

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-506439

(P2012-506439A)

(43) 公表日 平成24年3月15日(2012.3.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/02 B	2 G 0 8 8
C 0 7 D 217/16 (2006.01)	A 6 1 K 49/02 C	4 C 0 3 1
C 0 7 D 215/14 (2006.01)	C 0 7 D 217/16	4 C 0 3 4
C 0 7 D 209/12 (2006.01)	C 0 7 D 215/14	4 C 0 8 2
G 0 1 T 1/161 (2006.01)	C 0 7 D 209/12	4 C 0 8 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 59 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-533266 (P2011-533266)	(71) 出願人	305040710
(86) (22) 出願日	平成21年10月20日 (2009.10.20)		ジーイー・ヘルスケア・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成23年6月14日 (2011.6.14)		イギリス国エイチビー7・9エヌエイ、バ
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/061271		ッキンガムシャー、リトル・チャルフォン
(87) 国際公開番号	W02010/048144		ト、アメルシャム・プレイス
(87) 国際公開日	平成22年4月29日 (2010.4.29)	(71) 出願人	390041542
(31) 優先権主張番号	61/107,001		ゼネラル・エレクトリック・カンパニー
(32) 優先日	平成20年10月21日 (2008.10.21)		アメリカ合衆国、ニューヨーク州、スケネ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		クタデイ、リバーロード、1 番
(31) 優先権主張番号	0819280.9	(74) 代理人	100137545
(32) 優先日	平成20年10月21日 (2008.10.21)		弁理士 荒川 聡志
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100105588
			弁理士 小倉 博
		(74) 代理人	100129779
			弁理士 黒川 俊久
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 イメージング及び放射線治療法

(57) 【要約】

本発明は、インビボイメージング及び放射線治療法、並びに酵素アルデヒドデヒドロゲナーゼ (A L D H) を標的とし、腫瘍のインビボイメージング及び癌の治療に適した薬剤に関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被検体における腫瘍幹細胞の検出方法であって、

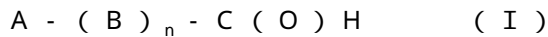
(i) 検出可能に標識した A L D H の基質を被検体に投与し、

(i i) 検出可能に標識した A L D H の基質の取込みをインビボイメージングによって検出する

ことを含む方法。

【請求項 2】

検出可能に標識した A L D H の基質が、式 (I) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物である、請求項 1 記載の方法。



式中、

n は 0 又は 1 の整数であり、

A は放射性イメージング基又は光学イメージング基のいずれかであり、

B は担体部分であり、

式 (I) の化合物は 8 0 0 ダルトン未満の分子量を有する。

【請求項 3】

(i) 式 (I a) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物を被検体に投与し



(式中、n は 0 又は 1 の整数であり、

A は、(a) 123 I、 124 I、 122 I、 75 Br、 76 Br、 77 Br、 13 N、 11 C 若しくは 18 F のような P E T 若しくは S P E C T によるイメージングに適した非金属放射標識、又は (b) 64 Cu、 48 V、 52 Fe、 55 Co、 94m Tc、 68 Gd、 68 Ga、 99m Tc、 111 In、 113m In、 67 Gd 若しくは 67 Ga のようなキレート化放射性イメージング金属を含む放射性イメージング基であり、

B は担体部分であり、

式 (I a) の化合物は 8 0 0 ダルトン未満の分子量を有する。)、

(i i) 式 (I a) の化合物の取込みをインビボ放射性イメージングによって検出することを含む、請求項 1 又は請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

(i) 式 (I b) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物を被検体に投与し



(式中、n は 0 又は 1 の整数であり、

A は、緑色乃至近赤外波長の光を使用する光学イメージング法で直接又は間接的に検出することができる蛍光色素又は発色団を含む光学イメージング基であり、

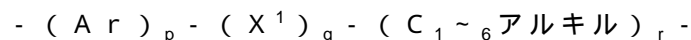
B は担体部分であり、

式 (I b) の化合物は 8 0 0 ダルトン未満の分子量を有する。)、

(i i) 式 (I b) の化合物の取込みをインビボ光学イメージングによって検出することを含む、請求項 1 又は請求項 2 記載の方法。

【請求項 5】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の化合物において、担体部分 B が次式のものである、請求項 2 乃至請求項 4 のいずれか 1 項記載の方法。



式中、

p、q 及び r は、p、q 及び r の少なくとも 1 つが 1 であることを条件として、各々独立に 0 及び 1 から選択される整数であり、

Ar は、縮合環又は非縮合環のいずれかの一員、二員又は三員芳香族環系であって、任意には、窒素、酸素、硫黄及びホウ素から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、任意には、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル及び $-NR^1R^2 - NR^1$

10

20

30

40

50

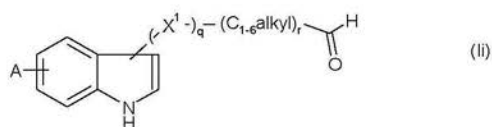
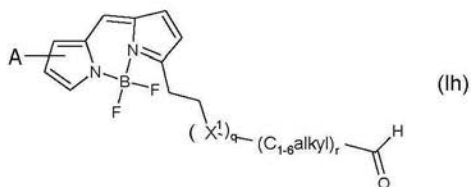
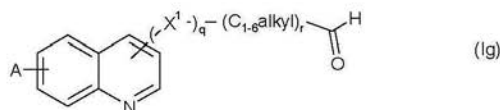
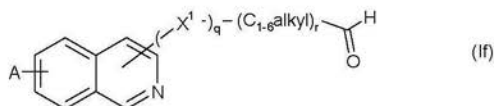
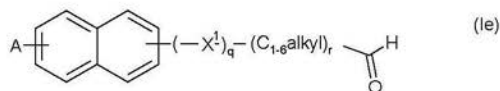
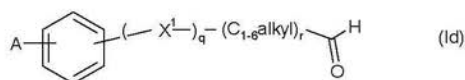
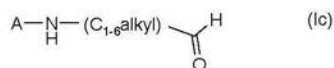
R^2 (式中、 R^1 及び R^2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択される。) から選択される 1 ~ 5 個の置換基を有するものであり、

X^1 は、 $-CR_2-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-CR_2CO_2-$ 、 $-CO_2CR_2-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-NR(C=O)NR-$ 、 $-NR(C=S)NR-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-CR_2OCR_2-$ 、 $-CR_2SCR_2-$ 及び $-CR_2NRCR_2-$ (式中、各 R は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシアルキル及び $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキルから独立に選択される。) から選択される。

【請求項 6】

式 (I)、(Ia) 又は (Ib) の化合物が式 (Ic) ~ (Ii) から選択される、請求項 2 乃至請求項 5 のいずれか 1 項記載の方法。

【化 1】



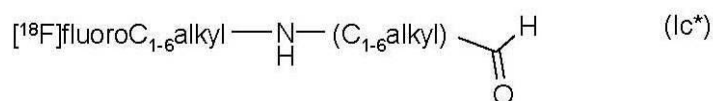
式中、 A は請求項 2 乃至請求項 4 のいずれかで定義した通りであり、 X^1 、 q 及び r は請求項 5 で定義した通りであり、各アリール基は、任意には、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル及び $-NR^1R^2$ (式中、 R^1 及び R^2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択される。) から選択される 1 ~ 5 個の置換基

を有する。

【請求項 7】

式 (I c) の化合物が式 (I c *) のものである、請求項 6 記載の方法。

【化 2】

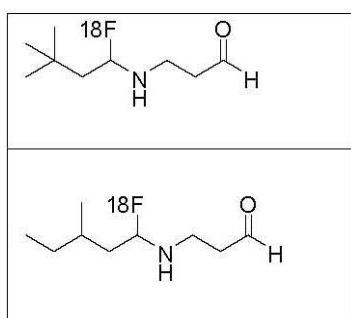


10

【請求項 8】

式 (I c) 又は (I c ') の化合物が以下のものから選択される、請求項 6 又は請求項 7 記載の方法。

【化 3】

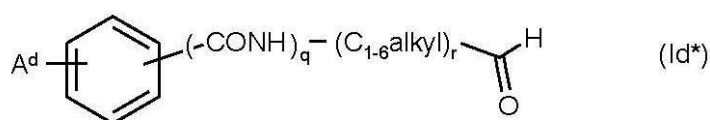


20

【請求項 9】

式 (I d) の化合物が式 (I d *) のものである、請求項 6 記載の方法。

【化 4】



30

式中、

A^aは、[¹⁸F]フルオロC₁~₆アルキル、[¹²²、¹²³、¹²⁴I]ヨードC₁~₆アルキル、[¹⁸F]フルオロC₁~₆アルコキシ、[¹²²、¹²³、¹²⁴I]ヨードC₁~₆アルコキシ、[¹⁸F]フルオロC₁~₆アルキルNH-、[¹²²、¹²³、¹²⁴I]ヨードC₁~₆アルキルNH-、[¹⁸F]フルオロC₁~₆アルキルN(C₁~₆アルキル)-、[¹²²、¹²³、¹²⁴I]ヨードC₁~₆アルキルN(C₁~₆アルキル)-、[¹⁸F]フルオロ及び[¹²²、¹²³、¹²⁴I]ヨードから選択され、

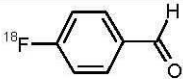
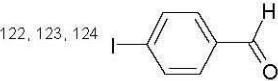
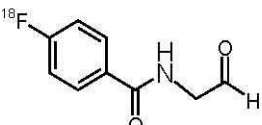
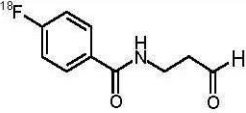
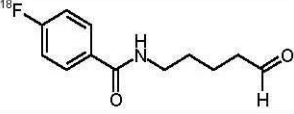
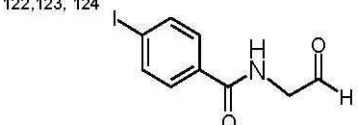
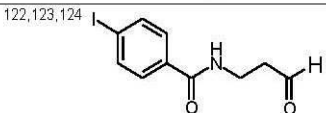
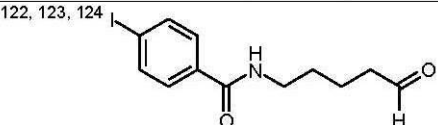
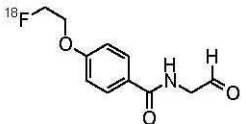
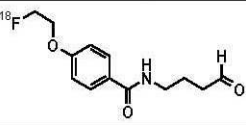
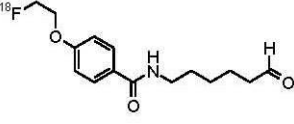
q 及び r は、 r が 0 のときは q も 0 であることを条件として、各々独立に 0 又は 1 の整数である。

【請求項 10】

式 (I d) 又は (I d *) の化合物が以下のものから選択される、請求項 6 又は請求項 9 記載の方法。

40

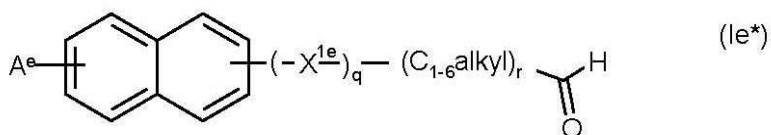
【化 5】

	
	
	10
	
	
	20
	
	
	30
	
	40
4-[(2-[¹⁸ F]フルオロエチル)-プロピル-アミノ]ベンズアルデヒド;	

【請求項 11】

式 (I e) の化合物が式 (I e') のものである、請求項 6 記載の方法。

【化 6】



式中、

A^eは、[¹⁸F]フルオロC₁~₆アルキル、[¹²²、¹²³、¹²⁴I]ヨードC₁~₆アルキル、
[¹⁸F]フルオロC₁~₆アルコキシ、[¹²²、¹²³、¹²⁴I]ヨードC₁~₆アルコキシ、[¹⁸F]フルオロC₁~₆アルキルNH-、[¹²²、¹²³、¹²⁴I]ヨードC₁~₆アルキルNH-、
[¹⁸F]フルオロC₁~₆アルキルN(C₁~₆アルキル)-、[¹²²、¹²³、¹²⁴I]ヨードC₁~₆アルキルN(C₁~₆アルキル)-、[¹⁸F]フルオロ及び[¹²²、¹²³、¹²⁴I]ヨードから選択され、

X^{1e}は -CONH- 又は -SO₂NH- であり、

q 及び r は、r が 0 のときは q も 0 であることを条件として、各々独立に 0 又は 1 の整数であり、

ナフチル環は、任意には、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁~₆アルキル及び -NR¹R² (式中、R¹ 及び R² は、水素、C₁~₆アルキル及び C₁~₆ハロアルキルから独立に選択される。) から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されている。

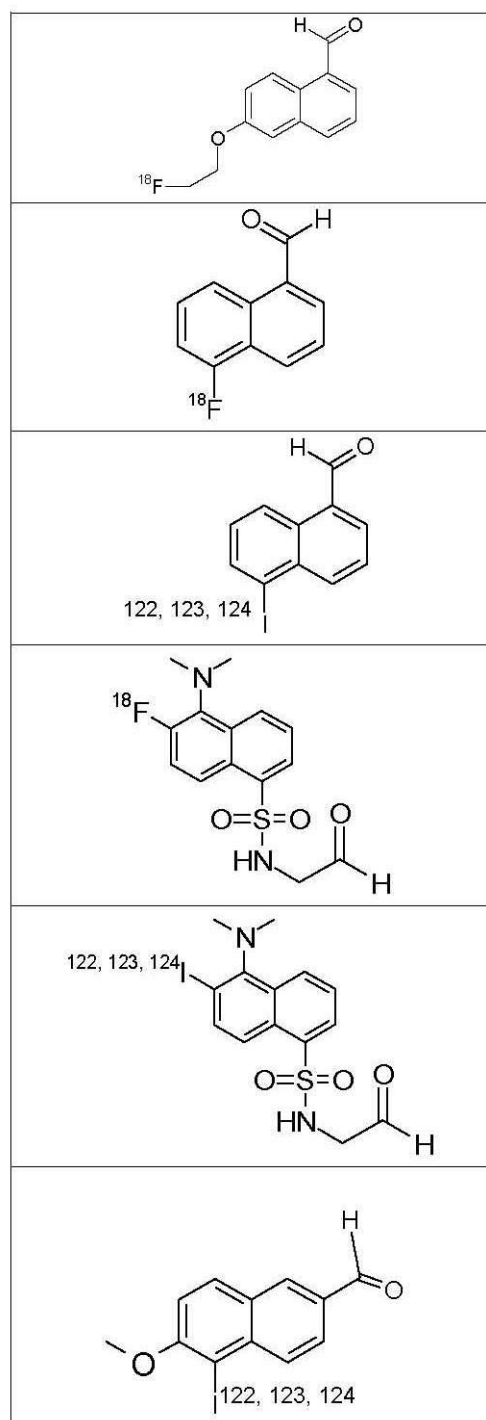
【請求項 12】

式 (Ie) 又は (Ie*) の化合物が以下のものから選択される、請求項 6 又は請求項 11 記載の方法。

10

20

【化 7】



10

20

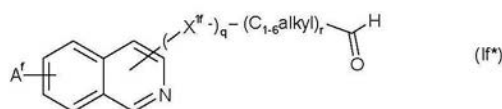
30

40

【請求項 13】

式 (I f) の化合物が式 (I f *) のものである、請求項 6 記載の方法。

【化 8】



式中、

A^f は、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $[^{12}\text{C}, ^{13}\text{C}, ^{14}\text{C}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルキル、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $[^{12}\text{C}, ^{13}\text{C}, ^{14}\text{C}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルキル $\text{NH}-$ 、 $[^{12}\text{C}, ^{13}\text{C}, ^{14}\text{C}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルキル $\text{NH}-$ 、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルキル $\text{N}(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})-$ 、 $[^{12}\text{C}, ^{13}\text{C}, ^{14}\text{C}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルキル $\text{N}(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})-$ 、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ及び $[^{12}\text{C}, ^{13}\text{C}, ^{14}\text{C}]$ ヨードから選択され、

X^{1f} は $-\text{CONH}-$ 又は $-\text{SO}_2\text{NH}-$ であり、

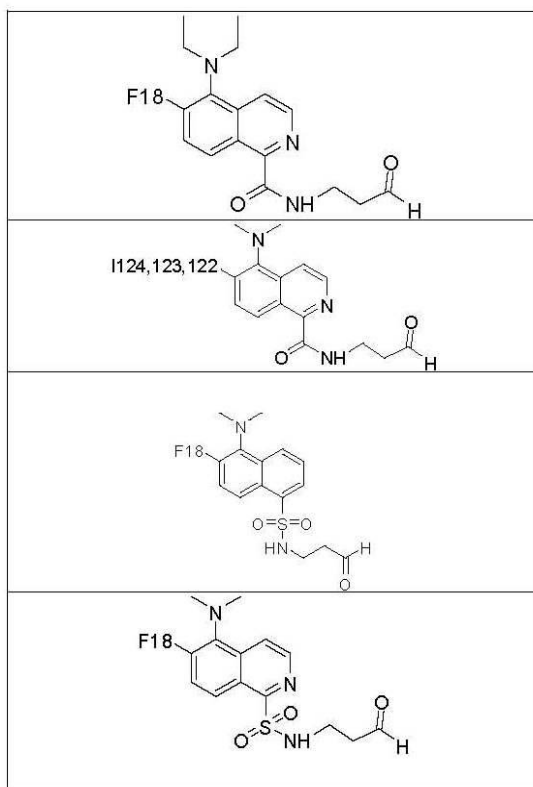
q 及び r は、 r が 0 のときは q も 0 であることを条件として、各々独立に 0 又は 1 の整数であり、

イソキノリン環は、任意には、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル及び $-\text{NR}^1\text{R}^2$ (式中、 R^1 及び R^2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択される。) から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されている。

