.06	0.32 ± 0.02	0.37
胃(%ID)	0.17 ± 0.02	0.11 ± 0.03	0.05 ± 0.00	0.09 ± 0.06	0.07 ± 0.03	0.02
腸	0.47 ± 0.03	0.66 ± 0.08	0.32 ± 0.02	0.32 ± 0.06	0.16 ± 0.07	0.06
腎臓	214 ± 53.0	125 ± 89.2	13.5 ± 0.43	25.2 ± 17.1	15.1 ± 4.76	2.79
肝臓	0.60 ± 0.07	0.69 ± 0.05	0.69 ± 0.05	0.80 ± 0.13	0.77 ± 0.07	0.63
心臓	0.70 ± 0.03	0.47 ± 0.08	0.21 ± 0.01	0.18 ± 0.05	0.28 ± 0.06	0.22
肺	1.75 ± 0.18	1.03 ± 0.13	0.34 ± 0.05	0.32 ± 0.04	0.39 ± 0.06	0.20
脳	0.05 ± 0.00	0.04 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.03
筋肉	0.28 ± 0.06	0.17 ± 0.04	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.03	0.09 ± 0.03	0.07
LNCaP腫瘍	1.06 ± 0.21	0.69 ± 0.30	0.28 ± 0.02	0.30 ± 0.11	0.32 ± 0.09	0.15

[0275] ・実施例3-3 ($[^{111}\text{In}]\text{In-Neunpa-2}$; 平均±標準偏差、各 $n=3$)。

[0276]

[表11]

$[^{111}\text{In}]\text{In-Neunpa-2}$	1時間	4時間	24時間	48時間	96時間	192時間
血液	13.6±0.68	5.73±0.26	2.48±0.07	0.20±0.02	0.13±0.12	0.02±0.02
脾臓	16.9±2.52	8.16±3.89	2.67±0.59	0.83±0.20	0.47±0.23	0.88±0.34
脾臓	1.61±0.42	0.82±0.05	0.65±0.05	0.25±0.09	0.18±0.12	0.29±0.11
胃(%ID)	0.23±0.06	0.29±0.18	0.13±0.06	0.06±0.03	0.03±0.01	0.02±0.01
腸	1.22±0.30	1.05±0.29	0.68±0.11	0.23±0.05	0.17±0.10	0.10±0.05
腎臓	90.1±5.81	126±17.6	101±18.7	11.7±3.83	9.71±10.8	1.83±0.67
肝臓	2.23±0.34	1.29±0.02	1.00±0.15	0.58±0.23	1.30±1.30	0.64±0.24
心臓	3.74±0.04	1.78±0.15	0.79±0.08	0.14±0.03	0.14±0.11	0.22±0.10
肺	8.99±1.68	4.14±0.61	2.26±0.29	0.40±0.10	0.36±0.24	0.29±0.07
脳	0.18±0.00	0.12±0.01	0.08±0.01	0.03±0.00	0.03±0.02	0.02±0.00
筋肉	1.09±0.25	0.61±0.11	0.27±0.11	0.05±0.04	0.03±0.02	0.08±0.00
LNCaP腫瘍	7.44±0.18	8.57±0.61	8.61±1.06	4.92±0.70	3.35±0.90	5.16±0.23

[0277] <腫瘍移植マウスを用いたSPECT/CT評価>

実施例2と同様の方法でLNCaP細胞とPC-3細胞との腫瘍同時移植マウスを得たあと、実施例3-1（ $[^{111}\text{In}]$ In-Octapa-2）の生理食塩水溶液（7.3 MBq, 150 μL ）を尾静脈から投与した。投与24時間後に、実施例2と同様の方法でSPECT/CTを行い、得られた画像の再構成を行った。

[0278] SPECT/CTの結果を図14に示す。

$[^{111}\text{In}]$ In-Octapa-2を用いたSPECT/CT撮像では投与24時間後において、LNCaP腫瘍（図中、実線矢印）に高い放射能集積が認められたが、PC-3腫瘍（図中、破線矢印）での放射能シグナルはほとんど観測されなかった。また、腎臓（図中、円）における放射能集積も認められた。この結果から、 $[^{111}\text{In}]$ In-Octapa-2はPSMA高発現腫瘍の明瞭な描出が可能であることが示された。

