

【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9月14日(2006.9.14)

【公開番号】特開2001-39953(P2001-39953A)

【公開日】平成13年2月13日(2001.2.13)

【出願番号】特願平11-214280

【国際特許分類】

| | |
|---------------|-----------|
| C 07 D 239/54 | (2006.01) |
| A 61 K 39/395 | (2006.01) |
| C 07 D 239/56 | (2006.01) |
| C 07 D 239/60 | (2006.01) |
| C 07 K 16/44 | (2006.01) |
| C 12 P 21/08 | (2006.01) |
| G 01 N 33/53 | (2006.01) |
| G 01 N 33/531 | (2006.01) |
| G 01 N 33/577 | (2006.01) |
| C 12 N 5/10 | (2006.01) |
| C 12 N 15/02 | (2006.01) |

【F I】

| | |
|---------------|---|
| C 07 D 239/54 | |
| A 61 K 39/395 | D |
| A 61 K 39/395 | N |
| C 07 D 239/56 | |
| C 07 D 239/60 | |
| C 07 K 16/44 | |
| C 12 P 21/08 | |
| G 01 N 33/53 | J |
| G 01 N 33/531 | A |
| G 01 N 33/577 | B |
| C 12 N 5/00 | B |
| C 12 N 15/00 | C |

【手続補正書】

【提出日】平成18年7月27日(2006.7.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

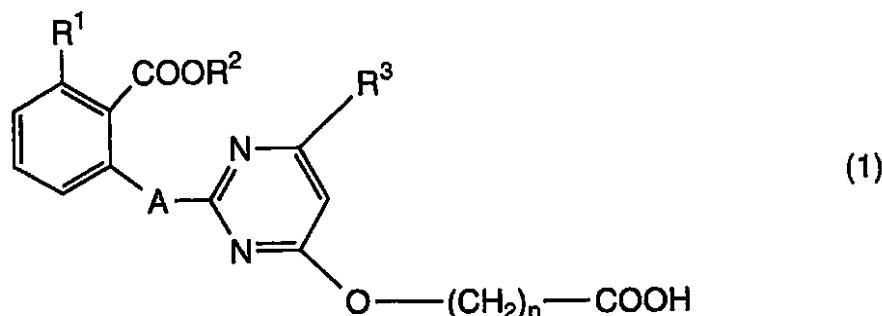
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式(1)：

【化1】



[式(1)中、

R¹は、C1又はCCH₃=N-OCH₃であり；

R²は、H、メチル基又はナトリウムであり；

R³は、枝分かれしていてよい炭素数1ないし3のアルキル基又はアルコキシ基であり；

Aは、酸素原子又は硫黄原子であり；そして

nは、1ないし10の整数である]

で表される構造を有する化合物。

【請求項2】

式(1)において、R¹がCCH₃=N-OCH₃であり、R²がメチル基であり、R³がメトキシ基であり、そしてAが酸素原子である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式(1)において、nが5である請求項1又は2に記載の化合物。

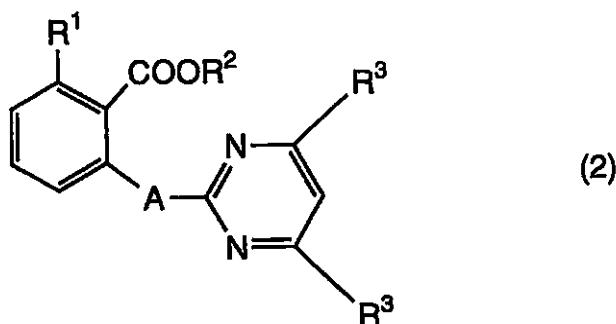
【請求項4】

請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物と高分子化合物又は標識物質との結合体。

【請求項5】

請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物と高分子化合物を結合させることにより抗原を作製し、当該抗原を用いることにより、以下の式(2)：

【化2】



[式(2)中、

R¹は、C1又はCCH₃=N-OCH₃であり；

R²は、H、メチル基又はナトリウムであり；

R³は、枝分かれしていてよい炭素数1ないし3のアルキル基又はアルコキシ基であり；そして

Aは、酸素原子又は硫黄原子である]

で表される構造を有する化合物に反応性を示す抗体を製造することを特徴とする、式(2)で表される構造を有する化合物に反応性を示す抗体又は抗原と結合可能なそのフラグメントの製造方法。

【請求項6】

式(2)において、R¹がCC₃H=N-OCH₃であり、R²がメチル基であり、R³がメトキシ基であり、そしてAが酸素原子である、請求項5に記載の製造方法。

【請求項7】

請求項4に記載の結合体を抗原として用いることにより製造された、式(2)の化合物に反応性を示す抗体又は抗原と結合可能なそのフラグメント。

【請求項8】

モノクローナル抗体である、請求項7に記載の抗体又は抗原と結合可能なそのフラグメント。

【請求項9】

モノクローナル抗体PBM24-1である、請求項7若しくは8に記載の抗体又は抗原と結合可能なそのフラグメント。

【請求項10】

請求項7ないし9のいずれか1項に記載の抗体を産生するハイブリドーマ。

【請求項11】

寄託番号F E R M P - 1 7 4 8 4で寄託されている、請求項10に記載のハイブリドーマ。

【請求項12】

請求項7ないし9のいずれか1項に記載の抗体又は抗原と結合可能なそのフラグメントを用いることを特徴とする、式(2)で表される化合物の免疫学的測定方法。

【請求項13】

さらに、請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物、又は請求項4に記載の結合体を用いることを含む、請求項12に記載の免疫学的測定方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、メチル=2-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-6-(1-メトキシイミノエチル)ベンゾエート(以下、本明細書中「ピリミノバックメチル」と言う)のハプテン化合物、抗原、抗体及び抗原と結合可能なそのフラグメントに関する。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