【請求項 14】

式 (If) 又は (If*) の化合物が以下のものから選択される、請求項 6 又は請求項 13 記載の方法。

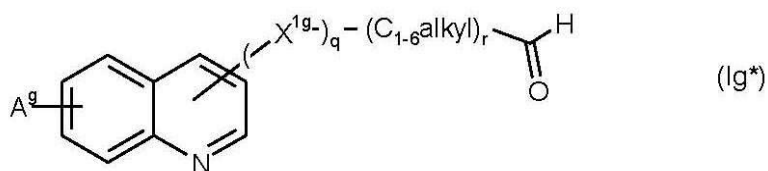
【化 9】



【請求項 15】

式 (Ig) の化合物が式 (Ig*) のものである、請求項 6 記載の方法。

【化 1 0】



式中、

A^gは、[¹⁸F]フルオロC₁~₆アルキル、[¹²²、¹²³、¹²⁴I]ヨードC₁~₆アルキル、
 [¹⁸F] フルオロ C₁ ~₆ アルコキシ、 [¹²²、 ¹²³、 ¹²⁴ I] ヨード C₁ ~₆ アルコキシ、 [¹⁸F] フルオロ C₁ ~₆ アルキル NH - 、 [¹²²、 ¹²³、 ¹²⁴ I] ヨード C₁ ~₆ アルキル NH -
 、 [¹⁸F] フルオロ C₁ ~₆ アルキル N (C₁ ~₆ アルキル) - 、 [¹²²、 ¹²³、 ¹²⁴ I] ヨード C₁ ~₆ アルキル N (C₁ ~₆ アルキル) - 、 [¹⁸F] フルオロ 及び [¹²²、 ¹²³、 ¹²⁴ I]
 ヨードから選択され、

X^{1g}は - CONH - 又は - SO₂NH - であり、

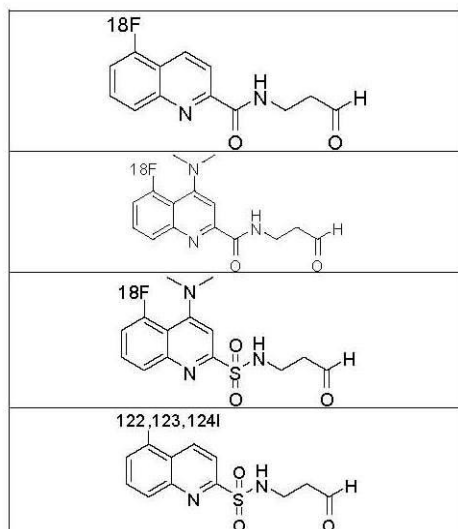
q 及び r は、r が 0 のときは q も 0 であることを条件として、各々独立に 0 又は 1 の整数であり、

キノリン環は、任意には、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁~₆アルキル及び
 - NR¹R² (式中、R¹ 及び R² は、水素、C₁~₆アルキル及びC₁~₆ハロアルキルから
 独立に選択される。) から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されている。

【請求項 1 6】

式 (Ig) 又は (Ig*) の化合物が以下のものから選択される、請求項 6 又は請求項 1
 5 記載の方法。

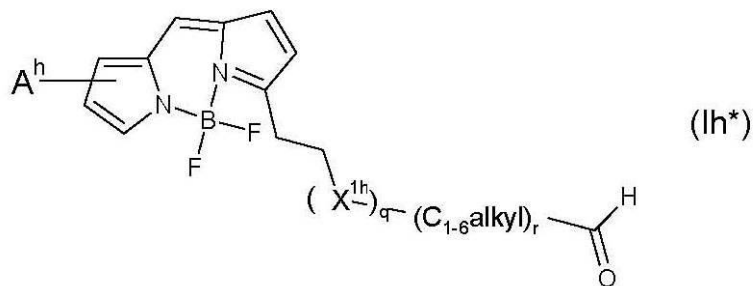
【化 1 1】



【請求項 1 7】

式 (Ih) の化合物が式 (Ih*) のものである、請求項 6 記載の方法。

【化 1 2】



10

式中、

A^h は、存在しないか又は $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1\sim_6$ アルキル、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1\sim_6$ アルキル、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1\sim_6$ アルキルNH-、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1\sim_6$ アルキルNH-、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1\sim_6$ アルキルN($C_1\sim_6$ アルキル)-、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1\sim_6$ アルキルN($C_1\sim_6$ アルキル)-、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ及び $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨードから選択され、

X^{1h} は $-\text{CONH}-$ 又は $-\text{SO}_2\text{NH}-$ であり、

q 及び r は、 r が0のときは q も0であることを条件として、各々独立に0又は1の整数であり、

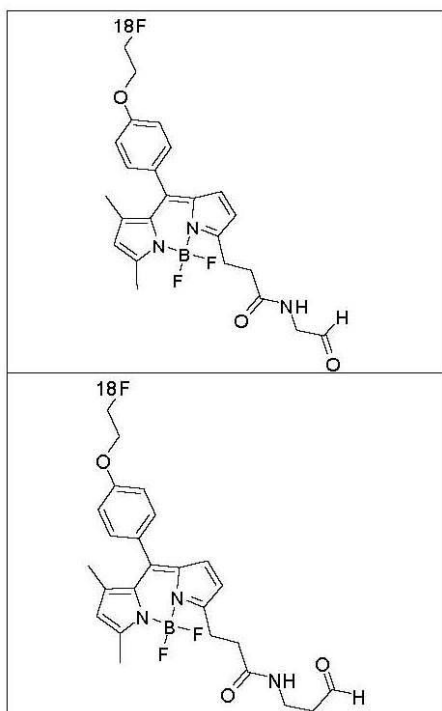
20

芳香環は、任意には、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_1\sim_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $C_1\sim_6$ ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシ $C_1\sim_6$ アルキル及び $-\text{NR}^1\text{R}^2$ (式中、 R^1 及び R^2 は、水素、 $C_1\sim_6$ アルキル及び $C_1\sim_6$ ハロアルキルから独立に選択される。)から選択される1~3個の置換基でさらに置換されている。

【請求項 1 8】

式(Ih)又は(Ih*)の化合物が以下のものから選択される、請求項6又は請求項17記載の方法。

【化 1 3】



30

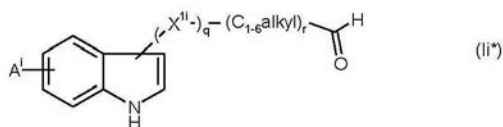
40

【請求項 1 9】

50

式 (I i) の化合物が式 (I i *) のものである、請求項 6 記載の方法。

【化 1 4】



10

式中、

A^i は、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルキル、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルキル NH -、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルキル NH -、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルキル N ($C_1 \sim 6$ アルキル) -、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルキル N ($C_1 \sim 6$ アルキル) -、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ及び $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨードから選択され、

X^{1i} は - CONH - 又は - SO₂NH - であり、

q 及び r は、r が 0 のときは q も 0 であることを条件として、各々独立に 0 又は 1 の整数であり、

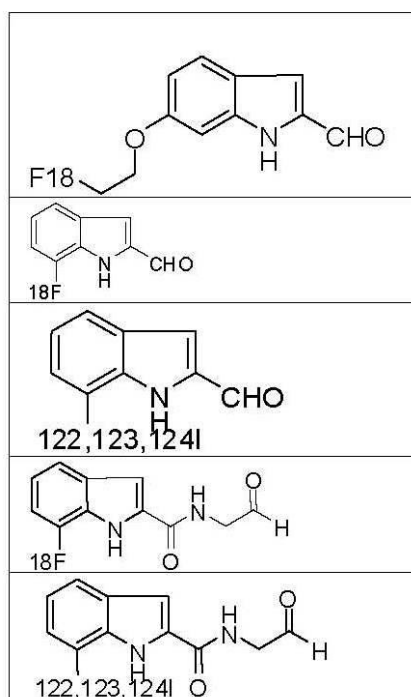
20

インドール環は、任意には、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル及び - NR¹R² (式中、R¹ 及び R² は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択される。) から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されている。

【請求項 20】

式 (I i) 又は (I i *) の化合物が以下のものから選択される、請求項 6 又は請求項 19 記載の方法。

【化 1 5】



30

40

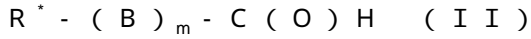
50

【請求項 21】

被検体における腫瘍の治療効果をモニターする方法であって、請求項 1 乃至請求項 20 のいずれか 1 項記載の段階 (i) 及び (ii) を含み、適宜ただし好ましくは繰り返し、例えば治療の前後途中に実施する方法。

【請求項 22】

有効量の ALDH の放射線治療標識基質を癌患者に投与することを含む、癌患者の放射線治療の方法であって、ALDH の放射線治療標識基質が次の式 (II) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物である、方法。



式中、

m は 0 又は 1 の整数であり、

R* は、¹³¹I、³³P、¹⁶⁹Er、¹⁷⁷Lu、⁶⁷Cu、¹⁵³Sm、¹⁹⁸Au、¹⁰⁹Pd、¹⁸⁶Re、¹⁶⁵Dy、⁸⁹Sr、³²P、¹⁸⁸Re、⁹⁰Y、²¹¹At、²¹²Bi、²¹³Bi、⁵¹Cr、⁶⁷Ga、⁷⁵Se、⁷⁷Br、¹²³I、¹¹¹In、^{99m}Tc 及び ²⁰¹Tl から選択される治療用放射性核種を含む放射線治療基であり、

B は、請求項 2 又は請求項 5 で定義した通り、担体部分であり、

式 (II) の化合物は 800 ダルトン未満の分子量を有する。

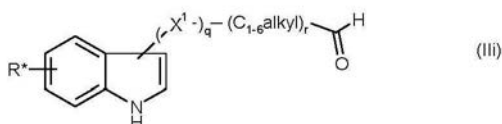
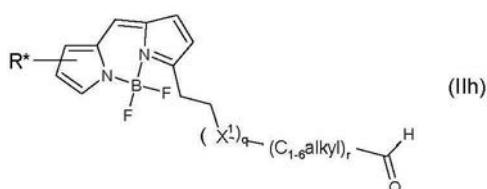
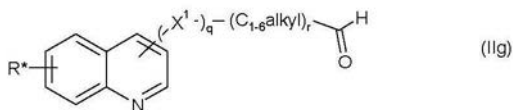
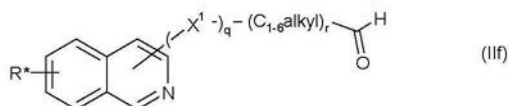
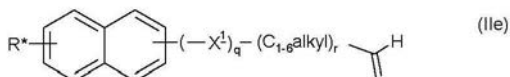
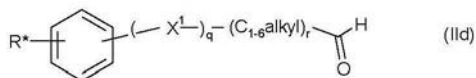
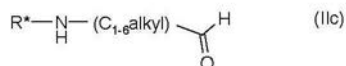
【請求項 23】

式 (II) の化合物が式 (IIc) ~ (Iii) から選択される化合物である、請求項 22 記載の方法。

10

20

【化 16】



10

20

30

式中、 R^* は請求項22で定義した通りであり、 X^1 、 q 及び r は、請求項5で定義した通りであり、各アリール基は、任意には、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル及び $-NR^1R^2$ （式中、 R^1 及び R^2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択される。）から選択される1～5個の置換基を有する。

【請求項24】

請求項2乃至請求項20のいずれか1項記載の式(I)、(Ia)～(Ii)、(Ic*)～(Ii*)又は請求項22もしくは請求項23記載の(II)、(IIc)～(IIi)の化合物、或いはその塩又は溶媒和物と、薬学的に許容される添加剤とを含む、医薬製剤。

40

【請求項25】

医薬に使用するための、請求項2乃至請求項20のいずれか1項記載の式(I)、(Ia)～(Ii)、(Ic*)～(Ii*)又は請求項22もしくは請求項23記載の(II)、(IIc)～(IIi)の化合物、或いはその塩又は溶媒和物。

【請求項26】

請求項1乃至請求項21のいずれか1項記載の方法に使用するための、請求項2乃至請求項20のいずれか1項記載の式(I)、(Ia)～(Ii)、(Ic*)～(Ii*)の化合物又はその塩若しくは溶媒和物。

50

【請求項 27】

請求項 22 又は請求項 23 記載の方法に使用するための、請求項 22 又は請求項 23 記載されたの式 (I I) 若しくは (I I c) ~ (I I i) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 28】

請求項 6 乃至請求項 20 のいずれか 1 項記載の式 (I c) ~ (I i)、(I c^{*}) ~ (I i^{*}) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 29】

請求項 23 記載の式 (I I c) ~ (I I i) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、インビボイメージング及び放射線治療法、並びに腫瘍のインビボイメージング及び癌の治療に適した薬剤に関する。本発明はさらに、酵素アルデヒドデヒドロゲナーゼ (ALDH) を標的とする方法及び薬剤に関する。本薬剤は、陽電子放射断層撮影 (PET)、単光子放射断層撮影 (SPECT) イメージング、光学イメージング (OI) 及び放射線療法 (RT) によるインビボイメージングに有用である。

【背景技術】

【0002】

近年、腫瘍の大部分の細胞とは異なる癌源細胞 (tumor initiating cell) の亜集団が腫瘍に存在するという原理に基づく癌の幹細胞モデルが現れている。このモデルでは、化学療法又は放射線療法によって大半の腫瘍細胞を根絶しても、治療後に癌幹細胞が残っていれば、せいぜい一時的な寛解をもたらすにとどまると予想される。これらの幹細胞様集団は、標準的な化学療法計画で使用されるアルキル化剤の多くに耐性をもつことも知られている (Gordon, M. Y., et al., Leuk. Res. 9, 1017, 1985)。例えば、方向付けられた前駆細胞 (committed progenitor cell) は取り除くが幹細胞集団は殆ど無傷のまま残る自家骨髄移植 (ABMT) の前に、試料を 4 - ヒドロペルオキシシクロホスファミド (4 - HC) でパージすることの利点が臨床研究で示されている (Kaizer, H., et al., Blood, 65, 1504 - 1510, 1985)。さらに、乳癌の研究で、腫瘍組織における ALDH 発現と臨床転帰不良との相関関係が示されており、悪性乳腺幹細胞のマーカーとしての ALDH が示唆されている (Ginestier, C., et al., Cell Stem Cell, 1, 555, 2007)。

20

30

【0003】

興味深いことに、4 - HC に対する幹細胞の感受性の差が、酵素アルデヒドデヒドロゲナーゼの細胞内活性と相関していることが明らかにされている (Sahovic, E. A. et al., Cancer Research, 48, 1223 - 1226, 1988)。アルデヒドデヒドロゲナーゼ (ALDH) のような酵素系は理想的な標的である。癌幹細胞の数は全腫瘍組成に対して小さく、そのため 1 : 1 受容体ターゲティングを用いた伝統的なアプローチでは、分子イメージング及び RT 適用に値を限定したかもしれない。しかし、作用物質が幹細胞内に特異的に蓄積すれば、イメージング又は治療用量を幹細胞集団で取得することができる。このシグナル増幅効果は、腫瘍塊を通して自由に拡散し、細胞内の酵素によってアルデヒドから極性カルボン酸に効率的に変換される ALDH の基質を用いることによって達成でき、カルボン酸生成物は幹細胞に優先的に捕捉される。ALDH の蛍光基質が公知であり、典型的には、複合細胞混合物から幹細胞集団をインビトロ分離するのに使用される。国際公開第 96 / 36344 号には、ダンシルアミノアセトアルデヒド誘導体の例が記載されており、国際公開第 2008 / 036419 号には、BODIPY (登録商標) 色素基質 ALDEFLUOR (登録商標) を使用して癌組織試料中の ALDH 活性を検出する方法が教示されている。いずれの場合も、色素を幹細胞に取込み、ALDH で処理して、幹細胞に蓄積する負荷電色素を得る。次いで、細胞をフロ

40

50

ーサイトメトリーによって選別する。

【 0 0 0 4 】

しかし、癌幹細胞集団を識別して貴重な予後・診断及び治療モニタリング情報を得ることのできるインビボイメージング法に関する腫瘍学が依然として必要とされている。さらに、ヨウ素 131 のような治療用放射性核種を担持する癌幹細胞ターゲティング剤は、治療ペイロードを幹細胞へ直接送達し、治療の効果を高めることができる。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 5 】

そこで、本発明の第一の態様では、被検体における腫瘍幹細胞の検出方法であって、
(i) 検出可能に標識した A L D H の基質を被検体に投与し、
(i i) 検出可能に標識した A L D H の基質の取込みをインビボイメージングによって検出する
ことを含む方法が提供される。

10

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 0 6 】

「検出可能に標識した A L D H の基質」は、他の公知の生物学的活性を有さないのが好ましい A L D H の基質であり、好適には式 (I) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物 (である。

【 0 0 0 7 】

20



式中、

n は 0 又は 1 の整数であり、

A は放射性イメージング基又は光学イメージング基のいずれかであり、

B は担体部分であり、式 (I) の化合物は 8 0 0 ダルトン未満の分子量を有する。

【 0 0 0 8 】

「放射性イメージング基」という用語は、(a) 123 、 124 、 ^{122}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{13}N 、 ^{11}C 又は ^{18}F のような P E T 又は S P E C T でのイメージングに適した非金属放射標識、又は (b) キレート化放射性イメージング金属を含む基を意味する。本発明の一態様では、放射性イメージング基は P E T 又は S P E C T によるイメージングに適した非金属放射標識を含み、好適には 123 、 124 、 ^{122}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{13}N 、 ^{11}C 及び ^{18}F 、さらに好適には 123 、 124 、 ^{122}I 又は ^{18}F から選択され、好ましくは ^{18}F である。

