

【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19年4月19日(2007.4.19)

【公表番号】特表2006-524250(P2006-524250A)

【公表日】平成18年10月26日(2006.10.26)

【年通号数】公開・登録公報2006-042

【出願番号】特願2006-513138(P2006-513138)

【国際特許分類】

C 0 7 C 53/21 (2006.01)

C 0 7 C 53/23 (2006.01)

C 0 7 C 57/58 (2006.01)

C 0 7 C 57/56 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

C 0 7 B 59/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 53/21 C S P

C 0 7 C 53/23

C 0 7 C 57/58

C 0 7 C 57/56

A 6 1 K 49/02 Z

C 0 7 B 59/00

【手続補正書】

【提出日】平成19年3月5日(2007.3.5)

【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

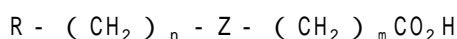
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

哺乳類の組織に取り込まれる放射性標識脂肪酸アナログであって、下記の化学式で表され、



ここで、nは8～22であり、mは0～10であり、RはCH₃、アリールまたは複素環式基であり、Zは環式または複素環式有機置換基であってそれが前記組織内に該アナログを代謝的に捕獲させることを特徴とする放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項2】

前記環式有機置換基が環式アルカンであることを特徴とする請求項1記載の放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項3】

前記環式アルカンが、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルより成る群から選択されることを特徴とする請求項2記載の放射性標識脂肪酸アナログ。

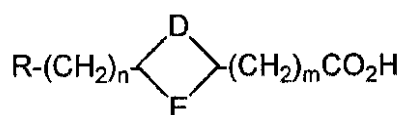
【請求項4】

前記複素環式有機置換基が3～5員複素環式構造を有することを特徴とする請求項1記載の放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項5】

哺乳類の組織に取り込まれる放射性標識脂肪酸アナログであって、下記の化学式で表され、

【化 1】

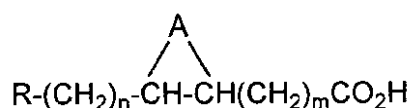


ここで、DはCH₂またはCH₂CH₂であり、EはCH₂またはCH₂CH₂であり、mは0～10であり、nは8～14であり、RはCH₃、アリールまたは複素環式基であって、環式有機置換基 - CDCE - が前記組織内に該アナログを代謝的に捕獲させることを特徴とする放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 6】

哺乳類の組織に取り込まれる放射性標識脂肪酸アナログであって、下記の化学式で表され、

【化 2】



ここで、A = (CH₂)_x、0、S

x = 1, 2, 3, 4

シスおよびトランス；R,RおよびS,S

m = 0～10

n = 14～8

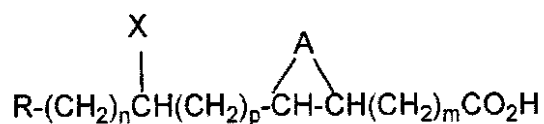
R = ¹⁸F - フェニルまたは¹²³I - フェニル、であり、

環式または複素環式有機置換基 - CH - A - CH - が前記組織内に該アナログを代謝的に捕獲させることを特徴とする放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 7】

哺乳類の組織に取り込まれる放射性標識脂肪酸アナログであって、下記の化学式で表され、

【化 3】



ここで、A = (CH₂)_y、0、S

y = 1, 2, 3, 4

シスおよびトランス；R,RおよびS,S

m = 0～10

n = 14～8

p = 0～6

R = CH₃

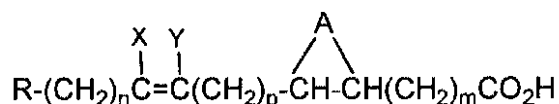
X = 放射性標識、であり、

環式または複素環式有機置換基 - CH - A - CH - が前記組織内に該アナログを代謝的に捕獲させることを特徴とする放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 8】

哺乳類の組織に取り込まれる放射性標識脂肪酸アナログであって、下記の化学式で表され、

【化 4】



ここで、X = H、¹⁸F、¹²³I、¹³¹I、^{34m}Cl、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、ならびにそれらのアルキルおよびヘテロアルキル類、

