

【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 24 年 2 月 23 日 (2012.2.23)

【公表番号】特表 2011-509294 (P2011-509294A)

【公表日】平成 23 年 3 月 24 日 (2011.3.24)

【年通号数】公開・登録公報 2011-012

【出願番号】特願 2010-542266 (P2010-542266)

【国際特許分類】

C 07 C 259/06 (2006.01)

A 61 K 51/00 (2006.01)

A 61 K 49/04 (2006.01)

C 07 D 257/02 (2006.01)

C 07 D 209/14 (2006.01)

C 07 D 403/12 (2006.01)

C 07 D 213/38 (2006.01)

C 07 F 5/00 (2006.01)

【F I】

C 07 C 259/06 C S P

A 61 K 49/02 Z

A 61 K 49/04 Z

C 07 D 257/02

C 07 D 209/14

C 07 D 403/12

C 07 D 213/38

C 07 F 5/00 D

【手続補正書】

【提出日】平成 23 年 12 月 27 日 (2011.12.27)

【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

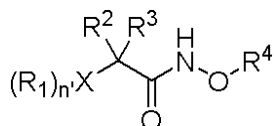
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)、

【化 1】



(I)

[ 式中 :

X は O、N、S、または P であり ;

R<sup>1</sup> は水素、アルキル、アルケニル、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり ;

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は同一または異なっていてよく、水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルアリール、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、ヘテ

ロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、またはカルボニルであり；かつ、

$R^4$  はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルアリール、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルであり、

各  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は非置換であるか、または下記の置換基の 1 個以上で置換されており：アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルアリール、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、もしくはヘテロシクリルアルキル、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-SH$ 、 $-S(Pg)$ 、 $-OH$ 、 $-PR^{19}R^{20}$ 、 $-P(O)R^{21}R^{22}$ 、 $-CO_2H$ 、 $=O$ 、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、 $-CO_2R^{24}$ 、 $-C(=O)R^{24}$ 、 $-C(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CH_2OR^{24}$ 、 $-OC(=O)R^{24}$ 、 $-OC(=O)OR^{24}$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-OC(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{24}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{24}$ 、 $-NR^{24}C(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}SO_2N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}SO_2R^{24}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(=O)R^{24}$ 、 $-SO_2N(R^{24})_2$ 、 $-N(R^{24})_2$ 、 $-NHC(=S)NHR^{24}$ 、 $=NOR^{24}$ 、 $NO_2$ 、 $-C(=O)NHOR^{24}$ 、 $-C(=O)NHN(R^{24})R^{24}$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、2 - (1 - モルホリノ) エトキシ、またはキレート剤部分；

$R^{19}$  および  $R^{20}$  は水素、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換された  $C_{1-10}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換されたアリール、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換された  $C_{3-10}$  シクロアルキル、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換されたヘテロシクリル -  $C_{1-10}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換された  $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-10}$  アルキル、および 0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換されたヘテロシクリルから各々独立して選択され；

$R^{21}$  および  $R^{22}$  は  $-OH$ 、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換された  $C_{1-10}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換されたアリール、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換された  $C_{3-10}$  シクロアルキル、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換されたヘテロシクリル -  $C_{1-10}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換された  $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-10}$  アルキル、および 0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換されたヘテロシクリルから各々独立して選択され；

各  $R^{23}$  は  $=O$ 、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、 $-CO_2R^{24}$ 、 $-C(=O)R^{24}$ 、 $-C(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CH_2OR^{24}$ 、 $-OC(=O)R^{24}$ 、 $-OC(=O)OR^{24}$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-OC(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{24}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{24}$ 、 $-NR^{24}C(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}SO_2N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}SO_2R^{24}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(=O)R^{24}$ 、 $-SO_2N(R^{24})_2$ 、 $-N(R^{24})_2$ 、 $-NHC(=S)NHR^{24}$ 、 $=NOR^{24}$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)NHOR^{24}$ 、 $-C(=O)NHN(R^{24})R^{24}$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、2 - (1 - モルホリノ) エトキシ、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキルメチル、 $C_{2-6}$  アルコキシアルキル、0 ~ 2 個の  $R^{24}$  で置換されたアリール、およびヘテロシクリルから独立して選択され；