30

【 0 0 0 9 】

非金属放射標識を含む適当な放射性イメージング基は当技術分野で公知であり、典型的には $C_1 \sim 30$ 炭化水素リンカー基を (適宜、窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 ~ 1 0 個のヘテロ原子と共に) を含んでおり、非金属放射標識が該リンカー基と共有結合又は該リンカー基に組み込まれているか、或いは、放射性ハロ 123 、 124 、 ^{122}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 又は ^{18}F の場合、かかる放射標識が式 (I) の化合物の残りの部分に直接結合していてもよい。放射性ハロ放射標識は一般に $[^{18}F]$ フルオロエチル又は $[^{18}F]$ フルオロプロピルのような放射性ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル基、 $[^{18}F]$ フルオロエトキシ又は $[^{18}F]$ フルオロメトキシのような放射性ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ基として組み込まれる。 $[^{11}C]$ 炭素放射標識は一般に $[^{11}C]$ メチル又は $[^{11}C]$ エチルのような $[^{11}C]$ $C_1 \sim 6$ アルキル基或いは $[^{11}C]$ カルボニル基として組み込まれる。

40

【 0 0 1 0 】

^{18}F 放射標識を導入するために、N - スクシンイミジル - 4 - $[^{18}F]$ フルオロベンゾエート、m - マレイミド - N - (p - $[^{18}F]$ フルオロベンジル) ベンズアミド、N - (p - $[^{18}F]$ フルオロフェニル) マレイミド及び 4 - $[^{18}F]$ フルオロフェナシルプロミドを始めとする幾つかの試薬が常用されており、例えば、Okarvi, European Journal of Nuclear Medicine 28, (7), 200

50

1 に概説されている。補欠分子族及びそれらをリガンドに導入する方法に関する詳細は、国際公開第 03 / 080544 号、同第 2004 / 080492 号及び同第 2006 / 067376 号に記載されている。

【 0 0 1 1 】

放射性イメージング基 A が、キレート化放射性イメージング金属を含む場合、その基は以下に規定するキレート基と放射性イメージング金属を含む。キレート基は、式 (I) の化合物の残りの部分と直接結合していてもよいし、或いはキレートを化合物の残りから立体的に隔てる働きをする窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を場合によりさらに含有する $C_{1 \sim 30}$ 炭化水素リンカー基を介して結合していてもよい。本明細書で使用する場合、「放射性イメージング金属」という用語は、 ^{64}Cu 、 ^{48}V 、 ^{52}Fe 、 ^{55}Co 、 ^{94m}Tc 、 ^{68}Gd 若しくは ^{68}Ga のような陽電子放射体、又は ^{99m}Tc 、 ^{111}In 、 ^{113m}In 、 ^{67}Gd 若しくは ^{67}Ga のようなガンマ放射体のいずれかを意味する。好ましい放射性イメージング金属は、 ^{99m}Tc 、 ^{64}Cu 、 ^{68}Ga 及び ^{111}In から選択される。一態様では、放射性イメージング金属は、ガンマ放射体、特に ^{99m}Tc である。すべての場合に、放射性イメージング金属を以下で定義するキレート基で錯化する。

【 0 0 1 2 】

「光学イメージング基」という用語は、緑色乃至近赤外域の波長（５００～１２００ｎｍ、好ましくは６００～１０００ｎｍ）の光を使用する光学イメージング法で直接又は間接的に検出することができ、式（Ⅰ）の化合物の残りの部分と直接しているか、又は窒素、酸素及び硫黄から選択される１～１０個のヘテロ原子を場合によりさらに含有する $C_{1\sim 30}$ 炭化水素リンカー基を介して結合しているかのいずれかである、蛍光色素又は発色団を意味する。好ましくは、光学イメージング基は蛍光特性を有し、より好ましくは蛍光色素である。光学イメージング基は哺乳類の体をインビボでイメージングするのに適していなければならないため、生体適合性でもなければならない。「生体適合性」が意味するのは、非毒性であり、それ故、投与時の有害反応も疼痛も不快感もなく、哺乳類の体、特に人体への投与に適していることである。

【 0 0 1 3 】

適当な光学イメージング基としては、広範な非局在化電子系を有する基、例えばシアニン、メロシアニン、インドシアニン、フタロシアニン、ナフトロシアニン、トリフェニルメチン、ポルフィリン、ピリリウム色素、チアピリリウム色素、スクアリリウム色素、クロコニウム色素、アズレニウム色素、インドアニリン、ベンゾフェノキサジニウム色素、ベンゾチアフェノチアジニウム色素、アントラキノ、ナフトキノ、インダスレン、フタロイルアクリドン、トリスフェノキノ、アゾ色素、分子内及び分子間電荷移動色素及び色素鎖体、トロポン、テトラジン、ビス（ジチオレン）鎖体、ビス（ベンゼン - ジチオレート）鎖体、ヨードアニリン色素、ビス（S，O - ジチオレン）鎖体が挙げられる。蛍光タンパク質、例えば緑色蛍光タンパク質（GFP）及び吸収／発光特性の異なる GFP の修飾体も有用である。ある種の希土類金属（例えばユーロピウム、サマリウム、テルビウム又はジスプロシウム）の鎖体も、蛍光ナノ結晶（量子ドット）と同様に、特定の状況で用いられる。好ましくは、本発明の光学イメージング基は金属錯体を含まず、好ましくは合成有機色素である。

【 0 0 1 4 】

使用し得る光学イメージング基の具体例としては、フルオレセイン、スルホローダミン
101（テキサスレッド）、ローダミンB、ローダミン6G、ローダミン19、インドシ
アニングリーン、シアニン色素Cy2、Cy3、Cy3.5、Cy5、Cy5.5、Cy
7、マリーナブルー、パシフィックブルー、オレゴングリーン88、オレゴングリーン5
14、テトラメチルローダミン並びにAlexa Fluor（登録商標）532、A
lexa Fluor（登録商標）546、Alexa Fluor（登録商標）555、
Alexa Fluor（登録商標）568、Alexa Fluor（登録商標）59
4、Alexa Fluor（登録商標）633、Alexa Fluor（登録商標）
647、Alexa Fluor（登録商標）660、Alexa Fluor（登録商

標) 680、Alexa Fluor (登録商標) 700 及び Alexa Fluor (登録商標) 750 が挙げられる。

【0015】

本発明による適当な塩は、(i) 鉱酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸及び硫酸に由来する塩、並びに有機酸、例えば酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、メタンスルホン酸及びパラ-トルエンスルホン酸に由来する塩のような、生理学的に許容される酸付加塩、並びに(ii) アンモニウム塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウム及びカリウムの塩)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム及びマグネシウムの塩)、トリエタノールアミン、N-メチル-D-グルカミン、ピペリジン、ピリジン、ピペラジン及びモルホリンのような有機塩基との塩、並びにアルギニン及びリシンのようなアミノ酸との塩のような、生理学的に許容される塩基塩が挙げられる。

10

【0016】

本発明による適当な溶媒和物は、エタノール、水、生理食塩水、生理学的緩衝液及びグリコールと形成された溶媒和物が挙げられる。

【0017】

「被検体」という用語は、例えば、乳房、結腸、前立腺、骨、膀胱、卵巣、脾臓、腸、肺、腎臓、副腎、肝臓又は皮膚に腫瘍、特に固形腫瘍を有する又は有する疑いがある哺乳動物、好ましくはヒトを意味する。固形腫瘍の例は、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、脾癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫(endymoma)、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起膠腫(oligodendroglioma)、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫及び網膜芽細胞腫のような、肉腫及び癌腫が挙げられる。

20

【0018】

かかる被検体は、しこり若しくは腫瘤など、癌を示す1以上の症状を提示していたかもしれず、又は日常的に癌をスクリーニングしていた、若しくは1以上の危険因子の存在を理由に癌をスクリーニングしていたかもしれず、癌に罹っていると特定された、又は過去に癌に罹っていたがスクリーニングすると寛解しているかもしれない。

30

【0019】

「癌患者」という用語は、上記で定義した通りの固形腫瘍又は血液悪性疾患(例えば急性又は慢性骨髄性白血病)のような、原発性又は転移性癌の治療を受けている哺乳動物、好ましくはヒトを意味する。かかる癌の例は、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫及び白血病が挙げられる。

【0020】

本明細書で用いる「ハロ」という用語は、単独で又は別の用語の一部として、ヨード、ブロモ、クロロ又はフルオロを意味する。

40

【0021】

本明細書で用いる「アルキル」という用語は、単独で又は別の用語の一部として、直鎖、枝分れ又は環状アルキル基を意味する。

【0022】

本明細書で用いる「アリアル」という用語は、単独で又は別の用語の一部として、炭素環式芳香族系を意味し、適当な例はフェニル又はナフチル、さらに好適にはフェニルである。

【0023】

本明細書で用いる「炭化水素基」という用語は、炭素及び水素からなる有機置換基を意味し、かかる基は、飽和、不飽和又は芳香族分を含み得る。

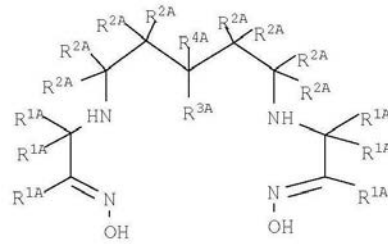
50

【 0 0 2 4 】

基 A における適当な「キレート基」としては、次の式 Z のものがある。

【 0 0 2 5 】

【 化 1 】



(Z)

【 0 0 2 6 】

式中、

R^{1A}、R^{2A}、R^{3A}及びR^{4A}は各々独立にR^A基であり、

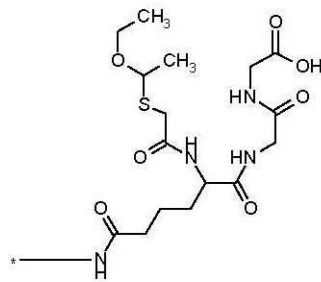
R^A基は各々独立にH、若しくは、C₁~₁₀アルキル、C₃~₁₀アルキルアリール、C₂~₁₀アルコキシアルキル、C₁~₁₀ヒドロキシアルキル、C₁~₁₀アルキルアミン、C₁~₁₀フルオロアルキルであるか、又は、2以上のR^A基は、それらが結合した原子と一緒になっ

【 0 0 2 7 】

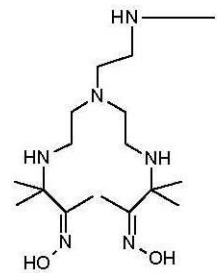
或いは、Aは、式(i)、(ii)、(iii)又は(iv)で表されるキレート基がある。

【 0 0 2 8 】

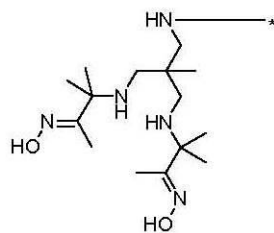
【 化 2 】



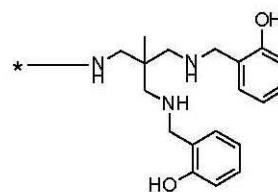
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

10

20

30

40

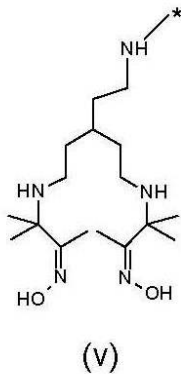
50

【 0 0 2 9 】

キレート基の好ましい例は、式 (v) で表される。

【 0 0 3 0 】

【 化 3 】



10

【 0 0 3 1 】

式 Z のキレート基を含む式 (I) の化合物を、中性に近い pH の水性条件下、室温で放射標識して、良好な放射化学的純度 (R C P) を得ることができる。

【 0 0 3 2 】

20

その他の適当なキレート基としては、以下のものが挙げられる。

(i) M A G₃ (メルカプトアセチルトリグリシン) 及び関連するキレート基のようなチオールトリアミドドナーセットを有する、又はピコリンアミド (p i c o l i n o m i d e) (P i c a) のようなジアミドピリジンチオールドナーセットを有する N₃S キレート基、

(i i) ビスアミノチオール (B A T) 若しくはエチルシステイン酸ダイマー (E C D) のようなジアミンジチオールドナーセット、又はモノアミン - モノアミド (M A M A) のようなアミドアミンジチオールドナーセットを有する N₂S₂ キレート基、

(i i i) シクラム、モノオキソシクラム若しくはジオキソシクラムのようなテトラミン、アミドトリアミン若しくはジアミドジアミンドナーセットを有する開鎖又は大環状配位子である N₄ キレート基、或いは

30

(i v) ジアミンジフェノールドナーセットを有する N₂O₂ キレート基、或いは

(v) 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロデカン - N , N ' , N ' ' , N ' ' ' - 四酢酸 (D O T A) 、 1 , 4 , 7 - トリアザシクロノナン - N , N ' , N ' ' - 三酢酸 (N O T A) 並びに例えば国際公開第 8 9 / 0 0 1 4 7 5 に記載された D O T A 及び N O T A の誘導体。

【 0 0 3 3 】

上述のキレート基 (i) ~ (i v) は、テクネチウム、例えば^{94m}Tc 又は^{99m}Tc と錯体を形成するのに特に適しており、J u r i s s o n e t a l [C h e m . R e v . , 9 9 , 2 2 0 5 - 2 2 1 8 (1 9 9 9)] に詳しく記載されている。上記のキレート基は、銅 (⁶⁴Cu 又は ⁶⁷Cu) 、バナジウム (例えば ⁴⁸V) 、鉄 (例えば ⁵²Fe) 又はコバルト (例えば ⁵⁵Co) など、他の金属にも有用である。キレート基 (v) は、ガリウム (例えば ⁶⁷Ga 又は ⁶⁸Ga) と錯体を形成するのに特に適している。他の適当な配位子については、S a n d o z 、国際公開第 9 1 / 0 1 1 4 4 に記載されており、これには、インジウム、イットリウム及びカドリニウムに特に適した配位子、特に大環状アミノカルボキシレート及びアミノホスホン酸配位子が含まれる。カドリニウムの非イオン性 (即ち中性) 金属錯体を形成する配位子は公知であり、米国特許第 4 8 8 5 3 6 3 号に記載されている。放射性金属イオンがテクネチウムである場合、キレート基は四座であるのが好ましい。テクネチウムに好ましいキレート基は、ジアミンジオキシム、又は上述の通りの N₂S₂ 若しくは N₃S ドナーセットを有するものであり、血液脳関門通過が必要な場合、その中

40

50

でも N_2S_2 キレート基が好ましい。

【 0 0 3 4 】

A における適当なキレート基のその他の例は、米国特許第 4 6 4 7 4 4 7 号、国際公開第 8 9 / 0 0 5 5 7 号、米国特許第 5 3 6 7 0 8 0 号、米国特許第 5 3 6 4 6 1 3 号に開示されている。

【 0 0 3 5 】

式 (I) の化合物中に存在する任意のキレート基をメタレーションする方法は、当技術分野における技術水準にある。金属を、3つの一般的方法：直接組み込み、鑄型合成及び/又はトランスメタレーションのいずれか1つによってキレート基に組み込むことができる。直接組み込みが好ましい。

10

【 0 0 3 6 】

故に、金属イオンは、例えば、キレート基含有部分の水溶液を、好ましくは約 4 ~ 約 11 の範囲内の pH を有する水溶液中、単に金属塩に曝露する又は金属塩と混合することによって、キレート基と容易に錯体を形成することが望ましい。塩は任意の塩であってよいが、好ましくは、塩はハロゲン塩など、金属の水溶性塩であり、より好ましくは、かかる塩は、金属イオンとキレート基との結合に干渉しないように選択される。キレート基含有部分は、好ましくは pH 約 5 ~ 約 9、より好ましくは pH 約 6 ~ 約 8 の水溶液中にある。キレート基含有部分を、クエン酸塩、炭酸塩、酢酸塩、リン酸塩及びホウ酸塩のような緩衝塩と混合して、最適 pH をもたらすことができる。好ましくは、緩衝塩は、金属イオンとキレート基とのその後の結合に干渉しないように選択される。

20

【 0 0 3 7 】

上述の通り、癌幹細胞中における放射線治療薬の蓄積が治療応答を有効に局在化するように、放射線療法でも ALDH の基質を使用する場合がある。癌幹細胞は、標準的な癌治療法に対する抵抗を示すことが多い。ALDH ターゲティング放射線治療薬を使用してこれらの細胞を標的として破壊することにより、より有効なアプローチを、そのまま又は他の癌治療法と組み合わせてのいずれかで提供できる。従来使用されている癌治療法は、アルキル化剤（例えば、4 - ヒドロペルオキシシクロホスファミドを含むシクロホスファミド誘導体、及びマホスファミド）によるもののような化学療法、ホルモン療法（例えば、アロマターゼ阻害剤、抗アンドロゲン剤又はタモキシフェンによるもの）及び放射線療法が挙げられる。

30

【 0 0 3 8 】

本発明の別の態様では、癌患者の放射線治療の方法であって、有効量の ALDH の放射線治療標識基質を癌患者に投与することを含む方法が提供される。

【 0 0 3 9 】

「ALDH の放射線治療標識基質」は、次の式 (I I) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物である。

【 0 0 4 0 】



式中、

m は 0 又は 1 の整数であり、

R^* は放射線治療基であり、

B は担体部分であり、

式 (I I) の化合物は 800 ダルトン未満の分子量を有する。

40

【 0 0 4 1 】

「放射線治療基」という用語は、ベータ放射体 ^{131}I 、 ^{33}P 、 ^{169}Er 、 ^{177}Lu 、 ^{67}Cu 、 ^{153}Sm 、 ^{198}Au 、 ^{109}Pd 、 ^{186}Re 、 ^{165}Dy 、 ^{89}Sr 、 ^{32}P 、 ^{188}Re 及び ^{90}Y 、アルファ放射体 ^{211}At 、 ^{212}Bi 及び ^{213}Bi 、並びにオージェ放射体 ^{51}Cr 、 ^{67}Ga 、 7Se 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{111}In 、 ^{99m}Tc 及び ^{201}Tl から選択される治療用放射性核種を含む基を意味する。放射線治療基が放射性金属を含む場合、金属を上記で定義した通りのキレート基にキレート化する。キレート基は、式 (I I) の化合物の残りの部分と直接