Y = H、¹⁸F、¹²³I、¹³¹I、^{34m}Cl、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、ならびにそれらのアルキルおよびヘテロアルキル類、

A = (CH₂)_z、0またはS

z = 1 ~ 4

m = 0 ~ 10

n = 8 ~ 14

p = 0 ~ 6

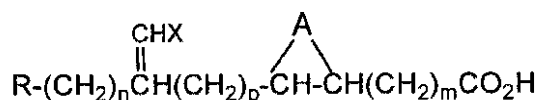
R = CH₃、アリールまたは複素環式有機置換基、であり、

環式または複素環式有機置換基 - CH - A - CH - が前記組織内に該アナログを代謝的に捕獲させることを特徴とする放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 9】

哺乳類の組織に取り込まれる放射性標識脂肪酸アナログであって、下記の化学式で表され、

【化 5】



ここで、A = (CH₂)_y、0、S

y = 1 ~ 4

m = 0 ~ 10

n = 8 ~ 14

p = 0 ~ 6

R = CH₃、アリールまたは複素環式有機置換基、

X = ¹⁸F、¹²³I、¹³¹I、^{34m}Cl、⁷⁵Br、⁷⁶Brまたは⁷⁷Br、であり、

環式または複素環式有機置換基 - CH - A - CH - が前記組織内に該アナログを代謝的に捕獲させることを特徴とする放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 10】

前記有機性置換基が、脂肪酸アナログのC2，C3位；C3，C4位；C4，C5位；またはC5，C6位に結合していることを特徴とする請求項 1 および 5 - 9 いずれか 1 項記載の放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 11】

前記有機置換基が、該置換基が結合している炭素原子がカルボキシル炭素原子の 位である場合に最初の - 酸化段階を進行させるが該置換基が結合している炭素原子の右側に存在する 2 個の炭素原子の脱離を防ぐことにより、前記組織内に該アナログを代謝的に捕獲させることを特徴とする請求項 1 および 5 - 9 いずれか 1 項記載の放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 1 2】

前記組織が心臓組織であることを特徴とする請求項 1 および 5 - 9 いずれか 1 項記載の放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 1 3】

前記組織が肝臓組織であることを特徴とする請求項 1 および 5 - 9 いずれか 1 項記載の放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 1 4】

前記組織が腫瘍組織であることを特徴とする請求項 1 および 5 - 9 いずれか 1 項記載の放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 1 5】

前記組織に取り込まれた後に検出可能な陽電子を放出することを特徴とする請求項 1 および 5 - 9 いずれか 1 項記載の放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 1 6】

前記組織に取り込まれた後に検出可能な光子を放出することを特徴とする請求項 1 および 5 - 9 いずれか 1 項記載の放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 1 7】

前記脂肪酸の炭素鎖が飽和していることを特徴とする請求項 1 および 5 - 9 いずれか 1 項記載の放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 1 8】

前記脂肪酸の炭素鎖が不飽和であることを特徴とする請求項 1 および 5 - 9 いずれか 1 項記載の放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 1 9】

アリール基が 5 ~ 7 員環構造であることを特徴とする請求項 1、5、8 または 9 記載の放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 2 0】

複素環式基が 3 ~ 5 員環構造であることを特徴とする請求項 1、5、8 または 9 記載の放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 2 1】

^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 $^{34\text{m}}\text{Cl}$ 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br または ^{77}Br の放射性同位元素で標識されていることを特徴とする請求項 1、5、6 または 7 記載の放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 2 2】

ハロゲン放射性同位元素がアナログの直鎖上の炭素原子に結合していることを特徴とする請求項 1、5 または 6 記載の放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 2 3】

