

【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22年10月7日(2010.10.7)

【公表番号】特表2010-502574(P2010-502574A)

【公表日】平成22年1月28日(2010.1.28)

【年通号数】公開・登録公報2010-004

【出願番号】特願2009-525172(P2009-525172)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/795 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/58 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 14/795 Z N A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 49/02 C

A 6 1 K 49/02 B

A 6 1 K 49/00 D

A 6 1 K 49/00 C

G 0 1 N 33/58 Z

【手続補正書】

【提出日】平成22年8月23日(2010.8.23)

【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】

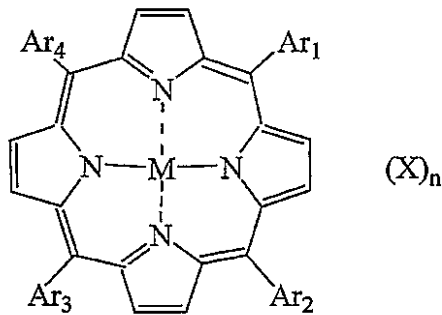
【請求項1】

RGD含有ペプチド又はRGDペプチド模倣体とポルフィリン、クロロフィル又はバクテリオクロロフィルから選択される感光剤とのコンジュゲートであって、感光剤が、10、15、20位のそれぞれで4-メチルフェニル又はアセチル化グルコシルオキシフェニルによって、5位でスペーサーアームを介してポルフィリン大環状分子と連結した直鎖状RGD含有ペプチドの残基によって置換されている、メタレート化されていないポルフィリンであるコンジュゲートを除外したコンジュゲート。

【請求項2】

感光剤が以下の式のテトラアリアルポルフィリンである、請求項1に記載のコンジュゲート：

## 【化 1】



[ 式中、

Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>、Ar<sub>3</sub>、及びAr<sub>4</sub>は、同一又は異なり、それぞれ、炭素環アリール、ヘテロアリール及び混合カルボアリール-ヘテロアリール基から選択されるアリール基であり、各々の炭素環アリール基が、それ自体で又は混合カルボアリール-ヘテロアリール基の一部として、フェニル、ピフェニル及びナフチルからなる群から選択される単環又は二環状芳香族基であり、各々のヘテロアリール基が、それ自体で又は混合カルボアリール-ヘテロアリール基の一部として、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、及びトリアジニルから選択される、1~3個のN、O又はSのヘテロ原子を含む、5~6員の芳香環であり、アリール基のそれぞれは、未置換であるか、又は、ハロゲン原子、アリールがフェニルの場合はC<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、アリールがヘテロアリール若しくは混合カルボアリール-ヘテロアリールの場合はC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルコキシ、カルボキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルアミノ、アミノ-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)アルキルアミノ、トリ-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)アルキルアンモニウム、ヒドロキシ、及びCONH<sub>2</sub>から選択される1つ若しくは複数の置換基によって置換されており、ここで好ましくは、炭素環アリール及び/又はヘテロアリール基のうちの1~3個が、1つ又は複数のカルボキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルアミノ、アミノ-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)アルキルアミノ、ヒドロキシ、又はCONH<sub>2</sub>基によって置換されており、Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>、Ar<sub>3</sub>、及びAr<sub>4</sub>のうちの少なくとも1つは、その置換基のうちの1つ又は架橋基を介して前記少なくとも1つのアリール基と連結したRGD含有ペプチド又はRGDペプチド模倣体によって置換されており；

nは、置換基が中性の場合は0であるか、又は、nは1~4の整数であり；

Xは、アリール基が正荷電の場合は製薬上許容される陰イオンであるか、又は、アリール基が負荷電の場合は製薬上許容される陽イオンであり；

Mは、2Hであるか、又は、Mg、Pd、Pt、Co、Ni、Sn、Cu、Zn、Mn、In、Eu、Fe、Au、Al、Gd、Er、Yb、Lu、Ga、Y、Rh、Ru、Si、Ge、Cr、Mo、P、Re、Tl及びTc並びにその同位体から選択される原子であり、好ましくは、Mは、2Hであるか、又は、Pd、Cu、Mn及びGdから選択される金属である]。

## 【請求項 3】

RGD含有ペプチドがすべてL、すべてD又はL、Dの直鎖状又は環状ペプチドであり、アミノ酸が天然又は非天然のアミノ酸であり得、好ましくは、配列番号1又は配列番号2の環状ペプチドが、-CO-NH-基を介してポルフィリン部分の少なくとも1つのアリール基と連結している、請求項2に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 4】

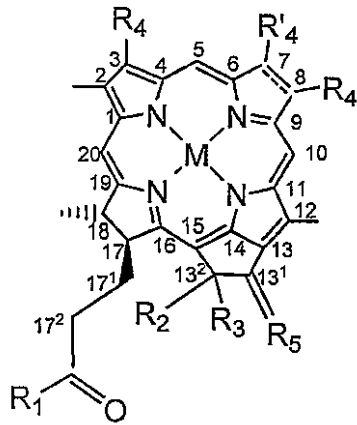
(i)メソ-5-(4-環状RGDFK-ベンズアミド)-10,15,20-トリス(4-カルボキシフェニル)ポルフィン(20)；(ii)銅(II)メソ-5-(4-環状RGDFK-ベンズアミド)-10,15,20-トリス(4-カルボキシ-フェニル)ポルフィン(21)；及び(iii)ガドリニウム(III)メソ-5-(4-環状

