

【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12月13日 (2012.12.13)

【公表番号】特表2012-502052(P2012-502052A)

【公表日】平成24年1月26日 (2012.1.26)

【年通号数】公開・登録公報2012-004

【出願番号】特願2011-526218(P2011-526218)

【国際特許分類】

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/138 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 K 31/409 (2006.01)

A 6 1 K 31/4192 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 D 487/22 (2006.01)

C 0 7 D 491/22 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 49/02 A

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/138

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 K 31/409

A 6 1 K 31/4192

A 6 1 P 35/00

C 0 7 D 487/22

C 0 7 D 491/22

【手続補正書】

【提出日】平成24年10月23日 (2012.10.23)

【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】

ゲムシタビン、カベシタビン、メトトレキセート、タキソール、タキソテール、メルカプトプリン(mereaptopurine)、チオグアニン、ヒドロキシ尿素、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソウレア類、マイトマイシン、ダカルバジン、プロカルバジン、エトボシド、テニボシド、カンパシーインス(campatheeins)、ブレオマイシン、ドキソルビ

シン、イダルビシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ミトキサントロン、L-アスパラギナーゼ、ドキシソルビシン、エビルビシン、5-フルオロウラシル(5-FU)、タキサン類(ドセタキセルおよびパクリタキセル)、ロイコボリン、レバミゾール、イリノテカン、エストラムスチン、エトポシド、ナイトロジェンマスタード類、BCNU、ニトロソ尿素類(カルムスチンおよびロムスチン)、白金錯体類(シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチン)、メシル酸イマチニブ、ヘキサメチルメラミン、トポテカン、チロシンキナーゼ阻害剤類、チルホスチ類ハービマイシンA、ゲニスタイン、エルブスタチン、ラベダスチンA、アルキル化剤、ナイトロジェンマスタード、シクロホスファミド、トロホスファミド、クロラムブシル、ニトロソ尿素類、カルムスチン(BCNU)、ロムスチン(CCNU)、スルホン酸アルキル類、ブスルファン、トレオスルファン、トリアゼン類、植物性アルカロイド類、ビンカ・アルカロイド類(ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン)、タキソイド類、DNAトポイソメラーゼ阻害剤類、エピポドフィリン類、9-アミノカンブトテシン、カンブトセシン、クリスナトール、マイトマイシン類、マイトマイシンC、代謝拮抗薬類、葉酸拮抗薬類、DHFR阻害剤類、トリメトレキサート、IMPデヒドロゲナーゼ阻害剤類、ミコフェノール酸、チアゾフリン、リバビリン、EICAR、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤類、ヒドロキシ尿素、デフェロキサミン、ピリミジン類似体類、ウラシル類似体類、フロクスウリジン、ドキシフルリジン、ラチトレキセド、シトシン類似体類、シタラビン(ara C)、シトシンアラビノシド、フルダラビン、プリン類似体類、メルカプトプリン、チオグアニン、DNA代謝拮抗物質類、3-HP、2'-デオキシ-5-フルオロウリジン、5-HP、 α -TGDR、アフィジコリングリシン酸塩、ara-C、5-アザ-2'-デオキシシチジン、 β -TGDR、サイクロシチジン、グアナゾール(イノシングリコジアルデヒド)、マセベシンII、ピラゾロイミダゾール、ホルモン治療薬類、受容体拮抗薬類、抗エストロゲン、タモキシフェン、ラロキシフェン、メゲストロール、LHRHアゴニスト類、ゴセレリン、リュープロライドアセテート、抗アンドロゲン類、フルタミド、ビカルタミド、レチノイド類/デルトイド類、cis-レチノイン酸、ビタミンA誘導体、全トランスレチノイン酸(ATRA-IV)、ビタミンD3類似体類、E1) 1089、CB 1093、ICH 1060、光線力学的治療薬類、ベルテポルフィン、BPD-MA、フタロシアニン、光線感作物質Pc4、デメトキシ-ヒポクレリンA(2BA-2-DMHA)、サイトカイン類、インターフェロン-a、インターフェロン-I3、インターフェロン-y、腫瘍壊死因子、血管形成阻害剤類、アンギオスタチン(プラスミノゲンフラグメント)、抗血管形成抗トロンビンUI、アンジオザイム、ABT-627、Bay12-9566、ベネフィン、ベバシズマブ、BMS-275291、軟骨由来の阻害剤(CDI)、CAI、CD59補体断片、CEP-7055、Col3、コンプレタスタチA-4、エンドスタチン(コラーゲンXVIIIFラグメント)、フィブロネクチンフラグメント、Gro-beta、ハロフジノン、ヘパリナーゼ類、ヘパリンヘキサ糖フラグメント、HMV833、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)、IM-862、インターフェロン誘導可能なプロテイン(IP-10)、インターロイキン-12、クリングル5(プラスミノゲンフラグメント)、マリマスタット、メタロプロテイナーゼ阻害剤類(UMPs)、2-メトキシエストラジオール、MMI270(CGS27023A)、MoAb IMC-I C11、ネオバスタット、NM-3、パンゼム、P1-88、胎盤RNA分解酵素阻害剤、プラスミノゲン活性化因子阻害剤、血小板因子-4(PF4)、プリノマスタット、プロラクチン161(Dフラグメント、プロリフェリン関連のプロテイン(PRP)、PTK787/ZK222594、レチノイド類、ソリマスタット、スクアラミン、SS3304、SU5416、SU6668、SU11248、テトラヒドロコルチゾール-S、テトラチオモリブデート、サリドマイド、トロンボスポンジン-1(TSP-1)、TNP-470、形質転換成長因子 β (TGF-11)、バスキュロスタチン、バソスタチン(カルレチクリンフラグメント)、ZD6126、ZD6474、ファメシルトランスフェラーゼ阻害剤類(FTI)、ビスフォスフォネート類、抗有糸分裂薬類、アロコルヒチン、ハリコンドリンB、コルヒチン、コルヒチン誘導体、ドルスタチン1

