

【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】令和 2 年 4 月 23 日 (2020.4.23)

【公表番号】特表 2019-512511 (P2019-512511A)

【公表日】令和 1 年 5 月 16 日 (2019.5.16)

【年通号数】公開・登録公報 2019-018

【出願番号】特願 2018-549202 (P2018-549202)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/55 (2017.01)

C 1 2 Q 1/16 (2006.01)

C 1 2 Q 1/06 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 1 2 N 9/99 (2006.01)

G 0 1 T 1/161 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/55

C 1 2 Q 1/16

C 1 2 Q 1/06

A 6 1 K 49/00

A 6 1 K 51/04 2 0 0

A 6 1 P 35/00

C 1 2 N 9/99

G 0 1 T 1/161 B

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 3 月 13 日 (2020.3.13)

【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】

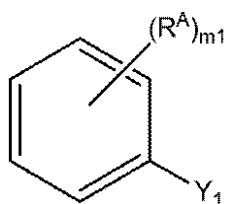
【請求項 1】

式 B - L - A

[式中、B は、炭酸無水酵素 I X (C A I X) の結合リガンドであり、L は、任意のリ
ンカーであり、ならびに A は、イメージング剤であって、

前記 C A I X リガンドが、式

【化 1】



(式中、

各 R^A は、独立して、H、ハロゲン、 $-OR^{1'}$ 、 $-OC(O)R^{1'}$ 、 $-OC(O)NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-OS(O)R^{1'}$ 、 $-OS(O)_2R^{1'}$ 、 $-SR^{1'}$ 、 $-S(O)$

$R^{1'}$ 、 $-S(O)_2 R^{1'}$ 、 $-S(O)NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-S(O)_2 NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-OS(O)NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-OS(O)_2 NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-NR^{1'}C(O)R^{1'}$ 、 $-NR^{1'}C(O)OR^{2'}$ 、 $-NR^{1'}C(O)NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-NR^{1'}S(O)R^{2'}$ 、 $-NR^{1'}S(O)_2 R^{2'}$ 、 $-NR^{1'}S(O)NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-NR^{1'}S(O)_2 NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-C(O)R^{1'}$ 、 $-C(O)OR^{1'}$ 、および $-C(O)NR^{1'}R^{2'}$ からなる群から選択され；

Y_1 は、 $-OR^B$ 、 $-SR^B$ 、 $-NR^B R^B$ 、 $-S(O)_2 R^B$ 、 $-NR^B C(O)R^B$ 、または $-NR^B C(O)NR^B R^B$ であり；

各 R^B および R^B は、独立して、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、またはフェニルであって； $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、およびフェニルにおける各水素原子は、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル-（5～9員ヘテロアリール）、 $-NR^3 R^4$ 、 $-NR^3 (CH_2)_m NR^3 R^4$ 、または $-C_6H_4OR^3$ で適宜置換されていてもよく；

各 R^3 および R^4 は、独立して、 H 、 $-CH_2C(O)^*$ 、 $-CH_2C(O)OR^5$ 、 $-CH_2C(O)NR^5 R^6$ 、または前記抱合体の残部に対する結合であり；

各 R^5 および R^6 は、独立して、 H 、 $C_1 - C_8$ アルキル、またはフェニルであって、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、およびフェニルにおける各水素原子は、 $C_1 - C_6$ アルキル-（フェニル）、 $-OR^{1'}$ 、 $-OC(O)R^{1'}$ 、 $-OC(O)NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-OS(O)R^{1'}$ 、 $-OS(O)_2 R^{1'}$ 、 $-SR^{1'}$ 、 $-S(O)R^{1'}$ 、 $-S(O)_2 R^{1'}$ 、 $-S(O)NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-S(O)_2 NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-OS(O)NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-OS(O)_2 NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-NR^{1'}C(O)R^{1'}$ 、 $-NR^{1'}C(O)OR^{2'}$ 、 $-NR^{1'}C(O)NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-NR^{1'}S(O)R^{2'}$ 、 $-NR^{1'}S(O)_2 R^{2'}$ 、 $-NR^{1'}S(O)NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-NR^{1'}S(O)_2 NR^{1'}R^{2'}$ 、 $-C(O)R^{1'}$ 、 $-C(O)OR^{1'}$ 、または $-C(O)NR^{1'}R^{2'}$ で適宜置換されていてもよく；

