

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成24年10月18日(2012.10.18)

【公表番号】特表2012-504131(P2012-504131A)

【公表日】平成24年2月16日(2012.2.16)

【年通号数】公開・登録公報2012-007

【出願番号】特願2011-529259(P2011-529259)

【国際特許分類】

C 07 H	15/12	(2006.01)
C 07 H	15/26	(2006.01)
A 61 K	49/00	(2006.01)
A 61 K	51/00	(2006.01)
A 61 K	49/04	(2006.01)

【F I】

C 07 H	15/12	C S P
C 07 H	15/26	
A 61 K	49/00	A
A 61 K	49/00	C
A 61 K	49/02	B
A 61 K	49/04	F

【手続補正書】

【提出日】平成24年8月29日(2012.8.29)

【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

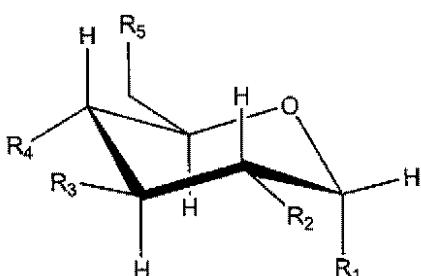
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式の金属医薬のヘキソース誘導体化合物：

【化27】



であって、ここで

R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、または式-R₆-R₇R₈の金属含有部分であって、ここでR₆は、水素供与体かつ水素受容体である連結基であり、R₇は、金属配位結合部分を含み、R₈は、1種以上の金属イオンを含み、

ここでR₁、R₂、R₃、R₄およびR₅のうちの少なくとも1つは、金属含有部分であり；-R₆-R₇-は、アミドではなく；そしてR₂が金属含有部分である場合、R₁、R₃、R₄およびR₅のうちの少なくとも1つは、水素、ハロゲン、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、および金属含有部分から選択される、

化合物。

【請求項 2】

R₆ は、窒素、硫黄およびリンからなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R₆ は窒素である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R₆ は二級アミノである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R₇ は、環式および非環式のモノアミンカルボキシレート；環式および非環式のポリアミノカルボキシレート；ならびに環式および非環式のアミンチオール、ジアミンジチオール、モノアミン・モノアミドジチオール、トリアミド・モノチオール、モノアミン・ジアミド・モノチオール、ジアミンジオキシムおよびヒドラジンからなる群より選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R₇ は、DTPA、DTTA、TMT、DOTA、1,4,7-トリアザシクロノナン-N,N',N"-三酢酸、TRITA、EDTMP、HEDTA、HEDP、TETA、TBBCDA、TBTC、HBHC、HMPAO、-(2-フェネチル)1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-アセティック-4,7,10-トリス(メチル酢)酸、EDTA、DMA、MA、NA、カルボニルイミノ二酢酸、メチレンイミノ酢酸、メチレンイミノ二酢酸、エチレンチオエチレン-イミノ酢酸、エチレンチオエチレン-イミノ二酢酸、IDA、2,3-ジアミノプロピオン酸、MIBI、ニトリロ三酢酸、N,N'-エチレンジアミン二酢酸、N,N,N'-エチレンジアミン三酢酸、ヒドロキシエチルエチレン-ジアミン三酢酸、HIPDM、MRP-20、N,N'-エチレンジアミンビス-ヒドロキシフェニルグリシンおよびこれらの誘導体、DFOA、4,5-ジヒドロキシ-1,3-ベンゼンジスルホネート、N-アルキル置換された3,4-ヒドロキシピリジノン、DMSA、DMPS、S₃N、MAG3、MAMA、DADT、DADS、NOET、ビス(ジエチルジチオ-カルバマト(carbamato))ニトリド、CE-DTS、PnAO、DTS、DPA、BAL、シクレン、シクラム(cyclam)、1,4,7,10-テトラアザシクロトリデカン-11,13-ジオン、1,4,7,11-テトラアザシクロトリデカン-2,9-ジオン、1,4,7,10-テトラアザシクロトリデカン-3,8-ジオン、PCBA、PTSM、HYNIC、ECD、N-ヒドロキシスクシンイミジルヒドラジノニコチネート、ならびにこれらの誘導体、ホモログ、アナログおよびアイソマー、またはこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R₇ は、DOTA、DTPA および IDA からなる群より選択される、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R₈ は、ルテチウム、¹⁷⁷ルテチウム、イットリウム、⁸⁶イットリウム、⁹⁰イットリウム、インジウム、¹¹¹インジウム、^{113m}インジウム、テクネチウム、⁹⁸テクネチウム、^{99m}テクネチウム、レニウム、¹⁸⁶レニウム、¹⁸⁸レニウム、ガリウム、⁶⁷ガリウム、⁶⁸ガリウム、銅、⁶²銅、⁶⁴銅、⁶⁷銅、ガドリニウム、¹⁵³ガドリニウム、ジスプロシウム、¹⁶⁵ジスプロシウム、¹⁶⁶ジスプロシウム、ホルミウム、¹⁶⁶ホルミウム、ユーロピウム、¹⁶⁹ユーロピウム、サマリウム、¹⁵³サマリウム、パラジウム、¹⁰³パラジウム、プロメチウム、¹⁴⁹プロメチウム、ツリウム、¹⁷⁰ツリウム、ビスマス、²¹²ビスマス、ヒ素および²¹¹ヒ素からなる群より選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