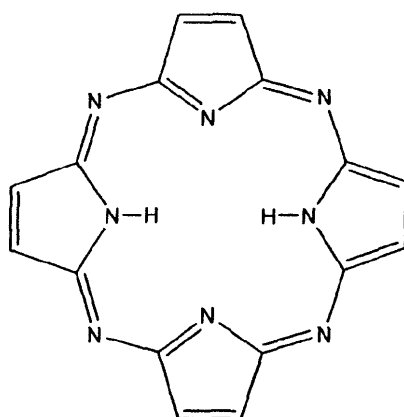
0、マイタンシン、リゾキシシ、チオコルヒチン、トリチルシステイン、イソプレニル化阻害剤類、ドーパミン作動性神経毒類、1-メチル-4-フェニルピリジニウムイオン、細胞周期阻害剤類、スタウロスポリン、アクチノマイシン類、アクチノマイシンD、ダクチノマイシン、プレオマイシン類、プレオマイシンA 2、プレオマイシンB 2、ペプロマイシン、アントラサイクリン、アドリアマイシン、エピルビシン、ピラルビシン(pirarnbicin)、ゾルビシン、ミトキサントロン、MDR阻害剤類、ベラパミル、Ca²⁺ アデノシントリホスファターゼ阻害剤類、またはタブシガルギンの化学療法剤に結合した、

【化1】



(ここで、pzは

【化2】



の構造を有し、

Mは、2H又はピロール窒素原子と複合体を形成し得る金属イオンであり、

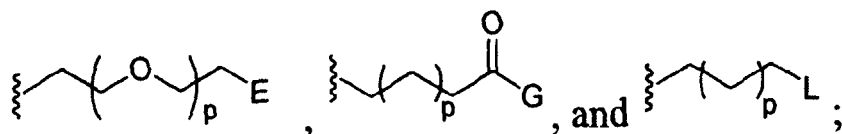
nは、1～3であり、

Aは、 $(-N(R^1)_2)_2$ 、 $(-OR^1)_2$ 、又は $(-SR^1)_2$ であり、

Bは、pzに結合した、一つ又はそれ以上の $-XR^2$ 基で置換されたベンゾ環であり、ここでXはO又はSであり、

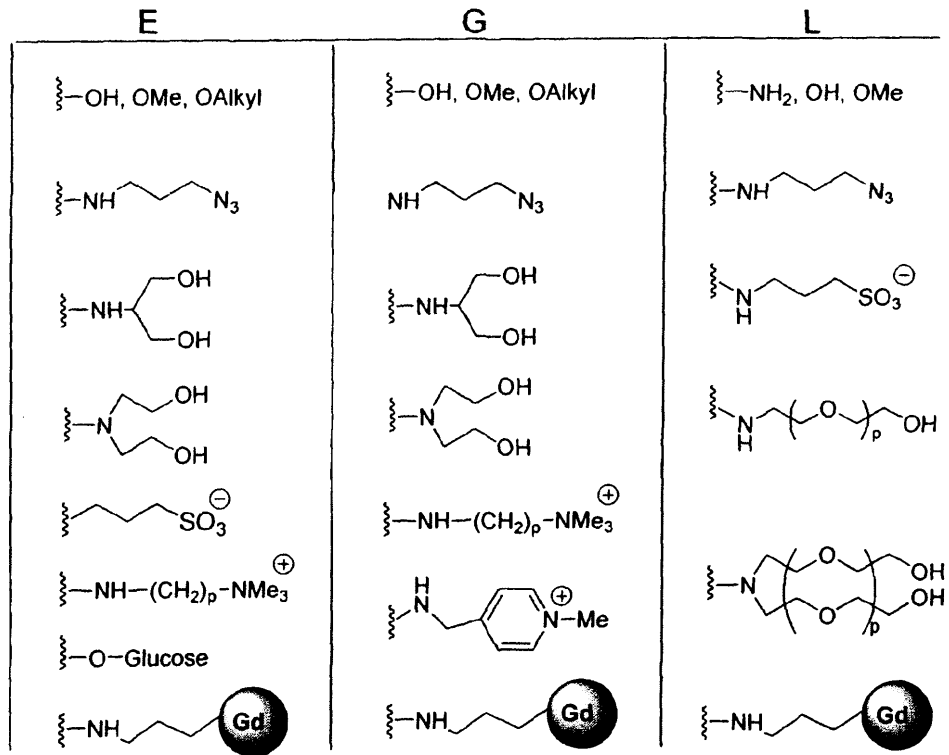
R¹は各々独立に、また、R²は各々独立に、OH、OR³、N(R³)₂、CO₂R³、又はCON(R³)₂で随意に置換されたC₁₋₆アルキル、OH、OR³、N(R³)₂、CO₂R³、又はCON(R³)₂で随意に置換されたC₃₋₆シクロアルキル、OH、OR³、N(R³)₂、CO₂R³、又はCON(R³)₂で随意に置換された(CH₂)₁₋₃C₃₋₆シクロアルキル、OH、OR³、N(R³)₂、CO₂R³、又はCON(R³)₂で随意に置換された(CH₂)₁₋₆C₆H₅からなる群から選択される基であり、ここで、各R³は、独立してH、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、又は(CH₂)₁₋₃C₃₋₆シクロアルキル；

【化3】



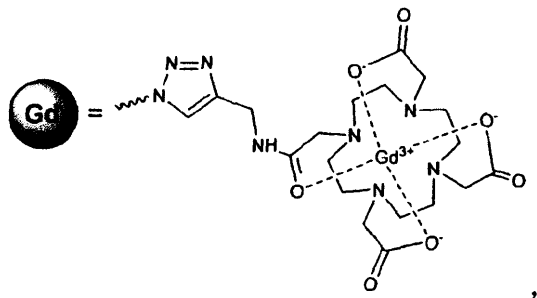
pは0～10であり、ここで、

【化 4】



および

【化 5】



又は 2 つの R^1 基が 1 つになって 5 又は 6 員環を形成してもよい。)。

の構造を有するポルフィラジン化合物を含有するポルフィラジンー化学療法剤複合体。

【請求項 2】

治療効果のある量の請求項 1 に記載のポルフィラジンー化学療法剤複合体を含む、腫瘍の治療用組成物。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の組成物であって、化学療法剤は、ドキソルビシン、メトトレキサート、タモキシフェン、タキソテル又はゼローダである組成物。