各  $R^{24}$  は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルアリール、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびカルボニルから独立して選択され；

$Pg$  はチオール保護基であり；かつ、

$n'$  は 0 ~ 3 の整数であるが、ただし

$X$  が  $N$  である場合、少なくとも 1 つの  $R^1$  は水素であるものとする]

の化合物であって、少なくとも 1 つのキレート剤部分を含む化合物、またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 2】

$R^1$  が水素、アルキル、アリールアルキル、またはアルキルアリールアルキルであり；  
 $R^2$  および  $R^3$  が同一または異なっていてよく、水素、アルキル、アルキルアリール、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり；

$R^4$  がアルキル、アルキルアリール、アリール、アリールアルキル、またはアルキルアリールアルキルであり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  の少なくとも 1 つがキレート剤部分で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R^2$  または  $R^3$  が下記の構造、

## 【化 2】

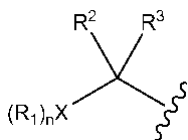


[ 式中、

$n$  は 0 ~ 6 であり；かつ、

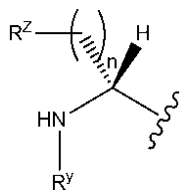
$R^2$  はアルキル、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択される ]  
 を含み、または任意に

## 【化 3】



が下記の構造

## 【化 4】



[ 式中、

$n$  は 0 ~ 6 であり；

$R^y$  は水素、アルケニル、およびアルキルから選択され；かつ、

$R^2$  はアルキル、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択される ]

を含む、前述のいずれかの請求項に記載の化合物。

## 【請求項 4】

$n$  が 1 または 2 であり；

$R^y$  が水素であり；かつ、

$R^2$  がアルキル、およびアリールから選択される、請求項 3 に記載の化合物。

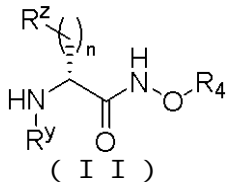
## 【請求項 5】

$R^1$  が少なくとも 1 つのキレート剤部分で置換され、任意に  $R^2$  もしくは  $R^3$  が少なくとも 1 つのキレート剤部分で置換され、または任意に  $R^4$  が少なくとも 1 つのキレート剤部分で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

化合物が式 ( I I )、

## 【化 5】



[ 式中、

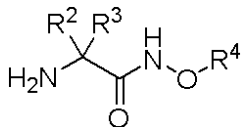
$R^4$  は少なくとも 1 つのキレート剤部分で置換されたアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルアリール、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルであり；

$n$  は 0 ～ 6 であり；

$R^Y$  は水素、アルケニル、およびアルキルから選択され；かつ、

$R^Z$  はアルキル、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択される ]  
 の構造を有し、任意に  
化合物が式 ( I I I )、

## 【化 6】

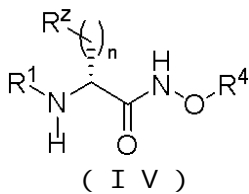


[ 式中、

$R^2$  および  $R^3$  は同一または異なっていてよく、水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルアリール、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、またはカルボニルであり、かつ、 $R^2$  および  $R^3$  の少なくとも 1 つは少なくとも 1 つのキレート剤部分で置換されており；かつ、

$R^4$  はアルキル、アルキルアリールまたはアリールアルキルである ]  
 の構造を有し、または任意に  
化合物が式 ( I V )、

## 【化 7】



[ 式中、

$R^1$  は少なくとも 1 つのキレート剤部分で置換されたアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり；

$n$  は 0 ～ 6 であり；

$R^Z$  はアルキル、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択され；かつ、

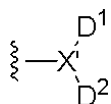
$R^4$  はアルキルまたはアリールアルキルである ]

