

【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2月13日(2014.2.13)

【公表番号】特表2013-515744(P2013-515744A)  
 【公表日】平成25年5月9日(2013.5.9)  
 【年通号数】公開・登録公報2013-022  
 【出願番号】特願2012-546241(P2012-546241)  
 【国際特許分類】

C 0 7 D 498/22 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/42 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/48 (2006.01)  
 A 6 1 K 49/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5395 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 498/22 C S P  
 A 6 1 K 47/42  
 A 6 1 K 47/48  
 A 6 1 K 49/04 A  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 K 31/5395  
 A 6 1 K 31/7088

【手続補正書】  
 【提出日】平成25年12月20日(2013.12.20)  
 【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】

( a ) ランタニド以外の放射性核種と、  
 ( b ) ( i ) 複数のキレート部分、  
       ( i i ) リンカー、  
       ( i i i ) 第一母核部分、及び  
       ( i v ) 第二母核部分、

を含む巨大環とを含む錯体であって、各前記キレート部分は前記第一母核部分及び前記第二母核部分に結合されている、錯体。

【請求項2】

複数の前記キレート部分が、複数の酸素ドナーを含み、そして放射性核種が、酸素ドナーのうちの少なくとも1つを介して巨大環に対してキレート化されている請求項1に記載の錯体。

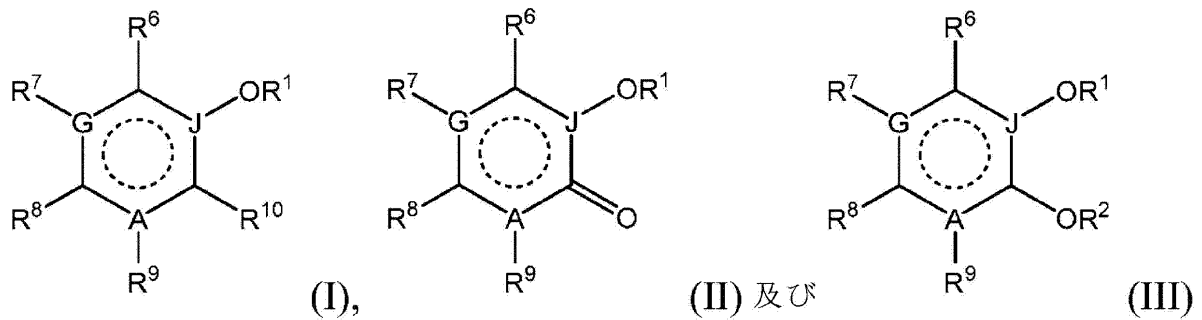
【請求項3】

前記巨大環が、複数の酸素ドナーを含み、そして前記放射性核種が、複数の酸素ドナー又は酸素ドナーのすべてを介して前記巨大環に対してキレート化されている請求項1に記載の錯体。

【請求項4】

前記キレート部分が、独立に、

【化 1】



[ 式中、各キレート部分における各  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及び  $R^{10}$  は、独立に、H、置換又は未置換のアルキル、置換又は未置換のヘテロアルキル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロシクロアルキル、置換又は未置換のアリール、置換又は未置換のヘテロアリール、ハロゲン、CN、 $CF_3$ 、 $C(O)R^{17}$ 、 $SO_2NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $OR^{17}$ 、 $S(O)_2R^{17}$ 、 $COOR^{17}$ 、 $S(O)_2OR^{17}$ 、 $OC(O)R^{17}$ 、 $C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $NR^{17}SO_2R^{18}$ 、 $NO_2$  から選択され；

前記式中、 $R^{17}$  及び  $R^{18}$  は、それぞれ独立に、H、置換又は未置換のアルキル、置換又は未置換のヘテロアルキル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロシクロアルキル、置換又は未置換のアリール、置換又は未置換のヘテロアリールから選択され；

