

【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】

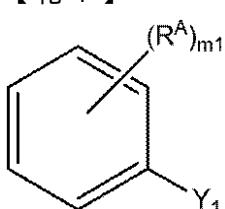
【請求項1】

式 B - L - A

[式中、Bは、炭酸無水酵素IX(CA IX)の結合リガンドであり、Lは、任意のリンクマーであり、ならびにAは、イメージング剤であって、

前記CA IX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)

$R^1'$ 、 $-S(O)_2R^1'$ 、 $-S(O)NR^1'R^2'$ 、 $-S(O)_2NR^1'R^2'$ 、 $-NR^1'R^2'$ 、 $-OS(O)NR^1'R^2'$ 、 $-OS(O)_2NR^1'R^2'$ 、 $-NR^1'C(O)R^1'$ 、 $-NR^1'C(O)OR^2'$ 、 $-NR^1'C(O)NR^1'R^2'$ 、 $-NR^1'S(O)R^2'$ 、 $-NR^1'S(O)_2R^2'$ 、 $-NR^1'S(O)NR^1'R^2'$ 、 $-NR^1'S(O)NR^1'R^2'$ 、 $-C(O)R^1'$ 、 $-C(O)OR^1'$ 、および $-C(O)NR^1'R^2'$ からなる群から選択され；

$Y_1$ は、 $-OR^B$ 、 $-SR^B$ 、 $-NR^BR^B$ 、 $-S(O)_2R^B$ 、 $-NR^BC(O)R^B$ 、または $-NR^BC(O)NR^BR^B$ 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)、 $-NR^3'R^4'$ 、 $-NR^3'(CH_2)_{m-2}NR^3'R^4'$ 、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つて、 $C_1-C_{10}$ 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)、 $-OR^1'$ 、 $-OC(O)R^1'$ 、 $-OC(O)NR^1'R^2'$ 、 $-OS(O)R^1'$ 、 $-OS(O)_2R^1'$ 、 $-SR^1'$ 、 $-S(O)R^1'$ 、 $-S(O)_2R^1'$ 、 $-S(O)NR^1'R^2'$ 、 $-OS(O)NR^1'R^2'$ 、 $-OS(O)_2NR^1'R^2'$ 、 $-NR^1'R^2'$ 、 $-NR^1'C(O)R^1'$ 、 $-NR^1'C(O)OR^2'$ 、 $-NR^1'C(O)NR^1'R^2'$ 、 $-NR^1'S(O)R^2'$ 、 $-NR^1'S(O)_2R^2'$ 、 $-NR^1'S(O)NR^1'R^2'$ 、 $-C(O)R^1'$ 、 $-C(O)OR^1'$ 、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)

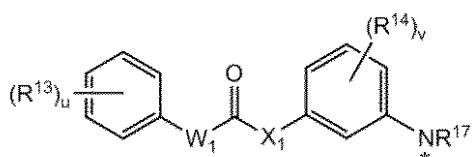
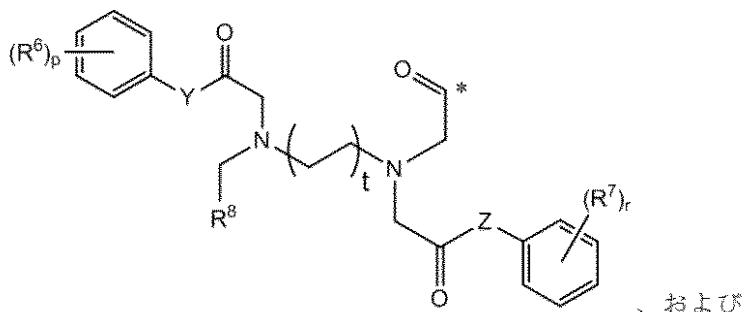
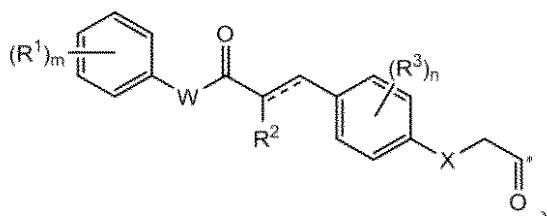
で示されるものである】

