

【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】令和 2 年 2 月 13 日 (2020.2.13)

【公表番号】特表 2017-520550 (P2017-520550A)

【公表日】平成 29 年 7 月 27 日 (2017.7.27)

【年通号数】公開・登録公報 2017-028

【出願番号】特願 2016-573925 (P2016-573925)

【国際特許分類】

C 0 7 C 229/48 (2006.01)

C 0 7 C 269/06 (2006.01)

C 0 7 C 227/40 (2006.01)

C 0 7 C 271/24 (2006.01)

A 6 1 K 51/04 (2006.01)

C 0 7 B 59/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 229/48

C 0 7 C 269/06

C 0 7 C 227/40

C 0 7 C 271/24

A 6 1 K 51/04 2 0 0

C 0 7 B 59/00

【誤訳訂正書】

【提出日】令和 1 年 12 月 27 日 (2019.12.27)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

anti - 1 - アミノ - 3 - ¹⁸F - フルオロシクロブチル - 1 - カルボン酸 (¹⁸F - F A C B C) を含む陽電子放射断層撮影 (P E T) トレーサー組成物であって、前記組成物は、溶解アルミニウム (A l) を 5 . 0 μ g / m l 以下しか含まず、アセトニトリル (M e C N) を 5 0 μ g / m l 以下しか含まず、5 0 ~ 1 0 0 m M のクエン酸緩衝液を含む、P E T トレーサー組成物。

【請求項 2】

当該組成物が溶解 A l を 3 . 0 μ g / m l 以下しか含まない、請求項 1 に記載の P E T トレーサー組成物。

【請求項 3】

当該組成物が溶解 A l を 1 . 5 μ g / m l 以下しか含まない、請求項 2 に記載の P E T トレーサー組成物。

【請求項 4】

9 5 % 以上の合成終了時 (E O S) 放射化学純度 (R C P) を有する、請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項に記載の P E T トレーサー組成物。

【請求項 5】

9 8 % 以上の E O S R C P を有する、請求項 4 に記載の P E T トレーサー組成物。

【請求項 6】

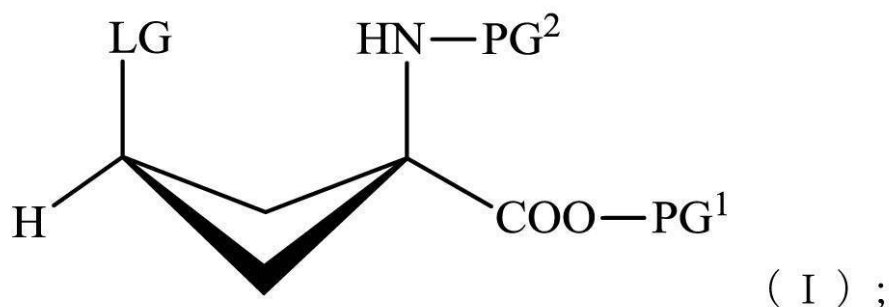
99%以上のEOS RCPを有する、請求項5に記載のPETトレーサー組成物。

【請求項7】

請求項1乃至請求項6のいずれか1項に記載のPETトレーサー組成物を調製する方法であって、当該方法が、

(a) 反応容器内で ^{18}F -フッ化物源と以下の式Iの前駆体化合物とを反応させて、以下の式IIの化合物を含む反応混合物を得る工程と、

【化1】



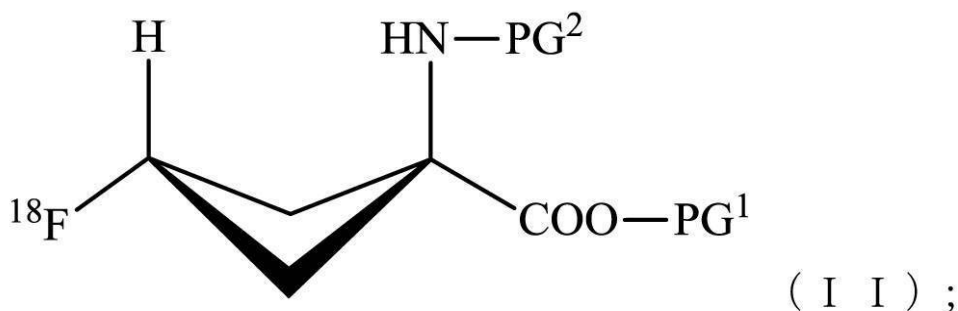
(式中、

LGは脱離基であり、

PG¹はカルボキシ保護基であり、

PG²はアミン保護基である。)

