

【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23年1月20日 (2011.1.20)

【公表番号】特表2010-512369(P2010-512369A)

【公表日】平成22年4月22日 (2010.4.22)

【年通号数】公開・登録公報2010-016

【出願番号】特願2009-540744(P2009-540744)

【国際特許分類】

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 K 41/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 B 5/055 (2006.01)

G 0 1 R 33/28 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 7/08 Z N A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 43/00

A 6 1 K 41/00

A 6 1 K 49/02 Z

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 31/04

A 6 1 B 5/05 3 8 3

G 0 1 N 24/02 B

【手続補正書】

【提出日】平成22年11月25日 (2010.11.25)

【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】

式(1)：

$$A[-Y(-T)_r]_s \quad (1)$$

[式中、

Aは以下のアミノ酸配列：

【表 1】

配列番号	アミノ酸配列
Seq001	WQPC*PAESWTFC*WDP
Seq002	GPPGWQPC*PWESWTFC*WDP
Seq003	GGRGWQPC*PWESWTFC*WDP
Seq004	GWQPC*PWESWTFC*WDP
Seq005	SGSGJWQPC*PWESWTFC*WDP
Seq006	WQPC*PWESWT- <u>Cha</u> -C*WDP
Seq007	WQPC*PWESWT- <u>Ffe4</u> -C*WDP
Seq008	WQPC*PWESWT- <u>F34fe</u> -C*WDP
Seq009	RGWQPC*PWESWTFC*WDP
Seq010	RWQPC*PWESWTFC*WDP
Seq011	SGSGSGSGWQPC*PWESWTFC*WDP
Seq012	KKGWQPC*PWESWTFC*WDP
Seq013	KGKGKGWQPC*PWESWTFC*WDP
Seq014	S(Galnac)-WQPC*PWESWTFC*WDP
Seq015	Thf2ca-WQPC*PWESWTFC*WDP
Seq016	RRGGWQPC*PWESWTFC*WDP
Seq017	S(Galnac)-JWQPC*PWESWTFC*WDP
Seq018	WQPC*- <u>Hypt4</u> -WESWTFC*WDP
Seq019	GPPGWQPC*PAESWTFC*WDP
Seq020	GGRGWQPC*PAESWTFC*WDP
Seq021	KKGWQPC*PAESWTFC*WDP
Seq022	KGKGKGWQPC*PAESWTFC*WDP
Seq023	GWQPC*PAESWTFC*WDP
Seq024	SGSGSGSGWQPC*PAESWTFC*WDP
Seq025	WQPC*PAESWT- <u>Ffe4</u> -C*WDP
Seq026	WQPC*PAESWT- <u>Cha</u> -C*WDP
Seq027	WQPC*PAESWT- <u>F34fe</u> -C*WDP
Seq028	Thf2ca-WQPC*PAESWTFC*WDP

Seq029	SGSGJWQPC*PAESWTFC*WDP
Seq030	RRGGWQPC*PAESWTFC*WDP
Seq031	RRGGWQPC*-Hyp4-WESWTFC*WDP
Seq032	RWQPC*PAESWT- <u>Cha</u> -C*WDP
Seq033	GWQPC*PAESWT- <u>Cha</u> -C*WDP
Seq034	RGWQPC*PAESWTFC*WDP
Seq035	RGWQPC*PAESWT- <u>Cha</u> -C*WDP
Seq036	RWQPC*PAESWTFC*WDP

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むフィブリン結合ペプチド部分であり；
Yはそれぞれ独立してAを少なくとも一つのT部分と連結する適切な連結部分であり；
Tはそれぞれ独立して診断的または治療的に活性な部分であり；
rはそれぞれ独立して1～8の整数であり；
sは1または2である]

で示される化合物またはその生理学的に許容される塩。

【請求項2】

Yが1以上の次の部分：

- OC-Z-CO-、
- NH-Z-NH-、
- NH-Z-CO-、
- CO-Z-NH-、

および任意の適切な繰り返しおよびその組合せを含み、
Zが以下の基：

- (CH₂)_n-、
- CH₂-(CH₂O)_n-、
- CH₂O-(CH₂(CH₂)_pO)_n-(CH₂)_n-、
- (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-、
- N((CH₂)_n)₂-、
- (CH₂)_p-CH(NH-)-(CH₂)_n-、
- (CH₂)_p-CH(CONH₂)-(CH₂)_n-、
- (CH₂(CH₂)_pO)_n-(CH₂)_n-、
- (CH₂)_p-CH(CO-)-(CH₂)_n-、
- (CH₂)_p-CH(NHCOCH₃)-(CH₂)_n-

から選択される基を含む単位である（ここに、nはそれぞれ独立して1～6の整数であり、pはゼロまたは1～5の整数である）、式(1)の化合物。

【請求項3】

Yが1以上の次の基：

- HN-(CH₂)_n-CO-、
- OC-(CH₂)_n-CO-、
- HN-(CH₂)_n-NH-、
- HN-(CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-NH-、
- OC-(CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-、
- HN-[(CH₂)₂-O]₂-CH₂-CO-、
- HN-CH(CO-)-(CH₂)_n-NH-、
- HN-CH(CO-)-(CH₂)_n-CO-、
- OC-CH(NH-)-(CH₂)_n-NH-、
- OC-CH₂O-((CH₂)₂O)_n-(CH₂)₂-NH-、