【請求項 4】

腫瘍を画像化する方法であって、

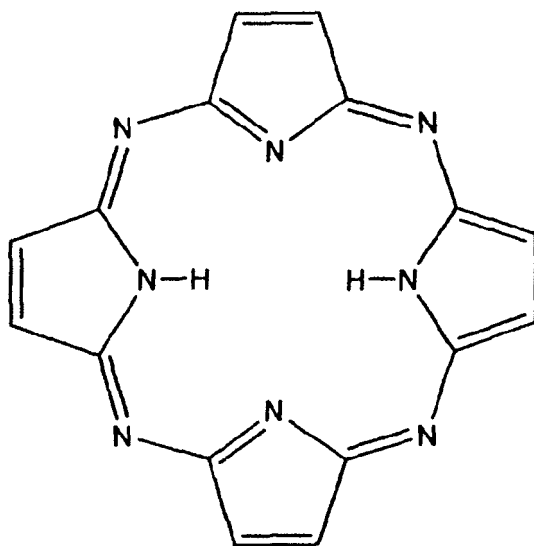
a) 腫瘍を有していると疑われる哺乳動物にポルフィラジンの十分な量を投与し、および

b) 哺乳動物中のポルフィラジンを視覚化することを包含し、前記ポルフィラジンが哺乳動物中で腫瘍に局在化する、方法。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の方法であって、ポルフィラジンは、

$M [pz (A_n; B_{4-n})]$
 の構造を有し、ここで、 pz は、化6の構造を有し、
 【化6】



M は $2H$ 、 $2H$ 又はピロール窒素原子と複合体を形成し得る金属イオンであり、

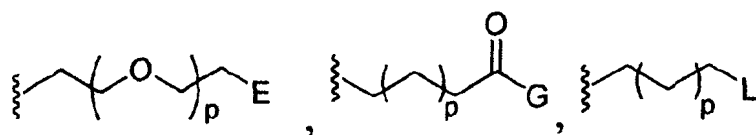
n は、 $1 \sim 3$ であり、

A は、 $(-N(R^1)_2)_2$ 、 $(-OR^1)_2$ 、又は $(-SR^1)_2$ であり、

B は、 pz に結合した、一つ又はそれ以上の $-XR^2$ 基で置換されたベンゾ環であり、
 ここで X は O 又は S であり、

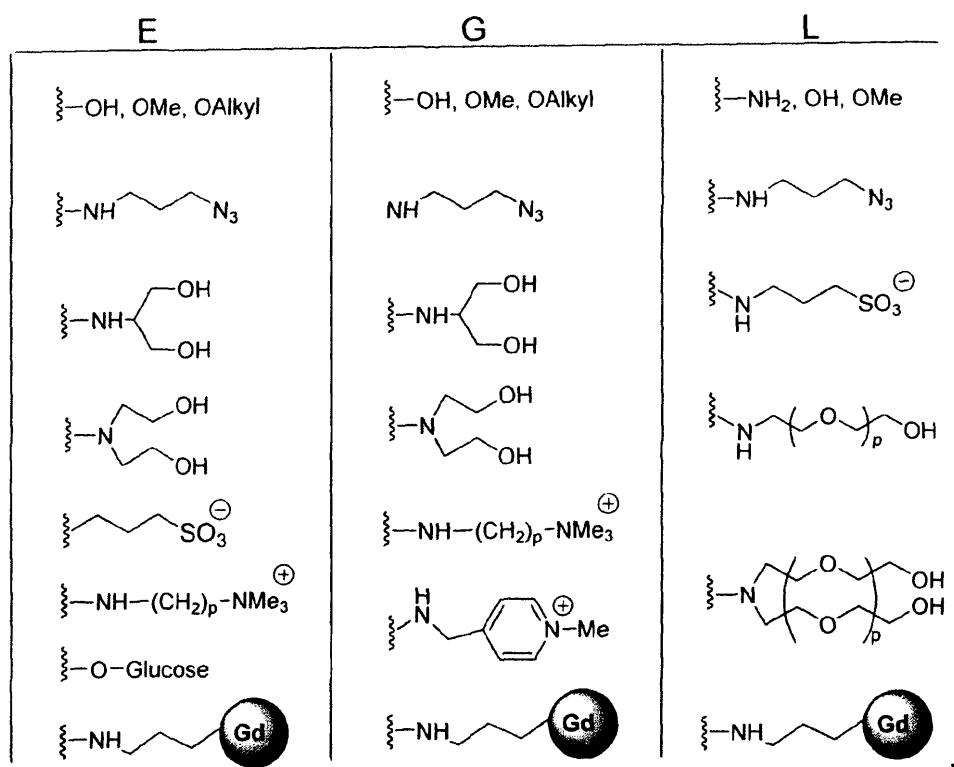
R^1 は各々独立に、および、 R^2 は各々独立に、 OH 、 OR^3 、 $N(R^3)_2$ 、 CO_2R^3 、
 又は $CON(R^3)_2$ で随意に置換された C_{1-6} アルキル、 OH 、 OR^3 、 $N(R^3)_2$ 、 CO_2R^3 、
 又は $CON(R^3)_2$ で随意に置換された C_{3-6} シクロアルキル、 OH 、 OR^3 、 $N(R^3)_2$ 、
 CO_2R^3 、又は $CON(R^3)_2$ で随意に置換された $(CH_2)_{1-3}C_{3-6}$ シクロアルキル、
 OH 、 OR^3 、 $N(R^3)_2$ 、 CO_2R^3 、又は $CON(R^3)_2$ で随意に置換された
 $(CH_2)_{1-6}C_6H_5$ からなる群から選択される基であり、ここで、各 R^3 は、独立して H 、
 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、又は $(CH_2)_{1-3}C_{3-6}$ シクロアルキル；

