

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成24年1月5日 (2012.1.5)

【公表番号】特表2010-511687(P2010-511687A)

【公表日】平成22年4月15日 (2010.4.15)

【年通号数】公開・登録公報2010-015

【出願番号】特願2009-539809(P2009-539809)

【国際特許分類】

C 0 7 D 257/02 (2006.01)

C 0 9 K 3/00 (2006.01)

C 0 7 F 5/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 257/02 C S P

C 0 9 K 3/00 1 0 8 D

C 0 7 F 5/00 H

A 6 1 K 43/00

A 6 1 K 49/02 C

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 7/06

【手続補正書】

【提出日】平成22年11月17日 (2010.11.17)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

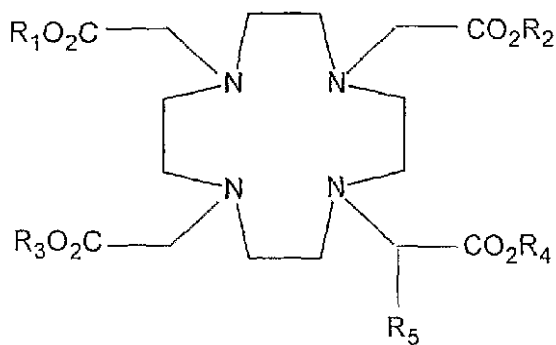
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 8】



の化合物であって、

式中、R¹ は、水素、メチル、エチル、カルボキシル保護基、および親水性部分から選択され、R² および R³ は、水素、メチル、エチル、およびカルボキシル保護基から独立し

て選択され、 R^4 は、水素、メチル、エチル、親水性部分、およびカルボキシル保護基から選択され、 R^5 は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、またはこれらの基の組み合わせであり、カルボニル基、アミノオキシ基、または付加環化反応に参加するのに適した官能基で置換されている、化合物。

【請求項 2】

前記カルボニル基はケト基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記ケト基はメチルケトンである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

付加環化反応に参加するのに適した前記官能基は、アルキン基またはアジド基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記アルキン基はエチニル基である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^5 は、1 つまたは 2 つの環を有する 5 員～9 員のアリールまたはヘテロアリール基である、請求項 1～請求項 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^5 は、6 員のアリールまたはヘテロアリール基である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^5 はフェニル基である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記フェニル基は、パラ位が前記カルボニル基または付加環化反応に参加するのに適した前記官能基で置換されている、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^5 は、長さが C 1 から C 6 のアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^1 、 R^2 、および R^3 は、同じ、または別のカルボキシル保護基である、請求項 1～請求項 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R^4 は、水素またはメチルである、請求項 1～請求項 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

前記カルボニル保護基が存在する場合、それらは、ベンジル、フルオレニルメチル、および *t*-ブチルから選択される、請求項 1～請求項 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R^1 、 R^2 、および R^3 は *t*-ブチルであり、 R^4 は水素またはメチルである、請求項 1～請求項 13 のいずれか一項に記載の化合物。

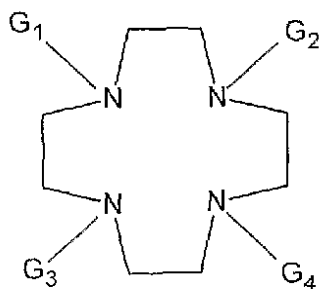
【請求項 15】

前記親水性部分は糖である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

式

【化 9】



の化合物であって、

式中、前記基 G^1 から G^4 の 2 つ～4 つは、 $\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^4) - \text{R}^5$ であり、任意の残りの基 G^1 から G^4 は $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$ であり、 R^4 は、水素、メチル、エチル、およびカルボキシル保護基から選択され、 R^5 は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、またはこれらの基の組み合わせであり、カルボニル基、アミノオキシ基、または付加環化反応に参加するのに適した官能基で置換されており、 R^1 は、水素、メチル、エチル、カルボキシル保護基、および親水性部分から選択される、化合物。

【請求項 17】

請求項 1～請求項 16 のいずれか一項に記載の化合物と誘導体化標的分子とを有する結合体であって、 R^5 がカルボニル基またはアミノオキシ基で置換されている場合は、前記標的分子は、相補的なアミノオキシ部分またはカルボニル部分を含むように誘導体化されており、前記化合物と標的分子はオキシム結合で結合されており、 R^5 が付加環化反応に参加するのに適した官能基で置換されている場合は、前記標的分子は、前記付加環化反応の相補基を含むように誘導体化されており、前記化合物と前記標的分子は、前記付加環化反応のヘテロ環生成物によって結合されている、結合体。