-N((CH₂)_n-CO-)₂、
 -HN-CH(CONH₂)-(CH₂)_n-NH-、
 -OC-CH(NHCOCH₃)-(CH₂)_n-NH-

(ここに、nは1～6の整数である)

および任意の適切な繰り返しおよびその組合せである、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項4】

Yが1以上の次の基：

-HN-CH₂-CO-、
 -OC-(CH₂)₂-CO-、
 -OC-(CH₂)₃-CO-、
 -HN-[(CH₂)₂-O]₂-CH₂-CO-、
 -OC-CH₂O-(CH₂)₂O-(CH₂)₂-NH-、
 -HN-CH(CO-)-(CH₂)₄-NH-、
 -OC-CH(NH-)-(CH₂)₄-NH-、
 -HN-CH(CO-)-(CH₂)₂-CO-、
 -HN-CH(CONH₂)-(CH₂)₄-NH-、
 -OC-CH(NHCOCH₃)-(CH₂)₄-NH-、
 -N(CH₂-CO-)₂

および任意の適切な繰り返しおよびその組合せを含む、請求項3記載の式(I)の化合物。

【請求項5】

sが1である、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項6】

sが2である、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項7】

rが1～4の整数である、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項8】

Tがキレートガンマ線もしくは陽電子放出放射性核種、キレートもしくはポリキレート錯体の形態の常磁性金属イオンまたはX-線吸収剤からなる群から選択される診断的に活性な部分である、請求項1～7のいずれか記載の式(I)の化合物。

【請求項9】

TがMRI法により検出可能な常磁性金属元素で標識されたキレートリガンドの残基を含むMRI検出可能部分である、請求項8記載の式(I)の化合物。

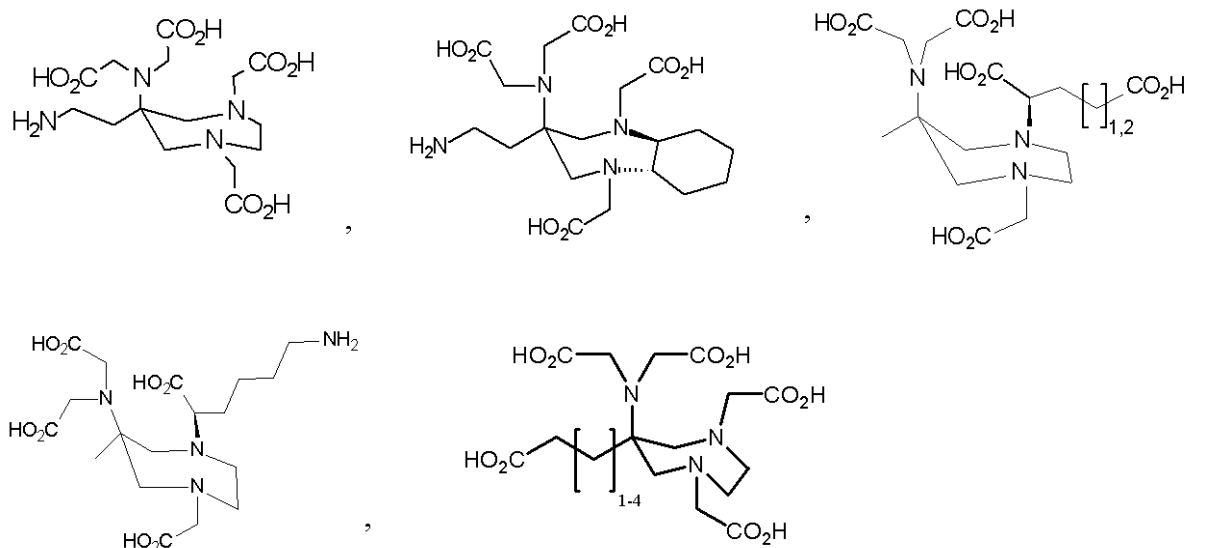
【請求項10】

キレートリガンドがポリアミノポリカルボン酸ならびにDTPA、ベンゾ-DTPA、ジベンゾ-DTPA、フェニル-DTPA、ジフェニル-DTPA、ベンジル-DTPAおよびジベンジル DTPAを含むその誘導体、DTPA-BMA、EOB-DTPA、BOPTA、DTPA-GLU、DTPA-Lys、EDTA、DO3A、HPDO3A、NOTA、AAZTAおよびその誘導体、DOTAならびにベンゾ-DOTA、ジベンゾ-DOTA、DOTMA、TETA、DTPD、EDTPおよびDOTPなどのその誘導体からなる群から選択される、請求項9記載の式(I)の化合物。

