

【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6部門第1区分

【発行日】平成30年6月21日(2018.6.21)

【公表番号】特表2017-519977(P2017-519977A)

【公表日】平成29年7月20日(2017.7.20)

【年通号数】公開・登録公報2017-027

【出願番号】特願2016-569444(P2016-569444)

【国際特許分類】

G 0 1 N 21/64 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 21/64 F

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月11日(2018.5.11)

【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

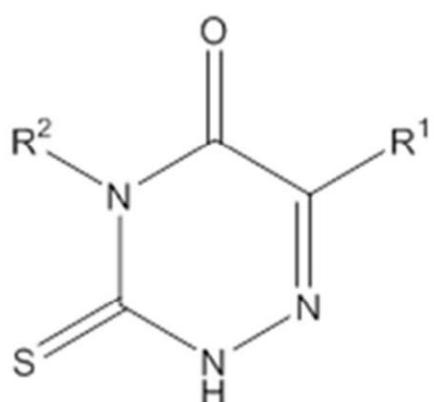
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 発光源基質；
(b) 有効量の、式(I)の化合物またはその互変異性体、



(I)

式中

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルキル-アリール、アルキル-ヘテロアリール、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボン酸、エステル、N R^a R^b、イミン、ヒドロキシリル、またはオキソであり；

R²は、水素、N R^a R^b、イミン、アルキル、またはアリールであり；

R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素、アルキル、またはアリールであり；ならびに
(c) 有機溶媒、

を含む、組成物。

【請求項2】

発光酵素を含まない、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記発光源基質が、セレンテラジンまたはその機能類似体である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

前記発光源基質が、フリマジン（セレンテラジンの機能類似体）である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 5】

前記発光源基質が、分解に対して安定化されている、請求項1または3に記載の組成物。

【請求項 6】

前記発光源基質が、光の存在下、分解に対して安定化されている、請求項1、3または4に記載の組成物。

【請求項 7】

前記発光源基質が、光の不在下、分解に対して安定化されている、請求項1、3または4に記載の組成物。

【請求項 8】

前記発光源基質が、-80～60の温度で分解に対して安定化されている、請求項1または3に記載の組成物。

【請求項 9】

前記発光源基質が、前記式（I）の化合物またはその互変異性体を含まない組成物と比較して、分解に対して安定化されている、請求項6または7に記載の組成物。

【請求項 10】

前記式（I）の化合物の前記有効量が、0.1mM超である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 11】

前記式（I）の化合物が、以下からなる群より選択される、請求項1に記載の組成物：ATT、ATCA、3-(4-アミノ-5-オキソ-3-チオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-イル)プロパン酸、4-((2-フリルメレン)アミノ)-3-メルカプト-6-メチル-1,2,4-トリアジン-5(4H)-オン、6-ベンジル-3-スルファニル-1,2,4-トリアジン-5-オール、4-アミノ-3-メルカプト-6-メチル-1,2,4-トリアジン-5(4H)-オン、3-(5-オキソ-3-チオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-イル)プロパン酸、(E)-6-メチル-4-((チオフェン-2-イルメレン)アミノ)-3-チオキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン、(E)-6-メチル-4-((3-ニトロベンジリデン)アミノ)-3-チオキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン、(E)-4-((4-(ジエチルアミノ)ベンジリデン)アミノ)-6-メチル-3-チオキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン、ATCAエチルエステル、TAK-0014、TAK-0002、TAK-0021、TAK-0020、TAK-0018、TAK-0009、TAK-0007、TAK-0008、TAK-0003、TAK-0004、3-チオキソ-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン、6-シクロプロピル-3-チオキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン、及び6-(ヒドロキシメチル)-3-チオキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン。

【請求項 12】

前記式（I）の化合物が、ATTであり、ATTの前記有効量が、32mM超である、請求項11に記載の組成物。

【請求項 13】

前記有機溶媒が、アルコール、プロピレンギリコール、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル、グリセロール、及びそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 14】

