

【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10月13日(2011.10.13)

【公表番号】特表2011-521947(P2011-521947A)

【公表日】平成23年7月28日(2011.7.28)

【年通号数】公開・登録公報2011-030

【出願番号】特願2011-511647(P2011-511647)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

A 6 1 K 31/475 (2006.01)

A 6 1 K 31/7008 (2006.01)

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

C 0 7 D 207/452 (2006.01)

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 0 7 K 1/13 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 31/475

A 6 1 K 31/7008

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/337

C 0 7 D 207/452

C 0 7 D 403/14

A 6 1 K 49/00 A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 N

C 0 7 K 1/13

【手続補正書】

【提出日】平成23年8月26日(2011.8.26)

【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

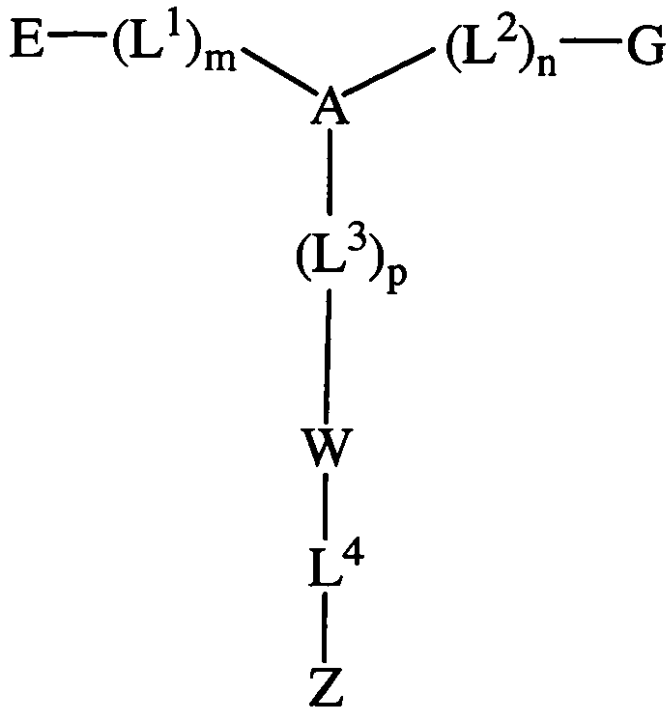
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I I) :

【化 1】



II

【式中：】

Aは、官能化単環状及び多環状炭化水素、官能化単環状及び多環状ヘテロ環、アミノ酸残基、直鎖ペプチド、環状ペプチド、合成ペプチド、半合成ペプチド、ペプチド模倣体並びにヒアルロン酸、並びに、それらの誘導体からなる群から選択される低分子量骨格であり；

$L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$ 及び $L^4$ は、それぞれ独立して、結合、又は、アミノ酸残基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^a-$ 、 $C_{1-6}$ アルキル及び $(CH_2CH_2O)_{1-15}$ からなる群から選択される連結基であり、

ここで、 $R^a$ は、H又は $C_{1-5}$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール若しくはヘテロアリールであり、

また、前記 $C_{1-6}$ アルキルの1個又は2個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 又は $NR'-$ で置換されていてもよく、ここで、 $R'$ は、H又は $C_{1-5}$ アルキルであり、

また、前記 $C_{1-6}$ アルキルは、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択される1個又は2個の置換基で置換されていてもよく；

Eは、RGD誘導体又はCA-IX配位子から選ばれる標的剤であり；

Gは、ドキシソルピシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ストレプトゾトシン、ペバシズマブ、プレドニソン及びパクリタキセルからなる群から選択される化学療法剤、又は抗体であり；

Wは、トリアゾールであり；

Zは、陽電子放出体若しくはガンマ線放出体からなる群から選択される放射性核種又は陽電子放出体若しくはガンマ線放出体のキレート化剤を含んでなる部分であり、前記キレート化剤は、陽電子放出体又はガンマ線放出体とキレートを形成しており；そして、

m、n及びpは、それぞれ独立して、1ないし10の整数である。】で表わされる、単一の立体異性体又はその立体異性体の混合物の形態であってもよい、多官能化合物又はその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

