

【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30年2月1日 (2018.2.1)

【公表番号】特表2017-504658(P2017-504658A)

【公表日】平成29年2月9日 (2017.2.9)

【年通号数】公開・登録公報2017-006

【出願番号】特願2016-562070(P2016-562070)

【国際特許分類】

C 0 7 F 7/22 (2006.01)

C 0 7 C 69/76 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/32 (2006.01)

C 0 7 B 59/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 F 7/22 C S P T

C 0 7 C 69/76 Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/32

C 0 7 B 59/00

【手続補正書】

【提出日】平成29年12月13日 (2017.12.13)

【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

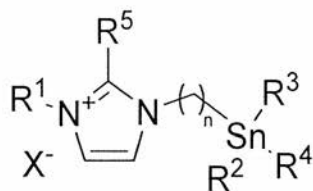
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

の化合物であって、式中、

X⁻ がアニオンを表し、好ましくは X⁻ が、ハロゲン化物、アセタート、トリフルオロアセタート、トリフレート (Tf)、NTf₂⁻、アルキルスルファート、スルホナート、テトラフルオロボレート (BF₄⁻)、テトラアリアルボレート、ヘキサフルオロホスファート (PF₆⁻)、NO₃⁻、SbF₆⁻、プロリナート、水酸化物、水素スルファート、テトラクロロフェラート、アルミニウムテトラクロリド、ペルフルオロブチルスルホナート、p-トルエンスルホナート、ギ酸塩、および二水素ホスファートを含む群より選択されるアニオンを表し、より好ましくは、X⁻ が、BF₄⁻、PF₆⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻、NTf₂⁻ を表し、さらにより好ましくは、X⁻ が、BF₄⁻、PF₆⁻、または Br⁻ を表し；

n が、3 ~ 10 の範囲の整数を表し、好ましくは n が、4、5、6、7、または 8 を表し、より好ましくは n が 6 を表し；

R^1 が、アルキル基、PEG 鎖を表し、好ましくは R^1 が、メチル、エチル、 n -ブチルを表し、

R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、アルキル基を表し、好ましくは R^2 および R^3 が両方とも n -ブチルであり；

R^5 が、H、アルキル、またはアリール、好ましくは H、メチル、またはフェニルを表し；

R^4 が：

- アリールベクター；または
- 1 つまたは複数の置換基-L-Mにより置換されたアリールおよびヘテロアリールから選択される基を表し、

式中、L が、単結合、またはアリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、もしくはそれらの組み合わせから選択されるリンカーを表し；

前記基が、任意に、オキソ、チオキソ、ヒドロキシル、エーテル、カルボン酸、エステル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アルキニル、シクロアルキニル、アミン、アミド、グアニジン、イミノ、ニトロ、ニトリル、アジド、スルフヒドリル、スルフィド、チオエステル、チオエーテル、亜硫酸塩、硫酸塩、ホスフィン、亜リン酸塩、ホスファート、ハロゲンから選択される少なくとも 1 つの基により置換されており；

前記基が、任意に、-O-、-S-、 $-R^6$ が H もしくはアルキルである $-NR^6-$ 、またはそれらの組み合わせにより中断または終結されており；かつ

L が、L を M に結合している反応基の残基を任意でさらに含み；

M が：

カルボン酸、ニトリル、エステル、活性化エステル、アルデヒド、アセタール、ケトン、ケタール、アルキン、アジド、アルケン、ジエン、マレイミド、保護マレイミド、ヒドロキシル、エーテル、フェノール、2-アミノフェノール、チオール、チオエステル、チオエーテル、チオスルホナート、一級アミン、二級アミン、三級アミン、アルコキシアミン、アニリン、アミド、ホスフィン、アルキルホスファート、イソシアネート、イソチオシアネート、ヒドラジド、ヒドラジン、トシレートエステル、ビニルスルホン、カルバマート、カーボネートエステル、4-フェニル-1,2,4-トリアゾール-3,5-ジオン、スルフィド、アジドアルキル、およびアジドアリールから選択される反応性官能基；または