[0279] <実施例4-1～4-2>

実施例4-1～4-2では、PSMAを標的分子とする(((S)-5-amino-1-carboxypentyl)carbamoyl)-L-glutamic acid（上記式（C1）中、aが2、bが4である構造）をPSMA分子との結合部として構造中に含み、上記一般式（1）にて示すように、PSMA分子との結合部及びアルブミン結合部を、キレート部を介して直線状に含む化学構造を有する化合物（PSMA-NAT-DA1）を合成した。次いで、PSMA-NAT-DA1に放射性金属として ^{111}In イオン又は ^{225}Ac イオンをそれぞれ配位させた放射性標識化合物を得た。以下に詳細を示す。

PSMA-NAT-DA1は、構造中にキレート部、PSMA分子との結合部及びアルブミン結合部を含む。

PSMA-NAT-DA1は、キレート部とPSMA分子との結合部とが、trans-4-アミノシクロヘキサノ-1-カルボン酸及びナフチルグリシン由来の化学構造を介して間接的に結合しており、且つ、キレート部とアルブミン結合部を含む原子団とは、リシン由来のリンカー構造を介して間接的に

以下に示す手順で、PSMA-NAT-DA1を合成した。

[0284] <化合物202および203の合成>

化合物1は、実施例1-1に記載の方法と同様に合成した。

化合物202は、既報の方法に従い、N2-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-N6-[(4-methylphenyl)diphenylmethyl]-L-lysineから4段階で合成した(Chem Commun. 2021, 57, 6432-6435)。

化合物1(131mg, 0.17mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(0.4mL)溶液にN-[1-(cyano-2-ethoxy-2-oxoethylideneaminoxy)dimethylamino(morpholino)]uronium hexafluorophosphate(COMU)(72.4mg, 0.17mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(95μL, 0.17mmol)を氷冷下に加え、15分間攪拌した。化合物202(66.8mg, 0.14mmol)を加え、室温で5日間攪拌後、溶液を逆相HPLCで精製し、化合物203を得た。

精製条件: Cosmosil 5C₁₈-AR-II column (10×250mm)、移動相: MeCN/H₂O [3/7 (0分)~9/1 (60分)], 流速: 5mL/min。

MS (ESI): m/z 1230 [M+H]⁺。

[0285] <化合物204の合成>

既報(J. Med. Chem. 2016, 59, 1761-1775, Mol. Pharm. 2018, 15, 3502-3511)の方法を参考に、Fmoc-Lys(ivDde)-OHから9段階で化合物204を得た。

なお、化合物204の化学式中、符号Gpで表される化学構造は樹脂を示す。

[0286] <化合物205の合成>

樹脂が結合した化合物204に、化合物203 (49.6 mg, 0.044 mmol), 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-ベンゾトリアゾリウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート (HBTU) (16.7 mg, 0.44 mmol), およびDIPEA (188 μ L, 0.44 mmol)を加え、DMF中で終夜振とうした。DMFで洗浄後、トリフルオロ酢酸(TFA)/トリイソプロピルシラン/ H_2O (95:2.5:2.5, 2 mL)を加え、3時間振とう後、溶液を逆相HPLCで以下の条件で精製し、目的とする化合物205 (PSMA-NAT-DA1)を得た。

精製条件: Cosmosil 5C₁₈-AR-11 column (4.6 $\times$ 250 mm)、移動相: MeCN/ H_2O /TFA [10/90/0.1 (0分) ~ 90/10/0.1 (40分)], 流速: 5 mL/min。

収量: 11 mg (16%、化合物203の物質質量に対する得られた化合物205の物質質量から算出した)

