【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20年4月17日(2008.4.17)

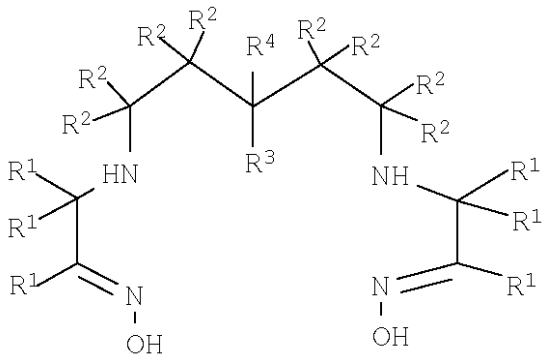
【公表番号】特表2007-526300(P2007-526300A)
【公表日】平成19年9月13日(2007.9.13)
【年通号数】公開・登録公報2007-035
【出願番号】特願2007-501740(P2007-501740)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　51/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　49/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 9/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 9/06　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　 7/06　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　49/02　Ｂ
Ａ６１Ｋ　49/02　Ｃ
Ａ６１Ｋ　49/00　Ｃ
Ａ６１Ｋ　37/02
Ａ６１Ｐ　 9/04
Ａ６１Ｐ　 9/06
Ｃ０７Ｋ　 7/06　ＺＮＡ

【手続補正書】
【提出日】平成20年2月28日(2008.2.28)
【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】
次の一般式（Ｉ）で特徴付けられる医薬品。

Ｚ－Ｌ－Ｖ　（Ｉ）

式中、
Ｖは、結合配列－X^1－X^2－Ｖａｌ－Ｔｙｒ－Ｉｌｅ－Ｈｉｓ－Ｐｒｏ－X^8－X^9－X^{10}を有するペプチドを表し、
Ｌは結合又はリンカーを表し、
Ｚは、造影基Ｍを適宜担持し得る基を表し、
X^1はＮY_1－（CH_2）$_m$－ＣＯ－（式中、ｍは１～１０の整数であり、Y_1はＨ又はアルキルもしくはアリール含有置換基である。）を表し、
X^2はＡｒｇ又はＮ－アルキル化Ａｒｇ或いはＡｒｇ類似体のＰｈｅ［４－グアニジノ］及びＧｌｙ－４－ピペリジル［Ｎ－アミジノ］を表し、
X^8はＧｌｙ、Ｐｈｅ、Ｐｈｇ、Ｈｐｈ、Ｂｉｐ、Ａｌａ、Ｔｙｒ、Ｈｉｓ、Ｔｒｐ又はＮａｌを表し、
X^9及びX^{10}は各々独立に、Ｐｒｏ、Ａｒｇ、Ｈｉｓ、Ａｌａ、Ｐｈｅ、Ｇｌｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ｍｅｔ、Ｔｒｐ、Ａｓｐ又はＬｙｓを表し、X^8とX^9とX^{10}は一緒にＡＣＥ切断部位をなし、
それぞれ３位及び５位のＶａｌ残基及びＩｌｅ残基は、－CH_2－CH_2－、－Ｓ－CH_2

－、－Ｓ－ＣＨ$_2$－Ｓ－、ラクタム又は－Ｓ－Ｓ－単位を含む架橋を形成し得るアミノ酸で適宜置き換えられていてもよく、
Ｚは適宜リンカーＬを介してアミノ酸Ｘ^{1}と結合を形成し、
Ｍが存在する場合は画像診断法で直接又は間接的に検出し得る造影性基を表す。
【請求項２】
Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^8、Ｘ^9、Ｘ^{10}のアミノ酸が各々独立に
Ｇｌｙを表すＸ^1、
Ａｒｇ又はＮ－メチル－Ａｒｇを表すＸ^2、
Ｐｈｅを表すＸ^8、
Ｐｒｏ、Ａｒｇ、Ｈｉｓ、Ａｌａ、Ｐｈｅ、Ｇｌｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ｍｅｔ、Ｔｒｐ、Ａｓｐ又はＬｙｓを表すＸ^9、及び
Ｐｒｏ、Ａｒｇ、Ｈｉｓ、Ａｌａ、Ｐｈｅ、Ｇｌｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ｍｅｔ、Ｔｒｐ、Ａｓｐ又はＬｙｓを表すＸ^{10}
から選択される、請求項１記載の医薬品。
【請求項３】
式（Ｉ）のＶ基及びＬ基のいずれかの位置に結合した１以上のバイオモディファイヤー基をさらに有する、請求項１又は請求項２記載の医薬品。
【請求項４】
Ｚがキレート剤を表す、請求項１乃至請求項３のいずれか１項記載の医薬品。
【請求項５】
Ｚが次の式（ＶＩＩ）のキレート剤を表す、請求項４記載の医薬品。
【化１】



