

【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19年10月25日(2007.10.25)

【公表番号】特表2007-511494(P2007-511494A)

【公表日】平成19年5月10日(2007.5.10)

【年通号数】公開・登録公報2007-017

【出願番号】特願2006-538954(P2006-538954)

【国際特許分類】

A 61 K 49/00 (2006.01)

A 61 K 51/00 (2006.01)

A 61 K 47/48 (2006.01)

【F I】

A 61 K 49/00 A

A 61 K 49/00 C

A 61 K 49/02 A

A 61 K 47/48 B

A 61 K 49/02 B

A 61 K 49/02 C

【手続補正書】

【提出日】平成19年9月6日(2007.9.6)

【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

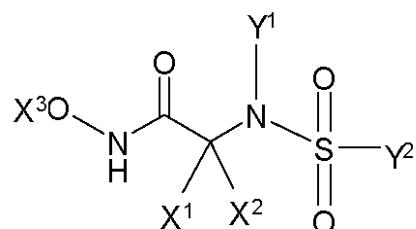
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

造影基で標識した以下の式(I)のメタロプロテイナーゼ阻害剤を含む造影剤であって、哺乳類生体内への標識マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤の投与後に造影基を検出することができる造影剤。

【化1】



(I)

式中、

Y^1 はH又は $-(\text{CH}_2)_w-(\text{C}=\text{O})-\text{Z}$ であって、 w は1~6の整数であり、 Z はOH、 $\text{C}_{1~6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{4~10}$ アリールオキシ又は NR^1R^2 であって、 R^1 及び R^2 は各々独立にH、 $\text{C}_{1~6}$ アルキル、 $\text{C}_{3~6}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{1~6}$ フルオロアルキル又は $\text{C}_{4~10}$ アリールからなる群から選択され、

X^1 及び X^2 はそれらが結合した炭素原子と共に脂環式又は二環式の $\text{C}_{3~10}$ 飽和環を形成しており、該飽和環はO、N及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を適宜含んでいてもよく、

X^3 は H、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル又は $C_{1 \sim 3}$ フルオロアルキルであり、
 Y^2 は式 - [A^1]_p [O]_q A^2 の基であって、 p 及び q は 0 又は 1 であり、 A^1 は $C_{1 \sim 10}$ アルキレン、 $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキレン、 $C_{1 \sim 10}$ ペルフルオロアルキレン、 $C_{6 \sim 10}$ アリーレン又は $C_{2 \sim 10}$ ヘテロアリーレンであり、 A^2 は H、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル、 $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{1 \sim 10}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール又は $C_{2 \sim 10}$ ヘテロアリールであるが、ただし、 p 及び q が共に 0 である場合、 A^2 は H ではない。

【請求項 2】

Y^1 が - ($C H_2$)_w - ($C = O$) - Z であって、 w が 1、 2 又は 3 である、 請求項 1 記載の造影剤。

【請求項 3】

前記造影基が、

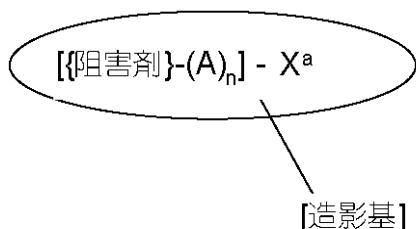
- (i) 放射性金属イオン、
- (i i) 常磁性金属イオン、
- (i i i) 線放出型放射性ハロゲン、
- (i v) 陽電子放出型放射性非金属、
- (v) 過分極 NMR 活性核種、
- (v i) インビボ光学イメージングに適したレポーター、
- (v i i) 血管内検出に適した 放射体

から選択される、 請求項 1 又は 請求項 2 記載の造影剤。

【請求項 4】

次の式 II を有する、 請求項 1 乃至 請求項 3 のいずれか 1 項記載の造影剤。

【化 2】



(II)

式中、

{ 阻害剤 } は式 (I) のメタロプロティナーゼ阻害剤であり、

- (A)_n - はリンカー基であって、各 A は独立に - $C R_2$ - 、 - $C R = C R$ - 、 - $C - C$ - 、 - $C R_2 CO_2$ - 、 - $CO_2 CR_2$ - 、 - $N R C O$ - 、 - $C O N R$ - 、 - $N R (C = O) NR$ - 、 - $N R (C = S) NR$ - 、 - $S O_2 N R$ - 、 - $N R S O_2$ - 、 - $C R_2 O C R_2$ - 、 - $C R_2 S C R_2$ - 、 - $C R_2 N R C R_2$ - 、 $C_{4 \sim 8}$ シクロヘテロアルキレン基、 $C_{4 \sim 8}$ シクロアルキレン基、 $C_{5 \sim 12}$ アリーレン基もしくは $C_{3 \sim 12}$ ヘテロアリーレン基、 アミノ酸、 糖又は单分散ポリエチレングリコール (PEG) 構成単位であり、