MS (ESI) m/z: MS (ESI) m/z 793 [M+2H]²⁺。

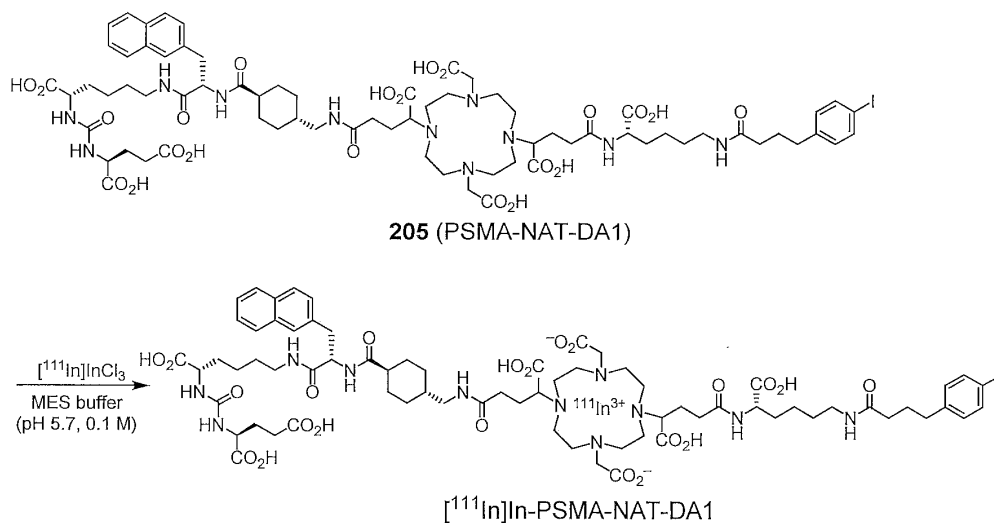
[0287] (2) ¹¹¹In標識 (実施例4-1)

以下に示す手順で、目的とする放射性標識化合物 ([¹¹¹In] In-PSMA-NAT-DA1)を得た。

[0288] 2-モルホリノエタンスルホン酸緩衝液 (0.1 M, pH 5.7, 150 μ L) に [¹¹¹In] InCl₃溶液 (3.7 MBq, 100 μ L) と、化合物205のジメチルスルホキシド溶液 (1 μ g/ μ L, 5 μ L) とを加え、90℃で30分間静置した。その後、反応液を逆相HPLCで精製し、放射性標識化合物 ([¹¹¹In] In-PSMA-NAT-DA1)を得た。

[0289]

[化42]



[0290]得られた [^{111}In] In-PSMA-NAT-DA1の放射化学的純度を次の方法で測定した。すなわち [^{111}In] In-PSMA-NAT-DA1のHPLC分取液の一部を以下のHPLC条件で再度分析し、検出された全てのピークの面積値に対する [^{111}In] In-PSMA-NAT-DA1の面積値の百分率を放射化学的純度(%)とした。

[0291]放射化学的収率は実施例1-1に記載した方法と同様に測定した。放射化学的純度の測定に用いたHPLC条件を以下に示す。

その結果、放射化学的収率は9%, 放射化学的純度は95%以上であった。また、再度同様な合成を行ったところ、放射化学的収率は60%に改善した。

精製条件: Cosmosil 5C₁₈-AR-II column (4.6 × 150 mm), 移動相: MeCN/H₂O/TFA [10/90/0.1 (0分) ~ 90/10/0.1 (40分)], 流速: 1 mL/min。

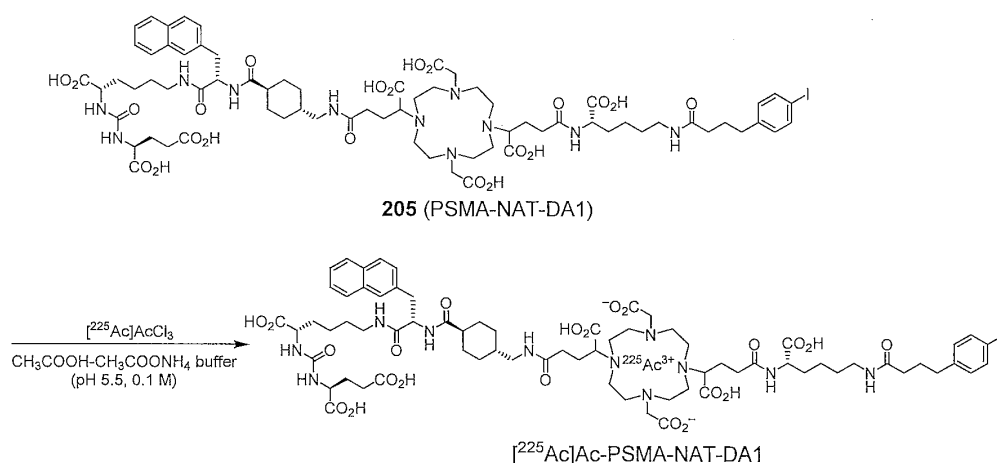
[0292] (3) ^{225}Ac 標識 (実施例4-2)