【請求項 18】

前記化合物と標的分子は、1, 2, 3 - トリアゾール基によって結合されている、請求項 17 に記載の結合体。

【請求項 19】

請求項 1～請求項 16 のいずれかに記載の化合物または請求項 17 もしくは請求項 18 に記載の結合体と錯体を形成する放射性核種を有するキレート。

【請求項 20】

前記放射性核種は、アクチニウム 225、ビスマス 212、ビスマス 213、鉛 203、銅 64、銅 67、ガリウム 66、ガリウム 67、ガリウム 68、ルテチウム 177、インジウム 111、インジウム 113、イットリウム 86 およびイットリウム 90、ジスプロシウム 162、ジスプロシウム 165、ジスプロシウム 167、ホルミウム 166、プラセオジミウム 142、プラセオジミウム 143、プロメチウム 149、およびテルビウム 149 から選択される、請求項 19 に記載のキレート。

【請求項 21】

請求項 1 に記載の化合物の合成の方法であって、前記合成は、2 置換のアリール、ヘテロアリール、アルキル、または組み合わせ $\text{L}^1 - \text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^4) - \text{R}^5 - \text{X}$ とシクレンとの反応であって、ここで R^4 および R^5 は請求項 1 に記載のものと同一意味を持ち、 L^1 は脱離基であり、 X は、カルボニル基、アミノオキシ基、または付加環化反応に参加するのに適した官能基である、またはそのような官能基の保護された形態である、反応；ならびに、 $\text{L}^2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ を使用する前記シクレンのその他の窒素原子のアルキル化であって、ここで R は、請求項 1 で定めたような R^1 、 R^2 、または R^3 であり、 L^2 は脱離基である、アルキル化、を有する方法。

【請求項 22】

シクレンの前記窒素原子の 2 つ～4 つは、 $\text{L}^1 - \text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^4) - \text{R}^5 - \text{X}$ と反応

し、 R^4 は、水素、メチル、エチル、およびカルボキシル保護基から選択され、 R^5 は請求項1に記載のものと同一意味を持ち、前記シクレンの残りの窒素原子は、 $L^2CH_2CO_2R$ を使用してアルキル化され、 R は、請求項1で定めたような R^2 または R^3 である、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

前記結合体の放射性核種との任意の錯体形成の前に、前記化合物および前記誘導体化標的分子と一緒に反応する、請求項17に記載の結合体の合成方法。

【請求項24】

前記化合物と標的分子は、遷移金属触媒の存在下で付加環化反応によって結合する、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

前記金属触媒は銅またはロジウムに基づいている、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

治療または診断において使用するための、請求項19に記載のキレート。

【請求項27】

過剰増殖性および/または腫瘍の状態の診断および/または治療用の薬剤の調製における、請求項19に記載のキレートの使用。

【請求項28】

過剰増殖性および/または腫瘍の状態の診断および/または治療に使用するための、請求項19に記載のキレート。

【請求項29】

前記状態は癌である、請求項27に記載の使用または請求項28に記載のキレート。

【請求項30】

前記癌はホルモン応答性である、請求項29に記載の使用またはキレート。

【請求項31】

対象における過剰増殖性および/または腫瘍性の状態の診断または治療のための組成物であって、前記組成物は、それぞれ診断上または治療上効果的な量の請求項19または請求項20に記載のキレートを含有する、組成物。

【請求項32】

請求項17または請求項18に記載の結合体の合成における、請求項1～請求項16のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項33】

請求項19または20に記載のキレートの合成における、請求項17または請求項18に記載の結合体の使用。

【請求項34】

前記標的分子はペプチドである、請求項17または請求項18に記載の結合体または請求項19または請求項20に記載のキレート。

【請求項35】

1つ以上のジスルフィド架橋を有する標的分子への二官能性キレート剤の金属触媒による接合の後に、二官能性キレート剤から金属触媒を脱キレートする方法であって、前記方法は、硫化ナトリウムを使用した金属イオンの除去と、それに続く、前記ジスルフィド架橋を再構築するための、 NH_3 ならびにアセトニトリルおよび水を有する溶媒での処理とから成る、方法。

【請求項36】

前記接合反応は、付加環化反応を伴う、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

前記二官能性キレート剤は、請求項1に記載の化合物である、請求項35または請求項36に記載の方法。

【請求項38】

前記金属触媒は銅またはロジウムに基づいている、請求項35～請求項37のいずれか

に記載の方法。

【請求項 39】

請求項 16 に記載の化合物と、前記 R^5 基を介して前記化合物に結合する 2 つ以上の標的分子とを有する結合体。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