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 7】

少なくとも 1 つのキレート剤部分が、

## 【化 8】



[ 式中、

X' はヘテロ原子であり、

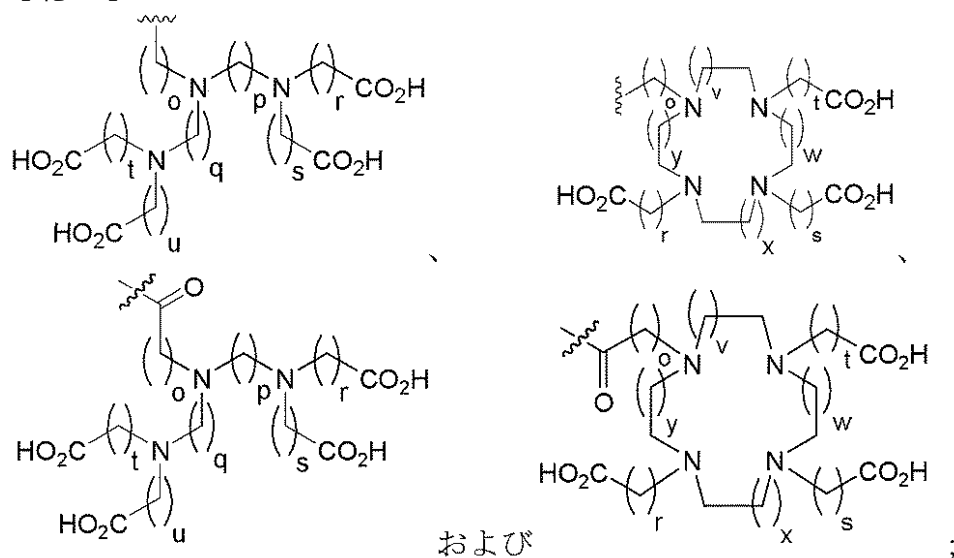
D<sup>1</sup> および D<sup>2</sup> の 1 つは水素であり、かつ、他方はキレート剤部分であり、かつ、任意にX' は N である ]

の構造を有する、前述のいずれかの請求項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

D<sup>1</sup> および D<sup>2</sup> の 1 つが水素であり、かつ、他方が

## 【化 9】



[ 式中、

o、p、q、r、s、t、および u は各々独立して 1 ~ 6 であり；かつ、

v、w、x、および y は各々独立して 1 ~ 3 であり；任意に

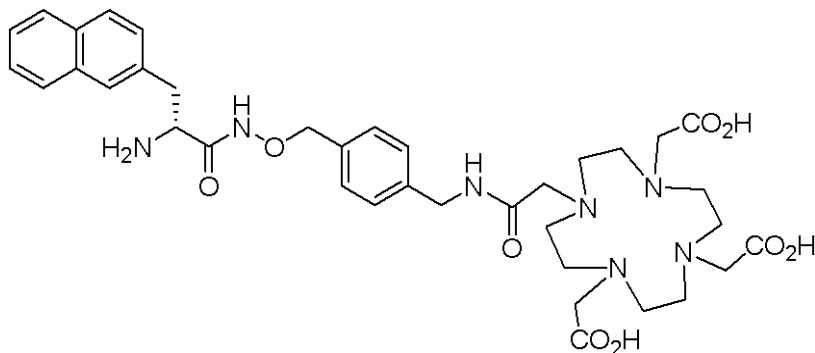
o、r、s、t、および u は各々 1 であり；かつ、p および q は各々 2 であり；または任意にo、r、s、t、v、w、x および y は各々 1 である ]