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<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して、H、OR<sup>4</sup>、-OC(O)R<sup>4</sup>、-OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-OS(O)R<sup>4</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-SR<sup>4</sup>、-S(O)R<sup>4</sup>、-S(O)R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-OS(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>5</sup>、-NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-NR<sup>4</sup>S(O)R<sup>5</sup>、-NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-NR<sup>4</sup>S(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-C(O)R<sup>4</sup>、-C(O)OR<sup>4</sup>、および-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>からなる群から選択され；

R<sup>2</sup>は、H、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、およびC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニルからなる群から選択され；

Wは、-O-、-CH<sub>2</sub>-、または-NR<sup>4</sup>-であり；

Xは、-O-、-CH<sub>2</sub>-、または-NR<sup>5</sup>-であり；

各R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>4</sup>'、およびR<sup>5</sup>'は、独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、およびC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>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<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立して、H、OR<sup>9</sup>、-OC(O)R<sup>9</sup>、-OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-OS(O)R<sup>9</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-SR<sup>9</sup>、-S(O)R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-OS(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O)R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(O)R<sup>9</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、および-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>からなる群から選択され；

R<sup>8</sup>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、-C(O)R<sup>11</sup>、-C(O)OR<sup>11</sup>、および-C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>からなる群から選択され；

Yは、-O-、-CH<sub>2</sub>-、または-NR<sup>9</sup>-であり；

Zは、-O-、-CH<sub>2</sub>-、または-NR<sup>10</sup>-であり；

各 R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>9'</sup>、R<sup>10'</sup>、R<sup>11</sup>、および R<sup>12</sup> は、独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルケニル、および C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 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<sup>13</sup> および R<sup>14</sup> は、独立して、H、-OR<sup>15</sup>、-OC(O)R<sup>15</sup>、-OC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-OS(O)R<sup>15</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>、-S(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-SR<sup>15</sup>、-S(O)R<sup>15</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>、-S(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-OS(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>16</sup>、-NR<sup>15</sup>C(O)OR<sup>16</sup>、-NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-NR<sup>15</sup>S(O)R<sup>16</sup>、-NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-NR<sup>15</sup>S(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-C(O)R<sup>15</sup>、-C(O)OR<sup>15</sup>、および -C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> からなる群から選択され；

W<sub>1</sub> は、-O-、-CH<sub>2</sub>-、または -NR<sup>15</sup>- であり；

X<sub>1</sub> は、-O-、-CH<sub>2</sub>-、または -NR<sup>16</sup>- であり；

各 R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>15'</sup>、R<sup>16'</sup>、および R<sup>17</sup> は、独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルケニル、および C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 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

