

(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2008-510806

(P2008-510806A)

(43) 公表日 平成20年4月10日(2008.4.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO7D 241/20 (2006.01)	CO7D 241/20	4CO62
CO7D 311/16 (2006.01)	CO7D 311/16 CSP	4HO48
CO7D 241/44 (2006.01)	CO7D 241/44	
CO7F 5/00 (2006.01)	CO7F 5/00 J	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁)

(21) 出願番号 特願2007-529884 (P2007-529884)
 (86) (22) 出願日 平成17年8月3日 (2005.8.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年2月22日 (2007.2.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/027486
 (87) 国際公開番号 W02006/026038
 (87) 国際公開日 平成18年3月9日 (2006.3.9)
 (31) 優先権主張番号 60/604, 573
 (32) 優先日 平成16年8月26日 (2004.8.26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 595181003
 マリンクロッド・インコーポレイテッド
 Mallinckrodt INC.
 アメリカ合衆国63042ミズーリ州ヘイ
 ゼルウッド、マクドネル・ブルバード6
 75番
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 葆

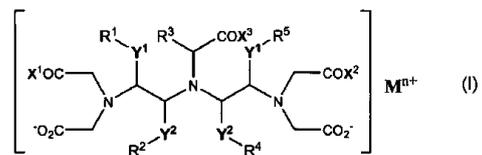
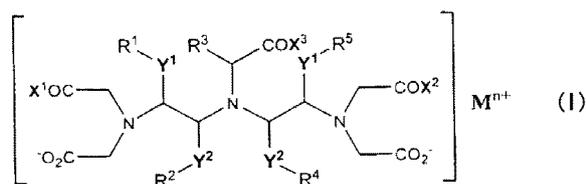
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腎機能監視用の発光金属錯体

(57) 【要約】

本発明のいくつかの実施態様は、式 I の金属錯体を対象とすると言い得る。式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の少なくとも1つは、適切な電磁気シグナルを提供 (例えば、吸収および/または放出) できるアンテナと特徴付け得るものである。本発明のいくつかの実施態様は、式 I の金属錯体に対応する配位子を対象とする。本発明のいくつかの実施態様は、少なくとも1つの式 I の金属錯体を使用する腎機能の測定方法を対象とする。

【化 1】

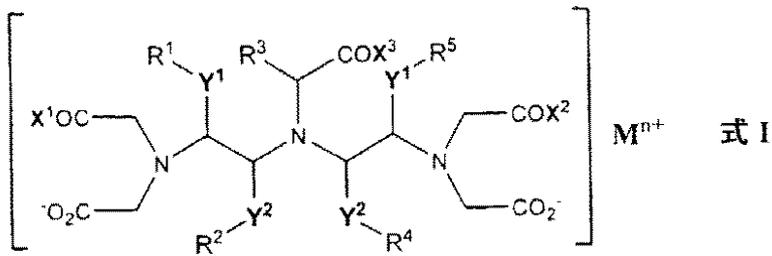


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

【式中、

Mは、可視および/またはN I R領域でスペクトルの吸収および放出を示す金属イオンであり；

X¹、X²およびX³の各々は、アンテナ、-O⁻、-NH(CH₂)_aOH、-NH(CH₂)_aCO₂H、-NH(CH₂)_aSO₃⁻、-NH(CH₂)_aOSO₃⁻、-NH(CH₂)_aNHSO₃⁻、-O(CH₂)_aSO₃⁻、-O(CH₂)_aOSO₃⁻、-O(CH₂)_aNHSO₃⁻、-NH(CH₂)_aPO₃H⁻、-NH(CH₂)_aPO₃⁼、-NH(CH₂)_aOPO₃H⁻、-NH(CH₂)_aOPO₃⁼、-NH(CH₂)_aNHPO₃H⁻、-NH(CH₂)_aNHPO₃⁼、-O(CH₂)_aPO₃H⁻、-O(CH₂)_aPO₃⁼、O(CH₂)_aOPO₃H⁻、-O(CH₂)_aOPO₃⁼、-O(CH₂)_aNHPO₃H⁻および-O(CH₂)_aNHPO₃⁼から独立して選択され；

20

Y¹およびY²の各々は、単結合、-(CH₂)_m-、-(CH₂)_mO-、-(CH₂)_mOCO-、-(CH₂)_mCO₂-、-(CH₂)_mOCNH-、-(CH₂)_mOCO₂-、-(CH₂)_mNHCO-、-(CH₂)_mNHCONH-、-(CH₂)_mNHCSNH-、-(CH₂)_mOSO₂-、-(CH₂)_mOSO₃-、-(CH₂)_mSO₂-、-(CH₂)_mNHSO₂-および-(CH₂)_mSO₂NH-から独立して選択され；

R¹ないしR⁵の各々は、アンテナ、水素、C1-C10アルキル、C1-C10ヒドロキシアルキル、C1-C10ポリヒドロキシアルキル、カルボキシル、C1-C10カルボキシアルキル、C1-C10アルコキシアルキル、-(CH₂)_bSO₃⁻、-(CH₂)_bOSO₃⁻、-(CH₂)_bNHSO₃⁻、-(CH₂)_bCO₂(CH₂)_cSO₃⁻、-(CH₂)_bOCO(CH₂)_cSO₃⁻、-(CH₂)_bCONH(CH₂)_cSO₃⁻、-(CH₂)_bNHCO(CH₂)_cSO₃⁻、-(CH₂)_bNHCONH(CH₂)_cSO₃⁻、-(CH₂)_bOCNH(CH₂)_cSO₃⁻、-(CH₂)_bPO₃H⁻、-(CH₂)_bPO₃⁼、-(CH₂)_bOPO₃H⁻、-(CH₂)_bOPO₃⁼、-(CH₂)_bNHPO₃H⁻、-(CH₂)_bNHPO₃⁼、-(CH₂)_bCO₂(CH₂)_bPO₃H⁻、-(CH₂)_bCO₂(CH₂)_cPO₃⁼、-(CH₂)_bOCO(CH₂)_cPO₃H⁻、-(CH₂)_bOCO(CH₂)_cPO₃⁼、-(CH₂)_bCONH(CH₂)_cPO₃H⁻、-(CH₂)_bCONH(CH₂)_cPO₃⁼、-(CH₂)_bNHCO(CH₂)_cPO₃H⁻、-(CH₂)_bNHCO(CH₂)_cPO₃⁼、-(CH₂)_bNHCONH(CH₂)_cPO₃H⁻、-(CH₂)_bNHCONH(CH₂)_cPO₃⁼、-(CH₂)_bNHCSNH(CH₂)_cPO₃H⁻、-(CH₂)_bNHCSNH(CH₂)_cPO₃⁼、-(CH₂)_bOCNH(CH₂)_cPO₃H⁻または-(CH₂)_bOCNH(CH₂)_cPO₃⁼から独立して選択され；

30

40

a、bおよびcは、独立して1ないし6であり；

mは1ないし10であり；そして、

nは1ないし5であり；

50

ここで、 X^1 ないし X^3 および R^1 ないし R^5 の少なくとも1つはアンテナであり、各アンテナは、可視および/またはNIR領域でスペクトルの吸収および放出を示す芳香族または複素芳香族の基である]

の金属錯体、

但し：

(a) R^1 ないし R^5 の各々が水素であるならば、そして、 M^{n+} がランタニドイオンであるならば、この場合、 X^1 ないし X^3 の各々は、アニリン、ベンジルアミン、2-アミノメチルピリジン、1-アミノナフタレン、2-アミノナフタレン、7-アミノ-4-メチルクマリン、4-アミノサリチル酸、2-(2-アミノエチル)アミノピラジン、2-(2-アミノエチル)-アミノピラジン、2-(2-アミノエチル)アミノキノキサリン-2-カルボン酸または2-(2-アミノエチル)-アミノキノキサリン-2-カルボキサミドから誘導されるものではない；そして、

(b) X^1 ないし X^3 の各々が $-O^-$ であるならば、そして、 M^{n+} がランタニドイオンであるならば、この場合、 R^1 ないし R^5 の各々は、フェニルまたはベンジルではない。

【請求項2】

少なくとも1つのアンテナが、非置換または置換の芳香族または複素芳香族化合物から誘導される芳香族または複素芳香族の発色団である、請求項1に記載の錯体。

【請求項3】

芳香族または複素芳香族化合物が、式 $Ar-Z$ により表され、ここで、 Ar は、5個ないし10個の炭素原子の単環式または二環式環構造であり、 Z は、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシレート、酸ハロゲン化物、ハロゲン化アルキル、スルホン酸アルキル、ハロゲン化スルホニル、塩化ホスホリル、 N -スクシンイミドエステル、クロロホルメート、イソシアネート、アシルアジドおよびイソチオシアネートから選択される、請求項2に記載の錯体。

【請求項4】

少なくとも1つのアンテナが少なくとも1つの親水性の基でさらに置換されており、芳香族または複素芳香族化合物が式 $W-Ar-Z$ により表され、式中、 W は、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SO_3H$ または $-PO_3H_2$ である、請求項3に記載の錯体。

【請求項5】

Ar が、ピラジン、キノリン、キノキサリンおよびクマリンの基から選択される、請求項3に記載の錯体。

【請求項6】

$Ar-Z$ が、7-アミノ-4-メチルクマリン、4-アミノサリチル酸、1-アミノナフタレン、アミノピラジン類、ジアミノピラジン類、ピラジンカルボン酸、ピラジンカルボキサミド、2,5-ジアミノ-3,6-ジシアノピラジン、3,6-ジアミノ-2,5-ピラジンジカルボン酸、3,6-ジアミノ-2,5-ピラジンジカルボン酸エステル類および3,6-ジアミノ-2,5-ピラジンジカルボキサミド類から選択される、請求項3に記載の錯体。

【請求項7】

アンテナの少なくとも1つの吸収帯が、実質的に少なくとも1つのMの励起帯と適合する、請求項1に記載の錯体。

【請求項8】

Mが、Eu、Tb、Dy、Sm、Rh、Re、Ru、CrおよびInから選択される金属イオンである、請求項1に記載の錯体。

【請求項9】

X^1 がアンテナであり； X^2 および X^3 が、 $-O^-$ 、 $-NH(CH_2)_aOH$ 、 $-NH(CH_2)_aCO_2H$ 、 $-NH(CH_2)_aSO_3^-$ および $-O(CH_2)_aSO_3^-$ から独立して選択され； R^1 ないし R^5 が、水素、 $C1-C10$ ヒドロキシアルキル、カルボキシル、 $C1-C10$ カルボキシアルキル、 $-(CH_2)_bSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNH_2$ 、 $-(CH_2)_bOCO(CH_2)_bSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bCONH$ (

10

20

30

40

50

$(\text{CH}_2)_c \text{SO}_3^-$ および $(\text{CH}_2)_b \text{NHCO}(\text{CH}_2)_c \text{SO}_3^-$ から独立して選択される、請求項 8 に記載の錯体。

【請求項 10】

R^1 がアンテナであり； X^1 ないし X^3 が、 $-\text{O}^-$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_a \text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_a \text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_a \text{SO}_3^-$ および $-\text{O}(\text{CH}_2)_a \text{SO}_3^-$ から独立して選択され；そして、 R^2 ないし R^5 が、水素、 $\text{C}1-\text{C}10$ ヒドロキシアルキル、カルボキシル、 $\text{C}1-\text{C}10$ カルボキシアルキル、 $-(\text{CH}_2)_b \text{SO}_3^-$ 、 $-(\text{CH}_2)_b \text{NHSO}_3^-$ 、 $-(\text{CH}_2)_b \text{OCO}(\text{CH}_2)_b \text{SO}_3^-$ 、 $-(\text{CH}_2)_b \text{CONH}(\text{CH}_2)_c \text{SO}_3^-$ および $(\text{CH}_2)_b \text{NHCO}(\text{CH}_2)_c \text{SO}_3^-$ から独立して選択される、請求項 8 に記載の錯体。

10

【請求項 11】

R^2 がアンテナであり； X^1 ないし X^3 が、 $-\text{O}^-$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_a \text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_a \text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_a \text{SO}_3^-$ および $-\text{O}(\text{CH}_2)_a \text{SO}_3^-$ から独立して選択され；そして、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 が、水素、 $\text{C}1-\text{C}10$ ヒドロキシアルキル、カルボキシル、 $\text{C}1-\text{C}10$ カルボキシアルキル、 $-(\text{CH}_2)_b \text{SO}_3^-$ 、 $-(\text{CH}_2)_b \text{NHSO}_3^-$ 、 $-(\text{CH}_2)_b \text{OCO}(\text{CH}_2)_b \text{SO}_3^-$ 、 $-(\text{CH}_2)_b \text{CONH}(\text{CH}_2)_c \text{SO}_3^-$ および $(\text{CH}_2)_b \text{NHCO}(\text{CH}_2)_c \text{SO}_3^-$ から独立して選択される、請求項 8 に記載の錯体。

【請求項 12】

R^3 がアンテナであり； X^1 ないし X^3 が、 $-\text{O}^-$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_a \text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_a \text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_a \text{SO}_3^-$ および $-\text{O}(\text{CH}_2)_a \text{SO}_3^-$ から独立して選択され；そして、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 が、水素、 $\text{C}1-\text{C}10$ ヒドロキシアルキル、カルボキシル、 $\text{C}1-\text{C}10$ カルボキシアルキル、 $-(\text{CH}_2)_b \text{SO}_3^-$ 、 $-(\text{CH}_2)_b \text{NHSO}_3^-$ 、 $-(\text{CH}_2)_b \text{OCO}(\text{CH}_2)_b \text{SO}_3^-$ 、 $-(\text{CH}_2)_b \text{CONH}(\text{CH}_2)_c \text{SO}_3^-$ および $(\text{CH}_2)_b \text{NHCO}(\text{CH}_2)_c \text{SO}_3^-$ から独立して選択される、請求項 8 に記載の錯体。