R G D f K - ベンズアミド) - 10, 15, 20 - トリス(4 - カルボキシフェニル) ポルフィン(22)から選択される、請求項3に記載のコンジュゲート。

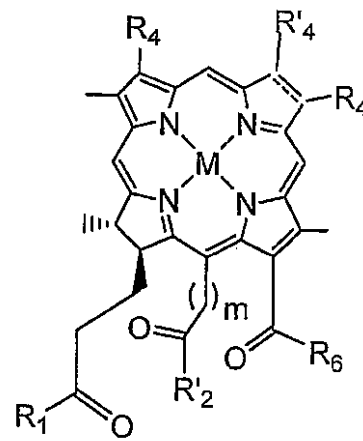
【請求項5】

感光剤が、式I、II又はIIIのクロロフィル又はバクテリオクロロフィル、並びにその製薬上許容される塩及び光学異性体：

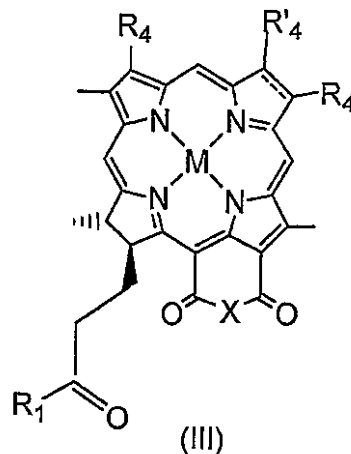
【化2】



(I)



(II)



(III)

[式中、

Mは、2H、又はMg、Pd、Pt、Co、Ni、Sn、Cu、Zn、Mn、In、Eu、Fe、Au、Al、Gd、Er、Yb、Lu、Ga、Y、Rh、Ru、Si、Ge、Cr、Mo、P、Re又はTc、Tl並びにその同位体から、ここで好ましくは、2H、Cu、Mn又はPdから選択される原子を表し；

Xは、O又はN - R<sub>7</sub>であり；

R<sub>1</sub>、R'<sub>2</sub>及びR<sub>6</sub>は、それぞれ独立して、Y - R<sub>8</sub>、-NR<sub>9</sub>R'<sub>9</sub>若しくは-N<sup>+</sup>R<sub>9</sub>R'<sub>9</sub>R''<sub>9</sub>A<sup>-</sup>であるか；又は、R<sub>1</sub>及びR<sub>6</sub>は、一緒になって、RGDペプチド又はRGDペプチド模倣体残基を含む環を形成し；

Yは、O又はSであり；

R<sub>2</sub>は、H、OH又はCOOR<sub>9</sub>であり；

R<sub>3</sub>は、H、OH、C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルコキシであり；

R<sub>4</sub>は、-CH=CR<sub>9</sub>R'<sub>9</sub>、-CH=CR<sub>9</sub>Hal、-CH=CH-CH<sub>2</sub>-NR<sub>9</sub>R'<sub>9</sub>、-CH=CH-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>R<sub>9</sub>R'<sub>9</sub>R''<sub>9</sub>A<sup>-</sup>、-CHO、-CH=NR<sub>9</sub>、-CH=N<sup>+</sup>R<sub>9</sub>R'<sub>9</sub>A<sup>-</sup>、-CH<sub>2</sub>-OR<sub>9</sub>、-CH<sub>2</sub>-SR<sub>9</sub>、-CH<sub>2</sub>-H

a 1、 $-CH_2-R_9$ 、 $-CH_2-NR_9R'_9$ 、 $-CH_2-N^+R_9R'_9R''_9A^-$ 、 $-CH_2-CH_2R_9$ 、 $-CH_2-CH_2Hal$ 、 $-CH_2-CH_2OR_9$ 、 $-CH_2-CH_2SR_9$ 、 $-CH_2-CH_2-NR_9R'_9$ 、 $-CH_2-CH_2-N^+R_9R'_9R''_9A^-$ 、 $-COCH_3$ 、 $C(CH_3)=CR_9R'_9$ 、 $-C(CH_3)=CR_9Hal$ 、 $-C(CH_3)=NR_9$ 、 $-CH(CH_3)=N^+R_9R'_9A^-$ 、 $-CH(CH_3)-Hal$ 、 $-CH(CH_3)-OR_9$ 、 $-CH(CH_3)-SR_9$ 、 $-CH(CH_3)-NR_9R'_9$ 、 $-CH(CH_3)-N^+R_9R'_9R''_9A^-$ 、又は $-C-CR_9$ であり；

$R'_4$  は、メチル又はホルミルであり；

$R_5$  は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R_9$ 、 $=N^+R_9R'_9A^-$ 、 $=CR_9R'_9$ 、又は $=CR_9-Hal$ であり；

$R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R'_9$  及び  $R''_9$  は、それぞれ独立して：

