

【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6月26日 (2014.6.26)

【公表番号】特表2013-528161 (P2013-528161A)

【公表日】平成25年7月8日 (2013.7.8)

【年通号数】公開・登録公報2013-036

【出願番号】特願2013-510284 (P2013-510284)

【国際特許分類】

C 0 7 C 309/66 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

C 0 7 C 309/73 (2006.01)

C 0 7 C 277/08 (2006.01)

C 0 7 C 279/08 (2006.01)

C 0 7 C 53/06 (2006.01)

C 0 7 C 303/28 (2006.01)

C 0 7 C 255/54 (2006.01)

C 0 7 C 217/58 (2006.01)

G 0 1 T 1/161 (2006.01)

C 0 7 B 59/00 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 309/66 C S P

A 6 1 K 49/02 A

C 0 7 C 309/73

C 0 7 C 277/08

C 0 7 C 279/08

C 0 7 C 53/06

C 0 7 C 303/28

C 0 7 C 255/54

C 0 7 C 217/58

G 0 1 T 1/161 A

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5月9日 (2014.5.9)

【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

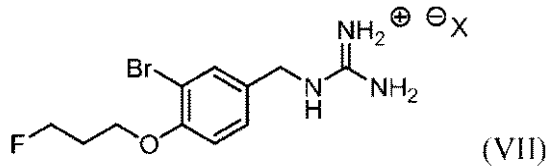
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

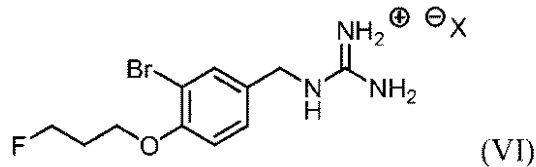
式 ( V I I ) :

## 【化 1】



(式中、 $X^-$  はアスコルビン酸イオンである) を含む塩、または式 (VI) :

## 【化 2】



(式中、 $X^-$  はギ酸イオンである) を含む塩であって、任意に、フッ素が  $^{18}F$  で同位体的に富化されている塩。

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の塩、および任意に、薬学的に許容可能な賦形剤を含む、薬学的に許容可能な組成物。

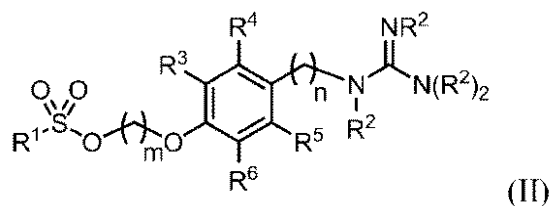
## 【請求項 3】

被験者の一部分を造影するための、請求項 1 に記載の塩の使用。

## 【請求項 4】

式 (II) :

## 【化 3】



(式中 :

$R^1$  は、各々が任意により置換されている、アルキル、ハロアルキル、アルキニル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールアルキルであり ;

各  $R^2$  は、同一であることも異なっていることも可能であり、水素、または、窒素 - 保護基であり ;

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、同一であることも異なっていることも可能であり、個別に、水素、各々が任意により置換されている、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ヘテロアルキル、ハライド、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)_2$  または  $-C(=O)R^8$  であり ;

各  $R^7$  は、同一であることも異なっていることも可能であり、水素、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、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり ;

各  $R^8$  は、同一であることも異なっていることも可能であり、水素、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、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OH$ 、アルコキシ、 $-NH_2$ 、アルキルアミノ、 $-SH$  またはアルキルチオールであり ;

m は 1 ~ 12 の整数（その両端を含む）であり；ならびに

n は 1 ~ 4 の整数（その両端を含む）である）

を含む化合物もしくはその塩、遊離塩基またはこれらの組み合わせを含む組成物。

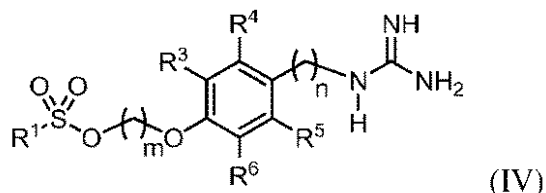
【請求項 5】

少なくとも 1 つの  $R^2$  が水素ではない、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

式（ⅠⅠ）の化合物が、式（ⅠⅤ）：

【化 4】

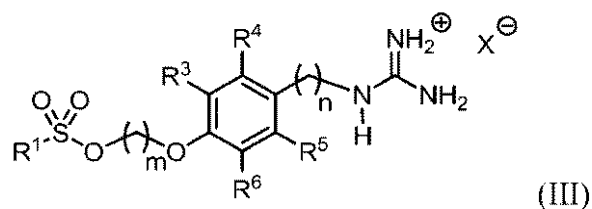


の構造もしくはその塩、遊離塩基またはこれらの組み合わせを含む、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 7】