20

【請求項 13】

X^2 および X^3 が $-\text{O}^-$ であり； Y^1 および Y^2 が、 $-(\text{CH}_2)_m \text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OCNH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OCO}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{NHCO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{NHCONH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OSO}_2-$ および $-(\text{CH}_2)_m \text{NHSO}_2-$ から独立して選択され；そして、 R^1 ないし R^5 が水素である、請求項 9 に記載の錯体。

30

【請求項 14】

X^1 ないし X^3 が $-\text{O}^-$ であり； R^2 ないし R^5 が水素であり；そして、 Y^1 および Y^2 が、 $-(\text{CH}_2)_m \text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OCNH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OCO}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{NHCO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{NHCONH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OSO}_2-$ および $-(\text{CH}_2)_m \text{NHSO}_2-$ から独立して選択される、請求項 10 に記載の錯体。

【請求項 15】

X^1 ないし X^3 が $-\text{O}^-$ であり； R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 が水素であり；そして、 Y^1 および Y^2 が、 $-(\text{CH}_2)_m \text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OCNH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OCO}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{NHCO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{NHCONH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OSO}_2-$ および $-(\text{CH}_2)_m \text{NHSO}_2-$ から独立して選択される、請求項 11 に記載の錯体。

40

【請求項 16】

X^1 ないし X^3 が $-\text{O}^-$ であり； R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 が水素であり；そして、 Y^1 および Y^2 が、 $-(\text{CH}_2)_m \text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OCNH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OCO}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{NHCO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{NHCONH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{OSO}_2-$ および $-(\text{CH}_2)_m \text{NHSO}_2-$ から独立して選択される、請求項 12 に記載の錯体。

【請求項 17】

腎機能の測定方法であって、

50

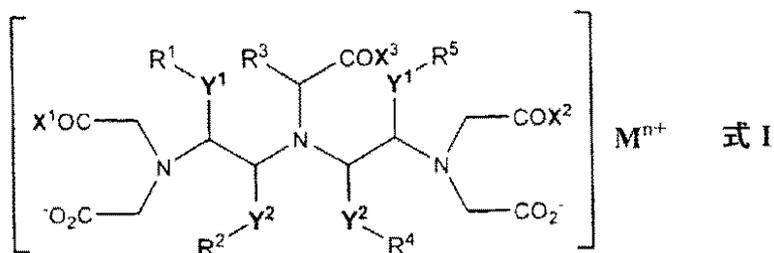
(a) 電磁気放射を異なる波長で吸収および放出できる金属錯体の有効量を、患者の体内に投与すること、

(b) 患者の身体の一部から出るシグナルを検出すること、ここで、シグナルは、検出時に身体からまだ除去されていない金属錯体に由来する、

(c) シグナルの検出に基づいて患者の身体の腎機能を決定すること、
を含み、

ここで、金属錯体は、式 I

【化 2】



10

[式中、

M は、可視および / または N I R 領域でスペクトルの吸収および放出を示す金属イオンであり；

X¹、X² および X³ は、アンテナ、-O⁻、-NH(CH₂)_aOH、-NH(CH₂)_aCO₂H、-NH(CH₂)_aSO₃⁻、-NH(CH₂)_aOSO₃⁻、-NH(CH₂)_aNHSO₃⁻、-O(CH₂)_aSO₃⁻、-O(CH₂)_aOSO₃⁻、-O(CH₂)_aNHSO₃⁻、-NH(CH₂)_aPO₃H⁻、-NH(CH₂)_aPO₃⁼、-NH(CH₂)_aOPO₃H⁻、-NH(CH₂)_aOPO₃⁼、-NH(CH₂)_aNHPO₃H⁻、-NH(CH₂)_aNHPO₃⁼、-O(CH₂)_aPO₃H⁻、-O(CH₂)_aPO₃⁼、O(CH₂)_aOPO₃H⁻、-O(CH₂)_aOPO₃⁼、-O(CH₂)_aNHPO₃H⁻ および -O(CH₂)_aNHPO₃⁼ から独立して選択され；

20

Y¹ および Y² は、単結合、-(CH₂)_m-、-(CH₂)_mO-、-(CH₂)_mOCO-、-(CH₂)_mCO₂-、-(CH₂)_mOCNH-、-(CH₂)_mOCO₂-、-(CH₂)_mNHCO-、-(CH₂)_mNHCONH-、-(CH₂)_mNHCSNH-、-(CH₂)_mOSO₂-、-(CH₂)_mOSO₃-、-(CH₂)_mSO₂-、-(CH₂)_mNHSO₂- および -(CH₂)_mSO₂NH- から独立して選択され；

30

R¹ ないし R⁵ は、アンテナ、水素、C1 - C10 アルキル、C1 - C10 ヒドロキシアルキル、C1 - C10 ポリヒドロキシアルキル、カルボキシル、C1 - C10 カルボキシアルキル、C1 - C10 アルコキシアルキル、-(CH₂)_bSO₃⁻、-(CH₂)_bOSO₃⁻、-(CH₂)_bNHSO₃⁻、-(CH₂)_bCO₂(CH₂)_cSO₃⁻、-(CH₂)_bOCO(CH₂)_cSO₃⁻、-(CH₂)_bCONH(CH₂)_cSO₃⁻、-(CH₂)_bNHCO(CH₂)_cSO₃⁻、-(CH₂)_bNHCONH(CH₂)_cSO₃⁻、-(CH₂)_bNHCSNH(CH₂)_cSO₃⁻、-(CH₂)_bOCONH(CH₂)_cSO₃⁻、-(CH₂)_bPO₃H⁻、-(CH₂)_bPO₃⁼、-(CH₂)_bOPO₃H⁻、-(CH₂)_bOPO₃⁼、-(CH₂)_bNHPO₃H⁻、-(CH₂)_bNHPO₃⁼、-(CH₂)_bCO₂(CH₂)_bPO₃H⁻、-(CH₂)_bCO₂(CH₂)_cPO₃⁼、-(CH₂)_bOCO(CH₂)_cPO₃H⁻、-(CH₂)_bOCO(CH₂)_cPO₃⁼、-(CH₂)_bCONH(CH₂)_cPO₃H⁻、-(CH₂)_bCONH(CH₂)_cPO₃⁼、-(CH₂)_bNHCO(CH₂)_cPO₃H⁻、-(CH₂)_bNHCO(CH₂)_cPO₃⁼、-(CH₂)_bNHCONH(CH₂)_cPO₃H⁻、-(CH₂)_bNHCONH(CH₂)_cPO₃⁼、-(CH₂)_bNHCSNH(CH₂)_cPO₃H⁻、-(CH₂)_bNHCSNH(CH₂)_cPO₃⁼、-(CH₂)_bOCONH(CH₂)_cPO₃H⁻ および -

40

50

$(CH_2)_b OCONH(CH_2)_c PO_3^-$ から独立して選択され；

a、bおよびcは、独立して1ないし6であり；

mは1ないし10であり、そして、

nは1ないし5であり；

ここで、 X^1 ないし X^3 および R^1 ないし R^5 の少なくとも1つはアンテナであり、各アンテナは、吸収および放出が可視および/またはNIR領域で起こる芳香族または複素芳香族の基である]、

により表される、

方法。

【請求項18】

少なくとも1つのアンテナが、非置換または置換の芳香族または複素芳香族化合物から誘導される芳香族または複素芳香族の発色団である、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

芳香族または複素芳香族化合物が、式 $Ar-Z$ により表され、ここで、 Ar は、5個ないし10個の炭素原子の単環式または二環式環構造であり、 Z は、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシレート、酸ハロゲン化物、ハロゲン化アルキルまたはスルホン酸アルキル、ハロゲン化スルホニル、塩化ホスホリル、 N -スクシンイミドエステル、クロロホルメート、イソシアネート、アシルアジドおよびイソチオシアネートから選択される、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

少なくとも1つのアンテナが少なくとも1つの親水性の基でさらに置換されており、芳香族または複素芳香族の化合物が式 $W-Ar-Z$ により表され、式中、 W は、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SO_3H$ および $-PO_3H_2$ から選択される、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

Ar が、ピラジン、キノリン、キノキサリンおよびクマリンの基から選択される、請求項19に記載の方法。

【請求項22】

$Ar-Z$ が、7-アミノ-4-メチルクマリン、4-アミノサリチル酸、1-アミノナフタレン、アミノピラジン類、ジアミノピラジン類、ピラジんカルボン酸、ピラジんカルボキサミド、2,5-ジアミノ-3,6-ジシアノピラジン、3,6-ジアミノ-2,5-ピラジんジカルボン酸、3,6-ジアミノ-2,5-ピラジんジカルボン酸エステル類および3,6-ジアミノ-2,5-ピラジんジカルボキサミド類から選択される、請求項19に記載の方法。

【請求項23】

アンテナの少なくとも1つの吸収帯が、実質的に少なくとも1つのMの励起帯と適合する、請求項17に記載の方法。

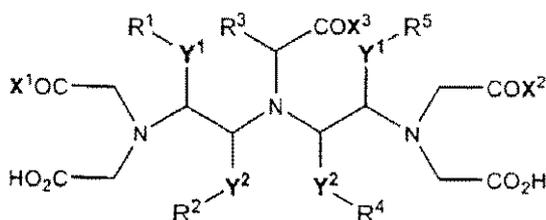
【請求項24】

M が、 Eu 、 Tb 、 Dy 、 Sm 、 Rh 、 Re 、 Ru 、 Cr および In から選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項25】

式 I I

【化3】



式 II

10

20

30

40

50

[式中、

X^1 、 X^2 および X^3 は、アンテナ、 $-O^-$ 、 $-NH(CH_2)_aOH$ 、 $-NH(CH_2)_aCO_2H$ 、 $-NH(CH_2)_aSO_3^-$ 、 $-NH(CH_2)_aOSO_3^-$ 、 $-NH(CH_2)_aNHSO_3^-$ 、 $-O(CH_2)_aSO_3^-$ 、 $-O(CH_2)_aOSO_3^-$ 、 $-O(CH_2)_aNHSO_3^-$ 、 $-NH(CH_2)_aPO_3H^-$ 、 $-NH(CH_2)_aPO_3^-$ 、 $-NH(CH_2)_aOPO_3H^-$ 、 $-NH(CH_2)_aOPO_3^-$ 、 $-NH(CH_2)_aNHPO_3H^-$ 、 $-NH(CH_2)_aNHPO_3^-$ 、 $-O(CH_2)_aPO_3H^-$ 、 $-O(CH_2)_aPO_3^-$ 、 $O(CH_2)_aOPO_3H^-$ 、 $-O(CH_2)_aOPO_3^-$ 、 $-O(CH_2)_aNHPO_3H^-$ および $-O(CH_2)_aNHPO_3^-$ から独立して選択され；

10

Y^1 および Y^2 は、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mO-$ 、 $-(CH_2)_mOCO-$ 、 $-(CH_2)_mCO_2-$ 、 $-(CH_2)_mOCNH-$ 、 $-(CH_2)_mOCO_2-$ 、 $-(CH_2)_mNHCO-$ 、 $-(CH_2)_mNHCONH-$ 、 $-(CH_2)_mNHCSNH-$ 、 $-(CH_2)_mOSO_2-$ 、 $-(CH_2)_mOSO_3-$ 、 $-(CH_2)_mSO_2-$ 、 $-(CH_2)_mNHSO_2-$ および $-(CH_2)_mSO_2NH-$ から独立して選択され；

R^1 ないし R^5 は、アンテナ、水素、 $C1-C10$ アルキル、 $C1-C10$ ヒドロキシアルキル、 $C1-C10$ ポリヒドロキシアルキル、カルボキシル、 $C1-C10$ カルボキシアルキル、 $C1-C10$ アルコキシアルキル、 $-(CH_2)_bSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bOSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNHSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bCO_2(CH_2)_cSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bOCO(CH_2)_cSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bCONH(CH_2)_cSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCO(CH_2)_cSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCONH(CH_2)_cSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCSNH(CH_2)_cSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bOCONH(CH_2)_cSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bOPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bOPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNHPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bNHPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bCO_2(CH_2)_cPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bCO_2(CH_2)_cPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bOCO(CH_2)_cPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bOCO(CH_2)_cPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bCONH(CH_2)_cPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bCONH(CH_2)_cPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCO(CH_2)_cPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCO(CH_2)_cPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCONH(CH_2)_cPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCONH(CH_2)_cPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCSNH(CH_2)_cPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCSNH(CH_2)_cPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bOCONH(CH_2)_cPO_3H^-$ および $-(CH_2)_bOCONH(CH_2)_cPO_3^-$ から独立して選択され；

20

30

a 、 b および c は、独立して 1 ないし 6 であり；そして、

m は 1 ないし 10 であり；

ここで、 X^1 ないし X^3 および R^1 ないし R^5 の少なくとも 1 つはアンテナであり、各アンテナは、吸収および放出が可視および/または NIR 領域で起こる芳香族または複素芳香族の基である]

の化合物、

40

但し：

(a) R^1 ないし R^5 が水素であるならば、この場合、 X^1 ないし X^3 は、アニリン、ベンジルアミン、2-アミノメチルピリジン、1-アミノナフタレン、2-アミノナフタレン、7-アミノ-4-メチルクマリン、4-アミノサリチル酸、2-(2-アミノエチル)アミノピラジン、2-(2-アミノエチル)-アミノピラジン、2-(2-アミノエチル)アミノキノキサリン-2-カルボン酸または2-(2-アミノエチル)-アミノキノキサリン-2-カルボキサミドから誘導されるものではない；そして、

(b) X^1 ないし X^3 が $-O^-$ であるならば、その場合、 R^1 ないし R^5 は、フェニルまたはベンジルではない。

【請求項 26】

50

各アンテナが、非置換または置換の芳香族または複素芳香族化合物から誘導される芳香族または複素芳香族発色団である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

芳香族または複素芳香族化合物が、式 $Ar - Z$ により表され、ここで、 Ar は、5 個ないし 10 個の炭素原子の単環式または二環式環構造であり、 Z は、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシレート、酸ハロゲン化物、ハロゲン化アルキルまたはスルホン酸アルキル、ハロゲン化スルホニル、塩化ホスホリル、 N -スクシンイミドエステル、クロロホルメート、イソシアネート、アシルアジドおよびイソチオシアネートから選択される、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