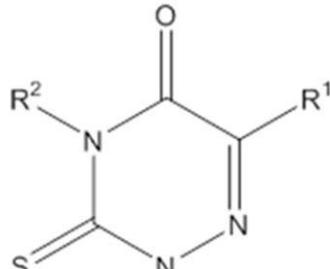
単独の容器中に請求項1、3、4または10～13に記載の組成物を含むキットであつ

て、前記式(I)の化合物が、前記発光源基質を安定化させる、前記キット。

【請求項15】

発光源基質の安定化方法であって、該方法が、有機溶媒の存在下、該発光源基質を、有効量の、式(I)の化合物またはその互変異性体と接触させ、それにより該発光源基質を分解に対して安定化させることを含み、

前記式(I)の化合物が、以下のものであり



(I)

式中、

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルキル-アリール、アルキル-ヘテロアリール、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボン酸、エステル、NR^aR^b、イミン、ヒドロキシリル、またはオキソであり；

R²は、水素、NR^aR^b、イミン、アルキル、またはアリールであり；かつ

R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素、アルキル、またはアリールである、前記方法。

【請求項16】

前記発光源基質が、セレンテラジンまたはその機能類似体である、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記発光源基質が、フリマジン(セレンテラジンの機能類似体)である、請求項15に記載の方法。

【請求項18】

前記発光源基質が、光の存在下、分解に対して安定化されている、請求項15～17に記載の方法。

【請求項19】

前記発光源基質が、光の不在下、分解に対して安定化されている、請求項15～17に記載の方法。

【請求項20】

前記発光源基質が、-80～60の温度で分解に対して安定化されている、請求項15または16に記載の方法。

【請求項21】

前記発光源基質が、前記式(I)の化合物またはその互変異性体を含まない組成物と比較して、分解に対して安定化されている、請求項18または19に記載の方法。

【請求項22】

前記式(I)の化合物の前記有効量が、0.1mM超である、請求項15に記載の方法。

【請求項23】

前記式(I)の化合物が、以下からなる群より選択される、請求項15に記載の方法：ATT、ATCA、3-(4-アミノ-5-オキソ-3-チオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-イル)プロパン酸、4-((2-フリルメチレン)アミノ)-3-メルカプト-6-メチル-1,2,4-トリアジン-5(4H)-オン、6-ベンジル-3-スルファニル-1,2,4-トリアジン-5-オール、4-ア

ミノ - 3 - メルカプト - 6 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 5 (4 H) - オン、3 - (5 - オキソ - 3 - チオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) プロパン酸、(E) - 6 - メチル - 4 - ((チオフェン - 2 - イルメチレン) アミノ) - 3 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 5 (2 H) - オン、(E) - 6 - メチル - 4 - ((3 - ニトロベンジリデン) アミノ) - 3 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 5 (2 H) - オン、(E) - 4 - ((4 - (ジエチルアミノ) ベンジリデン) アミノ) - 6 - メチル - 3 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 5 (2 H) - オン、ATCAエチルエステル、TAK - 0014、TAK - 0002、TAK - 0021、TAK - 0020、TAK - 0018、TAK - 0009、TAK - 0007、TAK - 0008、TAK - 0003、TAK - 0004、3 - チオキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 5 (2 H) - オン、6 - シクロプロピル - 3 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 5 (2 H) - オン、及び6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 5 (2 H) - オン。

【請求項 24】

前記式 (I) の化合物が、ATTであり、該ATTの前記有効量が、32mM超である、請求項15に記載の方法。

【請求項 25】

前記有機溶媒が、アルコール、プロピレングリコール、ジメチルスルホキシド (DMSO) 、アセトニトリル、グリセロール、及びそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項15に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0271

【補正方法】変更

【補正の内容】

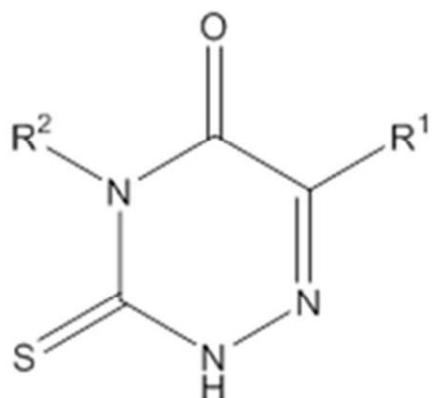
【0271】

開示される実施形態に対する様々な変更及び修飾が、当業者には明らかであるだろう。そのような変更及び修飾は、化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、組成物、配合、または本発明の使用方法に関連するものも含めて、制限無く、本発明の精神及び範囲から逸脱することなくなされる場合がある。

