

【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12月17日(2020.12.17)

【公表番号】特表2019-535694(P2019-535694A)

【公表日】令和1年12月12日(2019.12.12)

【年通号数】公開・登録公報2019-050

【出願番号】特願2019-523623(P2019-523623)

【国際特許分類】

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/532 (2006.01)

C 1 2 M 1/34 (2006.01)

C 1 2 Q 1/26 (2006.01)

C 1 2 Q 1/66 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 519/00 3 0 1

C 0 7 D 519/00 C S P

A 6 1 K 49/00

G 0 1 N 33/532 B

C 1 2 M 1/34 E

C 1 2 Q 1/26

C 1 2 Q 1/66

【手続補正書】

【提出日】令和2年11月2日(2020.11.2)

【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

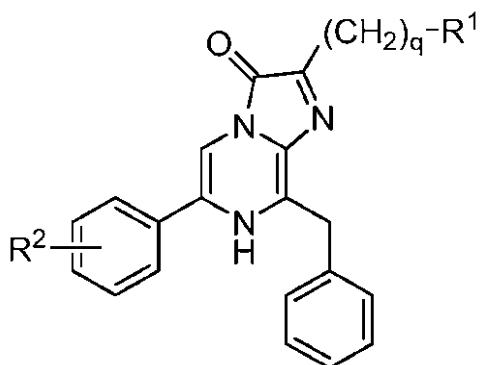
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

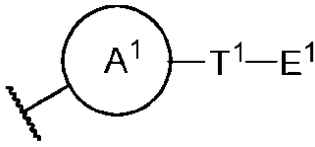
式(I)の化合物



(I)

〔式(I)中、

R^1 は



であり；

R^2 は、存在しないかまたは、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 及び $-NH_2$ からなる群から選択される置換基であり；

A^1 は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環またはシクロアルキルであり；

T^1 は、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアルキルであり；

E^1 は、エネルギー受容体であり；

q は、0、1または2であり；

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環及びシクロアルキルは、出現毎に独立して、置換型または無置換型である〕
またはその互変異性体または薬学的に許容できる塩。

【請求項2】

A^1 がアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環またはシクロアルキルであり、

前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環及びシクロアルキルが独立して

0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の、各々独立してハロゲン、 $=O$ 、 $=S$ 、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、 $-COOH$ 、ケトン、アミド、カルバメート、シリル、置換型シリル、 t -ブチルジメチルシリル、アルキルスルファニル、スルファニル及びアシルからなる群から選択される置換基

で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

A^1 がアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環またはシクロアルキルであり、

前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環及びシクロアルキルが独立して

0、1、2、3または4個の、各々独立してハロゲン、 $=O$ 、 $=S$ 、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、 $-COOH$ 、ケトン、アミド、カルバメート、シリル、置換型シリル、 t -ブチルジメチルシリル、アルキルスルファニル、スルファニル及びアシルからなる群から選択される置換基

で置換されている、または

A^1 が、0、1、2、3または4個の置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり、各置換基が独立してハロゲンからなる群から選択される、

請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

T^1 が、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアルキルであり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル及びヘテロアルキルが独立して

0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の、各々独立してハロゲン、
= O、= S、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオ
ロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘ
テロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ
環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ
、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ
、フェノキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルア
ミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スル
ホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、
- COOH、ケトン、アミド、カルバメート、シリル、置換型シリル、t-ブチルジメチ
ルシリル、アルキルスルファニル、スルファニル及びアシルからなる群から選択される置
換基

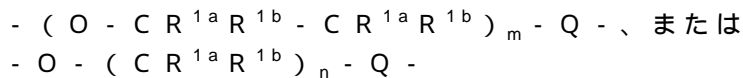
で置換されている、または

T¹がヘテロアルキルである、

請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

T¹が、



であり、式中、

mが1~30であり；

nが1~30であり；

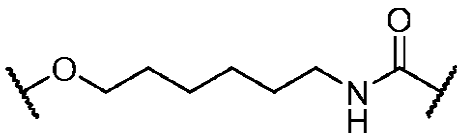
Qが、出現毎に独立して、-NH-CO-、-CO-NH-、-CO-O-、-O-C
O-、または-O-CO-NH-であり；