各 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、および $C_3 - C_9$ シクロアルキルからなる群から選択され；

m_1 は、1、2、3、4、または5であり；ならびに

*は、前記抱合体の残部に対する共有結合を示す）

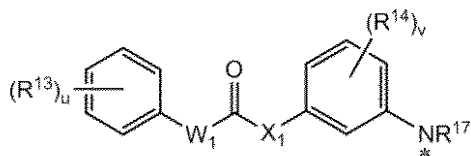
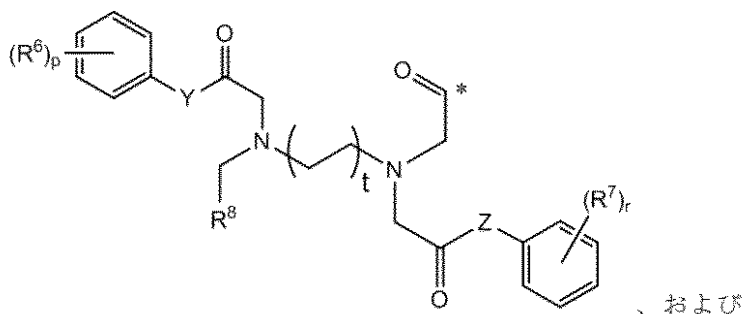
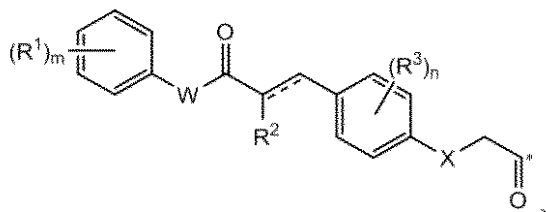
で示されるものである]

で示される抱合体。

【請求項2】

前記CAIXリガンドが、

【化 2】



[式中、

各 R^1 および R^3 は、独立して、 H 、 OR^4 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-OC(O)NR^4$ 、 R^5 、 $-OS(O)R^4$ 、 $-OS(O)_2R^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(O)R^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-OS(O)NR^4R^5$ 、 $-OS(O)_2NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)OR^5$ 、 $-NR^4C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4S(O)R^5$ 、 $-NR^4S(O)_2R^5$ 、 $-NR^4S(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、および $-C(O)NR^4R^5$ からなる群から選択され；

R^2 は、 H 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、および $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択され；

W は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-NR^{4'}$ - であり；

X は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-NR^{5'}$ - であり；

各 R^4 、 R^5 、 $R^{4'}$ 、および $R^{5'}$ は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、および $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択され；

m は、1 ~ 4 の整数であり；

n は、0 ~ 2 の整数であり；

各 R^6 および R^7 は、独立して、 H 、 OR^9 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-OC(O)NR^9$ 、 R^{10} 、 $-OS(O)R^9$ 、 $-OS(O)_2R^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-OS(O)NR^9R^{10}$ 、 $-OS(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)OR^{10}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、および $-C(O)NR^9R^{10}$ からなる群から選択され；

R^8 は、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、および $-C(O)NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

Y は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-NR^{9'}$ - であり；

Z は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-NR^{10'}$ - であり；

各 R^9 、 R^{10} 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10'}$ 、 R^{11} 、および R^{12} は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、および $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択され；

p は、1～4の整数であり；

r は、0～4の整数であり；

t は、1～3の整数であり；

各 R^{13} および R^{14} は、独立して、 H 、 $-OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OS(O)R^{15}$ 、 $-OS(O)_2R^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-OS(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OS(O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}C(O)R^{16}$ 、 $-NR^{15}C(O)OR^{16}$ 、 $-NR^{15}C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}S(O)R^{16}$ 、 $-NR^{15}S(O)_2R^{16}$ 、 $-NR^{15}S(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、および $-C(O)NR^{15}R^{16}$ からなる群から選択され；