Aが、アミノ酸残基、直鎖ペプチド、環状ペプチド、合成ペプチド、半合成ペプチド、ペプチド模倣体及びそれらの誘導体からなる群から選択されるものである請求項1記載の

化合物。

【請求項 3】

A が、アミノ酸残基又はジペプチドである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

A が、リジン残基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

A が、アミノ酸残基、直鎖ペプチド、環状ペプチド、合成ペプチド、半合成ペプチド、ペプチド模倣体及びそれらの誘導体からなる群から選択されるものであり；

$L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$  及び  $L^4$  が、それぞれ独立して、結合又は  $C_{1-6}$  アルキルであり、ここで、前記  $C_{1-6}$  アルキルの 1 個又は 2 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$  又は  $-NR'-$  で置換されていてもよく、ここで、 $R'$  は、 $H$  又は  $C_{1-5}$  アルキルであり、また、前記  $C_{1-6}$  アルキルは、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されていてもよく；そして、

$m$ 、 $n$  及び  $p$  が、それぞれ、1 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

A が、官能化単環状及び多環状炭化水素、官能化単環状及び多環状ヘテロ環、アミノ酸残基、直鎖ペプチド、環状ペプチド、合成ペプチド、半合成ペプチド、ペプチド模倣体並びにヒアルロン酸、並びに、それらの誘導体からなる群から選択され；

$L^1$ 、 $L^2$  及び  $L^3$  が、それぞれ独立して、結合又は  $C_{1-6}$  アルキルであり、ここで、前記  $C_{1-6}$  アルキルの 1 個又は 2 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$  又は  $NR'-$  で置換されていてもよく、ここで、 $R'$  は、 $H$  又は  $C_{1-5}$  アルキルであり、また、前記  $C_{1-6}$  アルキルは、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択される 1 個又は 2 個の置換基により置換されていてもよく；

$L^4$  が、 $C_{1-6}$  アルキルであり、ここで、前記  $C_{1-6}$  アルキルの 1 個又は 2 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$  又は  $NR'-$  で置換されていてもよく、ここで、 $R'$  は、 $H$  又は  $C_{1-5}$  アルキルであり、また、前記  $C_{1-6}$  アルキルは、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択される 1 個又は 2 個の置換基により置換されていてもよく；

E が、RGD 誘導体又は CA-IX 配位子であり；

G が、ドキシソルピシン、シクロホスファミド、ピンクリスチン、ストレプトゾトシン、ペバシズマブ、プレドニソン及びパクリタキセルからなる群から選択される化学療法剤、又は抗体であり

W が、トリアゾールであり；

Z が、陽電子放出体若しくはガンマ線放出体からなる群から選択される放射性核種、又は陽電子放出体若しくはガンマ線放出体のキレート化剤であり、前記キレート化剤は陽電子放出体又はガンマ線放出体とキレートを形成しており；そして、

$m$ 、 $n$  及び  $p$  が、それぞれ、1 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

前記抗体が触媒抗体である請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

前記触媒抗体がプロドラッグを活性薬物に変換する請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

前記放射性核種が、 $^{11}C$ 、 $^{13}N$ 、 $^{15}O$ 、 $^{18}F$ 、 $^{61}Cu$ 、 $^{62}Cu$ 、 $^{64}Cu$ 、 $^{67}Cu$ 、 $^{68}Ga$ 、 $^{124}I$ 、 $^{125}I$ 、 $^{131}I$ 、 $^{99}Tc$ 、 $^{75}Br$ 、 $^{153}Gd$  及び  $^{32}P$  からなる群から選択されるものである請求項 6 記載の化合物。

