

【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 26 年 3 月 27 日 (2014.3.27)

【公表番号】特表 2013-518913 (P2013-518913A)

【公表日】平成 25 年 5 月 23 日 (2013.5.23)

【年通号数】公開・登録公報 2013-026

【出願番号】特願 2012-552155 (P2012-552155)

【国際特許分類】

C 0 7 D 237/16 (2006.01)

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

C 0 7 B 59/00 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 237/16

C 0 7 D 405/12

A 6 1 K 49/02 C

C 0 7 B 59/00

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成 26 年 2 月 6 日 (2014.2.6)

【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

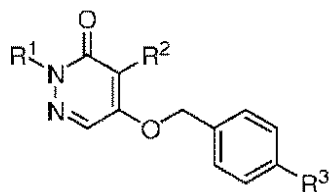
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



(式中：

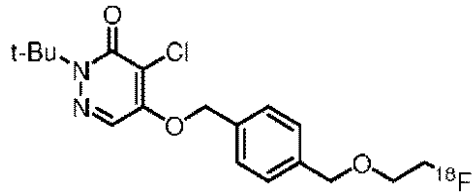
R<sup>1</sup> はアルキルであり；

R<sup>2</sup> は水素またはハロゲンであり；および

R<sup>3</sup> は、スルホネート含有基で置換されているアルキル、スルホネート含有基で置換されているアルコキシまたはスルホネート含有基で置換されているアルコシアルキルである)を含む化合物を<sup>18</sup>F-標識化する方法であって；

前記化合物を、アンモニウム塩または重炭酸塩の存在下に、<sup>18</sup>F種と反応させて、前記<sup>18</sup>F種を含む生成物を形成するステップを含む方法であって、任意に、前記<sup>18</sup>F種を含む生成物が式：

## 【化 2】

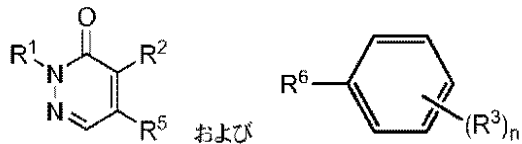


を含む、方法。

## 【請求項 2】

造影剤を合成する方法であって、式：

## 【化 3】



(式中：

$n$  は、1、2、3、4 または 5 であり；

$R^1$  は、任意により置換されているアルキルであり；

$R^2$  は水素またはハライドであり；

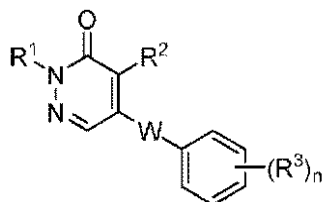
$R^3$  は、同一であることも異なっていることも可能であると共に、各々が任意により置換されているアルキル、ヘテロアルキルまたはカルボニル - 含有基であり、任意に少なくとも 1 つの  $R^3$  はカルボニル - 含有基を含み、任意にエステルであり

$R^5$  はヒドロキシルまたはハライドであり；および

$R^6$  は、各々が任意により置換されている、アルキル、ヘテロアルキルまたはカルボニル - 含有基であり、

ここで、 $R^5$  がヒドロキシルである場合、 $R^6$  および  $R^3$  の少なくとも一方が脱離基を含んでおり；または、 $R^5$  がハライドである場合、 $R^6$  または  $R^3$  の少なくとも一方がヒドロキシルを含んでいる)を含む前駆体化合物を反応させて、次いで任意に、少なくとも 1 つの  $R^3$  の少なくとも 1 つのカルボニル - 含有基を還元し、式：

## 【化 4】



(式中：

$W$  は、任意により置換されているアルキルまたはヘテロアルキルであり；

$R^1$  は、任意により置換されているアルキルであり；

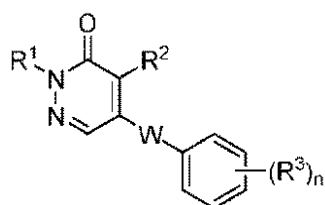
$R^2$  は水素またはハライドであり；

各  $R^3$  は、同一であることも異なっていることも可能であると共に、ヒドロキシルで任意により置換されているアルキル、または、ヒドロキシルで任意により置換されているヘテロアルキルであり；ここで、少なくとも 1 つの  $R^3$  はヒドロキシルを含んでおり；および

