

【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 07 D 237/16 (2006.01)

C 07 D 405/12 (2006.01)

A 61 K 51/00 (2006.01)

C 07 B 59/00 (2006.01)

C 07 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 237/16

C 07 D 405/12

A 61 K 49/02 C

C 07 B 59/00

C 07 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

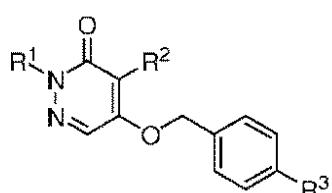
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



(式中：

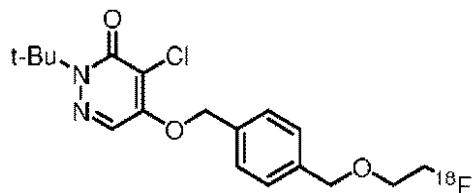
R¹はアルキルであり；

R²は水素またはハロゲンであり；および

R³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キシアルキルである)を含む化合物を¹⁻⁸F-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、¹⁻⁸F種と反応させて、前記¹⁻⁸F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¹⁻⁸F種を含む生成物が式：

【化2】

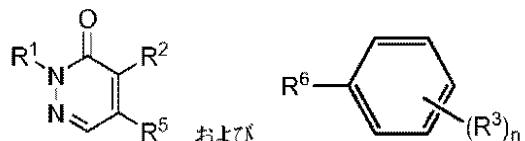


を含む、方法。

【請求項2】

造影剤を合成する方法であつて、式：

【化3】



(式中：

nは、1、2、3、4または5であり；

R¹は、任意により置換されているアルキルであり；

R²は水素またはハライドであり；

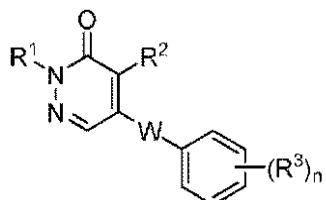
R³は、同一であることも異なっていることも可能であると共に、各々が任意により置換されているアルキル、ヘテロアルキルまたはカルボニル-含有基であり、任意に少なくとも1つのR³はカルボニル-含有基を含み、任意にエステルであり

R⁵はヒドロキシルまたはハライドであり；および

R⁶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、R⁵がヒドロキシルである場合、R⁶およびR³の少なくとも一方が脱離基を含んでおり；または、R⁵がハライドである場合、R⁶またはR³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R³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；

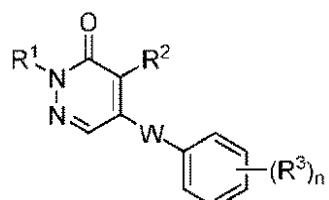
R¹は、任意により置換されているアルキルであり；

R²は水素またはハライドであり；

各R³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R³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；

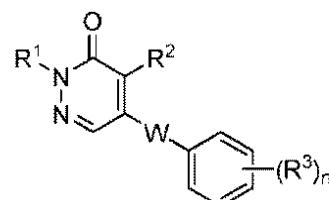
R¹は、任意により置換されているアルキルであり；

R²は水素またはハライドであり；

各R³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R³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；

R¹は、任意により置換されているアルキルであり；

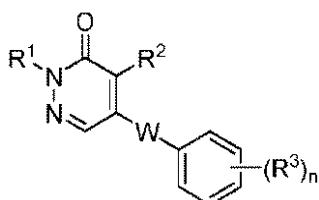
R²は水素またはハライドであり；

各R³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R³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；

R¹は、任意により置換されているアルキルであり；

R²は水素またはハライドであり；

各 R³ 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。

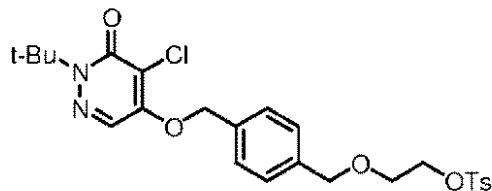
【請求項 3】

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：

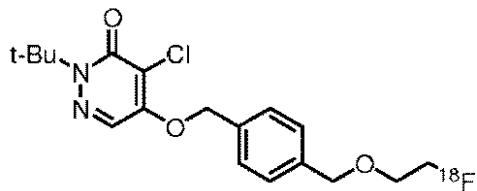
【化 8】



を含み、

任意に、前記造影剤が、式：

【化 9】

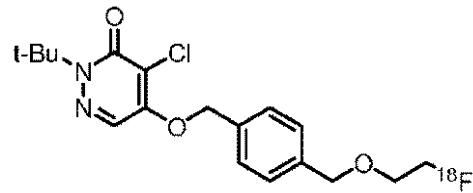


を含む方法。

【請求項 4】

式：

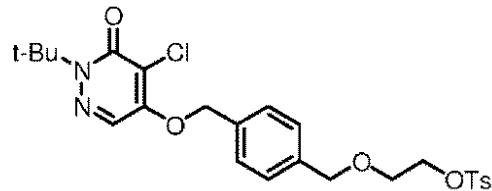
【化 10】



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) H₂Oを前記冷却された混合物に添加するステップ；
- (e) H₂O / 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。