【請求項 10】

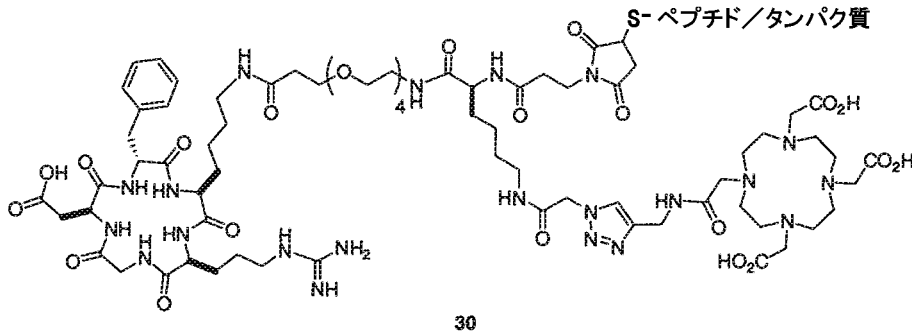
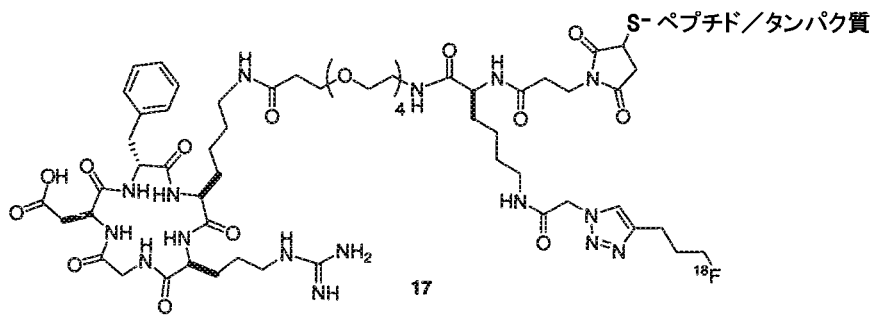
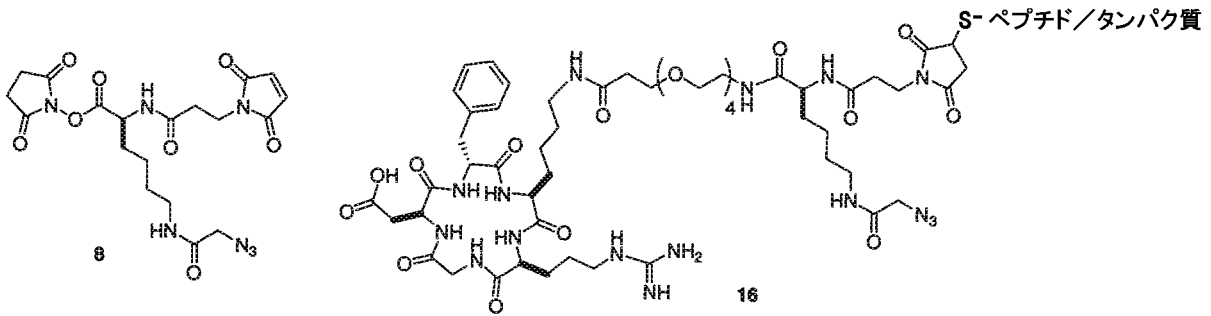
前記放射性核種が、 $^{11}C$ 、 $^{18}F$ 、 $^{125}I$  及び  $^{64}Cu$  からなる群から選択されるものであ