本発明の好ましい態様は、下記の通りである。

[1] (a) 発光源基質；

(b) 有効量の、式 (I) の化合物またはその互変異性体、



(I)

式中

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルキル - アリール、アルキル - ヘテロアリール、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボン酸、エステル、N R^a R^b、

イミン、ヒドロキシル、またはオキソであり；

R^2 は、水素、 NR^aR^b 、イミン、アルキル、またはアリールであり；

R^a 及び R^b は、それぞれ独立して、水素、アルキル、またはアリールであり；ならびに
(c) 有機溶媒、

を含む、組成物。

[2] 発光酵素を含まない、前記[1]に記載の組成物。

[3] 前記発光源基質が、分解に対して安定化されている、前記[1]に記載の組成物。

[4] 前記発光源基質が、前記式(I)の化合物またはその互変異性体を含まない組成物と比較して、分解に対して安定化されている、前記[3]に記載の組成物。

[5] 前記発光源基質が、光の存在下、分解に対して安定化されている、前記[3]または[4]に記載の組成物。

[6] 前記発光源基質が、光の不在下、分解に対して安定化されている、前記[3]または[4]に記載の組成物。

[7] 前記発光源基質が、-80 ~ 60 の温度で分解に対して安定化されている、前記[3]または[4]に記載の組成物。

[8] 前記発光源基質が、セレンテラジンまたはその機能類似体である、前記[1]に記載の組成物。

[9] 前記セレンテラジンまたはその機能類似体が、分解に対して安定化されている、前記[8]に記載の組成物。

[10] 前記セレンテラジンまたはその機能類似体が、光の存在下、分解に対して安定化されている、前記[9]に記載の組成物。

[11] 前記セレンテラジンまたはその機能類似体が、前記式(I)の化合物またはその互変異性体を含まない組成物と比較して、光の存在下、分解に対して安定化されている、前記[10]に記載の組成物。

[12] 前記セレンテラジンまたはその機能類似体が、光の不在下、分解に対して安定化されている、前記[9]に記載の組成物。

[13] 前記セレンテラジンまたはその機能類似体が、前記式(I)の化合物またはその互変異性体を含まない組成物と比較して、光の不在下、分解に対して安定化されている、前記[12]に記載の組成物。

[14] 前記セレンテラジンまたはその機能類似体が、-80 ~ 60 の温度で分解に対して安定化されている、前記[9]に記載の組成物。

[15] 前記セレンテラジンの機能類似体が、フリマジンである、前記[8]に記載の組成物。

[16] フリマジンが、光の存在下、分解に対して安定化されている、前記[15]に記載の組成物。

[17] フリマジンが、前記式(I)の化合物またはその互変異性体を含まない組成物と比較して、光の存在下、分解に対して安定化されている、前記[16]に記載の組成物。

[18] フリマジンが、光の不在下、分解に対して安定化されている、前記[15]に記載の組成物。

[19] フリマジンが、前記式(I)の化合物またはその互変異性体を含まない組成物と比較して、光の不在下、分解に対して安定化されている、前記[18]に記載の組成物。

[20] 前記式(I)の化合物の前記有効量が、0.1 mM超である、前記[1]に記載の組成物。

[21] 前記式(I)の化合物の前記有効量が、1 mM超である、前記[20]に記載の組成物。

[22] 前記式(I)の化合物が、以下からなる群より選択される、前記[1]に記載の組成物：ATT、ATCA、3-(4-アミノ-5-オキソ-3-チオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-イル)プロパン酸、テトラヒドロ-2-メチル-3-チオキソ-1,2,4-トリアジン-5,6-ジオン、4-((2-フリルメチレン)アミノ)-3-メルカプト-6-メチル-1,2,4-トリアジン-5(