R^{1a}及びR^{1b}が、出現毎に独立して水素またはC₁-C₄アルキルである、

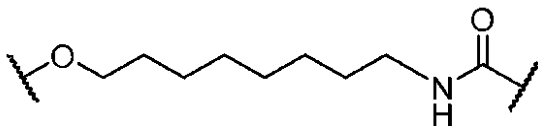
請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

T¹が、



または



である、請求項1~5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R²が存在しない、請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

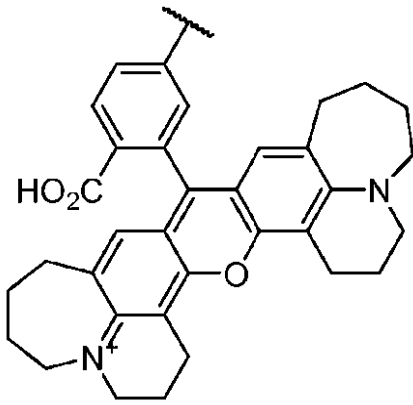
前記エネルギー受容体が、蛍光色素、消光剤、蛍光粒子（例えば量子ドット）、発光性
金属錯体、または前記のいずれかの組み合わせである、または

前記エネルギー受容体が蛍光性Non-ChloroTOM (NCT) 色素である、

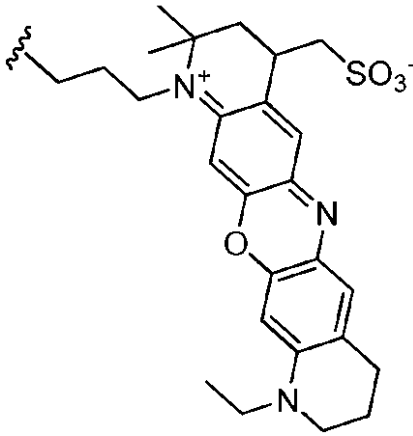
請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

前記エネルギー受容体が式：



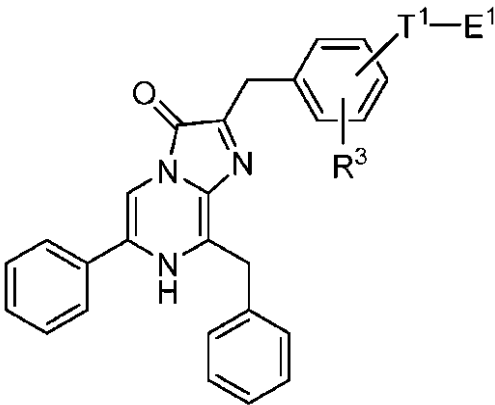
または



を有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

式 (I - a)

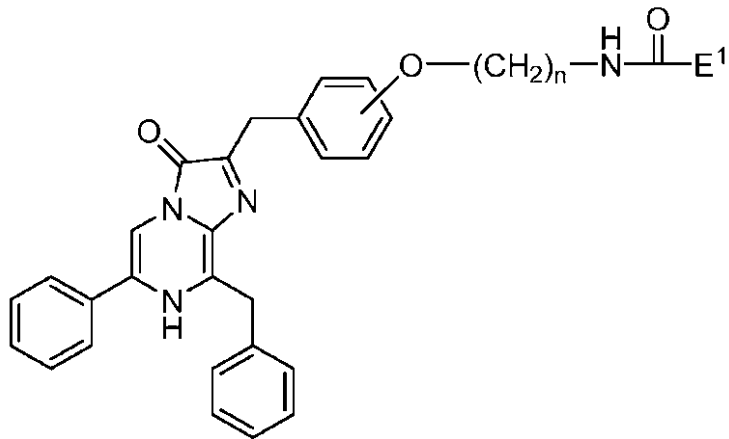


(I - a)

〔式 (I - a) 中、 R^3 は、存在しないかまたはハロゲンである〕

を有する、または

式 (I - b)