(a) H；

(b)  $C_1 \sim C_{25}$  ヒドロカルビル；

(c) ハロゲン、ニトロ、オキソ、OR、SR、エポキシ、エピチオ、 $-NRR'$ 、 $-CONRR'$ 、 $-CONR-NRR'$ 、 $-NHCONRR'$ 、 $-NHCONRNR'$ 、 $-COR$ 、 $COOR''$ 、 $-OSO_3R$ 、 $-SO_3R''$ 、 $-SO_2R$ 、 $-NHSO_2R$ 、 $-SO_2NRR'$ 、 $=N-OR$ 、 $-(CH_2)_n-CO-NRR'$ 、 $-O-(CH_2)_n-OR$ 、 $-O-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-R$ 、 $-OPO_3RR'$ 、 $-PO_2HR$ 、及び $-PO_3R''R''$  から選択される1つ又は複数の官能基によって置換された $C_1 \sim C_{25}$  ヒドロカルビル（式中、 $R$  及び  $R'$  は、それぞれ独立して、H、ヒドロカルビル若しくはヘテロシクリルであり、 $R'$  はさらに、RGDペプチド若しくはRGDペプチド模倣体の残基であってよいか、又は、 $R$  及び  $R'$  は、それらが付着しているN原子と一緒にあって、O、S 及び N から選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む5～7員の飽和環を形成し、さらなるN原子は置換されていてもよく、 $R''$  は、H、陽イオン、ヒドロカルビル又はヘテロシクリルである）；

(d) 正荷電基、負荷電基、生理的条件下で正荷電基に変換される塩基性基、及び生理的条件下で負荷電基に変換される酸性基から選択される1つ又は複数の官能基によって置換された $C_1 \sim C_{25}$  ヒドロカルビル；

(e) 1つ若しくは複数のヘテロ原子及び/又は1つ若しくは複数の炭素環若しくはヘテロ環部分を含む $C_1 \sim C_{25}$  ヒドロカルビル；

(f) 1つ若しくは複数のヘテロ原子及び/又は1つ若しくは複数の炭素環若しくはヘテロ環部分を含み、上記(c) 及び (d) で定義した1つ又は複数の官能基によって置換された $C_1 \sim C_{25}$  ヒドロカルビル；

(g) アミノ酸残基、ペプチド、タンパク質、単糖、オリゴ糖、多糖、又は多座配位子及び金属とのそのキレート錯体によって置換された $C_1 \sim C_{25}$  ヒドロカルビル；或いは

(h) アミノ酸残基、ペプチド、タンパク質、単糖、オリゴ糖、多糖；又は多座配位子及び金属とのそのキレート錯体であり；

$R_7$  はさらに、 $-NRR'$  であってよく、 $R$  及び  $R'$  は、それぞれ、H、又は負荷電基、好ましくは $SO_3^-$  によって任意選択で置換された $C_1 \sim C_{25}$  ヒドロカルビルであり；

$R_8$  はさらに、 $H^+$ 、又は $R_1$ 、 $R'_2$  及び  $R_6$  がそれぞれ独立して $Y-R_8$  である場合は陽イオン $R^+_{10}$  であってよく；

$R^+_{10}$  は、金属、アンモニウム基又は有機陽イオンであり；

$A^-$  は、生理的に許容される陰イオンであり；

$m$  が0 又は1 であり；

7～8位の点線は、任意選択の二重結合を表す] であり、前記式I、II 又はIIIのクロロフィル又はバクテリオクロロフィル誘導体が少なくとも1つのRGD含有ペプチド又はRGDペプチド模倣体の残基を含む、請求項1に記載のコンジュゲート。

【請求項6】

7～8位の点線が二重結合を表し、感光剤が式I、II又はIIIのクロロフィルであるか又は、7～8位の点線が存在せず、感光剤が式I、II又はIIIのバクテリオクロロフィルであり、ここで：(i)それぞれの $R_4$ が、独立して、アセチル、ビニル、エチル、若しくは1-ヒドロキシエチル基、又は前記1-ヒドロキシエチル基のエーテル若しくはエステルであり；(ii)Mが、2Hであるか、又は、Pd、Mn、若しくはCuから選択される金属であり；及び、(iii) $C_1 \sim C_{25}$ ヒドロカルビルのうちいずれかが $C_1 \sim C_{25}$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、さらに好ましくは、 $C_2 \sim C_3$ アルキル、アルケニル又はアルキニルである、請求項5に記載のコンジュゲート。

【請求項7】

感光剤が式I又はIIのバクテリオクロロフィルであり、ここで3位の $R_4$ がアセチルであり、8位の $R_4$ がエチルであり、 $R'_4$ がメチルであり、7～8位が水素化されているか、又は、感光剤が式I又はIIのクロロフィルであり、ここで3位の $R_4$ がビニルであり、8位の $R_4$ がエチルであり、 $R'_4$ がメチルであり、7～8位に二重結合が存在する、請求項5に記載のコンジュゲート。

【請求項8】

前記式I、II又はIIIのクロロフィル又はバクテリオクロロフィルが、 $COO^-$ 、 $COS^-$ 、 $SO_3^-$ 、若しくは $PO_3^{2-}$ から選択される少なくとも1つの負荷電基、又は $COOH$ 、 $COSH$ 、 $SO_3H$ 、若しくは $PO_3H_2$ から選択される、生理的pHで負荷電基に変換される少なくとも1つの酸性基、又はその塩を含む、請求項5～7のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項9】