る請求項 9 記載の化合物。

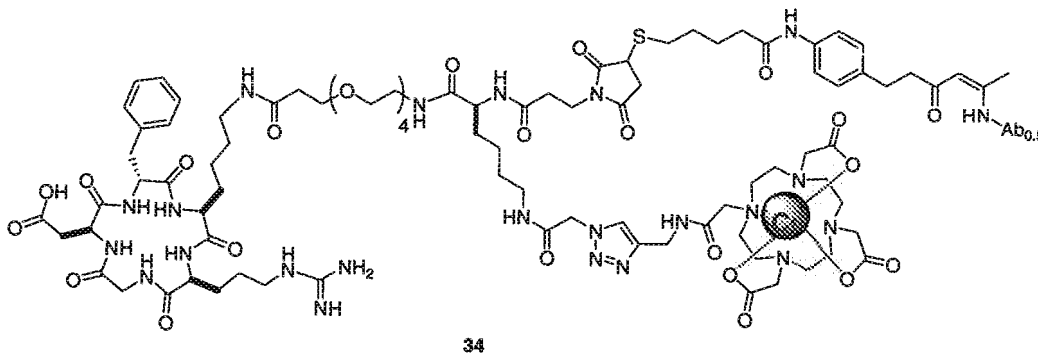
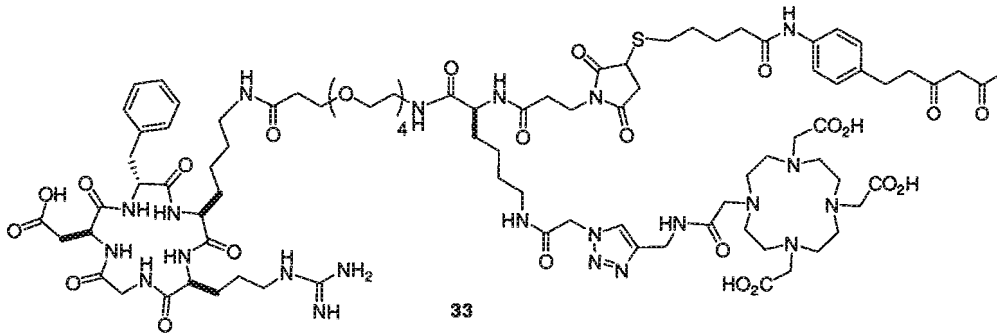
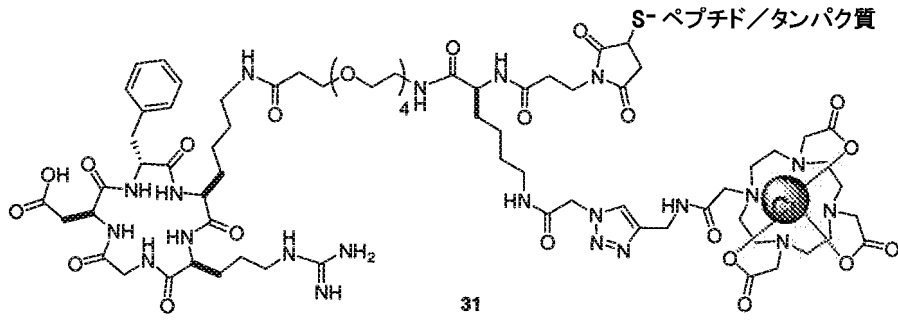
【請求項 1 1】

下記式のいずれか 1 つを含んでなる化合物：

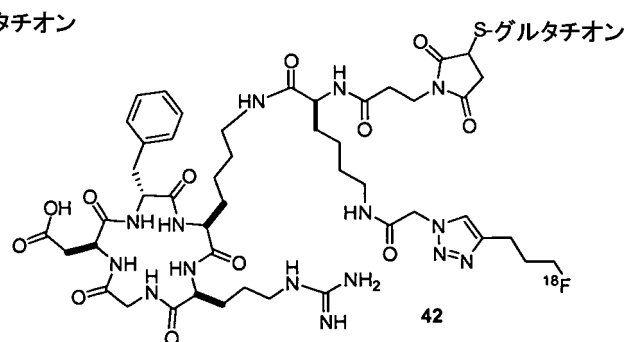
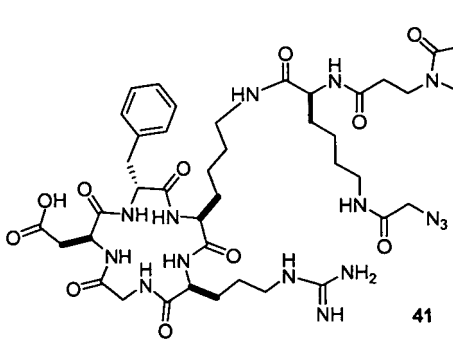
【化 2】