$R^{17}$  及び  $R^{18}$  は、それらが結合される原子と一緒に、任意に連結されて5、6又は7員環を形成し；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及び  $R^{10}$  のうちの少なくとも2つは、任意に連結されて、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロシクロアルキル、置換又は未置換のアリール及び置換又は未置換のヘテロアリールから選択されるメンバーである環系を形成し；

$R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ独立に、H及び陰電荷から選択され；

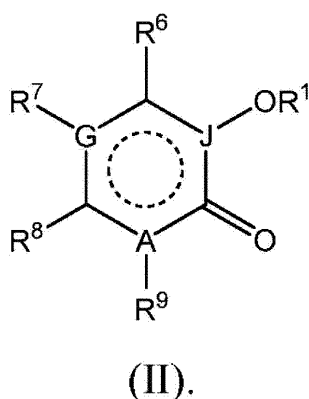
A、G及びJは、独立に、炭素及び窒素から選択され；

そして、(II)若しくは(III)における $R^6$ 及び $R^9$ のうちの1つ又は(I)における $R^6$ 及び $R^{10}$ のうちの1つは第一母核部分への結合を含み、そして(II)又は(III)における $R^6$ 及び $R^9$ の一方及び(I)における $R^6$ 及び $R^{10}$ の一方は第二母核部分への結合を含む]から選択される請求項1~3のいずれかに記載の錯体。

【請求項 5】

前記キレート部分すべてが、以下の構造

【化 2】

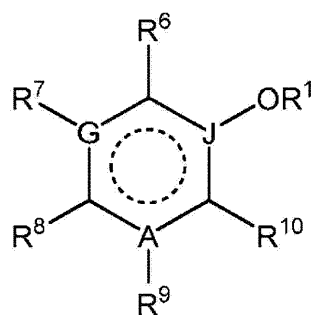


を有し、式中、(a) A が窒素であり、そして G 及び J が炭素であるか、(b) J が窒素であり、そして A 及び G が炭素である、請求項 4 記載の錯体。

【請求項 6】

前記キレート部分すべてが、以下の構造

【化 3】



(I).

を有し、式中、A、G 及び J が炭素である、請求項 4 記載の錯体。

【請求項 7】

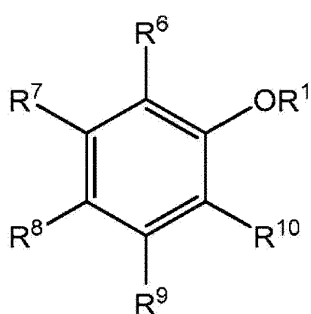
(a) ランタニド以外の放射性核種と、

(b) (i) 複数のキレート部分及び

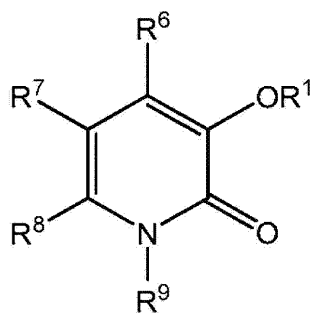
(ii) 第一母核部分を含むキレーター、

とを含む錯体であって、前記キレート部分のそれぞれが第一母核部分に結合されていて、そして前記キレート部分のそれぞれが、独立に、

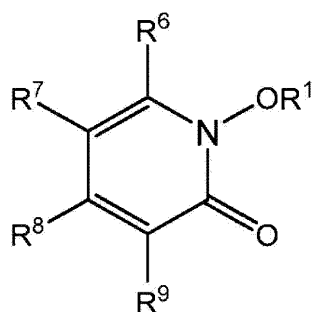
【化 4】



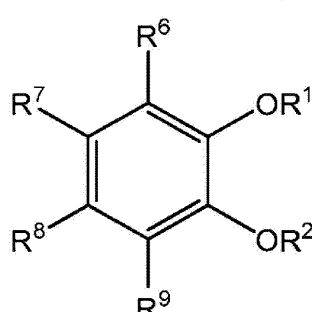
(1),



(2a),



(2b) 及び



(3)