50

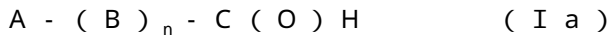
結合していてもよいし、或いはキレートを化合物の残りにから立体的に隔てる働きをする窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を場合によりさらに含有する $C_{1 \sim 30}$ 炭化水素リンカー基を介して結合していてもよい。非金属放射標識を含む適当な放射線治療基は当技術分野で公知であり、典型的には、窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を場合によりさらに含有し、それと共有結合している若しくはその中に組み込まれている非金属放射標識を有する $C_{1 \sim 30}$ 炭化水素リンカー基を含み、又は、放射性ハロ ^{131}I 若しくは ^{77}Br の場合、かかる放射標識は、式 (I I) の化合物の残りの部分と直接結合していてもよい。

【0042】

本発明の別の態様では、被検体における腫瘍幹細胞の検出方法であって、

10

(i) 次の式 (I a) の化合物又はその塩もしくは溶媒和物を被検体に投与し



(式中、n は 0 又は 1 の整数であり、

A は放射性イメージング基であり、

B は担体部分であり、

式 (I a) の化合物は 800 ダルトン未満の分子量を有する。)、

(ii) 式 (I a) の化合物の取込みをインビボ放射性イメージングによって検出することを含む方法が提供される。

【0043】

インビボ放射性イメージングの好ましい方法は、PET 及び SPECT である。これらのイメージング法は当技術分野で周知であり、腫瘍を有する又は有する疑いがある被検体の管理において有用な情報を提供するために使用できる。式 (I) 又は (I a) の化合物の特性により、イメージング中に ALDH 発現を選択的にイメージングすること、即ち、非 ALDH 発現細胞も含有する腫瘍内において ALDH 発現細胞を同定又は定量的評価することが可能になる。例えば ALDH 発現領域からのデータを隣接又は背景領域と比較してイメージングデータを分析することにより、ALDH 発現レベルの推定が可能になるであろう。

20

【0044】

本発明のイメージング法で取得されたデータ及び画像は、臨床患者管理の向上に寄与し得、例えばこれらは、貴重な予後情報を提供し、被検体に最も適した療法を選択するのを支援し、又は治療効力の指標を提供することができる。

30

【0045】

別の態様では、本発明は、被検体における腫瘍の治療（例えば細胞毒性剤又は放射線療法による治療）の効果をモニターする方法であって、

(i) 次の式 (I) の化合物又はその塩もしくは溶媒和物を被検体に投与し



(式中、n は 0 又は 1 の整数であり、

A は放射性イメージング基又は光学イメージング基のいずれかであり、

B は担体部分であり、

式 (I) の化合物は 800 ダルトン未満の分子量を有する。)、

40

(ii) 式 (I) の化合物の取込みをインビボ放射性イメージングによって検出し、投与及び検出段階 (i) 及び (ii) を、適宜ただし好ましくは繰り返し、例えば治療の前後途中に実施する

ことを含む方法を提供する。

【0046】

本発明の別の態様では、被検体における腫瘍幹細胞の検出方法であって、

(i) 次の式 (I b) の化合物又はその塩もしくは溶媒和物を被検体に投与し



(式中、n は 0 又は 1 の整数であり、

A は光学イメージング基であり、

50

Bは担体部分であり、

式(Ib)の化合物は800ダルトン未満の分子量を有する。)、

(ii)式(Ib)の化合物の取込みをインビボ光学イメージングによって検出することを含む方法が提供される。

【0047】

光学イメージング技術は、発光イメージング、内視鏡検査、蛍光内視鏡検査、光コヒーレンス断層撮影、透過率イメージング、時間分解透過率イメージング、共焦点イメージング、非線形顕微鏡検査、光音響イメージング、音響光学イメージング、分光法、反射分光法、干渉法、コヒーレンス干渉法、拡散光断層撮影及び蛍光媒介式拡散光断層撮影(連続波、時間ドメイン及び周波数ドメインシステム)、並びに光散乱、吸収、偏光、発光、蛍光寿命、量子収量及び消光の測定が挙げられる。これらの技術についてのさらなる詳細は、Tuan Vo-Dinh(editor): "Biomedical Photonics Handbook" (2003), CRC Press LLC; Mycek & Pogue(editors): "Handbook of Biomedical Fluorescence" (2003), Marcel Dekker, Inc.; Splinter & Hopper: "An Introduction to Biomedical Optics" (2007), CRC Press LLCに記載されている。

10

【0048】

本発明の光学イメージング法は、食道上皮(扁平上皮又は円柱上皮)、食道癌、バレット食道、結腸直腸癌、皮膚癌(例えば黒色腫)、子宮頸癌、口腔癌を含むがこれらに限定されない標的組織及び状態の範囲内において癌幹細胞を検出するために有用となり得る。これらのイメージング法は、上記の状態を有すると診断された又はその疑いがある患者の管理に有用となる情報を提供することができる。これらの方法は、手術中に外科医に指示し、癌細胞のより正確な同定又は除去を容易にするためにも有用となり得る。

20

【0049】

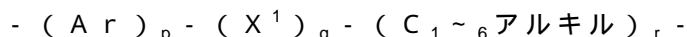
式(I)、(Ia)、(Ib)及び(II)の化合物は、インビボで、最も好ましくは、腫瘍の癌幹細胞集団中で高度に発現した酵素の細胞内レベルによって選択的に、カルボン酸に変換されるアルデヒド官能基を有するALDHの基質である。負電荷酵素変換の生成物は細胞内に捕捉され、インビボで経時的にシグナルを蓄積させる。

30

【0050】

任意選択の担体部分Bは、細胞を最適化するために式(I)又は(II)の化合物の疎水性を改変するように設計されており、好適には、次式のものである。

【0051】



式中、

p、q及びrは、p、q及びrの少なくとも1つが1であることを条件として、各々独立に0及び1から選択される整数であり、

Arは、縮合環又は非縮合環のいずれかの一員、二員又は三員芳香族環系であって、任意には、窒素、酸素、硫黄及びホウ素から選択される1~3個のヘテロ原子を含み、任意には、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁~₆アルキル及び-NR¹R²-NR¹R²(式中、R¹及びR²は、水素、C₁~₆アルキル及びC₁~₆ハロアルキルから独立に選択される。)から選択される1~5個の置換基を有するものであり、

40

X¹は、-CR₂-、-CR=CR-、-C=C-、-CR₂CO₂-、-CO₂CR₂-、-NRCO-、-CONR-、-NR(C=O)NR-、-NR(C=S)NR-、-SO₂NR-、-NRSO₂-、-CR₂OCR₂-、-CR₂SCR₂-及び-CR₂NRCR₂-(式中、各Rは、H、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₁~₆アルコキシアルキル及びC₁~₆ヒドロキシアルキルから独立に選択される。)から選択される。

50

【 0 0 5 2 】

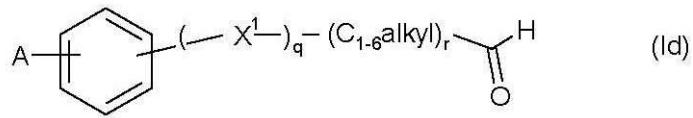
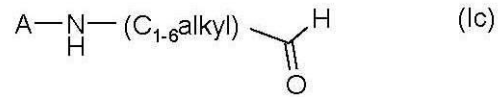
好ましい基 A r は、フェニル、ナフチル、ビフェニル、キノリン、イソキノリン及びインドールが挙げられる。

【 0 0 5 3 】

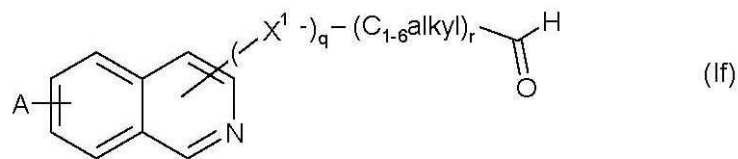
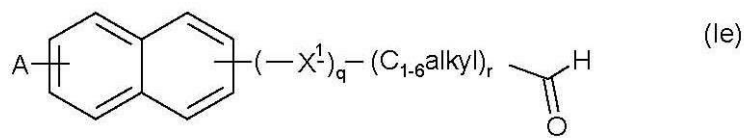
一態様では、本発明のイメージング法で使用される場合の式 (I) の化合物は、以下の式 (I c) ~ (I i) から選択される化合物である。

【 0 0 5 4 】

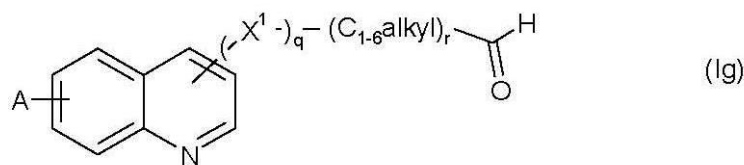
【化 4】



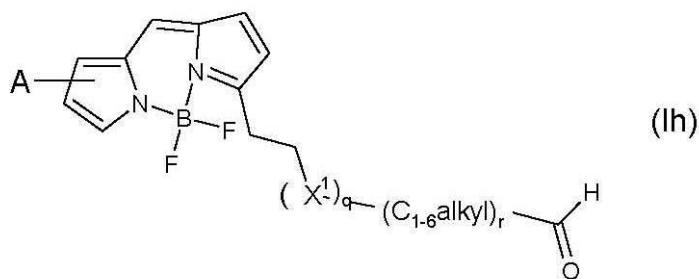
10



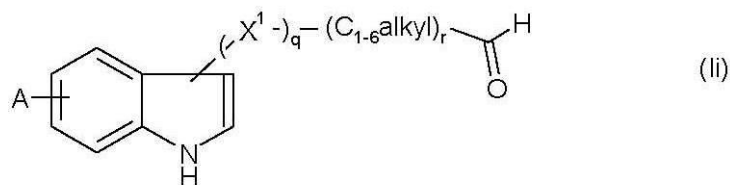
20



30



40



【 0 0 5 5 】

式中、A、X¹、q 及び r は上記で定義した通りであり、各アリール基は、任意には、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁~₆アルキル及び-NR¹R²（式中、R¹及びR²は、水素、C₁~₆アルキル及びC₁~₆ハロアルキルから独立に選択される。）から

50

選択される 1 ~ 5 個の置換基を有する。

【 0 0 5 6 】

式 (I c) ~ (I i) において、基 A は、上記の式 (I)、(I a) 又は (I b) で定義した通りである。本発明の一態様では、基 A は、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル又は $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルのような $\text{C}_1 \sim 6$ 放射性ハロアルキル、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $\text{C}_1 \sim 6$ アルコキシ又は $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $\text{C}_1 \sim 6$ アルコキシのような $\text{C}_1 \sim 6$ 放射性ハロアルコキシ、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル $\text{NH} -$ 、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル $\text{NH} -$ 、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル $\text{N}(\text{C}_1 \sim 6 \text{ アルキル}) -$ 、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル $\text{N}(\text{C}_1 \sim 6 \text{ アルキル}) -$ 、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ及び $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨードのような $\text{C}_1 \sim 6$ 放射性ハロアルキルアミンから選択される。

10

【 0 0 5 7 】

式 (I d) ~ (I i) において、 q は 0 又は 1 の整数、好ましくは 1 であり、 X^1 は上記で定義した通りであり、本発明の一態様では、 X^1 は $-\text{CONH}-$ 又は $-\text{SO}_2\text{NH}-$ である。

【 0 0 5 8 】

式 (I d) ~ (I i) において、 r は 0 又は 1 の整数、好ましくは 1 である。

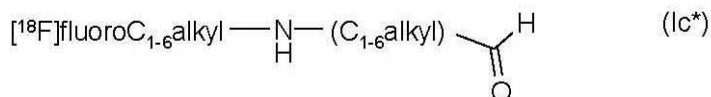
【 0 0 5 9 】

一態様では、式 (I c) の化合物は、次の式 (I c*) のもの又はその塩若しくは溶媒和物である。

20

【 0 0 6 0 】

【 化 5 】



【 0 0 6 1 】

式 (I c*) の化合物の具体例としては、以下のものがある。

30

【 0 0 6 2 】

【 化 6 】

化合物番号	構造
1	
2	

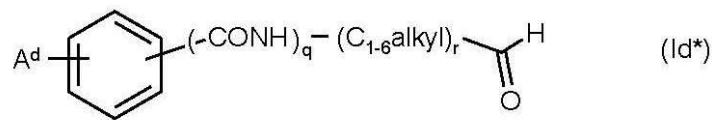
40

【 0 0 6 3 】

一態様では、式 (I d) の化合物は、次の式 (I d*) のもの又はその塩若しくは溶媒和物である。

【 0 0 6 4 】

【化 7】



【 0 0 6 5 】

式中、

A^d は、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1\sim_6$ アルキル、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1\sim_6$ アルキル、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1\sim_6$ アルキルNH-、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1\sim_6$ アルキルNH-、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1\sim_6$ アルキルN($C_1\sim_6$ アルキル)-、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1\sim_6$ アルキルN($C_1\sim_6$ アルキル)-、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ及び $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨードから選択され、

q 及び r は、 r が0のときは q も0であることを条件として、各々独立に0又は1の整数である。

【 0 0 6 6 】

式(I d*)の化合物において、 A^d は、好適には $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ及び $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨードから選択され、 q は好適には1である。

【 0 0 6 7 】

式(I d*)の化合物の具体例としては、以下のものがある。

【 0 0 6 8 】

10

20

【化 8】

化合物番号	構造
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	4-([2-[18F])-プロピル-アミノ]ベンズアルデヒド;

10

20

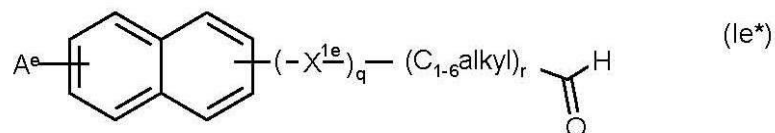
30

【 0 0 6 9 】

一態様では、式 (I e) の化合物は、式 (I e *) のもの又はその塩若しくは溶媒和物である。

【 0 0 7 0 】

【化 9】



40

【 0 0 7 1 】

式中、

A^e は、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルキル、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルキル NH -、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルキル NH -、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルキル N ($C_1 \sim 6$ アルキル) -、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード

50

ド $C_1 \sim 6$ アルキル $N(C_1 \sim 6$ アルキル) - 、 $[^{18}F]$ フルオロ及び $[^{122}, ^{123}, ^{124}I]$ ヨードから選択され、

X^{1e} は - CONH - 又は - SO₂NH - であり、

q 及び r は、r が 0 のときは q も 0 であることを条件として、各々独立に 0 又は 1 の整数であり、

ナフチル環は、任意には、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル及び - NR¹R² (式中、R¹ 及び R² は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択される。) から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されている。

【 0 0 7 2 】

10

式 (I e^{*}) の化合物において、A^e は、好ましくは $[^{18}F]$ フルオロ及び $[^{122}, ^{123}, ^{124}I]$ ヨードから選択され、ナフチル環は、好適には (s u i t a b l e) 基 - NR¹R² によって置換されており、ここで、R¹ 及び R² は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択される。

【 0 0 7 3 】

式 (I e^{*}) の化合物の具体例としては、以下のものがある。

【 0 0 7 4 】

【 化 1 0 】

化合物番号	構造
15	
16	
17	
18	
19	
20	

20

30

40

【 0 0 7 5 】

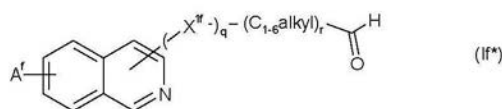
一態様では、式 (I f) の化合物は、式 (I f^{*}) のもの又はその塩若しくは溶媒和物

50

である。

【 0 0 7 6 】

【 化 1 1 】



【 0 0 7 7 】

10

式中、

A^f は、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルキル、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルキル $\text{NH}-$ 、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルキル $\text{NH}-$ 、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルキル $\text{N}(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})-$ 、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルキル $\text{N}(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})-$ 、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ及び $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨードから選択され、

X^{1f} は $-\text{CONH}-$ 又は $-\text{SO}_2\text{NH}-$ であり、

q 及び r は、 r が 0 のときは q も 0 であることを条件として、各々独立に 0 又は 1 の整数であり、

20

イソキノリン環は、任意には、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル及び $-\text{NR}^1\text{R}^2$ (式中、 R^1 及び R^2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択される。) から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されている。

【 0 0 7 8 】

式 (If*) の化合物の具体例としては、以下のものがある。

【 0 0 7 9 】

【 化 1 2 】

化合物番号	構造
21	
22	
23	
24	

30

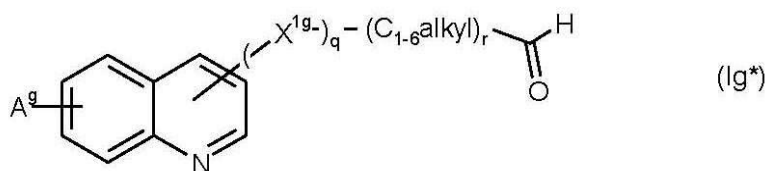
40

【 0 0 8 0 】

一態様では、式 (Ig) の化合物は、式 (Ig*) のもの又はその塩若しくは溶媒和物である。

【 0 0 8 1 】

【化 1 3】



【 0 0 8 2 】

式中、

A^g は、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1\sim_6$ アルキル、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1\sim_6$ アルキル、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1\sim_6$ アルキルNH-、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1\sim_6$ アルキルNH-、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1\sim_6$ アルキルN($C_1\sim_6$ アルキル)-、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1\sim_6$ アルキルN($C_1\sim_6$ アルキル)-、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ及び $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨードから選択され、