式（ⅠⅤ）の化合物が、式（ⅠⅠⅠ）：

【化 5】

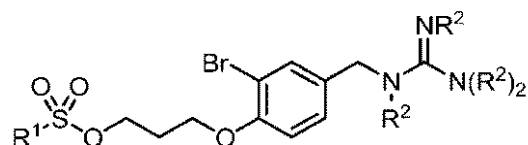


（式中、 $X^-$  は（-1）、（-2）、または（-3）の電荷を有する対アニオンであり、任意に、 $X^-$  は、塩化物イオン、リン酸イオン、硫酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、トルエンスルホン酸イオン、酢酸イオン、ギ酸イオン、クエン酸イオン、アスコルビン酸イオン、メシル酸イオン（メタンスルホン酸イオン）または安息香酸イオンである）を含む、請求項 4 に記載の組成物。

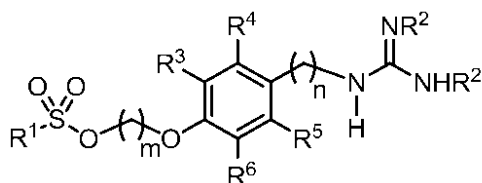
【請求項 8】

式（ⅠⅠ）の化合物が、式：

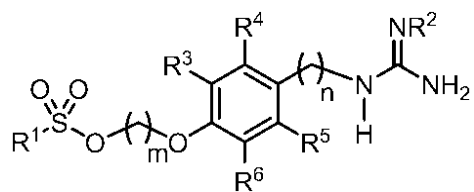
【化 6】



【化 7】



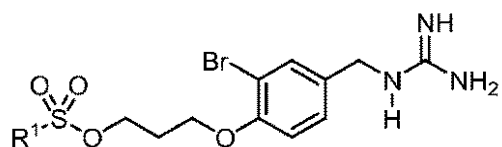
【化 8】



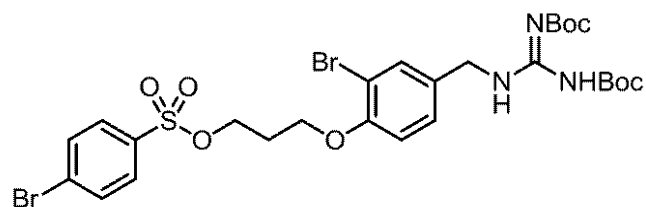
【化 9】



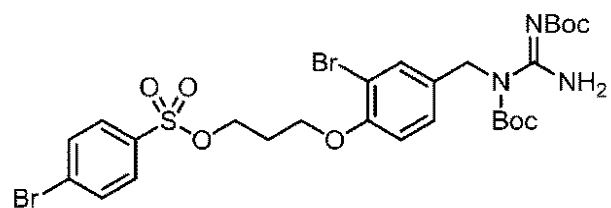
【化 10】



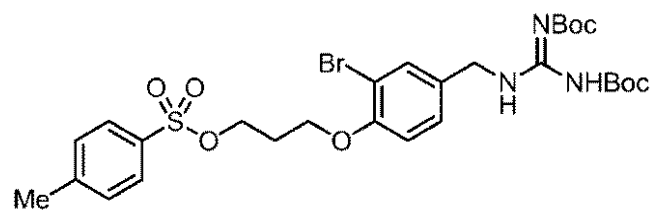
【化 11】



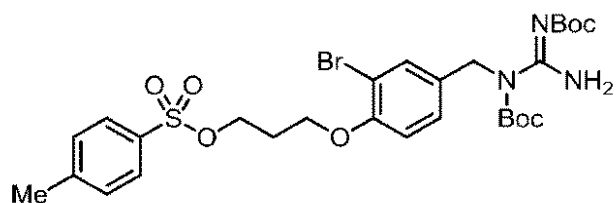
【化 12】



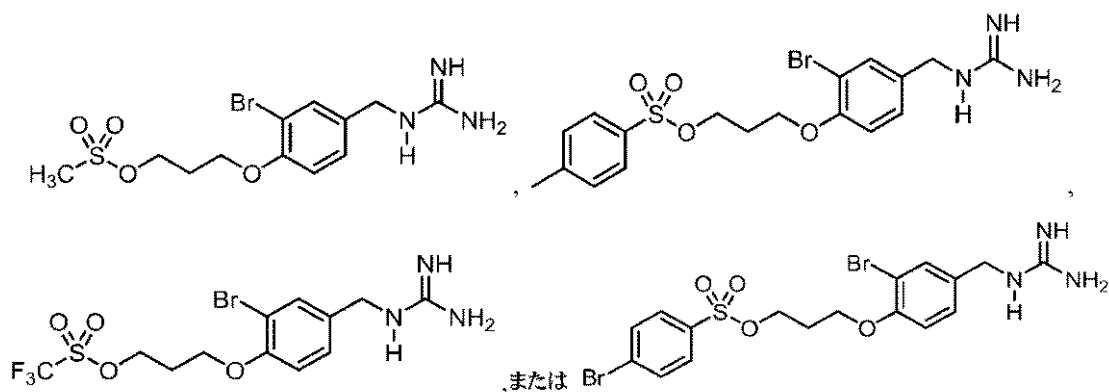
【化 13】



## 【化 1 4】



## 【化 1 5】

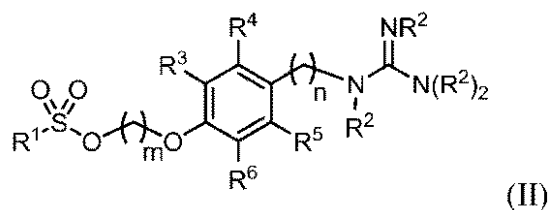


もしくはその塩、遊離塩基またはこれらの組み合わせを含む、請求項 4 に記載の組成物。

## 【請求項 9】

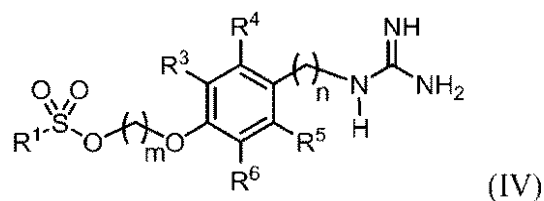
式 (I I) :

## 【化 1 6】



を含む化合物もしくはその塩、遊離塩基またはこれらの組み合わせを、式 (I V) :

## 【化 1 7】



(式中 :

$R^1$  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、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルまたはハロアルキルであり ;

各  $R^2$  は、同一であることも異なっていることも可能であり、水素、または、窒素 - 保護基であるが、ただし、少なくとも 1 つの  $R^2$  は水素ではなく ;

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、同一であることも異なっていることも可能であり、個

別に、水素、各々が任意により置換されている、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ヘテロアルキル、ハライド、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)_2$  または  $-C(=O)R^8$  であり；