[ 式中、各キレート部分における各 R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> は、独立に、H、置換又は未置換のアルキル、置換又は未置換のヘテロアルキル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロシクロアルキル、置換又は未置換のアリール、置換又は未置換のヘテロアリール、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、C(O)R<sup>17</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、OR<sup>17</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>、COOR<sup>17</sup>、

$S(O)_2OR^{17}$ 、 $OC(O)R^{17}$ 、 $C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $NR^{17}SO_2R^{18}$  及び  $NO_2$  から選択され；

前記式中、 $R^{17}$  及び  $R^{18}$  は、それぞれ独立に、H、置換又は未置換のアルキル、置換又は未置換のヘテロアルキル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロシクロアルキル、置換又は未置換のアリール、及び置換又は未置換のヘテロアリールから選択され；

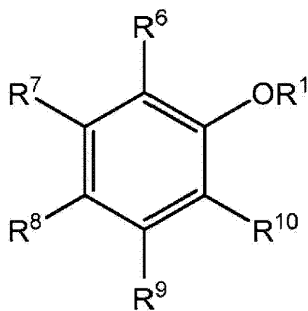
$R^{17}$  及び  $R^{18}$  は、それらが結合される原子と一緒に、任意に連結されて 5、6 又は 7 員環を形成し；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び  $R^{10}$  のうちの少なくとも 2 つは、任意に連結されて、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロシクロアルキル、置換又は未置換のアリール及び置換又は未置換のヘテロアリールから選択される環系を形成し；

$R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ独立に、H 及び陰電荷から選択され；

(2a)、(2b) 及び (3) における  $R^6$  及び  $R^9$  のうちの 1 つ及び (1) における  $R^6$  及び  $R^{10}$  のうちの 1 つは、前記第一母核部分への結合を含み、そして、少なくとも 1 つのキレート部分は、以下の構造