少なくとも 1 つのアンテナが少なくとも 1 つの親水性の基でさらに置換されており、芳香族または複素芳香族の化合物が式 $W - Ar - Z$ により表され、式中、 W は、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SO_3H$ および $-PO_3H_2$ から選択される、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

Ar が、ピラジン、キノリン、キノキサリンおよびクマリンの基から選択される、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 30】

$Ar - Z$ が、7-アミノ-4-メチルクマリン、4-アミノサリチル酸、1-アミノナフタレン、アミノピラジン類、ジアミノピラジン類、ピラジんカルボン酸、ピラジんカルボキサミド、2,5-ジアミノ-3,6-ジシアノピラジン、3,6-ジアミノ-2,5-ピラジんジカルボン酸、3,6-ジアミノ-2,5-ピラジんジカルボン酸エステル類および 3,6-ジアミノ-2,5-ピラジんジカルボキサミド類から選択される、請求項 27 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、蛍光ジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA) 金属錯体、対応する DTPA 配位子、およびかかる金属錯体を使用する腎機能の監視方法に関する。

【背景技術】

【0002】

背景

様々な刊行物は括弧内のアラビア数字により参照されることに留意すべきである。各参照番号に対応する完全な引用は、明細書の末尾に列挙されている。本発明が関係する分野の現状を詳細かつ明確に説明するために、これらの刊行物の開示を出典明示により全体的に本明細書に援用する。

【0003】

急性腎不全 (ARF) は、外科を含む一般病院に受容られる患者に一般的な病気である。さらに、ARF を発症する患者の約半数が死亡し、生存者は病状の顕著な増悪および入院の延長に直面する [1]。腎不全はしばしば無症候性であり、血液中の腎機能マーカーの注意深い追跡を必要とするので、早期診断が重大である。ベッド・サイドにおける患者の腎機能の動態監視は、様々な臨床的、生理的および病理的状态によりもたらされる急性腎不全のリスクを最小限にするために非常に望ましい [2 - 6]。これは、危機的な病気または怪我の患者の場合に特に重要である。なぜなら、これらの患者の大部分が、死亡に至る多臓器不全 (MOF) のリスクに直面するからである [7、8]。MOF は、肺、肝臓および腎臓の連鎖的不全であり、急性肺障害 (ALI)、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、異化亢進、血圧低下、持続性炎症性症状 (persistent inflammatory focus) または敗血症症候群などの 1 つまたはそれ以上の重篤な原因により誘発される。MOF に繋がる血圧低下およびショックの一般的な組織学的特徴には、組織の壊死、血管の鬱血、間

10

20

30

40

50

質性および細胞性浮腫、出血および微小血栓が含まれる。これらの変化は、肺、肝臓、腎臓、腸、副腎、脳および脾臓に、降順の頻度で影響する [9]。外傷の初期段階から臨床的 M O F への移行は、肝臓および腎臓の不全の程度および約 3 0 % から約 5 0 % への死亡リスクの変化によりマークされる [1 0]。

【 0 0 0 4 】

現在、腎機能は、尿排出量および血漿クレアチニンレベルなどの粗い測定により一般的に決定されている [1 1 - 1 3]。これらの値は、年齢、水分補給状況、腎灌流、筋肉量、食事の摂取および多くの他の臨床的および人体計測的変数により影響を受けるので、しばしば誤りを導くものである。加えて、サンプル採取から数時間後に得られる単一の値は、血圧、心拍出量、水分補給状態および他の特殊な臨床的事象（例えば、出血、菌血、人工呼吸器の設置など）などの他の重要な生理的事象に相関させるのが難しい。球体濾過率（GFR）の概算は、24時間の尿収集により成すことができるが、このプロセスは、収集に24時間、分析にさらに数時間、そして細心の注意を払う病床での収集技法を要する。不幸なことに、患者のGFRをこの時までには検出することは、患者を処置し、腎臓を救う希望を持つには遅すぎることがある。新規または反復的データも、得るのが同程度に厄介である。時には、血清クレアチニンの変化を、尿中の電解質、オスモル濃度、および「腎不全指数」や「ナトリウム分画排泄率」などの導かれる計算結果の値に基づいてさらに補正しなければならない。このことは、尿サンプルと同時に収集される血清サンプルをさらに必要とし、そして、遅延時間の後、正確な計算を必要とする。頻繁に、投薬は腎機能のために調整され、従って、それらが基礎とした値と同程度に不正確であり、同程度に遅れ、同じくらい再評価が難しい。最後に、致命的な病気の集団における臨床的決断は、多くの場合、その的確さと同程度に、その時機が重要である。故に、非電離放射線を使用してGFRを測定するための改善された装置と方法を開発する要望がある。特異的であるが変化する状況下で外来性マーカーを使用する、リアルタイムの、正確な、反復可能な腎排出率の測定が利用可能であることは、現在利用可能であるか、または広く実行されている方法のいずれに対しても、実質的な改善を意味するであろう。さらに、かかる方法は、外来性化学物質の腎排出に専ら依存するので、測定は絶対的であり、年齢、筋肉量、血圧などによる主観的解釈を必要としない。実際に、そのような方法が開発されたら、それは、その特定の患者の、特定の状況下の、まさにその時の腎機能の性質を表すであろう。

10

20

30

【 0 0 0 5 】

親水性、陰イオン性の物質は、一般的に、腎臓により排出されると認識されている [1 4]。腎クリアランスは、系球体濾過および尿細管分泌の2つの経路を介して起こる；後者は、能動輸送過程を必要とし、故に、この経路を介して排泄される物質は、大きさ、電荷および親油性に関して非常に特異的な特性を有すると予想される。GFRのレベルは、健康または病気の状態で、腎機能の最良の総合的測定を意味すると広く受け入れられている [1 5]。しかしながら、幸いにも、腎臓を通過する物質の殆どは、系球体を通して濾過される。典型的な外来的腎臓検査化合物（exogenous renal agent）の構造を、図1および2に示す。系球体濾過により排出される物質（以後、「GFR物質」と呼ぶ）には、イヌリン（1）、クレアチニン（2）、イオタラメート（3） [1 6 - 1 8]、 $^{99m}\text{Tc} - \text{DTPA}$ （4）および $^{51}\text{Cr} - \text{EDTA}$ （5）が含まれ、尿細管分泌によるクリアランスを経るものには、 $^{99m}\text{Tc} - \text{MAG3}$ （6）およびo-ヨードヒプラン（iodohippuran）（7）が含まれる [1 6、1 9、2 0]。なかんずく、イヌリンは、GFR測定の「最高指標（gold standard）」と認識されている。図1および2に示す全ての化合物は、クレアチニンを除き、検出に放射性同位元素を必要とする。

40

50

【 0 0 0 6 】

当業者には明らかな通り、構造1 - 7を一瞥しても、その分子を特定の腎臓の経路を介して排出されるように振り向けることを担う微妙な要因を確かめるための洞察は何も得られない。明らかに、電荷、分子量または親油性などの総体的物理化学的特徴は、クリアランスの様式を説明するのにさえ不適切である。イヌリン（1、MW ~ 5 0 0 0）およびクレアチニン（2、MW 1 1 3）は、両方とも系球体を通して濾過される。他方、陰イオン

性のクロム錯体 5 (MW 3 6 2) およびテクネチウム錯体 6 (MW 3 6 4) は、異なる経路で除去される。この非常に限定された化合物のセットの構造活性相関 (S A R) データは、2つのクリアランス経路間の微妙な差異を確かめるには不十分である。従って、本発明の時点で、先行技術の刊行物は、新規 G F R 物質の合理的設計のための十分な教示または動機を提供するために頼りにできなかった。従って、クリアランス経路を確認するには、各々の新しい化合物を試験し、 ^{99m}Tc -DTPA (4) またはイヌリン (1) などの既知の G F R 物質と比較しなければならない。

【 0 0 0 7 】

先に言及した通り、現在知られている外来性腎臓検査化合物の殆どは、放射性である。現在、非放射性外来性 G F R 物質を使用して特定の腎機能を評価するための、信頼できる、継続的な、反復可能なベッド・サイドの方法は、商業的に利用可能ではない。非放射性の方法のなかで、蛍光測定は、最高の感度をもたらす。原則として、蛍光 G F R 物質の設計には2つの一般的アプローチがある。第1のアプローチは、本来的に弱いエミッターである既知の腎臓検査化合物 (例えば、ランタニドまたは遷移金属錯体) の蛍光を増強することに関する ; そして、2番目は、本来的に親油性である蛍光の高い従来染料を、腎臓を介して排出されるようにするために、親水性、陰イオン性の種に変形することに関する。本発明は、前者のアプローチに焦点を合わせる。DTPA、DTPA - モノアミド類、DTPA - ビスアミド類および配位子のエチレン部分で置換されているDTPAの金属錯体は、生化学的応用に広く使用され、そして、腎臓を通して排出されると示されてきた。[2 1、22 および 2 3] に記載されている仕事は、腎臓クリアランスの測定のための、ポリアミノカルボキシレート配位子から誘導された発光金属錯体の使用を独立して示唆した。

10

20

【 0 0 0 8 】

分子内エネルギー移動過程を通して蛍光を増強する方法は、十分に確立されており [2 4]、配位子 - 金属エネルギー移動を介する金属イオンの蛍光の増幅に応用されてきた [2 5 - 2 8]。その方法は、本質的に、「アンテナ」を有する金属錯体の設計を含む。本明細書で使用するとき、アンテナは、金属イオンからの最適距離 (「フォスター」距離と呼ばれる) に位置する光子捕獲性の高い横断面を有する部分であり、その部分は、大きい表面積および分極性電子雲を有する。アンテナと金属イオンの間の距離は、約 2 - 2 0、好ましくは約 3 - 1 0 の範囲にある。

30

【 発明の開示 】

【 0 0 0 9 】

器官の機能に関連するデータを提供するための改善された方法において使用するための新規蛍光 DTPA 錯体が、以下に記載されている。これらの錯体は、リアルタイムの、正確な、反復可能な腎排出率の測定が可能なものであると言い得る。

【 0 0 1 0 】

要旨

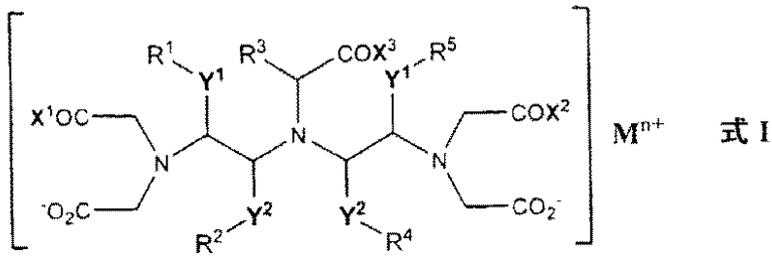
本発明の第1の態様は、下記式 I の DTPA 錯体を対象とする。この第1の態様に関して、M は、一般的に、吸収および放出が可視および / または N I R 領域で起こる金属イオンであり、n は少なくとも 1 である。式 I 中の X^1 ないし X^3 および R^1 ないし R^5 の少なくとも 1 つの置換基は、一般的に、アンテナである。他の残りの R および / または X 基は、金属錯体の生物学的および / または物理化学的特性を最適化するために、場合により導入し得る。 Y^1 および Y^2 の各々は、独立して、アンテナまたは他の置換基を DTPA に連結する単結合またはスペーサーの基である。

40

【 0 0 1 1 】

本発明の第2の態様では、式 I の錯体に対応する DTPA 配位子が提供される。この第2の態様の DTPA 配位子は、とりわけ、式 I の金属錯体などの金属錯体の調製に有用であると考えられる。

【化 1】



【0012】

また、本発明の第3の態様は、1種またはそれ以上の式Iの金属錯体などの少なくとも1種の金属錯体を使用する、腎機能の測定方法を対象としている。この第3の態様に関して、電磁気放射を異なる波長で吸収および放出できる金属錯体（例えば、式Iの金属錯体）の有効量を、患者の身体に投与する（例えば、ヒト患者などの哺乳動物、または他の動物の対象）。患者の身体の一部から出るシグナルを検出する（例えば、1つまたはそれ以上の時点で、または、リアルタイムで連続的に）。このシグナルは、検出の間に身体からまだ除去されていない金属錯体に由来する。シグナルの検出に基づいて腎機能を決定する。

10

【0013】

図面の簡単な説明

図1：糸球体濾過を介して排出される分子の構造。

20

図2：尿細管分泌を介して排出される分子の構造。

図3：DTPAのカルボキシル位におけるアンテナの結合。

図4：DTPAのエチレンユニットの - 位におけるアンテナの結合。

図5： - 炭素でのDTPAの中央のアセテートへのアンテナの結合。

図6：DTPAのエチレンユニットの - 位でのアンテナの結合。

図7：正常なラットのTc - DTPAの生体分布の棒グラフ。

図8：正常なラットの ^{111}In - DTPA - モノ（クマリンアミド）錯体の生体分布の棒グラフ。

図9：正常なラットの ^{111}In - DTPA - モノ（サリチルアミド）錯体の生体分布の棒グラフ。

30

図10：正常なラットの ^{111}In - DTPA - モノ（1 - ナフチルアミド）錯体の生体分布の棒グラフ。

図11：正常なラットの ^{111}In - HMDTPA - 1 - ナフチルウレタン錯体の生体分布の棒グラフ。

図12：正常なラットの ^{111}In - DTPA - ビス（サリチルアミド）錯体の生体分布の棒グラフ。

図13：正常なラットの ^{111}In - DTPA - モノ（ピラジニルアミノ）エチルアミド錯体の生体分布の棒グラフ。

図14：正常なラットの ^{111}In - DTPA - モノ（キノキサニルアミノ）エチルアミド錯体の生体分布の棒グラフ。

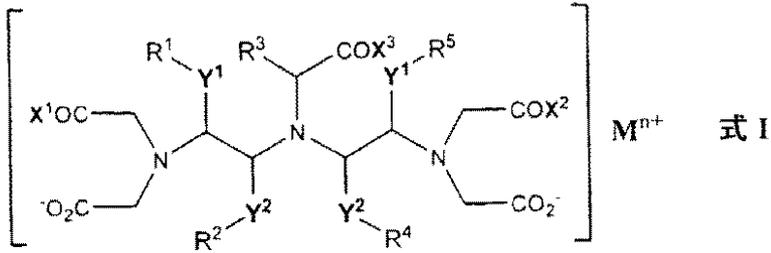
40

【0014】

詳細な説明

本発明の例示的实施態様には、式Iの腎機能監視組成物が含まれる。これらの実施態様に関して、Mは、吸収および放出が可視および/またはNIR領域で起こる金属イオンであり、nは1ないし5で変動する。適する金属イオンMには、Eu、Tb、DyおよびSmなどのランタニド列の元素およびRh、Re、RuおよびCrなどの遷移金属、並びにGaおよびInなどのIIB族の金属が含まれるがこれらに限定されない。例えば、いくつかの実施態様では、Mは、Eu、Tb、Dy、Sm、Rh、Re、Ru、CrおよびInから選択される。