以下に示す手順で、目的とする放射性標識化合物 ([^{225}Ac] Ac-PSMA-NAT-DA1) を得た。

[0293] Protein LoBind Tube 1.5 mL (EPPENDORF社製) に分注した [^{225}Ac] AcCl₃ の0.2 mol/L 塩酸溶液 (1.

OMBq、20 μ L)に、0.1 M酢酸-酢酸アンモニウム緩衝液 (pH 5.5、170 μ L)とPSMA-NAT-DA1のDMSO溶液 (2.0 mM/L、10 μ L)を加え、70°Cで1時間静置した。反応液にH₂O (0.8 mL)を加え、Oasis HLB Lightカラムに通液した。カラムにH₂O (10 mL)を通液後、70% EtOH (0.5 mL)を通液し、目的とする放射性標識化合物 ([²²⁵Ac]Ac-PSMA-NAT-DA1) 70%エタノール溶液を得た。

[化43]



[0294]放射化学的収率は次の方法で測定した。得られた放射性標識化合物の放射能をガンマ線スペクトルメータで測定し、反応に用いた [²²⁵Ac]AcCl₃溶液の放射能に対する百分率を放射化学的収率 (%) とした。

[0295]得られた放射性標識化合物の放射化学的純度を次の方法で測定した。すなわち放射性標識化合物の溶液の一部をTLC (iTLC-SG、移動相: H₂O/MeCN = 1:1 混液) で分析し、検出された全てのピークの面積値に対する放射性標識化合物の面積値の百分率を放射化学的純度 (%) とした。その結果、放射化学的収率は35%、放射化学的純度は86%であった。

[0296] <培養細胞を用いた結合評価>

上述の実施例1-1と同様の方法で培養したLNCaP細胞と、PC-3細胞とをそれぞれ、4.0 × 10⁵ cells/wellにて12ウェルプレ

ートに播種し、37℃、5%CO₂下で48時間静置した。

培養培地を除去し、[¹¹¹In] In-PSMA-NAT-DA1 (8.5 kBq) を含むアッセイ用培地 (0.5% FBS 含有 RPMI 1640 培地) 溶液 (1 mL) を加えた。その後、プレート を 37℃、5%CO₂ 下で 1 時間静置した。

阻害実験では、培養培地を除去後、[¹¹¹In] In-PSMA-NAT-DA1 (37 kBq) と 2-(phosphonomethyl) pentanedioic acid (2-PMPA) (PSMA 阻害剤、終濃度 100 μM) を含むアッセイ用培地 (1 mL) 溶液を加えた。その後、プレートを 37℃、5%CO₂ 下で 1 時間静置した。

[0297] アッセイ用培地を除去後、放射性標識化合物及び 2-PMPA を含まないアッセイ用培地 (1 mL) で各ウェルを洗浄し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (200 μL × 2) で細胞を溶解させた。

アッセイ用培地及び細胞溶解液の各放射能をガンマカウンターで測定した。これとは別に、細胞溶解液中の総タンパク質濃度を Thermo Fisher Scientific 社製 BCA Protein Assay Kit を用いて算出した。添加放射エネルギーに対するサンプルの放射エネルギーの百分率 (%ID) を、総タンパク質量で除した値 (%ID/mg protein) をサンプルごとに算出した。

データは平均値 ± 標準偏差で表した。有意差検定は Student's t-test および one-way analysis of variance (ANOVA) test with Dunnett's post-hoc test を用いて行い、p < 0.05 を有意差ありとした。