X^{1g} は -CONH- 又は -SO₂NH- であり、

q 及び r は、 r が 0 のときは q も 0 であることを条件として、各々独立に 0 又は 1 の整数であり、

キノリン環は、任意には、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_1\sim_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $C_1\sim_6$ ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシ $C_1\sim_6$ アルキル及び -NR¹R² (式中、R¹ 及び R² は、水素、 $C_1\sim_6$ アルキル及び $C_1\sim_6$ ハロアルキルから独立に選択される。) から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されている。

【 0 0 8 3 】

式 (Ig*) の化合物の具体例としては、以下のものがある。

【 0 0 8 4 】

【化 1 4】

化合物番号	構造
25	
26	
27	
28	

【 0 0 8 5 】

一態様では、式 (Ih) の化合物は、式 (Ih*) のもの又はその塩若しくは溶媒和物である。

【 0 0 8 6 】

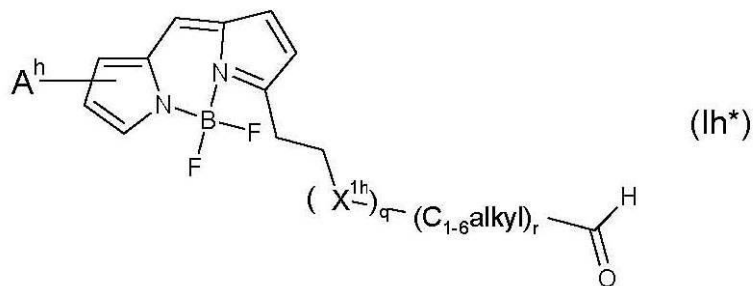
10

20

30

40

【化 1 5】



10

【0087】

式中、

A^h は、存在しないか又は $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1\sim_6$ アルキル、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1\sim_6$ アルキル、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1\sim_6$ アルキルNH-、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1\sim_6$ アルキルNH-、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1\sim_6$ アルキルN($C_1\sim_6$ アルキル)-、 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1\sim_6$ アルキルN($C_1\sim_6$ アルキル)-、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ及び $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ ヨードから選択され、

X^{1h} は -CONH- 又は -SO₂NH- であり、

q 及び r は、 r が 0 のときは q も 0 であることを条件として、各々独立に 0 又は 1 の整数であり、

芳香環は、任意には、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_1\sim_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $C_1\sim_6$ ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシ $C_1\sim_6$ アルキル及び -NR¹R² (式中、R¹及びR²は、水素、 $C_1\sim_6$ アルキル及び $C_1\sim_6$ ハロアルキルから独立に選択される。) から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されている。

【0088】

基 A^h が存在しない式 (Ih*) の化合物は、アリール環が光学イメージング基である本発明の別個の態様を形成する。

【0089】

式 (Ih*) の化合物の具体例としては、以下のものがある。

【0090】

【化 1 6】

化合物番号	構造
29	
30	

40

【0091】

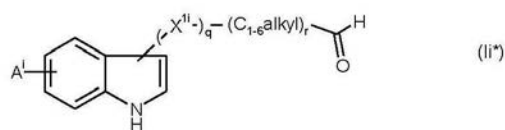
一態様では、式 (Ii) の化合物は、式 (Ii*) のもの又はその塩若しくは溶媒和物

50

である。

【 0 0 9 2 】

【 化 1 7 】



10

【 0 0 9 3 】

式中、

A^i は、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $[^{122}\text{I}, ^{123}\text{I}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルキル、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $[^{122}\text{I}, ^{123}\text{I}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルキルNH-、 $[^{122}\text{I}, ^{123}\text{I}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルキルNH-、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ $C_1 \sim 6$ アルキルN($C_1 \sim 6$ アルキル)-、 $[^{122}\text{I}, ^{123}\text{I}, ^{124}\text{I}]$ ヨード $C_1 \sim 6$ アルキルN($C_1 \sim 6$ アルキル)-、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロ及び $[^{122}\text{I}, ^{123}\text{I}, ^{124}\text{I}]$ ヨードから選択され、

20

X^{II} は -CONH- 又は -SO₂NH- であり、

q 及び r は、 r が 0 のときは q も 0 であることを条件として、各々独立に 0 又は 1 の整数であり、

インドール環は、任意には、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル及び -NR¹R² (式中、R¹ 及び R² は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択される。) から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されている。

【 0 0 9 4 】

式 (Ii*) の化合物の具体例としては、以下のものがある。

【 0 0 9 5 】

【 化 1 8 】

30

化合物番号	構造
31	
32	
33	
34	
35	

40

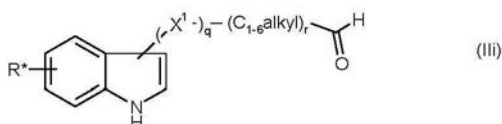
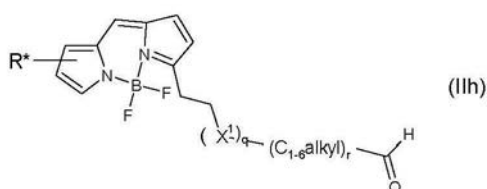
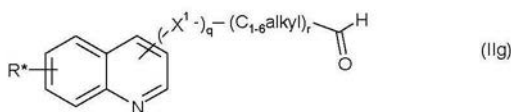
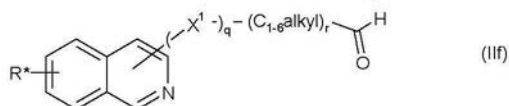
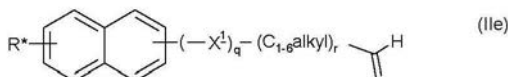
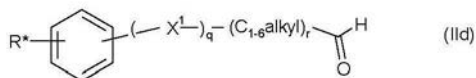
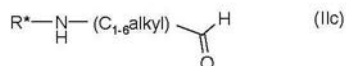
【 0 0 9 6 】

一態様では、本発明の放射線治療法で使用される場合の式 (II) の化合物は、以下の式 (IIc) ~ (Iii) から選択される化合物である。

【 0 0 9 7 】

50

【化 19】



10

20

30

【0098】

式中、 R^* 、 X^1 、 q 及び r は上記で定義した通りであり、各アリール基は、任意には、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル及び $-NR^1R^2$ (式中、 R^1 及び R^2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択される。) から選択される 1 ~ 5 個の置換基を有する。

【0099】

式 (Ic) ~ (Ii)、(Ic') ~ (Ii') 及び (IIc) ~ (Iii) の幾つかの化合物は新規であり、本発明の別の態様を形成する。

40

【0100】

式 (I) 及び (II) の化合物並びにそれらのより具体的な態様は、従来の技術によって、例えば以下及び実施例において記載される通りに調製できる。式 (I) の化合物への放射性イメージング基若しくは光学イメージング基の組み込み、又は式 (II) の化合物への放射線治療基の組み込みは、好適には、その不必要な減衰も損失も回避するために、可能な限り合成の終了間際実施する。

【0101】

^{11}C 標識は、 ^{11}C 標識試薬、即ち、本発明の化合物の前駆体の官能基と反応することができる小型反応性分子によって、本発明の化合物に組み込むことができる。かかる標識試

50

薬の例は、 $[^{11}\text{C}]$ 二酸化炭素、 $[^{11}\text{C}]$ 一酸化炭素、 $[^{11}\text{C}]$ メタン、 $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチル、 $[^{11}\text{C}]$ ホスゲン、 $[^{11}\text{C}]$ シアニド、 $[^{11}\text{C}]$ シアナミド及び $[^{11}\text{C}]$ グアニジンが挙げられる。これらのうち、最も一般的に使用されるのは、 $[^{11}\text{C}]$ 二酸化炭素及び $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチルである。かかる ^{11}C 標識化技術についての詳細な総説は、Antoni et al. "Aspects on the Synthesis of ^{11}C -Labelled Compounds" in Handbook of Radiopharmaceuticals, Ed. M. J. Welch and C. S. Redvanly (2003, John Wiley and Sons)に見ることができる。

【0102】

^{11}C は、 N_2 標的ガスから、 $^{14}\text{N}(\text{p}, \text{ })^{11}\text{C}$ 核反応を介し、微量の O_2 又は H_2 を各々有する $^{11}\text{C}\text{O}_2$ 又は $^{11}\text{C}\text{H}_4$ として生成される(Bida et al, Radiochim. Acta., 27 (1979) 181)。 $^{11}\text{C}\text{O}_2$ 又は $^{11}\text{C}\text{H}_4$ のいずれも、 $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチルのような有用な ^{11}C 標識試薬に変換できる。

【0103】

$[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチルは、炭素、窒素、酸素又は硫黄求核試薬、例えばアミン又はヒドロキシ基の $[^{11}\text{C}]$ メチル化を実施するために一般的に使用される。 $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチル中の求電子性炭素の反応性は、例えば $[^{11}\text{C}]$ メチルトリフレートへの変換によって増大させることができる(Holschbach and Schuller, Appl. Radiat. Isot., 44 (1993), 897)。或いは、 $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチルを、 $[^{11}\text{C}]$ メチル化によって標識化できる官能基のスペクトルを拡大する求核性 $[^{11}\text{C}]$ メチルリチウム又はリチウム $[^{11}\text{C}]$ メチル(2-チエニル)カプレートに変換してもよい。 $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチルを、 $[^{11}\text{C}]$ 次亜フッ素酸メチル、トリフェニルアルソニウム $[^{11}\text{C}]$ メチリド又は $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチルマグネシウムのようなさらなる標識試薬に変換してもよい。 $[^{11}\text{C}]$ メチル化は、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル又はアセトンのような溶媒に適当な前駆体を溶解した溶液相中、塩基、例えば炭酸カリウム、水酸化ナトリウム又は水素化ナトリウムの存在下で行うことができる。或いは、 $[^{11}\text{C}]$ メチル化は、HPLCループ又は固相抽出カートリッジのような固体支持体を使用して実行し、まず前駆体を固定化した後で、 $[^{11}\text{C}]$ メチル化剤に通過させることができる。

【0104】

$[^{11}\text{C}]$ ヨウ化エチル又はハロゲン化ベンジルのような高級 $[^{11}\text{C}]$ ハロゲン化アルキルは、 $[^{11}\text{C}]$ 二酸化炭素から、グリニャール試薬との反応、続いて、水素化アルミニウムリチウムによる還元、及びハロゲン化、例えばヨウ化水素酸によるヨウ素化によって調製できる。これらのハロゲン化物は、炭素、窒素、酸素又は硫黄求核試薬のアルキル化用の $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチルと同様の手法で使用される。

【0105】

塩化アセチル、塩化シクロヘキサンカルボニル及び塩化フロイルのような $[^{11}\text{C}]$ 塩化アシルを、例えばMcCarron et al, J. Labelled Compd. Radiopharm, 38, 941-953に記載されている通り、カルボニル位の標識に使用してもよい。 $[^{11}\text{C}]$ ホスゲン又は $[^{11}\text{C}]$ 一酸化炭素を使用してカルボニル位を標識してもよい。

【0106】

$[^{11}\text{C}]$ 臭化シアンは、巨大分子の非特異的標識、並びにアミン、アルコール及びチオールと各々反応させることによるシアナミド、シアネート及びチオシアネートの化学選択的標識に使用することができる。

【0107】

$[^{11}\text{C}]$ 標識の芳香族環への組み込みはMaeding et al (2000) J. Labelled Compd. Radiopharm. 39, 585-600の方法で、複素環への組み込みはThorell et al (1998), J. Labelle

10

20

30

40

50

d Compd. Radiopharm. 41, 345 - 353の方法で達成することができる。

【0108】

^{18}F は、求核性又は求電子性フッ素化法のいずれかによって本発明の化合物に組み込むことができる。フッ素は、直接的に、例えば ^{18}F フッ化物による脱離基の求核置換によって、又は、調製され、次いでアルキル化のような第二の反応によって標的分子と結合する ^{18}F フッ素化標識試薬によって組み込むことができる。

【0109】

^{18}F フッ化物は、好都合なことに、 (p, n) -核反応を使用して ^{18}O 濃縮水から調製され (Guillaume et al, Appl. Radiat. Isot. 42 (1991) 749 - 762)、概して、乾燥され、テトラアルキルアンモニウム塩又はアミノポリエーテル (例えばKryptofix (登録商標) 2.2.2) のような相間移動剤によって可溶化されたカリウム塩として単離される。脱離基、多くの場合、 p -トルエンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート若しくはメタンスルホネートのようなスルホン酸エステル、ニトロ、トリ $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルアンモニウム基、又はヨード若しくはプロモのようなハロ基の求核置換は、典型的には、昇温、例えば80 ~ 160、好適には60 ~ 120で10 ~ 30分間加熱することによって、又は、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド若しくはジメチルホルムアミドのような極性非プロトン性溶媒中でマイクロ波加熱することによって実施できる。

10

【0110】

有用な ^{18}F 標識試薬は、 ^{18}F フルオロプロピルブロミドのような ^{18}F ハロゲン化フルオロアルキルが挙げられる。これらは、 ^{18}F フッ化物による適当な脱離基の求核置換の後、適当な前駆体とカップリングすることにより、日常的に調製される。

20

【0111】

求電子的 ^{18}F フッ素化は、 $^{18}\text{F}_2$ を使用して実行することができ、或いは、 $^{18}\text{F}_2$ を ^{18}F 次亜フッ素酸アセチル (Lerman et al, Appl. Radiat. Isot. 49 (1984), 806 - 813) 又は N - ^{18}F フルオロピリジニウム塩 (Oberdorfer et al, Appl. Radiat. Isot. 39 (1988), 806 - 813) に変換することができる。これらの求電子試薬を使用して、二重結合付加、芳香族置換反応、例えばトリアルキルスズ若しくは水銀基の置換、又はカルバニオンのフッ素化を実行することにより、 ^{18}F を組み込むことができる。

30

【0112】

^{76}Br は通常、反応 $^{76}\text{Se} [p, n] ^{76}\text{Br}$ (Friedman et al, J. Label. Compd. Radiopharm, 1982, 19, 1427 - 8) によって生成され、臭化アンモニウム又は臭化ナトリウムのような臭化物塩として使用される。 ^{124}I は一般に、反応 $^{124}\text{Te} (p, n) ^{124}\text{I}$ によって取得され、ヨウ化ナトリウムのようなヨウ化物塩として使用される。臭素及びヨウ素の他の同位体はアナロジーによって調製できる。放射性プロモ及び放射性ヨードは、一般に、過酢酸、 N -クロロコハク酸イミド及び N -クロロトシルスルホンアミド (例えばクロラミン-T又はヨードゲン) のような酸化剤の存在下、トリブチルスタンニル化合物のようなトリアルキルスズ前駆体を求電子的臭素化又はヨウ素化することによって、又は極端でない温度にて、水性緩衝液のような適当な溶媒中でボルトンハンター試薬を使用するような間接法によって、有機分子に導入される。放射性ハロゲン化法は、Bolton, J. Label. Compd. Radiopharm 2002, 45, 485 - 528に詳細に総説されている。

40

【0113】

放射性金属は、上述の通りにキレート基に組み込むことができる。

【0114】

光学イメージング基を適当な前駆体と共役して、従来の方法で本発明の化合物を形成することができる。例えば、Achilefu, Technol. Cancer. Res. Treat., 3, 393 - 409 (2004); Li et al Org. Lett

50

、8 (1 7) 、3 6 2 3 - 2 6 (2 0 0 6) 及び Bullock et al, J. Med. Chem. , 4 8 , 5 4 0 4 - 5 4 0 7 (2 0 0 5) を参照されたい。シアニン色素の共役についての一般的な方法は、Licha et al Topics Curr. Chem. , 2 2 2 , 1 - 2 9 (2 0 0 2) ; Adv. Drug Deliv. Rev. , 5 7 , 1 0 8 7 - 1 1 0 8 (2 0 0 5) に記載されている。蛍光色素標識試薬を使用する標識化の総説及び例については、“Non - Radioactive Labelling, a Practical Introduction”, Garman, A. J. Academic Press, 1997; “Bioconjugation - Protein Coupling Techniques for the Biomedical Sciences”, Aslam, M. and Dent, A., Macmillan Reference Ltd, (1 9 9 8) を参照されたい。

10

【 0 1 1 5 】

本発明の化合物に光学イメージング基を組み込むのに適した試薬は、GE Healthcare社、Atto-Tec社、Dyomics社、Molecular Probes社などから市販されている。かかる色素は殆ど、NHS (N - ヒドロキシコハク酸イミド) 活性化エステルとして利用可能である。

【 0 1 1 6 】

式 (I) の化合物への放射性イメージング基若しくは光学イメージング基の組み込み、又は式 (I I) の化合物への放射線治療基の組み込み中、不要な副反応を回避するために、アルデヒド官能基は場合により保護基としてブロックされる。この目的に適した保護基は、 $-CH(-O-C_1\sim_4\text{アルキル}-O-)$ (例えば $-CH(-OCH_2CH_2O-)$) 又は $-CH(OC_1\sim_4\text{アルキル})_2$ (例えば $-CH(OC_1\sim_4\text{アルキル})_2$) のようなアセタールが挙げられる。その後、遊離アルデヒドを形成するための脱保護は、酸による処理のような標準的な方法を使用して実施することができる。一実施形態では、アルデヒドは、式 (I) の化合物への放射性イメージング基若しくは光学イメージング基の組み込み、又は式 (I I) の化合物への放射線治療基の組み込み中に保護されない遊離形態で存在する。