前記有機置換基が前記アナログの代謝的脱水素化を抑制することを特徴とする請求項 1 1 記載の放射性標識脂肪酸アナログ。

【請求項 2 4】

患者の体内の血流を測定するための組成物であって、請求項 1 および 5 - 9 いずれか 1 項記載の放射性標識脂肪酸アナログを含有し、

検出可能な量の前記放射性標識脂肪酸アナログが目的組織に局在化され、約 1 秒 ~ 約 10 分以内に目的組織内の該放射性標識脂肪酸アナログから放出されるシグナルが検出されて目的組織が画像化され、そして、目的組織内の血流速度が特定されることを特徴とする組成物。

【請求項 2 5】

前記シグナルの検出が、投与後 1 ~ 約 5 分以内に行われることを特徴とする請求項 2 4 記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記放射性標識脂肪酸アナログの輸送または逆拡散を抑制することにより、該放射性標識脂肪酸アナログまたはその代謝物が前記組織内に保持されることを特徴とする請求項 2 4 記載の組成物。

【請求項 27】

前記放射性標識脂肪酸アナログの脱水素化を抑制することにより、該放射性標識脂肪酸アナログまたはその代謝物が前記組織内に保持されることを特徴とする請求項 24 記載の組成物。

【請求項 28】

前記放射性標識脂肪酸アナログのヒドロキシル化を抑制することにより、該放射性標識脂肪酸アナログまたはその代謝物が前記組織内に保持されることを特徴とする請求項 24 記載の組成物。

【請求項 29】

前記放射性標識脂肪酸アナログのケトアシル形成を抑制することにより、該放射性標識脂肪酸アナログまたはその代謝物が前記組織内に保持されることを特徴とする請求項 24 記載の組成物。

【請求項 30】

前記放射性標識脂肪酸アナログのケトアセチル脱離を抑制することにより、該放射性標識脂肪酸アナログまたはその代謝物が前記組織内に保持されることを特徴とする請求項 24 記載の組成物。

【請求項 31】

患者の体内における代謝を測定するための組成物であって、請求項 1 および 5 - 9 いずれか 1 項記載の放射性標識脂肪酸アナログを含有し、

検出可能な量の前記放射性標識脂肪酸アナログが目的組織に局在化され、約 10 分～約 24 時間以内に目的組織内の該放射性標識脂肪酸アナログから放出されるシグナルが検出されて目的組織が画像化され、そして、目的組織内の代謝速度が特定されることを特徴とする組成物。

【請求項 32】

前記放射性標識脂肪酸アナログの用量が 0.1mCi～約 25mCiであることを特徴とする請求項 24 または 31 記載の組成物。

【請求項 33】

前記放射性標識脂肪酸アナログの用量が 1 mCi～約 5 mCiであることを特徴とする請求項 24 または 31 記載の組成物。

【請求項 34】

前記シグナルの検出が、30分～約 120 分以内に行われることを特徴とする請求項 31 記載の組成物。

【請求項 35】

第二の放射活性追跡子と共に投与されることを特徴とする請求項 24 または 31 記載の組成物。

【請求項 36】

前記第二の放射活性追跡子が、 ^{13}N -アンモニウム、 ^{57}Co -シアノコバラミン、 ^{59}Fe -クエン酸第一鉄、 ^{18}F -フルオロデオキシグルコース、 ^{67}Ga -クエン酸ガリウム、 ^{111}In -オキシキノリンインジウム、 ^{111}In -インジウムペンテテート、 ^{111}In -インジウムペンテトレオチド、 ^{111}In -インジウムサチュモマブペンデチド、放射性ヨウ素化ヨーベンガン、 ^{123}I -ヨウ化馬尿酸ナトリウム、 ^{131}I -ヨウ化馬尿酸ナトリウム、 ^{123}I -ヨーフェタミン、 ^{125}I -ヨータラム酸ナトリウム、 ^{81}Kr -クリプトン、 ^{11}C -メチオニン、放射性ヨウ素化アルブミン、 ^{82}Rb -ルビジウム、 ^{51}Cr -クロム酸ナトリウム、 ^{18}F -フッ化ナトリウム、 ^{123}I -ヨウ化ナトリウム、 ^{131}I -ヨウ化ナトリウム、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -過テクネチウム酸ナトリウム、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -アルブミン、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -アルブミン（凝集型）、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -アルブミン（コロイド型）、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -アーシツモマブ、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピシセート、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ジソフェニン、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -エグザメタジム、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -グルセプテート、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -リドフェニン、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -メプロフェニン、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -メドロナート、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -マーチアチド、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ノフェツモマブマーペンタン、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -オキシドロナート、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ペンテテート、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロホスフェート、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -（ピロ-およびトリメタ-）ホスフェート類、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -セスタミビ、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -スクシマー、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -硫黄（コロイド