$n$  は、1、2、3、4 または 5 である)を含む化合物を生成するステップ；

式：

【化 5】



( 式中：

Wは、任意により置換されているアルキルまたはヘテロアルキルであり；

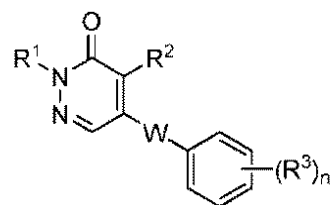
R<sup>1</sup> は、任意により置換されているアルキルであり；

R<sup>2</sup> は水素またはハライドであり；

各 R<sup>3</sup> は、同一であることも異なっていることも可能であると共に、ヒドロキシルで任意により置換されているアルキル、または、ヒドロキシルで任意により置換されているヘテロアルキルであり；ここで、少なくとも1つの R<sup>3</sup> はヒドロキシルを含んでおり；および

n は、1、2、3、4または5である)を含む化合物をスルホネート含有種と反応させて、式：

【化 6】



( 式中：

Wは、任意により置換されているアルキルまたはヘテロアルキルであり；

R<sup>1</sup> は、任意により置換されているアルキルであり；

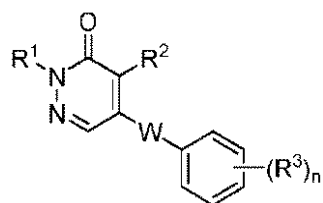
R<sup>2</sup> は水素またはハライドであり；

各 R<sup>3</sup> は、同一であることも異なっていることも可能であると共に、スルホネート含有基で任意により置換されているアルキル、または、スルホネート含有基で任意により置換されているヘテロアルキルであり；ここで、少なくとも1つの R<sup>3</sup> はスルホネート含有基を含んでおり；および

n は、1、2、3、4または5である)を含むスルホネート含有化合物を生成するステップ；

前記スルホネート含有化合物の前記スルホネート含有基を造影成分で置換して、式：

【化 7】



( 式中：

Wは、任意により置換されているアルキルまたはヘテロアルキルであり；

R<sup>1</sup> は、任意により置換されているアルキルであり；

R<sup>2</sup> は水素またはハライドであり；

各  $R^3$  は、同一であることも異なっていることも可能であると共に、造影成分で任意により置換されているアルキルまたは造影成分で任意により置換されているヘテロアルキルであり；および

$n$  は、1、2、3、4 または 5 であり；ただし、少なくとも 1 種のフッ素種が前記化合物中に存在している）を含む造影剤を得るステップを含む方法。

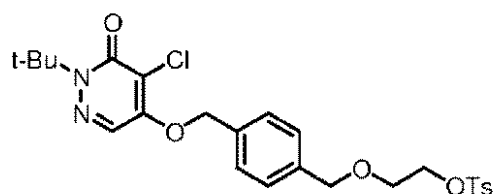
【請求項 3】

造影剤前駆体をフッ化物種および重炭酸塩と、前記フッ化物種が脱離基を置換して前記フッ化物種を含む造影剤が生成される条件下で接触させるステップを含む造影剤を合成する方法であって、

