

【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 0 7 H 15/12 (2006.01)

C 0 7 H 15/26 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 H 15/12 C S P

C 0 7 H 15/26

A 6 1 K 49/00 A

A 6 1 K 49/00 C

A 6 1 K 49/02 B

A 6 1 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

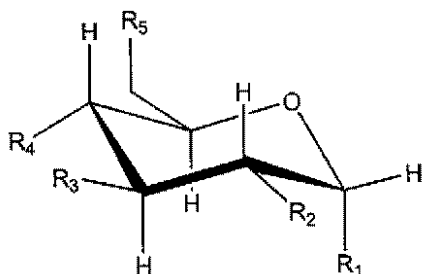
【補正の内容】

【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 2 7】



であって、ここで

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> 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 - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> R<sub>8</sub> の金属含有部分であって、ここで R<sub>6</sub> は、水素供与体かつ水素受容体である連結基であり、R<sub>7</sub> は、金属配位結合部分を含み、R<sub>8</sub> は、1 種以上の金属イオンを含み、

ここで R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> のうちの少なくとも 1 つは、金属含有部分であり； - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - は、アミドではなく；そして R<sub>2</sub> が金属含有部分である場合、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> 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】

R<sub>6</sub> 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】

R<sub>6</sub> は窒素である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R<sub>6</sub> は二級アミノである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R<sub>7</sub> 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ンカルボキシレート；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】

R<sub>7</sub> 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、S<sub>3</sub>N、MAG3、MAMA、DADT、DADS、NOET、ビス (ジエチルジチオ - カルバマト (carbamat o)) 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、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R<sub>7</sub> 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】

R<sub>8</sub> は、ルテチウム、<sup>177</sup>ルテチウム、イットリウム、<sup>86</sup>イットリウム、<sup>90</sup>イットリウム、インジウム、<sup>111</sup>インジウム、<sup>113m</sup>インジウム、テクネチウム、<sup>98</sup>テクネチウム、<sup>99m</sup>テクネチウム、レニウム、<sup>186</sup>レニウム、<sup>188</sup>レニウム、ガリウム、<sup>67</sup>ガリウム、<sup>68</sup>ガリウム、銅、<sup>62</sup>銅、<sup>64</sup>銅、<sup>67</sup>銅、ガドリニウム、<sup>153</sup>ガドリニウム、ジスプロシウム、<sup>165</sup>ジスプロシウム、<sup>166</sup>ジスプロシウム、ホルミウム、<sup>166</sup>ホルミウム、ユーロピウム、<sup>169</sup>ユーロピウム、サマリウム、<sup>153</sup>サマリウム、パラジウム、<sup>103</sup>パラジウム、プロメチウム、<sup>149</sup>プロメチウム、ツリウム、<sup>170</sup>ツリウム、ビスマス、<sup>212</sup>ビスマス、ヒ素および <sup>211</sup>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 R<sub>8</sub> は、<sup>177</sup>ルテチウム、<sup>86</sup>イットリウム、<sup>90</sup>イットリウム、<sup>111</sup>インジウム、<sup>113m</sup>インジウム、<sup>98</sup>テクネチウム、<sup>99m</sup>テクネチウム、<sup>186</sup>レニウムおよ

び<sup>188</sup>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】

R<sub>5</sub> は、金属含有部分であり、そして R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> 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】

R<sub>5</sub> は、金属含有部分であり、そして R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> 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。

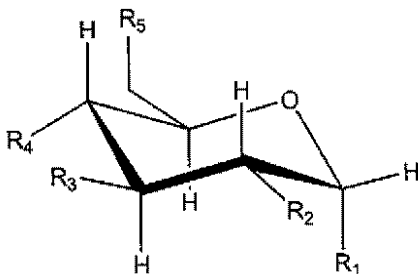
。

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サース誘導体化合物：

【化 2 7】



であって、ここで

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  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 -  $R_6$  -  $R_7$   $R_8$  の金属含有部分であって、ここで  $R_6$  は、水素供与体かつ水素受容体である連結基であり、 $R_7$  は、金属配位結合部分を含み、 $R_8$  は、1 種以上の金属イオンを含み、

ここで  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  のうちの少なくとも 1 つは、金属含有部分であり； -  $R_6$  -  $R_7$  - は、アミドではなく；そして  $R_2$  が金属含有部分である場合、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  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 )

$R_6$  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 )

$R_6$  は窒素である、項目 2 に記載の化合物。

( 項目 4 )

$R_6$  は二級アミノである、項目 3 に記載の化合物。

( 項目 5 )