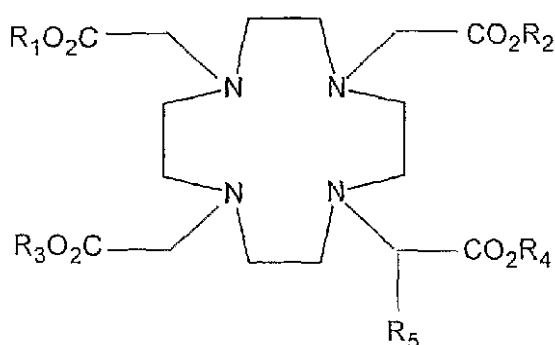
【0006】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目 1)

式

【化 8】



の化合物であって、

式中、 R^1 は、水素、メチル、エチル、カルボキシル保護基、および親水性部分から選択され、 R^2 および R^3 は、水素、メチル、エチル、およびカルボキシル保護基から独立して選択され、 R^4 は、水素、メチル、エチル、親水性部分、およびカルボキシル保護基から選択され、 R^5 は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、またはこれらの基の組み合わせであり、カルボニル基、アミノオキシ基、または付加環化反応に参加するのに適した官能基で置換されている、化合物。

(項目 2)

上記カルボニル基はケト基である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

上記ケト基はメチルケトンである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

付加環化反応に参加するのに適した上記官能基は、アルキン基またはアジド基である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

上記アルキン基はエチニル基である、項目 4 に記載の化合物。

(項目 6)

R^5 は、1 つまたは 2 つの環を有する 5 員～9 員のアリールまたはヘテロアリール基である、項目 1～項目 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7)

R^5 は、6 員のアリールまたはヘテロアリール基である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 8)

R^5 はフェニル基である、項目 7 に記載の化合物。

(項目 9)

上記フェニル基は、パラ位が上記カルボニル基または付加環化反応に参加するのに適した上記官能基で置換されている、項目 8 に記載の化合物。

(項目 10)

R^5 は、長さが C 1 から C 6 のアルキルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 11)

R^1 、 R^2 、および R^3 は、同じ、または別のカルボキシル保護基である、項目 1 ~ 項目 10 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 12)

R^4 は、水素またはメチルである、項目 1 ~ 項目 11 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 13)

上記カルボニル保護基が存在する場合、それらは、ベンジル、フルオレニルメチル、および *t*-ブチルから選択される、項目 1 ~ 項目 12 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 14)

R^1 、 R^2 、および R^3 は *t*-ブチルであり、 R^4 は水素またはメチルである、項目 1 ~ 項目 13 のいずれか一項に記載の化合物。

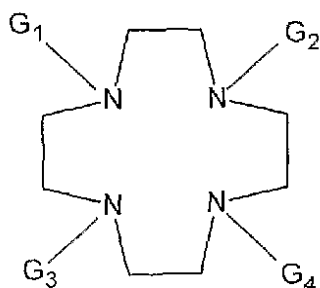
(項目 15)

上記親水性部分は糖である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 16)

式

【化 9】



の化合物であって、

式中、上記基 G^1 から G^4 の 2 つ ~ 4 つは、 $CH(CO_2R^4) - R^5$ であり、任意の残りの基 G^1 から G^4 は $CH_2CO_2R^1$ であり、 R^4 は、水素、メチル、エチル、およびカルボキシル保護基から選択され、 R^5 は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、またはこれらの基の組み合わせであり、カルボニル基、アミノオキシ基、または付加環化反応に参加するのに適した官能基で置換されており、 R^1 は、水素、メチル、エチル、カルボキシル保護基、および親水性部分から選択される、化合物。

(項目 17)

項目 1 ~ 項目 16 のいずれか一項に記載の化合物と誘導体化標的分子とを有する結合体であって、 R^5 がカルボニル基またはアミノオキシ基で置換されている場合は、上記標的分子は、相補的なアミノオキシ部分またはカルボニル部分を含むように誘導体化されており、上記化合物と標的分子はオキシム結合で結合されており、 R^5 が付加環化反応に参加するのに適した官能基で置換されている場合は、上記標的分子は、上記付加環化反応の相補基を含むように誘導体化されており、上記化合物と上記標的分子は、上記付加環化反応のヘテロ環生成物によって結合されている、結合体。

(項目 18)

上記化合物と標的分子は、1, 2, 3 - トリアゾール基によって結合されている、項目 17 に記載の結合体。

(項目 19)