[0298] 培養細胞への結合評価の結果を図 15 に示す。値が高いほど、放射性標識化合物の存在量が多く、該化合物の集積が高いことを示す。

[¹¹¹In] In-PSMA-NAT-DA1 は PC-3 細胞と比較して LNCaP 細胞に対する高い結合性を示し、その結合は過剰量の PSMA 阻害剤 (2-PMPA) の添加によって有意に低減した。これらの結果から、[¹

^{111}In]-In-PSMA-NAT-DA1はPSMA高発現細胞に特異的に結合することが示された。

[0299] <アルブミンへの結合評価>

^{111}In]-In-PSMA-NAT-DA1のリン酸緩衝生理食塩水(PBS)溶液(37kBq, 50 μL)を、200 μL のヒト血清アルブミン(HSA)のPBS溶液(45mg/mL)、マウス血漿、ヒト血漿、またはPBSに加え、37 $^{\circ}\text{C}$ で10分間静置した。その後、反応液をスピンカラム(サイティバ社製Sephadex G-50)に添加し、1500 $\times g$ 、4 $^{\circ}\text{C}$ で2分間遠心分離した。分離後、カラムと溶出液の放射能をガンマカウンターで測定した。

データは平均値 $\pm$ 標準偏差で表した。有意差検定はStudent's t-testおよびone-way analysis of variance (ANOVA) test with Dunnet's post-hoc testを用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

[0300] アルブミンへの結合評価の結果を図16に示す。値が高いほど、アルブミンへの結合性が高いことを示す。

評価対象となる化合物がアルブミンに結合し複合体を形成すると、分子サイズの増加によってカラムを通過するが、アルブミンに結合しなかった際には、カラム内のゲルに保持されと考えられる。

^{111}In]-In-PSMA-NAT-DA1をPBS中で静置後、カラムに付したところ、溶出液において顕著な放射能は観測されなかった。一方、マウス血漿、ヒト血漿、およびHSA溶液中で静置した際には、 ^{111}In]-In-PSMA-NAT-DA1の溶出液における放射能は有意に高く、 ^{111}In]-In-PSMA-NAT-DA1が血漿アルブミンに結合することが示唆された。

[0301] <LNCaPまたはPC-3腫瘍移植マウスを用いた体内放射能分布評価>

動物実験は京都大学動物実験委員会の指針を遵守して行った。雄性CB1

7/1crJcl-Prkdc^{scid}マウスは日本クレア株式会社より購入した。動物は12時間/12時間の昼夜サイクル条件下で飼育し、飼料と水は自由に与えた。PBSとCorning Life Sciences社製Matrigelの混合液(1:1, 150 μ L)にLNCaP細胞(4.3×10^6 cells/mouse)またはPC-3細胞(3.3×10^6 cells/mouse)を懸濁させ、イソフルラン麻酔下、CB17/1crJcl-Prkdc^{scid}マウスの右肩に皮下移植した。その後、当該マウスを40~60日間飼育した。

LNCaPまたはPC-3腫瘍移植マウスに [^{111}In] In-PSMA-NAT-DA1の生理食塩水溶液(259 kBq, 100 μ L)を尾静脈より投与した(各n=3)。投与1, 4, 24, 48, 96, および192時間後にマウスを安楽死させた。その後、血液及び各臓器を回収し、重量と放射能を測定した。

[0302] LNCaP腫瘍移植マウスに [^{111}In] In-PSMA-NAT-DA1を投与し、体内動態(%ID/g)を評価した結果を表12に示す(平均±標準偏差, n=3)。

[0303]

[表12]