【化3】



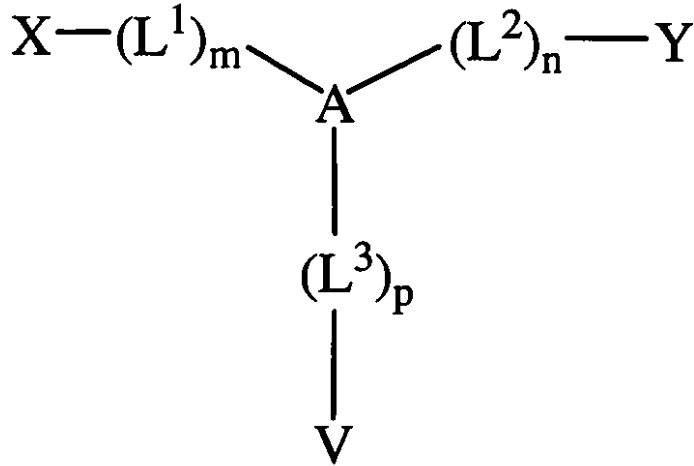
【化4】



【請求項12】

式(I)：

【化 5】



I

〔式中：

Aは、官能化単環状及び多環状炭化水素、官能化単環状及び多環状ヘテロ環、アミノ酸残基、直鎖ペプチド、環状ペプチド、合成ペプチド、半合成ペプチド、ペプチド模倣体並びにヒアルロン酸、並びに、それらの誘導体からなる群から選択される低分子量骨格であり；

$L^1$ 、 $L^2$ 及び $L^3$ は、それぞれ独立して、結合、又は、アミノ酸残基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^a-$ 、 $C_{1-6}$ アルキル及び $(CH_2CH_2O)_{1-15}$ からなる群から選択される連結基であり、

ここで、 $R^a$ は、H、 $C_{1-5}$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、

また、前記 $C_{1-6}$ アルキルの1個又は2個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 又は $NR'-$ で置換されていてもよく、ここで、 $R'$ は、H又は $C_{1-5}$ アルキルであり、また、前記 $C_{1-6}$ アルキルは、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択される1個又は2個の置換基で置換されていてもよく；

Vは、 $-N_3$ 又は $C_2-C_4$ アルキニルであり；

Xは、カルボキシル基の活性化部分であり；

Yは、求電子基であり；そして、

m、n及びpは、それぞれ独立して、1ないし10の整数である。〕で表わされる、単一の立体異性体又はその立体異性体の混合物の形態であってもよい、多官能化合物又はその薬学的に受容可能な塩の請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物の調製における使用。

【請求項13】

Aが、アミノ酸残基、直鎖ペプチド、環状ペプチド、合成ペプチド、半合成ペプチド、ペプチド模倣体及びそれらの誘導体からなる群から選択されるものである請求項12記載の化合物の請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物の調製における使用。

【請求項14】

Aが、アミノ酸残基又はジペプチドである請求項12記載の化合物の請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物の調製における使用。

【請求項15】

Aが、リジン残基である請求項12記載の化合物の請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物の調製における使用。

【請求項16】

Aが、アミノ酸残基、直鎖ペプチド、環状ペプチド、合成ペプチド、半合成ペプチド、ペプチド模倣体及びそれらの誘導体からなる群から選択されるものであり；

$L^1$ 、 $L^2$ 及び $L^3$ が、それぞれ独立して、結合又は $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、前記

$C_{1-6}$ アルキルの1個又は2個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'$ 又は $-NR'$ で置換されていてもよく、ここで、 $R'$ は、 $H$ 又は $C_{1-5}$ アルキルであり、

また、前記 $C_{1-6}$ アルキルは、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択される1個又は2個の置換基により置換されていてもよく；そして、

$m$ 、 $n$ 及び $p$ は、それぞれ、1である、請求項1.2記載の化合物の請求項1~1.1のいずれか1項に記載の化合物の調製における使用。

【請求項17】

$A$ が、官能化単環状及び多環状炭化水素、官能化単環状及び多環状ヘテロ環、アミノ酸残基、直鎖ペプチド、環状ペプチド、合成ペプチド、半合成ペプチド、ペプチド模倣体並びにヒアルロン酸、並びに、それらの誘導体からなる群から選択されるものであり；