項目 1 ~ 項目 16 のいずれかに記載の化合物または項目 17 もしくは項目 18 に記載の

結合体と錯体を形成する放射性核種を有するキレート。

(項目20)

上記放射性核種は、アクチニウム225、ビスマス212、ビスマス213、鉛203、銅64、銅67、ガリウム66、ガリウム67、ガリウム68、ルテチウム177、インジウム111、インジウム113、イットリウム86およびイットリウム90、ジスプロシウム162、ジスプロシウム165、ジスプロシウム167、ホルミウム166、プラセオジミウム142、プラセオジミウム143、プロメチウム149、およびテルビウム149から選択される、項目19に記載のキレート。

(項目21)

項目1に記載の化合物の合成の方法であって、上記合成は、2置換のアリール、ヘテロアリール、アルキル、または組み合わせ $L^1 - CH(CO_2R^4) - R^5 - X$ とシクレンとの反応であって、ここで R^4 および R^5 は項目1に記載のものと同じ意味を持ち、 L^1 は脱離基であり、 X は、カルボニル基、アミノオキシ基、または付加環化反応に参加するのに適した官能基である、またはそのような官能基の保護された形態である、反応；ならびに、 $L^2CH_2CO_2R$ を使用する上記シクレンのその他の窒素原子のアルキル化であって、ここで R は、項目1で定めたような R^1 、 R^2 、または R^3 であり、 L^2 は脱離基である、アルキル化、を有する方法。

(項目22)

シクレンの上記窒素原子の2つ～4つは、 $L^1 - CH(CO_2R^4) - R^5 - X$ と反応し、 R^4 は、水素、メチル、エチル、およびカルボキシル保護基から選択され、 R^5 は項目1に記載のものと同じ意味を持ち、上記シクレンの残りの窒素原子は、 $L^2CH_2CO_2R$ を使用してアルキル化され、 R は、項目1で定めたような R^2 または R^3 である、項目21に記載の方法。

(項目23)

上記結合体の放射性核種との任意の錯体形成の前に、上記化合物および上記誘導体化標的分子と一緒に反応する、項目17に記載の結合体の合成方法。

(項目24)

上記化合物と標的分子は、遷移金属触媒の存在下で付加環化反応によって結合する、項目23に記載の方法。

(項目25)

上記金属触媒は銅またはロジウムに基づいている、項目24に記載の方法。

(項目26)

治療または診断において使用するための、項目19に記載のキレート。

(項目27)

過剰増殖性および/または腫瘍の状態の診断および/または治療用の薬剤の調製における、項目19に記載のキレートの使用。

(項目28)

過剰増殖性および/または腫瘍の状態の診断および/または治療に使用するための、項目19に記載のキレート。

(項目29)

上記状態は癌である、項目27に記載の使用または項目28に記載のキレート。

(項目30)

上記癌はホルモン応答性である、項目29に記載の使用またはキレート。

(項目31)

対象における過剰増殖性および/または腫瘍性の状態の診断または治療の方法であって、上記方法は、それぞれ診断上または治療上効果的な量の項目19または項目20に記載のキレートの上記対象への投与から成る、方法。

(項目32)

項目17または項目18に記載の結合体の合成における、項目1～項目16のいずれかに記載の化合物の使用。

(項目 3 3)

項目 1 9 または 2 0 に記載のキレートの合成における、項目 1 7 または項目 1 8 に記載の結合体の使用。

(項目 3 4)

上記標的分子はペプチドである、項目 1 7 または項目 1 8 に記載の結合体または項目 1 9 または項目 2 0 に記載のキレート。

(項目 3 5)

1 つ以上のジスルフィド架橋を有する標的分子への二官能性キレート剤の金属触媒による接合の後に、二官能性キレート剤から金属触媒を脱キレートする方法であって、上記方法は、硫化ナトリウムを使用した金属イオンの除去と、それに続く、上記ジスルフィド架橋を再構築するための、 NH_3 ならびにアセトニトリルおよび水を有する溶媒での処理とから成る、方法。

(項目 3 6)

上記接合反応は、付加環化反応を伴う、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

上記二官能性キレート剤は、項目 1 に記載の化合物である、項目 3 5 または項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

上記金属触媒は銅またはロジウムに基づいている、項目 3 5 ~ 項目 3 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 9)

項目 1 6 に記載の化合物と、上記 R^5 基を介して上記化合物に結合する 2 つ以上の標的分子とを有する結合体。

本発明は、式：