【化2】



(式中、PG¹及びPG²は式Iで定義した通りである。)

(b) PG¹及びPG²の除去を実施して、 ^{18}F -FACBCを含む反応混合物を得る工程と、

(c) ^{18}F -FACBCを含む反応混合物を、親水性親油性バランス(HLB)固相に通すことによって精製する工程と

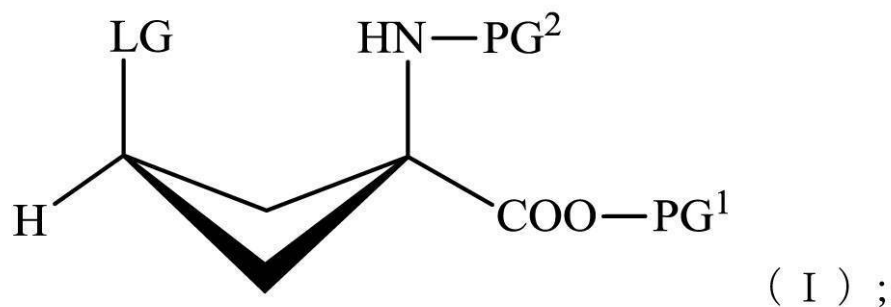
を含み、精製工程が ^{18}F -FACBCを含む反応混合物をアルミナ固相に通すことを含まないことを特徴とする、方法。

【請求項8】

当該方法が、

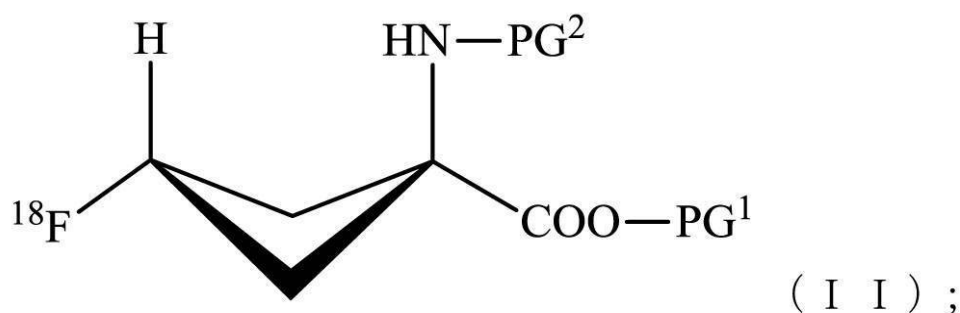
(a) 反応容器内で ^{18}F -フッ化物源と以下の式Iの前駆体化合物とを反応させて、以下の式IIの化合物を含む反応混合物を得る工程であって、反応工程がアセトニトリル中で実施される工程と、

【化 3】



(式中、
 L G は脱離基であり、
 P G ¹ はカルボキシ保護基であり、
 P G ² はアミン保護基である。)

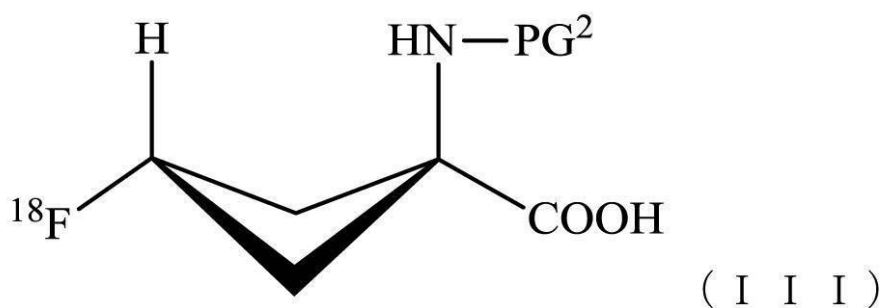
【化 4】



(式中、P G ¹ 及び P G ² は式 I で定義した通りである。)

(b) 式 I I の化合物を含む反応混合物を反応容器の外に移し、P G ¹ の除去を実施して、以下の式 I I I の化合物を含む反応混合物を得る工程と、

【化 5】



(式中、P G ² は式 I で定義した通りである。)

(c) P G ¹ の除去の実施と同時に反応容器に熱を加える工程と、

(d) 式 I I I の化合物を含む反応混合物を反応容器に戻し、P G ² の除去を実施して、¹⁸F - F A C B C を含む反応混合物を得る工程と、

(e) ¹⁸F - F A C B C を含む反応混合物を、親水性親油性バランス (H L B) 固相に通すことによって精製する工程と

を含み、精製工程が¹⁸F - F A C B C を含む反応混合物をアルミナ固相に通すことを含まないことを特徴とする、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