$L^1$ 、 $L^2$ 及び $L^3$ が、それぞれ独立して、結合又は $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、前記 $C_{1-6}$ アルキルの1個又は2個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'$ 又は $-NR'$ で置換されていてもよく、ここで、 $R'$ は、 $H$ 又は $C_{1-5}$ アルキルであり、

また、前記 $C_{1-6}$ アルキルは、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択される1個又は2個の置換基により置換されていてもよく；

$X$ が、1-オキシピロリジン-2,5-ジオン又は1-オキシカルボニル-2,5-ジオンであり；

$Y$ が、マレイミジル又は $-C(O)CH_2CH_2-$ マレイミジルであり；そして、

$m$ 、 $n$ 及び $p$ が、それぞれ、1である、請求項1.2記載の化合物の請求項1~1.1のいずれか1項に記載の化合物の調製における使用。

【請求項18】

治療有効量の請求項1又は1.1のいずれか1項に記載の化合物と薬学的に受容可能な医薬品添加物とを含有してなり、単一の立体異性体又はその立体異性体の混合物の形態であってもよい、医薬組成物。

【請求項19】

a) 腫瘍部位における癌標的に特異的な、請求項1~1.1のいずれか1項に記載の化合物を含有してなる、標識化バイオマーカ-を用いて患者に対して分子イメージング手法を実施することにより、患者に対する治療処置について予め適格性を定める工程；及び、b) 治療有効量の式(III)で表わされる、単一の立体異性体又はその立体異性体の混合物の形態であってもよい、化合物又はその薬学的に受容可能な塩を投与する工程；を含んでなる癌の処置を必要とする患者の癌の処置方法のための化合物の使用であって、式(III)で表わされる化合物が、工程(a)で使用される化合物の非放射標識化類似体である使用。







びにヒアルロン酸、並びに、それらの誘導体からなる群から選択される低分子量骨格であり；

$L^1$ 、 $L^2$ 及び $L^3$ は、それぞれ独立して、結合又は $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、前記 $C_{1-6}$ アルキルの1個又は2個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'$ 又は $NR'$ で置換されていてもよく、ここで、 $R'$ はH又は $C_{1-5}$ アルキルであり、

また、前記 $C_{1-6}$ アルキルは、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択される1個又は2個の置換基により置換されていてもよく；

$L^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、前記 $C_{1-6}$ アルキルの1個又は2個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'$ 又は $NR'$ で置換されていてもよく、ここで、 $R'$ は、H又は $C_{1-5}$ アルキルであり、

また、前記 $C_{1-6}$ アルキルは、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択される1個又は2個の置換基により置換されていてもよく；

Eは、RGD誘導体又はCA-IX配位子であり；

Gは、ドキシソピシン、シクロホスファミド、ピンクリスチン、ストレプトゾトシン、ペバシズマブ、プレドニソン及びパクリタキセルからなる群から選択される化学療法剤、又は抗体であり；

Wは、トリアゾールであり；

Zは、非放射性元素又は陽電子放出体若しくはガンマ線放出体のキレート化剤であり；

m、n及びpは、それぞれ、1である。]

【請求項27】

抗体が触媒抗体である請求項26の使用。

【請求項28】

触媒抗体がプロドラッグを活性薬物に変換する請求項26の使用。

【請求項29】

式(II)で表わされる化合物における前記非放射性元素が、F、I及びBrからなる群から選択され、式(III)で表わされる化合物における前記放射性核種が、 $^{11}C$ 、 $^{13}N$ 、 $^{15}O$ 、 $^{18}F$ 、 $^{61}Cu$ 、 $^{62}Cu$ 、 $^{64}Cu$ 、 $^{67}Cu$ 、 $^{68}Ga$ 、 $^{124}I$ 、 $^{125}I$ 、 $^{131}I$ 、 $^{99}Tc$ 、 $^{75}Br$ 、 $^{153}Gd$ 及び $^{32}P$ からなる群から選択されるものである請求項26の使用。

