

【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27年5月14日 (2015.5.14)

【公表番号】特表2014-514288(P2014-514288A)

【公表日】平成26年6月19日 (2014.6.19)

【年通号数】公開・登録公報2014-032

【出願番号】特願2014-501606(P2014-501606)

【国際特許分類】

C 0 7 F 9/38 (2006.01)

C 0 7 F 9/655 (2006.01)

C 0 7 F 9/6561 (2006.01)

C 0 7 F 9/6509 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/14 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/663 (2006.01)

A 6 1 K 31/664 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 F 9/38 C S P E

C 0 7 F 9/655

C 0 7 F 9/6561 Z

C 0 7 F 9/6509 Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 3/14

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 29/00

A 6 1 K 31/663

A 6 1 K 31/664

【手続補正書】

【提出日】平成27年3月27日 (2015.3.27)

【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

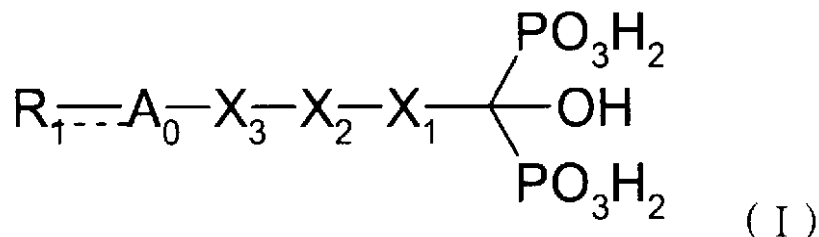
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

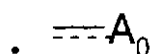
以下の式 ( I ) の二機能性ヒドロキシ - ビスホスホン酸誘導体またはその薬学的に許容される塩

【化 1】



(式中：

【化 2】



は、単結合（その場合、 $A_0$  は存在しない）または  $=N$  もしくは  $CR_0$  基（その場合、 $A_0$  は  $N$  または  $CR_0$  を表し、 $R_0 = H$  または  $(C_1 - C_6)$  アルキル）を表し、 $\cdot R_1$  は、治療または診断的に関心のある分子の残基を表し、

$\cdot X_1$  は、 $-X_4 - A_1 - (CH_2)_n - A_2 - (CH_2)_m -$  鎖を表し、 $\cdot X_2$  は、イミン官能基（ $-C=N-$  または  $-N=C-$ ）を表し、

$\cdot X_3$  は、単結合または  $(C_1 - C_{20})$  アルキル鎖を表し、所望により、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、複素環、 $-C-C-$ 、 $-C(R_7)=C(R_8)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_9-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C=N-$ 、 $-N=C-$ 、 $-C=C-$ 、 $-C-C-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-N(R_{10})C(O)-$ 、および  $-C(O)N(R_{11})-$  基からなる群から選択される 1 または複数の部分が割り込んでいてよく且つ / またはこれらが後ろに続いてよく且つ / またはこれらにより置換されていてよく、前記アリール、ヘテロアリール、および複素環は、所望により、置換されていてよく、

$\cdot X_4$  は、単結合または所望により、置換されたアリールもしくはヘテロアリール基を表し、

$\cdot A_1$  は、単結合、 $O$ 、 $S$ 、 $NR_{27}$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C=N-$ 、 $-N=C-$ 、 $-C=C-$ 、 $-C-C-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-N(R_{28})C(O)-$ 、または  $-C(O)N(R_{29})-$  を表し、

$\cdot A_2$  は、単結合、 $O$ 、 $S$ 、 $NR_{30}$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C=N-$ 、 $-N=C-$ 、 $-C=C-$ 、 $-C-C-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-N(R_{31})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{32})-$ 、 $-O-(CH_2CH_2O)_k-$ 、または  $-A_9 - (CH_2)_a - A_{10} - CH_2)_b - A_{11} -$  基を表し、

$\cdot A_9$  および  $A_{11}$  は、それぞれ、互いに独立して、 $O$ 、 $S$ 、または  $NR_{38}$  を表し、

$\cdot A_{10}$  は、アリール、ヘテロアリール、または複素環基を表し、

$\cdot n$  は、 $0 \sim 5$  の整数を表し、

$\cdot m$  は、 $0 \sim 5$  の整数を表し、

$\cdot k$  は  $1 \sim 10$  の整数を表し、

$\cdot a$  および  $b$  は、互いに独立して、 $0 \sim 5$  の整数を表し、

$\cdot R_7 \sim R_8$  は、互いに独立して、水素原子または  $(C_1 - C_6)$  アルキル基を表し、

$\cdot R_9 \sim R_{11}$  は、互いに独立して、水素原子または  $(C_1 - C_6)$  アルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、もしくはアシル基を表し、

$\cdot R_{27} \sim R_{29}$  は、互いに独立して、水素原子または  $(C_1 - C_6)$  アルキル基を表し、

$\cdot R_{30} \sim R_{32}$  および  $R_{38}$  は、互いに独立して、水素原子または  $(C_1 - C_6)$  ア

ルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、もしくはアシル基を表す。  
。)

【請求項 2】

・  $n$  は、1 ~ 5 の整数を表し、

・  $m$  は、1 ~ 5 の整数を表すことを特徴とする、請求項 1 に記載の二機能性ヒドロキシ - ビスホスホン酸誘導体。

【請求項 3】

$X_4$  が、ハロゲン原子、 $\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{14}$ 、 $-\text{COOR}_{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}_{16}\text{R}_{17}$ 、 $-\text{OPH}(\text{O})\text{OR}_{18}$ 、 $-\text{PH}(\text{O})\text{OR}_{19}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_{20})(\text{OR}_{21})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{22})(\text{OR}_{23})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$ 、 $-\text{PR}_{25}\text{R}_{26}$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル、および  $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルコキシ (式中、 $\text{R}_{12} \sim \text{R}_{24}$  は、互いに独立して、水素原子または  $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル基を表し、 $\text{R}_{25}$  および  $\text{R}_{26}$  は、互いに独立して、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル基を表す) からなる群から選択される 1 または複数の基で所望により置換されたフェニル、ナフチル、またはインドリル基を表すことを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の二機能性ヒドロキシ - ビスホスホン酸誘導体。

【請求項 4】

$A_1$  が、単結合、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、または  $\text{NR}_{27}$  を表すことを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の二機能性ヒドロキシ - ビスホスホン酸誘導体。

【請求項 5】

$A_2$  が、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}_{30}$ 、または  $-\text{O} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_k -$  を表すことを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の二機能性ヒドロキシ - ビスホスホン酸誘導体。

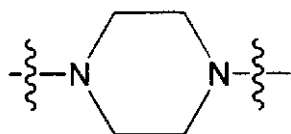
【請求項 6】

$X_3$  が、 $-\text{A}_3 -$ 、 $-\text{A}_3 - \text{A}_4 - \text{A}_5 -$ 、または  $-\text{A}_3 - \text{A}_4 - \text{A}_5 - \text{A}_{12} - \text{A}_{13} -$  基：

(式中、

・  $\text{A}_3$  は、単結合、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}_{33}$ 、 $-\text{X}_5 - \text{C}(=\text{X}_6) - \text{X}_7 -$ 、 $-\text{X}_5 - \text{CH}_2 - \text{X}_7 -$ 、または

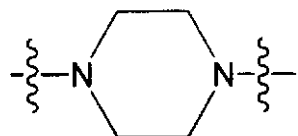
【化 3】



を表し、

・  $\text{A}_4$  および  $\text{A}_{12}$  は、互いに独立して、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル、アリール、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル - アリール、またはアリール -  $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル基を表し、  
・  $\text{A}_5$  は、単結合、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}_{34}$ 、 $-\text{X}_8 - \text{C}(=\text{X}_9) - \text{X}_{10} -$ 、 $-\text{X}_8 - \text{CH}_2 - \text{X}_{10} -$ 、または

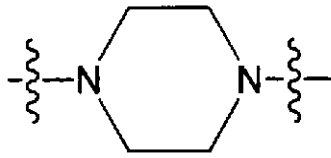
【化 4】



を表し、

・  $\text{A}_{13}$  は、単結合、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}_{39}$ 、 $-\text{X}_5 - \text{C}(=\text{X}_6) - \text{X}_7 -$ 、 $-\text{X}_5 - \text{CH}_2 - \text{X}_7 -$ 、または