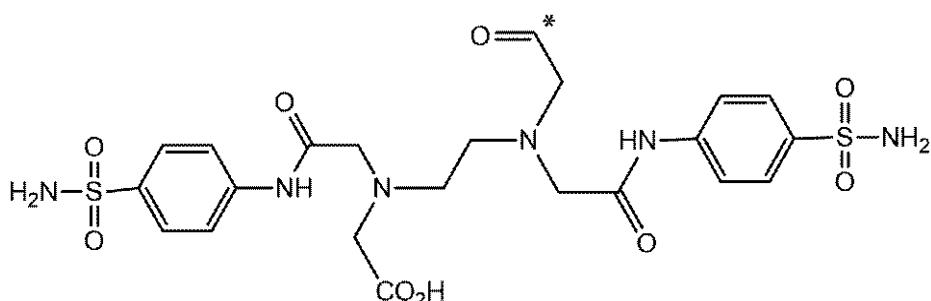
各 \* は、前記抱合体の残部に対する共有結合を示す】

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】

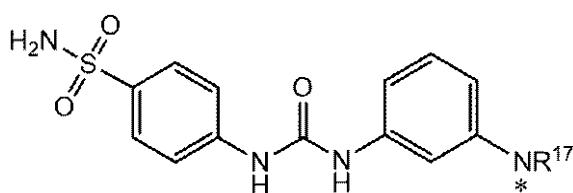
前記 CA IX リガンドが、式

### 【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】

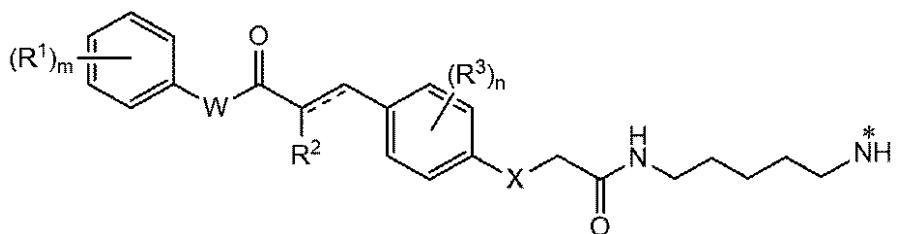
前記リンカーが、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> アルキル)C(O)-、-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> アルキル-NH-、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> アルキル-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)-、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH-、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>1N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)-、-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-、および -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>3CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)- [式中、q、q1、q2、および q3 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】

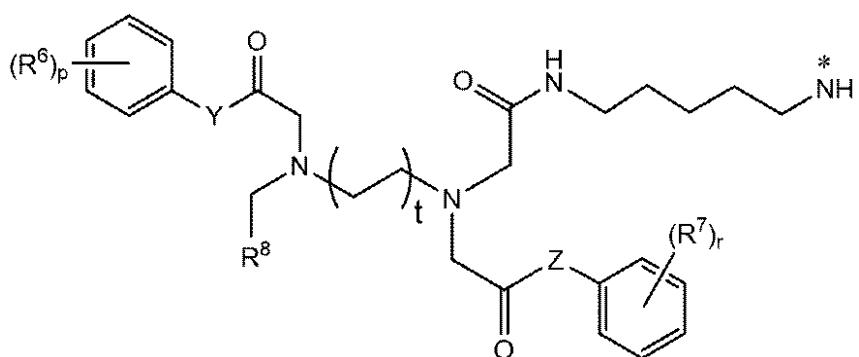
式

【化5】



または

【化6】



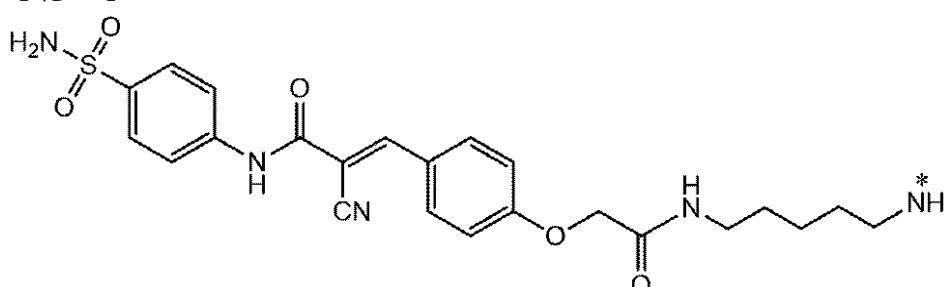
[式中、\*は、前記抱合体の残部に対する共有結合を示す]