【化 5】

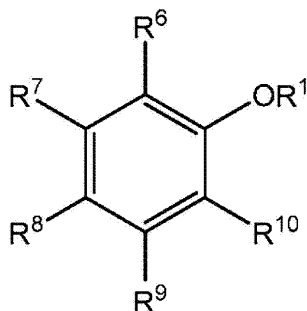


を有する ] から選択される構造を有する、錯体。

【請求項 8】

すべての前記キレート部分が、以下の構造

【化 6】



を有する請求項 7 の錯体。

【請求項 9】

リンカーを更に含む請求項 7 又は 8 に記載の錯体。

【請求項 10】

(a) ランタニド以外の放射性核種と、

(b) (i) 複数のキレート部分、

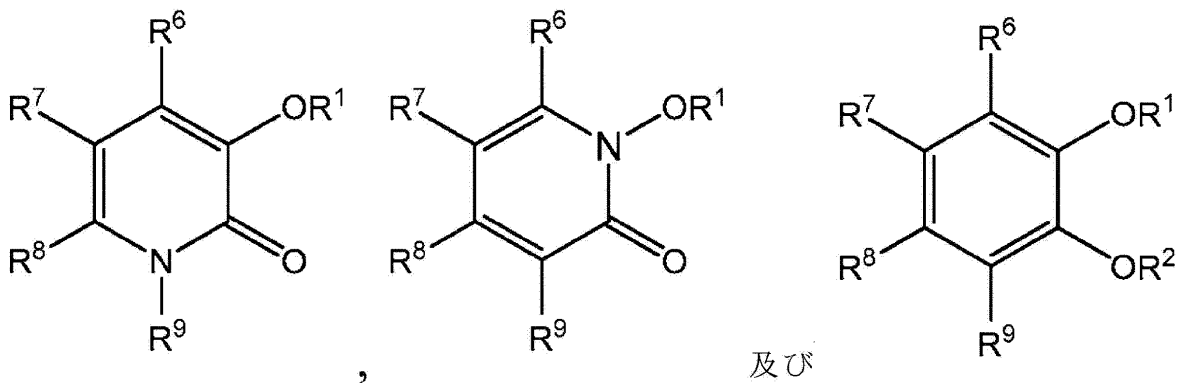
(ii) リンカー及び

(iii) 第一母核部分を含む第一キレーター、

とを含む錯体であって、キレート部分のそれぞれは前記第一母核部分に結合され、そして

キレート部分のそれぞれは、以下の：

【化 7】



[ 式中、各キレート部分における各  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及び  $R^{10}$  は、独立に、H、置換又は未置換のアルキル、置換又は未置換のヘテロアルキル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロシクロアルキル、置換又は未置換のアリール、置換又は未置換のヘテロアリール、ハロゲン、CN、 $CF_3$ 、 $C(O)R^{17}$ 、 $SO_2NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $OR^{17}$ 、 $S(O)_2R^{17}$ 、 $COOR^{17}$ 、 $S(O)_2OR^{17}$ 、 $OC(O)R^{17}$ 、 $C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $NR^{17}SO_2R^{18}$ 、 $NO_2$  から選択され；

前記式中、 $R^{17}$  及び  $R^{18}$  は、それぞれ独立に、H、置換又は未置換のアルキル、置換又は未置換のヘテロアルキル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロシクロアルキル、置換又は未置換のアリール、置換又は未置換のヘテロアリールから選択され；

$R^{17}$  及び  $R^{18}$  は、それらが結合される原子と一緒に、任意に連結されて 5、6 又は 7 員環を形成し；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び  $R^{10}$  のうちの少なくとも 2 つは、任意に連結されて、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロシクロアルキル、置換又は未置換のアリール及び置換又は未置換のヘテロアリールから選択される環系を形成し；

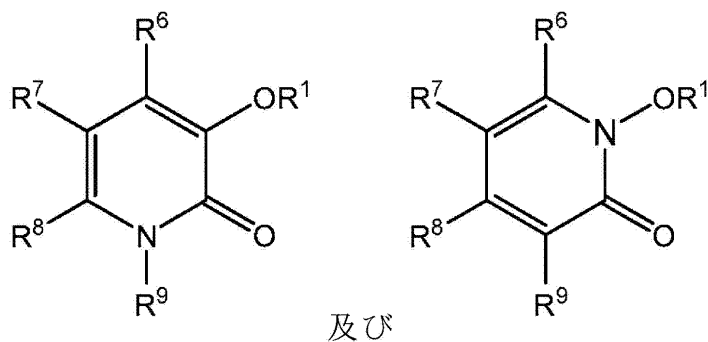
$R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ独立に、H 及び陰電荷から選択され；

各キレート部分における  $R^6$  及び  $R^9$  のうちの 1 つは、前記第一母核部分に対する結合を含む] から独立に選択される構造を有する、錯体。

【請求項 11】

前記キレート部分が、

【化 8】



から選択される請求項 10 記載の錯体。

【請求項 12】

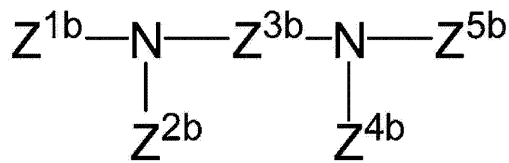
前記第二母核部分が、置換ヘテロアルキルである請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の錯体

。

## 【請求項 13】

前記第二母核部分が、以下の構造

## 【化 9】



(式中、 $Z^{1b}$ 、 $Z^{2b}$ 、 $Z^{3b}$ 、 $Z^{4b}$ 及び $Z^{5b}$ は、独立に、置換又は未置換のアルキル、及び置換又は未置換のヘテロアルキルから選択され；

そして $Z^{1b}$ 、 $Z^{2b}$ 、 $Z^{4b}$ 及び $Z^{5b}$ のそれぞれは、前記キレート部分のうちの一つへの結合を含む)を有する請求項 1 ~ 6のいずれかに記載の錯体。