【化2】



【0015】

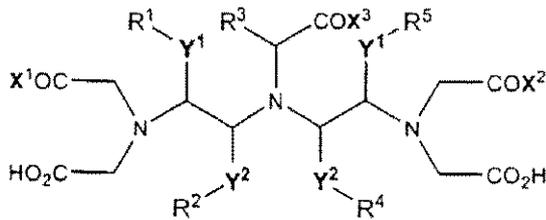
例示的实施態様のさらなる説明として、 X^1 、 X^2 および X^3 の各々は、独立して、アンテナ、 $-O^-$ 、 $-NH(CH_2)_aOH$ 、 $-NH(CH_2)_aCO_2H$ 、 $-NH(CH_2)_aSO_3^-$ 、 $-NH(CH_2)_aOSO_3^-$ 、 $-NH(CH_2)_aNHSO_3^-$ 、 $-O(CH_2)_aSO_3^-$ 、 $-O(CH_2)_aOSO_3^-$ 、 $-O(CH_2)_aNHSO_3^-$ 、 $-NH(CH_2)_aPO_3H^-$ 、 $-NH(CH_2)_aPO_3^-$ 、 $-NH(CH_2)_aOPO_3H^-$ 、 $-NH(CH_2)_aNHPO_3H^-$ 、 $-NH(CH_2)_aNHPO_3^-$ 、 $-O(CH_2)_aPO_3H^-$ 、 $-O(CH_2)_aPO_3^-$ 、 $O(CH_2)_aOPO_3H^-$ 、 $-O(CH_2)_aOPO_3^-$ 、 $-O(CH_2)_aNHPO_3H^-$ および $-O(CH_2)_aNHPO_3^-$ であり； a は、1 ないし 6 の範囲にある。 R^1 ないし R^5 の各々は、独立して、アンテナ、水素、 $C1 - C10$ アルキル、 $C1 - C10$ ヒドロキシルアルキル、 $C1 - C10$ ポリヒドロキシルアルキル、カルボキシル、 $C1 - C10$ カルボキシルアルキル、 $C1 - C10$ アルコキシルアルキル、 $-(CH_2)_bSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bOSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNHSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bCO_2(CH_2)_cSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bOCO(CH_2)_cSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bCONH(CH_2)_cSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCO(CH_2)_cSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCONH(CH_2)_cSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCSNH(CH_2)_cSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bOCONH(CH_2)_cSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bOPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bOPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNHPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bNHPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bCO_2(CH_2)_bPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bCO_2(CH_2)_cPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bOCO(CH_2)_cPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bOCO(CH_2)_cPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bCONH(CH_2)_cPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bCONH(CH_2)_cPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCO(CH_2)_cPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCO(CH_2)_cPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCONH(CH_2)_cPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCONH(CH_2)_cPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCSNH(CH_2)_cPO_3H^-$ 、 $-(CH_2)_bNHCSNH(CH_2)_cPO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bOCONH(CH_2)_cPO_3H^-$ および $-(CH_2)_bOCONH(CH_2)_cPO_3^-$ である。構成要素 b および c は 1 ないし 6 の範囲にあり、 X^1 、 X^2 、 X^3 および R^1 ないし R^5 の少なくとも 1 つは、アンテナである。

【0016】

Y^1 および Y^2 の各々は、独立して、単結合、または、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mO-$ 、 $-(CH_2)_mOCO-$ 、 $-(CH_2)_mCO_2-$ 、 $-(CH_2)_mOCNH-$ 、 $-(CH_2)_mOCO_2-$ 、 $-(CH_2)_mNHCO-$ 、 $-(CH_2)_mNHCONH-$ 、 $-(CH_2)_mNHCSNH-$ 、 $-(CH_2)_mOSO_2-$ 、 $-(CH_2)_mOSO_3-$ 、 $-(CH_2)_mSO_2-$ 、 $-(CH_2)_mNHSO_2-$ および $-(CH_2)_mSO_2NH-$ などのスペーサーの基である。いくつかの実施態様では、 m は 1 ないし 10 で変動するが、他の実施態様では、 m は 1 ないし 6 で変動する。

【0017】

【化 3】



式 II

本発明のいくつかの実施態様には、式 I の金属錯体に対応する配位子が含まれる。かかる実施態様は、上記式 I I により表される。式 I I 中の X^1 ないし X^3 、 Y^1 および Y^2 、並びに R^1 ないし R^5 は、式 I で定義されたのと同じ置換基に対応する。陰イオン形態で示される置換基 X^1 ないし X^3 および R^1 ないし R^5 について、これらの置換基は、場合により対応する中性の形態であり得ることが留意される（例えば、 $-O^-$ は、 $-O^-$ または $-OH$ のいずれかであり得る）。

10

【0018】

上記式 I の例示的实施態様に関し、 R^1 ないし R^5 が水素であるならば、そして M^{n+} がランタノイドイオンであるならば、 X^1 ないし X^3 は、アニリン、ベンジルアミン、2-アミノメチル-ピリジン、1-アミノ-ナフタレン、2-アミノナフタレン、7-アミノ-4-メチルクマリン、4-アミノサリチル酸、2-(2-アミノエチル)アミノピラジン、2-(2-アミノエチル)-アミノピラジン、2-(2-アミノエチル)アミノキノキサリン-2-カルボン酸または2-(2-アミノエチル)-アミノキノキサリン-2-カルボキサミドから誘導されたものではない。加えて、 X^1 ないし X^3 が $-O^-$ であるならば、そして、 M^{n+} がランタノイドイオンであるならば、 R^1 ないし R^5 は、フェニルまたはベンジルではない。

20

【0019】

上記式 I I の配位子に関し、 R^1 ないし R^5 が水素であるならば、 X^1 ないし X^3 は、アニリン、ベンジルアミン、2-アミノメチル-ピリジン、1-アミノナフタレン、2-アミノ-ナフタレン、7-アミノ-4-メチルクマリン、4-アミノサリチル酸、2-(2-アミノエチル)アミノピラジン、2-(2-アミノエチル)-アミノピラジン、2-(2-アミノエチル)アミノキノキサリン-2-カルボン酸または2-(2-アミノエチル)-アミノキノキサリン-2-カルボキサミドに由来するものではない。加えて、 X^1 ないし X^3 が $-O^-$ であるならば、 R^1 ないし R^5 は、フェニルまたはベンジルではない。

30

【0020】

「アンテナ」は、その吸収および放出が好ましくは可視および/または NIR 領域で起こる基を表す。適するアンテナは、典型的には、非置換または置換の芳香族または複素芳香族化合物から誘導される芳香族または複素芳香族の発色団である。芳香族または複素芳香族の化合物は、式 $Ar-Z$ （ここで、 Z はリンカーの基である）により表すことができ、アンテナは式 $Ar-Z'$ により表すことができる。元の芳香族または複素芳香族の環構造は、好ましくは、単環式または二環式であり、5個ないし10個の炭素原子を含有する。芳香族または複素芳香族の環構造は、場合により、 Z の他に置換基（例えば、メチルなどのアルキル基）を含有できる。かかる置換 $Ar-Z$ 化合物の例は、7-アミノ-4-メチルクマリンである。芳香族または複素芳香族の環構造は、場合により、1個またはそれ以上の親水性の基 W で置換されていてもよい。適する W 基には、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ などが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施態様の腎臓検査化合物の開発のために、芳香族または複素芳香族の環構造を、少なくとも1個の W 基で置換する。

40

【0021】

適するアンテナには、置換または非置換のベンゼン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ナフタレン、キノリン、キノキサリン（2,3-ベンゾピラジンまたはキ

50

ナジンとしても知られる)、クマリン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ピロロピリダジン、ピロロピラジンなどから誘導される Ar - Z' - 基が含まれるが、これらに限定されない。アンテナはいかなる芳香族または複素芳香族の部分であってもよいが、配位子から金属へのエネルギー移動の効率を最大化するために、アンテナの少なくとも1つの電子吸収帯が、金属イオンの励起または吸収帯の少なくとも1つと実質的に適合するものを選択するのが好ましい。適するZ基には、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシル(-COOH)、カルボキシレート(-COOHの塩)、酸ハロゲン化物、ハロゲン化アルキルまたはスルホン酸アルキル、ハロゲン化スルホニル、塩化ホスホリル、N-スクシンイミドエステル、クロロホルメート、イソシアネート、アシルアジド、イソチオシアネートなど(ここで、好ましいハロゲン化物は塩化物である)が含まれるが、これらに限定されない。アンテナ中のスペーサーZ'の位置取りは、決定的ではない。アンテナと金属イオンの間の距離および吸収/放出波長がエネルギー移動に効果的である限り、スペーサー/リンカーを受け入れられる任意の適当な位置が適切であることが、当業者に容易に明らかであろう。アンテナと金属イオンの間の距離は、いくつかの実施態様では約2ないし約20であり、他の実施態様では約3ないし約10である。

10

20

30

40

50

【0022】

Ar - Zの化合物の例には、7-アミノ-4-メチルクマリン、4-アミノサリチル酸、1-アミノナフタレン、アミノピラジン類、ジアミノピラジン類、ピラジんカルボン酸、ピラジんカルボキサミド、2,5-ジアミノ-3,6-ジシアノピラジン、3,6-ジアミノ-2,5-ピラジンジカルボン酸、3,6-ジアミノ-2,5-ピラジンジカルボン酸エステル類、および3,6-ジアミノ-2,5-ピラジンジカルボキサミド類が含まれるが、これらに限定されない。

【0023】

本発明の組成物および配位子は、好ましくは、少なくとも1個のアンテナを含有する。例えば、いくつかの実施態様は、1個ないし3個のアンテナを含むが、一方他の実施態様は、1個ないし2個のアンテナを含む。また他の実施態様は、他の適切な量および範囲のアンテナを含み得る。

【0024】

式Iにより表されるある群の化合物では、Mは、Eu、Tb、Dy、Sm、Rh、Re、Ru、CrおよびInから選択される；nは、1ないし5で変動する；X¹はアンテナである；X²およびX³の各々は、独立して、-O⁻、-NH(CH₂)_aOH、-NH(CH₂)_aCO₂H、-NH(CH₂)_aSO₃⁻または-O(CH₂)_aSO₃⁻である；aは、1ないし6の範囲にある；Y¹およびY²の各々は、独立して、単結合、-(CH₂)_m-、-(CH₂)_mO-、-(CH₂)_mOCO-、-(CH₂)_mCO₂-、-(CH₂)_mOCNH-、-(CH₂)_mOCO₂-、-(CH₂)_mNHCO-、-(CH₂)_mNHCONH-、-(CH₂)_mNHCSNH-、-(CH₂)_mOSO₂-、-(CH₂)_mOSO₃-、-(CH₂)_mSO₂-、-(CH₂)_mNHSO₂-または-(CH₂)_mSO₂NH-である；mは、1ないし10で変動する；R¹ないしR⁵の各々は、独立して、水素、C1-C10ヒドロキシアルキル、カルボキシル、C1-C10カルボキシアルキル、-(CH₂)_bSO₃⁻、-(CH₂)_bNHSO₃⁻、-(CH₂)_bOCO(CH₂)_bSO₃⁻、-(CH₂)_bCONH(CH₂)_cSO₃⁻または-(CH₂)_bNHCO(CH₂)_cSO₃⁻である；そして、bおよびcは、独立して1ないし6の範囲にある。

【0025】

式Iにより表される他の群の化合物では、Mは、Eu、Tb、Dy、Sm、Rh、Re、Ru、CrまたはInであり；nは、1ないし5で変動し；X¹は、アンテナであり；X²およびX³の各々は-O⁻であり；Y¹およびY²の少なくとも1つは、-(CH₂)_mO-、-(CH₂)_mOCNH-、-(CH₂)_mOCO₂-、-(CH₂)_mNH

CO -、 - (CH₂)_m NHCONH -、 - (CH₂)_m OSO₂ - または - (CH₂)_m NHSO₂ - であり; Y¹ および Y² の他方 (もしあれば) は、単結合、 - (CH₂)_m -、 - (CH₂)_m O -、 - (CH₂)_m OCO -、 - (CH₂)_m CO₂ -、 - (CH₂)_m OCNH -、 - (CH₂)_m OCO₂ -、 - (CH₂)_m NHCO -、 - (CH₂)_m NHCONH -、 - (CH₂)_m NHCSNH -、 - (CH₂)_m OSO₂ -、 - (CH₂)_m OSO₃ -、 - (CH₂)_m SO₂ -、 - (CH₂)_m NHSO₂ - または - (CH₂)_m SO₂ NH - であり; m は、1 ないし 10 で変動し; そして、R¹ ないし R⁵ の各々は水素である。