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】

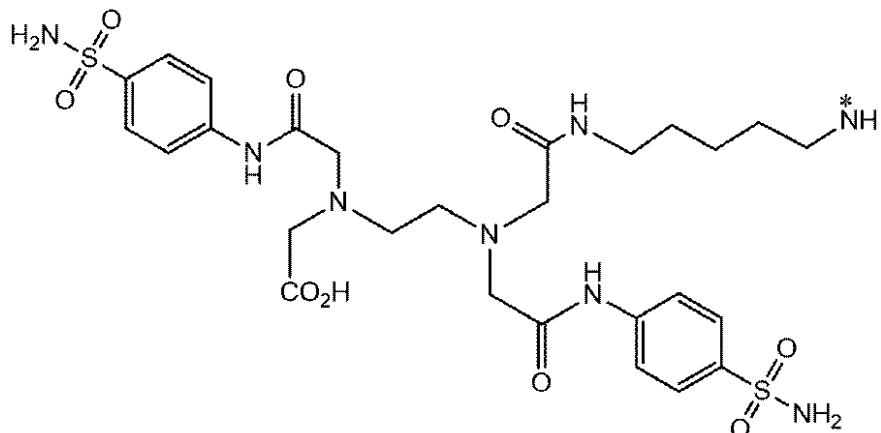
式

【化7】



または

## 【化 8】



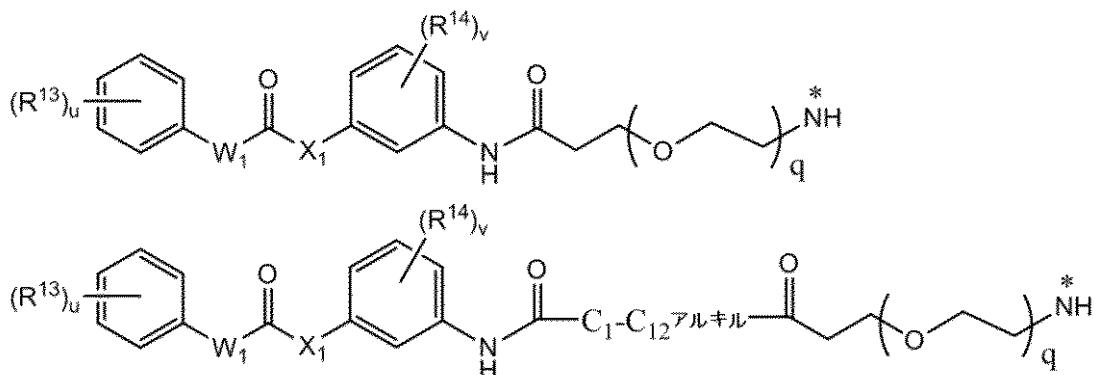
[式中、\*は、前記抱合体の残部に対する共有結合を示す]