## 【請求項 14】

$Z^{1b}$ 、 $Z^{2b}$ 、 $Z^{3b}$ 、 $Z^{4b}$ 及び $Z^{5b}$ のうち少なくとも一つが、リンカーによって置換される請求項 13に記載の錯体。

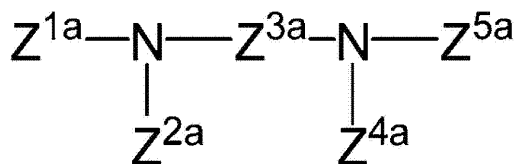
## 【請求項 15】

前記第一母核部分が、置換ヘテロアルキルである請求項 1 ~ 14のいずれかに記載の錯体。

## 【請求項 16】

前記第一母核部分が、以下の構造

## 【化 10】



(式中、 $Z^{1a}$ 、 $Z^{2a}$ 、 $Z^{3a}$ 、 $Z^{4a}$ 及び $Z^{5a}$ は、独立に、置換又は未置換のアルキル、及び置換又は未置換のヘテロアルキルから選択され；

そして $Z^{1a}$ 、 $Z^{2a}$ 、 $Z^{4a}$ 及び $Z^{5a}$ は、前記キレート部分のうちの一つに対する結合を含む)を有する請求項 1 ~ 15のいずれかに記載の錯体。

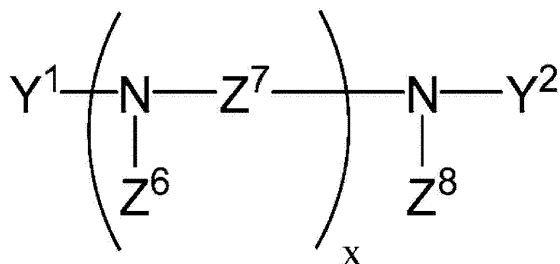
## 【請求項 17】

$Z^{1a}$ 、 $Z^{2a}$ 、 $Z^{3a}$ 、 $Z^{4a}$ 及び $Z^{5a}$ のうち少なくとも一つが、リンカーによって置換される請求項 16に記載の錯体。

## 【請求項 18】

前記第一母核部分が、以下の構造

## 【化 11】



(式中、xは1、2、3及び4から選択され；

Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、H、置換又は未置換のアルキル、及び置換又は未置換のヘテロアルキルから選択され；

Z<sup>7</sup>は、置換又は未置換のアルキル、及び置換又は未置換のヘテロアルキルから選択され；

Z<sup>6</sup>及びZ<sup>8</sup>は、独立に、C(O)、置換又は未置換のアルキル、及び置換又は未置換のヘテロアルキルから選択され；そして

Z<sup>6</sup>及びZ<sup>8</sup>のそれぞれは、前記キレート部分のうちの1つに対する結合を含む)を有する請求項1～17のいずれかに記載の錯体。

【請求項19】

少なくとも1つのZ<sup>7</sup>が、リンカーによって置換される請求項18に記載の錯体。

【請求項20】

前記リンカーが、構造 L<sup>11</sup> X (式中、L<sup>11</sup>は、結合、アシル、置換又は未置換のアルキル、置換又は未置換のヘテロアルキル、置換又は未置換のシクロアルキル、置換又は未置換のヘテロシクロアルキル、置換又は未置換のアリール、及び置換又は未置換のヘテロアリールから選択され；そして、Xは、反応性官能基又はターゲティング部分である)を有する請求項1記載の錯体。