前記 R₈ は、¹⁷⁷ルテチウム、⁸⁶イットリウム、⁹⁰イットリウム、¹¹¹インジウム、^{113m}インジウム、⁹⁸テクネチウム、^{99m}テクネチウム、¹⁸⁶レニウムおよ

び^{1 8 8} レニウムからなる群より選択される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R₅ は、金属含有部分であり、そして R₁、R₂、R₃ および R₄ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ヒドロカルビルおよび置換されたヒドロカルビルから独立して選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

前記ヒドロカルビルは、アルキルであり、前記置換されたヒドロカルビルは、カルボキシルもしくはハロアルキルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

R₅ は、金属含有部分であり、そして R₁、R₂、R₃ および R₄ は、ヒドロキシルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

前記ヘキソースは、グルコース、マンノースおよびガラクトースからなる群より選択される、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

前記ヘキソースは、グルコースである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物を画像化および定量するためのインビトロでの方法であって、ここで該画像化および定量は、単一光子放出型コンピューター断層撮影法 (SPECT)、コンピューター支援断層撮影法 (CAT)、磁気共鳴分光法 (MRS)、磁気共鳴画像化法 (MRI)、陽電子放射断層撮影法 (PET)、蛍光画像化法 (FI) もしくは x 線 (XR) を使用して行われる、方法。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬処方物であって、ここで該処方物は、画像化増強剤として投与するために適しており、該化合物は、単一光子放出型コンピューター断層撮影法 (SPECT) 画像、コンピューター支援断層撮影法 (CAT) 画像、磁気共鳴分光法 (MRS) 画像、磁気共鳴画像化法 (MRI) 画像、陽電子放射断層撮影法 (PET) 画像、適用可能な蛍光画像 (FI) もしくは x 線 (XR) 画像を増強するために十分な量で存在する、医薬処方物。

【請求項 17】

約 1 μg ~ 約 50 μg の前記化合物が存在する、請求項 16 に記載の医薬処方物。

【請求項 18】

細胞、組織、器官、もしくは全身をインサイチュもしくはインビボで画像化するための組成物であって、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物を含み、ここで該画像は、単一光子放出型コンピューター断層撮影法 (SPECT)、コンピューター支援断層撮影法 (CAT)、磁気共鳴分光法 (MRS)、磁気共鳴画像化法 (MRI)、陽電子放射断層撮影法 (PET)、蛍光画像化法 (FI) もしくは x 線 (XR) によって生成され、該組成物は、該画像を増強するために十分な量で存在する、組成物。

【請求項 19】

細胞、組織、器官、もしくは全身をインサイチュもしくはインビボで画像化するための請求項 16 に記載の医薬処方物であって、該医薬処方物は、該細胞、組織、器官もしくは身体の画像を生成するために十分な量で投与され、投与後の該医薬処方物の分布は、画像化デバイスで画像化され、それによって、該細胞、組織、器官もしくは身体を画像化することを特徴とし、該画像化デバイスは、単一光子放出型コンピューター断層撮影法画像化デバイス、コンピューター支援断層撮影法 (CAT) デバイス、磁気共鳴分光法 (MRS) デバイス、磁気共鳴画像化法 (MRI) デバイス、陽電子放射断層撮影法 (PET) デバイス、蛍光画像化法 (FI) デバイスもしくは x 線 (XR) 画像化デバイスである、医薬処方物。

【請求項 20】

前記医薬処方物は、ヒトに投与されることを特徴とする、請求項 19 に記載の医薬処方物

。

【請求項 2 1】

前記組織は、腫瘍組織、心臓組織もしくは脳組織である、請求項 1 9 または 2 0 に記載の医薬処方物。

【請求項 2 2】

前記医薬処方物は、静脈内投与されることを特徴とする、請求項 1 9 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の医薬処方物。

【請求項 2 3】

画像は、前記医薬処方物を投与した後、約 2 分 ~ 約 2 4 時間の間に撮影される、請求項 1 9 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の医薬処方物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 4】