前記クロロフィル又はバクテリオクロロフィルが式IIのものであり、 $R_6$ が $-NR_9$ 、 $R'_9$ であり、 $R_9$ がHであり、 $R'_9$ が $SO_3H$ 又はそのアルカリ塩によって置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、好ましくは、 $R_6$ が $-NH-(CH_2)_2-SO_3K$ 又は $-NH-(CH_2)_3-SO_3K$ である、請求項8に記載のコンジュゲート。

【請求項10】

前記式I、II又はIIIのクロロフィル又はバクテリオクロロフィルが少なくとも1つの正荷電基を含む、請求項5に記載のコンジュゲートであって、

前記正荷電基が、

(i)  $-N^+(RR'R'')$ 、 $-(R)N-N^+(RR'R'')$ 、 $O^+N^+(RR')$ 、 $>C=N^+(RR')$ 、 $-C(=NR)-N^+RR'R''$ 及び $-(R)N-C(=NR)-N^+RR'R''$ 基、好ましくは、 $-N^+(RR'R'')$ から選択されるN含有基に由来する陽イオンであり、R、R'及びR"が、それぞれ独立して、H、ヒドロカルビル若しくはヘテロシクリルであるか、又は、R、R'及びR"のうち2つが、それらが付着しているN原子と一緒にあって、O、S若しくはNから選択される1つ若しくは複数のヘテロ原子を任意選択で含み、且つ追加のN原子でさらに任意選択で置換されている3～7員の飽和環を形成し、前記3～7員の飽和環が、追加のN原子で八口、ヒドロキシル若しくはアミノによって任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されたアジリジン、ピロリジン、ペペリジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼピン又はピペラジンからなる群から選択され、前記陽イオンが、好ましくは、末端基又はアルキル鎖内に位置する基である、上記陽イオン；

(ii) ピラゾリウム、イミダゾリウム、オキサゾリウム、チアゾリウム、ピリジニウム、キノリニウム、イソキノリニウム、ピリミジニウム、1,2,4-トリアジニウム、1,3,5-トリアジニウム及びプリニウムから選択される、1つ又は複数のN原子及び任意選択でO又はS原子を含む芳香族ヘテロ環化合物に由来する陽イオン；又は、

(iii)  $-O^+(RR')$ 、 $-S^+(RR')$ 、 $-Se^+(RR')$ 、 $-Te^+(RR')$ 、 $-P^+(RR'R'')$ 、 $-As^+(RR'R'')$ 、 $-Sb^+(RR'R'')$ 、及び $-Bi^+(RR'R'')$ からなる群から選択されるオニウム基であり、R、R'及びR"が、それぞれ独立して、H、ヒドロカルビル又はヘテロシクリルである、上記オニウム基から選ばれる、請求項5に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 1 1】

生理的条件下で正荷電基に変換される少なくとも1つの塩基性基を含み、ここで前記少なくとも1つの塩基性基が、 $-NRR'$ 、 $-C(=NR)-NR'R''$ 、 $-NR-NR'R''$ 、 $-(R)N-C(=NR)-NR'R''$ 、 $O-NR-$ 、又は $>C=NR$ であり、 $R$ 、 $R'$ 及び $R''$ のそれぞれが、独立して、 $H$ 、任意選択で置換されたヒドロカルビル若しくはヘテロシクリルであるか、又は、 $R$ 、 $R'$ 及び $R''$ のうち2つが、 $N$ 原子と一緒にあって、 $O$ 、 $S$ 若しくは $N$ 原子を任意選択で含み、且つ追加の $N$ 原子でさらに任意選択で置換されている3~7員の飽和環を形成し、該環が、追加の $N$ 原子で八口、ヒドロキシル若しくはアミノによって任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換された、アジリジン、ピロリジン、ペペリジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼピン又はピペラジンから選択され、或いは、塩基性基がピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、ピリミジル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル又はプリニルから選ばれる $N$ 含有芳香族ヘテロ環基であり、該塩基性基が末端基又はアルキル鎖内に位置する基である、請求項5に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 1 2】

感光剤が、以下：

(i) 式 I I のクロロフィル又はバクテリオクロロフィルであり、 $R_6$ が塩基性基 $-NR_9R'_9$ であり、 $R_9$ が $H$ であり、 $R'_9$ が塩基性基 $-NH-(CH_2)_{2-6}-NRR'$ によって置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 $R$ 及び $R'$ のそれぞれが、独立して、 $H$ 、 $NH_2$ によって任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、又は、 $R$ 及び $R'$ が、 $N$ 原子と一緒にあって $O$ 若しくは $N$ 原子を任意選択で含み、且つ追加の $N$ 原子でさらに $-(CH_2)_{2-6}-NH_2$ によって任意選択で置換されている、5~6員の飽和環を形成しているものであり、好ましくは、式 I I のバクテリオクロロフィルであって、ここで $R_6$ が $-NH-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_3-NH_2$ 、 $-NH-(CH_2)_2-1$ -モルホリノ、又は $-NH-(CH_2)_3$ -ピペラジノ- $(CH_2)_3-NH_2$ であるものであるか；

(ii) 式 I I のクロロフィル又はバクテリオクロロフィルであり、 $R_1$ 及び $R_6$ が、一緒にあって、 $RGD$ ペプチド若しくは $RGD$ ペプチド模倣体を含む環を形成するものであるか；

