

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-532262(P2005-532262A)

【公表日】平成17年10月27日(2005.10.27)

【年通号数】公開・登録公報2005-042

【出願番号】特願2003-565315(P2003-565315)

【国際特許分類】

<b>C 07 C 211/63</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 61 K 49/00</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 61 P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>C 07 C 211/64</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>C 07 F 9/54</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 61 K 51/00</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>C 07 B 59/00</b>	<b>(2006.01)</b>

【F I】

C 07 C 211/63	
A 61 K 49/00	C
A 61 P 35/00	
C 07 C 211/64	
C 07 F 9/54	C S P
A 61 K 43/00	
C 07 B 59/00	
C 07 M 5:00	

【手続補正書】

【提出日】平成17年10月31日(2005.10.31)

【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

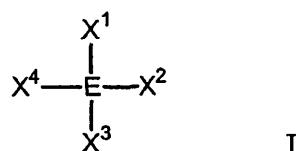
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも一つの薬学的に許容されるアニオン及び、少なくとも一つの化学式1、

【化1】



(式中、

Eはリン又は窒素、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 及び $X^4$ は各々Ar及びRからなる集団から選択されたものであり、ここに於いて、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 及び $X^4$ の少なくとも一つはAr基であり、

Arは任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたアラルキルであり、

Rは任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換

されたアラルキルで、並びに

ここに於いて少なくとも一つの R は、少なくとも一つの放射性同位体を含むものである。)

で表されるカチオンを含む塩。

【請求項 2】

A r は 6 乃至 18 の炭素原子及び 1 乃至 3 の環を有する、任意に置換されたアリール、3 から約 18 の炭素原子と、1 乃至約 3 の環及び、N、O、S から選択される 1 乃至約 4 の環ヘテロ原子を有する、任意に置換されたヘテロアリール、7 乃至約 12 の炭素原子を有する、任意に置換されたアラルキルであり、

R は任意に置換された C<sub>1</sub> - 6 アルキル、任意に置換された C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、任意に置換された C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、少なくとも一つの F、Cl、Br 又は I 原子を有する、任意に置換された C<sub>1</sub> - 6 ハロアルキル、3 乃至約 8 の環状炭素原子を有する、任意に置換されたシクロアルキル、7 乃至約 12 の炭素原子を含む、任意に置換されたアラルキルであり、並びに

ここに於いて、少なくとも一つの R は少なくとも一つの放射性同位体を含むものである。)

請求項 1 に記載の塩。

【請求項 3】

E がリンである請求項 1 に記載の塩。

【請求項 4】

E が窒素である請求項 1 に記載の塩。

【請求項 5】

R 基が一つ又はそれ以上の陽電子照射放射活性同位体を含むものである、請求項 1 に記載の塩。

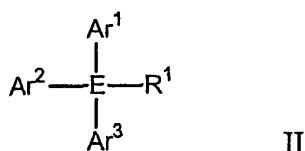
【請求項 6】

R 基が<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>7</sup><sup>6</sup>Br、<sup>1</sup><sup>2</sup><sup>3</sup>I から選択される一つ若しくはそれ以上の同位体又はそれらの組み合わせを含むものである、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 7】

カチオンが化学式 2、

【化 2】



(式中、

E はリン又は窒素であり、

A r<sup>1</sup>、A r<sup>2</sup>、A r<sup>3</sup> はそれぞれ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたアラルキルからなる基から選択されたものであり、並びに

R<sup>1</sup> は任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアラルキルで、ここに於いて、少なくとも一つ R は、少なくとも一つの放射性同位体を含むものである。)

で表されるものである、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 8】

A r<sup>1</sup>、A r<sup>2</sup>、A r<sup>3</sup> はそれぞれ、6 乃至 18 の炭素原子と 1 乃至 3 の環を有する、任意に置換されたアリール、3 から約 18 の炭素原子と、1 乃至約 3 の環と、N、O、S から選択される 1 乃至約 4 の環ヘテロ原子を有する、任意に置換されたヘテロアリール、