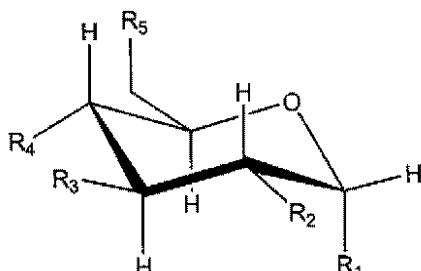
他の目的および特徴は、部分的に明らかであり、本明細書中以下で部分的に指摘される。
。

例えば、本発明は以下を提供する。

(項目 1)

以下の式の金属医薬のヘキソース誘導体化合物：

【化 2 7】



であって、ここで

R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、または式 - R₆ - R₇ R₈ の金属含有部分であって、ここで R₆ は、水素供与体かつ水素受容体である連結基であり、R₇ は、金属配位結合部分を含み、R₈ は、1種以上の金属イオンを含み、

ここで R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ のうちの少なくとも 1 つは、金属含有部分であり； - R₆ - R₇ - は、アミドではなく；そして R₂ が金属含有部分である場合、R₁、R₃、R₄ および R₅ のうちの少なくとも 1 つは、水素、ハロゲン、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、および金属含有部分から選択される、

化合物。

(項目 2)

R₆ は、窒素、硫黄およびリンからなる群より選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

R₆ は窒素である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

R₆ は二級アミノである、項目 3 に記載の化合物。

(項目 5)

R₇ は、環式および非環式のモノアミンカルボキシレート；環式および非環式のポリアミノカルボキシレート；ならびに環式および非環式のアミンチオール、ジアミンジチオール

、モノアミン - モノアミドジチオール、トリアミド - モノチオール、モノアミン - ジアミド - モノチオール、ジアミンジオキシムおよびヒドラジンからなる群より選択される、項目1～4のいずれか1項に記載の化合物。

(項目6)

R₇は、DTPA、DTTA、TMT、DOTA、1,4,7-トリアザシクロノナン-N,N',N"-三酢酸、TRITA、EDTMP、HEDTA、HEDP、TETA、TBBCDA、TBTC、HBHC、HMPAO、-(2-フェネチル)1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-アセティック-4,7,10-トリス(メチル酢)酸、EDTA、DMA、MA、NA、カルボニルイミノ二酢酸、メチレンイミノ酢酸、メチレンイミノ二酢酸、エチレンチオエチレン-イミノ酢酸、エチレンチオエチレン-イミノ二酢酸、IDA、2,3-ジアミノプロピオン酸、MIBI、ニトリロ三酢酸、N,N'-エチレンジアミン二酢酸、N,N,N'-エチレンジアミン三酢酸、ヒドロキシエチルエチレン-ジアミン三酢酸、HIPDM、MRP-20、N,N'-エチレンジアミンビス-ヒドロキシフェニルグリシンおよびこれらの誘導体、DFOA、4,5-ジヒドロキシ-1,3-ベンゼンジスルホネート、N-アルキル置換された3,4-ヒドロキシピリジノン、DMSA、DMPS、S₃N、MAG3、MAMA、DADT、DADS、NOET、ビス(ジエチルジチオ-カルバマト(carbamato))ニトリド、CE-DTS、PnAO、DTS、DPA、BAL、シクレン、シクラム(cyclam)、1,4,7,10-テトラアザシクロトリデカン-11,13-ジオン、1,4,7,10-テトラアザシクロトリデカン-2,9-ジオン、1,4,7,10-テトラアザシクロトリデカン-3,8-ジオン、PCBA、PTSM、HYNIC、ECD、N-ヒドロキシスクシンイミジルヒドラジノニコチネート、ならびにこれらの誘導体、ホモログ、アナログおよびアイソマー、またはこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目1～4のいずれか1項に記載の化合物。

(項目7)

R₇は、DOTA、DTPAおよびIDAからなる群より選択される、項目6に記載の化合物。

(項目8)

R₈は、ルテチウム、¹⁷⁷ルテチウム、イットリウム、⁸⁶イットリウム、⁹⁰イットリウム、インジウム、¹¹¹インジウム、^{113m}インジウム、テクネチウム、⁹⁸テクネチウム、^{99m}テクネチウム、レニウム、¹⁸⁶レニウム、¹⁸⁸レニウム、ガリウム、⁶⁷ガリウム、⁶⁸ガリウム、銅、⁶²銅、⁶⁴銅、⁶⁷銅、ガドリニウム、¹⁵³ガドリニウム、ジスプロシウム、¹⁶⁵ジスプロシウム、¹⁶⁶ジスプロシウム、ホルミウム、¹⁶⁶ホルミウム、ユーロピウム、¹⁶⁹ユーロピウム、サマリウム、¹⁵³サマリウム、パラジウム、¹⁰³パラジウム、プロメチウム、¹⁴⁹プロメチウム、ツリウム、¹⁷⁰ツリウム、ビスマス、²¹²ビスマス、ヒ素および²¹¹ヒ素からなる群より選択される、項目1～7のいずれか1項に記載の化合物。