W_1 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-NR^{15'}$ - であり；

X_1 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-NR^{16'}$ - であり；

各 R^{15} 、 R^{16} 、 $R^{15'}$ 、 $R^{16'}$ 、および R^{17} は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、および $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択され；

u は、1～4の整数であり；

v は、0～2の整数であり；ならびに

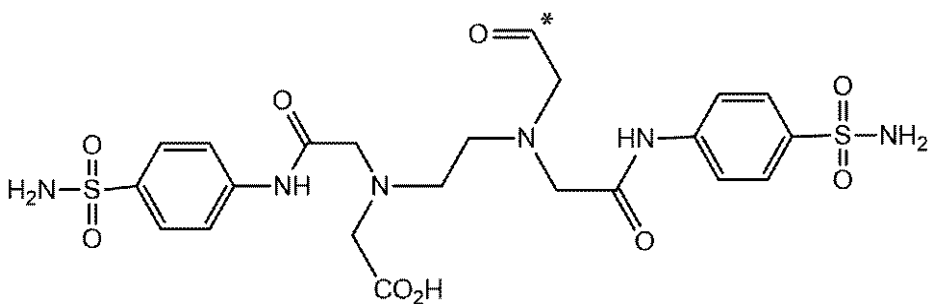
各 * は、前記抱合体の残部に対する共有結合を示す]

からなる群から選択される、請求項1に記載の抱合体またはその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

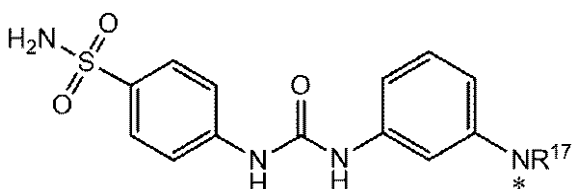
前記CAIXリガンドが、式

【化3】



または

【化4】



で示されるものである、請求項2に記載の抱合体またはその医薬的に許容される塩。

【請求項4】

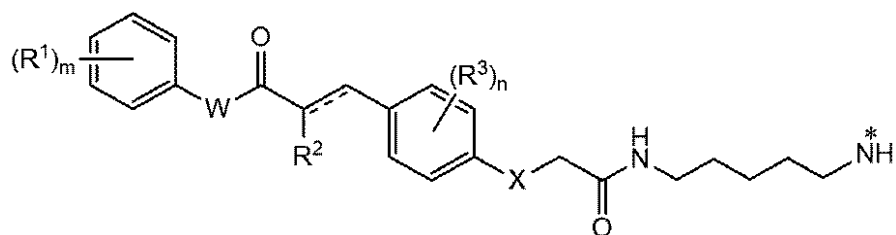
前記リンカーが、 $-C(O)(C_1 - C_{12} \text{ アルキル})C(O)-$ 、 $-NH - C_1 - C_{12} \text{ アルキル} - NH -$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - C_1 - C_{12} \text{ アルキル} - N(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) -$ 、 $-C(O)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_qNH -$ 、 $-C(O)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_qN(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) -$ 、 $-NH(CH_2CH_2O)_qCH_2CH_2C(O)-$ 、および $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(CH_2CH_2O)_qCH_2CH_2C(O)-$ [式中、 q 、 q_1 、 q_2 、および q_3 の各々は、1～4

0 の整数である] からなる群から選択される部分を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抱合体またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