【0026】

式 I により表されるまた他の群の化合物では、M は、Eu、Tb、Dy、Sm、Rh、Re、Ru、Cr または In であり; n は、1 ないし 5 で変動し; Y¹ および Y² の各々は、独立して、単結合、 - (CH₂)_m -、 - (CH₂)_m O -、 - (CH₂)_m OCO -、 - (CH₂)_m CO₂ -、 - (CH₂)_m OCNH -、 - (CH₂)_m OCO₂ -、 - (CH₂)_m NHCO -、 - (CH₂)_m NHCONH -、 - (CH₂)_m NHCSNH -、 - (CH₂)_m OSO₂ -、 - (CH₂)_m OSO₃ -、 - (CH₂)_m SO₂ -、 - (CH₂)_m NHSO₂ - または - (CH₂)_m SO₂ NH - であり; m は、1 ないし 10 で変動し; R¹ は、アンテナであり; X¹ ないし X³ の各々は、独立して - O⁻、 - NH(CH₂)_a OH、 - NH(CH₂)_a CO₂ H、 - NH(CH₂)_a SO₃⁻ または - O(CH₂)_a SO₃⁻ であり; a は 1 ないし 6 の範囲にあり; R² ないし R⁵ の各々は、独立して、水素、C1 - C10 ヒドロキシルキル、カルボキシル、C1 - C10 カルボキシル、 - (CH₂)_b SO₃⁻、 - (CH₂)_b NHSO₃⁻、 - (CH₂)_b OCO(CH₂)_b SO₃⁻、 - (CH₂)_b CONH(CH₂)_c SO₃⁻ または - (CH₂)_b NHCO(CH₂)_c SO₃⁻ であり; そして、b および c は、独立して 1 ないし 6 の範囲にある。

【0027】

式 I により表されるなお他の群の化合物では、M は、Eu、Tb、Dy、Sm、Rh、Re、Ru、Cr または In であり; n は、1 ないし 5 で変動し; R¹ はアンテナであり; X¹ ないし X³ の各々は - O⁻ であり; Y¹ および Y² の少なくとも一つは、 - (CH₂)_m O -、 - (CH₂)_m OCNH -、 - (CH₂)_m OCO₂ -、 - (CH₂)_m NHCO -、 - (CH₂)_m NHCONH -、 - (CH₂)_m OSO₂ - または - (CH₂)_m NHSO₂ - であり; Y¹ および Y² の他方 (もしあれば) は、単結合、 - (CH₂)_m -、 - (CH₂)_m O -、 - (CH₂)_m OCO -、 - (CH₂)_m CO₂ -、 - (CH₂)_m OCNH -、 - (CH₂)_m OCO₂ -、 - (CH₂)_m NHCO -、 - (CH₂)_m NHCONH -、 - (CH₂)_m NHCSNH -、 - (CH₂)_m OSO₂ -、 - (CH₂)_m OSO₃ -、 - (CH₂)_m SO₂ -、 - (CH₂)_m NHSO₂ - または - (CH₂)_m SO₂ NH - であり; m は、1 ないし 10 で変動し; そして、R² ないし R⁵ の各々は、水素である。

【0028】

式 I により表されるまた他の群の化合物では、M は、Eu、Tb、Dy、Sm、Rh、Re、Ru、Cr または In であり; n は、1 ないし 5 で変動し; Y¹ および Y² の各々は、独立して、単結合、 - (CH₂)_m -、 - (CH₂)_m O -、 - (CH₂)_m OCO -、 - (CH₂)_m CO₂ -、 - (CH₂)_m OCNH -、 - (CH₂)_m OCO₂ -、 - (CH₂)_m NHCO -、 - (CH₂)_m NHCONH -、 - (CH₂)_m NHCSNH -、 - (CH₂)_m OSO₂ -、 - (CH₂)_m OSO₃ -、 - (CH₂)_m SO₂ -、 - (CH₂)_m NHSO₂ - または - (CH₂)_m SO₂ NH - であり; m は、1 ないし 10 で変動し; R² は、アンテナであり; X¹ ないし X³ の各々は、独立して、 - O⁻、 - NH(CH₂)_a OH、 - H(CH₂)_a CO₂ H、 - NH(CH₂)_a SO₃⁻ または - O(CH₂)_a SO₃⁻ であり; a は、1 ないし 6 の範囲にあり; R¹、R³、R⁴ および R⁵ の各々は、独立して、水素、C1 - C10 ヒドロキシルキル、カルボキシル、C1 - C10 カルボキシル、 - (CH₂)_b SO₃⁻、 - (CH₂)_b NHS

10

20

30

40

50

O_3^- 、 $-(CH_2)_bOCO(CH_2)_bSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bCONH(CH_2)_cSO_3^-$ または $-(CH_2)_bNHCO(CH_2)_cSO_3^-$ であり；そして、 b および c は、独立して 1 ないし 6 の範囲にある。

【0029】

式 I により表されるまた他の群の化合物では、 M は、 Eu 、 Tb 、 Dy 、 Sm 、 Rh 、 Re 、 Ru 、 Cr または In であり； n は、1 ないし 5 で変動し； R^2 はアンテナであり； X^1 ないし X^3 の各々は、 $-O^-$ であり； Y^1 および Y^2 の少なくとも 1 つは、 $-(CH_2)_mO^-$ 、 $-(CH_2)_mOCNH-$ 、 $-(CH_2)_mOCO_2^-$ 、 $-(CH_2)_mNHCO-$ 、 $-(CH_2)_mNHCONH-$ 、 $-(CH_2)_mOSO_2^-$ および $-(CH_2)_mNHSO_2^-$ であり； Y^1 および Y^2 の他方（もしあれば）は、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mO^-$ 、 $-(CH_2)_mOCO^-$ 、 $-(CH_2)_mCO_2^-$ 、 $-(CH_2)_mOCNH-$ 、 $-(CH_2)_mOCO_2^-$ 、 $-(CH_2)_mNHCO-$ 、 $-(CH_2)_mNHCONH-$ 、 $-(CH_2)_mNHCSNH-$ 、 $-(CH_2)_mOSO_2^-$ 、 $-(CH_2)_mOSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_mSO_2^-$ 、 $-(CH_2)_mNHSO_2^-$ または $-(CH_2)_mSO_2NH-$ であり； m は、1 ないし 10 で変動し；そして、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 の各々は、水素である。

10

【0030】

式 I により表されるなおまた他の群の化合物では、 M は、 Eu 、 Tb 、 Dy 、 Sm 、 Rh 、 Re 、 Ru 、 Cr または In であり； n は、1 ないし 5 で変動し； R^3 は、アンテナであり； X^1 ないし X^3 の各々は、独立して $-O^-$ 、 $-NH(CH_2)_aOH$ 、 $-NH(CH_2)_aCO_2H$ 、 $-NH(CH_2)_aSO_3^-$ または $-O(CH_2)_aSO_3^-$ であり； a は、1 ないし 6 の範囲にあり； Y^1 および Y^2 の少なくとも 1 つは、独立して、単結合またはスペーサーの基であり； m は、1 ないし 10 で変動し； R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は、独立して、水素、 $C1-C10$ ヒドロキシアルキル、カルボキシル、 $C1-C10$ カルボキシアルキル、 $-(CH_2)_bSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bNHSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bOCO(CH_2)_bSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_bCONH(CH_2)_cSO_3^-$ または $-(CH_2)_bNHCO(CH_2)_cSO_3^-$ であり；そして、 b および c は、独立して 1 ないし 6 の範囲にある。

20

【0031】

式 I により表されるなおさらなる群の化合物では、 M は、 Eu 、 Tb 、 Dy 、 Sm 、 Rh 、 Re 、 Ru 、 Cr または In であり； n は、1 ないし 5 で変動し； R^3 は、アンテナであり； X^1 ないし X^3 の各々は、 $-O^-$ であり； Y^1 および Y^2 の少なくとも 1 つは、独立して、 $-(CH_2)_mO^-$ 、 $-(CH_2)_mOCNH-$ 、 $-(CH_2)_mOCO_2^-$ 、 $-(CH_2)_mNHCO-$ 、 $-(CH_2)_mNHCONH-$ 、 $-(CH_2)_mOSO_2^-$ または $-(CH_2)_mNHSO_2^-$ であり； Y^1 および Y^2 の他方（もしあれば）は、スペーサーであり； m は、1 ないし 10 で変動し；そして、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 の各々は、水素である。

30

【0032】

本発明のアンテナは、式 I 中の 5 個のカルボキシル基または 9 個のメチレン位置で、当分野で周知の従来法により、 $DTPA$ に結合させることができる [28, 29]。例えば、カルボキシル位置での結合は、最初に、 $DTPA$ 二無水物 (8) を、ヒドロキシルまたはアミノ基を有するアンテナと反応させ、対応するエステルおよびアミド配位子を得、続いて、金属錯体化により各々錯体 9 または 10 を得ることにより達成できる (図 3) [30-32]。ポリアミノカルボキシレート配位子の金属錯体化は、典型的には、所望の酸化金属、炭酸金属、ハロゲン化金属または他の金属塩およびアセチルアセトナート (acetate) などの弱い錯体を使用して、達成される。

40

【0033】

$DTPA$ の中央の窒素に対して 1 位の炭素上のエチレンユニットに対する、炭素原子へのアンテナの結合は、既知のヒドロキシメチル- $DTPA$ 誘導体 11 [33] を、 $Ar-Z$ 、即ち、カルボキシル、酸ハロゲン化物、ハロゲン化アルキルまたはスルホン酸アルキ

50

ル、ハロゲン化スルホニル、塩化ホスホリル、N - スクシンイミドエステル、クロロホルメート、イソシアネート、アシルアジド、イソチオシアネートなどの反応性連結基を含有するアンテナ（「ハンドル」とも呼ばれる）と縮合させることにより達成できる（図4）。得られる配位子12の金属錯体化を上記と同様に実行し、錯体13を得ることができる。

【0034】

中央の窒素に結合しているアセテート残基のカルボキシル基に対して 位での炭素原子へのアンテナの結合は、図5に記載の通り、この位置でヒドロキシメチル基を導入することにより達成できる。セリント - プチルエステル（14）[34]のN - （2 - プロモ）エチルイミノジアセテート（15）[35]によるアルキル化、続いて、ヒドロキシル基と、先に言及した反応性連結基を含有するアンテナとの縮合により、配位子16を得る。配位子16の金属錯体化は、上記と同様に実行し、17を得ることができる。

10

【0035】

中央の窒素に対して 位にあるエチレンユニットの炭素原子へのアンテナの結合は、最初にN - ベンゾイルセリンアミド（18）からヒドロキシメチル中間体19を調製し、それをN - （2 - プロモ）エチルイミノジアセテート15でアルキル化し、続いて、得られるヒドロキシメチル誘導体をアンテナと縮合することにより実行できる（図6）。配位子20の金属錯体化は、上記と同様に実施でき、21を得る。少なくともいくつかの本発明の実施態様の利点の1つは、幅広く様々なDTPA - アンテナコンジュゲートの調製を簡潔かつ迅速なやり方で可能にするために、合成方法をモジュラー方式で実施し得ることである。ヒドロキシメチル - DTPA誘導体は、多用途の中間体である傾向があり、ここではヒドロキシル基を、アミノ、ホルミルまたはカルボキシルなどの様々な他の官能基に変形でき、それは、相補的な官能基を与えられたアンテナを連結するハンドルとしてさらに役立つことができる。

20

【0036】

本発明によると、身体の細胞の生理的機能を測定するためのあるプロトコールは、電磁気放射を異なる波長で吸収および放出できる式Iの組成物（以後、「トレーサー」と呼ぶ）から適するDTPA錯体を選択すること、有効量のトレーサーを患者の体内に投与すること、トレーサーから出るシグナルを、侵入的または非侵入的光学プローブで検出すること、臨床状態により必要とされる通りの時間にわたり、シグナル強度を測定すること、および、強度 - 時間のプロフィールを患者の生理または病理状態と相関させること、を含む。

30

【0037】

本発明のアンテナは、関心のある金属イオンによって、そして用いる検出装置によって、大幅に変動し得る。本発明のDTPA誘導体は、検出感度を高めるために、場合により、1個より多い光吸収または放出ユニットを含有してもよい。投与量は当業者により容易に決定され、企図する臨床操作により変動し得、一般的に1ナノモラーないし100マイクロモラーの範囲にある。トレーサーは、静脈内、腹腔内または皮下の注射または点滴、経口投与、皮膚を介する経皮吸収または吸入を含む任意の適する方法で患者に投与し得る。トレーサーの検出は、当分野で知られている光学的な蛍光、吸光または光散乱法により、内視鏡、カテーテル、耳クリップ、手のバンド、頭のバンド、表面コイル、指のプローブなどの侵入的または非侵入的なプローブを使用して、達成する[37]。生理的機能を、これらの物質の体液からのクリアランスのプロフィールおよび速度と相関させ得る[38]。

40

【0038】

正常な細胞と損なわれた細胞がトレーサーを血流から除去する挙動の差異を比較することにより、器官または組織におけるこれらのトレーサーのクリアランスまたは蓄積を測定することにより、および/または、器官または組織の断層撮影画像を得ることにより、器官の機能を評価できる。血液プールのクリアランスは、耳たぶまたは指に見出されるもののなどの好都合な表面毛細血管から非侵入的に測定し得るか、または、血管内カテーテル

50

を使用して侵入的に測定できる。関心のある細胞内でのトレーサーの蓄積は、同様のやり方で評価できる。トレーサー化合物のクリアランスは、励起波長および放出された光子用のフィルターを選択することにより決定できる。マイクロプロセッサなどにより、濃度/時間曲線を分析し得る(好ましくは、必須ではないが、リアルタイムで)。

【0039】

非侵入的技法に加えて、所望の測定を行うのに使用できる改変型肺動脈カテーテルが開発された[39]。これは、血管内圧、心拍出量および他の派生する血流の測定値のみを測定する現行の肺動脈カテーテルに対する顕著な改善である。現在、危機的な病気の患者は、これらのパラメータを使用して管理されているが、腎機能の評価のためには、断続的な血液サンプル採取および試験を頼みにしている。これらの臨床検査のパラメータは、非連続的なデータを表し、多くの患者集団で頻繁に誤りを導くものである。しかし、重要なことに、それらは患者の評価、処置決断および投薬のために重く頼みにされている。