(iii) 式 I I I のクロロフィル又はバクテリオクロロフィルであって、ここで、 $X$ が $-NR_7$ であり、 $R_7$ が $-NRR'$ であり、 $R$ が $H$ であり、 $R'$ が、 $SO_3-$ によって置換された $C_2 \sim 6$ -アルキル又はそのアルカリ塩であり、ここで、 $R_7$ が、好ましくは $-NH-(CH_2)_3-SO_3K$ であるものであるか；

(iv) 式 I I のクロロフィル又はバクテリオクロロフィルであり、 $R_6$ が $-NR_9R'_9$ であり、 $R_9$ が $H$ であり、 $R'_9$ が $HOCH_2-CH(OH)-CH_2-$ であるものであるか；

(v) 式 I I のクロロフィル又はバクテリオクロロフィルであり、 $R_6$ が $-NR_9R'_9$ であり、 $R_9$ が $H$ であり、 $R'_9$ が、多座配位子又は金属とのそのキレート錯体によって置換された $C_1 \sim 6$ -アルキルであるものであり、好ましくは式 I I のバクテリオクロロフィルであって、ここで前記多座配位子が $EDTA$ 、 $DTPA$ 又は $DOTA$ であり、 $R_6$ が $-NR_9R'_9$ であり、好ましくは $-NH-(CH_2)_3-NH-DTPA$ であり、 $R_9$ が $H$ であり、 $R'_9$ が、多座配位子又は $Gd$ のような金属とのそのキレート錯体によって置換された $C_1 \sim 6$ -アルキルであるか；又は、

(vi)  $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 又は $R'_9$ が、それぞれ、1つ又は複数の $-OH$ 基によって置換された $C_1 \sim 6$ -アルキルである、式 I、I I 又は I I I のクロロフィル又はバクテリオクロロフィル；

から選ばれる、請求項5に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 1 3】

感光剤が式 I、I I 又は I I I のバクテリオクロロフィルであり、 $M$ が $Pd$ であるか、

又は、感光剤が式 I、II 又は III のクロロフィルであり、M が 2 H、Cu 又は Mn である、請求項 6 に記載のコンジュゲート。

【請求項 14】

感光剤が、以下：

(i) 式 II のバクテリオクロロフィルであって、ここで、M が Pd、Mn、Cu 又は 2 H であり、好ましくは Pd 又は 2 H であり；m が 0 であり；R<sub>1</sub> が NH - P であり、P が、NH - に直接又はスパーサーを介して連結している RGD 含有ペプチド又は RGD ペプチド模倣体の残基であり；R'<sub>2</sub> がメトキシであり；R<sub>4</sub> が、3 位ではアセチルであり、8 位ではエチルであり；R'<sub>4</sub> がメチルであり；R<sub>6</sub> が - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - SO<sub>3</sub><sup>-</sup> Me<sup>+</sup> であり、ここで Me<sup>+</sup> が Na<sup>+</sup> 又は K<sup>+</sup> であり、又は - NH - CH<sub>2</sub> - CH(OH) - CH<sub>2</sub> - OH であるものであるか；

(ii) 式 III のバクテリオクロロフィルであって、ここで、M が Pd であり；R<sub>1</sub> が NH - P であり、P が、NH - に直接又はスパーサーを介して連結している RGD 含有ペプチド又は RGD ペプチド模倣体の残基であり；R<sub>4</sub> が、3 位ではアセチルであり、8 位ではエチルであり；R'<sub>4</sub> がメチルであり；X が N - R<sub>7</sub> であり、R<sub>7</sub> が - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - SO<sub>3</sub><sup>-</sup> Me<sup>+</sup> であり、Me<sup>+</sup> が Na<sup>+</sup> 又は K<sup>+</sup> であるものであるか；

(iii) 式 I のバクテリオクロロフィルであって、ここで、M が Mn であり；R<sub>1</sub> が NH - P であり、P が、NH - に直接又はスパーサーを介して連結している RGD 含有ペプチド又は RGD ペプチド模倣体の残基であり；R<sub>2</sub> が OH であり；R<sub>3</sub> が COOCH<sub>3</sub> であり；R<sub>4</sub> が、3 位ではアセチルであり、8 位ではエチルであり；R'<sub>4</sub> がメチルであり；R<sub>5</sub> が O であるものであるか；

(iv) 式 II のクロロフィルであって、ここで、M が Mn、Cu 又は 2 H から選択され；R<sub>1</sub> が NH - P であり、P が、NH - に直接又はスパーサーを介して連結している RGD 含有ペプチド又は RGD ペプチド模倣体の残基であり；R<sub>4</sub> が、3 位ではビニルであり、8 位ではエチルであり；R'<sub>4</sub> がメチルであり；R<sub>6</sub> が - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - SO<sub>3</sub><sup>-</sup> Me<sup>+</sup> であり、Me<sup>+</sup> が Na<sup>+</sup> 又は K<sup>+</sup> であるものであるか；又は、

(v) 式 II のバクテリオクロロフィルであって、ここで、M が 2 H であり；m が 0 であり；R<sub>1</sub> が NH - P であり、P が、NH - に直接又はスパーサーを介して連結している RGD 含有ペプチド又は RGD ペプチド模倣体の残基であり；R'<sub>2</sub> がメトキシであり；R<sub>4</sub> が、3 位ではアセチルであり、8 位ではエチルであり；R'<sub>4</sub> がメチルであり；R<sub>6</sub> が - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - NH<sub>2</sub>、- NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - モルホリノ、又は - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - ピペラジノ - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - NH<sub>2</sub> であるもの；