から選択される、前述のいずれかの請求項に記載の化合物。

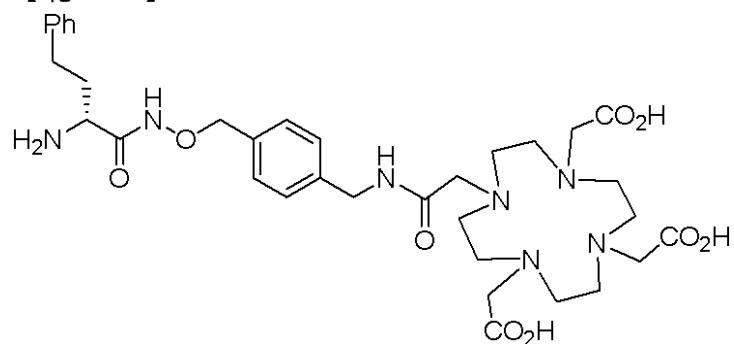
## 【請求項 9】

化合物が、

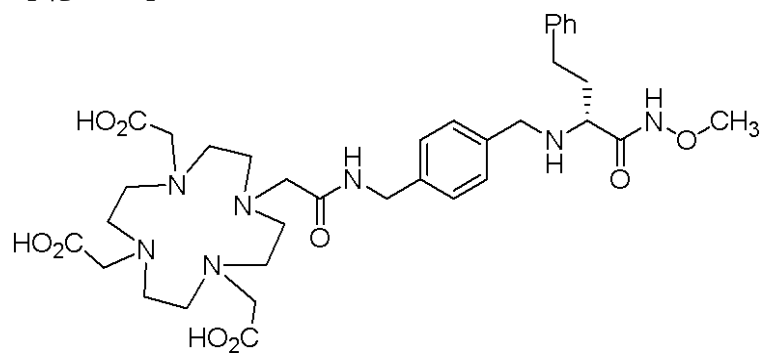
## 【化 10】



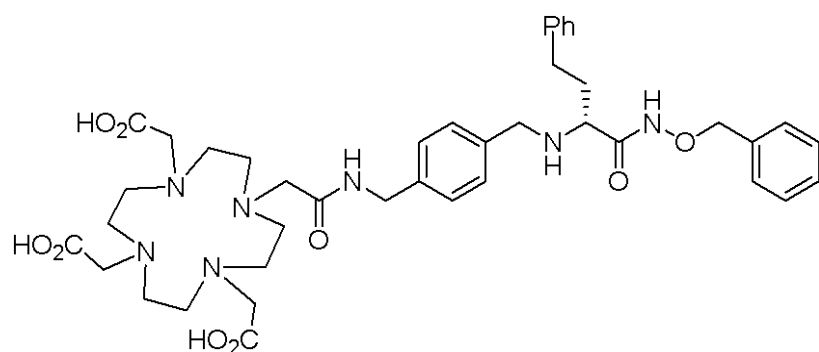
【化 1 1】



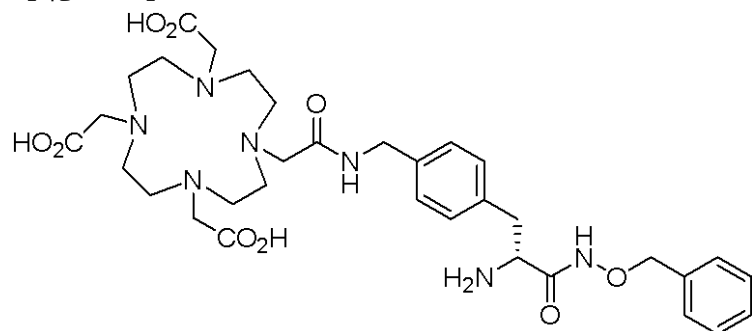
【化 1 2】



【化 1 3】

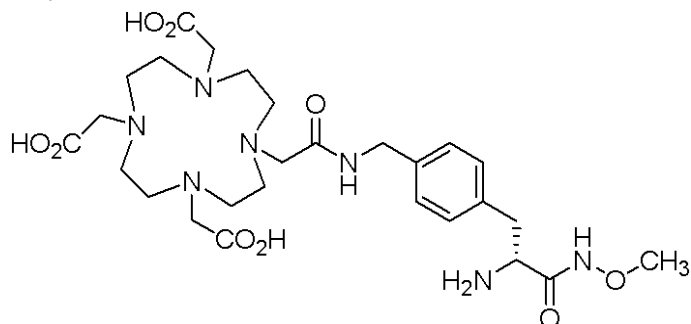


【化 1 4】



または、

## 【化 1 5】



の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 1 0】

前述のいずれかの請求項の化合物；および、  
少なくとも 1 つのキレート剤部分に結合した造影剤  
を含む診断薬。

## 【請求項 1 1】

造影剤がエコー源性物質、光学レポーター、ホウ素中性子吸収体、常磁性金属イオン、  
強磁性金属、線放射性同位元素、陽電子放射性同位元素、または x 線吸収体である、請  
求項 1 0 の診断薬。