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。

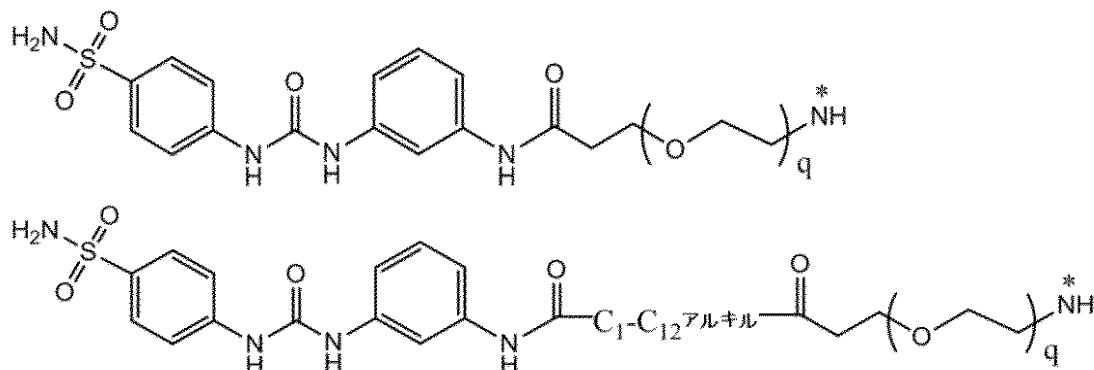
## 【請求項7】

式

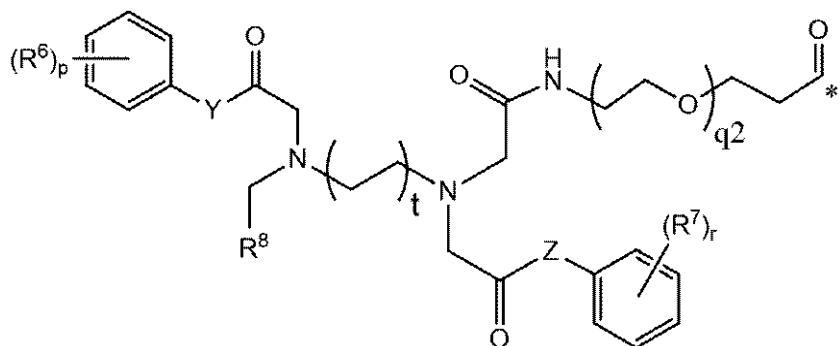
## 【化9】



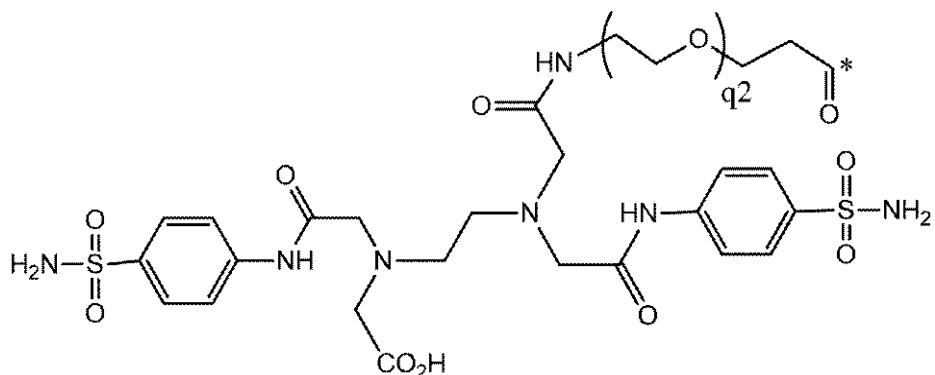
## 【化10】



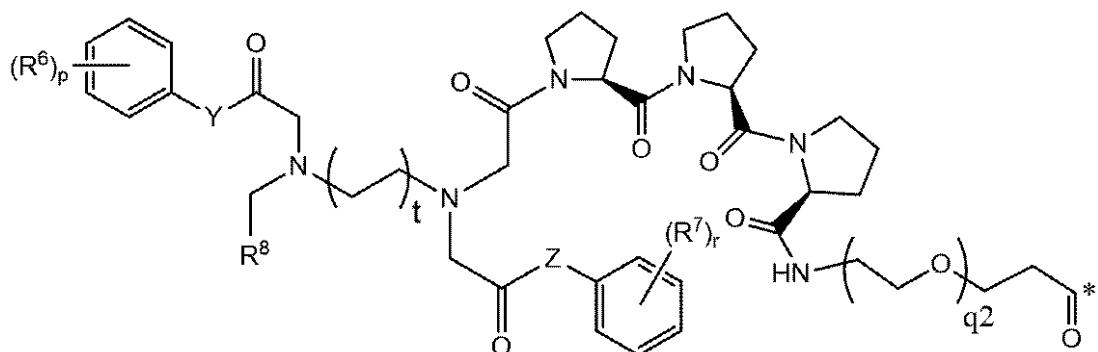