本発明はさらに、前記抗原、抗体及び抗原と結合可能なそのフラグメントを用いた免疫学的測定方法に関する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、ピリミノバックメチル及びその類縁化合物(以下、文脈により「ピリミノバックメチル類縁化合物」あるいは単に「ピリミノバックメチル」という)に反応する新規

な抗体若しくは抗原と結合可能なそのフラグメント、及びその作製方法を提供することを目的とする。尚、本明細書において抗体の「フラグメント」とは、抗原と結合可能な抗体の一部分、例えば F_{ab} 断片等を意味する。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

本発明は、さらに、ピリミノバックメチルハブテンと高分子化合物との結合体を提供することを目的とする。

本発明は、さらにまた、前記抗体を産生するハイブリドーマを提供することを目的とする。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

本発明は、さらに、前記抗体若しくは抗原と結合可能なそのフラグメント及び／又は前記ピリミノバックメチルハブテンと高分子化合物若しくは標識物質との結合体を使用することを含む、ピリミノバックメチル類縁化合物の免疫学的測定方法を提供することを目的とする。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

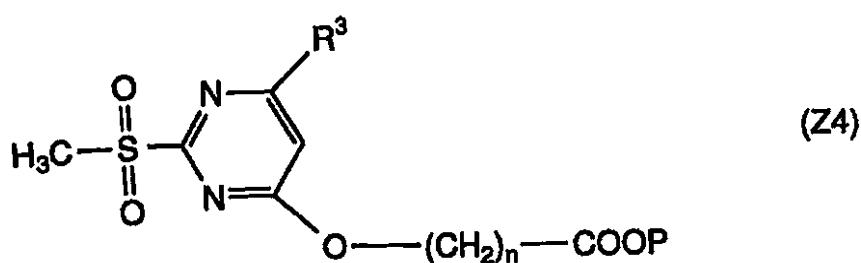
【補正対象項目名】0042

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0042】

【化12】



【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0066

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0066】

(d) の工程に用いることのできるミエローマ細胞としては、例えば、Balb/cマウス由来骨髄腫細胞株の P3 / X63 - Ag8 (X63) (Nature, 256, 495 - 497 (1975))、P3 / X63 - Ag8 . U1 (P3U1) (Current Topics in Microbiology and Immunology, 81, 1 - 7 (1987))、P3 / NSI - 1 - Ag 4 - 1 (NS-1) (Eur.

J. Immunol., 6, 511-519 (1976)）、Sp2/0-Ag14 (Sp2/0) (Nature, 276, 269-270 (1978))、FO (J. Immunol. Meth., 35, 1-21 (1980))、MPC-11、X63.653、S194等の骨髄腫株化細胞、あるいはラット由来の210.RCY3.Ag1.2.3. (Y3) (Nature, 277, 131-133, (1979))等を使用できる。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0103

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0103】

4 - エトキシカルボニルペニチルオキシ - 6 - メチル - 2 - メチルチオピリミジン (1) の合成

N,N-ジメチルホルムアミド35m1中の4-メチル-2-メチルチオ-6(1H)ピリミドン1.6g(10mmol)の溶液に、60%の水素化ナトリウム0.44m1(11mmol)を室温下に加え、50で30分間攪拌した。これに6-ブロモヘキサン酸エチル2.5g(11mmol)を加え、120で1時間攪拌し、濃縮した。残渣に水50m1を加えトルエンで抽出した(30m1×3)。トルエン層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1)で精製し、2.0g(収率67%)の(1)を得た。

4 - エトキシカルボニルペニチルオキシ - 6 - メチル - 2 - メチルスルホニルピリミジン (2) の合成

テトラヒドロフラン30m1中の4-エトキシカルボニルペニチルオキシ-6-メチル-2-メチルチオピリミジン(1)1.8g(6.0mmol)へメタクロロ過安息香酸2.3g(13.3mmol)を加え、室温下に2時間攪拌し、濃縮した。残渣に20m1の水を加え酢酸エチルで抽出した(30m1×3)。酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1)で精製し、1.7g(収率85%)の(2)を得た。

6 - [2 - (2 - メトキシカルボニル - 3 - (1 - メトキシイミノエチル) フェノキシ) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イルオキシ] ヘキサン酸エチル (3) の合成

N,N-ジメチルホルムアミド30m1中の2-ヒドロキシ-6-(1-メトキシイミノエチル)安息香酸メチル1.5g(6.7mmol)、4-エトキシカルボニルペニチルオキシ-6-メチル-2-メチルスルホニルピリミジン(2)2.2g(6.7mmol)及び炭酸カリウム1.2g(8.7mmol)の懸濁液を90で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に20m1の水を加え酢酸エチルで抽出した(30m1×3)。酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1)で精製し、1.8g(収率86%)の(3)を得た。

6 - [2 - (2 - メトキシカルボニル - 3 - (1 - メトキシイミノエチル) フェノキシ) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イルオキシ] ヘキサン酸 (4) の合成

メタノール10m1中の6-[2-(2-メトキシカルボニル-3-(1-メトキシイミノエチル)フェノキシ)-6-メチルピリミジン-4-イルオキシ]ヘキサン酸エチル(3)1.6g(1.4mmol)の溶液に、水10m1中の水酸化ナトリウム0.2g(5.0mmol)の溶液を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下にメタノールを留去し、残渣を1N塩酸でpH6にし、酢酸エチルで抽出した(40m1×3)。酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1)で精製し1.1g(収率73%)の(4)を得た。