7 乃至約 12 の炭素原子を有する、任意に置換されたアラルキルであり、並びに

$R^1$  は任意に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、任意に置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、任意に置換された  $C_{2-6}$  アルキニル、少なくとも一つの F、Cl、Br 又は I 原子を有する、任意に置換された  $C_{1-6}$  ハロアルキル、3 乃至約 8 の環状炭素原子を有する、任意に置換されたシクロアルキル、7 乃至約 12 の炭素原子を有する、任意に置換されたアラルキルで、ここに於いて、少なくとも一つの  $R$  は少なくとも一つの放射性同位体を含むものである、請求項 7 に記載の塩。

【請求項 9】

E がリンである、請求項 8 に記載の塩。

【請求項 10】

E が窒素である、請求項 8 に記載の塩。

【請求項 11】

$R^1$  が、 $^{1-1}C$  - メチル、任意に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、任意に置換された  $C_{7-12}$  アラルキル、任意に置換された  $C_{6-12}$  アルキル、任意に置換された  $C_{7-12}$  アラルキル、任意に置換された  $C_{6-12}$  アリールからなる基から選択されたものであり、その各々は  $^{1-1}C$  - メチル、 $^{1-1}C$  - メトキシ、 $^{1-8}F$ 、 $^{7-6}Br$ 、 $^{1-2}I$ 、 $^{1-2}I$ 、 $^{1-3}I$  の一つ若しくはそれ以上、又はそれらの組み合わせにより置換されているものである、請求項 8 に記載の塩。

【請求項 12】

$R^1$  が、 $^{1-1}C$  - メチル、一つ若しくはそれ以上の  $^{1-8}F$  で置換された  $C_{2-6}$  アルキル、又は一つ若しくはそれ以上の  $^{1-8}F$  で置換されたベンジルである、請求項 8 に記載の塩。

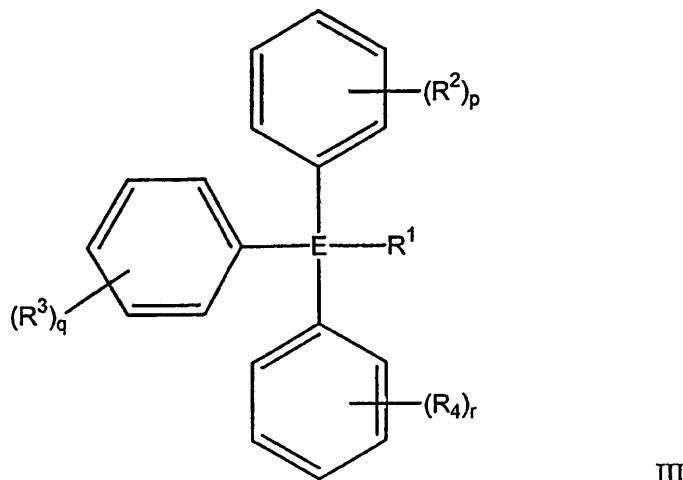
【請求項 13】

$R^1$  が放射性治療における使用に適している一つ又はそれ以上の放射性同位体を含むものである、請求項 7 に記載の塩。

【請求項 14】

カチオンが化学式 3、

【化 3】



(式中、

E はリン又は窒素で、

p、q、r はそれぞれ 0 乃至約 5 から選択された数であり、

$R^1$  は任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアラルキルで、ここに於いて、少なくとも一つの  $R$  は、少なくとも一つの放射性同位体を含み、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意に置換されたア

ルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換された(シクロアルキル)アルキル、任意に置換されたアルキルチオ、任意に置換されたアルキルスルフィニル又は任意に置換されたアルキルスルホニル、及び任意に置換されたモノ若しくはジアルキルカルボキサミドからなる基から選択されたものである。)

で表されるものである、請求項 1 に記載の塩。

### 【請求項 15】

R<sup>1</sup> が、ハロ C<sub>2</sub> - 6 アルキル基又はハロベンジル基である、請求項 14 に記載の塩。

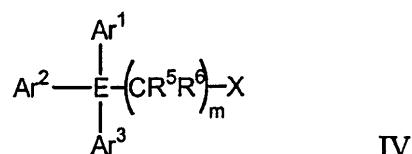
## 【請求項 16】

$R^1$  が、 - フルオロ -  $C_{2-6}$  アルキル、 - ヨード -  $C_{2-6}$  アルキル基、オルト、メタ若しくはパラ - フルオロベンジル基、又はオルト、メタ若しくはパラ - ヨードベンジル基である、請求項 6 に記載の塩。