【化11】



【化12】

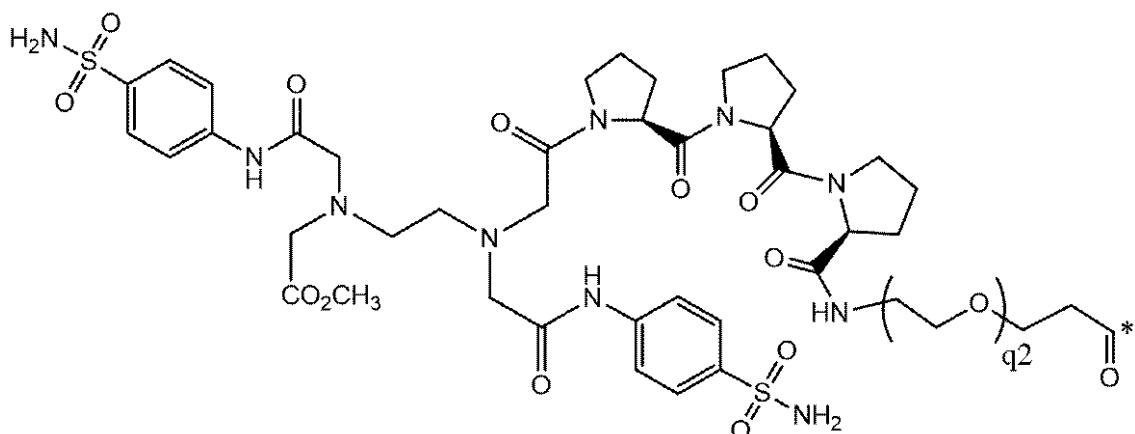


【化13】



または

【化14】



[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]

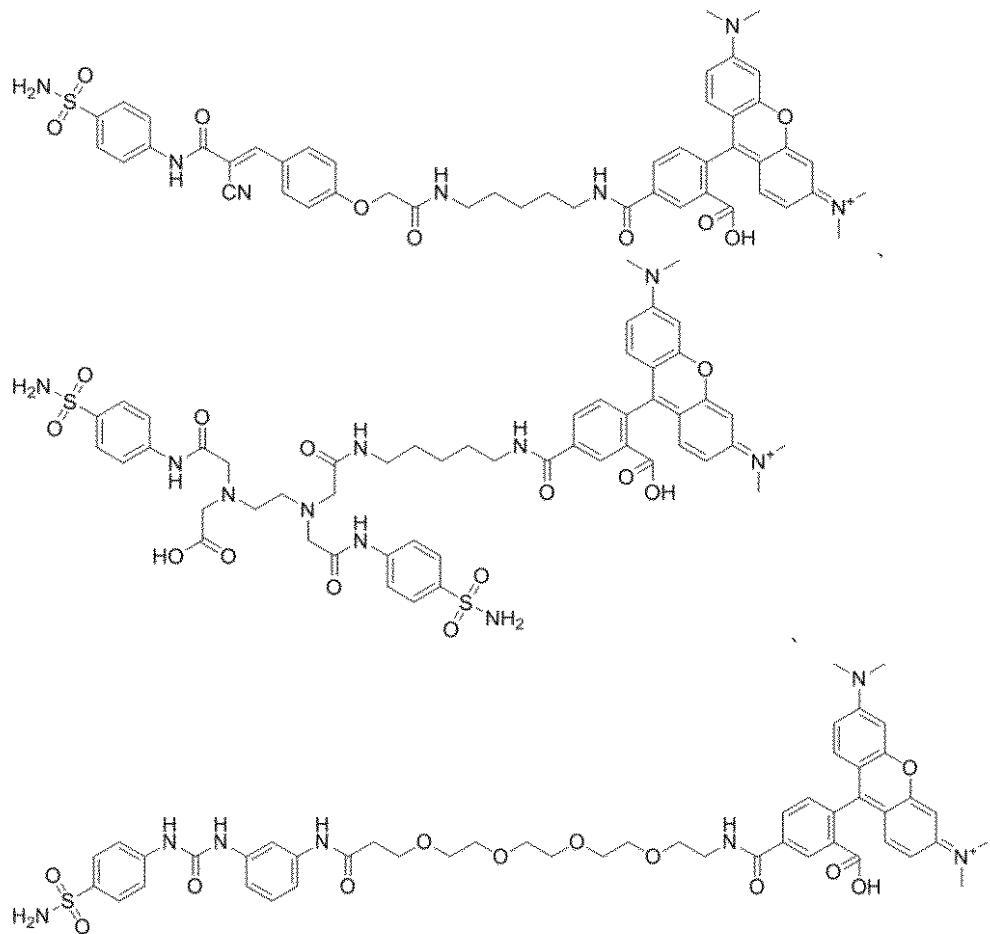
を含む、請求項2に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

