

【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23年1月13日 (2011.1.13)

【公表番号】特表2010-511704(P2010-511704A)

【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2009-540246(P2009-540246)

【国際特許分類】

C 0 7 F 5/02 (2006.01)

C 0 7 D 487/22 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 41/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/409 (2006.01)

A 6 1 K 31/555 (2006.01)

A 6 1 K 31/69 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 B 5/055 (2006.01)

A 6 1 N 5/10 (2006.01)

C 0 7 F 1/08 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 F 5/02 C S P E

C 0 7 D 487/22

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 41/00

A 6 1 K 31/409

A 6 1 K 31/555

A 6 1 K 31/69

A 6 1 K 49/00 A

A 6 1 K 49/00 C

A 6 1 K 49/02 A

A 6 1 K 49/02 B

A 6 1 B 5/05 3 8 3

A 6 1 N 5/10

C 0 7 F 1/08 C

【手続補正書】

【提出日】平成22年11月16日 (2010.11.16)

【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

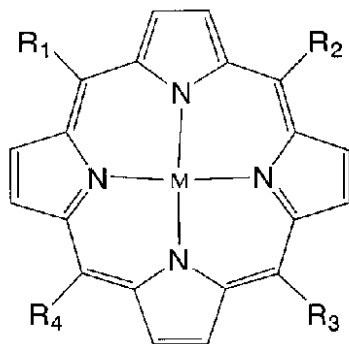
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式：

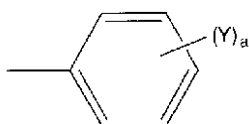
【化 1】



(1)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は独立して $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、ハロゲン又は下記式で表される置換基を示し、

【化 2】



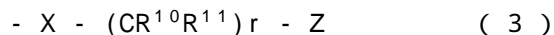
(2);

前記式中、

Yは独立してフェニル環のオルト、メタ又はパラ位に位置し、独立して水素、ヒドロカルビル、非芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、或いは、

ヒドロキシ、アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{SOR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、ニトロ、アミド、ウレイド、カルバメート、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 又はポリアルキレンオキシドから選択される1～4個の親水基で置換されたヒドロカルビル、非芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、或いは、

式(3)で表される置換基を示し、



R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つは、Yが式(3)で表される式(2)の置換基であり、

Xは、酸素又は硫黄であり、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は独立して水素及びC1～C4のヒドロカルビルから選択され、

Zは、ケージ構造中に少なくとも2個の炭素原子と少なくとも3個のホウ素原子とを有するか、又は、少なくとも1個の炭素原子と少なくとも5個のホウ素原子とを有するカルボランクラスターであり、

rは0又は1～20の整数であり、

aは1～4の整数を表し、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つは、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 又はハロゲンである置換基であり、

Mは、2個の水素イオン、1個の一価金属イオン、2個の一価金属イオン、二価金属イオン、三価金属イオン、四価金属イオン、五価金属イオン、六価金属イオンのいずれかである化合物であって、

ポルフィリン金属錯体が1個の一価金属イオンから誘導される場合、1個のカウンターカチオンにより電荷のつり合いがとれており、三価金属イオン、四価金属イオン、五価金属イオン、六価金属イオンから誘導される場合は、適切な数のカウンターアニオン、ジアニオン又はトリアニオンにより電荷のつり合いがとれている、前記化合物。

【請求項 2】

前記Zが、 $-\text{C}_2\text{HB}_9\text{H}_{10}$ 又は $-\text{C}_2\text{HB}_{10}\text{H}_{10}$ のカルボランから選択され、 $-\text{C}_2\text{HB}_9\text{H}_{10}$ はnido型オ

ルト - 、メタ - 、パラ - カルボランであり、 $-C_2HB_{10}H_{10}$ はcloso型オルト - 、メタ - 、パラ - カルボランであることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

前記 M が、ラジオアイソトープ型照射治療に有用であるか、単一光子放射コンピュータ断層撮影 (SPECT) 又は陽電子放射断層撮影 (PET) により撮像化が可能な放射性金属イオン、磁気共鳴映像法 (MRI) で検出可能な常磁性金属イオン、ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)、X 線照射治療 (XRT) 又は光線力学療法 (PDT) に適した金属イオン、或いは、これらの組合わせであることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