L G が、直鎖状又は分枝鎖状 C_{1-10} ハロアルキルスルホン酸置換基、直鎖状又は分枝鎖状 C_{1-10} アルキルスルホン酸置換基、フルオロスルホン酸置換基、又は芳香族スルホン酸置換基である、請求項 7 又は請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

L G が、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ニトロベンゼンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、フルオロスルホン酸、及びパーフルオロアルキルスルホン酸である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

L G が、トリフルオロメタンスルホン酸である、請求項 7 又は請求項 8 に記載の方法。

【請求項 12】

P G¹ が、直鎖状又は分枝鎖状 C_{1-10} アルキル鎖又はアリアル置換基である、請求項 7 乃至請求項 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

P G¹ がメチル、エチル、*t*-ブチル又はフェニルである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

P G¹ がメチル又はエチルである、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

P G¹ がエチルである、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

P G² が、カルバメート置換基、アミド置換基、イミド置換基又はアミン置換基である、請求項 7 乃至請求項 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

P G² が、*t*-ブトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、フタルイミド又は *N*-ベンジリデンアミンである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

P G² が *t*-ブトキシカルボニルである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

請求項 7 に記載の工程 (c) 又は請求項 8 に記載の (e) で得た精製反応混合物にクエン酸緩衝液を配合する工程をさらに含む、請求項 7 乃至請求項 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

自動化されている、請求項 7 乃至請求項 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0014

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0014】

一態様では、本発明は、溶解アルミニウム (Al) を $5.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下しか含まないことを特徴とする、anti-1-アミノ-3- ^{18}F -フルオロシクロブチル-1-カルボン酸 (^{18}F -FACBC) を含む陽電子放射断層撮影 (PET) トレーサー組成物に関する。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0015

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0015】

一態様では、本発明は、anti - 1 - アミノ - 3 - ^{18}F - フルオロシクロブチル - 1 - カルボン酸 (^{18}F - F A C B C)を含む陽電子放射断層撮影 (P E T) トレーサー組成物であって、溶解アルミニウム (A l) を $5.0\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以下及びアセトニトリル (M e C N) を $50\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以下しか含まないことを特徴とする組成物に関する。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0079

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0079】

【表2】

製造番号	RAC (MBq/ml)	RCP(%)T0	MeCN ($\mu\text{g/ml}$)	Al ($\mu\text{g/ml}$)
7	3112	99.1	20	0.7
8	3900	99.1	20	0.8
9	1631	99.1	21	1.3
10	731	99.9	22	0.8
11	1831	99.8	25	0.8
12	1654	99.9	24	1.3
13	1573	99.1	21	1.1
14	1750	99.4	23	1.1
15	788	99.0	19	1.1
16	1023	99.2	17	1.1

本発明は以下の態様を含む。

< 1 >

anti - 1 - アミノ - 3 - ^{18}F - フルオロシクロブチル - 1 - カルボン酸 (^{18}F - F A C B C)を含む陽電子放射断層撮影 (P E T) トレーサー組成物であって、溶解アルミニウム (A l) を $5.0\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以下しか含まないことを特徴とする組成物。

< 2 >

当該組成物がアセトニトリル (M e C N) を $50\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以下しか含まない、< 1 > に記載の P E T トレーサー組成物。

< 3 >

当該組成物が溶解 A l を $3.0\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以下しか含まない、< 1 > 又は < 2 > に記載の P E T トレーサー組成物。

< 4 >

当該組成物が溶解 A l を $1.5\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以下しか含まない、< 3 > に記載の P E T トレーサー組成物。

< 5 >

95%以上の合成終了時(EOS)放射化学純度(RCP)を有する、<1>乃至<4>のいずれかに記載のPETトレーサー組成物。

<6>

98%以上のEOS RCPを有する、<5>に記載のPETトレーサー組成物。

<7>

99%以上のEOS RCPを有する、<6>に記載のPETトレーサー組成物。

<8>

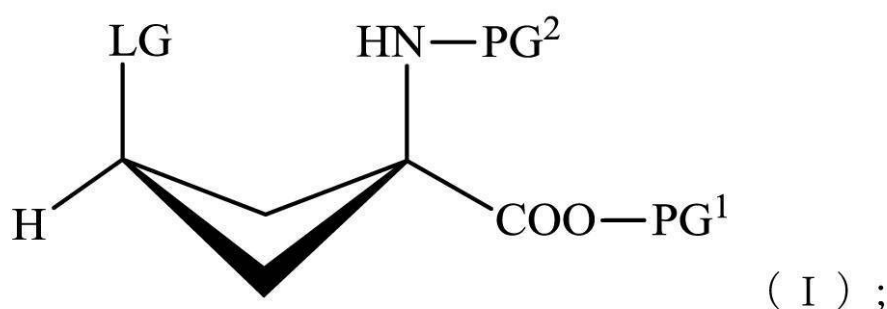
50~100mMのクエン酸緩衝液を含む、<1>乃至<7>のいずれかに記載のPETトレーサー組成物。