(VII)

式中、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^{3}及びＲ^{4}は各々独立にＨ又はＣ$_1$～$_{10}$アルキル、Ｃ$_3$～$_{10}$アルキルアリール、Ｃ$_2$～$_{10}$アルコキシアルキル、Ｃ$_1$～$_{10}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～$_{10}$アルキルアミン、Ｃ$_1$～$_{10}$フルオロアルキルであるか、或いは２以上のＲ基がそれらに結合した原子と共に炭素環、複素環、飽和又は不飽和環を形成するものである。
【請求項６】
Ｍが、検出可能な放射線を放射する成分もしくは放射を誘起する成分、局所電磁場に影響を与える成分、放射エネルギーを吸収又は散乱する成分、重金属及びその化合物、及び検出可能な物質を生成する成分を含む、診断、特にインビボ診断用の造影性基を表す、請求項１乃至請求項５のいずれか１項記載の医薬品。
【請求項７】
Ｍが、^{67}Ｇａ、^{111}Ｉｎ、^{123}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{81m}Ｋｒ、^{99}Ｍｏ、^{99m}Ｔｃ、^{201}Ｔｌ及び^{133}Ｘｅを含む、放射線又はＳＰＥＣＴイメージング用のγ放射性成分を表す、請求項６記載の医薬品。
【請求項８】
Ｍが、^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{68}Ｇａ、^{13}Ｎ、^{15}Ｏ及び^{82}Ｒｂを含む、ＰＥＴイメージング用の陽電子放出性をもつ放射体を表す、請求項６記載の医薬品。
【請求項９】

次の式（Ｉ）で特徴付けられる、請求項１乃至請求項５のいずれか１項記載の医薬品。

Ｚ－Ｌ－Ｖ　（Ｉ）

式中、

Ｖは、結合配列－X^1－X^2－Ｖａｌ－Ｔｙｒ－Ｉｌｅ－Ｈｉｓ－Ｐｒｏ－X^8－X^9－X^{10}を有するペプチドを表し、X^1、X^2、X^8、X^9、X^{10}のアミノ酸は各々独立に、

Ｇｌｙを表すX^1、

Ａｒｇ又はＮ－メチル－Ａｒｇを表すX^2、

Ｐｈｅを表すX^8、

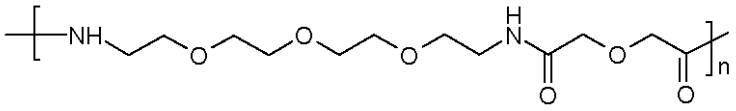
Ｐｒｏ、Ａｒｇ、Ｈｉｓ、Ａｌａ、Ｐｈｅ、Ｇｌｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ｍｅｔ、Ｔｒｐ、Ａｓｐ又はＬｙｓを表すX^9、及び

Ｐｒｏ、Ａｒｇ、Ｈｉｓ、Ａｌａ、Ｐｈｅ、Ｇｌｕ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ｍｅｔ、Ｔｒｐ、Ａｓｐ又はＬｙｓを表すX^{10}