【請求項11】

キレートリガンドがDTPA、DTPA-GLU、DTPA-Lys、DOTA、AAZTAおよび式：

【化 1】



で示される任意のAAZTA誘導体からなる群から選択される、請求項 10 記載の式(I)の化合物。

【請求項 12】

常磁性金属元素が $\text{Fe}^{(2+)}$ 、 $\text{Fe}^{(3+)}$ 、 $\text{Cu}^{(2+)}$ 、 $\text{Ni}^{(2+)}$ 、 $\text{Rh}^{(2+)}$ 、 $\text{Co}^{(2+)}$ 、 $\text{Cr}^{(3+)}$ 、 $\text{Gd}^{(3+)}$ 、 $\text{Eu}^{(3+)}$ 、 $\text{Dy}^{(3+)}$ 、 $\text{Tb}^{(3+)}$ 、 $\text{Pm}^{(3+)}$ 、 $\text{Nd}^{(3+)}$ 、 $\text{Tm}^{(3+)}$ 、 $\text{Ce}^{(3+)}$ 、 $\text{Y}^{(3+)}$ 、 $\text{Ho}^{(3+)}$ 、 $\text{Er}^{(3+)}$ 、 $\text{La}^{(3+)}$ 、 $\text{Yb}^{(3+)}$ 、 $\text{Mn}^{(3+)}$ および $\text{Mn}^{(2+)}$ からなる群から選択される常磁性金属イオンである、請求項 9 ~ 11 のいずれか記載の式(I)の化合物。

【請求項 13】

常磁性金属イオンが $\text{Gd}^{(3+)}$ である、請求項 12 記載の式(I)の化合物。

【請求項 14】

TがシンチグラフSPECTまたはPETイメージング法により検出可能な放射性核種で標識されたキレートリガンドの残基を含む放射線イメージング検出可能部分である、請求項 8 記載の式(I)の化合物。

【請求項 15】

放射性核種が $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{51}Cr 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{47}Sc 、 ^{167}Tm 、 ^{141}Ce 、 ^{111}In 、 ^{113}In 、 ^{168}Yb 、 ^{175}Yb 、 ^{140}La 、 ^{90}Y 、 ^{88}Y 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Dy 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{97}Ru 、 ^{103}Ru 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{203}Pb 、 ^{211}Bi 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{214}Bi 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{149}Pm 、 ^{161}Tb 、 ^{177}Lu 、 ^{198}Au 、 ^{111}Ag 、 ^{199}Au 、 ^{51}Mn 、 $^{52\text{m}}\text{Mn}$ 、 ^{52}Fe 、 ^{60}Cu 、 ^{72}As 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{110}In 、 ^{142}Pr および ^{159}Gd からなる群から選択される、請求項 14 記載の式(I)の化合物。

【請求項 16】

放射性核種が ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ および ^{111}In から選択される、請求項 15 記載の式(I)の化合物。

【請求項 17】

キレートリガンドが式1~33から選択される、請求項 14 ~ 16 のいずれか記載の式(I)の化合物。

【請求項 18】

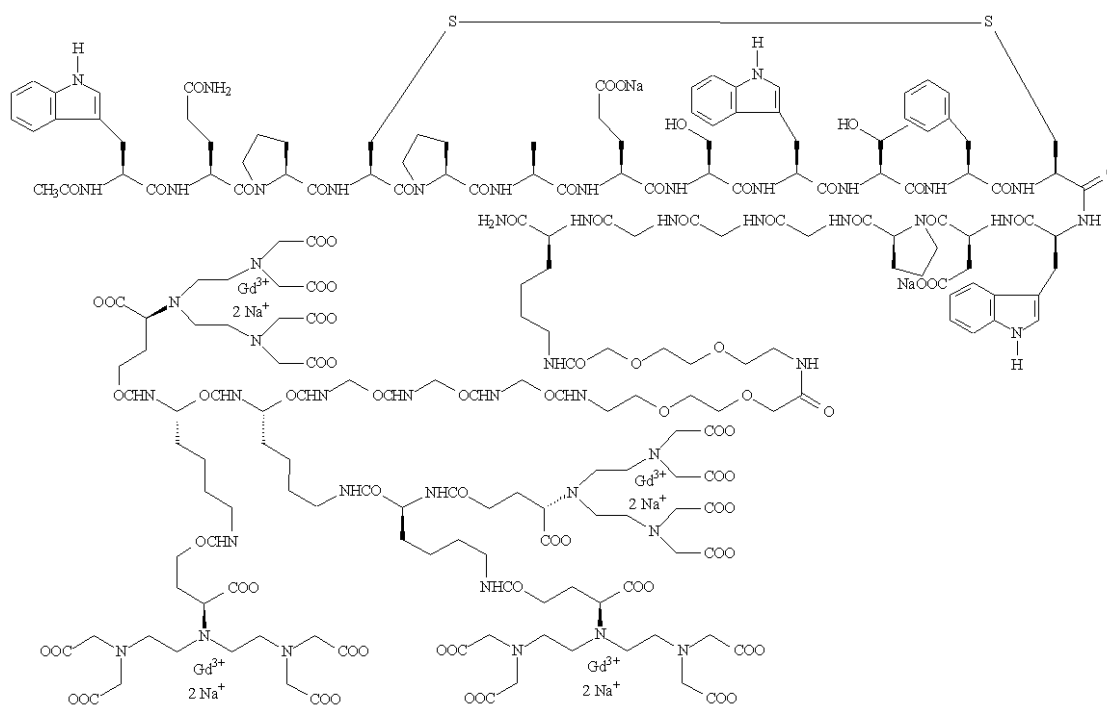
Tが抗凝固-血栓溶解剤、線維素溶解薬、血管新生阻害剤、化学療法剤または殺腫瘍剤などの細胞毒性薬、および放射線治療剤からなる群から選択される治療的に活性な部分である、請求項 1 ~ 7 のいずれか記載の式(I)の化合物。