**【請求項 8】**

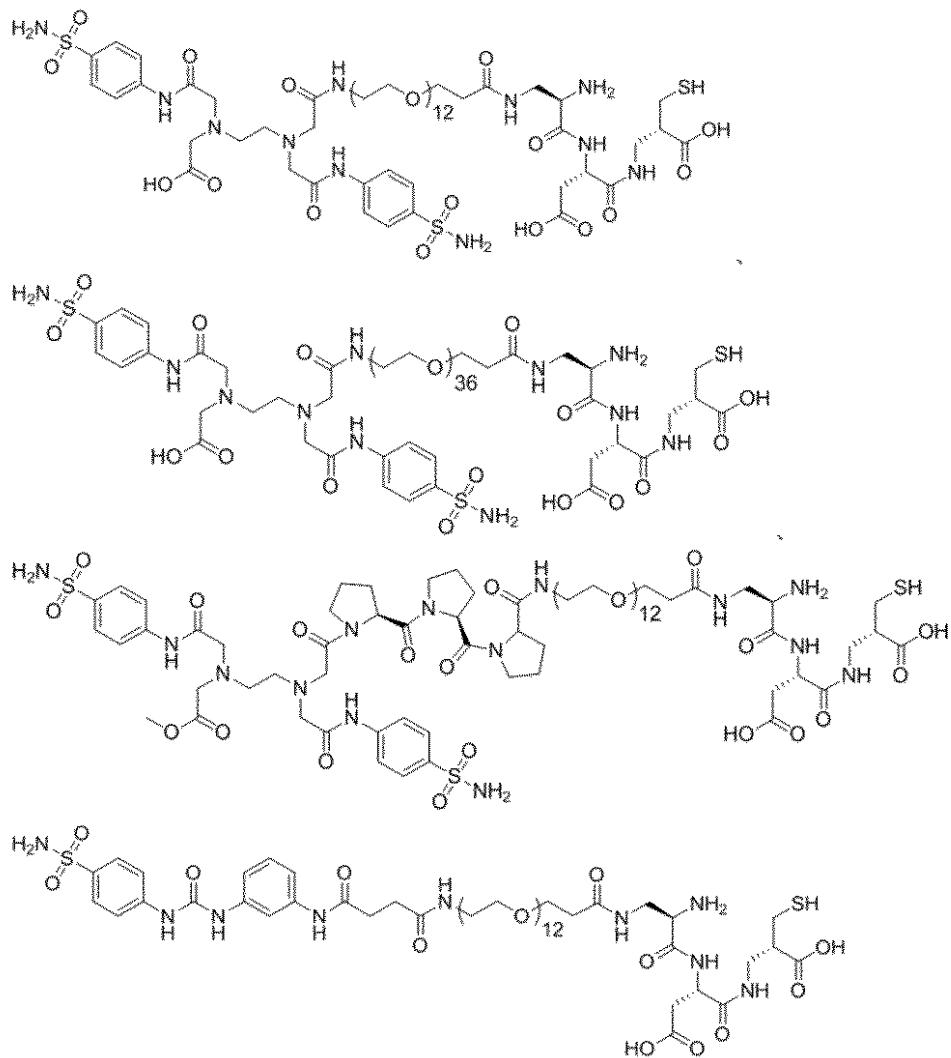
q 2 が、4、12、または36である、請求項7に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