R は独立に H、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{2 \sim 4}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 4}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシアルキル又は $C_{1 \sim 4}$ ヒドロキシアルキルから選択され、

n は 0 ~ 10 の整数であり、

X^a は H、 OH、 Hal、 NH₂、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ヒドロキシアルキルであるか、 或いは X^a は造影基である。

【請求項 5】

前記造影基がメタロプロティナーゼ阻害剤の Y^1 又は Y^2 の位置に結合している、 請求項 4 記載の造影剤。

【請求項 6】

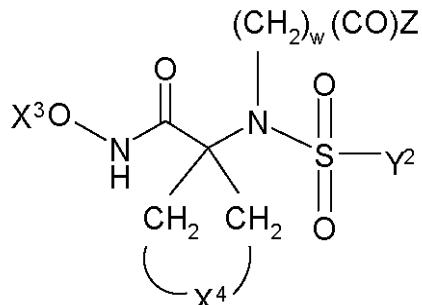
前記マトリックスメタロプロティナーゼ阻害剤がリガンドに結合しており、 リガンドが放射性金属イオンと金属錯体を形成しており、 放射性金属イオンが 線放射体又は陽電子放

射体である、請求項 1 乃至請求項 5 のいずれか 1 項記載の造影剤。

【請求項 7】

マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤が次の式 I V を有する、請求項 1 乃至請求項 6 のいずれか 1 項記載の造影剤。

【化 3】



(IV)

式中、

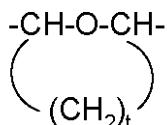
Y^2 、 w 及び Z は請求項 1 で定義した通りであり、

X^3 は H 、 CH_3 又は CH_2F であり、

X^4 は $-\text{(CH}_2\text{)}_m-$ (m は、1、2 又は 3 である)、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 又は X^5 であり、

X^5 は次式の基であり、 t は 2 又は 3 である。

【化 4】



【請求項 8】

請求項 1 乃至請求項 7 のいずれか 1 項記載の造影剤を生体適合性担体と共に哺乳類への投与に適した形態で含む医薬組成物。

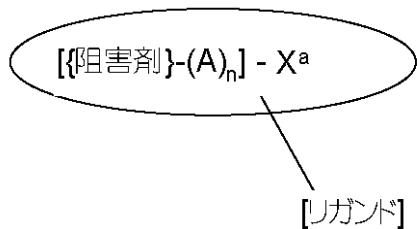
【請求項 9】

請求項 1 乃至請求項 7 のいずれか 1 項記載の造影剤を生体適合性担体と共に哺乳類への投与に適した形態で含み、造影基が放射性である、放射性医薬組成物。

【請求項 10】

放射性又は常磁性金属イオンと金属錯体を形成することができるリガンドとマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤とのコンジュゲートであって、次の式 I I b で表されるコンジュゲート。

【化 5】



(IIb)

式中、

{阻害剤} は式 (I) のメタロプロテイナーゼ阻害剤であり、

$-\text{(A)}_n-$ はリンカーベ基であって、各 A は独立に $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR=CR}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}$

-、 - C R₂ C O₂ -、 - C O₂ C R₂ -、 - N R C O -、 - C O N R -、 - N R (C = O) N R -、 - N R (C = S) N R -、 - S O₂ N R -、 - N R S O₂ -、 - C R₂ O C R₂ -、 - C R₂ S C R₂ -、 - C R₂ N R C R₂ -、 C₄ ~₈ シクロヘテロアルキレン基、 C₄ ~₈ シクロアルキレン基、 C₅ ~₁₂ アリーレン基もしくは C₃ ~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 (P E G) 構成単位であり、

R は独立に H、 C₁ ~₄ アルキル、 C₂ ~₄ アルケニル、 C₂ ~₄ アルキニル、 C₁ ~₄ アルコキシアルキル又は C₁ ~₄ ヒドロキシアルキルから選択され、

n は 0 ~ 10 の整数であり、

X^a は H、 O H、 H a l、 N H₂、 C₁ ~₄ アルキル、 C₁ ~₄ アルコキシ、 C₁ ~₄ アルコキシアルキル、 C₁ ~₄ ヒドロキシアルキルであるか、 或いは X^a は造影基である。

【請求項 1 1】

請求項 9 記載の放射性医薬組成物の調製用キットであって、請求項 1 0 記載のコンジュゲートを含むキット。

【請求項 1 2】

前駆体を含む請求項 9 記載の放射性医薬組成物の調製用キットであって、前駆体が、請求項 1 乃至請求項 7 のいずれか 1 項記載のマトリックスメタロプロティナーゼ阻害剤の非放射性誘導体であり、非放射性誘導体が陽電子放出型放射性非金属源又は 線放出型放射性ハロゲン源との反応によって所望の放射性医薬を形成できる、キット。

【請求項 1 3】

アテローム性動脈硬化症の画像診断のための請求項 1 乃至請求項 7 のいずれか 1 項記載の造影剤の使用。