10

【0040】

改変された肺動脈カテーテルは、光学センサーを標準的肺動脈カテーテルの先端に組み込んでいる。この波長特異的光学センサーは、所望の光学的に検出できる化学物質の腎機能特異的排出をモニターできる。従って、色素希釈曲線と実質的に類似の方法で、光学的に検出される化合物の消失により、リアルタイムの腎機能を監視できる。標準的な肺動脈カテーテルの適切な改変は、一般的に、単に光ファイバーセンサーを波長特異的にすることのみを含む。混合静脈血酸素飽和度の測定のために光ファイバー技術を組み込んでいるカテーテルは、現在、存在する。

20

【実施例】

【0041】

以下の実施例は、本発明の特定の実施態様を例示説明する。当業者に明らかな通り、様々な変更および改変が可能であり、記載した本発明の範囲内で企図されている。

【0042】

実施例 1

^{99m}Tc - DTPA の調製と生体分布

購入できる DTPA キット (Draximage Co., Ontario, Canada) を、キットと共に供給された添付文書に記載の標準的操作により、 ^{99m}Tc で標識し、Sprague-Dawley ラットに投与した (15 分、60 分、120 分および 24 時間の各時点につき 3 匹のラット)。図 7 に示す通り、生体分布データは、本発明の新規化合物が糸球体濾過を介して排出されるか否かを決定するための、正の対照として役立つ。

30

【0043】

実施例 2

X^2 が O^- であり; X^3 および R^1 ないし R^5 が水素であり; M^{n+} が $^{111}\text{In}^{3+}$ であり、そして X^1 が 7 - アミノ - 4 - メチルクマリンから誘導されたアンテナであり; そして Y^1 および Y^2 が単結合である、式 I の化合物の調製および生体分布

群馬大学、日本 (Ozaki, et. al. 参照文献 30) から入手した DTPA - モノ (7 - アミノ - 4 - メチルクマリン) アミド配位子 (1 mg / mL、0.5 M 酢酸ナトリウムバッファー中、100 μL) の原液、酢酸ナトリウム溶液 (0.5 M、100 μL) および購入できる $^{111}\text{InCl}_3$ 溶液 (0.1 M HCl、100 - 200 μCi / 100 μL) の混合物を、pH 4.5 に合わせ、周辺温度で 30 分間インキュベートした。得られるインジウム錯体を逆相 HPLC により精製し、Sprague-Dawley ラットに投与した。実施例 1 の ^{99m}Tc - DTPA と同様に生体分布を実行した (図 8)。このインジウム錯体は、 ^{99m}Tc - DTPA より僅かに高い肝胆道のクリアランスを示したが、実質的に腎臓を通して排出された。

40

【0044】

実施例 3

X^2 、 X^3 および R^1 ないし R^5 が水素であり; M^{n+} が $^{111}\text{In}^{3+}$ であり、そして X^1 が 4 - アミノサリチル酸から誘導されるアンテナであり; そして Y^1 および Y^2 が単

50

結合である、式 I の化合物の調製および生体分布

群馬大学、日本 (Ozaki, et. al. 参照文献 30) から、DTPA - モノ (4 - アミノサリチル) アミド配位子を入手した。この配位子のインジウム標識および生体分布は、実施例 2 と同様に実施する。この錯体の生体分布 (図 9) は、 ^{99m}Tc - DTPA のものとほぼ同一である。

【0045】

実施例 4

X^2 が $-\text{O}^-$ であり; X^3 および R^1 ないし R^5 が水素であり; M^{n+} が $^{111}\text{In}^{3+}$ であり; X^1 が 1 - アミノナフタレンから誘導されるアンテナであり; そして Y^1 および Y^2 が単結合である、式 I の化合物の調製および生体分布

10

群馬大学、日本 (Ozaki, et. al. 参照文献 30) から、DTPA - モノ (1 - アミノナフチル) アミド配位子を入手した。この配位子のインジウム標識および生体分布は、実施例 2 と同様に実施する。この錯体の生体分布 (図 10) は、 ^{99m}Tc - DTPA のものとほぼ同一である。

【0046】

実施例 5

X^1 ないし X^3 および R^2 ないし R^5 が水素であり; M^{n+} が In^{3+} であり; R^1 が 1 - アミノナフタレンから誘導されるアンテナであり; Y^1 が $-\text{CH}_2\text{O}-$ であり; そして Y^2 が単結合である、式 I の化合物の調製および生体分布

20

段階 1. トルエン (20 mL) 中のヒドロキシメチル - DTPA (11) 100 mg (0.1 mmol) および 1 - ナフチルイソシアネート (101 mg、1.0 mmol) の混合物を、還流下で 16 時間加熱した。溶媒を真空で蒸発させ、ヘキサン / 酢酸エチルを溶離剤として用いて (直線勾配: 40 分間で酢酸エチル 0% から 75% へ)、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Argonaut Flashmaster Solo) により精製し、ペンタ - t - ブチルエステルとして DTPA - 1 - ナフチルウレタン誘導体を得た。

【0047】

段階 2. 段階 1 からペンタエステル (1.2 g) を、96% 蟻酸 (10 mL) に溶解し、沸騰するまで加熱し、その後周辺温度で 16 時間維持した。溶液をエーテル (500 mL) に注ぎ、ゴム状の残渣をデカンタによりバルクの溶媒から分離し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (Argonaut Flashmaster Solo) により精製し、所望の配位子を得た。

30

【0048】

段階 3. この配位子のインジウム標識および生体分布は、実施例 2 と同様に実施する。この錯体の生体分布 (図 11) は、実施例 2 の ^{111}In - DTPA - クマリン誘導体のものと類似しており、肝胆道クリアランスがより高い。

【0049】

実施例 6

X^3 および R^1 ないし R^5 が水素であり; M^{n+} が $^{111}\text{In}^{3+}$ であり; X^1 および X^2 が 4 - アミノサリチル酸から誘導されるアンテナであり; そして Y^1 および Y^2 が単結合である、式 I の化合物の調製および生体分布

40

群馬大学、日本 (Ozaki, et. al. 参照文献 30) から、DTPA - ビス (4 - アミノサリチル) アミド配位子を入手した。この配位子のインジウム標識および生体分布は、実施例 2 と同様に実施する。この錯体の生体分布 (図 12) は、 ^{99m}Tc - DTPA のものとほぼ同一である。

【0050】

実施例 7

X^3 および R^1 ないし R^5 が水素であり; M^{n+} が $^{111}\text{In}^{3+}$ であり; X^1 および X^2 が 2 - (N - 2 - アミノエチル) - アミノピラジンから誘導されるアンテナであり; そして Y^1 および Y^2 が単結合である、式 I の化合物の調製および生体分布

50

無水 DMSO (8 mL) 中の DTPA - ビスアンヒドリド (bis-anhydride) 0.45 g (1.3 mmol) および N, N' - ジメチル - N - ピラジン - 2 - イルエタン - 1, 2 - ジ

アミン 0.42 g (2.5 mmol) の混合物を、50 - 55 で 1 時間加熱し、室温でさらに 16 時間撹拌した。粗生成物をアセトン (100 mL) 中で沈殿させ、溶離剤として脱イオン水を使用して、残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー (Argonaut Flashmaster Solo) により精製し、続いて水を蒸発させて、所望のビスアミド配位子を得た。

【0051】

この配位子のインジウム標識および生体分布は、実施例 2 と同様に実行した。この錯体の生体分布 (図 13) は、 ^{99m}Tc -DTPA のものとほぼ同一である。

【0052】

実施例 8

X^2 が $-\text{O}^-$ であり; X^3 および R^1 ないし R^5 が水素であり; M^{n+} が $^{111}\text{In}^{3+}$ であり; X^1 が 2 - カルボキシ - 3 - (2 - アミノエチル) アミノキノキサリンから誘導されるアンテナであり; そして Y^1 および Y^2 が単結合である、式 I の化合物の調製および生体分布

トリエチルアミン (1.5 mL) および無水 DMSO (5 mL) 中の DTPA - ビスアミド 0.20 g (0.6 mmol) および 3 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - キノキサリン - 2 - カルボン酸塩酸塩 0.30 g (1.1 mmol) の混合物を、50 - 55 で 4 時間加熱し、室温でさらに 16 時間撹拌した。粗生成物をアセトン (100 mL) 中で沈殿させ、残渣の溶液を希塩酸で pH 3 に酸性化し、脱イオン水 / アセトニトリルの溶離剤勾配 (30 分間でアセトニトリル 0% から 20% へ) を使用して逆相フラッシュクロマトグラフィー (Argonaut Flashmaster Solo) により精製し、続いて溶媒を蒸発させて、所望のモノアミド配位子を得た。

【0053】

この配位子のインジウム標識および生体分布は、実施例 2 と同様に実行した。この錯体の生体分布 (図 14) は、実施例 2 の DTPA - クマリン誘導体のものとほぼ同一である。

【0054】

これらの実施例は、アンテナの基を適切に選択したポリアミノカルボキシレート金属錯体をベースとする GFR 物質は、腎機能検査剤として有効であり、 Tc -DTPA のものと類似のクリアランス特性を提供することを立証する。特に、実施例 2 で使用した配位子をベースとする Eu - DTPA - クマリン錯体に関する以前のデータは、クマリンアンテナがユーロピウムの蛍光を約 1000 倍まで増強することを示した [30]。本発明のデータは、この錯体が Tc -DTPA のものと類似のクリアランス特性を有するが、より肝胆道のクリアランスが高いことを示した。従って、クマリン環に適切な親水性官能基を導入することは、錯体を Tc -DTPA と同様に排出させるであろう。さらに、クマリン部分と似た大きさの、ユーロピウム金属の励起波長と適合する親水性アンテナを、容易に DTPA 部分に結合させ、最適な蛍光およびクリアランス特性を達成できる。

【0055】

実施例は、アンテナを有する本発明の化合物の少なくともいくつかは、GFR メカニズムにより腎臓を通過して排出され、肝胆道クリアランスが ^{99m}Tc -DTPA に匹敵する、即ち、肝胆道クリアランスが本質的に ^{99m}Tc -DTPA と同程度であることをさらに立証する。加えて、GFR メカニズムにより腎臓を通過して排出されるが、 ^{99m}Tc -DTPA よりも高い肝胆道クリアランスを有する化合物は、W 置換基をアンテナに加えることにより、本質的に ^{99m}Tc -DTPA と同様に排出できることが見出された。

【0056】

参考文献

1. Nally, J.V. Acute renal failure in hospitalized patients. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2002, 69(7), 569-574.
2. C.A. Rabito, L.S.T. Fang, and A.C. Waltman. Renal function in patients at risk with contrast material-induced acute renal failure: Noninvasive real-time monitoring. Radiology 1993, 186, 851-854.

10

20

30

40

50

3. N.L. Tilney, and J.M. Lazarus. Acute renal failure in surgical patients: Causes, clinical patterns, and care. *Surgical Clinics of North America* 1983, 63, 357-377.
4. B.E. VanZee, W.E. Hoy, and J.R. Jaenike. Renal injury associated with intravenous pyelography in non-diabetic and diabetic patients. *Annals of Internal Medicine* 1978, 89, 51-54.
5. S. Lundqvist, G. Edbom, S. Groth, U. Stendahl, and S.-O. Hietala. Iohexol clearance for renal function measurement in gynecologic cancer patients. *Acta Radiologica* 1996, 37, 582-586.

【 0 0 5 7 】

6. P. Guesry, L. Kaufman, S. Orloff, J.A. Nelson, S. Swann, and M. Holliday. Measurement of glomerular filtration rate by fluorescent excitation of non-radioactive meglumine iothalamate. *Clinical Nephrology* 1975, 3, 134-138).
7. C.C. Baker et al. Epidemiology of Trauma Deaths. *American Journal of Surgery* 1980, 144-150.
8. R.G. Lobenhoffer et al. Treatment Results of Patients with Multiple Trauma: An Analysis of 3406 Cases Treated Between 1972 and 1991 at a German Level I Trauma Center. *Journal of Trauma* 1995, 38, 70-77.

9. J. Coalson, Pathology of Sepsis, Septic Shock, and Multiple Organ Failure. In *New Horizons: Multiple Organ Failure*, D.J. Bihari and F.B. Cerra, (Eds). Society of Critical Care Medicine, Fullerton, CA, 1986, pp. 27-59.
10. F.B. Cerra, Multiple Organ Failure Syndrome. In *New Horizons: Multiple Organ Failure*, D.J. Bihari and F.B. Cerra, (Eds). Society of Critical Care Medicine, Fullerton, CA, 1989, pp. 1-24.

【 0 0 5 8 】

11. R. Muller-Suur, and C. Muller-Suur. Glomerular filtration and tubular secretion of MAG3 in rat kidney. *Journal of Nuclear Medicine* 1989, 30, 1986-1991).
12. P.D. Dollan, E.L. Alpen, and G.B. Theil. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *American Journal of Medicine* 1962, 32, 65-79.
13. J.B. Henry (Ed). *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 17th Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 1984.
14. F. Roch-Ramel, K. Besseghir, and H. Murer. Renal excretion and tubular transport of organic anions and cations. In *Handbook of Physiology, Section 8, Neurological Physiology*, Vol. II, E.E. Windhager, Editor, pp. 2189-2262. Oxford University Press: New York, 1992.
15. G. Ekanoyan and N.W. Levin. In *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification (K/DOQI)*. National Kidney Foundation: Washington, D.C. 2002, pp. 1-22.

【 0 0 5 9 】

16. D.L. Nosco and J.A. Beaty-Nosco. Chemistry of technetium radiopharmaceuticals 1: Chemistry behind the development of technetium-99m compounds to determine kidney function. *Coordination Chemistry Reviews* 1999, 184, 91-123.
17. P.L. Choyke, H.A. Austin, and J.A. Frank. Hydrated clearance of gadolinium-DTPA as a measurement of glomerular filtration rate. *Kidney International* 1992, 41, 1595-1598.
18. N. Lewis, R. Kerr, and C. Van Buren. Comparative evaluation of urographic contrast media, inulin, and 99mTc-DTPA clearance methods for determination of glomerular filtration rate in clinical transplantation. *Transplantation* 1989, 48, 790-796).