【請求項 19】

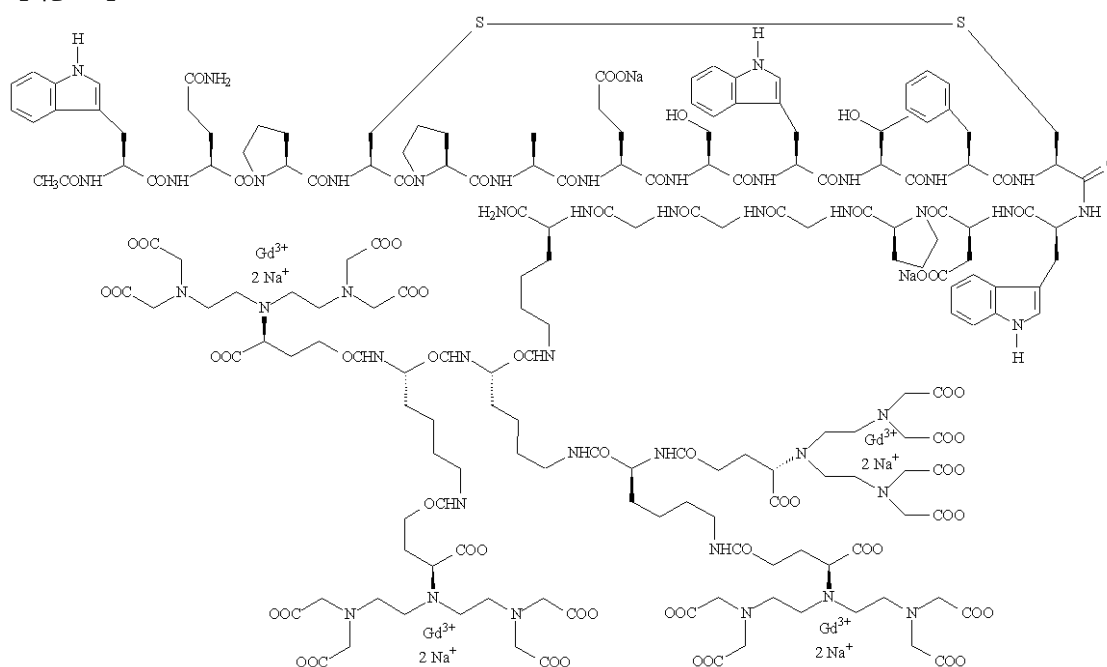
Tが ^{64}Cu 、 ^{90}Y 、 ^{105}Rh 、 ^{111}In 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{149}Pm 、 ^{153}Sm 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{175}Yb 、 ^{177}Lu 、 $^{186}/^{188}\text{Re}$ および ^{199}Au からなる群から選択される放射性核種で標識された適切なキレートリガンドの残基を含む放射線治療剤である、請求項 18 記載の式(I)の化合物。