アミノ酸、生体アミン、ペプチド、ヘテロペプチド、タンパク質、抗体もしくはそのフラグメント、モノボディ、アフイボディ、たとえばミニボディもしくは二重特異性抗体などの抗体構築物、糖類、多糖類、ベンジルグアニン、ピオチン、アビジン、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、マイクロRNA、ハプテン、アプタマー、リガンド、酵素、酵素基質、ステロイド、ホルモン、ポリフィリン、神経伝達物質、交感神経様作用薬、ビタミン、ホスホネート、たとえばナノカプセル、リボソーム、デンドリマー、カーボンナノチューブなどのナノキャリアー、およびそれらの組み合わせから選択される生物活性基；を表し、

前記アリールまたはヘテロアリールが、任意にヒドロキシル；1、2、3、4、5、または 6 個の炭素原子を含む、直鎖状、環状、または分枝鎖状のアルキル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；アリールヘテロシクリル；アルコキシ；ハロゲン；ニトロ；シアノ；アジド；アルデヒド；ボロネート；フェニル； CF_3 ； $-CH(OH)(CF_3)$ ； $-CH(OCH_2OCH_3)(CF_3)$ ；メチレンジオキシ；エチレンジオキシ； SO_2NRR' 、 NRR' 、 $COOR$ 、 $CONRR'$ 、 $NRCOR'$ から選択される 1 つまたは複数の置換基によりさらに置換されており、 R および R' が、それぞれ独立して、

H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、およびアリールからなる群から選択され；

ただし、

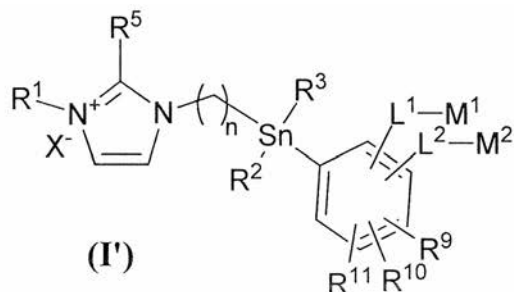
- n が 6 と等しく、 X^- が I^- であり、 R^1 がメチルであり、 R^2 および R^3 が両方とも n -ブチルであり、かつ R^5 が H である場合、 R^4 がフェニルではなく；
- n が 6 と等しく、 X^- が Br^- であり、 R^1 がエチルであり、 R^2 および R^3 が両方とも n -ブチルであり、かつ R^5 が H である場合、 R^4 がフェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、またはチオフェン-2-イルではなく；
- n が 3 と等しく、 X^- が BF_4^- であり、 R^1 がメチルであり、 R^2 および R^3 が両方とも n -ブチルであり、かつ R^5 が H またはメチルである場合、 R^4 がフェニルではなく；
- n が 3 と等しく、 X^- が I^- であり、 R^1 がメチルであり、 R^2 および R^3 が両方とも n -ブチルであり、かつ R^5 が H またはメチルまたはフェニルである場合、 R^4 がフェニルではなく；
- n が 6 と等しく、 X^- が I^- であり、 R^1 がメチルであり、 R^2 および R^3 が両方とも n -ブチルであり、かつ R^5 が H である場合、 R^4 がフェニルではない、

式 (I) の化合物。

【請求項 2】

式 (I'))

【化 2】



であって、式中、

X^- 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^5 が、請求項 1 に定義される通りであり、

- $L^1 - M^1$ および $- L^2 - M^2$ が、それぞれ独立して、 $- L - M$ を表し、 $- L - M$ が請求項 1 に定義される通りであり；かつ

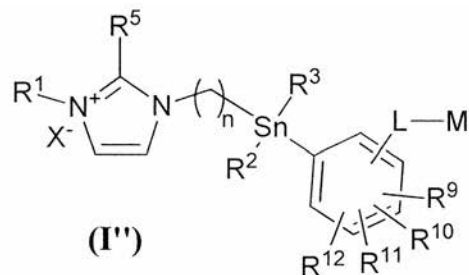
R^9 、 R^{10} 、および R^{11} が、それぞれ独立してヒドロキシル；1、2、3、4、5、または 6 個の炭素原子を含む、直鎖状、環状、または分枝鎖状のアルキル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；アリールヘテロシクリル；アルコキシ；ハロゲン；ニトロ；シアノ；アジド；アルデヒド；ボロネート；フェニル； CF_3 ； $-CH(OH)(CF_3)$ ； $-CH(OCH_2OCH_3)(CF_3)$ ；メチレンジオキシ；エチレンジオキシ； SO_2NRR' 、 NRR' 、 $COOR$ 、 $CONRR'$ 、 $NRCOR'$ から選択される基を表し、 R および R' が、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、およびアリールからなる群から選択される、