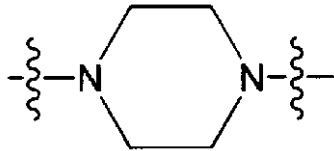
【化 5】



を表し、

・  $X_5 \sim X_{10}$  は、互いに独立して、単結合または O、S、 $NR_{35}$ 、もしくは

【化 6】



を表し、

・  $R_{33} \sim R_{35}$  および  $R_{39}$  は、互いに独立して、水素原子または ( $C_1 - C_6$ ) アルキル基を表す)

を表すことを特徴とする請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の二機能性ヒドロキシ - ビスホスホン酸誘導体。

【請求項 7】

残基  $R_1$  が、溶骨性または骨硬化性の骨再形成疾患の処置または診断に有用な活性成分の残基であることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の二機能性ヒドロキシ - ビスホスホン酸誘導体。

【請求項 8】

前記溶骨性または骨硬化性の骨再形成疾患は、原発性骨腫瘍、骨転移、多発性骨髄腫、リン酸 - カルシウム代謝調節異常、骨粗しょう症、および炎症性疾患から選択されることを特徴とする、請求項 7 に記載の二機能性ヒドロキシ - ビスホスホン酸誘導体。

【請求項 9】

前記原発性骨腫瘍は、骨肉腫、軟骨肉腫、巨細胞腫、またはユーイング肉腫であり、前記リン酸 - カルシウム代謝調節異常は、高カルシウム血症であり、炎症性疾患は、関節リウマチまたはプロテアーゼ弛緩であることを特徴とする、請求項 8 に記載の二機能性ヒドロキシ - ビスホスホン酸誘導体。

【請求項 10】

残基  $R_1$  が、

・ 蛍光分子の残基および発光分子の残基から選択される、診断的に関心のある分子の残基、または

・ 抗癌剤、抗炎症薬、抗生物質、抗細菌剤、麻酔薬およびステロイドから選択される、治療的に関心のある分子の残基であることを特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の二機能性ヒドロキシ - ビスホスホン酸誘導体。

【請求項 11】

前記蛍光分子の残基は、(5 - ジメチルアミノ)ナフタレン - 1 - スルホニル(ダンシル基)、7 - ニトロ - 1, 2, 3 - ベンゾオキサジアゾール(NBD基)、1 - ビレンカルボキサリド残基、フルオレセイン残基およびその誘導体、ローダミン残基およびシアニン誘導体残基から選択され、

前記発光分子はジオキセタン誘導体の残基から選択され、

前記抗癌剤は、アルキル化分子、抗新生物性分子およびトポイソメラーゼ 1 阻害剤から選択され、

前記抗炎症薬は、コルチコステロイドおよび非ステロイド系抗炎症薬から選択され、

前記抗生物質は、スピラマイシンであり、  
 前記抗細菌剤は、サリチルアルデヒドおよびその誘導体から選択され、  
 前記麻酔薬は、ベンゾカインであり、  
 前記ステロイドは、エストラジオールまたはエストロンの誘導体であることを特徴とする、請求項 10 に記載の二機能性ヒドロキシ - ビスホスホン酸誘導体。

【請求項 12】

前記フルオレセイン誘導体は、フルオレセインイソチオシアネート (FITC) であり、

前記ローダミンは、ローダミン B であり、  
 前記シアニン誘導体は、フルオレシアニンおよびガロシアニンから選択され、  
 前記アルキル化分子は、窒素含有マスタードガス類似物質、イホスファミドおよびその誘導体、並びにクロラムブシルおよびその誘導体から選択され、

前記抗新生物性分子は、ドキソルビシン、シスプラチン、アドリアマイシン、アクチノマイシン、フルオロウラシル、メトトレキサート、エトポシド、ビンクリスチン、ポドフィロトキシン、ブスルファン、ドセタキセル、5 - フルオロウラシル、およびそれらの誘導体から選択され

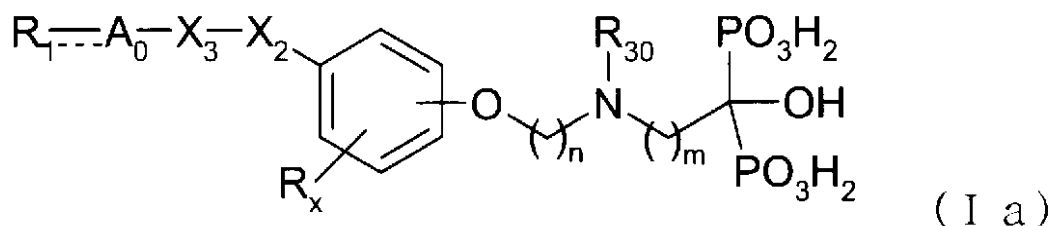
前記トポイソメラーゼ 1 阻害剤は、イリノテカンおよび SN38 から選択され、  
 前記コルチコステロイドは、デキサメタゾンおよびその誘導体から選択され、  
 前記非ステロイド系抗炎症薬は、イブプロフェン、インドメタシン、ベンダザック、エトドラク、ジクロフェナク、ロナゾラク、およびこれらの誘導体から選択され、

前記抗細菌剤は、サリチルアルデヒドおよびダリドから選択されることを特徴とする、請求項 11 に記載の二機能性ヒドロキシ - ビスホスホン酸誘導体。

【請求項 13】

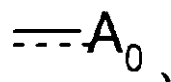
以下の式 (I a) の化合物：

【化 7】



[ 式中、

【化 8】

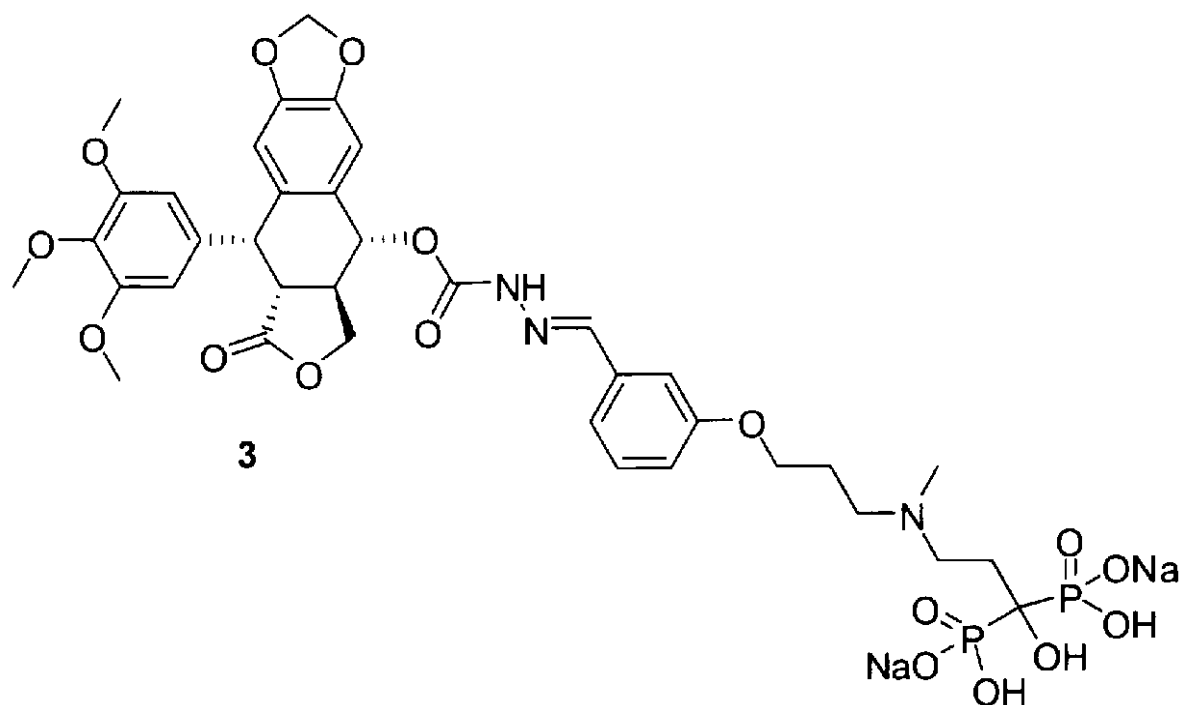


$R_1$ 、 $R_{30}$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $n$ 、および  $m$  は、請求項 1 で定義した通りであり、 $R_x$  は、水素原子、ハロゲン原子、 $NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-SO_3R_{14}$ 、 $-COOR_{15}$ 、 $-C(O)ONR_{16}R_{17}$ 、 $-OPH(O)OR_{18}$ 、 $-PH(O)OR_{19}$ 、 $-OP(O)(OR_{20})(OR_{21})$ 、 $-P(O)(OR_{22})(OR_{23})$ 、 $-C(O)R_{24}$ 、 $-PR_{25}R_{26}$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、および  $(C_1 - C_6)$  アルコキシ (式中、 $R_{12} \sim R_{24}$  は、互いに独立して、水素原子または  $(C_1 - C_6)$  アルキル基を表し、 $R_{25}$  および  $R_{26}$  は、互いに独立して、 $(C_1 - C_6)$  アルキル基を表す) からなる群から選択されるフェニル環の 1 または複数の置換基を表す]であることを特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の二機能性ヒドロキシ - ビスホスホン酸誘導体。