<9>

PETトレーサー組成物を調製する方法であって、当該方法が、

(a) 反応容器内で ^{18}F -フッ化物源と以下の式Iの前駆体化合物とを反応させて、以下の式IIの化合物を含む反応混合物を得る工程と、

【化1】



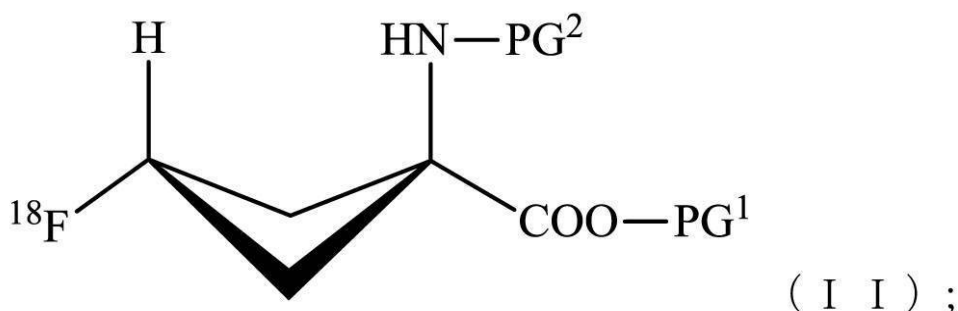
(式中、

LGは脱離基であり、

PG¹はカルボキシ保護基であり、

PG²はアミン保護基である。)

【化2】



(式中、PG¹及びPG²は式Iで定義した通りである。)

(b) PG¹及びPG²の除去を実施して、 ^{18}F -FACBCを含む反応混合物を得る工程と、

(c) ^{18}F -FACBCを含む反応混合物を、親水性親油性バランス(HLB)固相に通すことによって精製する工程と

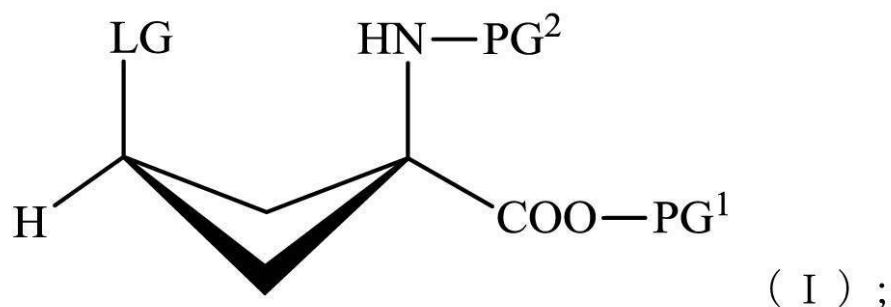
を含み、精製工程が ^{18}F -FACBCを含む反応混合物をアルミナ固相に通すことを含まないことを特徴とする、方法。

<10>

当該方法が、

(a) 反応容器内で ^{18}F -フッ化物源と以下の式 I の前駆体化合物とを反応させて、以下の式 I I の化合物を含む反応混合物を得る工程であって、反応工程がアセトニトリル中で実施される工程と、

【化 3】



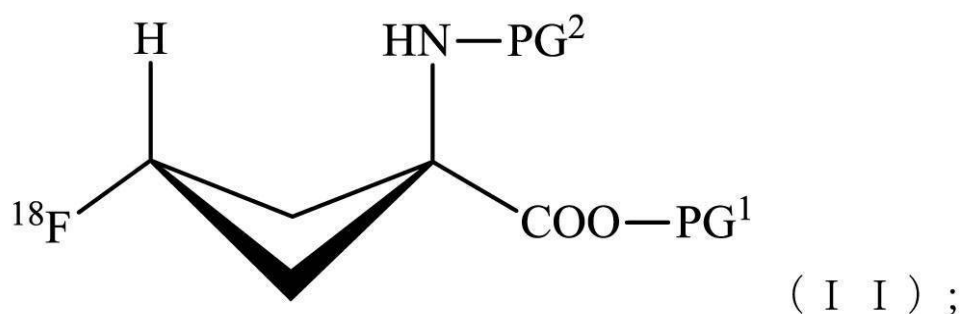
(式中、

L G は脱離基であり、

P G¹ はカルボキシ保護基であり、

P G² はアミン保護基である。)