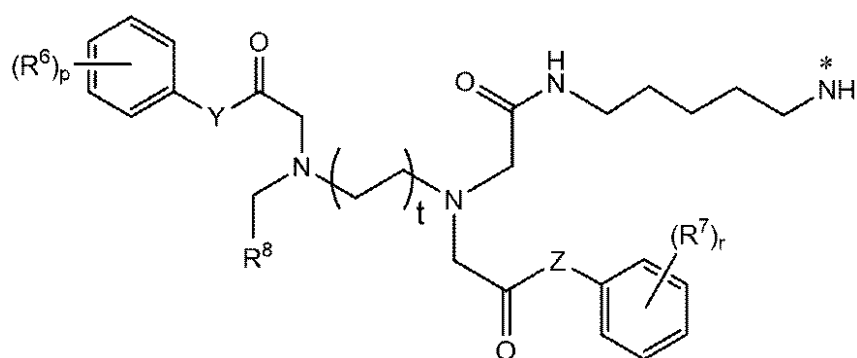
式

【化 5】



または

【化 6】

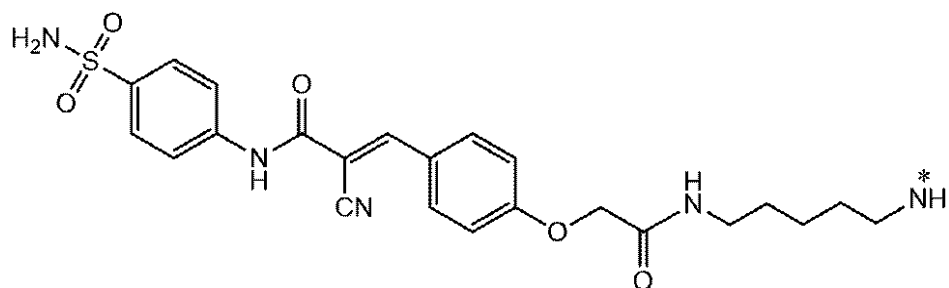


[式中、* は、前記抱合体の残部に対する共有結合を示す]
を含む、請求項 2 に記載の抱合体またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