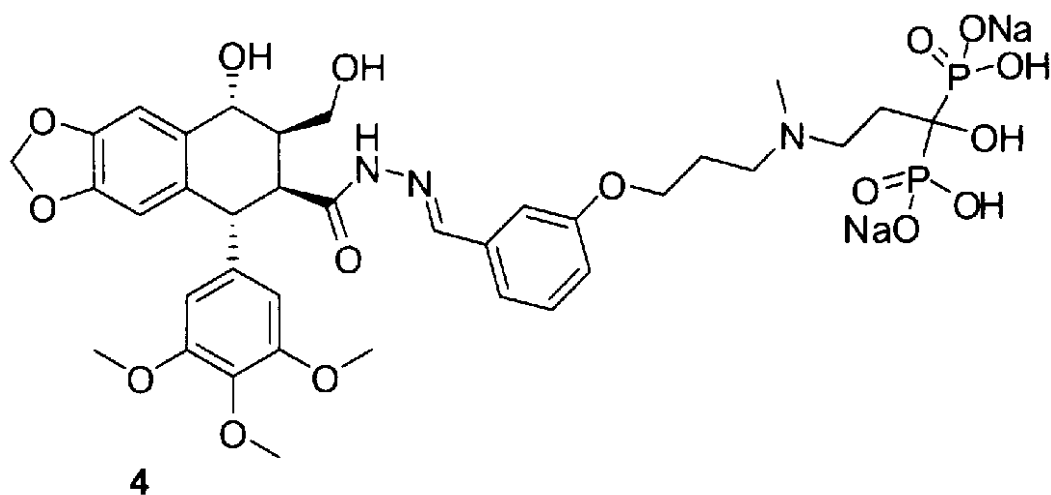
【請求項 14】

以下から選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の二機能性ヒドロキシ - ビスホスホン酸誘導体：