から選ばれる、請求項 5 に記載のコンジュゲート。

【請求項 15】

RGD 含有ペプチドがすべて L、すべて D 又は L、D の直鎖状又は環状ペプチドであって、4 ~ 100、好ましくは 5 ~ 50、5 ~ 30、5 ~ 20、より好ましくは 4、5、6、7、9 又は 25 個のアミノ酸残基からなり、該アミノ酸が天然アミノ酸、修飾された天然アミノ酸、又は非天然アミノ酸から選ばれるものであって、ここで、天然アミノ酸は Ala、Arg、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Tyr、及び Val から選択され；該修飾アミノ酸の修飾が、D - 修飾、ペプチド結合の N - アルキル化、Lys のアミノ末端基又は遊離アミノ基のアシル化又はアルキル化、Asp 又は Glu のカルボキシ末端基又は遊離カルボキシ基のエステル化又はアミド化、及び Ser 又は Tyr のヒドロキシル基のエステル化又はエーテル化から選ばれ、好ましくは N - メチル化又は D - 修飾であり；及び、ここで、該非天然アミノ酸が、4 - アミノ酪酸 (Abu)、2 - アミノアジピン酸、ジアミノプロピオン酸 (Dap)、ヒドロキシリシン、ホモセリン、ホモバリン、ホモロイシン、ノルロイシン (Nle)、ノルバリン (Nva)、オルニチン (Orn)、及びナフチルアラニン (Nal) から選択される、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

【請求項 16】

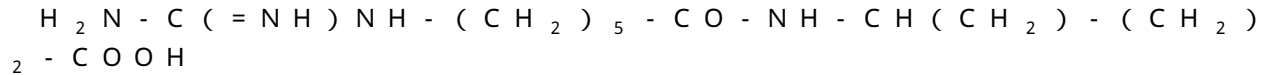
R G D 含有ペプチドが環状であって、  
該環状ペプチドが、以下：

- ( i ) f が D - P h e を示す、ペントペプチドの環状 R G D f K ( 配列番号 1 )
- ( i i ) 本明細書中で R G D - 4 C ( 配列番号 2 ) と命名したノナペプチド
- ( i i i ) テトラペプチドの環状 R G D K ( 配列番号 4 )
- ( i v ) f が D - P h e を示す、ペントペプチドの環状 R G D f - n ( M e ) K ( 配列番号 7 )
- ( v ) y が D - T y r を示す、ペントペプチドの環状 R G D y K ( 配列番号 8 ) ; 又は、
  - ( 1 ) ヘキサペプチドの G R G D S P ( 配列番号 3 )
  - ( 2 ) ヘプタペプチドの G R G D S P K ( 配列番号 5 )、又は、
  - ( 3 ) 配列 ( G R G D S P ) <sub>4</sub> K ( 配列番号 7 ) を有するペプチド、から選択される直鎖状ペプチド；

から選択される、請求項 1 5 に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 7】

R G D ペプチド模倣体を含む、請求項 1 又は 5 に記載のコンジュゲートであって、該 R G D ペプチド模倣体が、11 個の原子の鎖によって間隔が空いたグアニジン及びカルボキシル末端基を含む非ペプチド化合物であり、前記原子のうちの少なくとも 5 個が炭素原子であり、前記鎖が 1 つ又は複数の O、S 又は N 原子を含み、オキソ、チオキソ、ハロゲン、アミノ、C 1 ~ C 6 アルキル、ヒドロキシル、若しくはカルボキシによって任意選択で置換され得るか、又は、前記鎖の 1 つ若しくは複数の原子が 3 ~ 6 員の炭素環若しくはヘテロ環を形成し得るものであり、好ましくは、以下の式：



を有する、上記コンジュゲート。

【請求項 1 8】

R<sub>1</sub> 及び R<sub>6</sub> が、一緒になって、- NH - R G D - CO - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - NH - 又は - NH - R G D - CO - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - ピペラジノ - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - NH - を含む環を形成する、請求項 1 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 9】

( i ) 感光剤が式 I I のバクテリオクロロフィルであって、ここで、M が P d であり；m が 0 であり；R<sub>1</sub> が NH - P であり、P が R G D ペプチド模倣体の残基であり；R'<sub>2</sub> がメトキシであり；R<sub>4</sub> が、3 位ではアセチルであり、8 位ではエチルであり；R'<sub>4</sub> がメチルであり；R<sub>6</sub> が - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - SO<sub>3</sub> K である、請求項 8 8 に記載のコンジュゲート ( コンジュゲート 4 0 又はコンジュゲート 4 1 )

( i i ) 感光剤が式 I I のバクテリオクロロフィルであって、ここで、m が 0 であり；R'<sub>2</sub> がメトキシであり；R<sub>4</sub> が、3 位ではアセチルであり、8 位ではエチルであり；R'<sub>4</sub> がメチルであり；R<sub>1</sub> 及び R<sub>6</sub> が、一緒になって、- NH - R G D - CO - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - NH - を含む環を形成し、且つ M が P d であるか ( コンジュゲート 3 7 )、若しくは M が 2 H であり ( コンジュゲート 3 8 ) であるか、又は、R<sub>1</sub> 及び R<sub>6</sub> が、一緒になって、- NH - R G D - CO - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - ピペラジノ - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - NH - を含む環を形成し、且つ M が P d である ( コンジュゲート 3 9 )；