【請求項 20】

以下の錯体：
キレート錯体1
【化2】

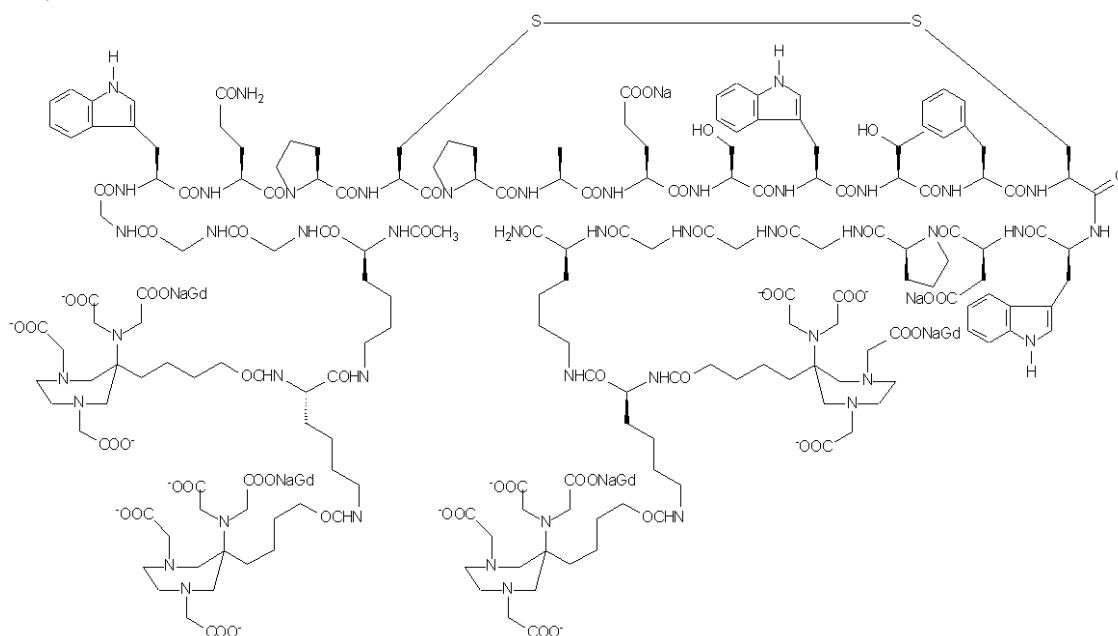


キレート錯体2
【化3】



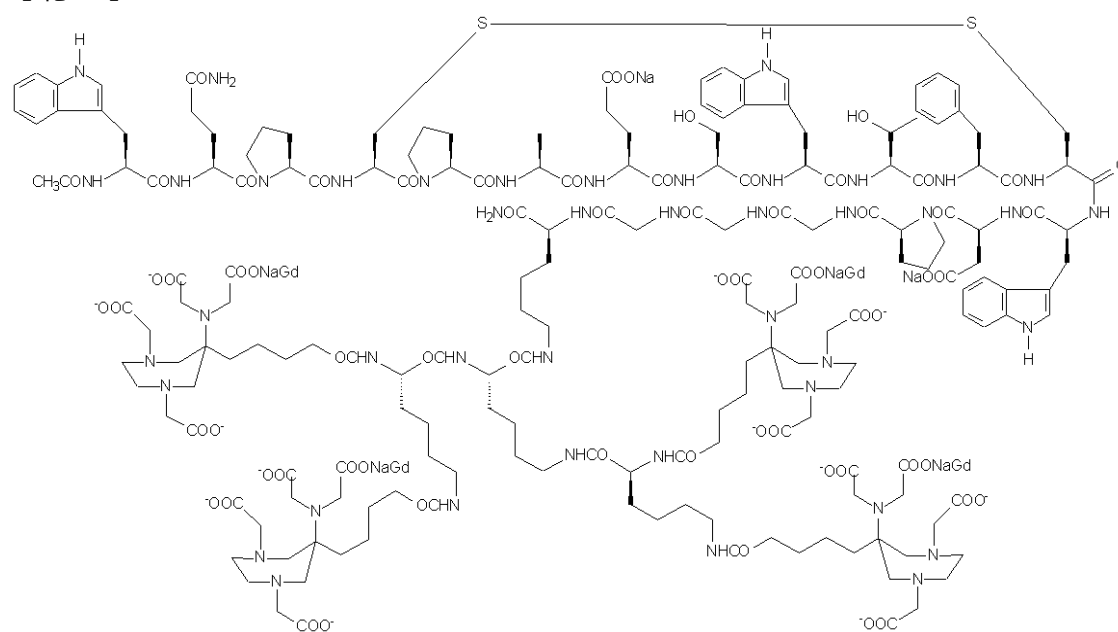
キレート錯体3

【化 4】



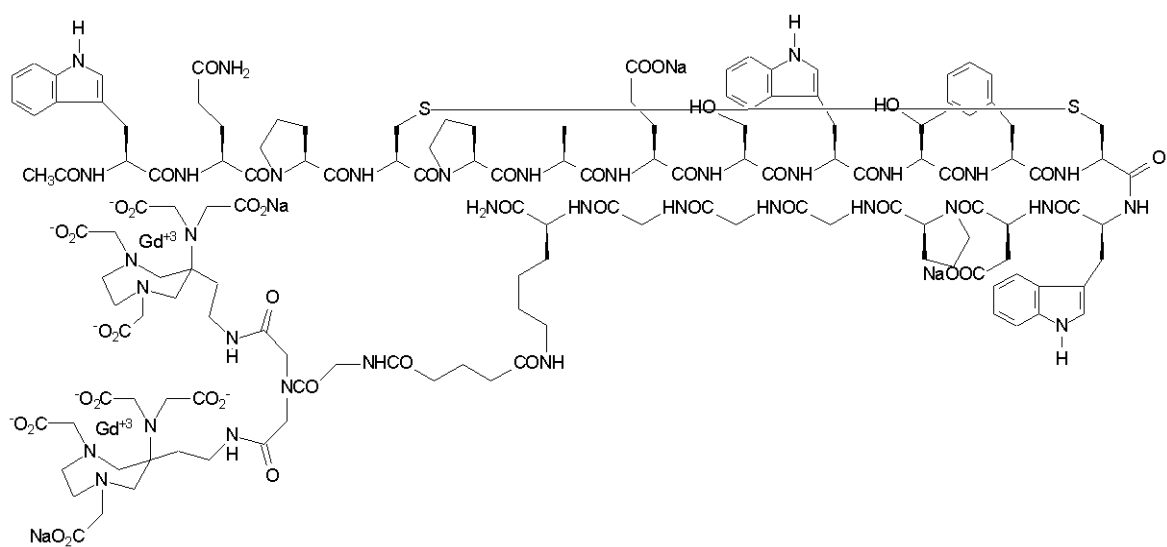
キレート錯体4

【化 5】



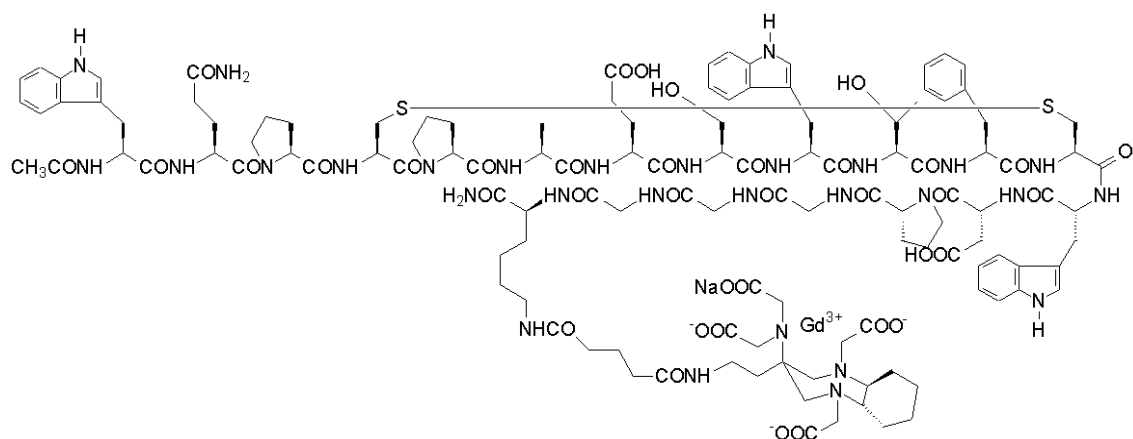
キレート錯体5

【化 6】



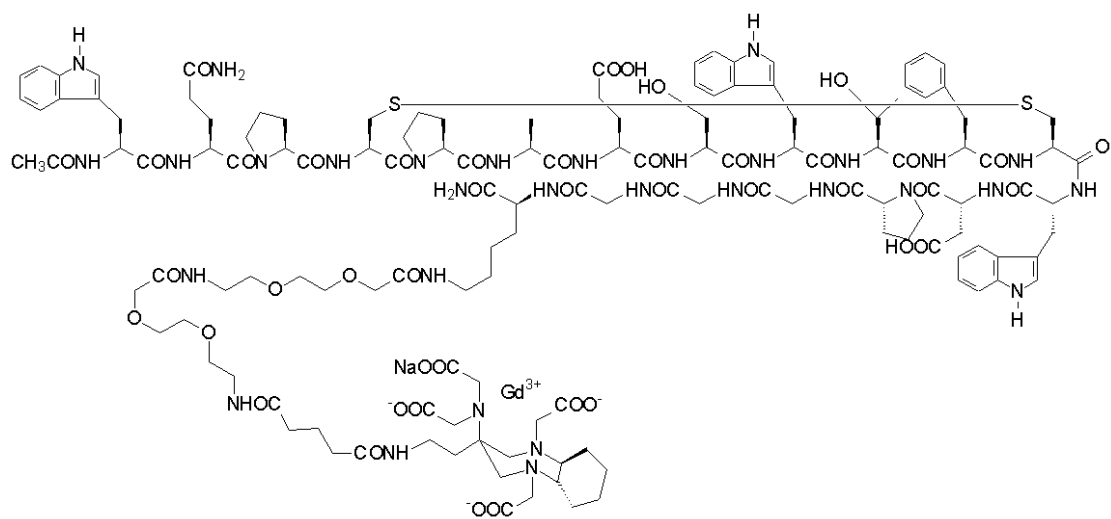
キレート錯体6

【化 7】



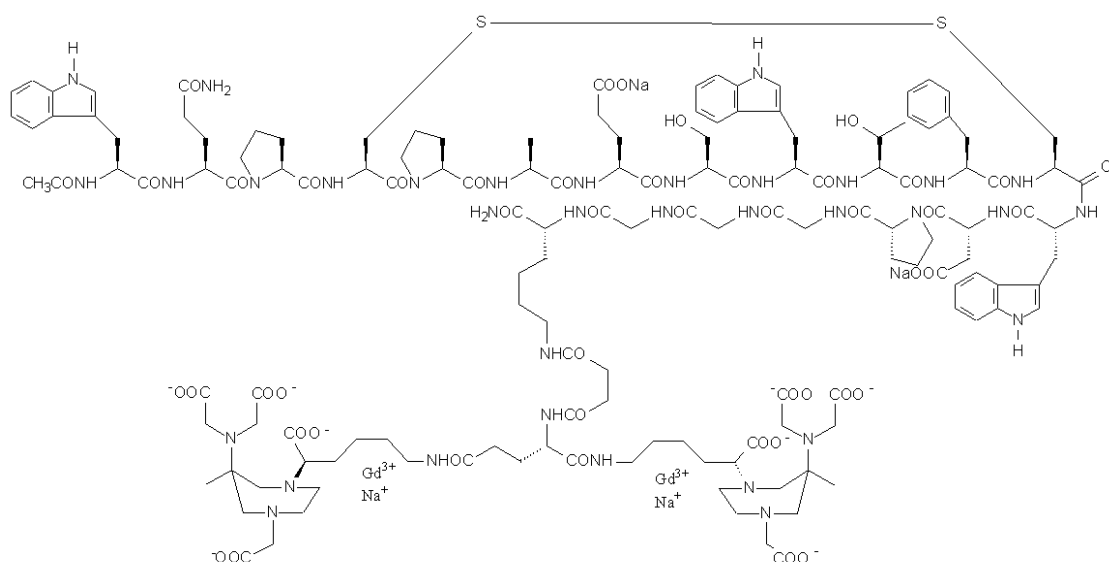
キレート錯体7

【化 8】



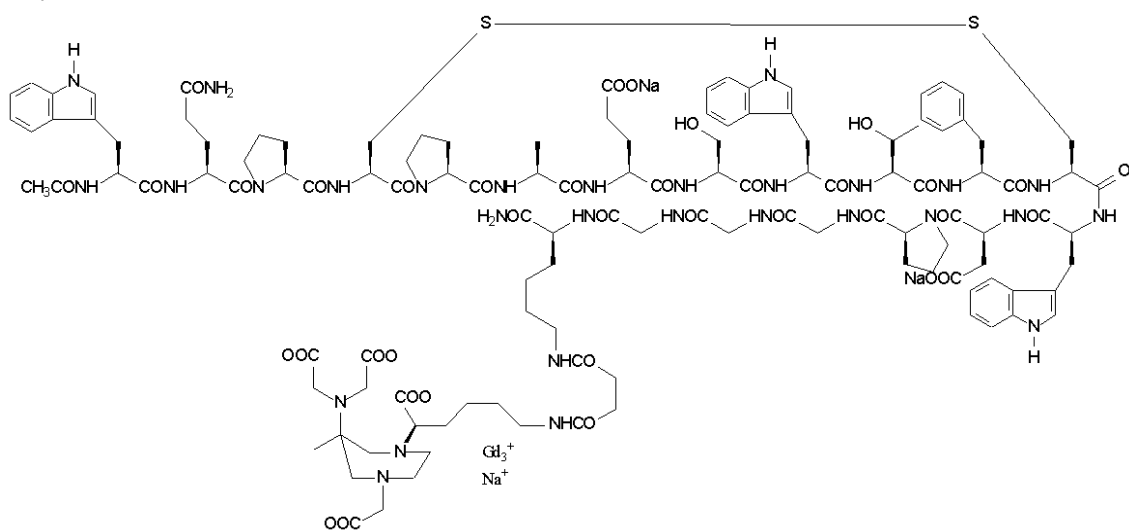
キレート錯体8

【化 9】



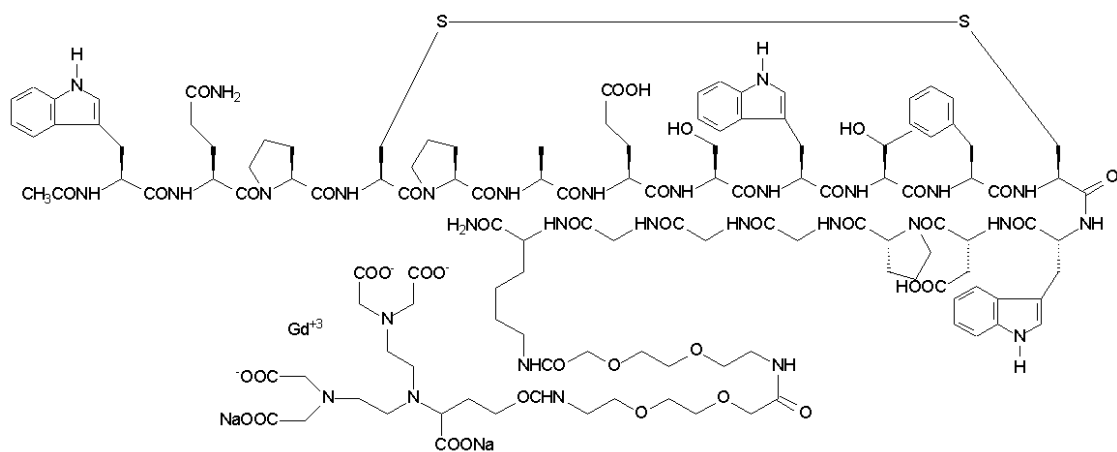
キレート錯体9

【化 10】



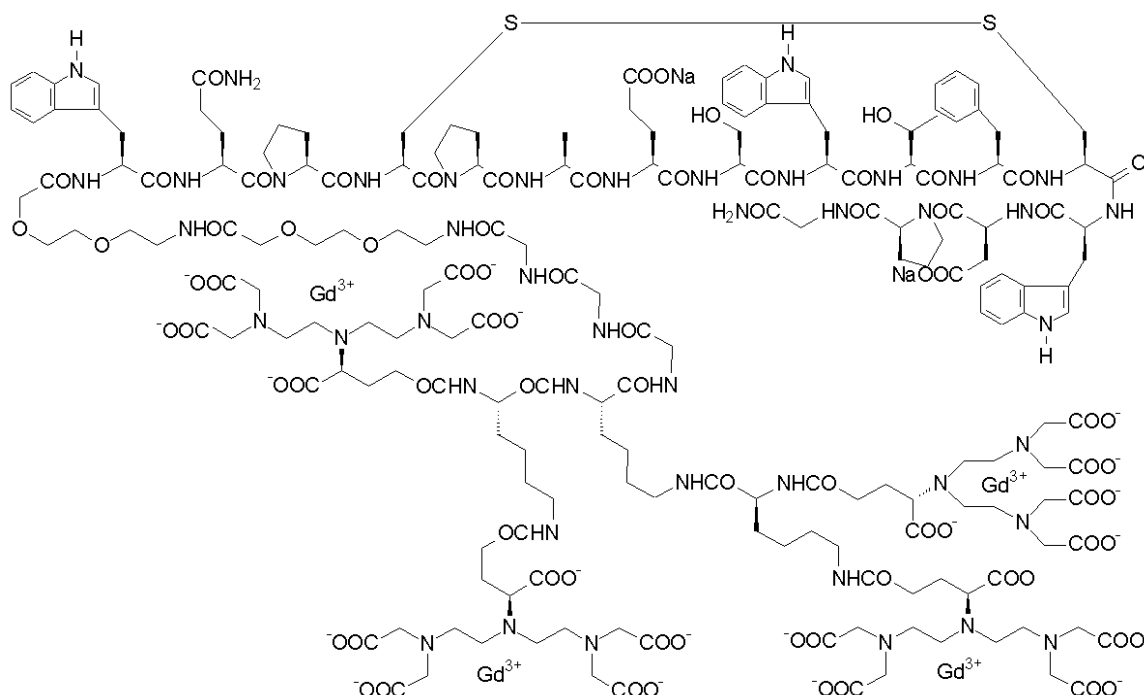
キレート錯体10