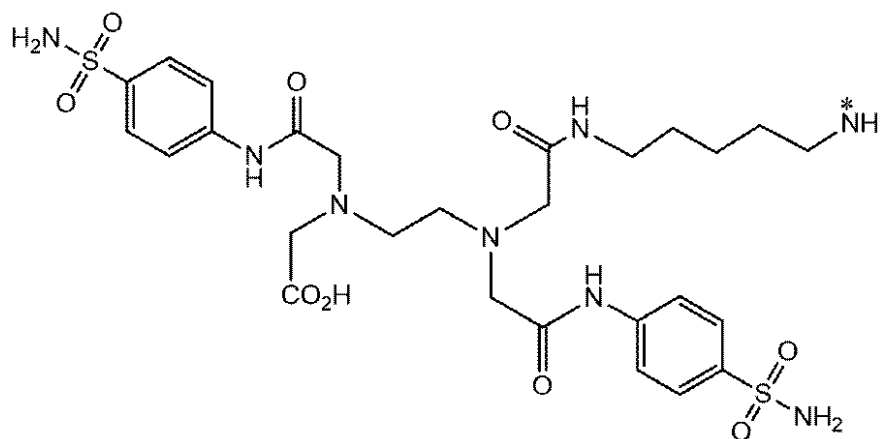
式

【化 7】



または

【化 8】

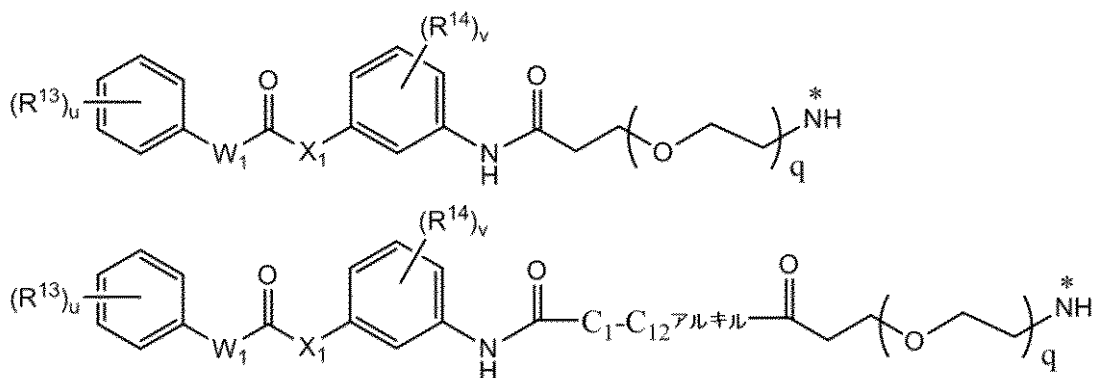


[式中、* は、前記抱合体の残部に対する共有結合を示す]
を含む、請求項 1、2、または 5 に記載の抱合体またはその医薬的に許容される塩。

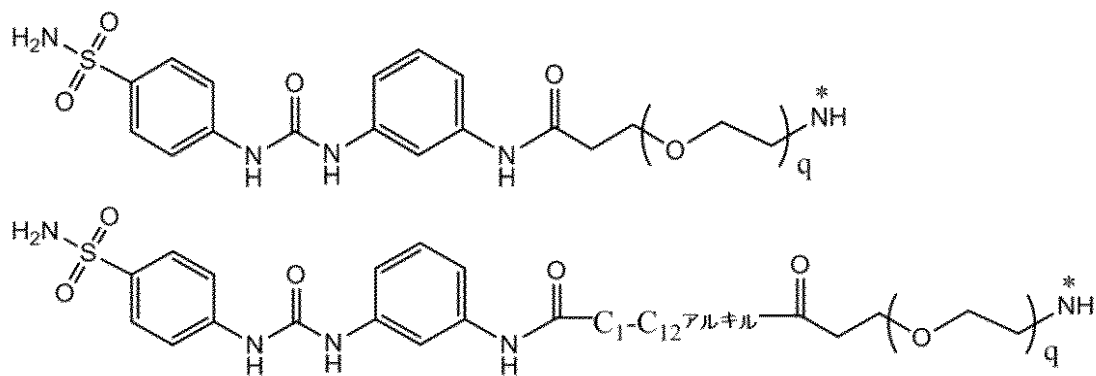
【請求項 7】

式

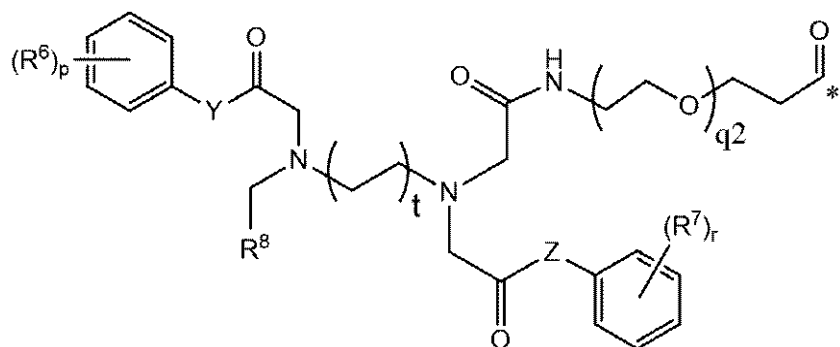
【化 9】



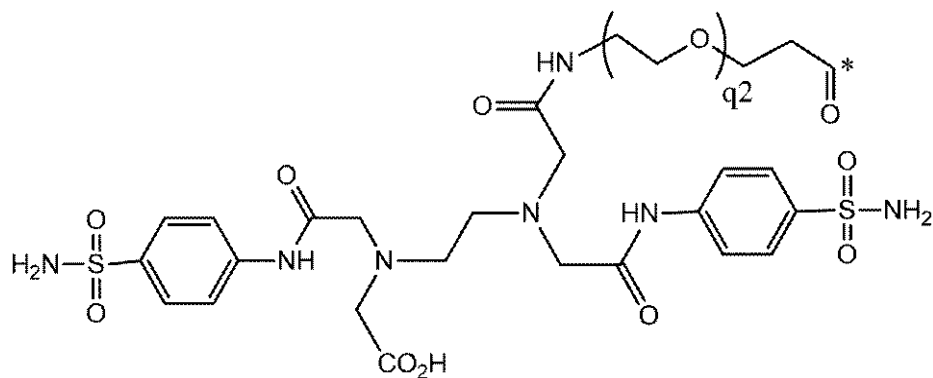
【化 10】