( i i i ) 感光剤が式 I I のクロロフィルであって、ここで、R<sub>1</sub> が NH - P であり、P が配列番号 1 の R G D 含有ペプチドの残基であり；R<sub>4</sub> が、3 位ではビニルであり、8 位ではエチルであり；R'<sub>4</sub> がメチルであり；R<sub>6</sub> が - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - SO<sub>3</sub> K であり、及び、M が 2 H ( コンジュゲート 1 6 )、M n ( コンジュゲート 1 7 )、又は C u ( コンジュゲート 1 8 ) である；

( i v ) 感光剤が式 I のバクテリオクロロフィルであって、ここで、R<sub>1</sub> が NH - P であり、P が配列番号 1 の R G D 含有ペプチドの残基であり；R<sub>2</sub> が OH であり；R<sub>3</sub> が COOCH<sub>3</sub> であり；R<sub>4</sub> が、3 位ではアセチルであり、8 位ではエチルであり；R'<sub>4</sub> がメチルであり；R<sub>5</sub> が O であり；M が M n ( コンジュゲート 1 2 )、又は 2 H ( コンジュ

ゲート 27) である；

(v) 感光剤が式 I のバクテリオクロロフィルであって、ここで、M が 2 H であり； $R_1$  が  $\text{NH} - (\text{CH}_2)_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{P}$  であり、P が配列番号 4 の RGD 含有ペプチドの残基であり； $R_2$  が OH であり； $R_3$  が  $\text{COOCH}_3$  であり； $R_4$  が、3 位ではアセチルであり、8 位ではエチルであり； $R'_4$  がメチルであり； $R_5$  が O である (コンジュゲート 32)；

(v i) 感光剤が式 I I のバクテリオクロロフィルであって、ここで、M が Pd であり；m が 0 であり； $R_1$  が  $\text{NH} - \text{P}$  であり、P が配列番号 2 の RGD 含有ペプチドの残基であり； $R'_2$  がメトキシであり； $R_4$  が、3 位ではアセチルであり、8 位ではエチルであり； $R'_4$  がメチルであり； $R_6$  が  $-\text{NH} - (\text{CH}_2)_2 - \text{SO}_3\text{K}$  である (コンジュゲート 11)；

(v i i) 感光剤が式 I I のバクテリオクロロフィルであって、ここで、m が 0 であり； $R_1$  が  $\text{NH} - \text{P}$  であり、P が配列番号 1 の RGD 含有ペプチドの残基であり； $R'_2$  がメトキシであり； $R_4$  が、3 位ではアセチルであり、8 位ではエチルであり； $R'_4$  がメチルであり； $R_6$  が  $-\text{NH} - (\text{CH}_2)_2 - \text{SO}_3\text{K}$  であり；及び M が 2 H (コンジュゲート 13)、Mn (コンジュゲート 14)、Cu (コンジュゲート 15)、又は Pd (コンジュゲート 24) である；

(v i i i) 感光剤が式 I I I のバクテリオクロロフィルであって、ここで、M が Pd であり； $R_1$  が  $\text{NH} - \text{P}$  であり、P が配列番号 1 の RGD 含有ペプチドの残基であり； $R_4$  が、3 位ではアセチルであり、8 位ではエチルであり； $R'_4$  がメチルであり；X が N -  $R_7$  であり； $R_7$  が  $-\text{NH} - (\text{CH}_2)_3 - \text{SO}_3\text{K}$  である (コンジュゲート 19)；

(i x) 感光剤が式 I I のバクテリオクロロフィルであって、ここで、M が 2 H であり；m が 0 であり； $R_1$  が  $\text{NH} - \text{P}$  であり、P が配列番号 3 の RGD 含有ペプチドの残基であり； $R'_2$  がメトキシであり； $R_4$  が、3 位ではアセチルであり、8 位ではエチルであり； $R'_4$  がメチルであり； $R_6$  が  $-\text{NH} - (\text{CH}_2)_2 - \text{SO}_3\text{K}$  である (コンジュゲート 26)；

(x) 感光剤が式 I I のバクテリオクロロフィルであって、ここで、M が Pd であり；m が 0 であり； $R'_2$  がメトキシであり； $R_4$  が、3 位ではアセチルであり、8 位ではエチルであり； $R'_4$  がメチルであり； $R_6$  が  $-\text{NH} - (\text{CH}_2)_2 - \text{SO}_3\text{K}$  であり、及び  $R_1$  が  $\text{NH} - \text{P}$  であり、ここで P が配列番号 5 (コンジュゲート 33)、配列番号 6 (コンジュゲート 34)、又は配列番号 7 (コンジュゲート 35) の RGD 含有ペプチドの残基であり；