各  $R^7$  は、同一であることも異なっていることも可能であり、水素、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、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

各  $R^8$  は、同一であることも異なっていることも可能であり、水素、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、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OH$ 、アルコキシ、 $-NH_2$ 、アルキルアミノ、 $-SH$  またはアルキルチオールであり；

$m$  は 1 ~ 12 の整数（その両端を含む）であり；ならびに

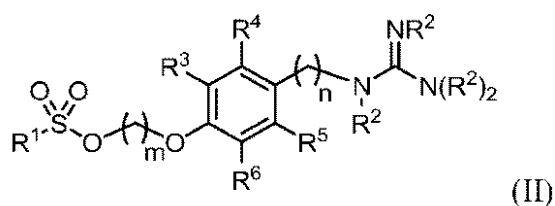
$n$  は 1 ~ 4 の整数（その両端を含む）である）

を含む化合物もしくはその塩、遊離塩基またはこれらの組み合わせを形成するのに好適な条件下で反応させるステップを含む方法。

【請求項 10】

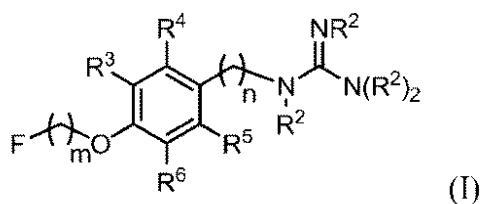
式 (II)：

【化 18】



を含む化合物もしくはその塩、遊離塩基またはこれらの組み合わせを、式 (I)：

【化 19】



(式中：

$R^1$  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、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、アルケニル、アルキニルまたはハロアルキルであり；

各  $R^2$  は、同一であることも異なっていることも可能であり、水素、または、窒素 - 保護基であり；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、同一であることも異なっていることも可能であり、個別に、水素、各々が任意により置換されている、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ヘテロアルキル、ハライド、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)_2$  または  $-C(=O)R^8$  であり；

各  $R^7$  は、同一であることも異なっていることも可能であり、水素、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、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

各  $R^8$  は、同一であることも異なっていることも可能であり、水素、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、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OH$ 、アルコキシ、 $-NH_2$ 、アルキルアミノ、 $-SH$  またはアルキルチオールであり；

$m$  は 1 ~ 12 の整数（その両端を含む）であり；ならびに

n は 1 ~ 4 の整数 (その両端を含む) である )