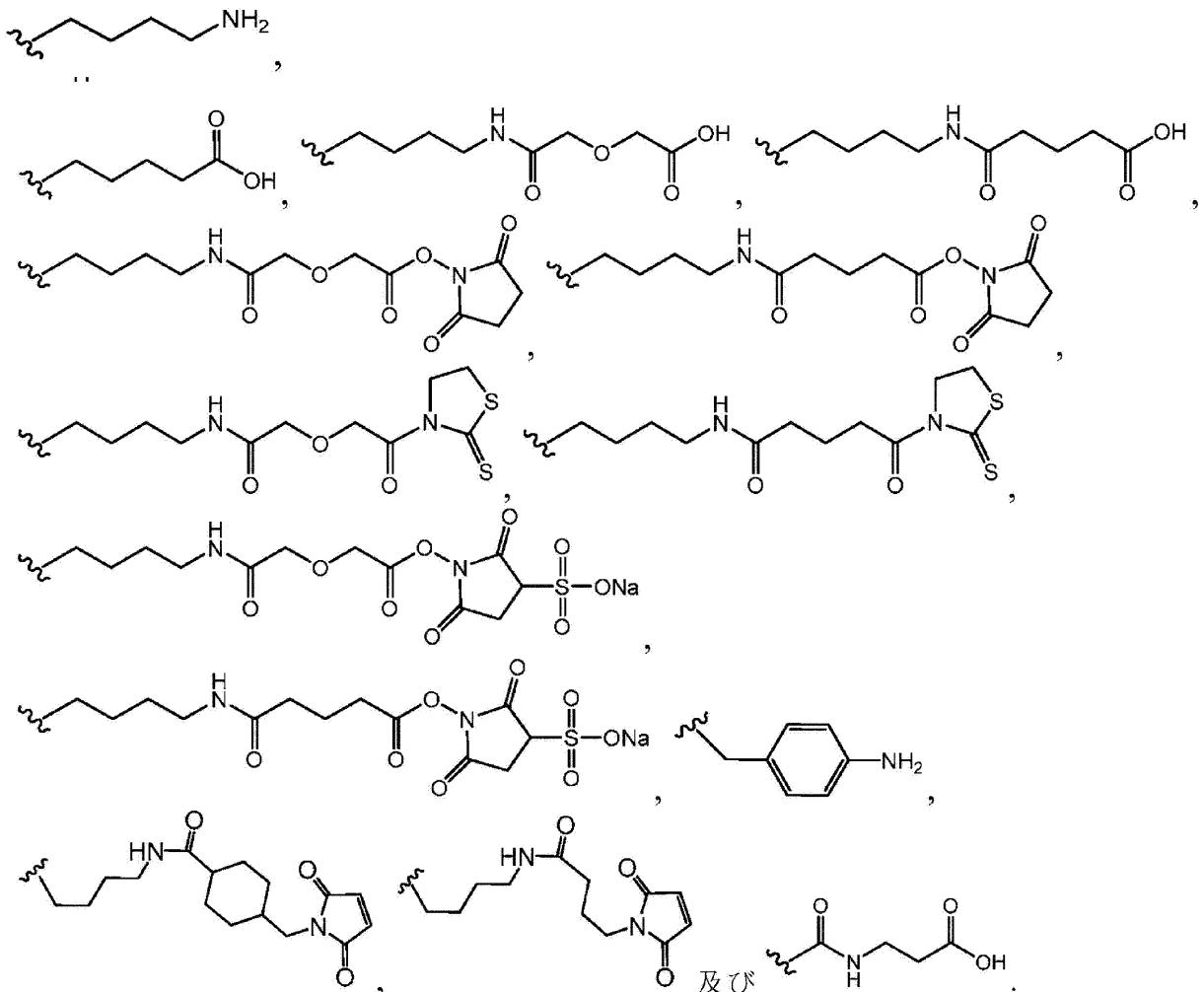
【請求項21】

Xが、NH<sub>2</sub>及びCO(O)Hから選択される請求項20に記載の錯体。

【請求項22】

L<sup>11</sup> Xが、

【化12】



から選択される請求項 2 0 記載の錯体。

【請求項 2 3】

前記リンカーが、ターゲティング部分に対するリンカーである請求項 1 に記載の錯体。

【請求項 2 4】

ターゲティング部分が、ペプチド、ポリペプチド、核酸、オリゴヌクレオチド、脂質、多糖、小分子、補因子、及びホルモンから選択される請求項 2 3 記載の錯体。

【請求項 2 5】

前記ターゲティング部分が、抗体又は抗体フラグメントである請求項 2 4 記載の錯体。

【請求項 2 6】

前記放射性核種が金属イオンである請求項 1 ~ 2 5 のいずれかに記載の錯体。

【請求項 2 7】

前記放射性核種がアクチニドである、請求項 1 ~ 2 6 のいずれかに記載の錯体。

【請求項 2 8】

前記放射性核種が、U、Pu、Fe、Cu、Y、Th、Zr、In、Ga、Bi、Ra 及び Ac から選択される原子のイオンである、請求項 1 ~ 2 7 のいずれかに記載の錯体。

【請求項 2 9】

前記放射性核種が、Ra <sup>223</sup>、Bi <sup>213</sup>、Ac <sup>225</sup>、及び U <sup>230</sup> から選択される請求項 1 ~ 2 8 のいずれかに記載の錯体。

【請求項 3 0】

前記放射性核種が、Th の同位体である請求項 1 ~ 2 9 のいずれかに記載の錯体。

【請求項 3 1】

前記放射性核種が、Th <sup>227</sup> 及び Th <sup>232</sup> から選択される請求項 3 0 記載の錯体。

【請求項 3 2】

前記放射性核種が、3<sup>+</sup>、又は 4<sup>+</sup> のイオンである請求項 1 ~ 3 1 のいずれかに記載の錯体。