20

【 0 1 1 7 】

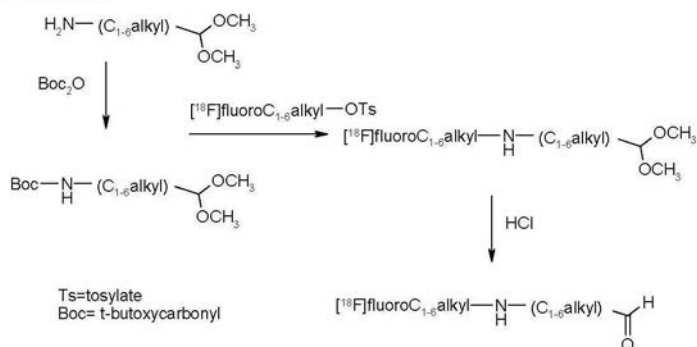
式 (I c^{*}) の化合物は、スキーム 1 又は同様の方法で調製できる。類似化学についてのさらなる詳細は、国際公開第 1 9 9 6 / 0 3 6 3 4 4 号、Zhurnal Obshch. Khimii ; 1 9 ; 1 9 4 9 , 1 1 0 ; Chem. Abstr. 1 9 4 9 ; 6 1 6 4 及び国際公開第 2 0 0 4 / 9 5 2 8 号に見ることができる。出発アミンは市販され

30

【 0 1 1 8 】

【 化 2 0 】

スキーム 1



40

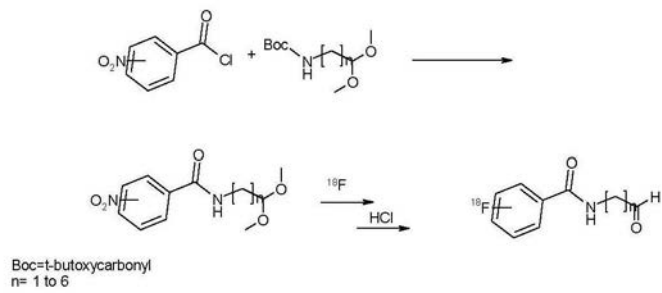
【 0 1 1 9 】

式 (I d^{*}) の化合物は、スキーム 2 若しくは 3 又は同様の方法で調製できる。

【 0 1 2 0 】

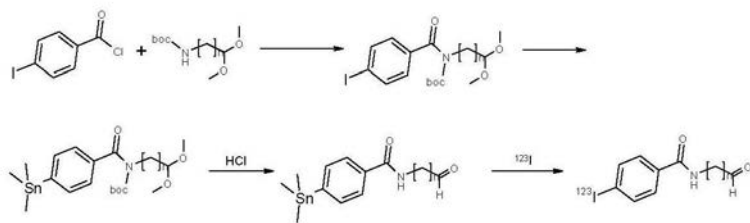
【化 2 1】

スキーム 2.



10

スキーム 3



20

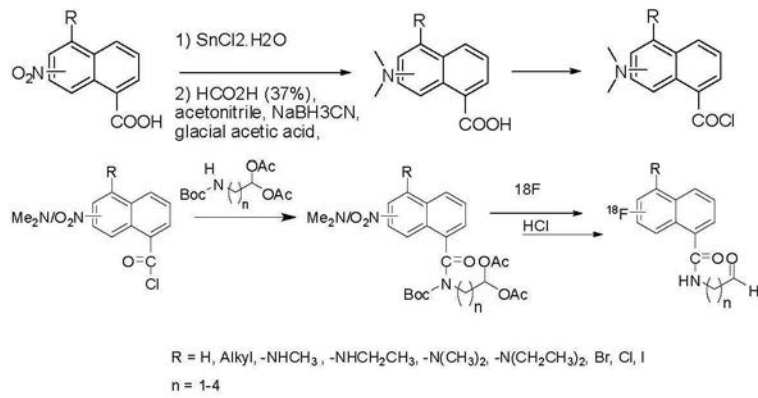
【 0 1 2 1】

式 (I e^{*}) の化合物は、スキーム 4 ~ 7 又は同様の方法で調製できる。類似化学についてのさらなる詳細は、国際公開第 2005/021553 号、Tetrahedron Letters 44 (2003) 2691 - 2693、及び国際公開第 1996/036344 号に見ることができる。

【 0 1 2 2】

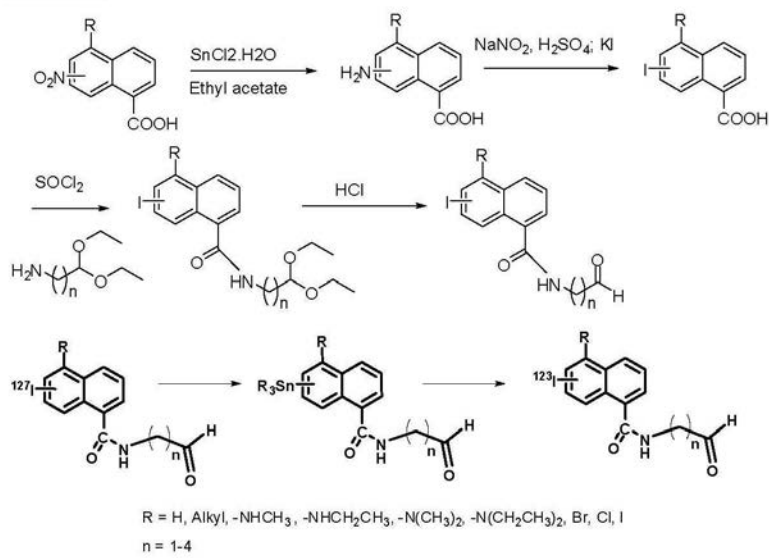
【化 2 2】

スキーム 4



10

スキーム 5



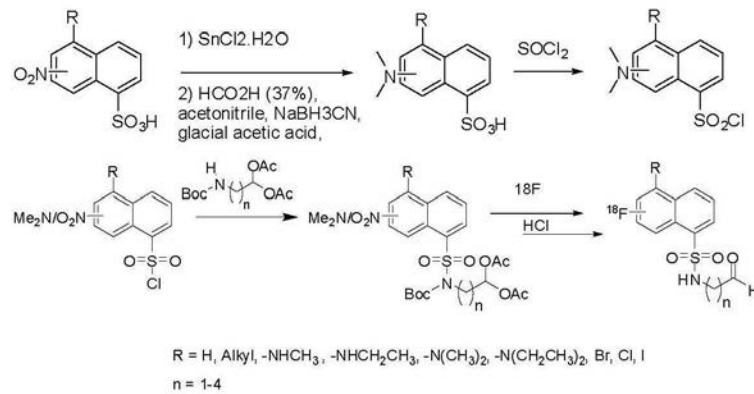
20

30

【 0 1 2 3】

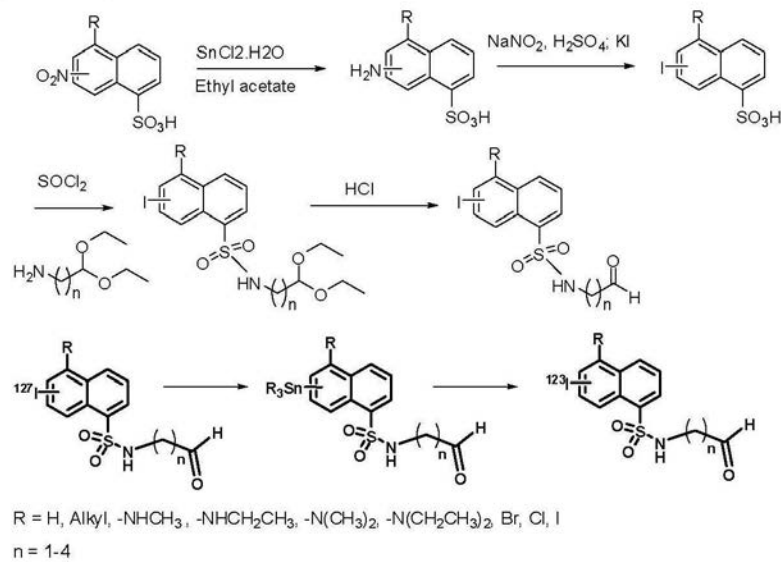
【化 2 3】

スキーム 6



10

スキーム 7



20

30

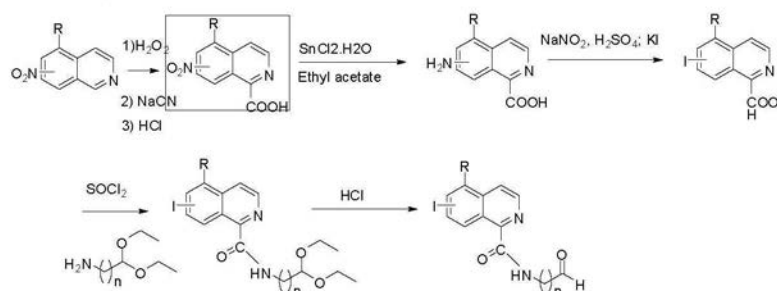
【 0 1 2 4】

式 (I f^{*}) の化合物は、スキーム 8 若しくは 9 又は同様の方法で調製できる。類似化学についてのさらなる詳細は、J O C , December , 4 5 7 1 - 7 9 , 1 9 6 2 ; Tetrahedron Letters 4 4 (2 0 0 3) 2 6 9 1 - 2 6 9 3、及び国際公開第 1 9 9 6 / 0 3 6 3 4 4 号に見ることができる。

【 0 1 2 5】

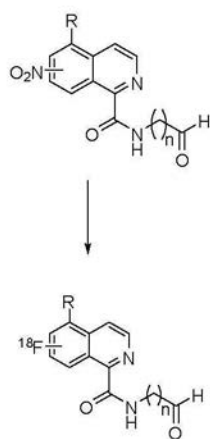
【化 2 4】

スキーム 8

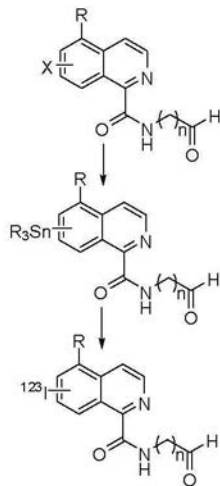


10

Fluorolabelling



Iodolabelling



$\text{R}' = \text{H, Alky, NHCH}_3, \text{NHCH}_2\text{CH}_3, -\text{N}(\text{CH}_3)_2, -\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2, \text{Br, Cl, I}$
 $n = 1-4$

20

30

【0126】

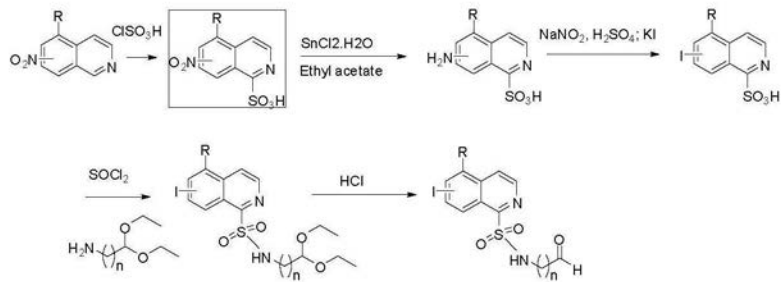
類似化学についてのさらなる詳細は、J. Chem. Soc. (C), 1968, 1265-1267; Chem Ber, 53, 1920, 1021; Tet Lett, 42, 2001, 101701020; Tetrahedron Letters 45 (2004) 6607-6609; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1985, 659; JOC, December, 4571-79, 1962; Tetrahedron Letters 44 (2003) 2691-2693、国際公開第1996/036344号、及びNuc1. Med. Biol. Vol. 20, No. 1, pp. 13-22, 1993に見ることができる。

【0127】

40

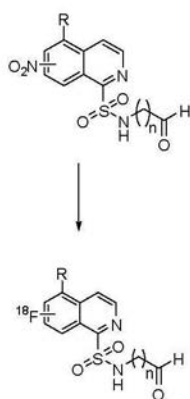
【化 2 5】

スキーム 9

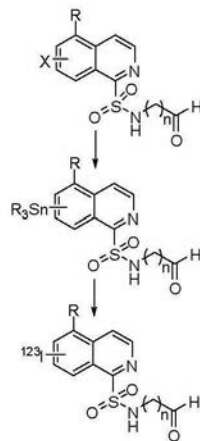


10

Fluoro labelling



Iodo labelling



$R' = \text{H, Alkyl, NHCH}_3, \text{NHCH}_2\text{CH}_3, \text{-N(CH}_3)_2, \text{-N(CH}_2\text{CH}_3)_2, \text{Br, Cl, I}$
 $n = 1-4$

20

30

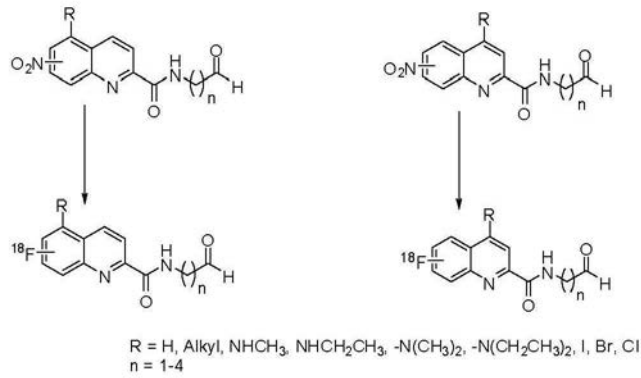
【0128】

式 (I f^{*}) の化合物は、スキーム 10 ~ 12 又は同様の方法で調製できる。出発材料は、上述の通りの化学とのアナロジーによって、市販の対応するニトロ - キノリン - 2 - カルボン酸から取得することができる。類似化学についてのさらなる詳細は、Tetrahedron Letters 44 (2003) 2691 - 2693、国際公開第 1996 / 036344 号、Nucl. Med. Biol. Vol. 20, No. 1, pp. 13 - 22, 1993 に見ることができる。

【0129】

【化 2 6】

スキーム 10

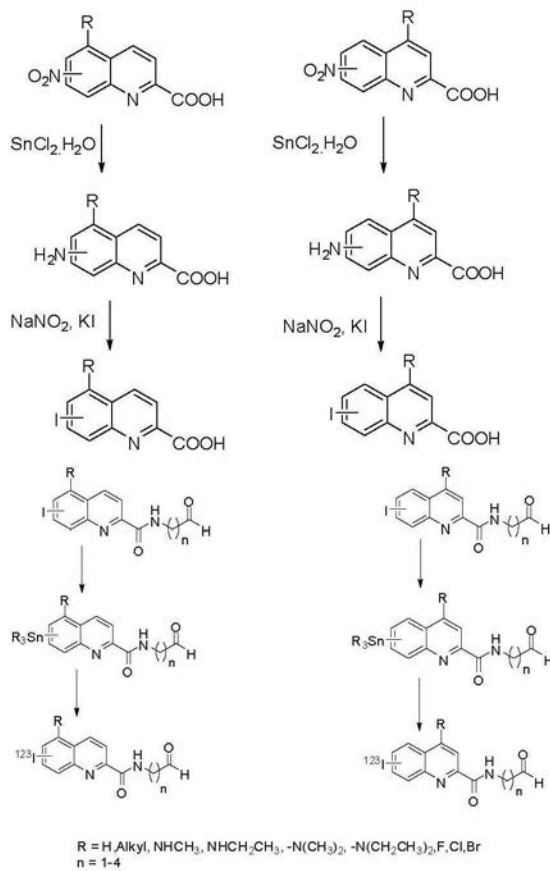


10

【 0 1 3 0】

【化 2 7】

スキーム 11



20

30

40

【 0 1 3 1】

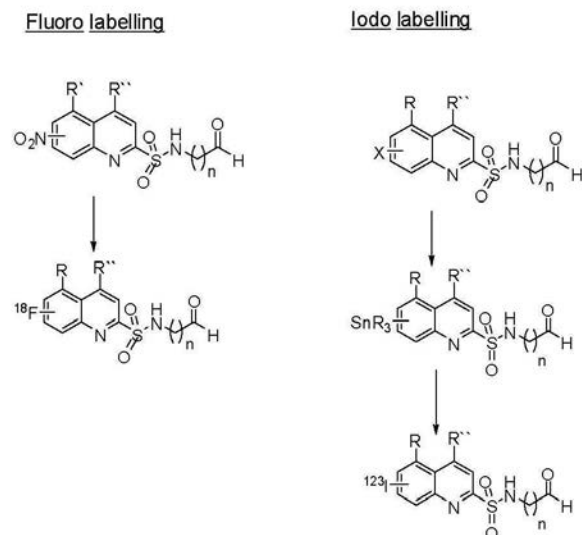
出発材料は、市販のニトロ - キノリン - 2 - スルホン酸から、対応するスルホニルクロリドに変換し、次いでアミノアルキルアルデヒドジエチルアセタールと反応させ、次いで加水分解することによって調製できる。