$[^{111}\text{In}]$ In- PSMA- NAT-DA1	1時間	4時間	24時間	48時間	96時間	192時間
血液	39.8±2.91	38.8±8.25	10.9±5.55	12.3±1.56	4.07±1.37	2.47±0.52
脾臓	31.2±2.84	23.0±3.16	13.5±8.18	17.8±1.05	6.33±5.25	3.77±0.54
脾臓	7.32±1.27	5.85±1.34	2.15±1.39	2.26±0.15	2.60±3.18	0.94±0.32
胃 (%ID)	0.94±0.35	1.32±0.19	0.28±0.16	0.44±0.09	0.19±0.10	0.12±0.01
腸	3.40±0.24	3.47±0.42	1.26±0.70	1.39±0.06	0.86±0.54	0.55±0.15
腎臓	41.5±4.27	66.2±13.0	37.1±19.3	79.0±6.78	22.0±14.9	11.9±2.08
肝臓	8.24±2.38	8.38±2.27	2.73±1.08	4.49±0.71	2.31±0.89	2.25±0.45
心臓	10.8±1.31	12.2±2.44	3.14±1.52	4.68±0.92	2.10±0.83	1.19±0.24
肺	28.1±8.65	26.5±5.70	8.76±4.02	11.1±2.24	4.55±2.33	2.81±0.36
脳	0.63±0.03	0.83±0.20	0.27±0.13	0.45±0.03	0.18±0.04	0.26±0.02
筋肉	2.82±0.55	3.69±0.83	1.23±0.36	1.48±0.31	0.59±0.09	0.33±0.05
LNCaP腫瘍	23.0±2.20	43.6±8.49	51.9±39.3	131.6±22.0	56.2±35.6	35.0±27.3

[0304] $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-NAT-DA1 は LNCaP 腫瘍への高い集積を示した（投与 1-48 時間後に $23.0-131.6\% \text{ID/g}$ ）。また，血液での滞留性を示し（投与 48 時間後に $12.3\% \text{ID/g}$ ），腫瘍／腎臓比は投与 24 時間後以降で 1 を上回った。これらの結果から， $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-NAT-DA1 は PSMA 高発現腫瘍に対する高い集積性を有することが明らかとなった。

[0305] PC-3 腫瘍移植マウスに $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-NAT-DA1 を投与し，体内動態（ $\% \text{ID/g}$ ）を評価した結果を表 13 に示す（平均±標準偏差， $n=3$ ）。

[0306] [表13]

	24 時間
血液	5.73 ± 1.10
脾臓	6.94 ± 4.55
膵臓	1.25 ± 0.04
胃（%ID）	0.15 ± 0.03
腸	0.68 ± 0.07
腎臓	27.9 ± 6.05
肝臓	1.74 ± 0.37
心臓	2.67 ± 0.58
肺	7.41 ± 1.13
脳	0.22 ± 0.03
筋肉	0.83 ± 0.26
PC-3 腫瘍	3.21 ± 1.00

[0307] $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-NAT-DA1 の PC-3 腫瘍への集積は同タイムポイントにおける LNCaP 腫瘍への集積より有意に低い値を示し，放射性標識化合物が PSMA 陽性腫瘍へ選択的に集積することが示された。

[0308] <LNCaP 腫瘍移植マウスを用いた SPECT/CT>

上述の方法で作製した LNCaP 腫瘍移植マウスに， $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-NAT-DA1 の生理食塩水溶液（ $1.57-2.59 \text{ MBq}$ ， 15

0 μ L) を尾静脈から投与した。投与24、48および96時間後にGamma Medica-Ideas社製FX3300 pre-clinical imaging systemにてSPECT/CTを行った。イソフルラン麻酔下、回転半径35 mm、投影時間70秒、投影回数32回にて直径1.0 mmのピンホールコリメーターを用いて撮像した。SPECT後、CT (管電圧: 60 kV, 管電流: 350 μ A) を行った。SPECTの投影データについて3次元ordered subset expectation maximization法 (8 subsets, 5 iterations) による画像再構成を行った。

[0309] SPECT/CTの結果を図17に示す。同図中、矢印で示す部分が腫瘍の存在位置であり、丸印で示す部分が腎臓の存在位置である。SUVが高いほど放射能集積が高い。

本SPECT/CT撮像では、投与24および48時間後においてLNCaP腫瘍 (図中矢印) に顕著な放射能集積が認められた。投与24および48時間後において腎臓 (図中実線円) にも放射能集積が認められたが、投与96時間後 (図中破線円) においてはほとんど確認されなかった。これらの結果から、 $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-NAT-DA1はPSMA高発現腫瘍をSPECTにより明瞭に描出することが可能であるとともに、 $[^{111}\text{In}]$ In-PSMA-DBよりも優れていることが示された。