【請求項 3 3】

前記放射性核種が、3<sup>+</sup> のイオンである請求項 1 ~ 3 2 のいずれかに記載の錯体。

【請求項 3 4】

疾患を改善又は取り除くことを含む、動物における疾患を治療するための、請求項 1 ~ 3 3 のいずれかに記載の錯体を含む医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記疾患が、癌である請求項 3 4 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 7 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 7 4】

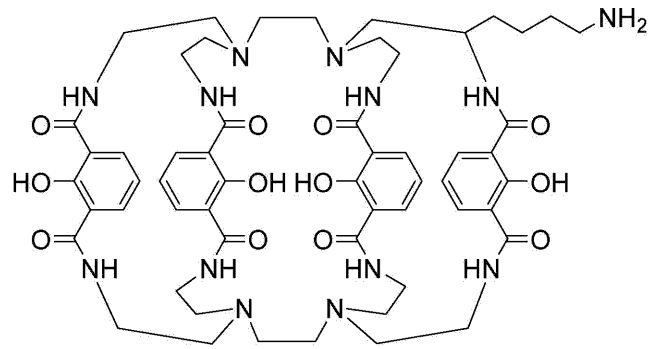
H ( 2 , 2 ) <sub>1, 2</sub> H O P O は、ランタニド及びアクチニド金属イオンを捕捉するために開発される最も強力な八座リガンドのうちの 1 つである。H ( 2 , 2 ) <sub>1, 2</sub> H O P O は、アクチニド及びランタニドイオンに強い親和性を有するが、その金属錯体の結晶構造に関する報告は無い。近時、我々は、等量の H ( 2 , 2 ) <sub>1, 2</sub> H O P O と Ce ( a c a c ) <sub>4</sub> とのメタノール溶液を混合することによって、Ce ( I V ) H ( 2 , 2 ) <sub>1, 2</sub> H O P O 錯体を調製した。X 線品質の結晶は、上記メタノール溶液中にジエチルエーテルを拡散させることによって得られた。図 1 3 ~ 1 5 は、Ce ( I V ) H ( 2 , 2 ) <sub>1, 2</sub> H O P O の結晶構造を示している。

実施例 5

L u m i 4 ( 登録商標 ) N H <sub>2</sub> 金属イオン錯体の質量分析法



【化 1】

Lumi4<sup>®</sup>-NH<sub>2</sub>