【 0 1 3 2】

50

【化 2 8】

スキーム 12



10

20

【0133】

式 (I)、(Ia) ~ (Ii)、(Ic*) ~ (Ii*)、(II)、(IIc) ~ (Iii) の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物は、本発明の化合物及び薬学的に許容される添加剤を含む医薬製剤においてインビボ使用のために投与されるのが好ましく、故に、かかる製剤は本発明の別の態様を形成する。「医薬製剤」は、本発明において、有効量の式 (I)、(Ia) ~ (Ii)、(Ic*) ~ (Ii*)、(II)、(IIc) ~ (Iii) の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物を、哺乳動物、好適にはヒトへの投与に適した形態で含む製剤として定義される。「薬学的に許容される添加剤」は、本発明の化合物を懸濁又は溶解することができる流体、特に液体であるため、製剤は生理学的に忍容である、即ち毒性も過度の不快感もなく哺乳類の体に投与することができる。薬学的に許容される添加剤は、好適には、滅菌パイロジェンフリー注射用水のような注射用担体液、生理食塩水（注射用の最終製剤が等張となるように平衡させることができて有利である）のような水溶液、1 種以上の張度調整物質（例えば、血漿陽イオンと生体適合性対イオンとの塩）、糖（例えば、グルコース又はスクロース）、糖アルコール（例えば、ソルビトール又はマンニトール）、グリコール（例えばグリセロール）又は他の非イオン性ポリオール材料（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなど）の水溶液である。好ましくは、薬学的に許容される添加剤はパイロジェンフリー注射用水又は等張食塩水である。

30

【0134】

医薬製剤は、抗菌性保存剤、pH 調整剤、充填剤、安定剤又は浸透圧調整剤のようなさらなる添加剤を適宜含んでもよい。「抗菌性保存剤」が意味するのは、細菌、酵母菌又は糸状菌のような潜在的に有害な微生物の成長を阻害する薬剤である。抗菌性保存剤は、用いられる投薬量に応じていくつかの殺菌特性も呈し得る。本発明の抗菌性保存剤の主な役割は、医薬製剤中にいる任意のかかる微生物の成長を阻害することである。しかし、抗菌性保存剤は、場合により、投与前に、医薬製剤を調製するのに使用されるキットの 1 以上の構成要素中にいる潜在的に有害な微生物の成長を阻害するために使用されることもある。適当な抗菌性保存剤は、パラベン、即ち、メチル、エチル、プロピル若しくはブチルパラベン又はそれらの混合物、ベンジルアルコール、フェノール、クレゾール、セトリミド及びチオマーサルが挙げられる。好ましい抗菌性保存剤はパラベンである。

40

【0135】

50

「pH調整剤」という用語は、医薬製剤のpHが確実にヒト又は哺乳類への投与の許容限界（pH約4.0～10.5）内となるようにするために有用な化合物又は化合物の混合物を意味する。適当なかかるpH調整剤は、トリシン、リン酸又はTRIS〔即ちトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン〕のような薬学的に許容される緩衝液、及び炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム又はそれらの混合物のような薬学的に許容される塩基が挙げられる。医薬製剤をキット形態で用いる場合、キットの使用が多段階手順の一部としてpHを調整できるように、pH調整剤を場合により別個のバイアル又は容器で提供してよい。

【0136】

「充填剤」が意味するのは、生成及び凍結乾燥中の材料取り扱いを容易にし得る、薬学的に許容される増量剤である。適当な充填剤は、塩化ナトリウムのような無機塩、及びスクロース、マルトース、マンニトール若しくはトレハロースのような水溶性糖又は糖アルコールが挙げられる。

【0137】

放射性イメージング又は放射線治療のための投与は、医薬製剤を水溶液として注射することによって行われるのが好ましい。かかる製剤は、上述の通りの、より典型的には、緩衝剤、薬学的に許容される可溶化剤（例えば、シクロデキストリン、又はPluronic（登録商標）、Tween（登録商標）若しくはリン脂質のような界面活性剤）、薬学的に許容される安定剤又は酸化防止剤（アスコルビン酸、ゲンチシン酸又はパラ-アミノ安息香酸など）のような1種以上の添加剤を含む添加剤を適宜含んでもよい。光学イメージング法では、本発明の医薬製剤の投与は局所的であってよい。

【0138】

本発明の医薬製剤は、典型的には、無菌健全性及び/又は放射能の安全性を維持できるようにする密閉容器、並びに場合により不活性ヘッドスペースガス（例えば窒素又はアルゴン）を含む適当なバイアル又は槽で供給され、一方でシリンジ又はカニューレによって溶液を添加及び吸引できるようにしている。好ましいかかる容器はセプタムシールバイアルであり、気密蓋をオーバーシール（典型的にはアルミニウム製）でクリンプしたものである。蓋は、無菌健全性を維持しながら皮下注射針で単回又は多重穿刺するのに適している（例えばクリンプオン式セプタムシール蓋）。かかる容器は、蓋が必要に応じて（例えばヘッドスペースガス又は脱気溶液を交換するために）真空中に耐え、酸素又は水蒸気のような外部の大気ガスを侵入させることなく、減圧のような圧力変化に耐えることができるというさらなる利点を有する。

【0139】

好ましい複数回用量容器は、複数回の患者用量を含有する単一のバルクバイアル（例えば容積10～30cm³のもの）を含み、それにより、標品の寿命の間に、臨床的状况に合わせて種々の時間間隔で、単回の患者用量を臨床グレードのシリンジに抜き取ることができる。充填済シリンジは、単回ヒト用量、つまり「単位用量」を含有するように設計されており、使い捨て又は臨床使用に適した他のシリンジであるのが好ましい。本発明の医薬製剤は、好ましくは、単一の患者に適した投薬量を有し、上述の通り、適当なシリンジ又は容器で提供される。

【0140】

本発明の医薬製剤は、滅菌製造（即ちクリーンルーム）条件下で調製されて、所望の滅菌非発熱性生成物を得ることができる。主要な構成要素、特に添加剤及び医薬製剤と接触する装置の箇所（例えばバイアル）は、滅菌されていることが好ましい。医薬製剤の構成要素は、滅菌濾過、例えば、ガンマ線照射、オートクレーブ、乾式加熱又は化学的処理（例えばエチレンオキシドによるもの）を使用する最終滅菌を含む当技術分野で公知の方法で滅菌することができる。最小数の操作を行えばよいように、いくつかの構成要素を予め滅菌しておくことが好ましい。しかし、万一に備えて、医薬製剤の調製における最終段階として少なくとも滅菌濾過段階を含むことが好ましい。

【0141】

式 (I)、(Ia) ~ (Ii)、(Ic^{*}) ~ (Ii^{*}) 若しくは (II)、(IIc) ~ (IIi) の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物の「有効量」は、インビロイメージング (PET、SPECT 又は光学) における使用又は放射線療法における使用に有効であり、投与する正確な化合物、被検体又は患者の体重、及び当技術分野の熟練した医師には明らかであろう他の変数に応じて変動する量を意味する。本発明の放射線標識化合物は、所望のシグナルを産生するのに十分な量で PET 又は SPECT イメージングの被検体に投与することができ、体重 70 kg につき典型的には 0.01 ~ 100 mCi、好ましくは 0.1 ~ 50 mCi の放射性核種投薬量で通常は十分であろう。放射線療法についても同様に、骨髄の最大忍容用量 (典型的には 200 ~ 300 cGy) 以下の許容される用量が用いられる。

10

【0142】

本発明の別の態様では、医薬に使用するための、特に請求項 1 乃至請求項 23 のいずれか 1 項記載の方法に使用するための、式 (I)、(Ia) ~ (Ii)、(Ic^{*}) ~ (Ii^{*}) 若しくは (II)、(IIc) ~ (IIi) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物が提供される。

【実施例】

【0143】

本発明を実施例によって説明し、その中で下記の略語を使用する。

DMF : N, N' - ジメチルホルムアミド、

TFA : トリフルオロ酢酸、

min(s) : 分、

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー、

THF : テトラヒドロフラン、

NMR : 核磁気共鳴

20

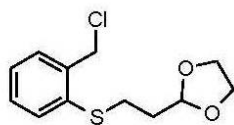
実施例 1

2 - [2 - (2 - フルオロメチル - フェニルスルファニル) - エチル] - アルデヒドの調製

【0144】

【化 29】

30



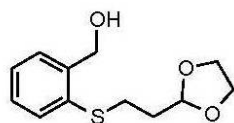
【0145】

1a) [2 - (2 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イルエチルスルファニル) フェニル] メタノールの合成

【0146】

【化 30】

40



【0147】

2 - (2 - ブロモエチル) - 1, 3 - ジオキソラン (223 μ l、1.86 mmol) を、DMF 中の 2 - メルカプトベンジルアルコール (52.3 mg、0.37 mmol) 及び炭酸カリウム (102.3、0.74 mmol) に添加した。混合物を室温で終夜撹拌した後、DMF を減圧下で蒸発させ、粗生成物を逆相分取クロマトグラフィー (Vyd

50

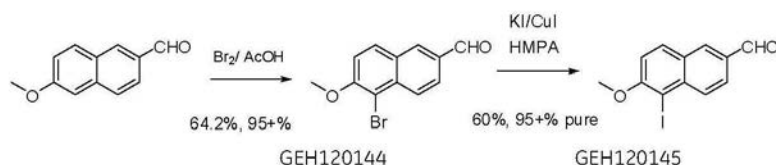
a c 2 1 8 T P 1 0 2 2 カラム、溶媒 A = 水 / 0 . 1 % T F A 及び B = C H ₃ C N / 0 . 1 % T F A、勾配 4 0 分間かけて 1 0 ~ 5 0 % B、流量 1 0 m l / 分、2 1 4 n m で検出) によって精製した。収量 6 5 . 1 m g の精製材料を取得した (分析用 H P L C : V y d a c 2 1 8 T P 5 4 カラム、溶媒 : A = 水 / 0 . 1 % T F A 及び B = C H ₃ C N / 0 . 1 % T F A、勾配 2 0 分間かけて 1 0 ~ 5 0 % B、流量 1 . 0 m l / 分、保持時間 1 5 . 0 1 7 分、2 1 4 及び 2 5 4 n m で検出)。

【 0 1 4 8 】

1 b) 2 - [2 - (2 - クロロメチル - フェニルスルファニル) - エチル] - [1 , 3] ジオキソランの合成

【 0 1 4 9 】

【 化 3 1 】



【 0 1 5 0 】

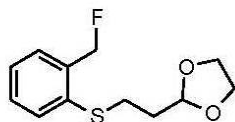
塩化メシル (6 5 μ l 、 0 . 8 3 m m o l) を、T H F 中の [2 - (2 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - エチルスルファニル) - フェニル] - メタノール (4 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l) 及びトリエチルアミン (1 1 6 μ l 、 0 . 8 3 m m o l) の溶液に添加した。5 日後、沈澱物を濾過除去し、T H F を減圧下で蒸発させ、粗生成物を逆相分取クロマトグラフィー (V y d a c 2 1 8 T P 1 0 2 2 カラム、溶媒 A = 水 / 0 . 1 % T F A 及び B = C H ₃ C N / 0 . 1 % T F A、勾配 4 0 分間かけて 4 0 ~ 8 0 % B、流量 1 0 m l / 分、2 5 4 n m で検出) によって精製した。画分を冷蔵庫に終夜放置し、アセトニトリル相にジエチルエーテルを添加し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、減圧下で蒸発させた。収量 2 4 . 5 m g の精製材料を取得した (分析用 H P L C : V y d a c 2 1 8 T P 5 4 カラム、溶媒 A = 水 / 0 . 1 % T F A 及び B = C H ₃ C N / 0 . 1 % T F A、勾配 2 0 分間かけて 4 0 ~ 8 0 % B、流量 1 . 0 m l / 分、保持時間 1 0 . 4 分、2 1 4 及び 2 5 4 n m で検出)。構造を N M R によって検証した。

【 0 1 5 1 】

1 c) 2 - [2 - (2 - フルオロメチル - フェニルスルファニル) - エチル] - [1 , 3] ジオキソランの合成

【 0 1 5 2 】

【 化 3 2 】



【 0 1 5 3 】

フッ化カリウム (3 . 5 m g 、 0 . 0 6 0 m m o l) 及び K r y p t o f i x (登録商標) 2 2 2 (2 2 . 5 m g 、 0 . 0 6 0 m m o l) をアセトニトリル (1 m l) に溶解し、アセトニトリル (1 m l) 中の 2 - [2 - (2 - クロロメチル - フェニルスルファニル) - エチル] - [1 , 3] ジオキソラン (7 . 7 m g 、 0 . 0 3 0 m m o l) に添加した。反応混合物を 7 0 度に 3 0 分間加熱した。粗生成物を逆相分取クロマトグラフィー (V y d a c 2 1 8 T P 1 0 2 2 カラム、溶媒 A = 水 / 0 . 1 % T F A 及び B = C H ₃ C N / 0 . 1 % T F A、勾配 4 0 分間かけて 4 0 ~ 8 0 % B、流量 1 0 m l / 分、2 5 4 n m で検出) によって精製した。画分を冷蔵庫に終夜放置し、アセトニトリル相にジエチルエーテルを添加し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、減圧下で蒸発させた (分析用 H P L C : V y

10

20

30

40

50

d a c 2 1 8 T P 5 4 カラム、溶媒 A = 水 / 0 . 1 % T F A 及び B = C H ₃ C N / 0 . 1 % T F A、勾配 2 0 分間かけて 4 0 ~ 8 0 % B、流量 1 . 0 m l / 分、保持時間 9 . 2 0 0 分、2 1 4 及び 2 5 4 n m で検出)。構造を N M R によって検証した。

【 0 1 5 4 】

アセトニトリル中の 1 N H C l (1 : 1) 0 . 1 m l を 3 0 分間にわたって使用して、3 - (2 - フルオロメチル - フェニルスルファニル) - プロピオンアルデヒド (0 . 8 1 m g、0 . 0 0 3 4 m m o l) 上の保護基を除去した。

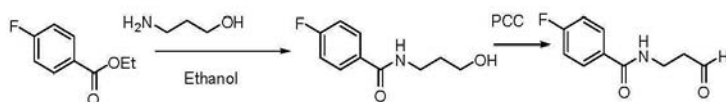
実施例 2

(1 - ホルミルエチル) - 4 - フルオロベンズアミドの合成

10

【 0 1 5 5 】

【 化 3 3 】



【 0 1 5 6 】

2 a . (1 - ヒドロキシプロピル) - 4 - フルオロベンズアミドの調製

20

窒素入りの乾燥した 1 0 0 m l 三口丸底フラスコ (R B F) に、1 0 0 m l の乾燥酢酸エチル中の 5 . 6 8 g (0 . 0 7 5 6 2 モル) の 3 - アミノ - 1 - プロパノール、1 2 . 6 8 g の T E A を添加し、0 ~ 5 に冷却した。次いで、酢酸エチル中の 4 - フルオロベンゾイルクロリド (1 0 g、0 . 0 6 3 0 モル) を 3 0 分間かけて滴下し、終夜撹拌させた。反応の進行を薄層クロマトグラフィー (T L C) によってモニターした。反応が完了した後、酢酸エチルを完全に留去させ、残留物を再度酢酸エチルで抽出 / 水希釈重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させた。次いで、酢酸エチル層を蒸留し、メタノールジクロロメタン (5 ~ 2 0 %) を溶離液として使用するシリカカラムによって残留物を精製した。収量 : 5 . 8 6 g (5 0 %)、純度 : 9 3 . 9 %、¹H - N M R (C D C l ₃) : 3 . 6 (d , 2 H , C H ₂)、3 . 8 (d , 2 H , C H ₂)、7 . 0 1 (s , 1 H , N H)、7 . 1 (d , 2 H , A r H)、7 . 8 (d , 2 H , A r H)、M S : 1 9 8 (M + 1)

30

2 b . (1 - ホルミルエチル) - 4 - フルオロベンズアミドの調製

窒素入りの乾燥した 5 0 m l 三口 R B F に、3 2 m l の乾燥ジクロロメタン (d i c l o r o m e t h a n e) 中の 3 . 2 g の P C C (0 . 0 1 4 8 モル) 及び 2 . 0 g のシリカゲルを添加し、- 5 ~ - 1 0 に冷却した。次いで、ジクロロメタン中の 2 . 0 g (0 . 0 1 0 1 4 モル) の (1 - ヒドロキシプロピル) - 4 - フルオロベンズアミドを 3 0 分間かけて滴下し、室温で終夜撹拌させた。反応の進行を T L C によってモニターした。反応が完了した後、ジクロロメタンを完全に留去させ、シリカカラムを使用するコンピフラッシュによって残留物を 2 回精製した。使用した溶離液は、ジクロロメタン中 0 ~ 1 0 % メタノールであった。収量 : 0 . 2 g (1 0 %)、純度 : 8 9 %、¹H - N M R (C D C l ₃) : 2 . 8 (d , 2 H , C H ₂)、3 . 8 (d , 2 H , C H ₂)、6 . 8 (s , 1 H , N H)、7 . 1 (d , 2 H , A r H)、7 . 8 (d , 2 H , A r H)、1 0 . 0 (s , 1 H , C H O) M S : 3 1 4 (M + 1)

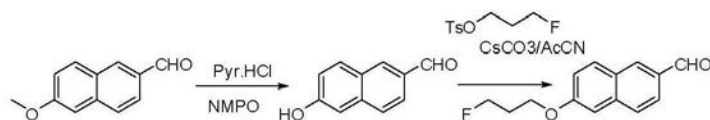
40

実施例 3

6 - (1 - フルオロプロピルオキシ (f l o u r o r p r o p y l o x y)) - 2 - ナフトアルデヒドの合成

【 0 1 5 7 】

【化 3 4】



【 0 1 5 8 】

3 a . 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトアルデヒドの調製

25 ml 一口 R B F 中、5 ml の N M P O 中の 6 - メトキシ - 2 - ナフトアルデヒド (0 . 5 g 、 0 . 0 0 2 6 8 モル) 、ピリジン塩酸塩 (1 . 2 4 g 、 0 . 0 1 0 7 モル) を 1 1 0 で 2 4 時間加熱した。反応の進行を T L C によってモニターした。次いで、反応混合物を冷却し、水で希釈した。生成物を酢酸エチルに抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸留した。次いで、ジクロロメタン及びメタノール (1 ~ 5 %) を溶離液として使用するシリカゲルカラムに粗生成物を通して精製した。収量 : 0 . 2 3 g 、純度 : 9 9 . 8 % 、¹H - N M R (C D C l 3) : 7 . 2 5 (d d , 2 H , A r H) 、 7 . 7 (d , 1 H , A r H) 、 7 . 8 (d d , 2 H , A r H) 、 8 . 3 (d , 1 H , A r H) 、 1 0 . 1 (s , 1 H , C H O) 、 M S : 1 7 3 (M + 1)