任意に、重炭酸塩対造影剤前駆体のモル比が約 1 . 5 : 1 未満であり、

任意に、前記造影剤前駆体が、式：

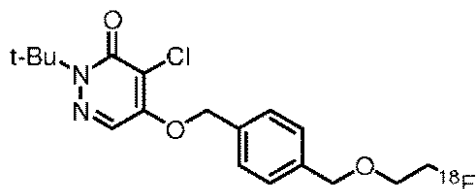
【化 8】



を含み、

任意に、前記造影剤が、式：

【化 9】

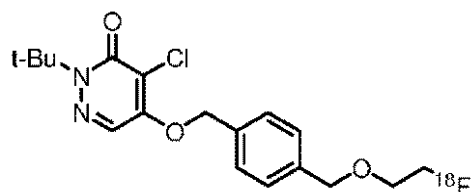


を含む方法。

【請求項 4】

式：

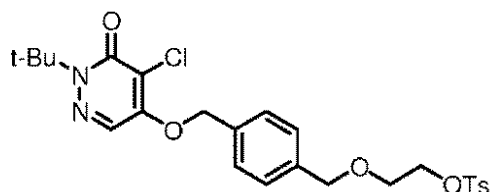
【化 10】



を含む造影剤を合成する方法であって、

(a) 構造：

【化 11】



を含むトシレート前駆体を、アンモニウム塩または重炭酸塩を伴う無水フッ化物種と接触させるステップ；

(b) (a) の前記混合物を加熱するステップ；

(c) 前記加熱された混合物を冷却するステップ；

(d)  $H_2O$  を前記冷却された混合物に添加するステップ；

(e)  $H_2O$  / MeCN 溶離液を用いる HPLC を用いて (d) の水和混合物から前記混合物を精製するステップ；および

(f) 前記溶離液をアスコルビン酸またはその塩の溶液で希釈するステップを含む方法。

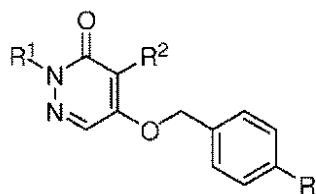
【請求項 5】

$^{18}F$  を含む造影剤を合成する方法であって、テトラアルキルアンモニウム塩または重炭酸塩の存在下に、(i) ハライドまたはスルホネート含有基で置換されているアルコキシアルキル基を含む造影剤の前駆体を、(ii) フッ化物種および弱く配位結合されたカチオンを含む塩と反応させて  $^{18}F$  を含む造影剤を生成するステップを含む方法。

【請求項 6】

造影剤を合成する方法であって、式：

【化 1 2】



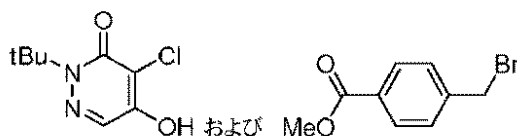
(式中、R は - (低級アルキル) - スルホネートまたは - (低級ヘテロアルキル) - スルホネートであり、 $R^1$  は  $C_1 \sim C_{10}$  アルキルであり、および、 $R^2$  は H またはハロゲンであり、

任意に、前記 - (低級ヘテロアルキル) - スルホネートは -  $(CH_2)_nO(CH_2)_n$  - スルホネート (式中、n は 1 ~ 5 の整数である) である) を含む化合物と  $^{18}F$  を、テトラアルキル重炭酸アンモニウムまたはテトラアルキル炭酸アンモニウムの存在下で反応させるステップを含み、 $^{18}F$  を含む造影剤を生成する方法。

【請求項 7】

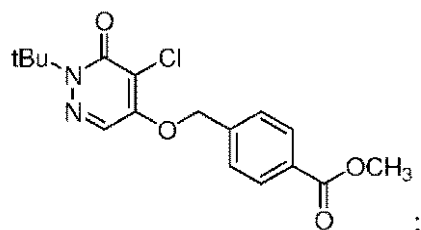
造影剤を合成する方法であって、式：

【化 1 3】



を含む前駆体化合物を、反応を介して反応させて、式：

## 【化 1 4】



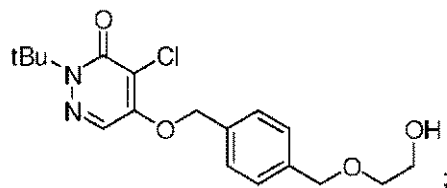
を含む第 1 の化合物を形成するステップ；

前記第 1 の化合物を還元剤に露出させてベンジル型アルコールを含む第 2 の化合物を形成するステップ；

前記第 2 の化合物を臭素化剤、任意に三臭化リンで処理してベンジル型臭化物を含む第 3 の化合物を形成するステップ；

前記第 3 の化合物をエチレングリコールと反応させて、式：

## 【化 1 5】



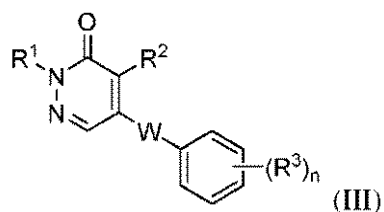
を含む第 4 の化合物を生成するステップ；および、

前記第 4 の化合物をスルホネート含有種と反応させて造影剤のスルホネート含有前駆体を含む生成物を形成するステップを含む方法。

## 【請求項 8】

造影剤の前駆体を合成する方法であって、式 (III)：

## 【化 1 6】



(式中：

W は、任意により置換されているアルキルまたはヘテロアルキルであり；

R<sup>1</sup> は、任意により置換されているアルキルであり；

R<sup>2</sup> は水素またはハライドであり；

各 R<sup>3</sup> は、同一であることも異なっていることも可能であると共に、脱離基で任意により置換されているアルキルまたは脱離基で任意により置換されているヘテロアルキルであり；および

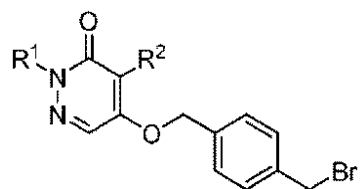
n は、1、2、3、4 または 5 であり；

ただし、少なくとも 1 つの R<sup>3</sup> が脱離基で置換されている)