10

20

30

40

50

19. W.N. Tauxe. Tubular Function. In Nuclear Medicine in Clinical Urology and Nephrology, W.N. Tauxe and E.V. Dubovsky, Editors, pp. 77-105, Appleton Century Crofts: East Norwalk, 1985.

20. A.R. Fritzberg et al. Mercaptoacetylglycylglycylglycine. Journal of Nuclear Medicine 1986, 27, 111-120.

【 0 0 6 0 】

21. Rajagopalan, R. et al. Quinoline ligands and metal complexes for diagnosis and therapy. U.S. Patent 2001; 6,277,841.

22. Rabito, C. Fluorescent agents for real-time measurement of organ function. U.S. Patent 2002; 6,440,389. 10

23. M.F. Tweedle, X. Zhang, M. Fernandez, P. Wedeking, A.D. Nunn, A.D. and H.W. Strauss. A noninvasive method for monitoring renal status as bedside. Investigative Radiology 1997, 32, 802-805.

24. J.R. Lacowicz. Energy transfer. In Principles of Fluorescence Spectroscopy, pp. 303-339. Plenum: New York, NY, 1983.

25. A. Abusaleh and Meares, C.F. Excitation and deexcitation process in lanthanide chelates bearing aromatic side chains. Photochemistry and Photobiology 1984, 39(6), 763-769.

【 0 0 6 1 】

26. Gunnlaugsson, T., Parker, D. Luminescent europium tetraazamacrocyclic complexes with wide range pH sensitivity. Chemical Communications 1998, 511-512. 20

27. Chen, J., Selvin, P.R. Thiol-reactive luminescent chelates of terbium and europium. Bioconjugate Chemistry 1999, 10(2), 311-315.

28. Wenzel, T.G. et al. "Bifunctional" chelating agents for binding metal ions to proteins. Radioimmunoimaging and Radioimmunotherapy 1983, 185-196.

29. Chang, C.H et al. Bifunctional chelating agents: linking radiometals to biological membranes. Applied Nuclear and Radiochemistry 1982, 103-114.

30. Ozaki, H. et al. Sensitization of europium(III) luminescence by DTPA derivatives. Chemistry Letters 2000, 312-313. 30

【 0 0 6 2 】

31. Geraldes, C.F.G.C. et al. Preparation, physicochemical characterization, and relaxometry studies of various gadolinium(III)-DTPA-bis(amide) derivatives as potential magnetic resonance contrast agents. Magnetic Resonance Imaging 1995, 13(3), 401-420.

32. Konings, M.S. et al. Gadolinium complexation by a new diethylenetriaminepentaacetic acid ligand. Amide oxygen coordination. Inorganic Chemistry 1990, 29(8), 1488-1491.

33. Amedio, J.C. et al. A practical manufacturing synthesis of 1-(R)-hydroxymethyl-DTPA: an important intermediate in the synthesis of MRI contrast agents. Synthetic Communications 1999, 29(14), 2377-2391. 40

34. Pickersgill, I.F. and Rapoport, H. Preparation of functionalized, conformationally constrained DTPA analogues from L- or D-serine and trans-4-hydroxyproline. Hydroxymethyl substituents on the central acetic acid and on the backbone. Journal of Organic Chemistry 2000, 65, 4048-4057.

35. Achilefu, S., and Srinivasan, A. Methods for incorporating metal chelators at carboxyl-terminal site of peptides. PCT International Application 2001, WO 01/52898.

【 0 0 6 3 】

36. Achilefu, S. et al. A new method for the synthesis of tri-tert-butyl diethylenetriamine-pentaacetic acid and its derivatives. Journal of Organic Chemistry 50

2000, 65(5), 1562-1565.

37. Muller et al. Eds, Medical Optical Tomography, SPIE Volume IS11, 1993.

38. R.B. Dorshow et al. Non-Invasive Fluorescence Detection of Hepatic and Renal Function, Bull. Am. Phys. Soc. 1997, 42, 681.

39. R.B. Dorshow et al. Monitoring Physiological Function by Detection of Exogenous Fluorescent Contrast Agents. In Optical Diagnostics of Biological Fluids IV, A. Priezzhev and T. Asakura, Editors, Proceedings of SPIE 1999, 3599, 2-8).

40. C.E. Speicher. The right test: A physician's guide to laboratory medicine, W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 1989).