【請求項30】

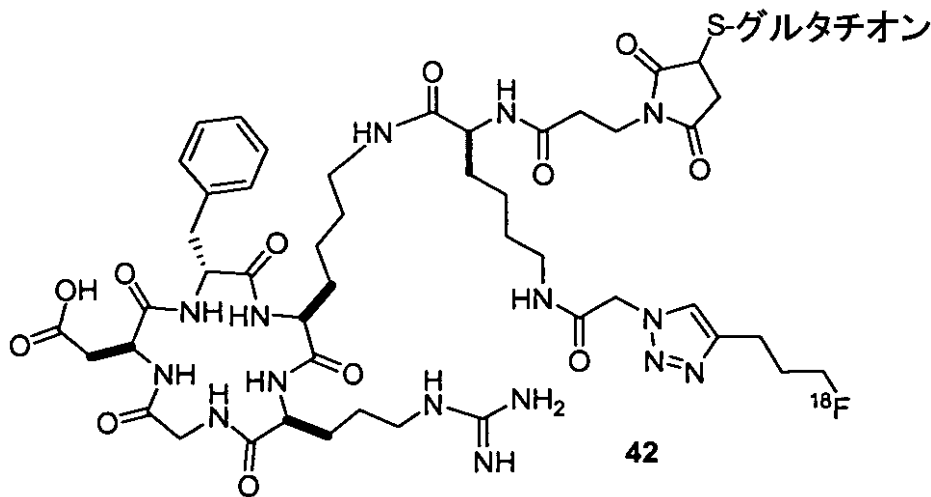
前記放射性核種が、 $^{11}C$ 、 $^{18}F$ 、 $^{125}I$ 及び $^{64}Cu$ からなる群から選択されるものである請求項29の使用。