を含む化合物もしくはその塩、遊離塩基またはこれらの組み合わせを形成するのに好適な条件下で反応させるステップを含む方法。

【請求項 11】

F が  $^{18}\text{F}$  で同位体的に富化されている、請求項 10 に記載の方法。

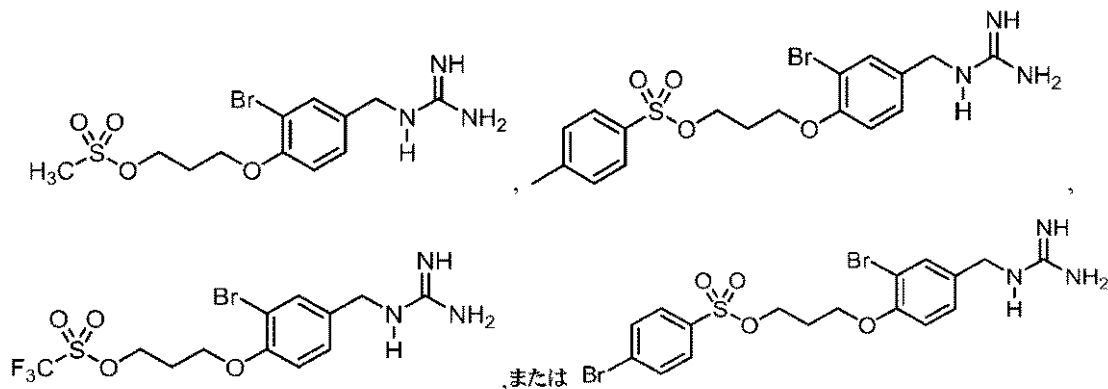
【請求項 12】

各  $\text{R}^2$  が水素である、請求項 10 または 11 に記載の方法。

【請求項 13】

式 (II) の化合物が、構造：

【化 20】

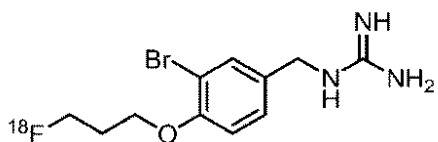


もしくはその塩、またはこれらの組み合わせを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

式：

【化 21】



を含む化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはこれらの組み合わせを投与量で被験者に投与するステップであって、該被験者に投与される該化合物の最大投与量がおおよそ 15 mCi 以下、14 mCi 以下、または 13 mCi 以下であるステップ；および

該被験者の一部分の少なくとも 1 つの画像を取得するステップ

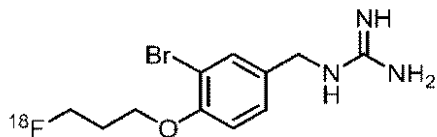
を含む、被験者を造影する方法。

【請求項 15】

被験者の一部分におけるノルエピネフリントランスポータ (NET) を検出する方法であって：

式：

【化 22】



を含む化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはこれらの組み合わせを投与量で該被験者に投与するステップであって、該被験者に投与される該化合物の最大投与量がおおよそ 14 mCi 未満であるステップ；および

該被験者の該一部分の少なくとも１つの画像を取得するステップであって、該画像が該被験者におけるNETを検出するステップを含む方法。

【請求項１６】

該被験者に投与される該組成物または化合物の該最大投与量がおよそ１３mCi以下、およそ１０mCi～およそ１３mCi、または、およそ８mCi～およそ１０mCiである、請求項１５に記載の方法。

【請求項１７】

造影される該被験者の該一部分が、心血管系の少なくとも一部分、心臓の少なくとも一部分、または腫瘍の少なくとも一部分であり、任意に、該被験者における心血管系疾患または状態の存在または不存在を判定するステップをさらに含む、請求項１５に記載の方法。

【請求項１８】

請求項１５に記載の投与量に続いて、第２の投与量の該化合物を一度に該被験者に投与するステップ；および

該第２の投与量の該化合物の投与後に、該被験者の該一部分の少なくとも１つの画像を取得するステップ

をさらに含み、任意に、心血管系の少なくとも一部分を造影する該方法が、

該第１の投与量後に撮影した少なくとも１つの画像を該第２の投与量後に撮影した少なくとも１つの画像と比較するステップ；および

該被験者への該化合物の該第１の投与量と該第２の投与量の投与時の心臓交換神経支配の間の差異の存在または不存在を判定するステップ

をさらに含む、請求項１７に記載の方法。

【請求項１９】

該検出するステップが、該被験者の該一部分におけるNETのレベル、密度、局在化、および／または機能を判定するステップを含み、任意に、ダイナミック画像からの画像データが、局所的または全体的NET機能または分布における変化から局所的または全体的な血流の変化を識別するために用いられる、請求項１５に記載の方法。

【請求項２０】

他の造影剤を用いて画像データを提供するステップ、および、該画像データに基づいて血流を判定して、NET機能または分布における局所的または全体的な変化から局所的または全体的な血流を識別するステップをさらに含む、請求項１９に記載の方法。

【請求項２１】

該被験者において心臓交換神経支配を査定するステップをさらに含む、請求項１５、１９または２０のいずれか１項に記載の方法。