【図面の簡単な説明】

10

【0064】

【図1】図1は、糸球体濾過を介して排出される分子の構造を示す。

【図2】図2は、尿細管分泌を介して排出される分子の構造を示す。

【図3】図3は、DTPAのカルボキシル位におけるアンテナの結合を示す。

【図4】図4は、DTPAのエチレンユニットの - 位におけるアンテナの結合を示す。

【図5】図5は、 - 炭素でのDTPAの中央のアセテートへのアンテナの結合を示す。

【図6】図6は、DTPAのエチレンユニットの - 位でのアンテナの結合を示す。

【図7】図7は、正常なラットのTc-DTPAの生体分布の棒グラフを示す。

【図8】図8は、正常なラットの ^{111}In -DTPA-モノ(クマリンアミド)錯体の生体分布の棒グラフを示す。

20

【図9】図9は、正常なラットの ^{111}In -DTPA-モノ(サリチルアミド)錯体の生体分布の棒グラフを示す。

【図10】図10は、正常なラットの ^{111}In -DTPA-モノ(1-ナフチルアミド)錯体の生体分布の棒グラフを示す。

【図11】図11は、正常なラットの ^{111}In -HMDTPA-1-ナフチルウレタン錯体の生体分布の棒グラフを示す。

【図12】図12は、正常なラットの ^{111}In -DTPA-ビス(サリチルアミド)錯体の生体分布の棒グラフを示す。

【図13】図13は、正常なラットの ^{111}In -DTPA-モノ(ピラジニルアミノ)エチルアミド錯体の生体分布の棒グラフを示す。

30

【図14】図14は、正常なラットの ^{111}In -DTPA-モノ(キノキサニルアミノ)エチルアミド錯体の生体分布の棒グラフを示す。

【 図 1 】

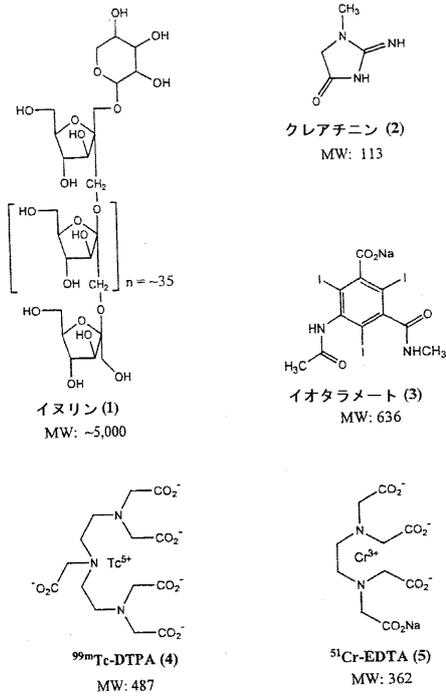


Fig. 1

【 図 2 】

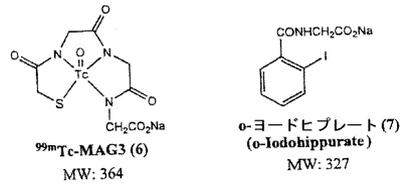


Fig. 2

【 図 3 】

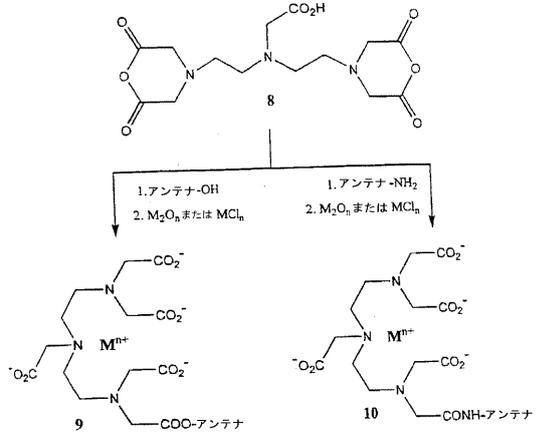


Fig. 3

【 図 4 】

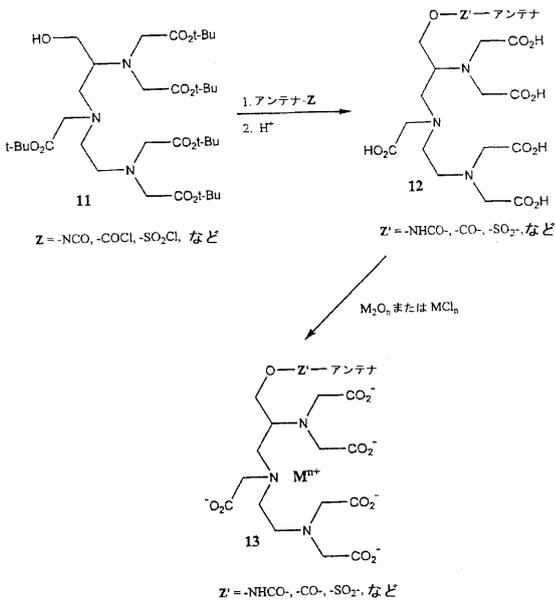


Fig. 4

【 図 5 】

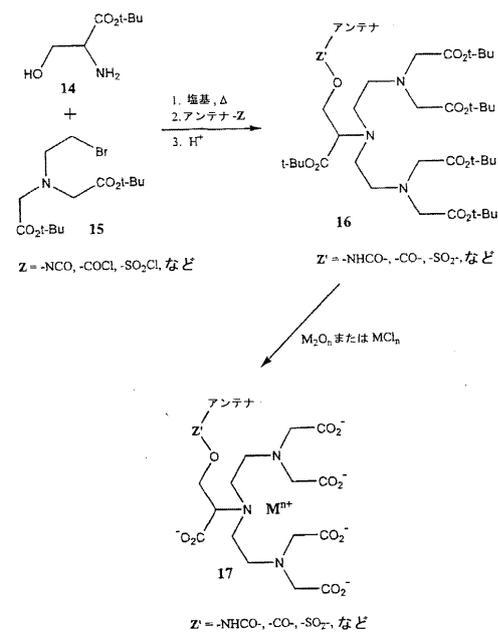


Fig. 5

【 図 6 】

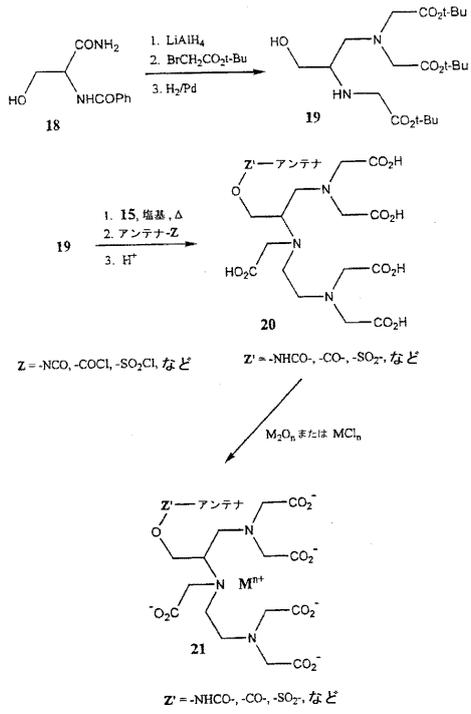


Fig. 6

【 図 7 】

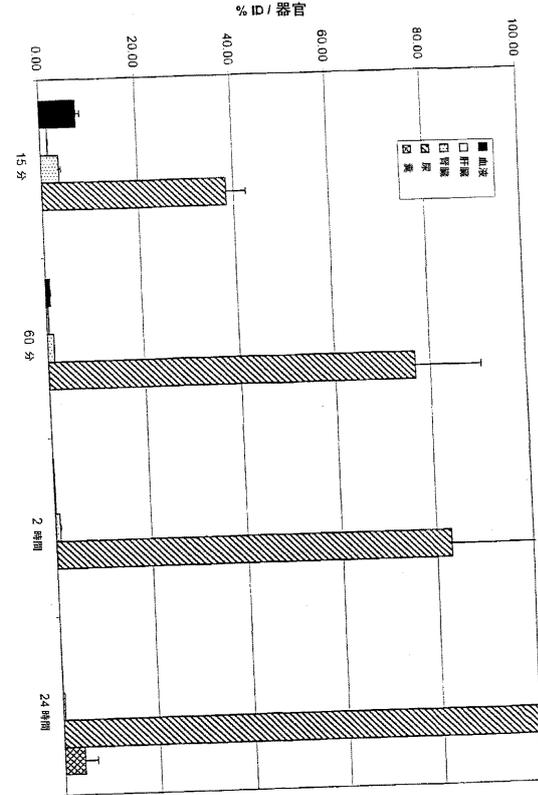


Fig. 7

【 図 8 】

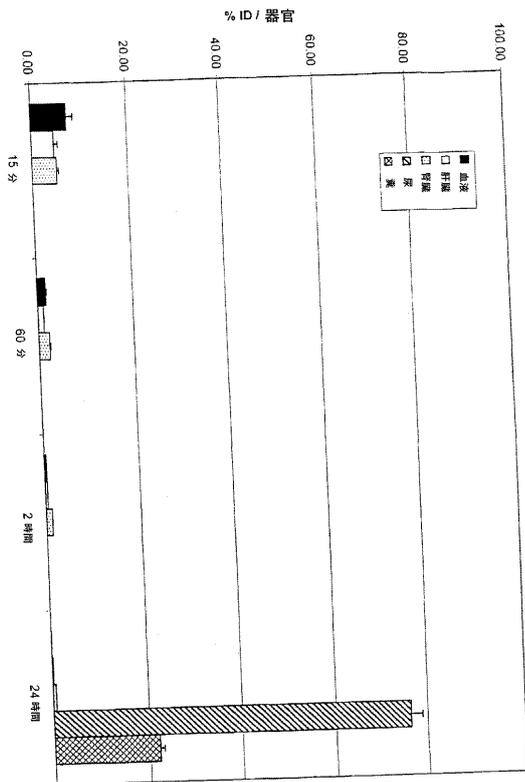


Fig. 8

【 図 9 】

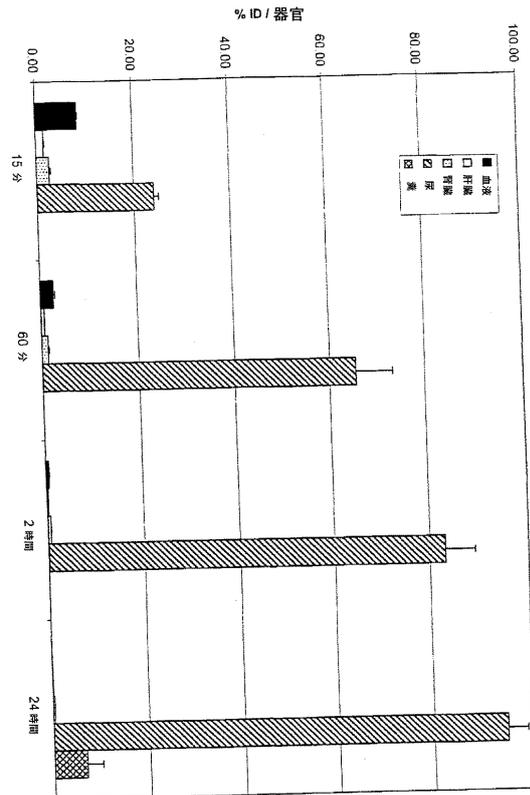


Fig. 9

【 10 】

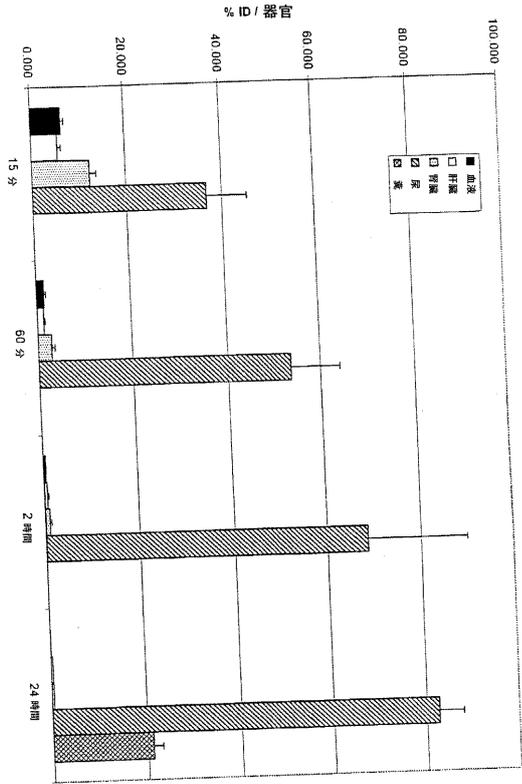


Fig. 10

【 11 】

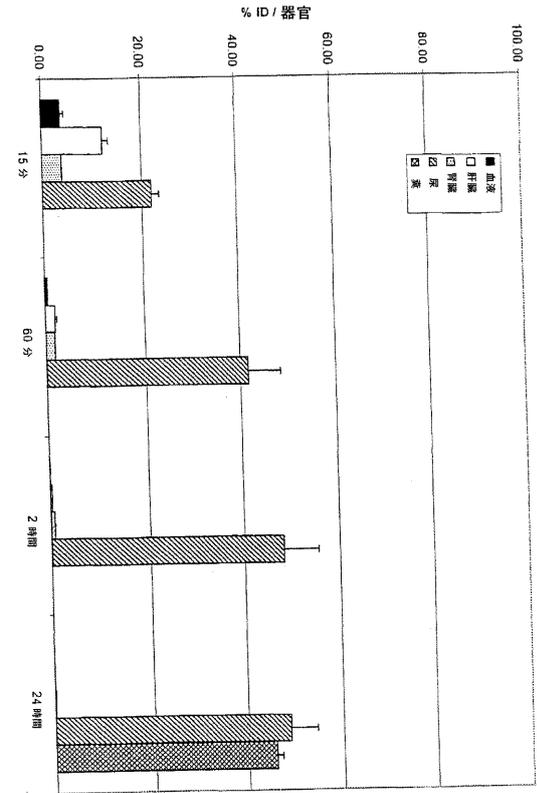


Fig. 11

【 12 】

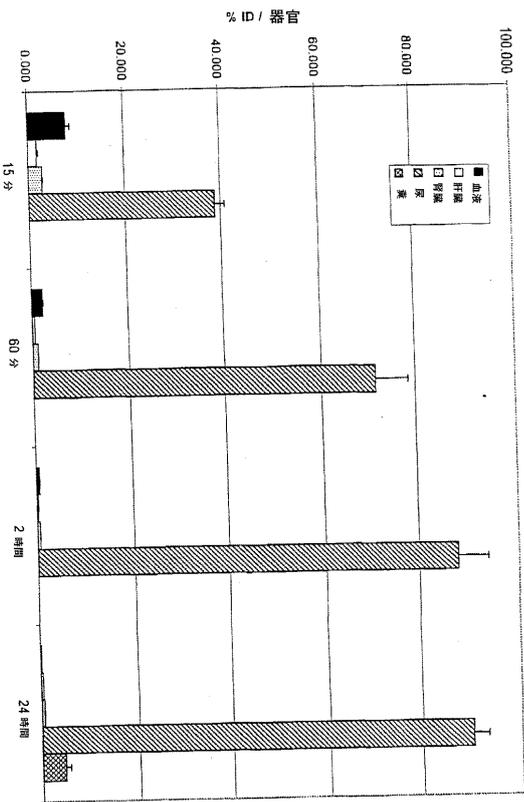


Fig. 12

【 13 】

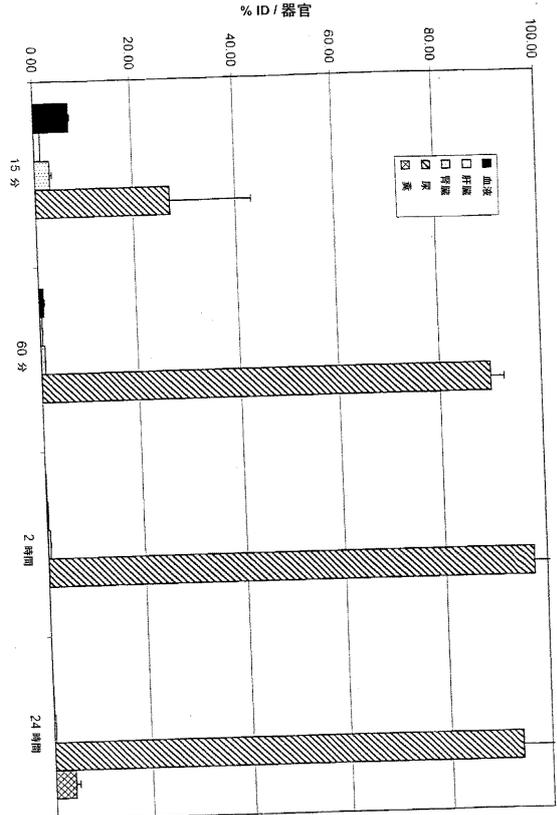


Fig. 13

【 図 14 】

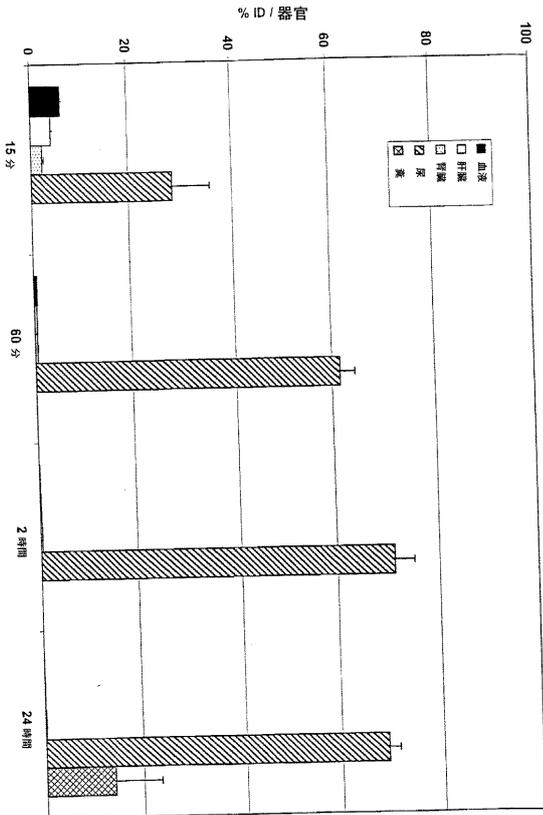


Fig. 14

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US2005/027486
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K49/00 C09K11/06		
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 C09K		
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, CHEM ABS Data, 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	US 6 277 841 B1 (RAJAGOPALAN RAGHAVAN ET AL) 21 August 2001 (2001-08-21) cited in the application column 1, lines 6-14 column 1, lines 39-61 column 2, lines 13-35 column 5, lines 25-33 column 5, line 64 - column 6, line 27 examples 10-14 claims 1-8	1-30
X	----- US 2002/072625 A1 (JOHNSON DAVID KENNETH) 13 June 2002 (2002-06-13) paragraph '0004! paragraphs '0008! - '0011! figures 1,3,4 paragraphs '0031! - '0045! claims 1-8,12-18 ----- -/--	1-30
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
24 November 2005		01/12/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Vanier, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/027486

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OZAKI H ET AL: "SENSITIZATION OF EUROPIUM (III) LUMINESCENCE BY DTPA DERIVATIVES" CHEMISTRY LETTERS, CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 4, 2000, pages 312-313, XP001076648 ISSN: 0366-7022 the whole document -----	1-16, 25-30
X	EP 0 451 824 A (NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD) 16 October 1991 (1991-10-16) page 1, column 27 - page 2, column 44 examples 6,7,10-12; tables 1,2; compounds 3, 5, 8, 11 claims 1,2,6,9 -----	1-16, 25-30
A	EP 1 092 723 A (NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD) 18 April 2001 (2001-04-18) paragraphs '0026! - '0032! compounds 19, 23 paragraph '0067! tables 1-3,5 claims 1,8,9,14 -----	1-30
A	US 6 040 432 A (KRAUSE ET AL) 21 March 2000 (2000-03-21) column 1, lines 1-9 column 2, line 15 - column 4, line 53 column 5, lines 13-19 column 5, line 47 - column 7, line 67 -----	1-30
A	US 5 334 729 A (MEASE ET AL) 2 August 1994 (1994-08-02) the whole document -----	1-30

International Application No. PCT/US2005 /027486

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: -

The present claims 1-16 and 25-30 relate to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the compounds claimed, see description page 11 line 11 to page 14, line 17. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 1-16 and 25-30. (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).

The search of claims 1 and 25 was restricted to those claimed compounds which appear to be supported and a reasonable generalisation of their structural formulae.

The starting products of the method claimed in claim 17-24 are compounds claimed in claim 1-16, which are not clearly defined as mentioned above. This would require an equally unquantifiable and thus unreasonable amount of experimentation, imposing a severe and undue burden on all those wishing to ascertain the scope of the claim, which is not in compliance with the clarity requirement of Article 6 PCT.

The extent of the search for claims 17-24 was consequently limited to the clearly defined examples in the description and a reasonable generalisation of their structural formulae.

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, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/027486

Box 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.:
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 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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/027486

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6277841	B1	21-08-2001	AU 4332701 A	12-09-2001
			EP 1259497 A1	27-11-2002
			JP 2003525282 T	26-08-2003
			WO 0164660 A1	07-09-2001
US 2002072625	A1	13-06-2002	NONE	
EP 0451824	A	16-10-1991	AT 134190 T	15-02-1996
			AU 634645 B2	25-02-1993
			AU 7428191 A	17-10-1991
			CA 2040204 A1	11-10-1991
			DE 69117084 D1	28-03-1996
			DE 69117084 T2	02-10-1996
			DK 451824 T3	11-03-1996
			ES 2085924 T3	16-06-1996
			JP 2776953 B2	16-07-1998
			JP 3291260 A	20-12-1991
			KR 189388 B1	01-06-1999
			US 5196576 A	23-03-1993
			US 5138039 A	11-08-1992
EP 1092723	A	18-04-2001	CA 2322936 A1	12-04-2001
			JP 2001114792 A	24-04-2001
			US 6607710 B1	19-08-2003
US 6040432	A	21-03-2000	AT 182879 T	15-08-1999
			AU 4718596 A	11-09-1996
			CA 2213454 A1	29-08-1996
			DE 19507820 A1	22-08-1996
			DK 810989 T3	21-02-2000
			WO 9626180 A1	29-08-1996
			EP 0810989 A1	10-12-1997
			ES 2136976 T3	01-12-1999
			GR 3031612 T3	31-01-2000
			JP 11501012 T	26-01-1999
			NO 973846 A	21-08-1997
			ZA 9601395 A	26-08-1996
			US 5334729	A

フロントページの続き

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

(72)発明者 ラガバン・ラジャゴパラン

アメリカ合衆国 4 4 1 3 9 オハイオ州ソロン、ネプチューン・ドライブ 5 0 9 7 番

(72)発明者 リチャード・ビー・ドーショー

アメリカ合衆国 6 3 1 4 6 ミズーリ州セント・ルイス、ニーハウス・レイン 1 1 9 7 7 番

(72)発明者 デニス・エイ・ムーア

アメリカ合衆国 6 3 1 3 5 ミズーリ州セント・ルイス、バート 1 1 1 番

Fターム(参考) 4C062 EE31

4H048 AA01 AA03 AB20 VA22 VA32 VA70 VA86 VB10