前記 M が、バナジウム、マンガン、鉄、ルテニウム、テクネチウム、クロム、白金、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、ゲルマニウム、インジウム、スズ、イットリウム、金、バリウム、タンゲステン又はガドリニウムである、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

前記式中、

- i. R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の 2 つが式 (2) で表される置換基を表し、
- ii. a が 1 であり、
- iii. Y が式 (3) で表され、
- iv. Y がフェニル環のメタ位にあり、
- v. $R^1 \sim R^4$ のなかで式 (2) で表されない 2 つが $-NO_2$ 又は $-NH_2$ 又はハロゲンで

あることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

式 (2) で表される前記置換基がシス配座にある、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

式 (2) で表される前記置換基がトランス配座にある、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 8】

前記 $R^1 \sim R^4$ のなかで式 (2) で表されない 2 つが $-NO_2$ 又は $-Br$ である、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

前記 Z が、 $-C_2HB_9H_{10}$ 又は $-C_2HB_{10}H_{10}$ のカルボランから選択され、 $-C_2HB_9H_{10}$ はnido型オルト - 、メタ - 、パラ - カルボランであり、 $-C_2HB_{10}H_{10}$ はcloso型オルト - 、メタ - 、パラ - カルボランであることを特徴とする、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

前記 M が、バナジウム、マンガン、鉄、ルテニウム、テクネチウム、クロム、白金、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、ゲルマニウム、インジウム、スズ、イットリウム、金、バリウム、タンゲステン又はガドリニウムである、請求項 9 記載の化合物。

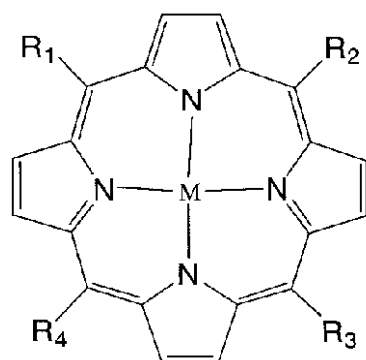
【請求項 11】

前記 X が酸素であり、 R^{10} 及び R^{11} が水素であり、 r が 1 である、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

腫瘍及び周囲組織を撮像するための組成物であって、下記式：

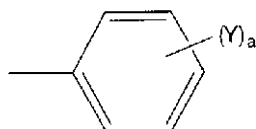
【化 3】



(1)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は独立して $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、ハロゲン又は下記式で表される置換基を示し、

【化 4】



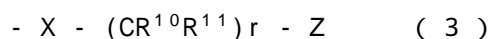
(2);

前記式中、

Yは独立してフェニル環のオルト、メタ又はパラ位に位置し、独立して水素、ヒドロカルビル、非芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、或いは、

ヒドロキシ、アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{SOR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、ニトロ、アミド、ウレイド、カルバメート、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 又はポリアルキレンオキシドから選択される1～4個の親水基で置換されたヒドロカルビル、非芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、或いは、

式(3)で表される置換基を示し、



R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つは、Yが式(3)で表される式(2)の置換基であり、

Xは、酸素又は硫黄であり、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は独立して水素及びC1～C4のヒドロカルビルから選択され、

Zは、ケージ構造中に少なくとも2個の炭素原子と少なくとも3個のホウ素原子とを有するか、又は、少なくとも1個の炭素原子と少なくとも5個のホウ素原子とを有するカルボランクラスターであり、

rは0又は1～20の整数であり、

aは1～4の整数であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つは、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 又はハロゲンである置換基であり、

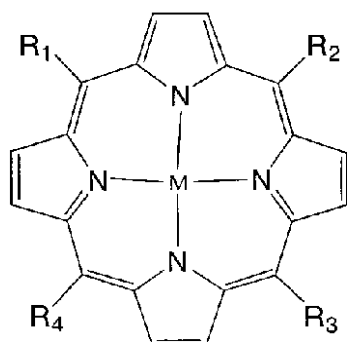
Mは、2個の水素イオン、1個の一価金属イオン、2個の一価金属イオン、二価金属イオン、三価金属イオン、四価金属イオン、五価金属イオン、六価金属イオンのいずれかである)で表される化合物であって、