**【請求項 9】**

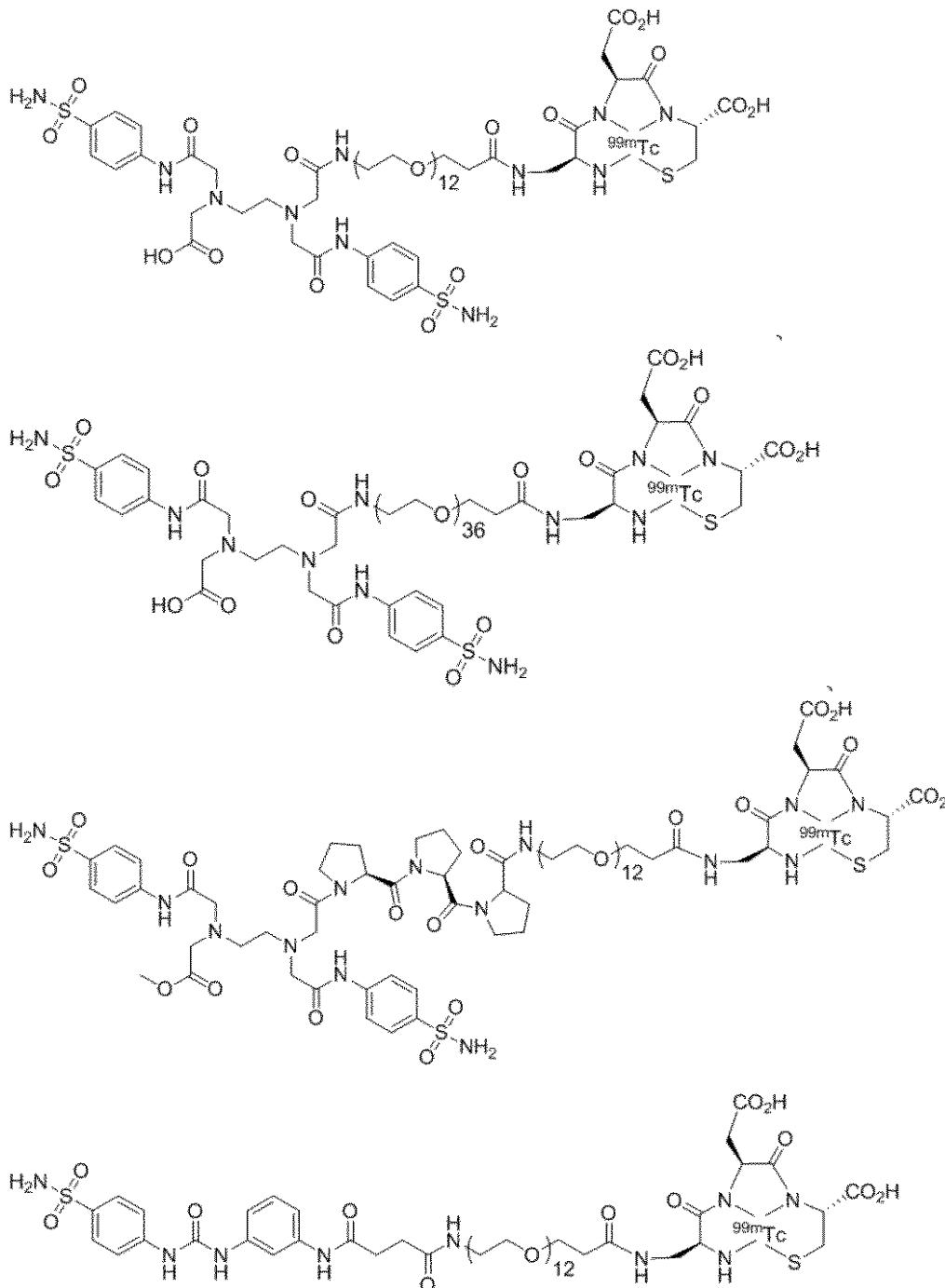
前記イメージング剤が、ローダミン色素またはフルオレセインイソシアネートである、請求項1に記載の抱合体、またはその医薬的に許容される塩。

**【請求項 10】****【化15】**

【化 16】



## 【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DAP-Asp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いてもよい組成物。