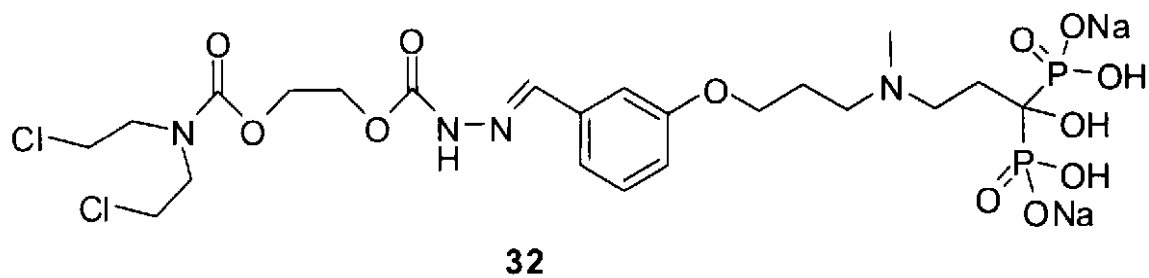
【化 9】



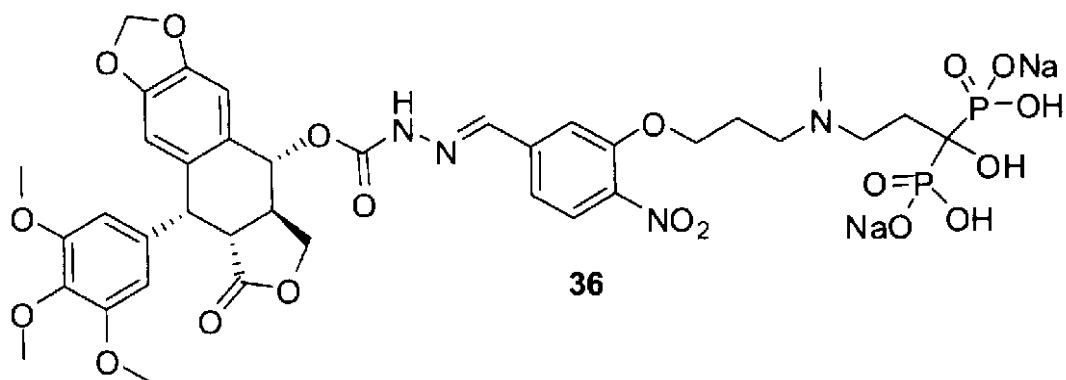
【化 10】



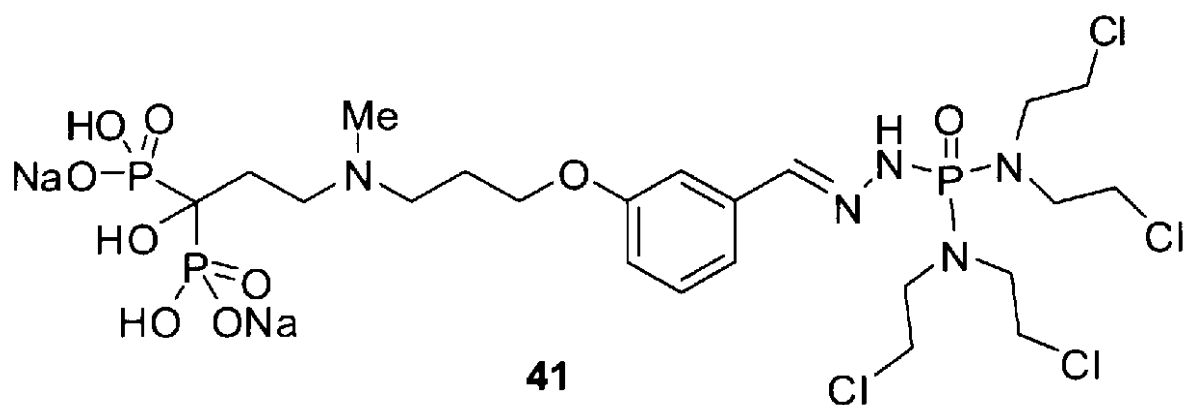
【化 11】



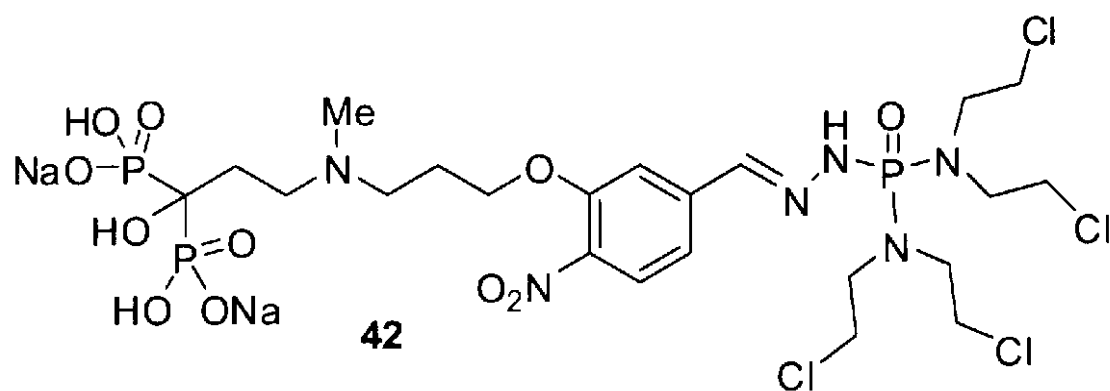
【化 1 2】



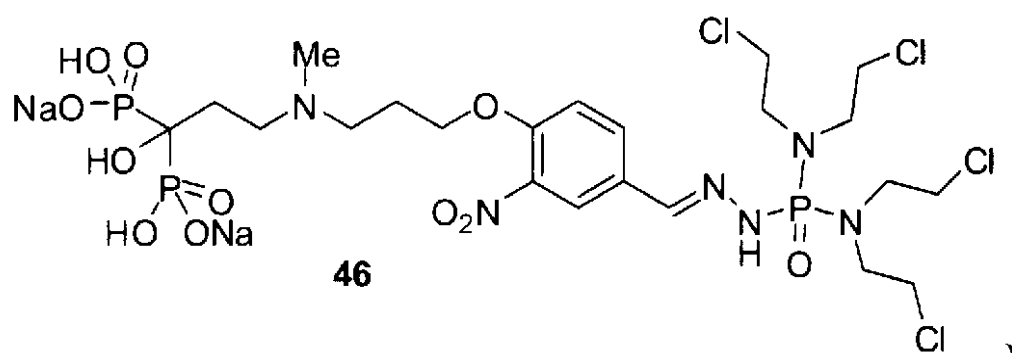
【化 1 3】



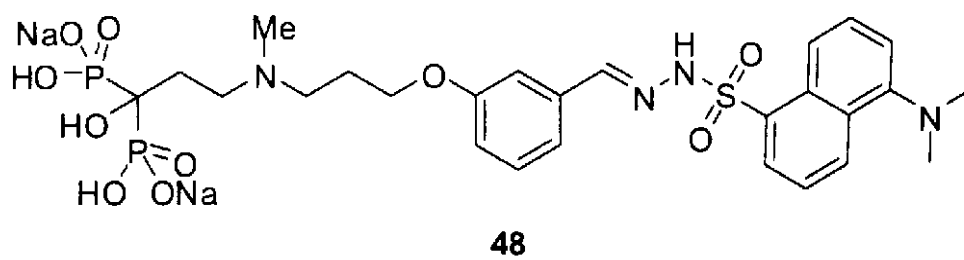
【化 1 4】



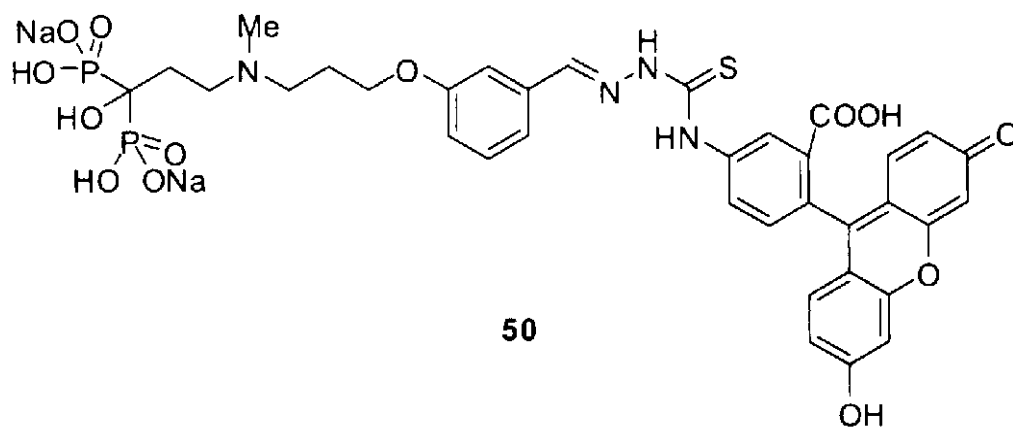
【化 1 5】



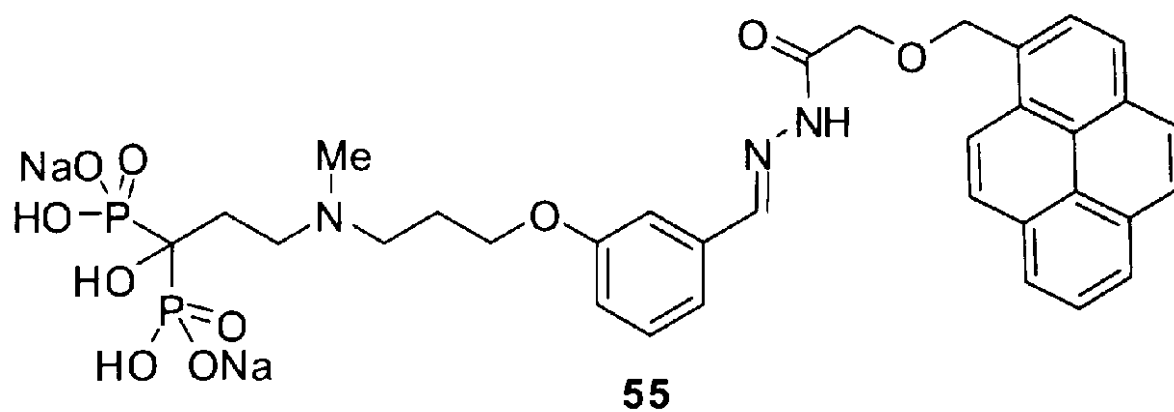
【化 1 6】



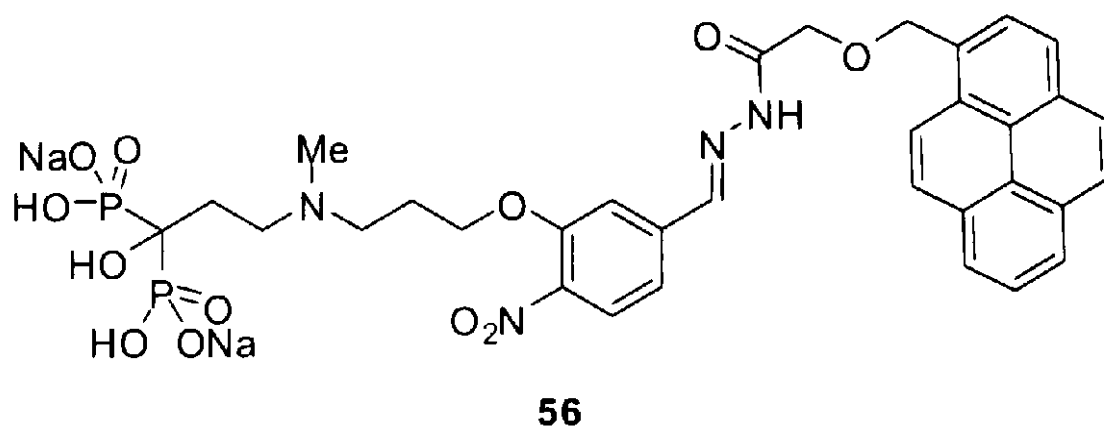
【化 1 7】



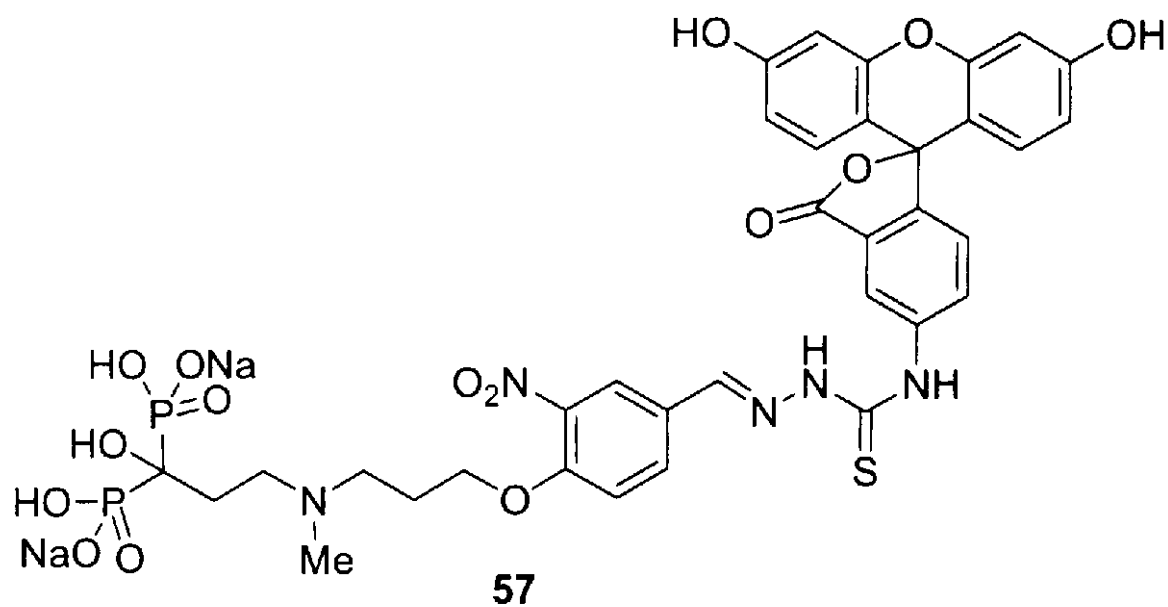
【化 1 8】



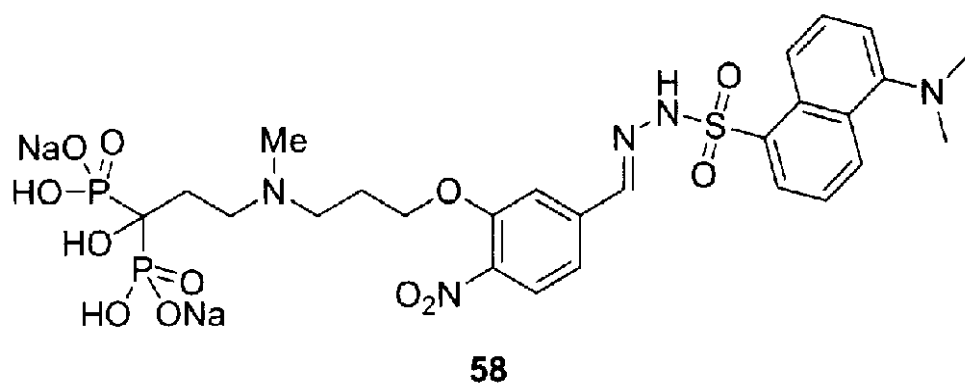
【化 1 9】



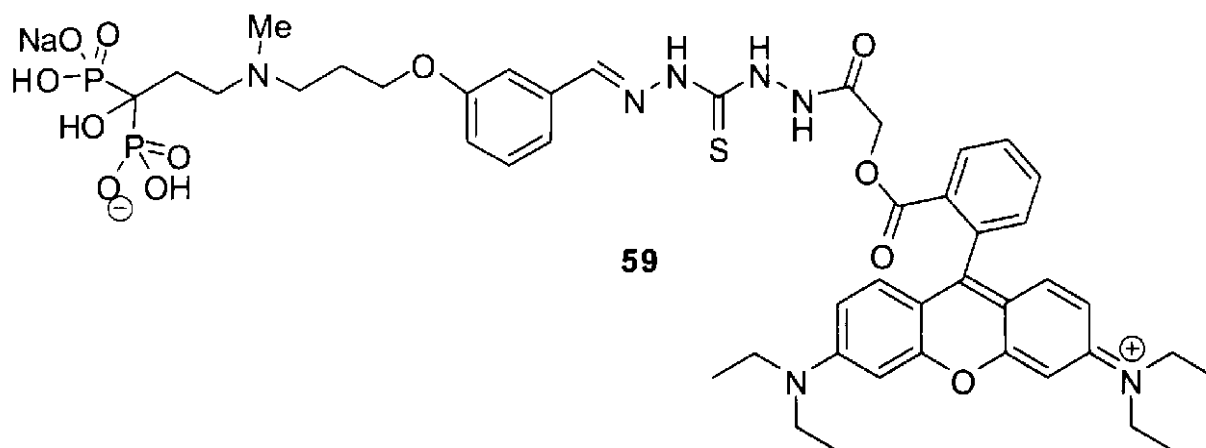
【化 2 0】



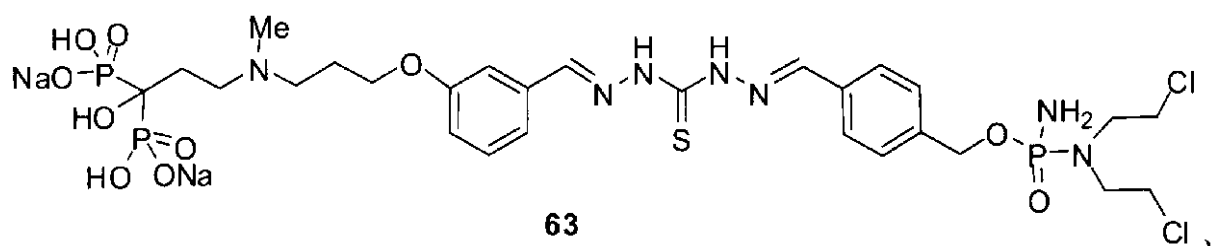
【化 2 1】



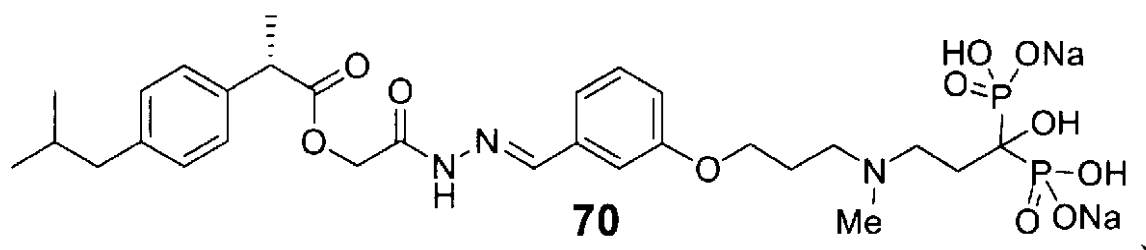