【化7】



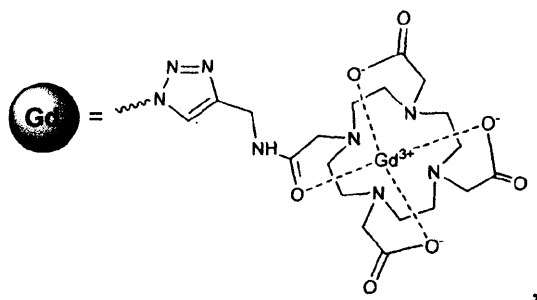
p は $0 \sim 10$ であり、ここで、

【化 8】



であり、G d は、

【化 9】

又は 2 つの R^1 基が 1 つになって 5 又は 6 員環を形成してもよい。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の方法であって、前記ポルフィラジンがキラルである方法。

【請求項 7】

請求項 5 に記載の方法であって、前記 A は、独立して $(-\text{OR}^1)_2$ 、又は $(-\text{SR}^1)_2$ である方法。

【請求項 8】

請求項 5 に記載の方法であって、前記ポルフィラジンは、 $\text{M}[\text{pz}(\text{A}_2; \text{B}_2)]$ の構造を有している方法。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の方法であって、前記ポルフィラジンは、 $\text{M}[\text{pz}(\text{trans A}_2; \text{B}_2)]$ の構造を有している方法。

【請求項 10】

請求項 5 に記載の方法であって、前記 M は、2 つの水素原子、アルカリ金属、アルカリ土類金属、遷移金属、ランタニドおよびアクチニドからなる群から選択されるものである方法。

【請求項 1 1】

請求項 5 に記載の方法であって、前記 M は、ニッケル、銅、2つの水素原子、マグネシウム、鉄、アルミニウム、マンガン、ガドリニウム、ロジウム、金、コバルト、白金、パラジウム、ルテニウム、鉛、リチウム、亜鉛、クロム、テクネチウム、ケイ素、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、錫、タングステン、レニウム、ジルコニウム、イリジウム、ウラン、バナジウム、チタン、モリブデン、ガリウム、ネオジム、およびイットルビウムからなる群から選択されるものである方法。