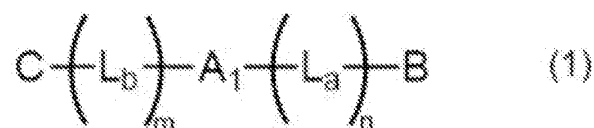
請求の範囲

[請求項1] 放射性金属イオンと配位可能なキレート部、アルブミン結合部を含む第1原子団及びP S M A分子との結合部を含む第2原子団とを構造中に有し、

第1原子団と第2原子団とは前記キレート部を介して結合している、化合物。

[請求項2] 下記一般式(1)で示される、請求項1に記載の化合物。

[化1]



(式(1)中、 A_1 は放射性金属イオンと配位可能なキレート部であり、 B はアルブミン結合部を含む原子団であり、 C はP S M A分子との結合部を含む原子団であり、

L_a はリンカー構造であり、

L_b は L_a と同一又は異なるリンカー構造であり、

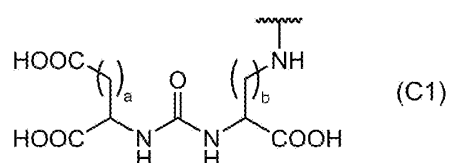
m 及び n は、それぞれ独立して0又は1であり、

B 又は L_a は、 A_1 の任意の部位に結合しており、

C 又は L_b は、 B 又は L_a が A_1 に結合する部位とは異なる部位において A_1 と結合している。)

[請求項3] 前記式(1)中、 C が下記式(C1)で表される、請求項1又は2に記載の化合物。

[化2]



(式(C1)中、波線で示す部分は、前記式(1)における A_1 又は

L_oとの結合部分であり、a及びbは、それぞれ独立して、1以上7以下の整数である。)

[請求項4] 前記式(1)中、A₁は環状構造を有し、該環状構造が窒素原子を2つ以上有し、各窒素原子が隣り合う2つ以上の炭素原子を隔てて連結されているか、又は、

A₁は鎖状構造を有し、該鎖状構造が窒素原子を2つ以上有し、各窒素原子が隣り合う2つ以上の炭素原子を隔てて連結されており、

A₁は、前記環状構造又は前記鎖状構造を構成する窒素原子に直接結合する窒素結合原子団を有し、

前記窒素結合原子団は、カルボキシ基、リン酸基、アミド基、ベンゼン環及びピリジン環のうち一種以上を含み、

Bが前記窒素結合原子団に結合している場合、CはBが結合している該原子団以外の前記窒素結合原子団に結合している、請求項1～3いずれか一項に記載の化合物。

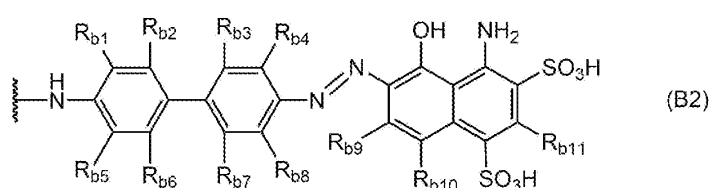
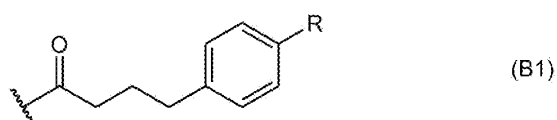
[請求項5] 前記式(1)中、A₁は、DOTA、HOPQ、Octapa、Macropa又はこれらの誘導体である、請求項1～4いずれか一項に記載の化合物。

[請求項6] 前記式(1)中、前記第1原子団に含まれる前記アルブミン結合部は、γグルタミン酸、置換若しくは無置換のフェニル酪酸、脂質、ヘマチン、ビリルビン、クロフィブリン酸、クロフィブラート、カロテノイド、ステロイド骨格を有する化合物、イブプロフェン骨格を有する化合物、炭素数13以上20以下の直鎖若しくは分枝鎖且つ飽和若しくは不飽和である炭化水素、シアニン色素、スルホン酸基を有する染料、ジアゾ染料、ペンタメチンシアニン色素、ブルーデキストラン、ブロモクレゾールグリーン、及びエバンスブルー並びにこれらの誘導体のうち一種以上に由来する構造を有するか、又はアルブミンに結合可能な抗体若しくはペプチドである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項7] 前記式(1)中、前記第1原子団に含まれる前記アルブミン結合部