【化 2 2】



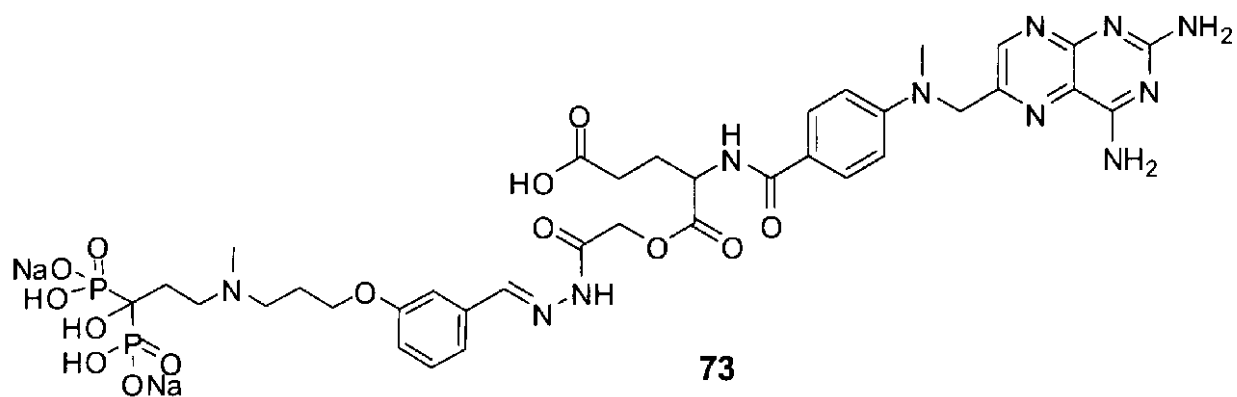
【化 2 3】



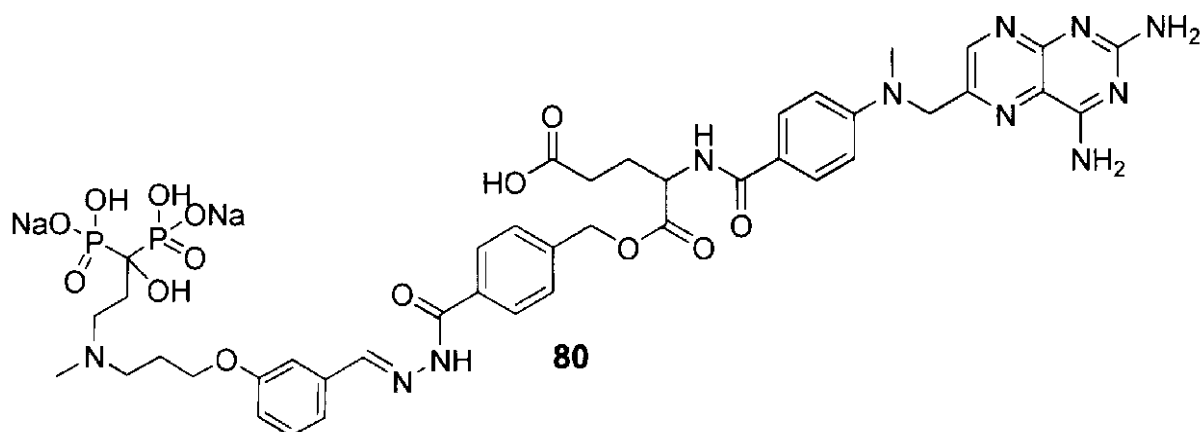
【化 2 4】



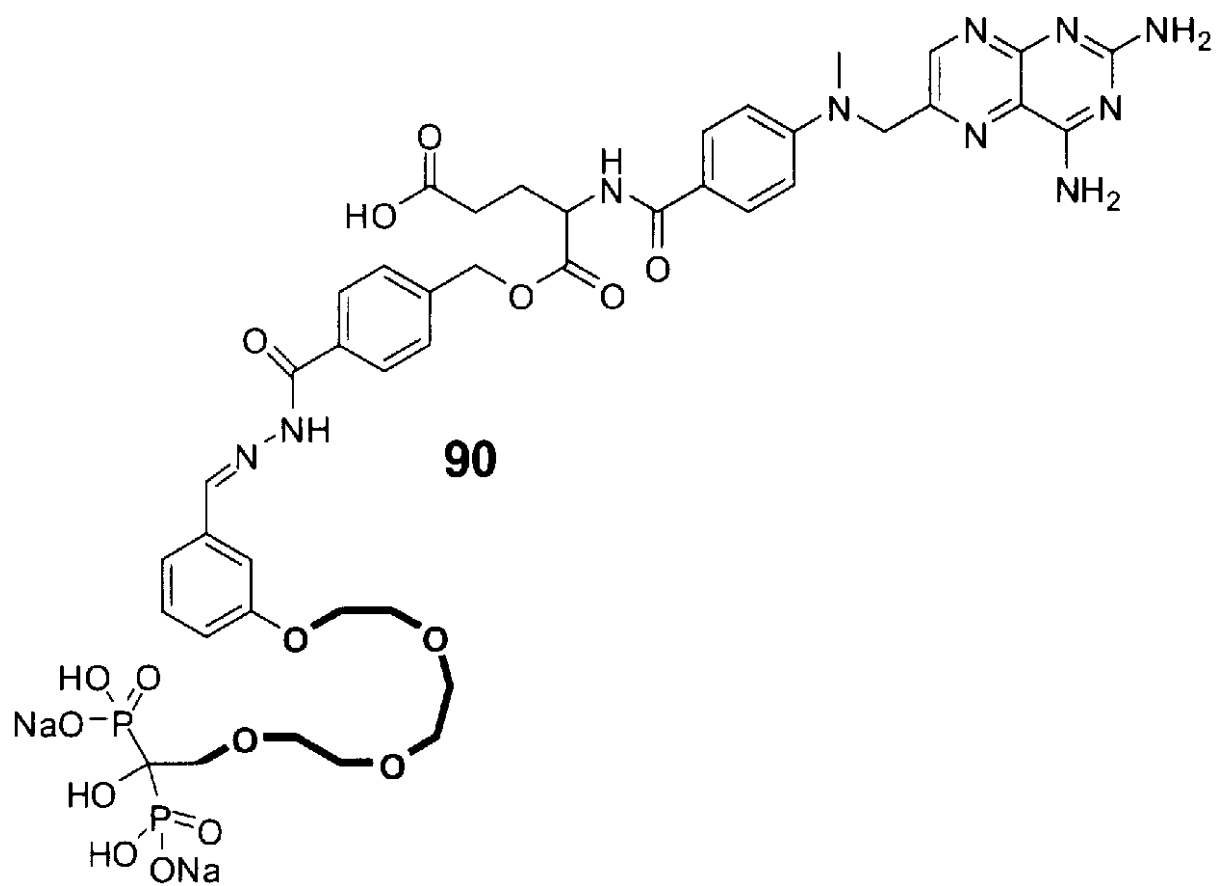
【化 2 5】



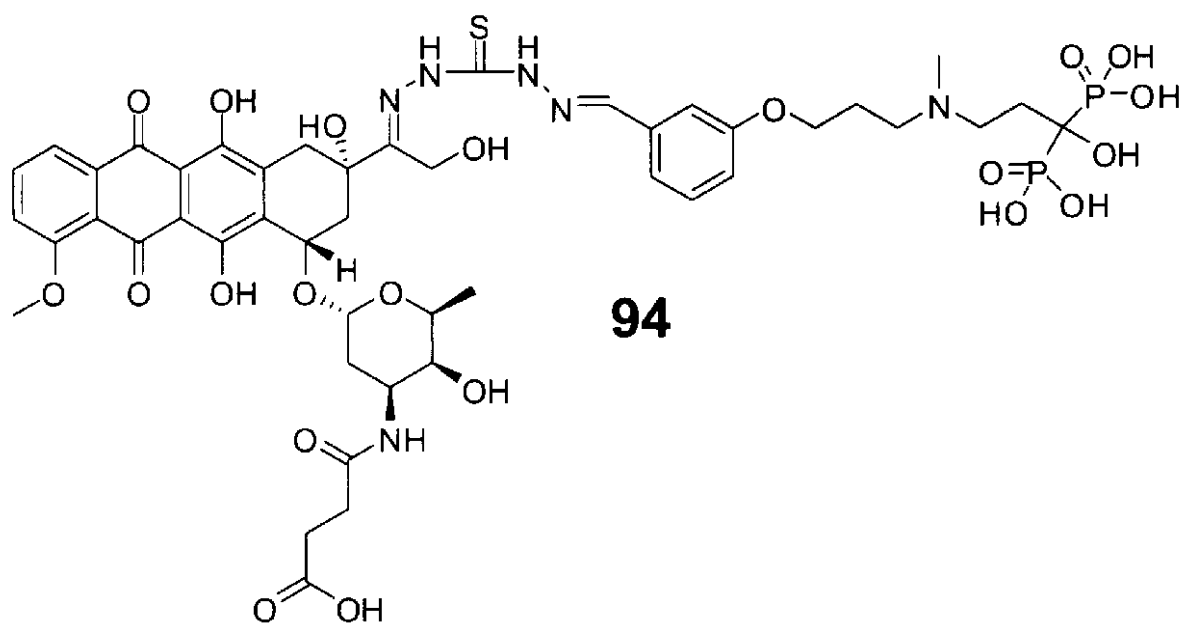
【化 2 6】



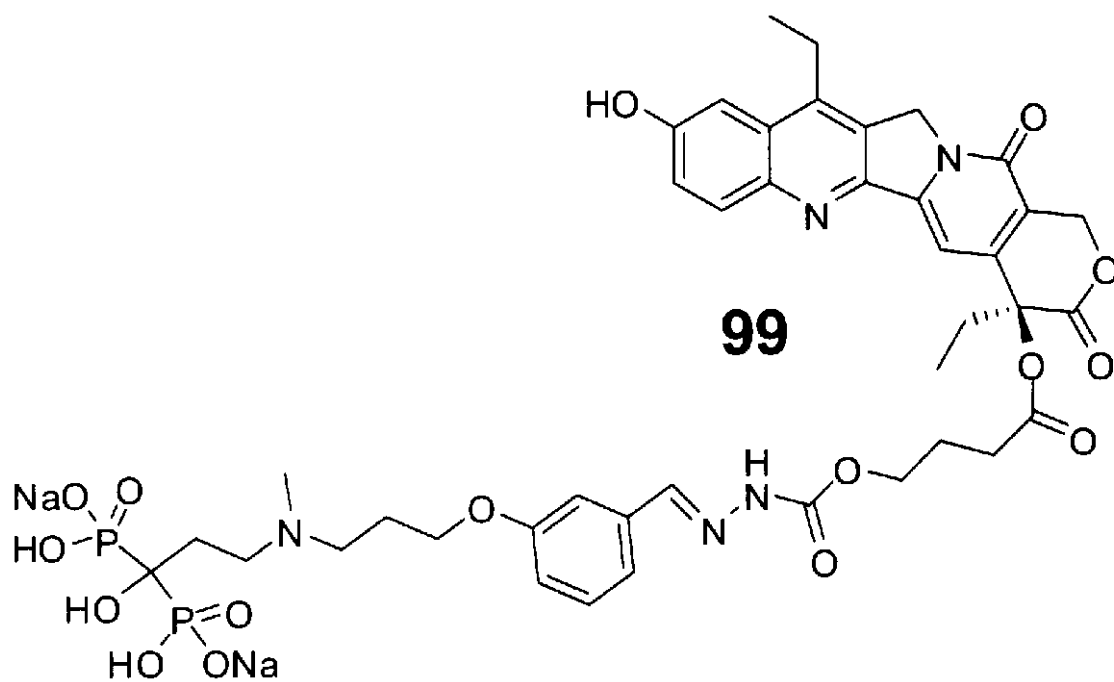
【化 2 7】



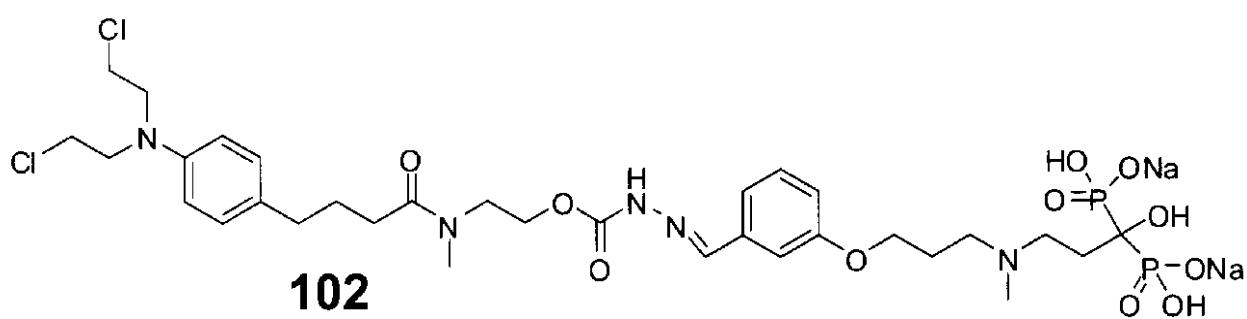
【化 2 8】



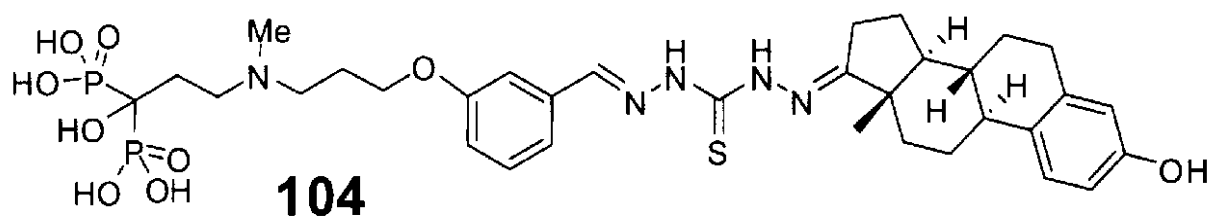
【化 2 9】



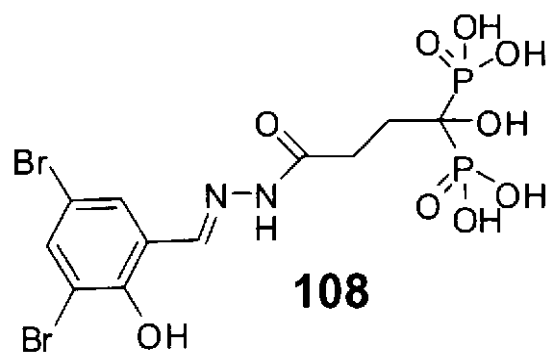
【化 3 0】



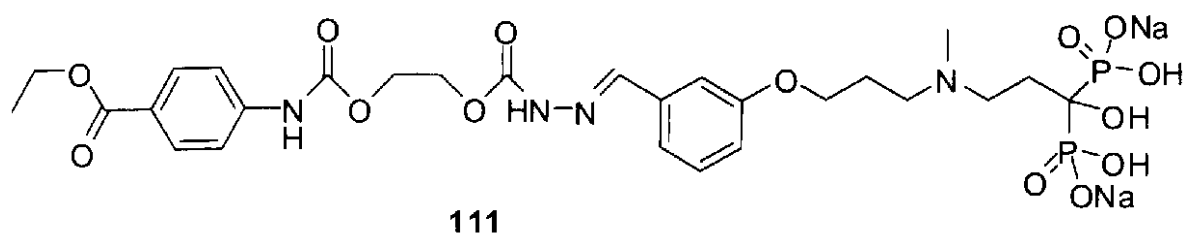
【化 3 1】



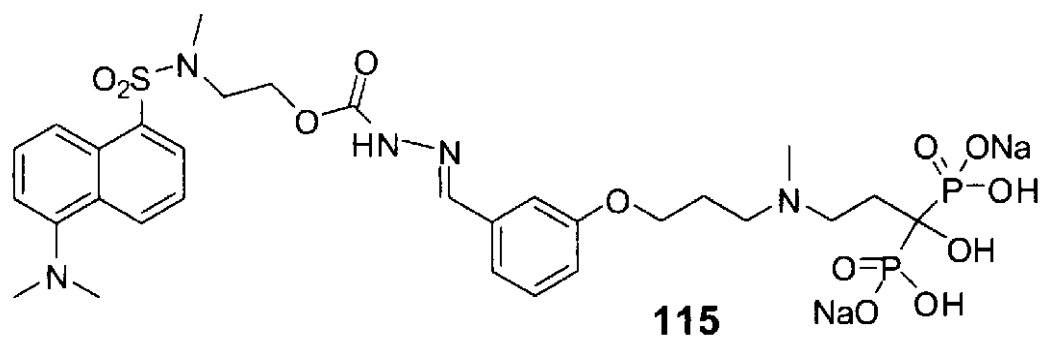
【化 3 2】



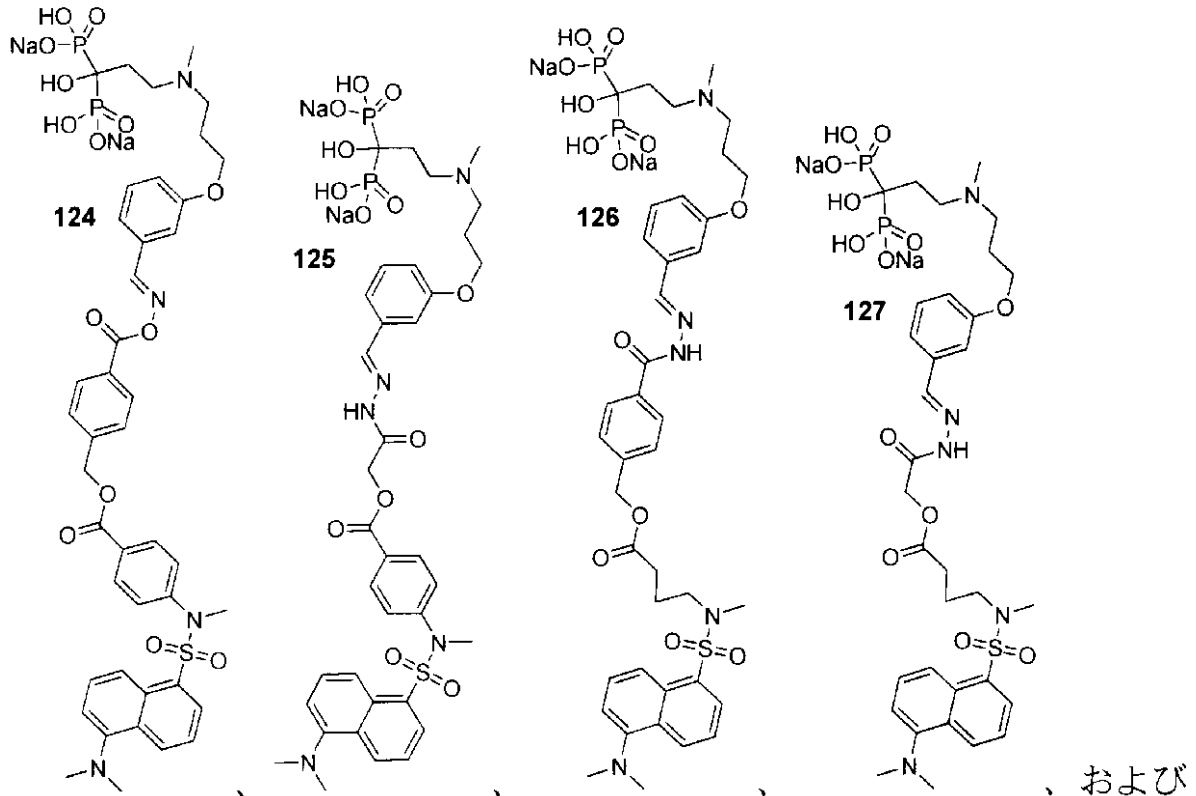
【化 3 3】



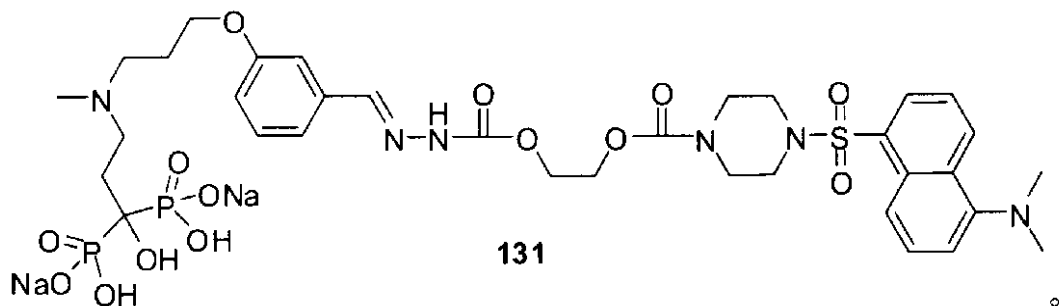
【化 3 4】