型)、 ^{99m}Tc -テボロキシム、 ^{99m}Tc -テトロフォスミン、塩化 ^{201}Tl 、 ^{127}Xe および ^{133}Xe より成る群から選択されることを特徴とする請求項35記載の組成物。

【請求項37】

目的組織を検出するための組成物であって、

請求項1および5-9いずれか1項記載の放射性標識脂肪酸アナログを含有し、

検出可能な量の前記放射性標識脂肪酸アナログが目的組織に局在化され、該放射性標識脂肪酸アナログの輸送および逆拡散が減少することにより前記組織内に放射性標識脂肪酸アナログまたはその代謝物が保持され、そして、組織内の放射性標識脂肪酸アナログまたはその代謝物が検出されることを特徴とする組成物。

【請求項38】

目的組織を検出するための組成物であって、

請求項1および5-9いずれか1項記載の放射性標識脂肪酸アナログを含有し、

検出可能な量の前記放射性標識脂肪酸アナログが目的組織に局在化され、該放射性標識脂肪酸アナログの脱水素化が減少することにより前記組織内に放射性標識脂肪酸アナログまたはその代謝物が保持され、そして、組織内の放射性標識脂肪酸アナログまたはその代謝物が検出されることを特徴とする組成物。

【請求項39】

目的組織を検出するための組成物であって、

請求項1および5-9いずれか1項記載の放射性標識脂肪酸アナログを含有し、

検出可能な量の前記放射性標識脂肪酸アナログが目的組織に局在化され、該放射性標識脂肪酸アナログのヒドロキシル化が減少することにより前記組織内に放射性標識脂肪酸アナログまたはその代謝物が保持され、そして、組織内の放射性標識脂肪酸アナログまたはその代謝物が検出されることを特徴とする組成物。

【請求項40】

目的組織を検出するための組成物であって、

請求項1および5-9いずれか1項記載の放射性標識脂肪酸アナログを含有し、

検出可能な量の前記放射性標識脂肪酸アナログが目的組織に局在化され、該放射性標識脂肪酸アナログのケトアシル形成が減少することにより前記組織内に放射性標識脂肪酸アナログまたはその代謝物が保持され、そして、組織内の放射性標識脂肪酸アナログまたはその代謝物が検出されることを特徴とする組成物。

【請求項41】

目的組織を検出するための組成物であって、

請求項1および5-9いずれか1項記載の放射性標識脂肪酸アナログを含有し、

検出可能な量の前記放射性標識脂肪酸アナログが目的組織に局在化され、該放射性標識脂肪酸アナログのケトアセチル脱離が減少することにより前記組織内に放射性標識脂肪酸アナログまたはその代謝物が保持され、そして、組織内の放射性標識脂肪酸アナログまたはその代謝物が検出されることを特徴とする組成物。

【請求項42】

前記目的組織が心臓組織であることを特徴とする請求項24、31、および37-41いずれか1項記載の組成物。

【請求項43】

前記心臓組織が疾患を有するものであることを特徴とする請求項42記載の組成物。

【請求項44】

前記疾患が、急性心不全、不安定狭心症、慢性虚血性心疾患、冠動脈疾患、心筋炎、心筋症、先天性心疾患、高血圧性心疾患、移植後心疾患、同種移植片血管症、および心臓弁膜症より成る群から選択されることを特徴とする請求項43記載の組成物。