10

3 b . 6 - (1 - フルオロプロピルオキシ (f l o u r o p r o p y l o x y)) - 2 - ナフトアルデヒドの調製

20

25 ml 二口 R B F 中、5 ml のアセトニトリル中の 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトアルデヒド (0 . 1 g 、 0 . 0 0 0 5 8 モル) 、炭酸セシウム (0 . 2 2 g 、 0 . 0 0 1 2 モル) に、フルオロプロピルトシレート (0 . 1 4 0 g 、 0 . 0 0 0 6 0 モル) を添加し、10 時間還流させた。反応の進行を T L C によってモニターした。反応が完了した後、アセトニトリル (c a t e o n i t r i l e) を留去させ、生成物を酢酸エチルに抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸留した。次いで、ジクロロメタン及びメタノール (1 ~ 5 %) を溶離液として使用するシリカゲルカラムに粗生成物を通して精製した。収量 : 0 . 1 g 、H P L C 純度 : 9 8 . 2 % 、¹H - N M R (C D C l 3) : 4 . 2 - 4 . 8 (m , 6 H , 3 x C H 2) 、 7 . 7 (d , 1 H , A r H) 、 7 . 8 (d d , 2 H , A r H) 、 8 . 3 (d , 1 H , A r H) 、 1 0 . 1 (s , 1 H , C H O) 、 M S : 2 3 3 (M + 1)

30

実施例 45 - ヨード - 6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - カルバルデヒドの合成

【 0 1 5 9 】

【化 3 5】



40

【 0 1 6 0 】

4 a . 5 - ブロモ - 6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - カルバルデヒドの調製

10 mL の氷 H O A c 中の臭素 (5 5 6 μ L 、 1 0 . 8 m L) を、室温の 2 5 m L の氷 H O A c 中の 6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - カルバルデヒド (2 . 0 1 g 、 1 0 . 8 m m o l) の溶液に、窒素下で 1 時間かけて滴下した。添加後、反応物を室温で 2 時間撹拌した。固体を濾過によって収集し、氷 H O A c ですすぎ、減圧下で乾燥させて、5 - ブロモ - 6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - カルバルデヒド (2 . 2 7 g 、 7 9 %) を薄桃色固体として得た。H P L C 純度 : 9 9 . 5 % 、¹H - N M R (C D C l 3) : 4 . 2 (s , 3 H , O C H 3) 、 7 . 8 (d , 1 H , A r H) 、 8 . 0 (d d , 2 H , A r H) 、 8 . 3 (d d , 2 H , A r H) 、 1 0 . 1 (s , 1 H , C H O) 、 M S : 2 6 5 . 1 (M +

50

1)

4 b . 5 - ヨード - 6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - カルバルデヒドの調製

6 . 2 5 m l の H M P A 中の 5 - ブロモ - 6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - カルバルデヒド (0 . 5 g 、 0 . 0 0 1 8 8 m o l) に、ヨウ化銅 (1 . 7 9 g 、 0 . 0 0 9 4 m o l) 及びヨウ化カリウム (0 . 0 1 8 8 m o l) を添加し、160 に加熱した。反応混合物を約20時間維持し、次いで、希釈HClを添加することによってクエンチした。取得した固体を濾過し、ヘキサン酢酸エチルを溶離液として用いるシリカゲルカラムに通して精製した。収量：0 . 1 g 、 H P L C 純度：92 . 1 % 、 1 H - N M R (C D C l 3) : 4 . 2 (s , 3 H , O C H 3) 、 7 . 8 (d , 1 H , A r H) 、 8 . 0 (d d , 2 H , A r H) 、 8 . 3 (d d , 2 H , A r H) 、 1 0 . 1 (s , 1 H , C H O) 、 M S : 3 1 3 (M + 1)

10

5 . 内部カルボン酸標準の一般的調製

カルボン酸のような内部標準は、O x o n e (登録商標) を使用して合成する。

【 0 1 6 1 】

5 a . 一般の手順：

アルデヒド (0 . 0 0 2 モル) をジメチルホルムアミド (D M F) に溶かし、それに O X O N E (登録商標) (0 . 2 4 モル) を添加し、反応混合物を終夜撹拌した。TLCを使用して反応の進行をモニターした。次いで、蒸留水を添加し、取得した固体を濾過した。

20

【 0 1 6 2 】

5 b . 精製：

次いで、まず重炭酸塩を溶解し、有機不純物を抽出し、次にpH2 . 0 ~ 3 . 0 の希塩酸で再沈殿させることにより、固体を精製した。すべての化合物をHPLC分析により95 % 以上の純度で単離する。

6 . A L D H 活性のスクリーニング6 a . A L D H アッセイ

アルデヒドデヒドロゲナーゼは、基質としてのアルデヒドに作用し、それらを酸 (生成物) に変換する酵素である。

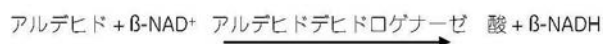
30

【 0 1 6 3 】

原理：

【 0 1 6 4 】

【 化 3 6 】



用いた略語:

$\beta\text{-NAD}^+$ = β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド, 酸化型

$\beta\text{-NADH}$ = β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド, 還元型

40

【 0 1 6 5 】

A L D H アッセイの設計及び標準化：

典型的には、 NAD^+ から NADH への変換に続いて A L D H アッセイを行う。

【 0 1 6 6 】

【化 3 7】



【0167】

NADHの形成は、340nmにおける吸光度を測定することによってモニターする。しかし、この方法を用いる前に、特に基質又は生成物いずれかからの吸光度へのいかなる干渉も回避するために、化合物をそれらのスペクトル特性についてスクリーニングした。

10

化合物のスペクトル研究：

吸光度スペクトル：最初に化合物を200nm～800nmにおけるそれらの吸光度についてスクリーニングした。

【0168】

蛍光スペクトル：いくつかの事例において、研究により、化合物（基質又は生成物）は340nmにおいて干渉吸光度を有することが示された。かかる化合物の励起/発光波長を記録することにより、それらの蛍光特性についてさらにスクリーニングした。

【0169】

分光法によるALDHアッセイ：

ALDHアッセイは、その特有の波長において（吸光度又は蛍光を）測定することにより、基質の利用又は生成物の形成のいずれかを測定するように設計されている。

20

6b．スペクトル研究

化合物のスペクトル研究はすべて、0.1MトリスHCl pH8.0緩衝液中で行った。最初に、CSC化合物をメタノール（約2.0mg/mL）に溶解した。化合物を0.1MトリスHCl pH8.0緩衝液（約20～50μg/mLの範囲の濃度）中でさらに希釈した。Spectramax（登録商標）M5を使用してスペクトルを記録した。

【0170】

ALDH活性に続いて、 NAD^+ から NADH への変換をモニターするか、又は生成物/基質を直接モニターするかのいずれかを行ってよい。 NAD^+ から NADH への変換は、340nmにおける吸光度の増大をもたらす。基質/生成物いずれかがこの波長において何らかのスペクトル干渉を有する場合、生成物/基質いずれかの特有吸光度/蛍光波長を使用する。測定はSpectramax（登録商標）M5で行った。

30

6c．ALDHアッセイ試薬

1．試薬1：1MトリスHCl緩衝液、pH8.0、25（Trizma（登録商標）塩基、Sigma製品番号T-1503を使用して、脱イオン水中50mLを調製する。1M HClにより25でpH8.0に調整する）。

2．試薬2：20mM β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、酸化型、溶液（ NAD^+ ）（新たに調製した β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドを使用して、脱イオン水中1mLを調製する）。

40

3．試薬3：3M塩化カリウム溶液（KCl）（塩化カリウムを使用して、脱イオン水中1mLを調製する）。

4．試薬4：1M 2-メルカプトエタノール溶液（2-ME）（新たに調製した2-メルカプトエタノールを使用して、脱イオン水中1mLを調製する）。

5．試薬5：100mMトリスHCl緩衝液に0.02%（w/v）ウシ血清アルブミンを加えたもの、pH8.0、25（酵素希釈用）。

6．試薬6：アルデヒドデヒドロゲナーゼ酵素溶液（酵母菌ALDH）。使用直前に、非放射性試薬5）中に0.5～1単位/mLのアルデヒドデヒドロゲナーゼを含有する溶液

50

を調製する。

6 d . A L D H アッセイ法

下記の試薬をピペットでバイアルに分注する（ミリリットル単位）。

【 0 1 7 1 】

【 表 1 】

	試験	ブランク
脱イオン水	2.32	2.32
試薬 1 (緩衝液)	0.30	0.30
試薬 2 (β-NAD)	0.10	0.10
試薬 3 (KCl)	0.10	0.10
試薬 7 (基質)	0.05	0.05
試薬 4 (2-ME)	0.03	0.03
Mix by inversion and equilibrate to 25°C.		
試薬 5 (酵素希釈用)	-----	0.10
試薬 6 (酵素溶液)	0.10	-----

10

**試薬 7 (基質): 0.1M TrisHCl pH 8.0 緩衝液中 50μM 濃度の基質1

20

【 0 1 7 2 】

6 e . 最終アッセイ濃度：











3 . 0 0 m l の反応混合物中、最終濃度は、1 0 3 m M のトリス H C l 緩衝液（試薬 1）、0 . 6 7 m M の - ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（試薬 2）、1 0 0 m M の塩化カリウム（試薬 3）、1 0 m M の 2 - メルカプトエタノール（試薬 4）、0 . 0 0 0 7 % (w / v) のウシ血清アルブミン（試薬 5）及び 0 . 0 5 ~ 0 . 1 単位のアルデヒドデヒドロゲナーゼ（試薬 6）である。

【 0 1 7 3 】

30

【表 2】

表 1: ALDH アッセイ用に選択された基質

化合物	構造	市販/合成	Log P (clogP)
4-フルオロベンズアルデヒド		市販	1.8
例 2		合成	0.63
例 3		合成	2.95
例 4		合成	4.01
4-ヨードベンズアルデヒド		市販	3.14
6-メトキシ-2-ナフトアルデヒド		市販	2.65
2-ナフトアルデヒド		市販	2.78
3-アニスアルデヒド		市販	1.65
4-(N,N-ジエチルアミノ)ベンズアルデヒド		市販	2.74
ALDEFLUOR®		幹細胞技術	NA

10

20

30

【0174】

6. 結果

ALDH アッセイの結果を表 2 にまとめる。

【0175】

【表 3】

表 2: スクリーニング結果:

化合物	構造	市販/合成	Log P (clogP)	記
4-フルオロベンズアルデヒド		市販	1.8	活性
例 2		合成	0.63	不活性
例 3		合成	2.95	活性
例 4		合成	4.01	スペクトル干渉のため、 ALDH アッセイを分光法 で設計することができな い。HPLC 法が推奨され る。
4-ヨードベンズアルデヒド		市販	3.14	活性
6-メトキシ-2-ナフトアルデヒド		市販	2.65	活性
2-ナフトアルデヒド		市販	2.78	活性
3-アニスアルデヒド		市販	1.65	活性
4-(N,N-ジエチル)ベンズアルデヒド		市販	2.74	スペクトル干渉のため、 ALDH アッセイを分光法 で設計することができな い。HPLC 法が推奨され る。
ALDEFLUOR®		幹細胞技術	NA	活性

活性: 吸光度又は蛍光の経時的変化によって酵素活性が分光学的に観察された化合物。

不活性: 吸光度又は蛍光の経時的変化によって酵素活性が分光学的に観察されなかった化合物。

【0176】

7. ^{18}F 化合物を調製するための一般的な放射合成法

Kryptofix (登録商標) 222 (0.5 ml の MeCN 中 12 ~ 14 mg) 及び炭酸カリウム (100 μl の水中 0.1 M 溶液) の存在下、 ^{18}F -フッ化物 (最大 370 MBq) を N_2 下 125 $^\circ\text{C}$ に 15 分間加熱することによって共沸的に乾燥させる。この時間中に、2 x 1 ml の MeCN を添加し、蒸発させる。40 未満に冷却後、トリメチルアンモニウムベンズアルデヒドトリフェートのような前駆体化合物の溶液 (0.7 ml の DMSO 中 3 ~ 7 mg) を添加する。反応槽を密閉し、120 $^\circ\text{C}$ に 15 分間加熱して、標識化を実施する。粗反応混合物を室温に冷却し、10 ml の水に添加することによって希釈する。混合物を、Sep-pak (登録商標) CM プラスカートリッジ (10 ml の水で調節したもの) 及び Sep Pak (登録商標) C18 プラスカートリッジ (20 ml の EtOH 及び 20 ml の H_2O で調節したもの) に順次通過させる。カートリッジを水 (10 ml) でフラッシュし、 ^{18}F -フルオロベンズアルデヒドのような生成物を、MeOH (1 ml) により Sep Pak (登録商標) C18 プラスカートリッジから溶離する。

。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/061271

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K51/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/093498 A1 (UNIV OHIO STATE [US]; PEI DEHUA [US]; PARK JUNGUK [US]; FU HUA [US]) 13 November 2003 (2003-11-13) Formulae 1-9 pages 1-8; paragraph 93.	24, 25
X	WO 2004/080492 A1 (AMERSHAM HEALTH AS [NO]; HAMMERSMITH IMANET LTD [GB]; CUTHBERTSON ALAN) 23 September 2004 (2004-09-23) Page 7 formulae VIII and IX and page 13 lines 12-25 ----- -/-	28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 May 2010

Date of mailing of the international search report

09/06/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bettio, Andrea

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/061271

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MÄDING P. ET AL.: "18F-labelling of a potent nonpeptide CCR+ antagonist: synthesis of 1-(5-chloro2-{2-[(2R)-4-(4-[18F]fluorobenzyl2-methylpiperazin-1-yl]-2-oxoethoxy}phenyl)uracil an automated module" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 49, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 253-262, XP002581895 Scheme 1 compound 2	28
X	WO 96/36344 A1 (UNIV JOHNS HOPKINS MED [US]) 21 November 1996 (1996-11-21) cited in the application Figure 2	28
T	G. VAIDYANATHAN: "Targeting aldehyde dehydrogenase: a potential approach for cell labeling" NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, vol. 36, 8 November 2009 (2009-11-08), pages 919-929, XP002581896 the whole document	1-29
A	GINESTIER CHRISTOPHE ET AL: "ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome" CELL STEM CELL, CELL PRESS, US LNKD-DOI:10.1016/J.STEM.2007.08.014, vol. 1, no. 5, 1 November 2007 (2007-11-01), pages 555-567, XP002529035 ISSN: 1934-5909 the whole document	1-29

International Application No. PCT/US2009 /061271

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 28

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claim.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/061271**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 28
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/061271

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03093498	A1	13-11-2003	AU 2003228744 A1	17-11-2003
WO 2004080492	A1	23-09-2004	AU 2004218879 A1	23-09-2004
			BR PI0408236 A	01-03-2006
			CA 2518889 A1	23-09-2004
			CN 1758925 A	12-04-2006
			EP 1601384 A1	07-12-2005
			JP 2006523658 T	19-10-2006
			KR 20060002819 A	09-01-2006
			MX PA05009682 A	27-01-2006
			RU 2363704 C2	10-08-2009
			US 2010068139 A1	18-03-2010
			ZA 200507849 A	26-09-2007
WO 9636344	A1	21-11-1996	AU 5748096 A	29-11-1996
			US 5876956 A	02-03-1999

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I			テーマコード(参考)
C 0 7 B 59/00 (2006.01)	G 0 1 T 1/161	C		4 C 2 0 4
C 0 7 F 5/02 (2006.01)	C 0 7 B 59/00			4 H 0 0 6
A 6 1 N 5/10 (2006.01)	C 0 7 F 5/02	D		4 H 0 4 8
	A 6 1 N 5/10	Q		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 カスバートソン, アラン

ノルウェー、0 4 0 1、オスロ、ニイダレン、ピーオーボックス・4 2 2 0、ニイコベイエン、2、ジーイー・ヘルスケア・アクスイエ・セルスカブ

(72)発明者 イヴソン, ピーター・ブライアン

イギリス、エイチピー7・9エルエル、バッキンガムシャー、アメルシャム、ホワイト・ライオン・ロード、ザ・グローブ・センター、ジーイー・ヘルスケア・リミテッド(番地なし)

(72)発明者 バッラ, ラジヴ

イギリス、エイチピー7・9エルエル、バッキンガムシャー、アメルシャム、ホワイト・ライオン・ロード、ザ・グローブ・センター、ジーイー・ヘルスケア・リミテッド(番地なし)

(72)発明者 クニイール・クランガラ, ヴィジャヤ・ラジ

インド、5 6 0 0 6 6、カルナータカ、バンガロール、ジョン・エフ・ウェルチ・テクノロジー・センター、ジーイー・グローバル・リサーチ(番地なし)

F ターム(参考) 2G088 EE01 FF04 FF07 JJ37

4C031 BA07

4C034 AH01

4C082 AJ10 AJ13 AT06

4C085 HH03 JJ01 KA29 KB02 KB07 KB08 KB09 KB12 KB15 KB18

KB19 LL18

4C204 BB01 CB03 DB16 EB02 FB01 GB01

4H006 AA03 AB20 CN40 CN50

4H048 AA03 AB20 VA11 VA32 VA75 VB10