## 【化 3 5】



## 【化 3 6】



## 【請求項 1 5】

少なくとも1つの請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の二機能性ヒドロキシ - ビスホスホン酸誘導体と少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含んでなる医薬組成物または診断組成物。

## 【請求項 1 6】

骨組織を標的にするための、医薬または診断製品として使用するための、請求項 1 5 に記載の医薬組成物または診断組成物。

## 【請求項 1 7】

溶骨性または骨硬化性の骨再形成疾患の処置または骨組織の診断用イメージングのための、請求項 1 5 に記載の医薬組成物または診断組成物。

## 【請求項 1 8】

溶骨性または骨硬化性の骨再形成状態を診断するための、請求項 1 7 に記載の医薬組成物または診断組成物。

## 【請求項 1 9】

前記溶骨性または骨硬化性の骨再形成疾患は、原発性骨腫瘍、骨転移、多発性骨髄腫、リン酸 - カルシウム代謝調節異常、骨粗しょう症、および炎症性疾患から選択されることを特徴とする、請求項 1 7 または 1 8 に記載の医薬組成物または診断組成物。

## 【請求項 20】

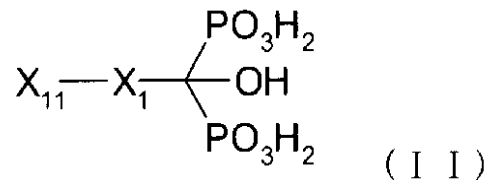
前記原発性骨腫瘍は、骨肉腫、軟骨肉腫、巨細胞腫、またはユーイング肉腫であり、前記リン酸 - カルシウム代謝調節異常は、高カルシウム血症であり、炎症性疾患は、関節リウマチまたはプロテアーゼ弛緩であることを特徴とする、請求項 19 に記載の医薬組成物または診断組成物。

## 【請求項 21】

以下の連続ステップを含んでなる、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法：