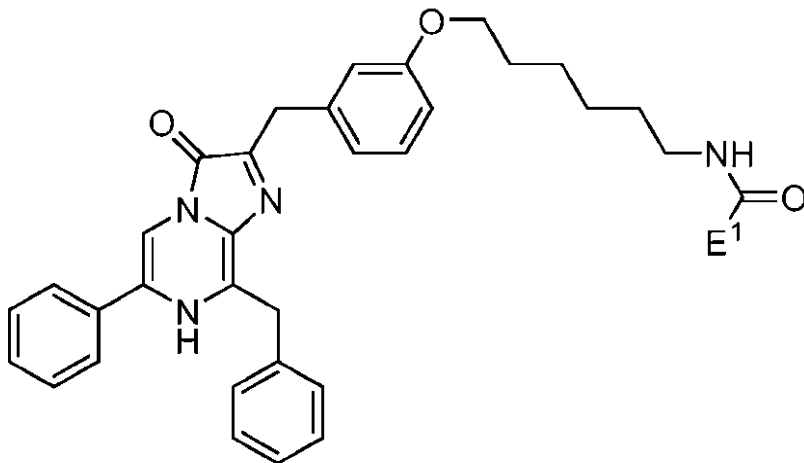


(I - b)

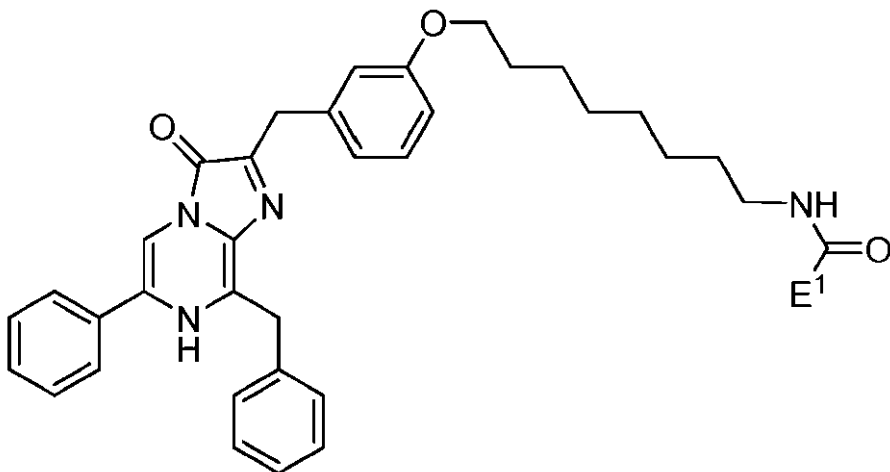
〔式 (I - b) 中、n は、1 ~ 30 から選択される整数であるか、または、6 または 8 である〕

を有する、または

式 (I - c) または式 (I - d)