### 【請求項 17】

### カチオンが化学式 4、

【化 4】



(式中、

E は リン 又は 窒素 で あり 、

$\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2$ 、 $\text{Ar}^3$ はそれぞれ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、そして任意に置換されたアラルキルからなる基から選択されたものであり、及び

$R^5$ 、 $R^6$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、及び任意に置換されたアルコキシからなる基から選択されるものであり、

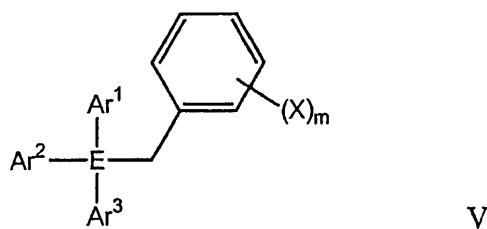
X は  $^{14}\text{C}$  - メチル、または、フッ素又はヨウ素の放射性同位体であり、並びに m は約 2 から約 6 である。)

で表されるものである。請求項1に記載される塗。

### 【請求項 18】

### カチオンが化学式 5.

【化 5 】



(式中、

E はリン又は窒素であり、

$\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2$ 、 $\text{Ar}^3$ はそれぞれ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたアラルキルからなる基から選択されたものであり、及び

X は  $^{14}\text{C}$  - メチル、フッ素又はヨウ素の放射性同位体であり、並びに m は約 1 から約 5 である。)

で表されるものである、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 19】

薬学的に許容されるアニオンと以下からなるグループから選択されるカチオンを含む、請求項 1 に記載された塩。

<sup>1 1</sup> C - メチル - トリフェニルホスホニウムイオン、  
<sup>1 1</sup> C - メチル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 1</sup> C - メチル - トリ - メタ - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 1</sup> C - メチル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロエチル - トリフェニルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロエチル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロエチル - トリ - メタ - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロエチル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロプロピル - トリフェニルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロプロピル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロプロピル - トリ - メタ - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロプロピル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロブチル - トリフェニルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロブチル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロブチル - トリ - メタ - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロブチル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロベンジル - トリフェニルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロベンジル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロベンジル - トリ - メタ - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロベンジル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロベンジル - トリフェニルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロベンジル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロベンジル - トリ - メタ - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロベンジル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル - トリフェニルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル - トリ - メタ - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロ - 4 - ホルミル - ベンジル - トリフェニルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロ - 4 - ホルミル - ベンジル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロ - 4 - ホルミル - ベンジル - トリ - メタ - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロ - 4 - ホルミル - ベンジル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> ( <sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル ) - ( 2 - クロロエチル ) - ジフェニルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> ( <sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル ) - ( 3 - クロロプロピル ) - ジフェニルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> ( <sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル ) - ( 4 - クロロブチル ) - ジフェニルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> ( <sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル ) - ( 6 - クロロベンチル ) - ジフェニルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> ( <sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル ) - ( 5 - クロロヘキシル ) - ジフェニルホスホニウムイオン、  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロエチル - トリ ( 4 - ピリジル ) ホスホニウムイオン、

<sup>1-8</sup> F - 3 - フルオロプロピル - トリ (4 - ピリジル) ホスホニウムイオン、  
<sup>1-8</sup> F - 4 - フルオロブチル - トリ (4 - ピリジル) ホスホニウムイオン、  
<sup>1-8</sup> F - 2 - フルオロベンジル - トリ (4 - ピリジル) ホスホニウムイオン、  
<sup>1-8</sup> F - 3 - フルオロベンジル - トリ (4 - ピリジル) ホスホニウムイオン、  
<sup>1-8</sup> F - 4 - フルオロベンジル - トリ (4 - ピリジル) ホスホニウムイオン、  
<sup>1-8</sup> F - 3 - フルオロ - 4 - ホルミル - ベンジル - トリ (4 - ピリジル) ホスホニウムイオン。