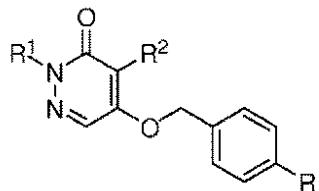
【請求項 5】

¹⁻⁸F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¹⁻⁸F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12】



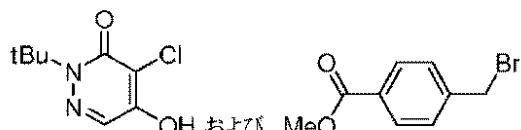
(式中、Rは-(低級アルキル)-スルホネートまたは-(低級ヘテロアルキル)-スルホネートであり、R¹はC₁~C₁₀アルキルであり、および、R²はHまたはハロゲンであり、

任意に、前記-(低級ヘテロアルキル)-スルホネートは-(CH₂)_nO(CH₂)_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¹⁻⁸F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、¹⁻⁸Fを含む造影剤を生成する方法。

【請求項 7】

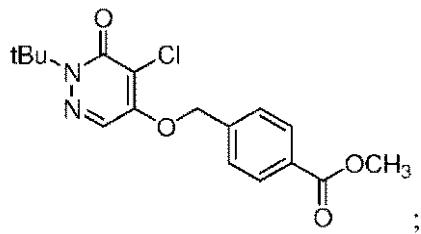
造影剤を合成する方法であって、式：

【化13】



を含む前駆体化合物を、反応を介して反応させて、式：

【化14】



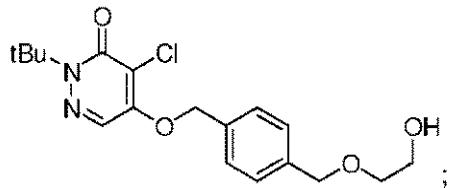
を含む第1の化合物を形成するステップ；

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15】



を含む第4の化合物を生成するステップ；および、

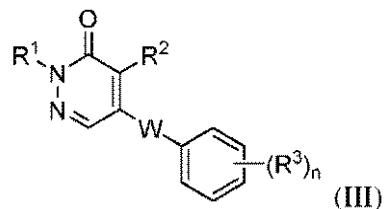
前記第4の化合物をスルホネート含有種と反応させて造影剤のスルホネート含有前駆体を含む生成物を形成するステップ

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16】



(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；

R¹は、任意により置換されているアルキルであり；

R²は水素またはハライドであり；

各R³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

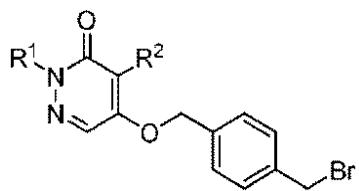
nは、1、2、3、4または5であり；

ただし、少なくとも1つのR³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：

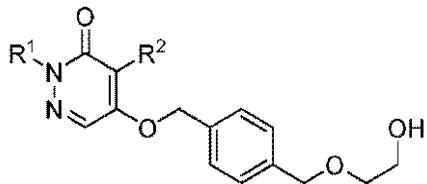
【化17】



を含み、

任意に、前記前駆体が構造：

【化18】

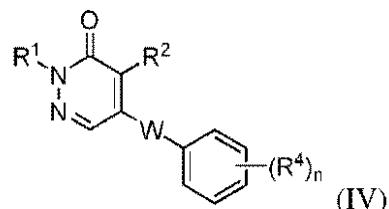


を含む、方法。

【請求項9】

式(IV)：

【化19】



(式中：

R¹は、任意により置換されているアルキルであり；

R²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R⁴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

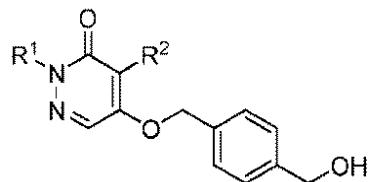
nは、1、2、3、4または5であり；

ただし、少なくとも1つのR⁴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(III)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(IV)を含む前記化合物が構造：