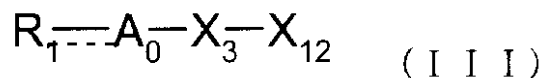
(a1) 以下の式 (II) の化合物：

## 【化 37】



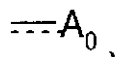
(式中、 $\text{X}_1$  は、請求項 1 で定義した通りであり、 $\text{X}_{11}$  は、 $-\text{CHO}$ 、または  $-\text{NH}_2$  官能基を表す) を、以下の式 (III) の化合物：

## 【化 38】



(式中、

## 【化 39】



$\text{R}_1$ 、および  $\text{X}_3$  は、請求項 1 で定義した通りであり、 $\text{X}_{12}$  は、 $\text{X}_{11} = \text{CHO}$  の時、 $-\text{NH}_2$  官能基を表し、 $\text{X}_{11} = \text{NH}_2$  の時、 $-\text{CHO}$  官能基を表す) とカップリングさせて式 (I) の化合物を得るステップ、

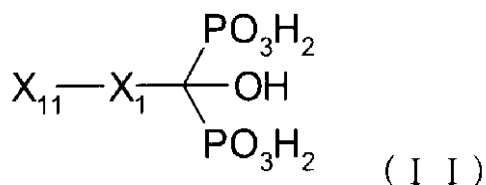
(b1) 所望により、前記ステップ (a1) で得られた式 (I) の化合物を塩化してその薬学的に許容される塩を得るステップ、

(c1) 前記ステップ (a1) または (b1) で得られた式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の 1 つを反応媒体から分離するステップ。