## 【請求項 20】

ミトコンドリアの非ミトコンドリアに対する塩の比率が少なくとも約 5 : 1 である、請求項 1 に記載の塩。

## 【請求項 21】

機能低下したミトコンドリアに選択的な塩の比率が、正常なミトコンドリアに対して少なくとも約 5 : 1 である、請求項 20 に記載の塩。

## 【請求項 22】

陽電子放射断層撮影 (PET) 又はシングルフォトン放射コンピューター断層撮影 (SPECT) での使用に適した、請求項 1 に記載の塩。

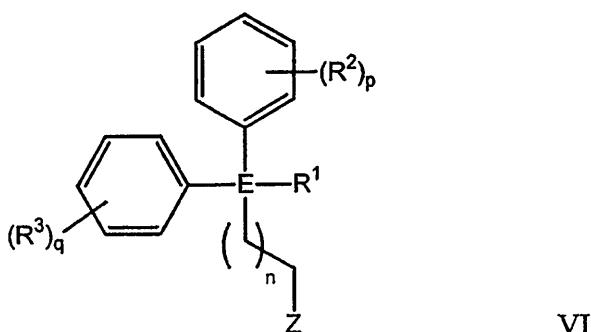
## 【請求項 23】

ミトコンドリアの結合性と関連した生体内分布を示す、請求項 1 に記載の塩。

## 【請求項 24】

カチオンが化学式 6、

## 【化 6】



(式中、

E は リン 又は 窒素 であり、

Z は クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、又はメトキシ であり、

n は 1 から 約 12 であり、

p と q は それぞれ 0 から 約 5 から 選択される数 であり、

R<sup>1</sup> は 任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアラルキルで、ここに於いて、少なくとも一つ R<sup>1</sup> は、少なくとも一つの放射性同位体を含み、並びに

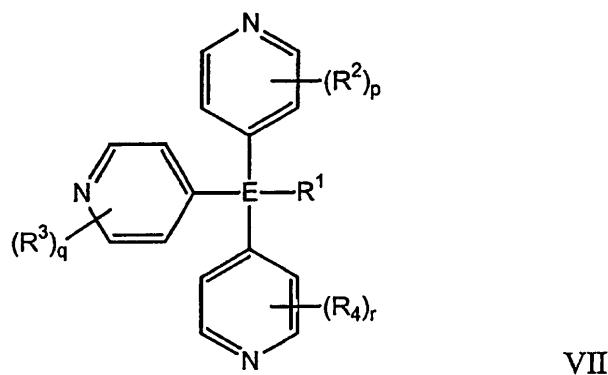
R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> は それぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換された(シクロアルキル)アルキル、任意に置換されたアルキルチオ、任意に置換されたアルキルスルフィニル又は任意に置換されたアルキルスルホニル、及び任意に置換されたモノ若しくはジアルキルカルボキサミドからなる基から選択されたものである。)

で表されるものである、請求項 1 に記載の塩。

## 【請求項 25】

カチオンが化学式 7、

## 【化7】



(式中、

Eはリン又は窒素であり、

p、q、rはそれぞれ0から約4から選択される数であり、

R<sup>1</sup>は任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアラルキルで、ここに於いて、少なくとも一つのRは、少なくとも一つの放射性同位体を含み、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はそれぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意に置換されたアルキルでも、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換された(シクロアルキル)アルキル、任意に置換されたアルキルチオ、任意に置換されたアルキルスルフィニル又は任意に置換されたアルキルスルホニル、及び任意に置換されたモノ若しくはジアルキルカルボキサミドからなる基から選択されたものである。)

で表されるものである、請求項1に記載の塩。

## 【請求項26】

薬学的に許容される担体及び請求項1に記載の塩を含む、医薬組成物。

## 【請求項27】

容器に入った請求項26に記載の医薬組成物及び、

増加した若しくは抑制されたミトコンドリア活性を有する細胞若しくは組織をイメージするための当該組成物の使用説明書、

患者への薬剤投与プロトコールの治療上の有効性を評価するための当該組成物の使用説明書、

炎症の存在下で、悪性細胞及び腫瘍を選択的にイメジするための当該組成物の使用説明書、又は

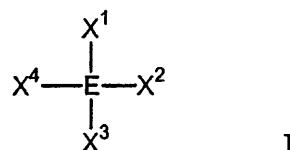
ミトコンドリア膜電位( m )を測定するための当該組成物の使用説明書、の少なくとも一つを更に含む医薬品添付文書を含有するパッケージ。