(項目9)

前記R₈は、¹⁷⁷ルテチウム、⁸⁶イットリウム、⁹⁰イットリウム、¹¹¹インジウム、^{113m}インジウム、⁹⁸テクネチウム、^{99m}テクネチウム、¹⁸⁶レニウムおよび¹⁸⁸レニウムからなる群より選択される、項目8に記載の化合物。

(項目10)

R₅は、金属含有部分であり、そしてR₁、R₂、R₃およびR₄は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ヒドロカルビルおよび置換されたヒドロカルビルから独立して選択される、項目1～9のいずれか1項に記載の化合物。

(項目11)

前記ヒドロカルビルは、アルキルであり、前記置換されたヒドロカルビルは、カルボキシルもしくはハロアルキルである、項目1～10のいずれか1項に記載の化合物。

(項目12)

R₅は、金属含有部分であり、そしてR₁、R₂、R₃およびR₄は、ヒドロキシルであ

る、項目1～10のいずれか1項に記載の化合物。

(項目13)

前記ヘキソースは、グルコース、マンノースおよびガラクトースからなる群より選択される、項目1～12のいずれか1項に記載の化合物。

(項目14)

前記ヘキソースは、グルコースである、項目13に記載の化合物。

(項目15)

項目1～14のいずれか1項に記載の化合物を画像化および定量するための方法であって、ここで該画像化および定量は、単一光子放出型コンピューター断層撮影法(SPECT)、コンピューター支援断層撮影法(CAT)、磁気共鳴分光法(MRS)、磁気共鳴画像化法(MRI)、陽電子放射断層撮影法(PET)、蛍光画像化法(FI)もしくはX線(XR)を使用して行われる、方法。

(項目16)

項目1～14のいずれか1項に記載の化合物を含む医薬処方物であって、ここで該処方物は、画像化増強剤として投与するために適しており、該化合物は、単一光子放出型コンピューター断層撮影法(SPECT)画像、コンピューター支援断層撮影法(CAT)画像、磁気共鳴分光法(MRS)画像、磁気共鳴画像化法(MRI)画像、陽電子放射断層撮影法(PET)画像、適用可能な蛍光画像(FI)もしくはX線(XR)画像を増強するために十分な量で存在する、処方物。

(項目17)

約1μg～約50μgの前記化合物が存在する、項目16に記載の処方物。

(項目18)

細胞、組織、器官、もしくは全身をインサイチュもしくはインビボで画像化するための方法であって、該方法は、該画像を増強するために十分な量の医薬処方物を投与する工程を包含し、ここで該医薬処方物は、項目1～14のいずれか1項に記載の化合物を含み、ここで該画像は、単一光子放出型コンピューター断層撮影法(SPECT)、コンピューター支援断層撮影法(CAT)、磁気共鳴分光法(MRS)、磁気共鳴画像化法(MRI)、陽電子放射断層撮影法(PET)、蛍光画像化法(FI)もしくはX線(XR)によつて生成される、方法。

(項目19)

細胞、組織、器官、もしくは全身をインサイチュもしくはインビボで画像化するための方法であって、該方法は、(a)項目16に記載の医薬処方物を提供する工程；(b)単一光子放出型コンピューター断層撮影法画像化デバイス、コンピューター支援断層撮影法(CAT)デバイス、磁気共鳴分光法(MRS)デバイス、磁気共鳴画像化法(MRI)デバイス、陽電子放射断層撮影法(PET)デバイス、蛍光画像化法(FI)デバイスもしくはX線(XR)画像化デバイスを提供する工程；(c)該細胞、組織、器官もしくは身体の画像を生成するために十分な量の該医薬処方物を投与する工程；ならびに(d)工程(c)の該医薬処方物の分布を、該画像化デバイスで画像化し、それによって、該細胞、組織、器官もしくは身体を画像化する工程、を包含する、方法。

(項目20)

前記医薬処方物は、ヒトに投与される、項目19に記載の方法。

(項目21)

前記組織は、腫瘍組織、心臓組織もしくは脳組織である、項目19または20に記載の方法。

(項目22)

前記医薬処方物は、静脈内投与される、項目19～21のいずれか1項に記載の方法。

(項目23)

画像化は、前記医薬処方物を投与した後、約2分～約24時間の間に撮影される、項目19～22のいずれか1項に記載の方法。