【化 11】



キレート錯体11

【化 1 2】



から選択される、請求項 1 記載の式(1)の化合物。

【請求項 2 1】

a) 適切に保護されたペプチド部分または選択されたアミノ酸を適切に脱保護 / 活性化された樹脂上に充填し、次いでリンカー-Yと共役したペプチド部分Aを適切に配列するように、別のアミノ酸、ペプチドまたはリンカーサブユニットと連続カップリングさせる工程（ここに、AおよびYは請求項 1 記載のものと同義である）；

b) 適切に脱保護 / 活性化された樹脂に担持されたA-Y部分を選択された部分Tとカップリングさせる工程（ここに、Tは請求項 1 記載のものと同義である）；

c) 工程b) のカップリング化合物を樹脂から開裂し、システインの-SH基をジスルフィド結合-S-S-に変換するようにペプチドを環化した後、Tが標識された任意の適切なキレート剤を示す場合に、所望の式(1)の化合物を得、適宜その生理学的に許容される塩に変換されるように、選択された常磁性金属イオンまたは放射性核種と適宜錯体化させる工程を含む、請求項 1 記載の式(1)の化合物およびその生理学的に許容される塩の製造方法。

【請求項 2 2】

適宜保護されている適切なY部分またはY部分のサブユニットとペプチド部分AのN-末端（-NH₂）またはC-末端（-COOH）基の一方または両方にて共役したペプチド部分Aを含む、中間体化合物（ここに、AおよびYは請求項 1 記載のものと同義である）。

【請求項 2 3】

Tが任意の適切な非標識キレートリガンド残基またはその塩である、請求項 1 記載の式(1)の化合物の前駆体。

【請求項 2 4】

有効成分として有効量の請求項 1 記載の式(1)の化合物またはその生理学的に許容される塩を 1 以上の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤とともに含む、医薬組成物。

【請求項 2 5】

診断剤または医薬としての使用のための請求項 1 記載の式(1)の化合物。

【請求項 2 6】

フィブリン沈着と関連する病態の検出、診断または治療のための請求項 1 記載の式(1)の化合物。

【請求項 2 7】

Tががん組織および転移組織におけるフィブリン沈着を局在化およびイメージングするための診断的に有効な部分である、請求項1記載の式(I)の化合物の使用方法。

【請求項28】

Tがフィブリン沈着と関連する病態の予防および治療のための治療的に有効な部分である、請求項1記載の式(I)の化合物の使用方法。

【請求項29】

Tが診断的に活性な部分である、有効量の請求項1記載の式(I)の化合物またはその生理学的に許容される塩を含む、フィブリン沈着と関連する病態をインビボにて検出および診断するための医薬組成物。

【請求項30】

器官および組織からの細胞、生体液および生体外サンプルなどの生物学的サンプルにおけるフィブリン沈着をインビトロにて検出または測定する方法であって、生物学的サンプルを有効量の請求項1記載の式(I)の化合物（ここに、Tは診断的に活性な部分である）またはその生理学的に許容される塩と接触させる、方法。

【請求項31】

有効量の請求項1記載の式(I)の化合物（ここに、Tは治療的に活性な部分である）またはその生理学的に許容される塩を含む、フィブリン沈着と関連する病態を治療するための医薬組成物。

【請求項32】

フィブリン沈着と関連する病態または病変が凝血塊、塞栓症、深部静脈血栓症、卒中、炎症性疾患、固形腫瘍および転移過程を含む、請求項28または30のいずれか記載の方法。

【請求項33】

フィブリン沈着と関連する病態または病変が凝血塊、塞栓症、深部静脈血栓症、卒中、炎症性疾患、固形腫瘍および転移過程を含む、請求項29または31のいずれか記載の医薬組成物。