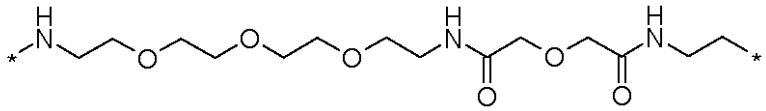
から選択され、

Ｌは、結合、或いは適宜－ＣＯ－（CH_2）$_m$－ＣＯ－と結合した式ＮＨ－（CH_2）$_m$－の化合物（式中、ｍは１～１０の正の整数を表す。）、式（ＩＶ）の化合物（式中、ｎは１～１０の整数である。）の１以上の単位、式（Ｘ）又は式（ＶＩ）の化合物から選択されるリンカーであり、

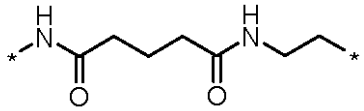
【化２】



式(IV)



式 (X)



式 (VI)

Ｚは、造影基Ｍ及び次の式（ＩＶ）のブロックを１～１０単位含む単分散ＰＥＧ構成ブロックから選択される１以上のバイオモディファイヤーを適宜担持し得る基を表す。

【請求項１０】

請求項１記載の式（Ｉ）の医薬品を、薬学的に許容される１種以上の添加剤及び／又は賦形剤と共に含んでなる医薬組成物。

【請求項１１】

ペプチド－キレートコンジュゲート及び還元剤を含む、請求項１記載の式（Ｉ）の放射性医薬組成物の調製用キット。

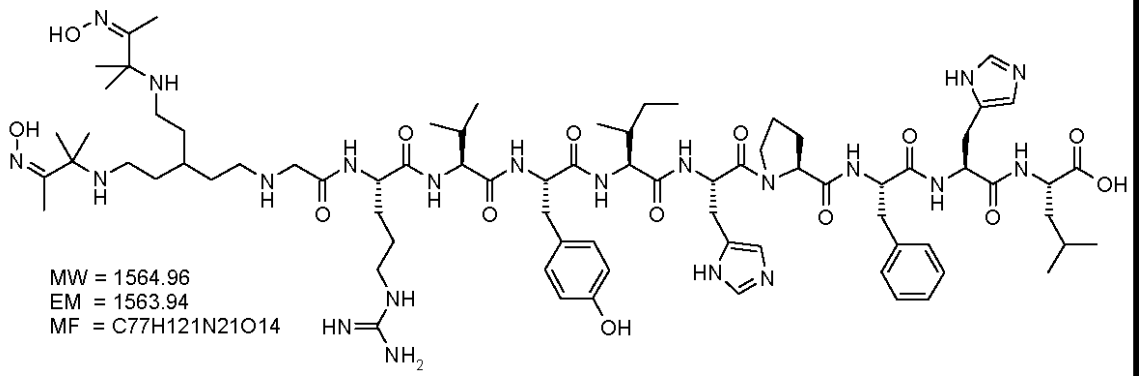
【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００６１

【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６１】
特に好ましいのは、R^1、R^2及びR^3が水素又はメチル基であり、R^4がアルキル基である式（ＶＩＩ）のキレート剤であり、特に次の式（ＶＩＩＩ）の化合物（本明細書ではｃＰＮ２１６という。）である。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００９８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００９８】
【化７】

cPn216-Gly-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-OH



Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＳＡＳＲＩＮ樹脂０．１ｍｍｏｌから出発して、Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ ４３３Ａペプチド合成装置で、ＡｎｇＩのペプチド類似体を合成した。アルギニンまでのカップリング段階には、（ＨＢＴＵ：Ｏ－ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ，Ｎ，Ｎ′，Ｎ′－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを用いて）予め活性化したアミノ酸を過剰の１ｍｍｏｌ用いた。Ｎ末端を、ＤＭＦ中の０．５ｍｍｏｌ無水ブロモ酢酸を用いて６０分間ブロモアセチル化した。このブロモアセチル化した樹脂を、ジメチルホルムアミドに溶解したｃＰｎ２１６（０．１ｍｍｏｌ）及びＮ－メチルモルホリン（０．２ｍｍｏｌ）溶液で６０分間処理した。