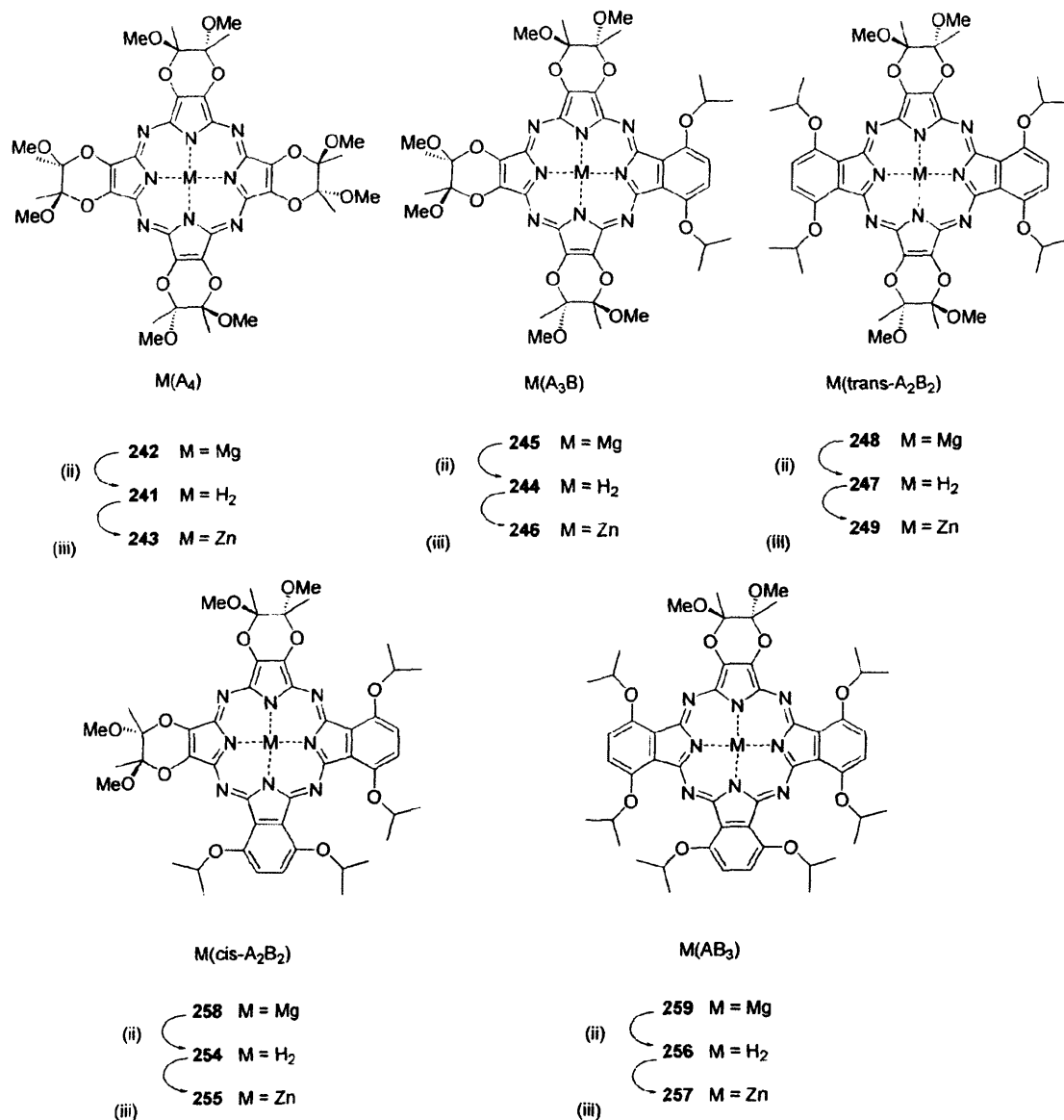
【請求項 1 2】

請求項 4 に記載の方法であって、前記ポルフィラジンは、1～8個の G d キレートを含む方法。

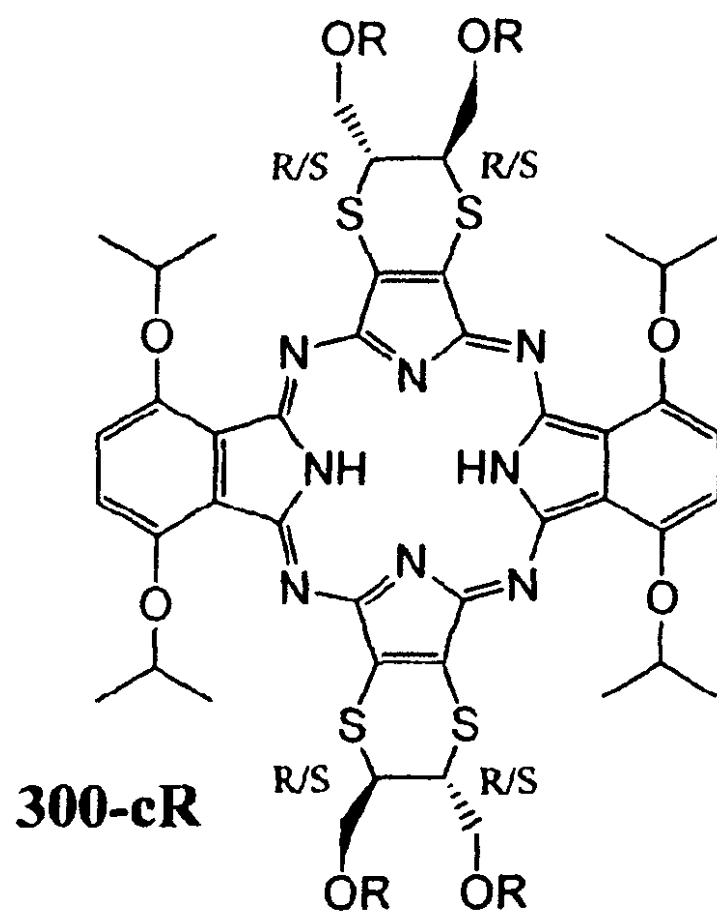
【請求項 1 3】

請求項 4 に記載の方法であって、前記ポルフィラジンは、

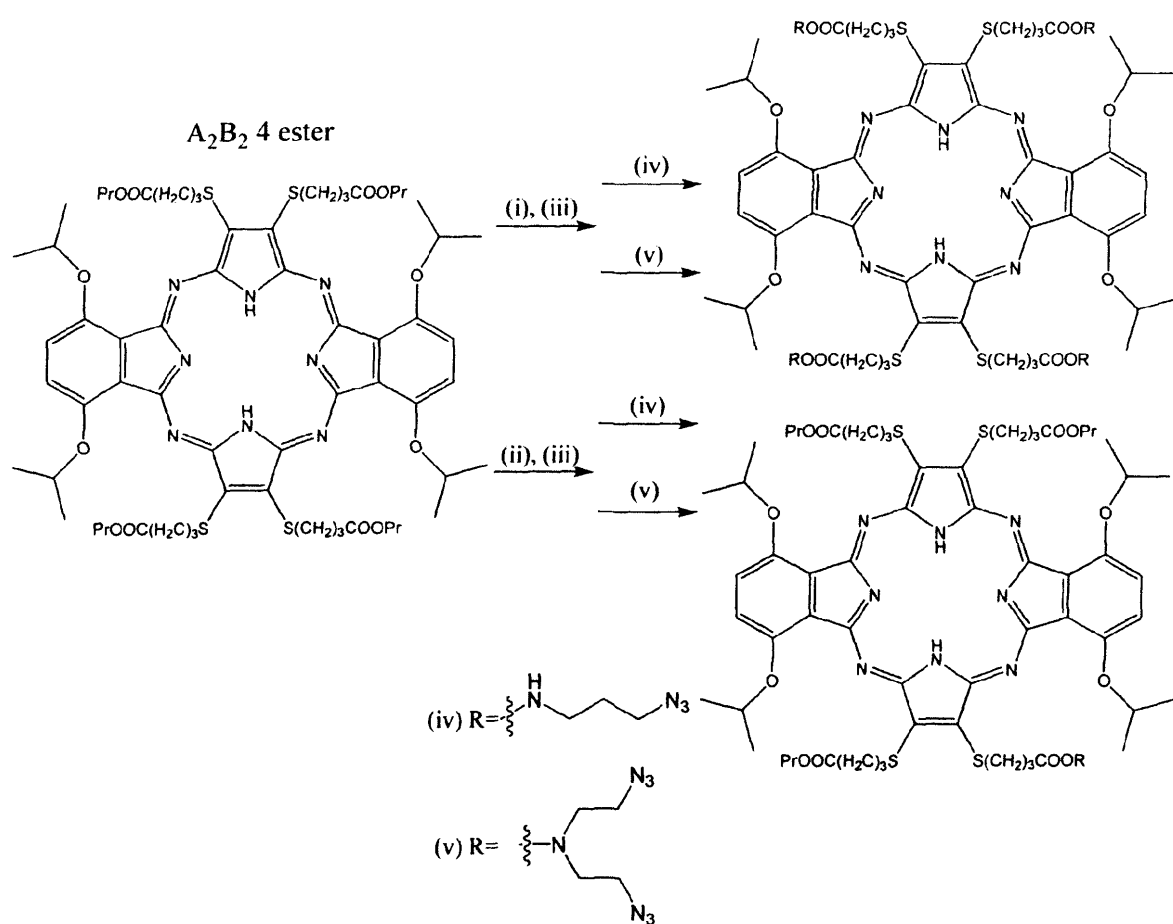
【化 1 0】



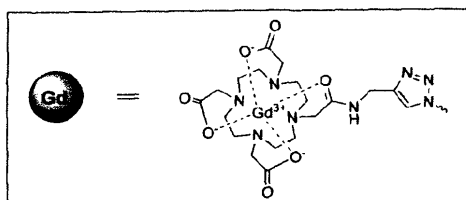