を含む化合物を求核剤と反応させるステップを含み、前記求核剤が前記少なくとも 1 個の脱離基を置き換えて前記前駆体が生成される方法であり、

任意に、式 (III) を含む前記化合物が構造：

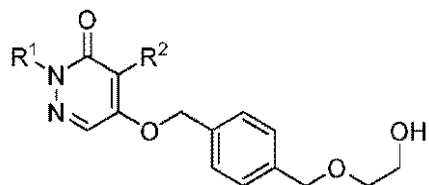
## 【化 1 7】



を含み、

任意に、前記前駆体が構造：

## 【化 1 8】

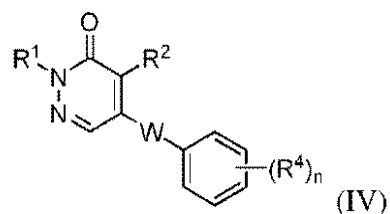


を含む、方法。

## 【請求項 9】

式 (I V)：

## 【化 1 9】



(式中：

$R^1$  は、任意により置換されているアルキルであり；

$R^2$  は水素またはハライドであり；

W は、任意により置換されているアルキルまたはヘテロアルキルであり；

各  $R^4$  は、同一であることも異なっていることも可能であると共に、ヒドロキシルで任意により置換されているアルキルまたはヒドロキシルで任意により置換されているヘテロアルキルであり；および

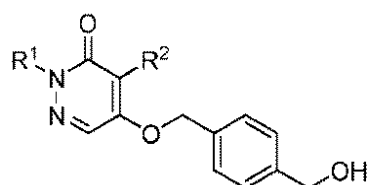
n は、1、2、3、4 または 5 であり；

ただし、少なくとも 1 つの  $R^4$  はヒドロキシルで置換されている)

を含む化合物を、脱離基を含む反応体と反応させて、式 (I I I) を含む化合物を生成するステップであって、前記少なくとも 1 つのヒドロキシルは前記脱離基で交換されるステップをさらに含み、

任意に、式 (I V) を含む前記化合物が構造：

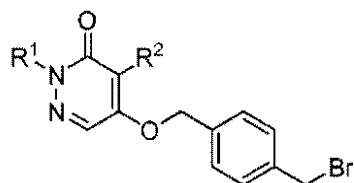
## 【化 2 0】



を含み、

任意に、式 ( I I I ) を含む前記化合物が構造 :

【化 2 1】

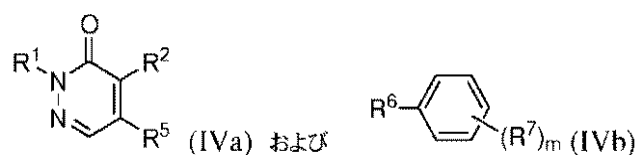


を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 0】

式 ( I V ) を含む前記化合物が、式 ( I V a ) および ( I V b ) :

【化 2 2】



( 式中 :

m は、 1、 2、 3、 4 または 5 であり ;

R<sup>1</sup> は、任意により置換されているアルキルであり ;

R<sup>2</sup> は水素またはハライドであり ;

R<sup>5</sup> はヒドロキシルまたはハライドであり ; ならびに

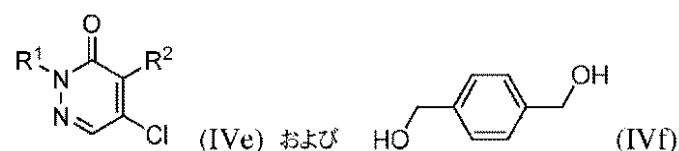
R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、同一であることも異なっていることも可能であると共に、各々が任意により置換されているアルキル、ヘテロアルキルまたはカルボニル - 含有基であり、

ここで、R<sup>5</sup> がヒドロキシルである場合、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> の少なくとも一方が脱離基もしくは脱離基によって交換可能である基を含み、または、R<sup>5</sup> がハライドである場合、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> の少なくとも一方がヒドロキシルを含んでいる )

を含む前駆体化合物の反応により形成され、

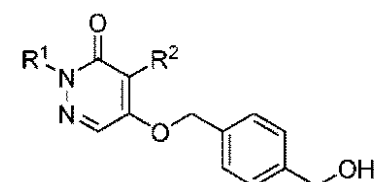
任意に、式 ( I V ) を含む前記化合物が、式 :