## 【請求項 1 2】

造影剤が常磁性金属イオンであり、任意に Gd ( I I I ) である、請求項 1 0 の診断薬  
。

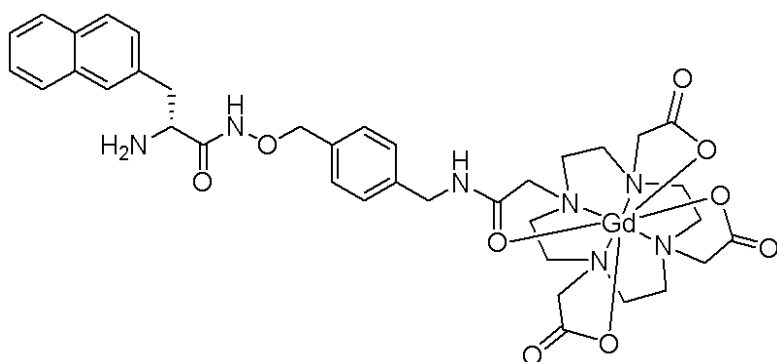
## 【請求項 1 3】

造影剤が  $^{111}\text{In}$ 、 $^{62}\text{Cu}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、および  $^{153}\text{Gd}$  か  
ら選択される線放射性同位元素または陽電子放射性同位元素である、請求項 1 0 の診断  
薬。