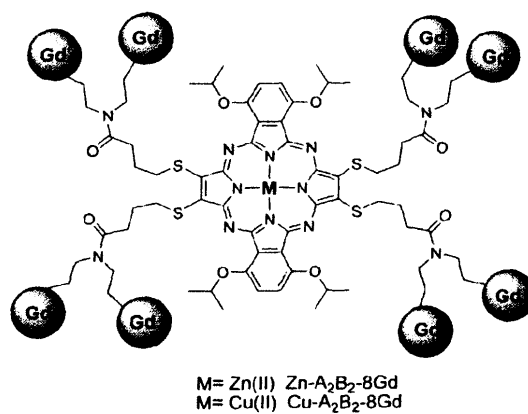
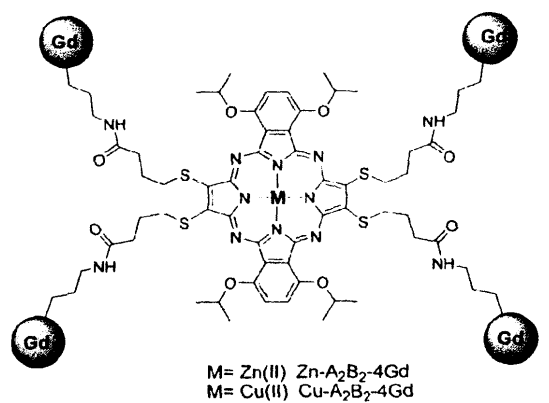
【化 1 1】



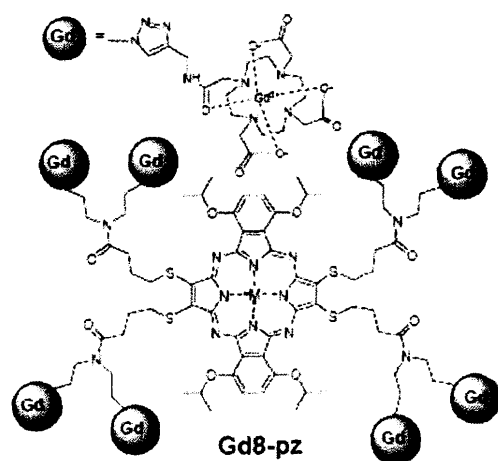
【化 1 2】



【化 1 3】

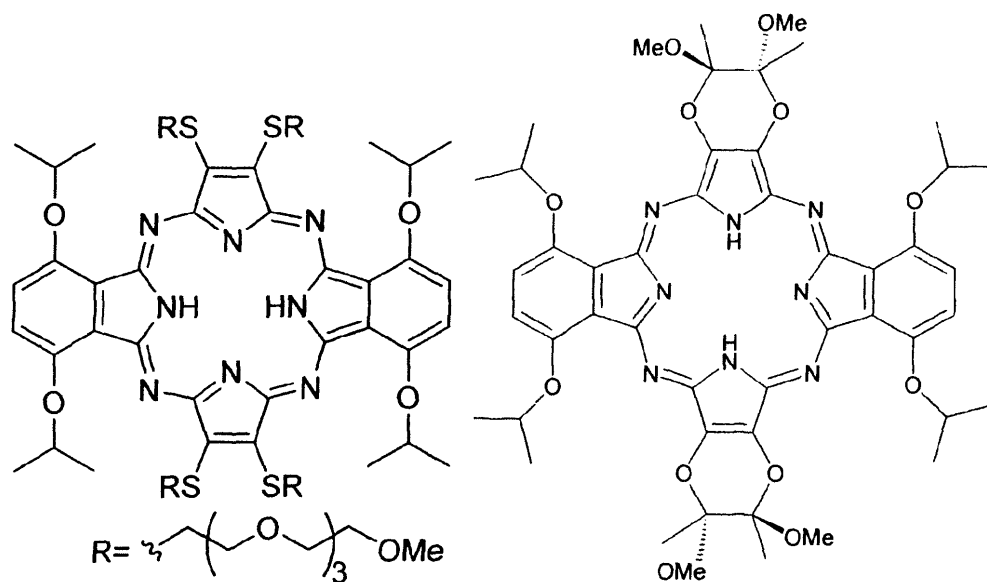


【化 1 4】



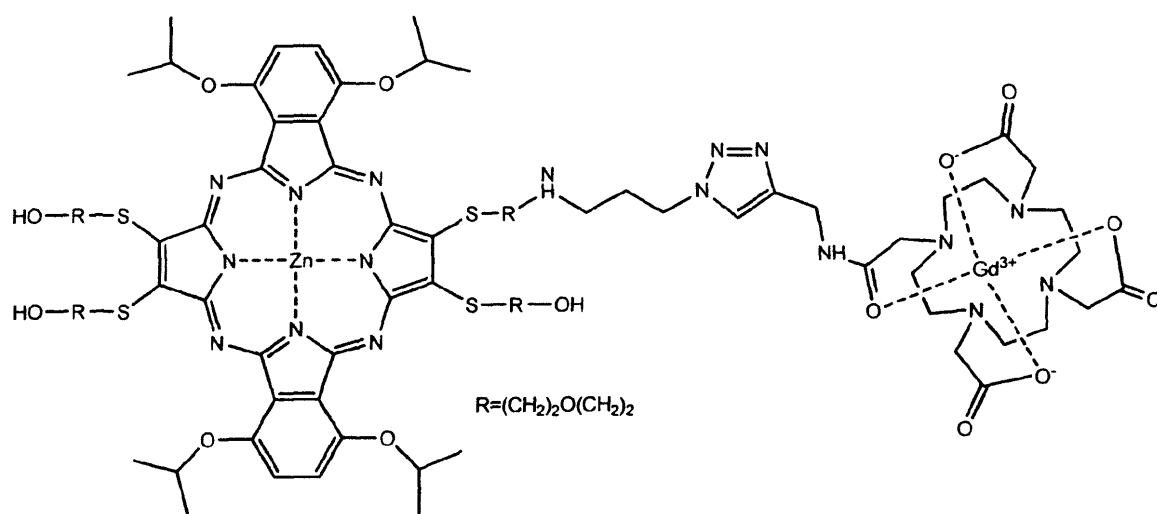
(ここで、Mは2H、Mg、Zn、又はCuである)