【請求項31】

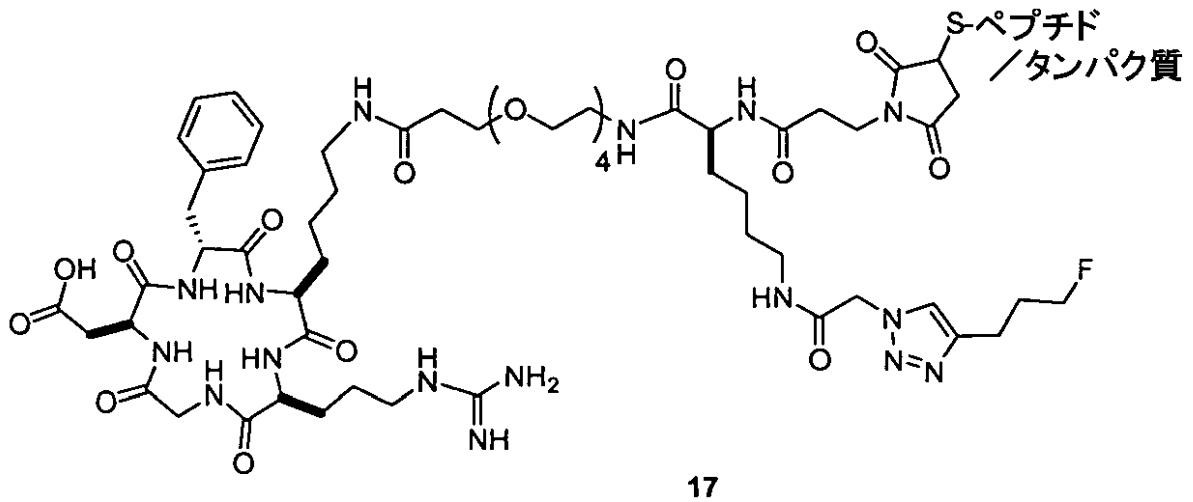
式(II)で表わされる化合物が下記式のいずれか1つを含んでなるものであり；



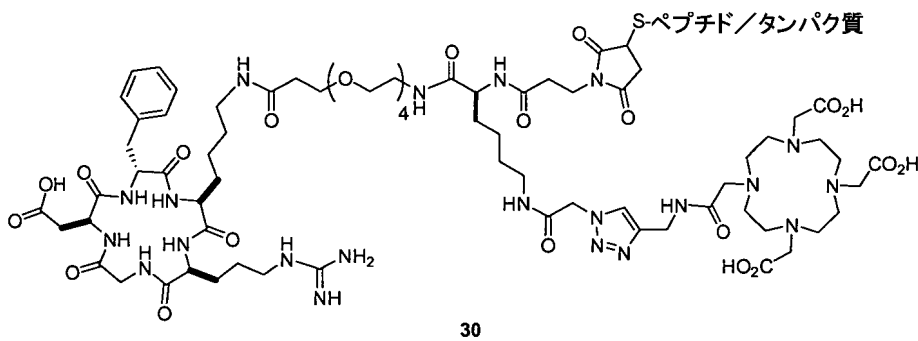
【化 1 2】



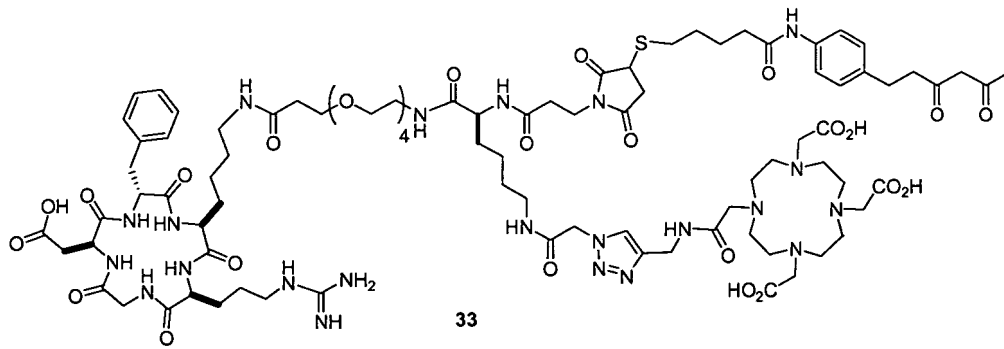
式 ( I I I ) で表わされる化合物が下記式のいずれか 1 つを含んでなるものであり ;  
【化 1 3】



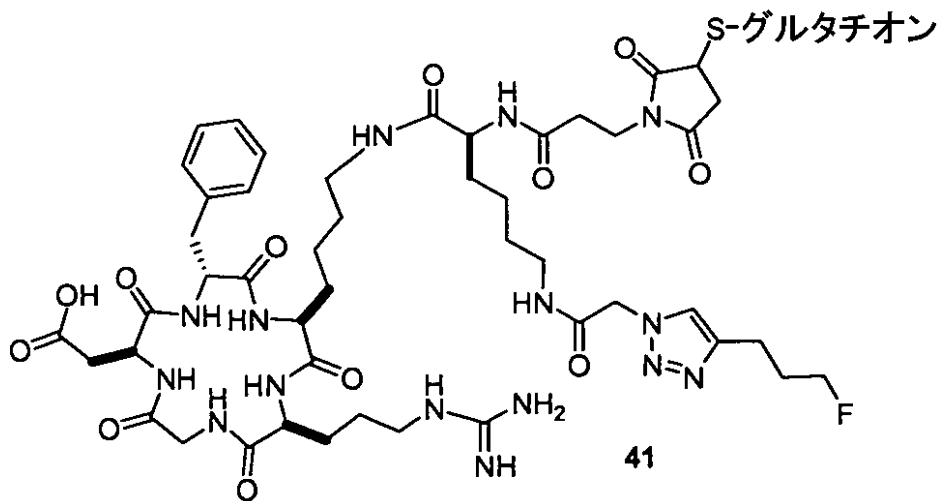
【化 1 4】



## 【化 1 5】



## 【化 1 6】



式 ( I I I ) で表わされる化合物は、式 ( I I ) で表わされる化合物の非放射標識化類似体である、請求項 20 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の使用。