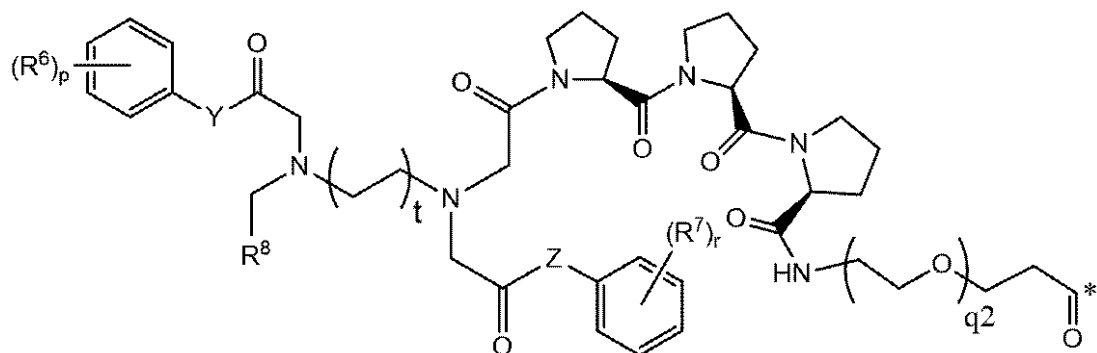
【化 1 1】



【化 1 2】

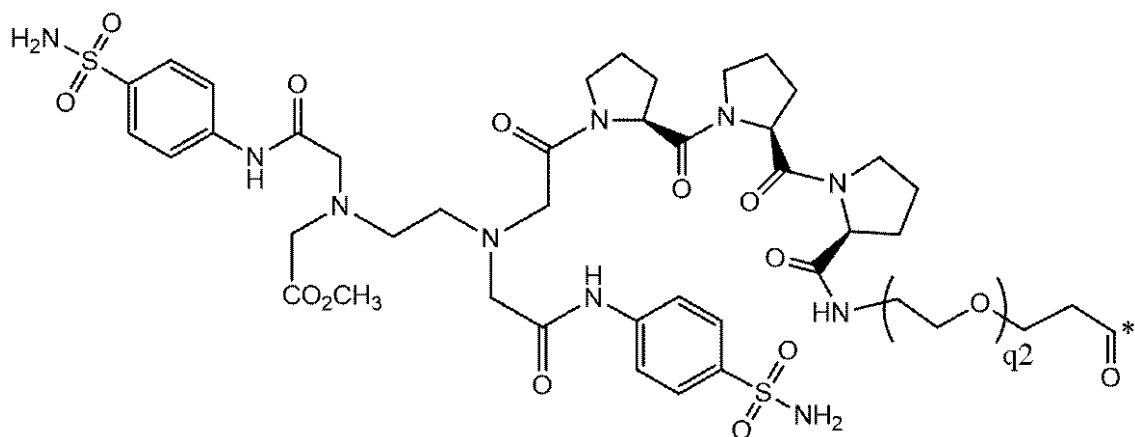


【化 1 3】



または

【化 1 4】



[式中、q は、1 ~ 40 の整数であり、ならびに、* は、前記抱合体の残部に対する共有結合を示す]

を含む、請求項 2 に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

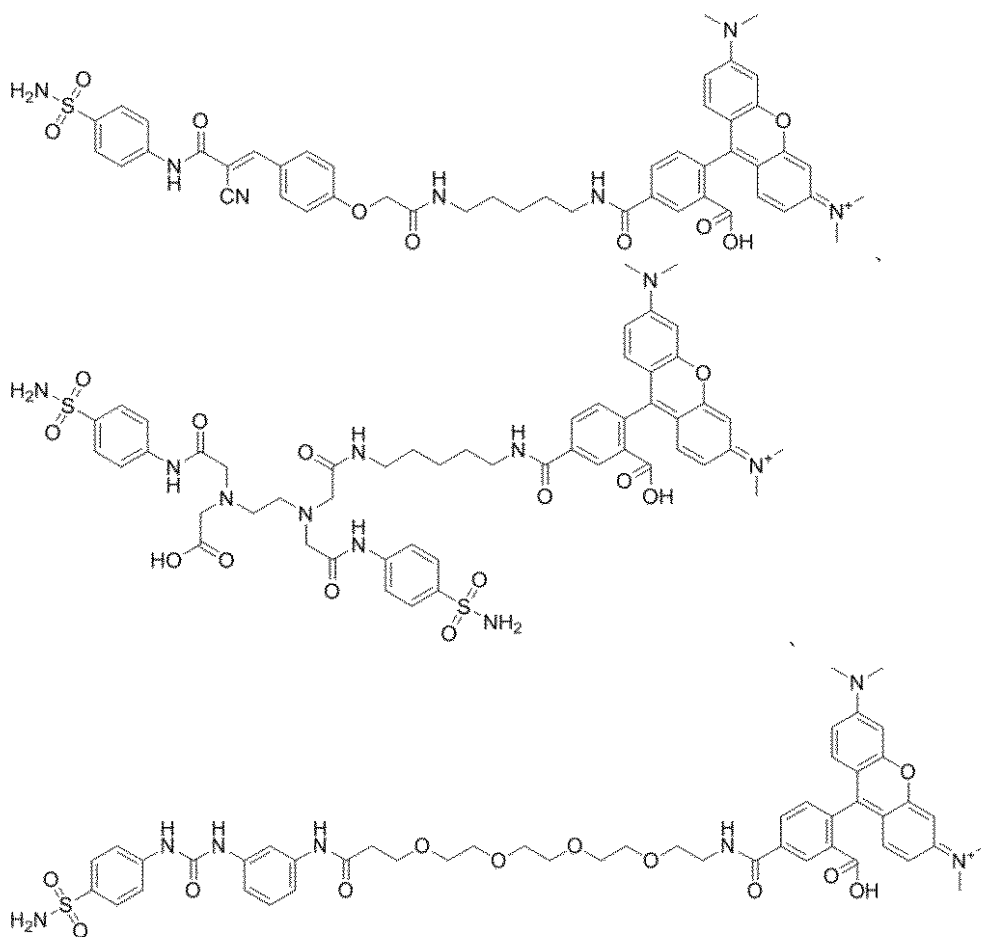
q 2 が、4、12、または36である、請求項7に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