(I - c)、

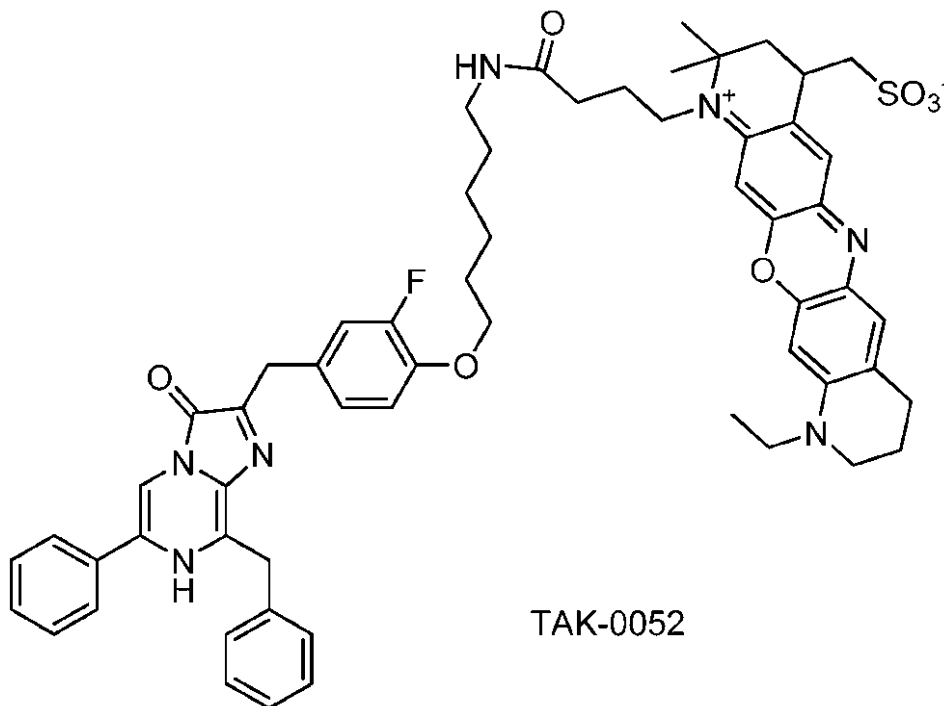
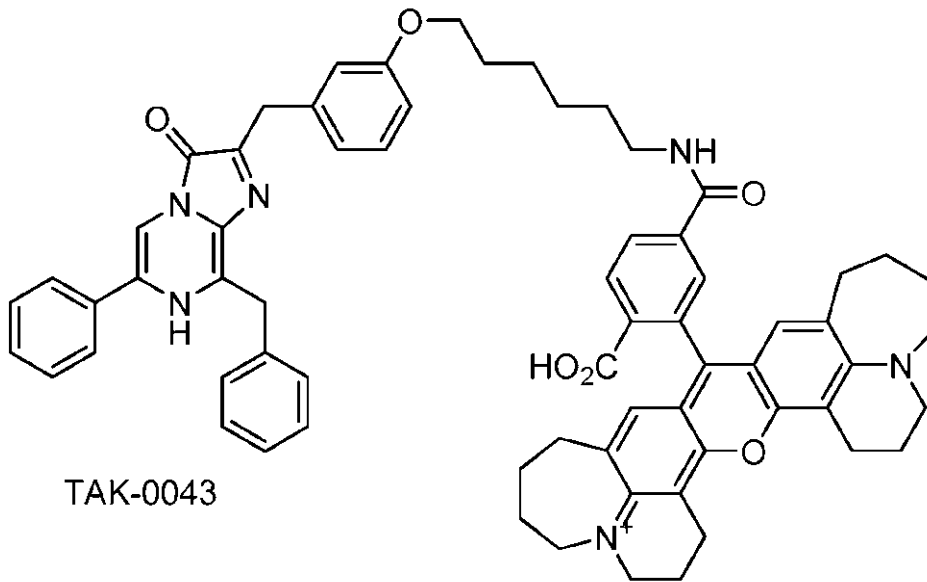


(I - d)

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

TAK - 0043 または TAK - 0052



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、生物発光共鳴エネルギー移動 (BRET) システム。

【請求項 1 3】

試料中の酵素を検出する方法であって、

(a) 前記試料を請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させること ; 及び

(b) 前記試料における発光を検出すること
を含む、前記方法。

【請求項 1 4】

試料における発光を検出する方法であって、

(a) 試料を請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させること ;

(b) 前記試料中にセレンテラジン利用ルシフェラーゼが存在していない場合に前記試料をセレンテラジン利用ルシフェラーゼと接触させること；及び

(c) 発光を検出すること
を含み、

前記試料が任意選択的に生細胞またはセレンテラジン利用ルシフェラーゼを含有する、前記方法。

【請求項 15】

非ヒト遺伝子導入動物における発光を検出する方法であって、

(a) 請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物を非ヒト遺伝子導入動物に投与すること；及び

発光を検出すること
を含み、前記非ヒト遺伝子導入動物がセレンテラジン利用ルシフェラーゼを発現する、前記方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0142