1個の一価金属イオンから誘導されるポルフィリン金属錯体は、1個のカウンターカチオンにより電荷のつり合いがとれており、三価金属イオン、四価金属イオン、五価金属イオン、六価金属イオンから誘導されるポルフィリン金属錯体は、適切な数のカウンターアニオン、ジアニオン又はトリアニオンにより電荷のつり合いがとれている化合物を含む前記組成物。

【請求項 13】

腫瘍及び周囲組織を撮像するための組成物であって、下記式：

【化 5】

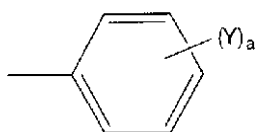


(1)

(式中、

- i. R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の2つが下記式(2)で表される置換基を表し、

【化 6】

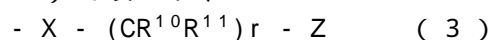


(2);

前記式中、

- ii. a が1であり、

- iii. Y が下記式(3)で表され、



- iv. Y がフェニル環のメタ位にあり、

- v. $R^1 \sim R^4$ のなかで式(2)で表されない2つが $-\text{NO}_2$ 又は $-\text{Br}$ であり、

- vi. 式(2)で表される前記置換基がトランス配座にあり、

- vii. Z が $-\text{C}_2\text{HB}_9\text{H}_{10}$ 又は $-\text{C}_2\text{HB}_{10}\text{H}_{10}$ のカルボランから選択され、

$-\text{C}_2\text{HB}_9\text{H}_{10}$ はnido型オルト-、メタ-、パラ-カルボランであり、

$-\text{C}_2\text{HB}_{10}\text{H}_{10}$ はcloso型オルト-、メタ-、パラ-カルボランであり、

- viii. M がバナジウム、マンガン、鉄、ルテニウム、テクネチウム、クロム、白金、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、ゲルマニウム、インジウム、スズ、イットリウム、金、バリウム、タングステン又はガドリニウムであり、

- ix. X が酸素、 R^{10} 及び R^{11} が水素、 r が1を示す)で表される化合物を含む前

記組成物。

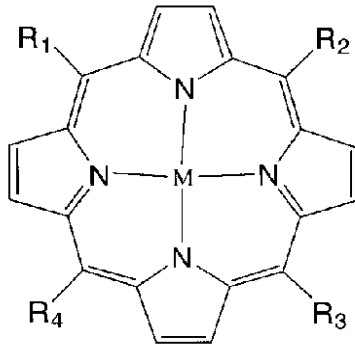
【請求項 14】

前記撮像が、磁気共鳴映像法(MRI)、単一光子放射コンピュータ断層撮影(SPECT)又は陽電子放射断層撮影(PET)方法から選択される方法によることを特徴とする、請求項12又は13記載の組成物。

【請求項 15】

バイモーダル型癌治療用医薬組成物であって、下記式：

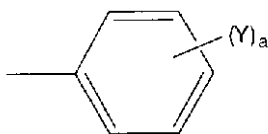
【化 7】



(1)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は独立して $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、ハロゲン又は下記式で表される置換基を示し、

【化 8】

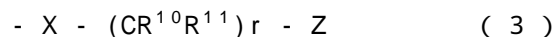


(2);

前記式中、Yは独立してフェニル環のオルト、メタ又はパラ位に位置し、独立して水素、ヒドロカルビル、非芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、或いは、

ヒドロキシ、アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{SOR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、ニトロ、アミド、ウレイド、カルバメート、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 又はポリアルキレンオキシドから選択される1～4個の親水基で置換されたヒドロカルビル、非芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、或いは、

式(3)で表される置換基を示し、



R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つは、Yが式(3)で表される式(2)の置換基であり、

Xは、酸素又は硫黄であり、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は独立して水素及びC1～C4のヒドロカルビルから選択され、