式 (I') の請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 (I''))

【化 3】



であって、式中、

X^- 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、および $-L-M$ が、請求項 1 に定義される通りであり、；かつ

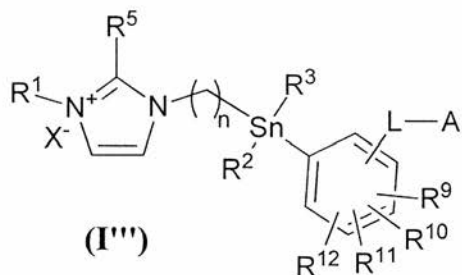
R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、それぞれ独立して、ヒドロキシル；1、2、3、4、5、または 6 個の炭素原子を含む、直鎖状、環状、または分枝鎖状のアルキル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；アリールヘテロシクリル；アルコキシ；ハロゲン；ニトロ；シアノ；アジド；アルデヒド；ボロネート；フェニル； CF_3 ； $-CH(OH)(CF_3)$ ； $-CH(OCH_2OCH_3)(CF_3)$ ；メチレンジオキシ；エチレンジオキシ； SO_2NRR' 、 NRR' 、 $COOR$ 、 $CONRR'$ 、 $NRCOR'$ から選択される基を表し、 R および R' が、それぞれ独立して、 H 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、およびアリールからなる群から選択される、

式 (I'') の、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (I'') の

【化 4】



であって、式中、

X^- 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、および L が、請求項 1 に定義される通りであり；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、請求項 3 に定義される通りであり；かつ

A が、カルボン酸、ニトリル、エステル、活性化エステル、アルデヒド、アセタール、ケトン、ケタール、アルキン、アジド、アルケン、ジエン、マレイミド、保護マレイミド、ヒドロキシル、エーテル、フェノール、2-アミノフェノール、チオール、チオエステル、チオエーテル、チオスルホナート、一級アミン、二級アミン、三級アミン、アルコキシアミン、アニリン、アミド、ホスフィン、アルキルホスファート、イソシアネート、イソチオシアネート、ヒドラジド、ヒドラジン、トシレートエステル、ビニルスルホン、カルバマート、カーボネートエステル、4-フェニル-1,2,4-トリアゾール-3,5-ジオン、スルフィド、アジドアルキル、およびアジドアリールから選択される反応性官能基を表す、

式 (I''') の、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物を製造する工程であって、

1) 式 (IV)

【化 5】



(IV)

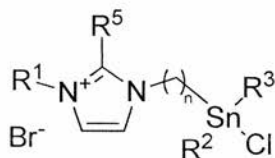
であって、式中、

R^4 が、請求項 1 に定義される通りである

式 (IV) の化合物と亜鉛および $COBr_2$ の活性化混合物とを、ジブロモエタンの存在下で反応させて対応する亜鉛誘導体を得ることと、

2) イオン性液体 (V) (Br^-)

【化 6】

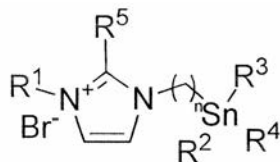
(V)(Br^-)

であって、式中、

n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^5 が、請求項 1 に定義される通りである、

イオン性液体 (V) (Br^-) と、ステップ 1) で調製した亜鉛誘導体とを反応させて、式 (I) (Br^-)

【化 7】

(I)(Br^-)

であって、式中、

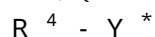
n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 が、請求項 1 に定義される通りである、

式 (I) (Br^-) の化合物を形成するステップと、

3) 任意に、 Br^- を請求項 1 に定義される別の対イオン X^- に交換するメタセシスステップにより式 (I) の化合物を得ることとを含む、工程。

【請求項 6】

式 (II)