【化 2 3】



を含む前駆体化合物の反応により、式 :

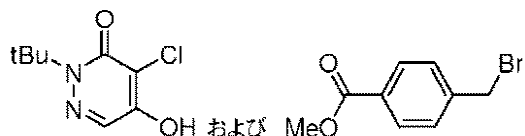
【化 2 4】



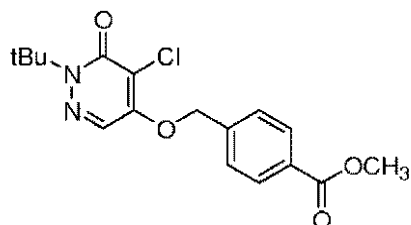
( 式中、R<sup>1</sup> は、任意により置換されているアルキルであり ; および



$R^2$  は水素またはハライドである )  
 を含む生成物が形成されることにより合成され、  
 任意に、式 ( I V ) を含む前記化合物が、式 :  
 【化 2 5】



を含む化合物の反応により、式 :  
 【化 2 6】

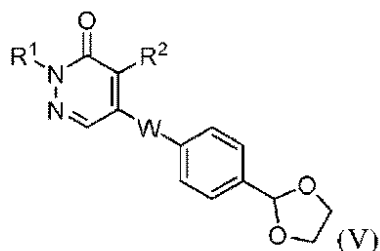


を含む生成物が形成されることにより合成され、  
 任意に、前記生成物を還元剤に露出させて、前記エステル基をアルコールに転換させる  
 操作をさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

造影剤の前駆体を合成する方法であって、式 ( V ) :

【化 2 7】



( 式中 :

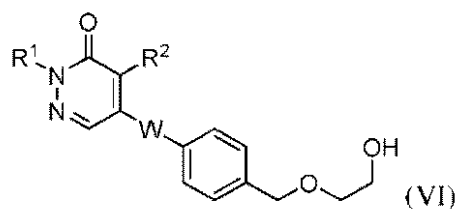
W は、任意により置換されているアルキルまたはヘテロアルキルであり ;

R<sup>1</sup> は、任意により置換されているアルキルであり ; および

R<sup>2</sup> は水素またはハライドである )

を含む化合物を求核剤またはラジカル種と反応させて、式 ( V I ) :

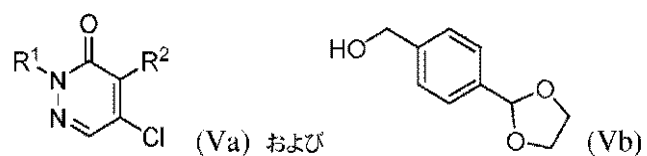
【化 2 8】



を含む化合物を生成するステップを含み、

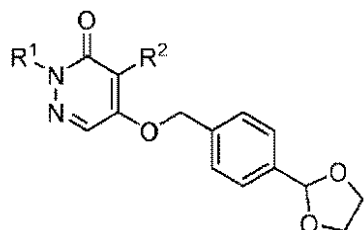
任意に、式 (V) を含む前記化合物 (W は - O (CH<sub>2</sub>) - である) が、式 (Va) および (Vb) :

【化 29】



を含む前駆体化合物の反応により、式 :

【化 30】



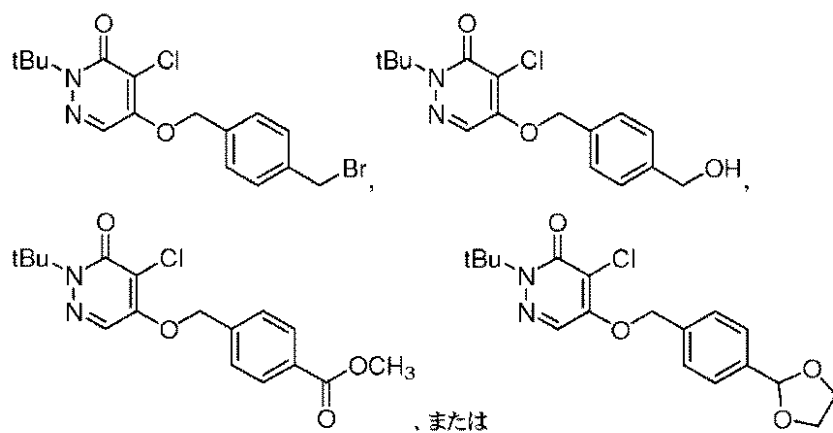
(式中、R<sup>1</sup> は、任意により置換されているアルキルであり ; および R<sup>2</sup> は水素またはハライドである)