【請求項45】

前記心臓組織が正常のものであることを特徴とする請求項42記載の組成物。

【請求項46】

前記心臓組織がストレスを受けているものであることを特徴とする請求項 4 2 記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記ストレスが運動によって誘導されたものであることを特徴とする請求項 4 6 記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記ストレスが薬物によって誘導されたものであることを特徴とする請求項 4 6 記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記目的組織が心臓組織以外の組織であることを特徴とする請求項 2 4、3 1、および 3 7 - 4 1 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 5 0】

前記目的組織が、脳、肝臓、骨、脾臓、肺、血液、腎臓、胃腸管、筋肉および副腎の組織より成る群から選択されることを特徴とする請求項 4 9 記載の組成物。

【請求項 5 1】

前記組織が疾患を有するものであることを特徴とする請求項 4 9 記載の組成物。

【請求項 5 2】

前記組織が正常のものであることを特徴とする請求項 4 9 記載の組成物。

【請求項 5 3】

前記疾患が、膿瘍および感染；胆管閉塞；血液量研究；血管疾患；脳血管疾患；骨疾患；骨髄疾患；脳の疾患および腫瘍；癌および悪性新生物；結腸疾患；糖尿病；鉄の代謝および吸収不全；脳内の脳脊髄液流障害；腎疾患；脂質性疾患；肝疾患；肺疾患；副甲状腺疾患および／もしくは副甲状腺癌；悪性貧血および／もしくは腸管からのビタミン B12 の吸収不全；赤血球細胞疾患；唾液腺疾患；脾臓疾患；胃の不調および消化管出血；尿管閉塞；甲状腺疾患および／もしくは甲状腺癌；ならびに膀胱疾患より成る群から選択されることを特徴とする請求項 5 1 記載の組成物。

【請求項 5 4】

前記シグナルが陽電子放出であることを特徴とする請求項 2 4、3 1、および 3 7 - 4 1 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記シグナルが光子放出であることを特徴とする請求項 2 4、3 1、および 3 7 - 4 1 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 5 6】

請求項 1 および 5 - 9 いずれか 1 項記載の脂肪酸アナログを合成する方法であって、
a) 出発化合物からモノ保護一級アルコールを合成し；
b) モノ保護一級アルコールに環式または複素環式有機置換機を付加することにより、環式モノ保護一級アルコールを生成させ；さらに、
c) 環式モノ保護一級アルコールを処理することによって脂肪酸アナログを形成する工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項 5 7】

出発材料が飽和炭素骨格を有することを特徴とする請求項 5 6 記載の方法。

【請求項 5 8】

出発材料が不飽和炭素骨格を有することを特徴とする請求項 5 6 記載の方法。

【請求項 5 9】

出発材料が末端フェニル基を有することを特徴とする請求項 5 6 記載の方法。

【請求項 6 0】

出発材料が環式一級アルコールであることを特徴とする請求項 5 6 記載の方法。

【請求項 6 1】

環式有機置換基が環式アルカンであることを特徴とする請求項 5 6 記載。

【請求項 6 2】

環式アルカンが、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルより成る群から選択されることを特徴とする請求項 6 1 記載の方法。

【請求項 6 3】

前記複素環式有機置換基が 3 ～ 5 員環構造の複素環式構造を有することを特徴とする請求項 5 6 記載の方法。

【請求項 6 4】

脂肪酸アナログの炭素原子が放射活性標識をさらに含むことを特徴とする請求項 5 6 記載の方法。

【請求項 6 5】

放射性標識が、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 $^{34\text{m}}\text{Cl}$ 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br または ^{77}Br より成る群から選択されることを特徴とする請求項 6 4 記載の方法。

【請求項 6 6】

放射性標識脂肪酸アナログを投与するためのキットであって、請求項 5 6 に従って合成された脂肪酸アナログ、放射性同位元素、薬剤学的に許容されるキャリアー、ならびに必要な応じて放射性標識アナログの調製法もしくは使用法に関する指示書を含むことを特徴とするキット。

【請求項 6 7】

放射性標識が、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 $^{34\text{m}}\text{Cl}$ 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br または ^{77}Br より成る群から選択されることを特徴とする請求項 6 6 記載のキット。