## 【請求項28】

下記の工程、

少なくとも一つの薬学的に許容されるアニオン及び化学式1、

## 【化8】



(式中、

E はリン又は窒素、及び

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> 及び X<sup>4</sup> は各々 Ar 及び R からなる集団から選択されたものであり、ここに於いて、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> の少なくとも一つは Ar 基であり、

Ar は任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキルで、並びに

R は任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアラルキルで、ここに於いて、少なくとも一つの R は、少なくとも一つの放射性同位体を含むものである。)

で表される少なくとも一つのカチオンを含む放射性標識された塩を提供し、

当該放射性標識された塩と細胞又は組織を接触させ、並びに

放射線によってイメージングをすることを含有する、イメージング方法。

【請求項 29】

イメージング方法がミトコンドリア膜電位 ( m ) の測定に適しているものである、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

イメージング方法が抑制された又は亢進したアポトーシスの測定に適しているものである、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

イメージング方法が亢進した又は抑制されたアポトーシスを含む病態のイメージングに適しているものである、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 32】

イメージング方法が抑制されたアポトーシスを伴う疾患のイメージングに適しているものである、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

イメージング方法が亢進したアポトーシスを伴う疾患のイメージングに適しているものである、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 34】

イメージング方法がガン、変性疾患若しくは障害、自己免疫疾患、老化、HIV 感染、酸化ストレス若しくはDNA 变異による筋障害、又はミトコンドリアの機能低下と関連した疾患及び障害のイメージングに適しているものである、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 35】

イメージング方法がミトコンドリアの機能低下をイメージングする際の使用に適したものである、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 36】

イメージング方法がアポトーシスを引き起こす又は抑制することができる治療用薬剤の有効性を評価するのに適したものである、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 37】

イメージング方法が治療プロトコールの有用性を評価するのに適したものである、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

治療プロトコールが薬剤、放射線又はそれらの組み合わせから選択されるものである、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

イメージング方法が腫瘍のイメージングに適したものである、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 40】

放射性標識された塩が、悪性細胞のミトコンドリアに選択的に蓄積するものである、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

イメージング方法がガンのイメージングに適したものである、請求項2\_8に記載の方法。

【請求項4\_2】

イメージング方法が、ガン性疾患の程度（ガンの段階）を測定できるものである、請求項4\_1に記載の方法。

【請求項4\_3】

放射性標識された塩が、ガン細胞のミトコンドリアに選択的に蓄積するものである、請求項4\_1に記載の方法。

【請求項4\_4】

ガンが腫瘍である、請求項4\_1に記載の方法。

【請求項4\_5】

ガンが肺ガンである、請求項4\_1に記載の方法。

【請求項4\_6】

イメージング方法が組織炎症と腫瘍を識別することができるものである、請求項4\_1に記載の方法。

【請求項4\_7】

イメージング方法が標的組織におけるミトコンドリアの機能を破壊できる新規な治療剤を開発するのに適したものである、請求項2\_8に記載の方法。

【請求項4\_8】

標的の非標的に対する放射性標識された塩の比率が、少なくとも約5：1である、請求項2\_8に記載の方法。

【請求項4\_9】

放射性標識された塩が生体内において安定である、請求項2\_8に記載の方法。

【請求項5\_0】

放射性標識された塩が投与から約120分以内に、機能低下したミトコンドリアを有する部位に実質的に局在化するものである、請求項2\_8に記載の方法。

【請求項5\_1】

放射性標識された塩が投与から約60分以内に、機能低下したミトコンドリアを有する部位に実質的に局在化するものである、請求項2\_8に記載の方法。

【請求項5\_2】

放射性標識された塩が投与から約30分以内に、機能低下したミトコンドリアを有する部位に実質的に局在化するものである、請求項2\_8に記載の方法。

【請求項5\_3】

放射性標識された塩が、ガンマ線カメラ、陽電子放射断層撮影（PET）又はシングルフォトン放射コンピューター断層撮影（SPECT）で検出されるものである、請求項2\_8に記載の方法。

【請求項5\_4】

対象がヒト、ラット、マウス、ネコ、イヌ、ウマ、ヒツジ、ウシ、サル、鳥類又は両生類である、請求項2\_8に記載の方法。

【請求項5\_5】

請求項1乃至2\_5の何れかに記載の放射性標識された少なくとも一つの塩又は、請求項2\_6に記載の医薬組成物を含有するイメージング剤。