【化 1 5】



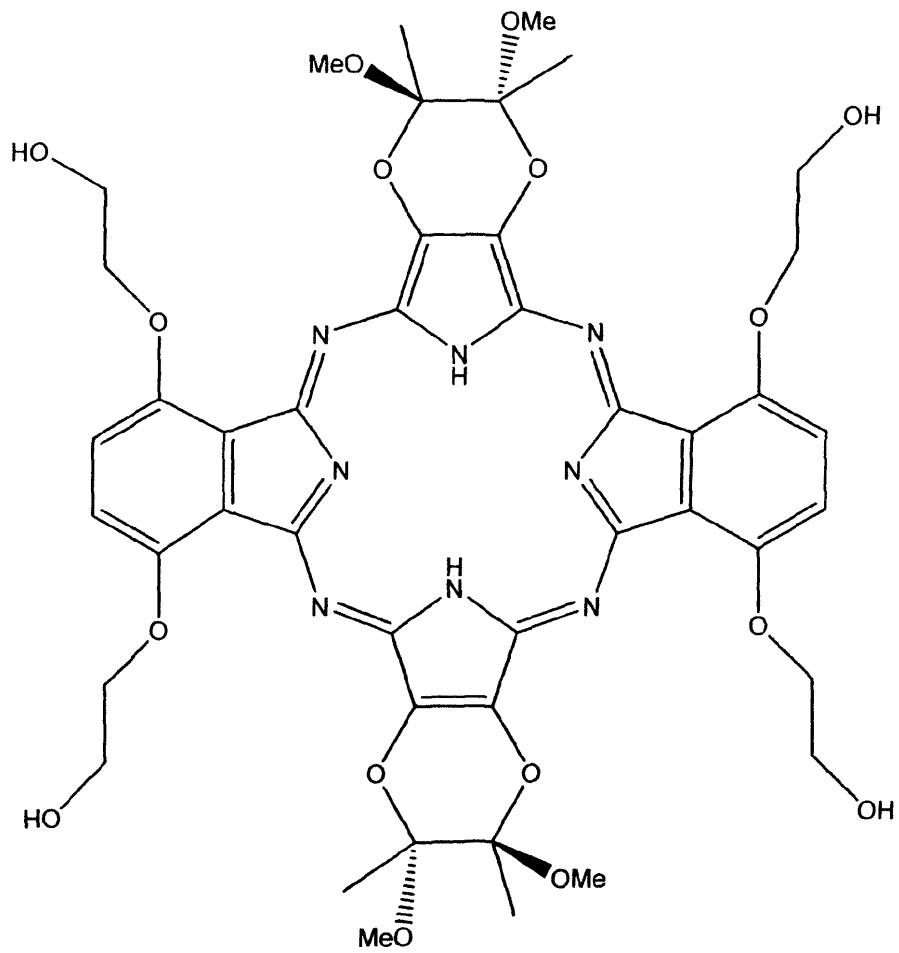
Compound 176

Compound 247



Compound 270

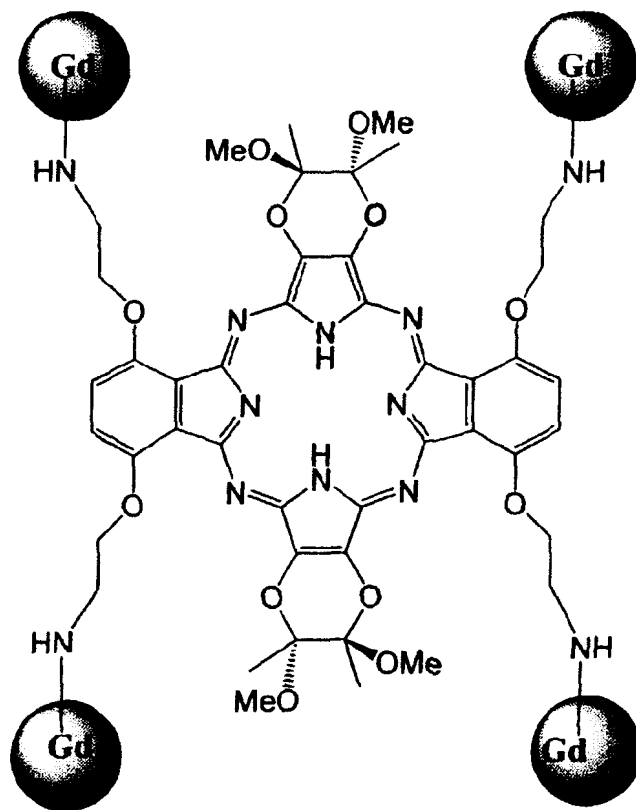
【化 1 6】



Compound 260

および

【化 1 7】



からなる群から選択される構造を有している方法。

【請求項 1 4】

請求項 4 に記載の方法であって、前記ポルフィラジンは、腫瘍を殺してしまう方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 に記載の方法であって、前記ポルフィラジンを光活性化させるステップを更に有している方法。