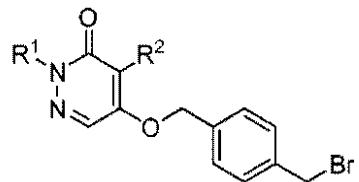
【化20】



を含み、

任意に、式(III)を含む前記化合物が構造：

【化21】

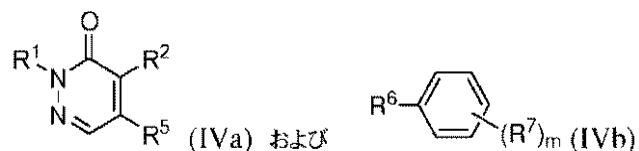


を含む、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

式(IV)を含む前記化合物が、式(IVa)および(IVb)：

【化22】



(式中：

m 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^5 はヒドロキシルまたはハライドであり；ならびに

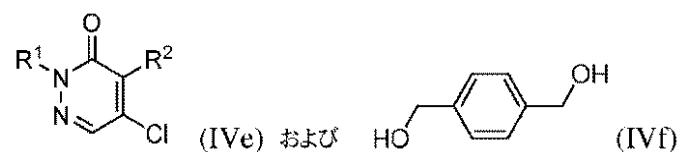
R^6 および R^7 は、同一であることも異なっていることも可能であると共に、各々が任意により置換されているアルキル、ヘテロアルキルまたはカルボニル-含有基であり、

ここで、 R^5 がヒドロキシルである場合、 R^6 および R^7 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^5 がハライドである場合、 R^6 および R^7 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、

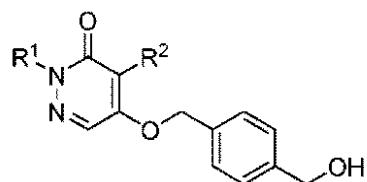
任意に、式(IV)を含む前記化合物が、式：

【化23】



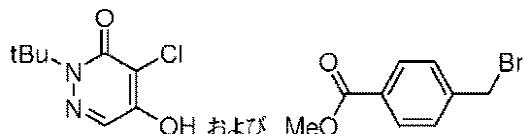
を含む前駆体化合物の反応により、式：

【化24】

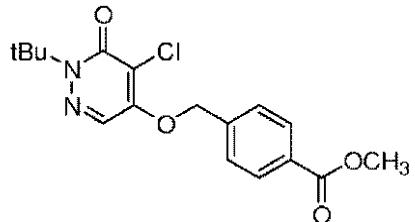


(式中、 R^1 は、任意により置換されているアルキルであり；および

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(IV)を含む前記化合物が、式：
【化25】



を含む化合物の反応により、式：
【化26】

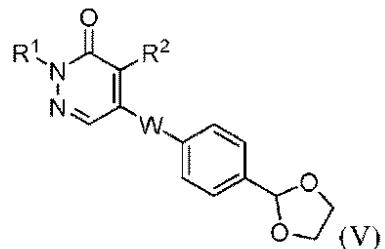


を含む生成物が形成されることにより合成され、
任意に、前記生成物を還元剤に露出させて、前記エステル基をアルコールに転換させる
操作をさらに含む、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

造影剤の前駆体を合成する方法であって、式(V)：

【化27】

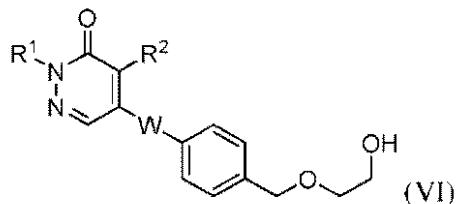


(式中：

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；
R¹は、任意により置換されているアルキルであり；および
R²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(VI)：

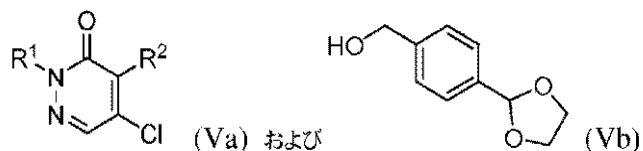
【化28】



を含む化合物を生成するステップを含み、

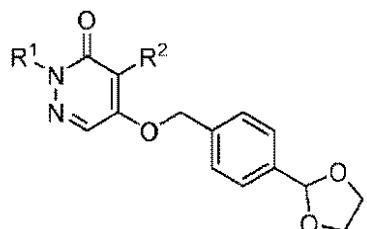
任意に、式(V)を含む前記化合物(Wは-O(CH₂)-である)が、式(Va)および(Vb)：

