

【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21年3月19日(2009.3.19)

【公表番号】特表2008-528672(P2008-528672A)
 【公表日】平成20年7月31日(2008.7.31)
 【年通号数】公開・登録公報2008-030
 【出願番号】特願2007-553702(P2007-553702)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 49/02 C

【手続補正書】

【提出日】平成21年1月29日(2009.1.29)

【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】

次の式(I)で表される標識カスパーゼ-3基質を含んでなる造影剤。



式中、

Z^1 はH又は代謝阻害基であって、 X^1 のN末端又はAsp残基に結合しており、

X^1 はインピボで哺乳類細胞の外部から内部への細胞膜輸送を可能にする4~20アミノ酸の細胞膜透過性リーダーペプチド配列であり、

Xaa1はGlu(R^3)又はMetであり、

Xaa2はValであるか或いはXaa1がMetのときはGlnであり、

Aspはアスパラギン酸であり、

$-(A)_n-$ はリンカー基であって、Aは各々独立に $-CR_2-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-CC-$ 、 $-CR_2CO_2-$ 、 $-CO_2CR_2-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-NR(C=O)NR-$ 、 $-NR(C=S)NR-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-CR_2OCR_2-$ 、 $-CR_2SCR_2-$ 、 $-CR_2NRCR_2-$ 、 C_{4-8} シクロヘテロアルキレン基、 C_{4-8} シクロアルキレン基、 C_{5-12} アリーレン基又は C_{3-12} ヘテロアリーレン基、アミノ酸、糖又は単分散ポリエチレングリコール(PEG)構成単位であり(式中、Rは各々独立にH、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシアルキル又は C_{1-4} ヒドロキシアルキル基から独立に選択される。)、

R^1 、 R^2 及び R^3 は独立にアミノ酸Asp又はGlu残基のカルボキシル側と結合する R' 基であり(式中、 R' の各々はH、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルコキシアルキル、 C_{5-12} アリール又は C_{5-16} アラルキル基から選択される。)、

m_1 は0又は1であり、

nは0~10の整数であり、

IMは線放射性ハロゲン又は陽電子放射性非金属を含んでなるイメージング部分であって、哺乳類にインピボで標識カスパーゼ-3基質を投与した後でイメージング部分を非侵襲性的方法で外部から検出できるものである。

【請求項2】

m_1 が1のとき、 R^1 、 R^2 及び R^3 の少なくとも1つがHである、請求項1記載の造影剤。

【請求項3】

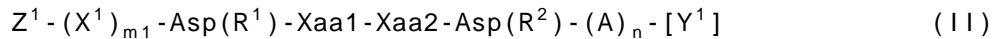
(A)_nが(Gly)_n又は(Lys)_nである、請求項1又は請求項2記載の造影剤。

【請求項4】

X¹が、KWSFRVSYRGISYRRSR、AWSFRVSYRGISYRRSR、RKKRRQRRR、RRLSYSRRRF、RGGRLSYSRRRFSVSVGR、RGGRLSYSRRRFSTSTGR、RKKRR-Orn-RRR、RRRRRRRRRR及び-(VRR)₄(ただし、Ornはオルニチンである。)からなる群から選択されるリーダー配列を含んでなる、請求項1乃至請求項3のいずれか1項記載の造影剤。

【請求項5】

請求項1乃至請求項4のいずれか1項記載の造影剤の調製に適した前駆体であって、次の式(II)の化合物を含んでなる前駆体。



式中、Z¹、X¹、m₁、R¹、Xaa1、Xaa2、Asp、R²、A及びnは請求項1で定義した通りであり、Y¹は、陽電子放射性非金属又は線放射性ハロゲン源と反応でき式Iの造影剤を与える置換基を含む非放射性基であり、Y¹基の置換基は

(i)有機金属化合物誘導体(例えばトリアルキルスタンナン又はトリアルキルシラン)

(ii)求核置換のためのハロゲン化アルキル、トシル酸アルキル又はメシル酸アルキルを含んでなる誘導体、

(iii)求核又は求電子置換を行うように活性化される芳香環を含んでなる誘導体、

(iv)容易にアルキル化される官能基を含んでなる誘導体、

(v)チオール含有化合物をアルキル化してチオエーテル含有生成物を与える誘導体、

(vi)アルデヒド又はケトンと縮合する誘導体、

(vii)活性化エステル基によってアシル化される誘導体

から選択される。

【請求項6】

生体適合性担体と請求項1乃至請求項4のいずれか1項記載の造影剤を哺乳類への投与に適した形態で含んでなる放射性医薬組成物。

【請求項7】

請求項6記載の放射性医薬組成物を調製するためのキットであって、請求項5記載の前駆体を含んでなるキット。