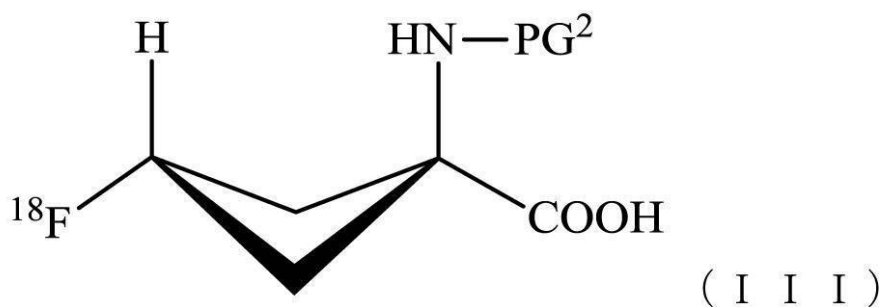
【化 4】



(式中、P G¹ 及び P G² は式 I で定義した通りである。)

(b) 式 I I の化合物を含む反応混合物を反応容器の外に移し、P G¹ の除去を実施して、以下の式 I I I の化合物を含む反応混合物を得る工程と、

【化 5】



(式中、P G² は式 I で定義した通りである。)

(c) P G¹ の除去の実施と同時に反応容器に熱を加える工程と、

(d) 式 I I I の化合物を含む反応混合物を反応容器に戻し、P G² の除去を実施して、 ^{18}F -F A C B C を含む反応混合物を得る工程と、

(e) ^{18}F -F A C B C を含む反応混合物を、親水性親油性バランス (H L B) 固相に

通すことによって精製する工程と

を含み、精製工程が ^{18}F -FACBCを含む反応混合物をアルミナ固相に通すことを含まないことを特徴とする、< 9 >に記載の方法。

< 1 1 >

LGが、直鎖状又は分枝鎖状 C_{1-10} ハロアルキルスルホン酸置換基、直鎖状又は分枝鎖状 C_{1-10} アルキルスルホン酸置換基、フルオロスルホン酸置換基、又は芳香族スルホン酸置換基である、< 9 >又は< 1 0 >に記載の方法。

< 1 2 >

LGが、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ニトロベンゼンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、フルオロスルホン酸、及びパーフルオロアルキルスルホン酸である、< 1 1 >に記載の方法。

< 1 3 >

LGが、トリフルオロメタンスルホン酸である、< 9 >又は< 1 0 >に記載の方法。

< 1 4 >

PG^1 が、直鎖状又は分枝鎖状 C_{1-10} アルキル鎖又はアリアル置換基である、< 9 >乃至< 1 3 >のいずれかに記載の方法。

< 1 5 >

PG^1 がメチル、エチル、t - ブチル又はフェニルである、< 1 4 >に記載の方法。

< 1 6 >

PG^1 がメチル又はエチルである、< 1 5 >に記載の方法。

< 1 7 >

PG^1 がエチルである、< 1 6 >に記載の方法。

< 1 8 >

PG^2 が、カルバメート置換基、アミド置換基、イミド置換基又はアミン置換基である、< 9 >乃至< 1 7 >のいずれかに記載の方法。

< 1 9 >

PG^2 が、t - ブトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、フタルイミド又はN - ベンジリデンアミンである、< 1 8 >に記載の方法。

< 2 0 >

PG^2 がt - ブトキシカルボニルである、< 1 9 >に記載の方法。

< 2 1 >

< 9 >に記載の工程(c)又は< 1 0 >に記載の(e)で得た精製反応混合物にクエン酸緩衝液を配合する工程をさらに含む、< 9 >乃至< 2 0 >のいずれかに記載の方法。

< 2 2 >

自動化されている、< 9 >乃至< 2 1 >のいずれかに記載の方法。

< 2 3 >

anti - 1 - アミノ - 3 - ^{18}F - フルオロシクロブチル - 1 - カルボン酸 (^{18}F - FACBC)を含む陽電子放射断層撮影(PET)トレーサー組成物であって、PETトレーサーが< 9 >乃至< 2 2 >のいずれかに記載の方法で調製され、当該組成物が、溶解アルミニウム(A1)を $5.0\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以下しか含まないことを特徴とする、組成物。

< 2 4 >

溶解アルミニウム(A1)を $5.0\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以下及びアセトニトリル(MeCN)を $50\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以下しか含まないことを特徴とする、請求項23に記載の陽電子放射断層撮影(PET)トレーサー組成物。