4 H) - オン、6 - ベンジル - 3 - スルファニル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - オール、4 - アミノ - 3 - メルカブト - 6 - メチル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 (4 H) - オン、3 - (5 - オキソ - 3 - チオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) プロパン酸、(E) - 6 - メチル - 4 - ((チオフェン - 2 - イルメチレン) アミノ) - 3 - チオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 (2 H) - オン、(E) - 6 - メチル - 4 - ((3 - ニトロベンジリデン) アミノ) - 3 - チオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 (2 H) - オン、(E) - 4 - ((4 - (ジエチルアミノ) ベンジリデン) アミノ) - 6 - メチル - 3 - チオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 (2 H) - オン、ATCAエチルエステル、TAK - 0014、TAK - 0002、TAK - 0021、TAK - 0020、TAK - 0018、TAK - 0009、TAK - 0007、TAK - 0008、TAK - 0003、TAK - 0004、3 - チオキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 (2 H) - オン、6 - シクロプロピル - 3 - チオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 (2 H) - オン、及び 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - チオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 (2 H) - オン。

[23] 前記式(I)の化合物が、ATTであり、ATTの前記有効量が、32mM超である、前記[22]に記載の組成物。

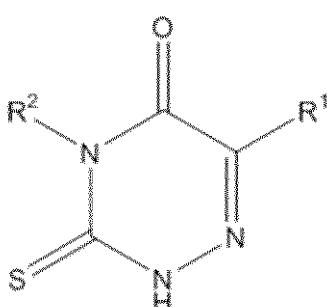
[24] ATTの前記有効量が、225mMである、前記[23]に記載の組成物。

[25] 前記有機溶媒が、アルコール、プロピレングリコール、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル、グリセロール、及びそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、前記[1]に記載の組成物。

[26] 前記有機溶媒が、エタノールとプロピレングリコールとの組み合わせである、前記[25]に記載の組成物。

[27] 前記有機溶媒が、エタノールとグリセロールとの組み合わせである、前記[25]に記載の組成物。

[28] 発光源基質の安定化方法であって、該方法が、有機溶媒の存在下、該発光源基質を、有効量の、式(I)の化合物またはその互変異性体と接触させ、それにより該発光源基質を分解に対して安定化させることを含み、前記式(I)の化合物が、以下のものであり



(I)

式中、

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルキル - アリール、アルキル - ヘテロアリール、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボン酸、エステル、NR^aR^b、イミン、ヒドロキシル、またはオキソであり；

R²は、水素、NR^aR^b、イミン、アルキル、またはアリールであり；かつ

R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素、アルキル、またはアリールである、前記方法。

[29] 前記式(I)の化合物の前記有効量が、0.1mM超である、前記[28]に記載の方法。

[30] 前記式(I)の化合物の前記有効量が、1mM超である、前記[29]に記載の

方法。

[31] 前記式(Ⅰ)の化合物が、以下からなる群より選択される、前記[28]に記載の方法：ATT、ATCA、3-(4-アミノ-5-オキソ-3-チオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-イル)プロパン酸、テトラヒドロ-2-メチル-3-チオキソ-1,2,4-トリアジン-5,6-ジオン、4-((2-フリルメチレン)アミノ)-3-メルカプト-6-メチル-1,2,4-トリアジン-5(4H)-オン、6-ベンジル-3-スルファニル-1,2,4-トリアジン-5-オール、4-アミノ-3-メルカプト-6-メチル-1,2,4-トリアジン-5(4H)-オン、3-(5-オキソ-3-チオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-イル)プロパン酸、(E)-6-メチル-4-((チオフェン-2-イルメチレン)アミノ)-3-チオキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン、(E)-6-メチル-4-((3-ニトロベンジリデン)アミノ)-3-チオキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン、(E)-4-((4-(ジエチルアミノ)ベンジリデン)アミノ)-6-メチル-3-チオキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン、ATCAエチルエステル、TAK-0014、TAK-0002、TAK-0021、TAK-0020、TAK-0018、TAK-0009、TAK-0007、TAK-0008、TAK-0003、TAK-0004、3-チオキソ-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン、6-シクロプロピル-3-チオキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン、及び6-(ヒドロキシメチル)-3-チオキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン。