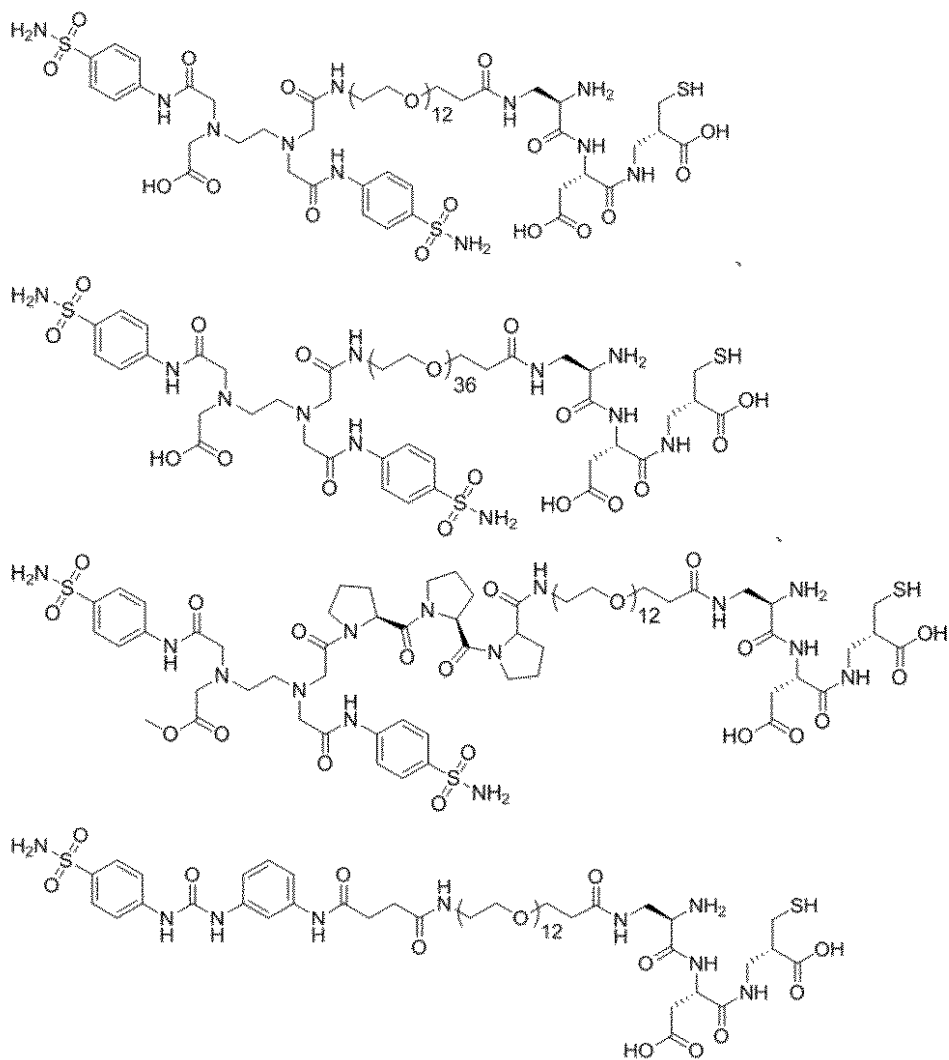
前記イメージング剤が、ローダミン色素またはフルオレセインイソシアネートである、請求項1に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

