

【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 6 1 K 49/00 (2006.01)**

**A 6 1 K 51/00 (2006.01)**

**A 6 1 K 47/48 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 49/00 A

A 6 1 K 49/00 C

A 6 1 K 49/02 A

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 49/02 B

A 6 1 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

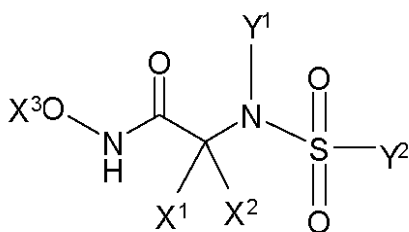
【補正の内容】

【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  $-(CH_2)_w-(C=O)-Z$  であって、 $w$  は 1 ~ 6 の整数であり、 $Z$  は OH、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、 $C_4 \sim 10$  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、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$  フルオロアルキル又は  $C_4 \sim 10$  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  $C_3 \sim 10$  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  $-(CH_2)_w - (C=O) - Z$  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、

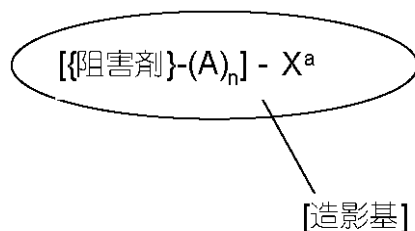
- (i) 放射性金属イオン、
- (ii) 常磁性金属イオン、
- (iii) 線放出型放射性ハロゲン、
- (iv) 陽電子放出型放射性非金属、
- (v) 過分極 NMR 活性核種、
- (vi) インビボ光学イメージングに適したレポーター、
- (vii) 血管内検出に適した放射体

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 I I 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) のメタロプロテイ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  $-CR_2-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-CR_2CO_2-$ 、 $-CO_2CR_2-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-NR(C=O)NR-$ 、 $-NR(C=S)NR-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-CR_2OCR_2-$ 、 $-CR_2SCR_2-$ 、 $-CR_2NRCR_2-$ 、 $C_4 \sim 8$  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、糖又は単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、 $NH_2$ 、 $C_1 \sim 4$  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イナーゼ阻害剤の  $Y^1$  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】

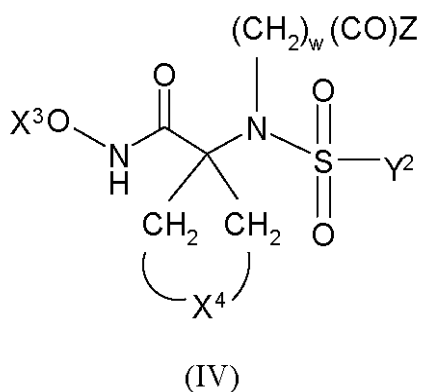
前記マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤がリガンドに結合しており、リガンドが放射性金属イオンと金属錯体を形成しており、放射性金属イオンが線放射体又は陽電子放

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】



式中、

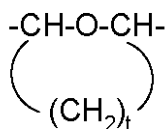
$Y^2$ 、 $w$  及び  $Z$  は請求項 1 で定義した通りであり、

$X^3$  は  $H$ 、 $CH_3$  又は  $CH_2F$  であり、

$X^4$  は  $-(CH_2)_m-$  ( $m$  は、1、2 又は 3 である)、 $-CH_2OCH_2-$  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。

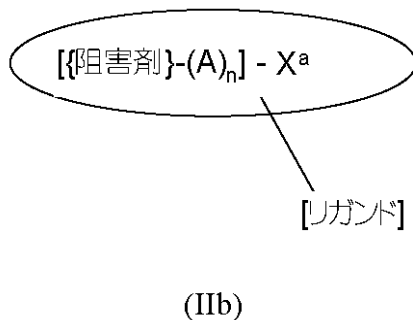
【請求項 9】

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 II b で表されるコンジュゲート。

【化 5】



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、

$-(A)_n-$  はリンカー基であって、各  $A$  は独立に  $-CR_2-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C \quad C$

-、-CR<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-、-CO<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>-、-NRCO-、-CONR-、-NR(C=O)NR-、-NR(C=S)NR-、-SO<sub>2</sub>NR-、-NRSO<sub>2</sub>-、-CR<sub>2</sub>OCR<sub>2</sub>-、-CR<sub>2</sub>SCR<sub>2</sub>-、-CR<sub>2</sub>NRCR<sub>2</sub>-、C<sub>4</sub>~<sub>8</sub>シクロヘテロアルキレン基、C<sub>4</sub>~<sub>8</sub>シクロアルキレン基、C<sub>5</sub>~<sub>12</sub>アリーレン基もしくはC<sub>3</sub>~<sub>12</sub>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、Rは独立にH、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシアルキル又はC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>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<sup>a</sup>はH、OH、Hal、NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシアルキル、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ヒドロキシアルキルであるか、或いはX<sup>a</sup>は造影基である。

【請求項11】

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10記載のコンジュゲートを含むキット。

【請求項12】

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イン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13】

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。