Zは、ケージ構造中に少なくとも2個の炭素原子と少なくとも3個のホウ素原子とを有するか、又は、少なくとも1個の炭素原子と少なくとも5個のホウ素原子とを有するカルボランクラスターであり、

rは0又は1～20の整数であり、

aは1～4の整数を表し、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つは、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 又はハロゲンである置換基であり、

Mは、2個の水素イオン、1個の一価金属イオン、2個の一価金属イオン、二価金属イオン、三価金属イオン、四価金属イオン、五価金属イオン、六価金属イオンのいずれかである)で表される化合物であって、

1個の一価金属イオンから誘導されるポルフィリン金属錯体は、1個のカウンターカチオンにより電荷のつり合いがとれており、三価金属イオン、四価金属イオン、五価金属イオン、六価金属イオンから誘導されるポルフィリン金属錯体は、適切な数のカウンターアニオン、ジアニオン又はトリアニオンにより電荷のつり合いがとれている化合物を含む前記組成物。

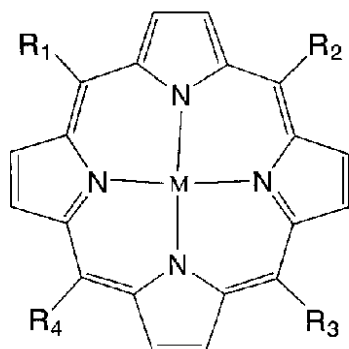
【請求項 16】

前記治療が、病変部に照射することを含む請求項15記載の組成物。

【請求項 17】

バイモーダル型癌治療用医薬組成物であって、下記式：

【化 9】



(I)

(式中、

- i. R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の2つが下記式(2)で表される置換基を表し、

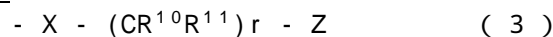
【化 10】



(2);

- ii. a が1であり、

- iii. Y が下記式(3)で表され、



- iv. Y がフェニル環のメタ位にあり、

- v. $R^1 \sim R^4$ のなかで式(2)で表されない2つが $-\text{NO}_2$ 又は $-\text{Br}$ であり、

- vi. 式(2)で表される前記置換基がトランス配座にあり、

- vii. Z が $-\text{C}_2\text{HB}_9\text{H}_{10}$ 又は $-\text{C}_2\text{HB}_{10}\text{H}_{10}$ のカルボランから選択され、

$-\text{C}_2\text{HB}_9\text{H}_{10}$ はnido型オルト-、メタ-、パラ-カルボランであり、

$-\text{C}_2\text{HB}_{10}\text{H}_{10}$ はcloso型オルト-、メタ-、パラ-カルボランであり、

- viii. M がバナジウム、マンガン、鉄、ルテニウム、テクネチウム、クロム、白金、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、ゲルマニウム、インジウム、スズ、イットリウム、金、バリウム、タングステン又はガドリニウムであり、

- ix. X が酸素であり、 R^{10} 及び R^{11} が水素であり、 r が1を示す)で表される化

合物を含む前記組成物。

【請求項 18】

前記治療が、病変部に照射することを含む請求項17記載の組成物。

【請求項 19】

前記照射が、熱中性子又は熱外中性子或いはレーザー赤色光を利用した方法によることを特徴とした、請求項16～18のいずれか1項記載の組成物。

【請求項 20】

前記バイモーダル型癌治療がホウ素中性子捕捉療法(BNCT)を含む、請求項15～18のいずれか1項記載の組成物。

【請求項 21】

前記バイモーダル型癌治療が光線力学療法(PDT)を含む、請求項15～18のいずれか1項記載の組成物。

【請求項 22】

前記バイモーダル型癌治療がX線照射治療(XRT)を含む、請求項15～18のいずれか1項記載の組成物。

【請求項 23】

前記バイモーダル型癌治療が、単一光子放射コンピュータ断層撮影 (SPECT) 又は陽電子放射断層撮影 (PET) を利用し、式中 M が SPECT 及び / 又は PET での画像化が可能な放射性金属イオンである、請求項 15 ~ 18 のいずれか 1 項記載の組成物。