を含む生成物を形成することにより合成される方法。

【請求項 12】

式 :

【化 31】

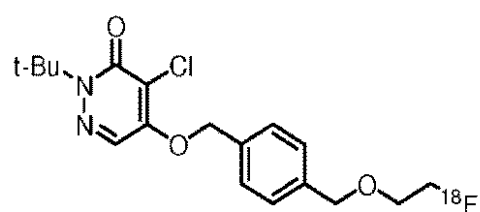


を含む化合物。

【請求項 13】

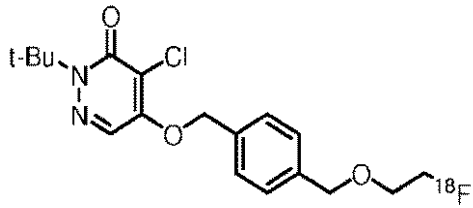
式 :

【化 32】



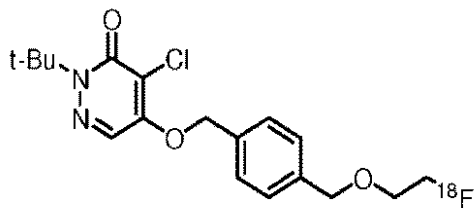
を含む造影剤の第 1 の投与量、および約 20 mCi 未満の量の式：

【化 3 3】



を含む造影剤の第 2 の投与量を含む、被験者を造影するための方法に用いられるキットであって、前記方法が、  
任意に、前記式；

【化 3 4】



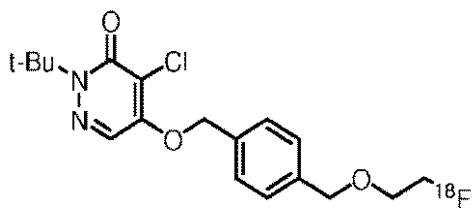
を含む造影剤の第 1 の投与量を前記被験者に投与するステップ；

任意に、前記被験者の一部分の少なくとも 1 つの第 1 の画像を取得するステップ；

前記被験者に負荷を与えるステップ；

前記約 20 mCi 未満の量の式：

【化 3 5】

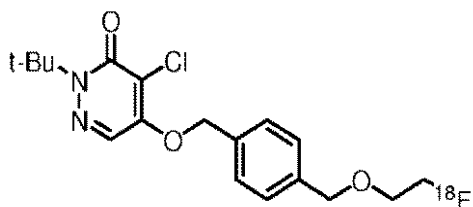


を含む造影剤の第 2 の投与量を前記被験者に投与するステップ；および  
前記被験者の一部分の少なくとも 1 つの第 2 の画像を取得するステップ  
を含む方法である、キット。

【請求項 14】

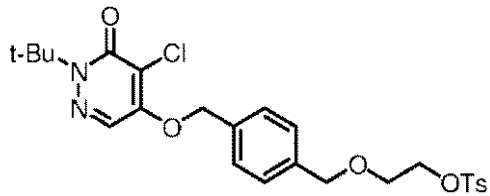
式：

【化 3 6】



を含む造影剤の調製用カセットであって：(i)式：

【化37】



を含む造影剤前駆体を含む容器、および(ii) $^{18}\text{F}$ の供給源を添加するための流路を備えるカセット。

【請求項15】

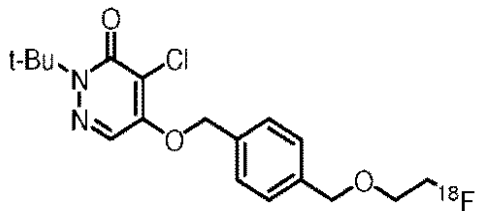
請求項14に記載の前記カセットを備える自動反応システムであって、

任意に、 $[\text{}^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 採取システム、ガス入口、造影剤前駆体の溶液を有する貯蔵タンク、バイアル、アニオン交換カートリッジ、C-18カートリッジ、シリンジ、溶剤貯蔵タンク、反応容器、HPLCシステム、回収容器、アスコルビン酸またはその塩の溶液用貯蔵タンクおよび排出口からなる群から選択される構成要素の1つ以上に接続されている直線配置された複数の止め栓マニホールドを備える、自動反応システム。

【請求項16】

式：

【化38】



を含む造影剤を含む組成物を含むシリンジであって、

前記造影剤の20%未満、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%または0.5%を吸着するシリンジ。