【化29】



を含む前駆体化合物の反応により、式：

【化30】



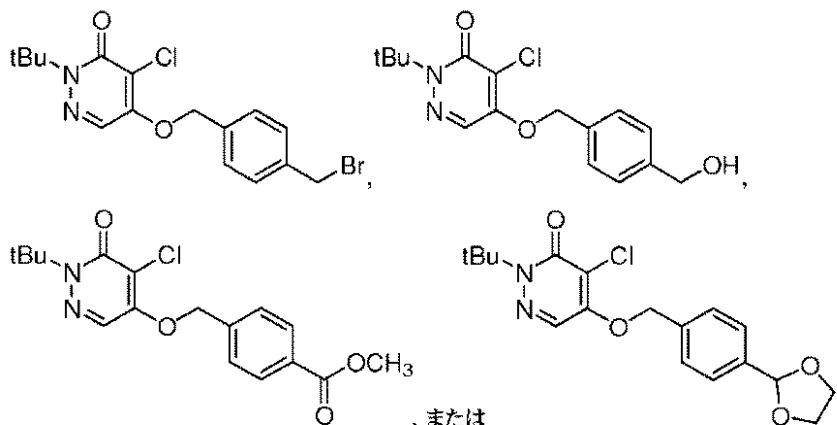
(式中、R¹は、任意により置換されているアルキルであり；および
R²は水素またはハライドである)

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】

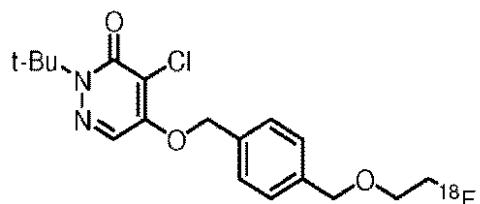


を含む化合物。

【請求項13】

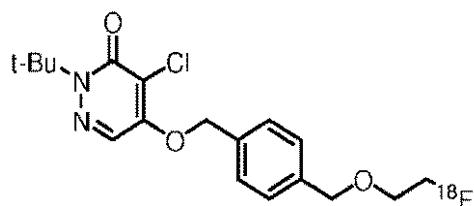
式：

【化32】



を含む造影剤の第1の投与量、および約20mCi未満の量の式：

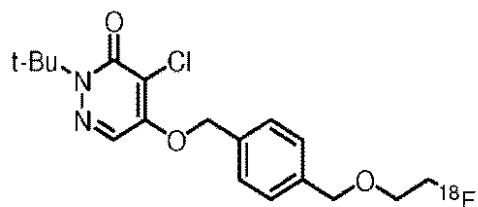
【化33】



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34】



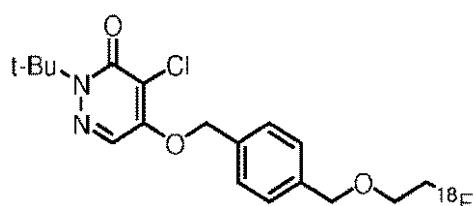
を含む造影剤の第1の投与量を前記被験者に投与するステップ；

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20mCi未満の量の式；

【化35】



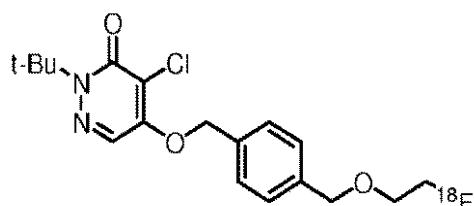
を含む造影剤の第2の投与量を前記被験者に投与するステップ；および

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】

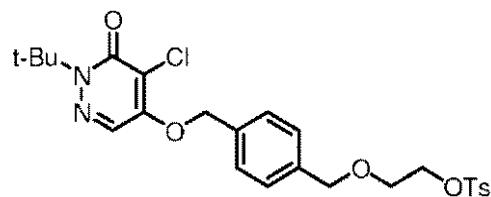
式：

【化36】



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(iii)¹⁸Fの供給源を添加するための流路を備えるカセット。

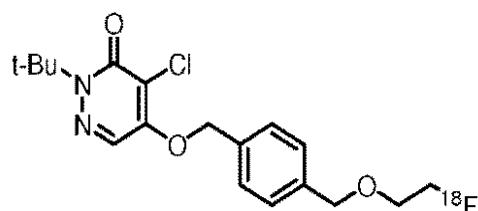
【請求項15】

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、[¹⁸O]H₂O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。