## 【請求項 22】

以下の式 (II) の化合物またはその薬学的に許容される塩

## 【化 40】

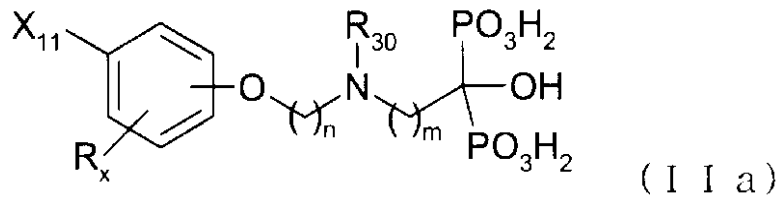


(式中、 $\text{X}_1$  は、請求項 1 で定義した通りであり、 $\text{X}_{11}$  は、請求項 21 で定義した通りである)。

## 【請求項 23】

以下の式 (IIa) で表されることを特徴とする、請求項 22 に記載の化合物

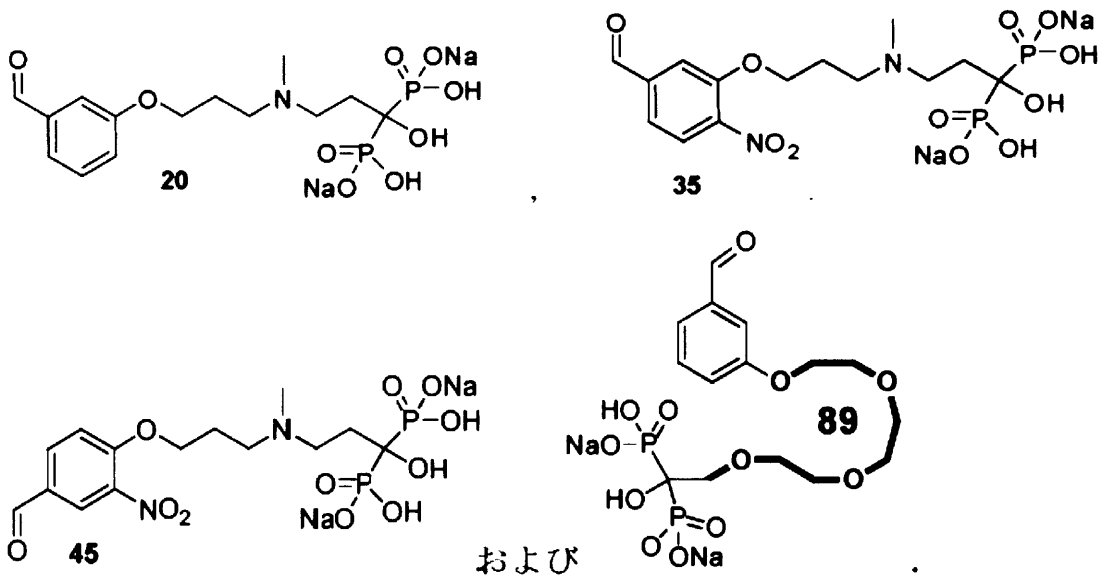
【化 4 1】



( 式中、 $R_{30}$ 、 $n$ 、および  $m$  は、請求項 1 で定義した通りであり、 $R_x$  は、請求項 1 3 で定義した通りであり、 $X_{11}$  は、請求項 2 1 で定義した通りである )。

【請求項 2 4】

【化 4 2】



から選択されることを特徴とする、請求項 2 2 または 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

治療的または診断的に関心のあるベクター化分子を製造するための、請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の式 ( I I ) の化合物の使用。

【請求項 2 6】

前記治療的または診断的に関心のあるベクター化分子が請求項 1 に記載の式 ( I ) で表されることを特徴とする、請求項 2 5 に記載の使用。