$R_7$  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)

$R_7$  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、 $S_3N$ 、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)

$R_7$  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)

$R_8$  は、ルテチウム、 $^{177}\text{Lu}$  ルテチウム、イットリウム、 $^{86}\text{Y}$  イットリウム、 $^{90}\text{Y}$  イットリウム、インジウム、 $^{111}\text{In}$  インジウム、 $^{113m}\text{In}$  インジウム、テクネチウム、 $^{98}\text{Tc}$  テクネチウム、 $^{99m}\text{Tc}$  テクネチウム、レニウム、 $^{186}\text{Re}$  レニウム、 $^{188}\text{Re}$  レニウム、ガリウム、 $^{67}\text{Ga}$  ガリウム、 $^{68}\text{Ga}$  ガリウム、銅、 $^{62}\text{Cu}$  銅、 $^{64}\text{Cu}$  銅、 $^{67}\text{Cu}$  銅、ガドリニウム、 $^{153}\text{Gd}$  ガドリニウム、ジスプロシウム、 $^{165}\text{Dy}$  ジスプロシウム、 $^{166}\text{Dy}$  ジスプロシウム、ホルミウム、 $^{166}\text{Ho}$  ホルミウム、ユーロピウム、 $^{169}\text{Eu}$  ユーロピウム、サマリウム、 $^{153}\text{Sm}$  サマリウム、パラジウム、 $^{103}\text{Pd}$  パラジウム、プロメチウム、 $^{149}\text{Pm}$  プロメチウム、ツリウム、 $^{170}\text{Tm}$  ツリウム、ビスマス、 $^{212}\text{Bi}$  ビスマス、ヒ素および  $^{211}\text{Bi}$  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  $R_8$  は、 $^{177}\text{Lu}$  ルテチウム、 $^{86}\text{Y}$  イットリウム、 $^{90}\text{Y}$  イットリウム、 $^{111}\text{In}$  インジウム、 $^{113m}\text{In}$  インジウム、 $^{98}\text{Tc}$  テクネチウム、 $^{99m}\text{Tc}$  テクネチウム、 $^{186}\text{Re}$  レニウムおよび  $^{188}\text{Re}$  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)

$R_5$  は、金属含有部分であり、そして  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  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)

$R_5$  は、金属含有部分であり、そして  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は、ヒドロキシルであ

る、項目 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

( 項目 1 3 )

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 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

( 項目 1 4 )

前記ヘキソースは、グルコースである、項目 1 3 に記載の化合物。

( 項目 1 5 )

項目 1 ~ 1 4 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 ( S P E C T )、コンピューター支援断層撮影法 ( C A T )、磁気共鳴分光法 ( M R S )、磁気共鳴画像化法 ( M R I )、陽電子放射断層撮影法 ( P E T )、蛍光画像化法 ( F I ) もしくは x 線 ( X R ) を使用して行われる、方法。

( 項目 1 6 )

項目 1 ~ 1 4 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 ( S P E C T ) 画像、コンピューター支援断層撮影法 ( C A T ) 画像、磁気共鳴分光法 ( M R S ) 画像、磁気共鳴画像化法 ( M R I ) 画像、陽電子放射断層撮影法 ( P E T ) 画像、適用可能な蛍光画像 ( F I ) もしくは x 線 ( X R ) 画像を増強するために十分な量で存在する、処方物。

( 項目 1 7 )

約 1  $\mu$  g ~ 約 5 0  $\mu$  g の前記化合物が存在する、項目 1 6 に記載の処方物。

( 項目 1 8 )

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 ~ 1 4 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 ( S P E C T )、コンピューター支援断層撮影法 ( C A T )、磁気共鳴分光法 ( M R S )、磁気共鳴画像化法 ( M R I )、陽電子放射断層撮影法 ( P E T )、蛍光画像化法 ( F I ) もしくは x 線 ( X R ) によって生成される、方法。

( 項目 1 9 )

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 1 6 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 ( C A T ) デバイス、磁気共鳴分光法 ( M R S ) デバイス、磁気共鳴画像化法 ( M R I ) デバイス、陽電子放射断層撮影法 ( P E T ) デバイス、蛍光画像化法 ( F I ) デバイスもしくは x 線 ( X R ) 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 of 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 2 0 )

前記医薬処方物は、ヒトに投与される、項目 1 9 に記載の方法。

( 項目 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、項目 1 9 または 2 0 に記載の方法。

( 項目 2 2 )

前記医薬処方物は、静脈内投与される、項目 1 9 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 2 3 )

画像化は、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、項目 1 9 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。