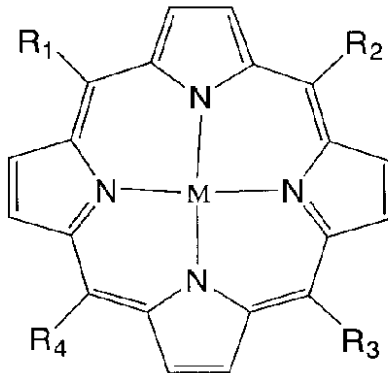
【請求項 24】

前記バイモーダル型癌治療が、磁気共鳴映像法 (MRI) を利用し、式中 M が常磁性金属イオンである、請求項 15 ~ 18 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 25】

下記式：

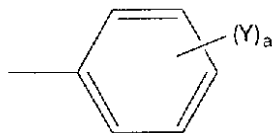
【化 11】



(1)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は独立して $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、ハロゲン又は下記式で表される置換基を示し、

【化 12】

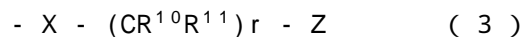


(2);

前記式中、Yは独立してフェニル環のオルト、メタ又はパラ位に位置し、独立して水素、ヒドロカルビル、非芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、或いは、

ヒドロキシ、アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{SOR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、ニトロ、アミド、ウレイド、カルバメート、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 又はポリアルキレンオキシドから選択される 1 ~ 4 個の親水基で置換されたヒドロカルビル、非芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、或いは、

式 (3) で表される置換基を示し、



R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも 1 つは、Y が式 (3) で表される式 (2) の置換基であり、

X は、酸素又は硫黄であり、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は独立して水素及び C 1 ~ C 4 のヒドロカルビルから選択され、

Z は、ケージ構造中に少なくとも 2 個の炭素原子と少なくとも 3 個のホウ素原子とを有するか、又は、少なくとも 1 個の炭素原子と少なくとも 5 個のホウ素原子とを有するカルボランクラスターであり、

r は 0 又は 1 ~ 20 の整数であり、

a は 1 ~ 4 の整数を表し、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも 1 つは、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 又はハロゲンで表される置換基

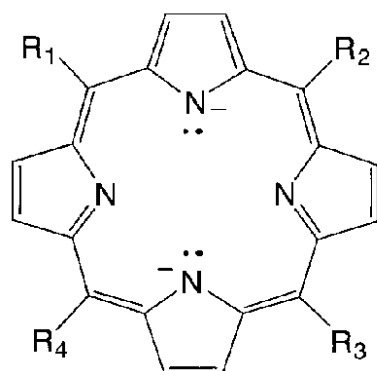
であり、

Mは三価金属イオン、四価金属イオン、五価金属イオン又は六価金属イオンである)で表される化合物であって、前記ポルフィリン金属錯体が、2価の負電荷を含む1個以上のポルフィリン化合物により電荷のつり合いがとれている前記化合物。

【請求項26】

前記2価の負電荷を含むポルフィリン化合物が、下記式：

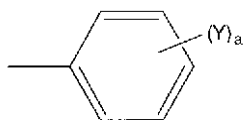
【化13】



(1)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は独立して $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、ハロゲン又は下記式で表される置換基を示し、

【化14】

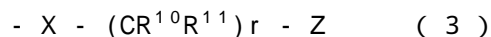


(2);

前記式中、Yは独立してフェニル環のオルト、メタ又はパラ位に位置し、独立して水素、ヒドロカルビル、非芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、或いは、

ヒドロキシ、アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{SOR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、ニトロ、アミド、ウレイド、カルバメート、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 又はポリアルキレンオキシドから選択される1～4個の親水基で置換されたヒドロカルビル、非芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、或いは、

式(3)で表される置換基を示し、



R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つは、Yが式(3)で表される式(2)の置換基であり、

Xは、酸素又は硫黄であり、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は独立して水素及びC1～C4のヒドロカルビルから選択され、

Zは、ケージ構造中に少なくとも2個の炭素原子と少なくとも3個のホウ素原子とを有するか、又は、少なくとも1個の炭素原子と少なくとも5個のホウ素原子とを有するカルボランクラスターであり、

rは0又は1～20の整数であり、

aは1～4の整数を表し、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つは、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 又はハロゲンである置換基である)で表される、請求項25記載の化合物。