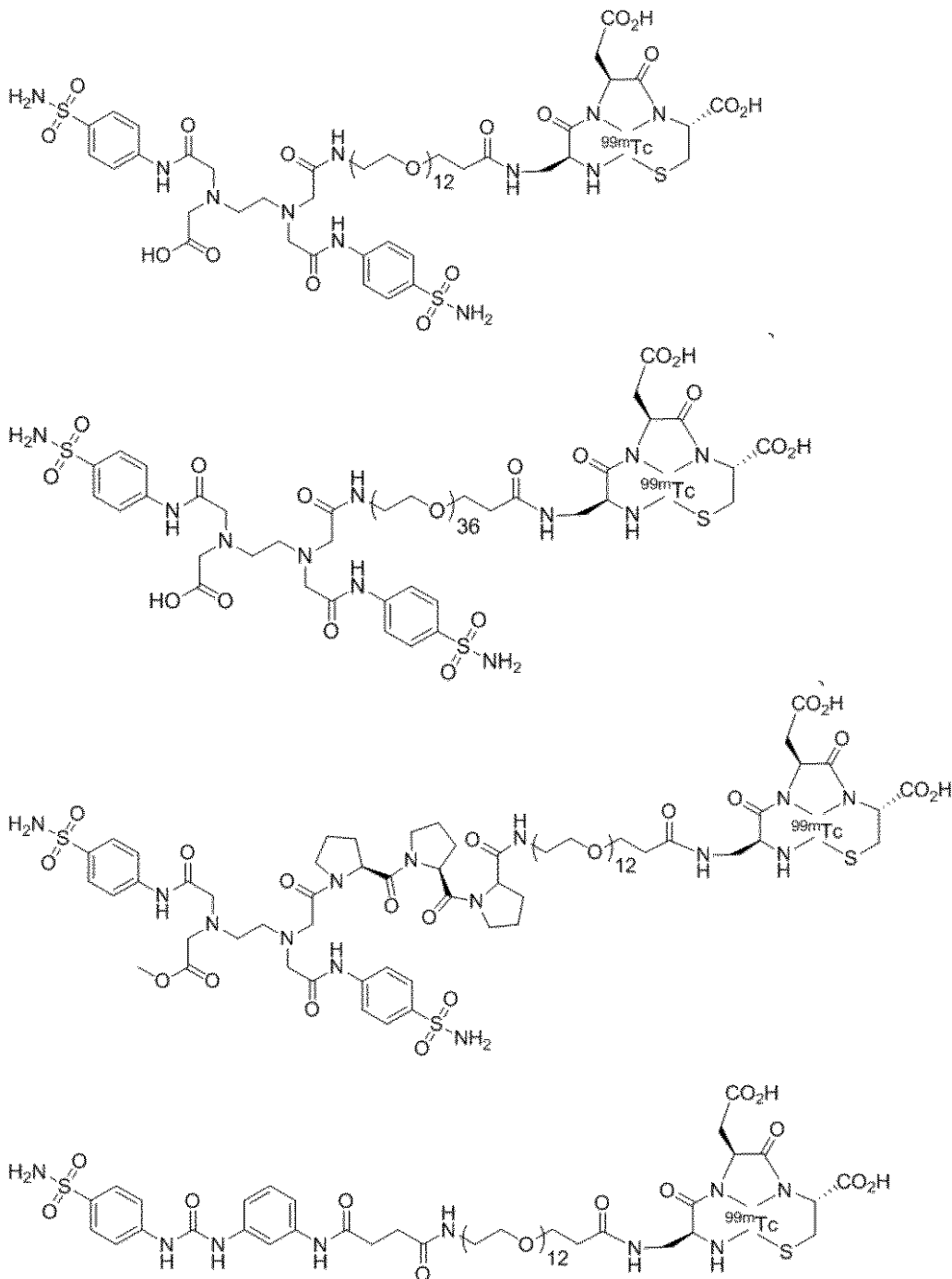
【化 15】



【化 1 6】



【化 17】



、および

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 11】

前記リンカーが、少なくとも 1 個のアミノ酸を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 12】

前記リンカーが、3 個のプロリンアミノ酸またはアミノ酸配列 D A P - A s p を含む、請求項 11 に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の抱合体またはその医薬的に許容される塩を含み、少なくとも 1 個の医薬的に許容される賦形剤を含んでもよい組成物。