(x i) 感光剤が式 I I のバクテリオクロロフィルであって、ここで、M が Pd であり；m が 0 であり； $R_1$  が  $\text{NH} - \text{CH} [ - (\text{CH}_2)_2 - \text{CO} - \text{NH} - \text{P} ]_2$  であり、P が配列番号 8 の RGD 含有ペプチドの残基であり； $R'_2$  がメトキシであり； $R_4$  が、3 位ではアセチルであり、8 位ではエチルであり； $R'_4$  がメチルであり； $R_6$  が  $-\text{NH} - (\text{CH}_2)_2 - \text{SO}_3\text{K}$  である (コンジュゲート 36)；

(x i i) 感光剤が式 I I のバクテリオクロロフィルであって、ここで、M が Pd であり；m が 0 であり； $R_1$  が  $\text{NH} - \text{P}$  であり、P が配列番号 1 の RGD 含有ペプチドの残基であり； $R'_2$  がメトキシであり； $R_4$  が、3 位ではアセチルであり、8 位ではエチルであり； $R'_4$  がメチルであり； $R_6$  が  $-\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2\text{OH}$  である (コンジュゲート 23)；又は、

(x i i i) 感光剤が式 I I のバクテリオクロロフィルであって、ここで、M が 2 H であり；m が 0 であり； $R_1$  が  $\text{NH} - \text{P}$  であり、P が配列番号 1 の RGD 含有ペプチドの残基であり； $R'_2$  がメトキシであり； $R_4$  が、3 位ではアセチルであり、8 位ではエチルであり； $R'_4$  がメチルであり； $R_6$  が、 $-\text{NH} - (\text{CH}_2)_3 - \text{NH} - \text{CO} - \text{DTPA}$  (コンジュゲート 43) 又は Gd とのそのキレート錯体 (コンジュゲート 44) である、請求項 5 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

【請求項 20】

MがPdであり； $R_1$ がCOOHであり； $R'_2$ がメトキシであり； $R_4$ が、3位ではアセチルであり、8位ではエチルであり； $R'_4$ がメチルであり； $R_6$ が-NH-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-OHである、請求項5に記載の式IIのバクテリオクロロフィル(化合物10)。

【請求項21】

請求項1～20のいずれか1項に記載の、RGD含有ペプチド又はRGDペプチド模倣体とボルフィリン、クロロフィル又はバクテリオクロロフィルから選択される感光剤のコンジュゲート及び製薬上許容される担体を含む薬剤組成物。

【請求項22】

コンジュゲートがコンジュゲート11、12、13、15、16、17、18、19、23、24、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、40、41、43及び44、好ましくはコンジュゲート24から選択される、請求項21に記載の薬剤組成物。

【請求項23】

光線力学的治療(PDT)又は血管標的のPDT(VTP)のための、請求項21又は22に記載の薬剤組成物。

【請求項24】

(i) 黒色腫、結腸、乳房、肺、前立腺、脳若しくは頭頸部の癌からの転移性腫瘍又は原発腫瘍；

(ii) 非新生物組織；

(iii) 加齢黄斑変性症；及び、

(iv) 脂肪組織への血管供給を制限することによる肥満症の処置の治療のための、請求項21に記載の薬剤組成物。

【請求項25】

器官及び組織の可視化及び腫瘍の診断から選ばれる診断目的のための、請求項21又は22に記載の薬剤組成物であって、

(i) 感光剤中のMが、2H又はCu、Pd、Gd、Pt、Zn、Al、Eu、Er、Yb若しくはその同位体から選択される金属である、動的蛍光イメージングによる腫瘍診断；

(ii) 感光剤中のMが、<sup>64</sup>Cu、<sup>67</sup>Cu、<sup>99m</sup>Tc、<sup>67</sup>Ga、<sup>201</sup>Tl、<sup>195</sup>Pt、<sup>60</sup>Co、<sup>111</sup>In及び<sup>51</sup>Crから選択される放射性同位体である、放射線診断技術による腫瘍診断であって、好ましくは前記放射線診断技術が陽電子放射断層撮影(PET)であり、Mが<sup>64</sup>Cu又は<sup>67</sup>Cuであるか、又は前記放射線診断技術が単一光子放射断層撮影(SPET)であり、Mが、<sup>99m</sup>Tc、<sup>67</sup>Ga、<sup>195</sup>Pt、<sup>111</sup>In、<sup>51</sup>Cr及び<sup>60</sup>Coから選択される放射性同位体である、上記腫瘍の診断；又は、

(iii) Mが、Mn<sup>3+</sup>、Cu<sup>2+</sup>、Fe<sup>3+</sup>、Eu<sup>3+</sup>、Gd<sup>3+</sup>及びDy<sup>3+</sup>から選択される常磁性金属であるか、又は、感光剤が多座配位子の金属キレート錯体によって置換され、金属が本明細書中で既に定義したとおりである、分子磁気共鳴画像法(MRI)による腫瘍診断、を含む、上記薬剤組成物。

【請求項26】

Mが、<sup>103</sup>Pd、<sup>195</sup>Pt、<sup>105</sup>Rh、<sup>106</sup>Rh、<sup>188</sup>Re、<sup>177</sup>Lu、<sup>164</sup>Er、<sup>117m</sup>Sn、<sup>153</sup>Sm、<sup>90</sup>Y、<sup>67</sup>Cu及び<sup>32</sup>Pから選択される放射性同位体である、腫瘍の放射線療法のための、請求項21に記載の薬剤組成物。