の化合物の合成工程であって、式中、

Y^* が、ハロゲン、好ましくは放射性ハロゲンを表し；

R^4 が：

- アリールベクター；または
- 1 つまたは複数の置換基 - L - M により置換されたアリールおよびヘテロアリールから選択される基

を表し、

式中：

L が、単結合、またはアリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、もしくはそれらの組み合わせから選択されるリンカーを表し；

前記基が、任意に、オキソ、チオキソ、ヒドロキシル、エーテル、カルボン酸、エス

テル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アルキニル、シクロアルキニル、アミン、アミド、グアニジン、イミノ、ニトロ、ニトリル、アジド、スルフヒドリル、スルフィド、チオエステル、チオエーテル、亜硫酸塩、硫酸塩、ホスフィン、亜リン酸塩、ホスファート、ハロゲンから選択される少なくとも1つの基により置換されており、

前記基が、任意に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 R^6 がHもしくはアルキルである $-NR^6-$ 、またはそれらの組み合わせにより中断または終結されており、

；かつ

L が、L を M に結合している反応基の残基を任意でさらに含み、

M が：

カルボン酸、ニトリル、エステル、活性化エステル、アルデヒド、アセタール、ケトン、ケタール、アルキン、アジド、アルケン、ジエン、マレイミド、保護マレイミド、ヒドロキシル、エーテル、フェノール、2-アミノフェノール、チオール、チオエステル、チオエーテル、チオスルホナート、一級アミン、二級アミン、三級アミン、アルコキシアミン、アニリン、アミド、ホスフィン、アルキルホスファート、イソシアネート、イソチオシアネート、ヒドラジド、ヒドラジン、トシレートエステル、ビニルスルホン、カルバマート、カーボネートエステル、4-フェニル-1,2,4-トリアゾール-3,5-ジオン、スルフィド、アジドアルキル、およびアジドアリールから選択される反応性官能基；または

アミノ酸、生体アミン、ペプチド、ヘテロペプチド、タンパク質、抗体もしくはそのフラグメント、モノボディ、アフィボディ、たとえばミニボディもしくは二重特異性抗体などの抗体構築物、糖類、多糖類、ベンジルグアニン、ビオチン、アビジン、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、マイクロRNA、ハプテン、アプタマー、リガンド、酵素、酵素基質、ステロイド、ホルモン、ボルフィリン、神経伝達物質、交感神経様作用薬、ビタミン、ホスホネート、たとえばナノカプセル、リボソーム、デンドリマー、カーボンナノチューブなどのナノキャリアー、およびそれらの組み合わせから選択される生物活性基；を表し、

前記アリールまたはヘテロアリールが、任意に、ヒドロキシル；1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を含む、直鎖状、環状、または分枝鎖状のアルキル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；アリールヘテロシクリル；アルコキシ；ハロゲン；ニトロ；シアノ；アジド；アルデヒド；ボロネート；フェニル； CF_3 ； $-CH(OH)(CF_3)$ ； $-CH(OCH_2OCH_3)(CF_3)$ ；メチレンジオキシ；エチレンジオキシ； SO_2NRR' 、 NRR' 、 $COOR$ 、 $CONRR'$ 、 $NRCOR'$ から選択される1つまたは複数の置換基によりさらに置換されており、RおよびR'が、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、およびアリールからなる群から選択され、

前記工程が、

請求項1～4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物とハロゲン Y^* を含む求電子性反応体とを反応させることによりハロ脱金属を行うことにより式(II)の化合物を形成すること

を含む、工程。

【請求項7】

前記ハロゲン Y^* が、放射性ハロゲン、好ましくは ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{123}I 、 ^{211}At 、 ^{76}Br 、 ^{18}F を含む群から選択される放射性ハロゲンであり、より好ましくは Y^* が、 ^{211}At または ^{18}F である、請求項6に記載の工程。