[32] 前記式(Ⅰ)の化合物が、ATTであり、該ATTの前記有効量が、32mM超である、前記[31]に記載の方法。

[33] 前記ATTの前記有効量が、225mMである、前記[32]に記載の方法。

[34] 発光源基質が、光の存在下、分解に対して安定化されている、前記[28]に記載の方法。

[35] 前記発光源基質が、光の不在下、分解に対して安定化されている、前記[28]に記載の方法。

[36] 前記発光源基質が、-80～60の温度で分解に対して安定化されている、前記[28]に記載の方法。

[37] 前記発光源基質が、セレンテラジンまたはその機能類似体である、前記[28]に記載の方法。

[38] 前記セレンテラジンの機能類似体が、フリマジンである、前記[37]に記載の方法。

[39] フリマジンが、光の存在下、分解に対して安定化されている、前記[38]に記載の方法。

[40] フリマジンが、光の不在下、分解に対して安定化されている、前記[38]に記載の方法。

[41] 前記有機溶媒が、アルコール、プロピレングリコール、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル、グリセロール、及びそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、前記[28]に記載の方法。

[42] 前記有機溶媒が、エタノールとプロピレングリコールとの組み合わせである、前記[41]に記載の方法。

[43] 前記有機溶媒が、エタノールとグリセロールとの組み合わせである、前記[41]に記載の方法。

[44] 単独の容器中に前記[1]に記載の組成物を含むキットであって、前記式(Ⅰ)の化合物が、前記発光源基質を安定化させる、前記キット。

[45] 前記発光源基質が、セレンテラジンまたはその機能類似体である、前記[44]に記載のキット。

[4 6] 前記セレンテラジンの機能類似体が、フリマジンである、前記〔 4 5 〕に記載のキット。

[4 7] 前記式(I)の化合物の前記有効量が、0.1 mM超である、前記〔 4 4 〕に記載のキット。

[4 8] 前記式(I)の化合物の前記有効量が、1 mM超である、前記〔 4 7 〕に記載のキット。

[4 9] 前記〔 4 4 〕に記載のキットであって、前記式(I)の化合物が、以下からなる群より選択される、前記キット：ATT、ATCA、3-(4-アミノ-5-オキソ-3-チオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-イル)プロパン酸、テトラヒドロ-2-メチル-3-チオキソ-1,2,4-トリアジン-5,6-ジオン、4-((2-フリルメチレン)アミノ)-3-メルカプト-6-メチル-1,2,4-トリアジン-5(4H)-オン、6-ベンジル-3-スルファニル-1,2,4-トリアジン-5-オール、4-アミノ-3-メルカプト-6-メチル-1,2,4-トリアジン-5(4H)-オン、3-(5-オキソ-3-チオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-イル)プロパン酸、(E)-6-メチル-4-((チオフェン-2-イルメチレン)アミノ)-3-チオキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン、(E)-4-((4-(ジエチルアミノ)ベンジリデン)アミノ)-6-メチル-3-チオキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン、ATCAエチルエステル、TAK-0014、TAK-0002、TAK-0021、TAK-0020、TAK-0018、TAK-0009、TAK-0007、TAK-0008、TAK-0003、TAK-0004、3-チオキソ-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン、6-シクロプロピル-3-チオキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン、及び6-(ヒドロキシメチル)-3-チオキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5(2H)-オン。

[5 0] 前記式(I)の化合物が、ATTであり、ATTの前記有効量が、32 mM超である、前記〔 4 9 〕に記載のキット。

[5 1] ATTの前記有効量が、225 mMである、前記〔 5 0 〕に記載のキット。

[5 2] 前記有機溶媒が、アルコール、プロピレングリコール、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル、グリセロール、及びそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、前記〔 4 4 〕に記載のキット。

[5 3] 前記有機溶媒が、エタノールとプロピレングリコールとの組み合わせである、前記〔 5 2 〕に記載のキット。

[5 4] 前記有機溶媒が、エタノールとプロピレングリコールとの組み合わせである、前記〔 5 3 〕に記載のキット。