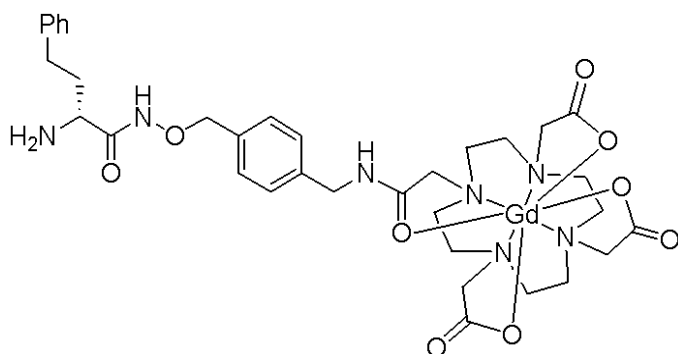
## 【請求項 1 4】

診断薬が、

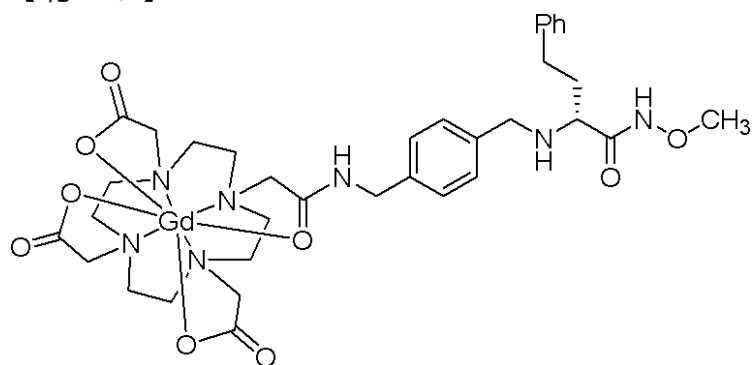
## 【化 1 6】



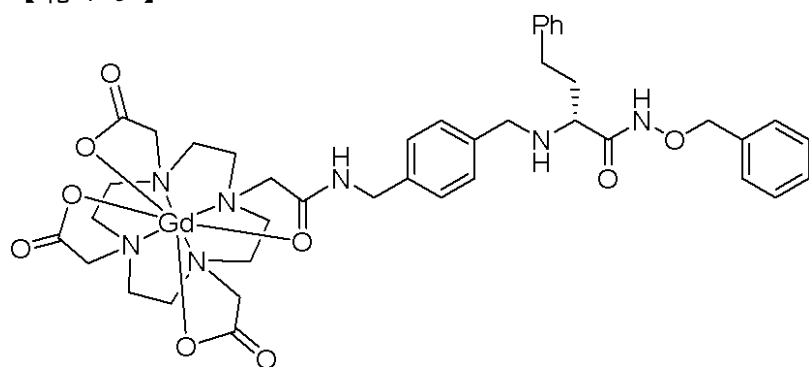
## 【化 1 7】



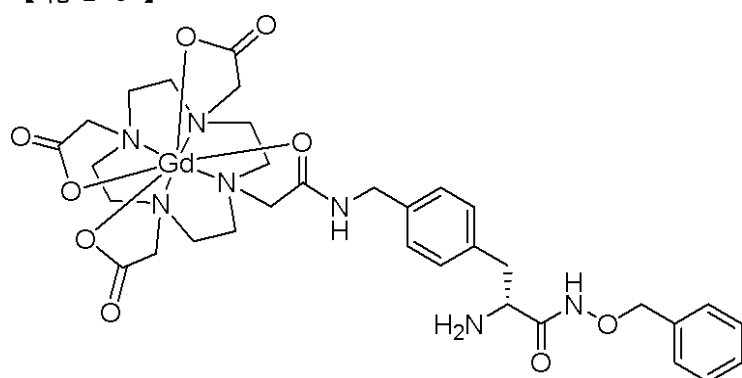
【化 1 8】



【化 1 9】

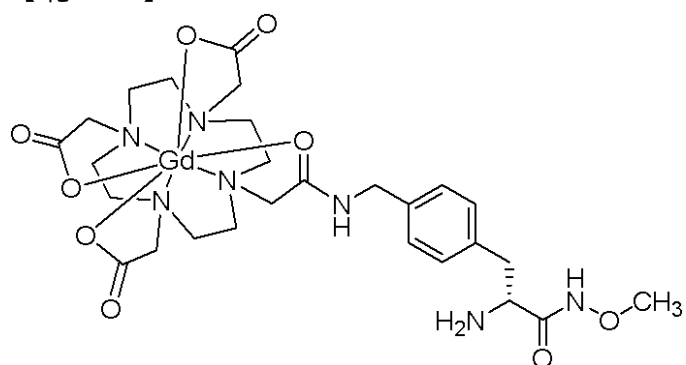


【化 2 0】



または、

【化 2 1】



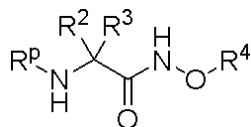
の構造を有する、請求項 1 0 の診断薬。

【請求項 1 5】

式 ( V )、



## 【化 2 2】



(V)

[ 式中、

$R^P$  は水素または - アミノ保護基であり；

$R^2$  および  $R^3$  は同一または異なってよく、水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルアリール、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、またはカルボニルであり；かつ、

$R^4$  は水素、アルキル、アルキルアリール、またはアルキルアリールアルキルであり、各  $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は非置換であるか、または下記の置換基の 1 個以上で置換されており：アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルアリール、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、もしくはヘテロシクリルアルキル、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-SH$ 、 $-S(Pg)$ 、 $-OH$ 、 $-PR^{19}R^{20}$ 、 $-P(O)R^{21}R^{22}$ 、 $-CO_2H$ 、 $=O$ 、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、 $-CO_2R^{24}$ 、 $-C(=O)R^{24}$ 、 $-C(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CH_2OR^{24}$ 、 $-OC(=O)R^{24}$ 、 $-OC(=O)OR^{24}$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-OC(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{24}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{24}$ 、 $-NR^{24}C(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}SO_2N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}SO_2R^{24}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(=O)R^{24}$ 、 $-SO_2N(R^{24})_2$ 、 $-N(R^{24})_2$ 、 $-NHC(=S)NHR^{24}$ 、 $=NOR^{24}$ 、 $NO_2$ 、 $-C(=O)NHOR^{24}$ 、 $-C(=O)NHN(R^{24})R^{24}$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、2 - (1 - モルホリノ) エトキシ、またはキレート剤部分；

$R^{19}$  および  $R^{20}$  は水素、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換された  $C_{1-10}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換されたアリール、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換された  $C_{3-10}$  シクロアルキル、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換されたヘテロシクリル -  $C_{1-10}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換された  $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-10}$  アルキル、および 0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換されたヘテロシクリルから各々独立して選択され；

$R^{21}$  および  $R^{22}$  は  $-OH$ 、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換された  $C_{1-10}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換されたアリール、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換された  $C_{3-10}$  シクロアルキル、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換されたヘテロシクリル -  $C_{1-10}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換された  $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-10}$  アルキル、および 0 ~ 3 個の  $R^{23}$  で置換されたヘテロシクリルから各々独立して選択され；