【請求項8】

化合物(II)において、Mが反応性官能基を表し、アミノ酸、生体アミン、ペプチド、ヘテロペプチド、タンパク質、抗体もしくはそのフラグメント、モノボディ、アフィボディ、たとえばミニボディもしくは二重特異性抗体などの抗体構築物、糖類、多糖類、ベンジルグアニン、ビオチン、アビジン、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、マイクロR

NA、ハブテン、アブタマー、リガンド、酵素、酵素基質、ステロイド、ホルモン、ポリフィリン、神経伝達物質、交感神経様作用薬、ビタミン、ホスホネート、たとえばナノカプセル、リポソーム、デンドリマー、カーボンナノチューブなどのナノキャリアーから選択されるベクターと化合物(II)とを反応させる後続のステップを含み、

前記ベクターが、少なくとも1つの反応性官能基Bを含み、

前記反応性官能基Bが、化合物(II)の反応性官能基と反応して、標識ベクター(III)をもたらすことができる、

請求項6または7に記載の工程。

【請求項9】

請求項6～8のいずれか1項に記載の標識工程を実施する装置であって、

制御手段と、

真空システムと、

1つの反応容器と、

精製カートリッジと、

一端で前記反応容器に接続し、他方の端部で請求項1～4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物を含む貯蔵容器に接続している少なくとも1つのラインと、

一端で前記反応容器に接続し、他方の端部でハロゲンY^{*}を含む求電子性反応体を含む貯蔵容器に接続しているか、または他方の端部でハロゲンY^{*}を含む求電子性反応体もしくはその前駆体の供給部位に直接接続している、少なくとも1つのラインと、

任意に、一端で前記反応容器に接続し、他方の端部で酸化剤を含む貯蔵容器に接続している少なくとも1つのラインと、

一端で前記反応容器に接続し、他方の端部で前記精製カートリッジの上部に接続している少なくとも1つのラインと、

一端で前記精製カートリッジの下部末端に接続している少なくとも1つの出力ラインであって、他方の端部が、請求項6に記載の化合物(II)を回収できる、少なくとも1つの出力ラインと、

任意に、不活性ガスの供給部位に接続しているラインとを含む少なくとも1つの合成の自動化を備える、装置。

【請求項10】

制御手段と、

真空システムと、

1つの反応容器と、

精製カートリッジと、

第2の自動化において請求項6に記載の化合物(II)を導入するための、一端で前記第1の自動化の出力ラインに接続し、他方の端部で前記反応容器に接続している少なくとも1つの入力ラインと、

一端で前記反応容器に接続し、他方の端部で請求項8に記載のベクターを含む貯蔵容器に接続している少なくとも1つのラインと、

一端で前記反応容器に接続し、他方の端部で水性溶媒を含む貯蔵容器に接続している少なくとも1つのラインと、

一端で前記反応容器に接続し、他方の端部で前記精製カートリッジの上部に接続している少なくとも1つのラインと、

一端で前記精製カートリッジの下部末端に接続している少なくとも1つのラインであって、他方の端部が請求項8に記載の化合物(III')を回収できる、少なくとも1つのラインと、

任意に、不活性ガスの供給部位に接続しているラインとを含む第2の自動化をさらに備える、請求項9に記載の装置。

【請求項11】

請求項1～4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物を含むキット。

【請求項12】

酸化剤、好ましくは、N - クロロスクシンイミド (N C S)、N - ヨードスクシンイミド、N - ブロモスクシンイミド、クロラミン T、過酸化水素、次亜塩素酸ナトリウム、tert - ブチルヒドロペルオキシド (t e r b u t y l h y d r o p e r o x y d e)、重クロム酸カリウム、より好ましくはN - クロロスクシンイミドから選択される酸化剤をさらに含む、請求項 1 1 に記載のキット。

【請求項 1 3】

セレクトフルオル、アセタート、またはトリフレート塩、好ましくはセレクトフルオル塩をさらに含む、請求項 1 1 または 1 2 に記載のキット。

【請求項 1 4】

金属触媒をさらに含む、請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 1 5】

還元剤、好ましくはピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、システイン、またはジチオスレイトールから選択される還元剤をさらに含む、請求項 1 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 1 6】

ハロゲン化合物の合成のための、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物の使用。