【請求項 1 6】

請求項 4 に記載の方法であって、前記視覚化は、光学的画像化、可視又は N I R 画像化、P E T 画像化、核画像化、および M R 画像化からなる群から選択されるものである方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載の方法であって、単独のポルフィラジンの投与の後、2 つ又はそれ以上の視覚化方法が一緒に又は同時に使用される方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 に記載の方法であって、前記 2 つ又はそれ以上の画像化方法が、光学的および M R 画像化、又は光学的および P E T 画像化である方法。

【請求項 1 9】

請求項 4 に記載の方法であって、前記哺乳動物は人間である方法。

【請求項 2 0】

治療効果のある量のポルフィラジンを、それを必要としている個体に投与することを包含する腫瘍細胞を殺すための方法であって、前記ポルフィラジンは、腫瘍細胞に局在化して前記腫瘍細胞を殺すことができる方法。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の方法であって、前記ポルフィラジンの光活性化を更に包含している方法。

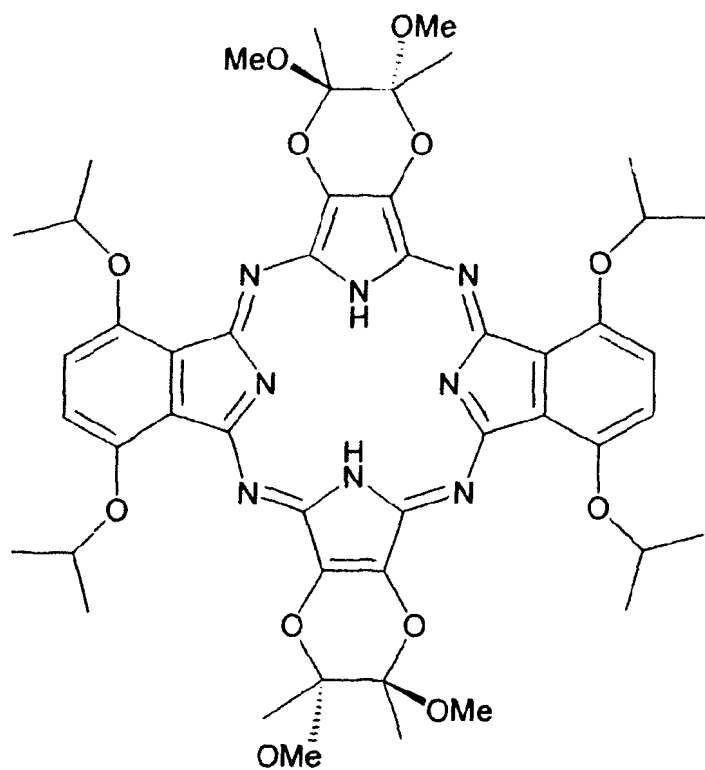
【請求項 2 2】

請求項 2 0 に記載の方法であって、治療効果のある量の化学療法剤、放射線、又はその両方を投与することを更に包含している方法。

【請求項 2 3】

請求項 2 2 に記載の方法であって、前記ポルフィラジンは、化合物 2 4 7

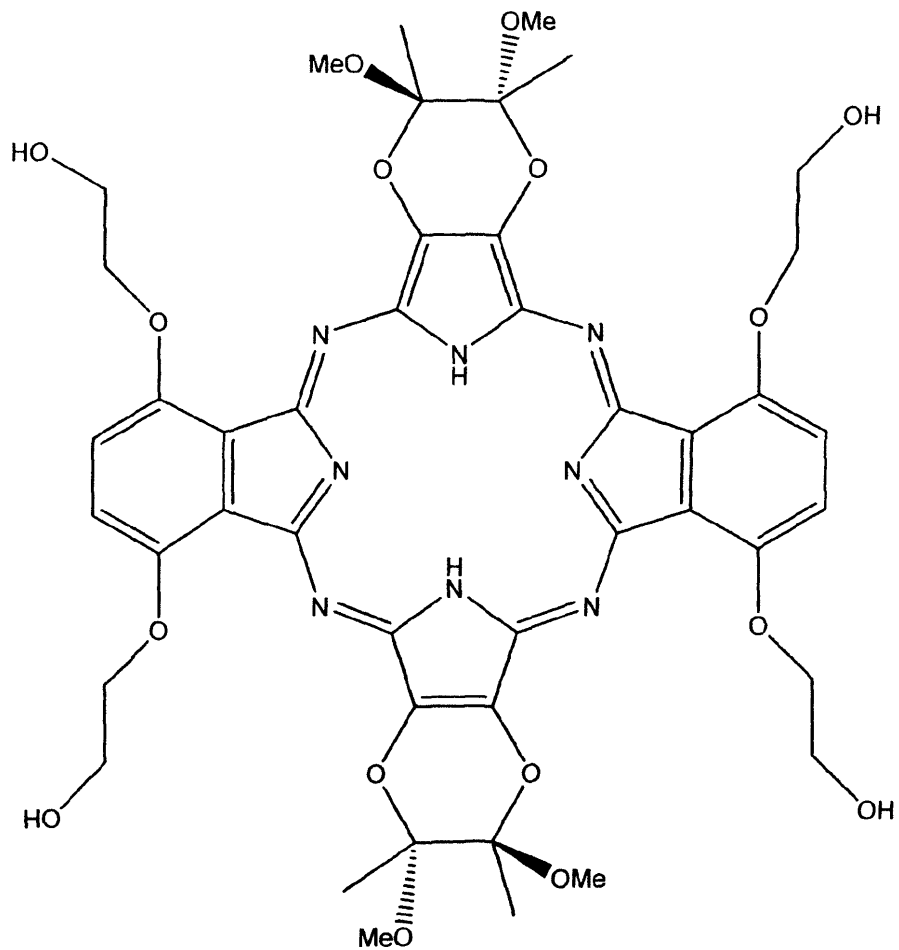
【化 1 8】



Compound 247

又は化合物 2 6 0

【化 1 9】



Compound 260

である方法。