は、下記式（B 1）又は（B 2）で表される構造を有する、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

[化3]



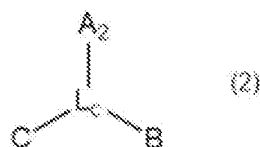
（式（B 1）中、R は、水素原子、ハロゲン原子又は炭素数 1 以上 5 以下のアルキル基であり、波線で示す部分は前記式（1）における A₁ 又は L_a との結合部分であり、

式（B 2）中、R_{b1} ないし R_{b11} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、炭素数が 1 以上 6 以下の置換若しくは無置換のアルキル基、又は炭素数が 1 以上 6 以下の置換若しくは無置換のアルコキシ基であり、波線で示す部分は前記式（1）における A₁ 又は L_a との結合部分である。）

[請求項8]

下記一般式（2）で示される、化合物。

[化4]



（式（2）中、A₂ は放射性金属イオンと配位可能なキレート部であり、B はアルブミン結合部を含む原子団であり、C は P S M A 分子との結合部を含む原子団であり、

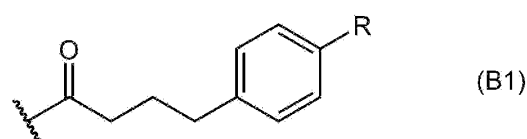
A₂はNeunpa若しくはOctapa又はこれらの誘導体であり、

L_cは、リンカー構造であり、

A₂がOctapaであるとき、L_cはポリエチレングリコール構造を含む。))

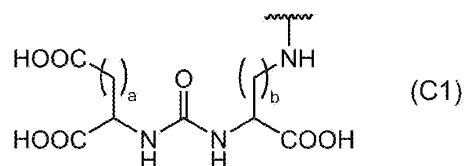
[請求項9] 前記式(2)中、Bが下記式(B1)で表され、且つCが下記式(C1)で表される、請求項8に記載の化合物。

[化5]



(式(B1)中、Rは、水素原子、ハロゲン原子又は炭素数1以上5以下のアルキル基であり、波線で示す部分はL_cとの結合部分である。)

[化6]



(式(C1)中、波線で示す部分は、式(2)におけるL_cとの結合部分であり、a及びbは、それぞれ独立して、1以上7以下の整数である。)

[請求項10] 請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物が、放射性金属のイオンに配位されてなる、放射性標識化合物。

[請求項11] 前記放射性金属が、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁸⁹Zr、⁹⁰Y、^{99m}Tc、¹¹¹In、¹⁷⁷Lu、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re又は²²⁵Acである、請求項10に記載の放射性標識化合物。

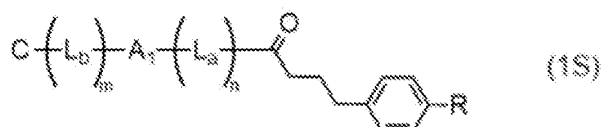
[請求項12] 請求項10又は11に記載の放射性標識化合物を有効成分とする放射性医薬組成物。

[請求項13] 請求項1～9いずれか一項に記載の化合物を、放射性金属イオンに

配位させて、放射性標識化合物を得る、放射性標識化合物の製造方法。

[請求項14] 下記一般式（1 S）で表される前記化合物を用いる、請求項13に記載の放射性標識化合物の製造方法。

[化7]



（式（1 S）中、 A_1 は放射性金属イオンと配位可能なキレート部であり、 C はPSMA分子との結合部を含む原子団であり、 L_a はリンカー構造であり、 L_b は L_a と同一又は異なるリンカー構造であり、 m 及び n はそれぞれ独立して0又は1であり、 R は、水素原子、ハロゲン原子又は炭素数1以上5以下のアルキル基である。）