各  $R^{23}$  は  $=O$ 、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、 $-CO_2R^{24}$ 、 $-C(=O)R^{24}$ 、 $-C(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CH_2OR^{24}$ 、 $-OC(=O)R^{24}$ 、 $-OC(=O)OR^{24}$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-OC(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{24}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{24}$ 、 $-NR^{24}C(=O)N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}SO_2N(R^{24})_2$ 、 $-NR^{24}SO_2R^{24}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(=O)R^{24}$ 、 $-SO_2N(R^{24})_2$ 、 $-N(R^{24})_2$ 、 $-NHC(=S)NHR^{24}$ 、 $=NOR^{24}$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)NHOR^{24}$ 、 $-C(=O)NHN(R^{24})R^{24}$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、2 - (1 - モルホリノ) エトキシ、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキルメチル、 $C_{2-6}$  アルコキシアルキル、0 ~ 2 個の  $R^{24}$  で置換されたアリール、およびヘテロシクリルから独立して選択され；

各  $R^{24}$  は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルアリール、アルキ

ルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびカルボニルから独立して選択され；かつ、

P g はチオール保護基である]

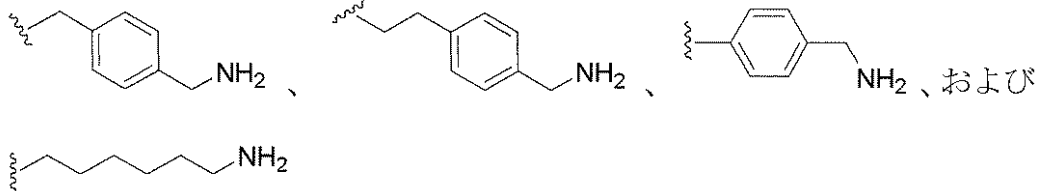
の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 16】

R<sup>p</sup> が水素、Boc、または Fmoc であり；かつ、

R<sup>4</sup> が水素、アミノ基で置換されたアルキル、またはアルキルアリールアルキルであり、任意に

【化 23】

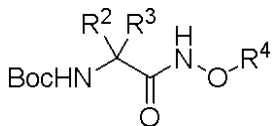


から選択される、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

化合物が式 (VI)、

【化 24】

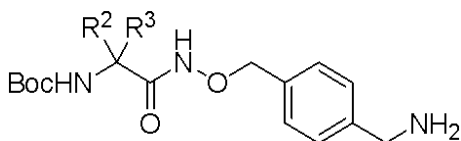


(VI)

の構造を有し；任意に

化合物が式 (VII)、

【化 25】

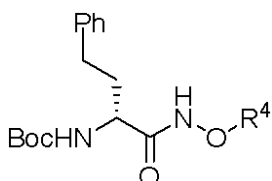


(VII)

の構造を有し；任意に

化合物が式 (VIII)、

【化 26】

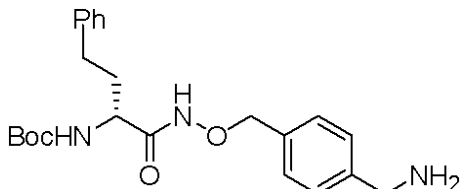


(VIII)

の構造を有し；任意に

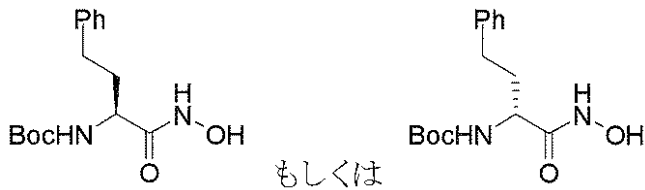
化合物が、

【化 27】



の構造を有し；もしくは任意に  
化合物が、

【化 2 8】



の構造を有する、請求項 1 5 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 8】

診断用造影技術によって患者内における診断薬の集中部位の画像を得るための、請求項 1 0 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の診断薬。

【請求項 1 9】

患者内のエラスチンに富む組織を検出し、造影し、および／またはモニターするための、請求項 1 8 に記載の診断薬であって、エラスチンに富む組織が任意に動脈壁、子宮、肺、皮膚、および／または靱帯の中にある診断薬。

【請求項 2 0】

患者内の冠動脈ブランク、頸動脈ブランク、腸骨／大腿動脈ブランク、大動脈ブランク、腎動脈ブランク、いずれかの動脈血管のブランク、動脈瘤、血管炎、動脈壁の他の疾患、および／または靱帯、子宮、肺もしくは皮膚の損傷もしくは構造変化の存在を検出し、造影し、および／またはモニターするための、請求項 1 8 に記載の診断薬。