【補正方法】変更

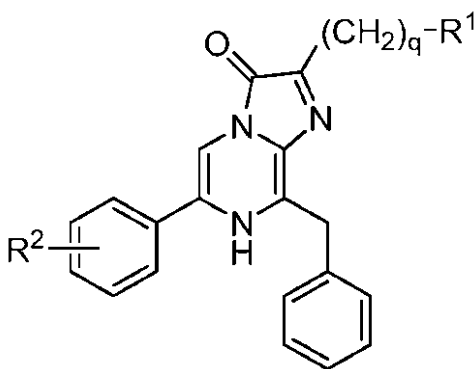
【補正の内容】

【0142】

当業者には、開示されている実施形態に対する様々な変更及び改変が明らかであろう。そのような変更及び改変は、限定されないが本発明の化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、組成物、製剤または使用方法に関するものを含めて、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなくなされ得る。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

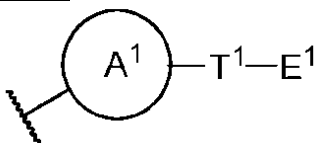
〔1〕式 (I) の化合物



(I)

〔式 (I) 中、

R¹は



であり；

R²は、存在しないかまたは、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン、-OH及び-NH₂からなる群から選択される置換基であり；

A¹は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環またはシクロアルキルであり；

T¹は、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアルキルであり；

E¹は、エネルギー受容体であり；

qは、0、1または2であり；

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環及びシクロアルキルは、出現毎に独立して、置換型または無置換型である] またはその互変異性体もしくは薬学的に許容できる塩。

[2] A^1 がアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環またはシクロアルキルであり、

前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環及びシクロアルキルが独立して

0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の、各々独立してハロゲン、=O、=S、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、-COOH、ケトン、アミド、カルバメート、シリル、置換型シリル、t-ブチルジメチルシリル、アルキルスルファニル、スルファニル及びアシルからなる群から選択される置換基

で置換されている、前記[1]に記載の化合物。

[3] A^1 が、

0、1、2、3または4個の、各々独立してハロゲン、=O、=S、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、-COOH、ケトン、アミド、カルバメート、シリル、置換型シリル、t-ブチルジメチルシリル、アルキルスルファニル、スルファニル及びアシルからなる群から選択される置換基

で任意選択的に置換されたフェニルである、前記[1]または前記[2]に記載の化合物

。[4] A^1 が、0、1、2、3または4個の置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり、各置換基が独立してハロゲンである、前記[1] ~ [3]のいずれか1項に記載の化合物。

[5] T^1 が、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアルキルであり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル及びヘテロアルキルが独立して

0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の、各々独立してハロゲン、=O、=S、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、-COOH、ケトン、アミド、カルバメート、シリル、置換型シリル、t-ブチルジメチルシリル、アルキルスルファニル、スルファニル及びアシルからなる群から選択される置換基

で置換されている、前記[1] ~ [4]のいずれか1項に記載の化合物。

〔6〕 T^1 がヘテロアルキルである、前記〔1〕～〔5〕のいずれか1項に記載の化合物

。〔7〕 T^1 が、

$-(O-CR^{1a}R^{1b}-CR^{1a}R^{1b})_m-Q-$ 、または

$-O-(CR^{1a}R^{1b})_n-Q-$

であり、式中、

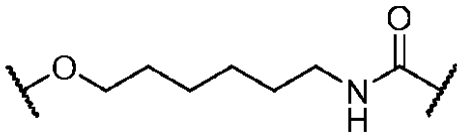
m が1～30であり；

n が1～30であり；

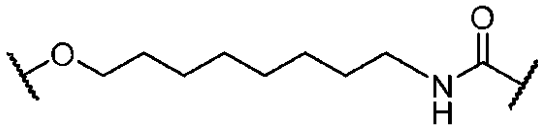
Q が、出現毎に独立して、 $-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-O-CO-$ 、または $-O-CO-NH-$ であり；

R^{1a} 及び R^{1b} が、出現毎に独立して水素または C_1-C_4 アルキルである、前記〔1〕に記載の化合物。

〔8〕 T^1 が、



または



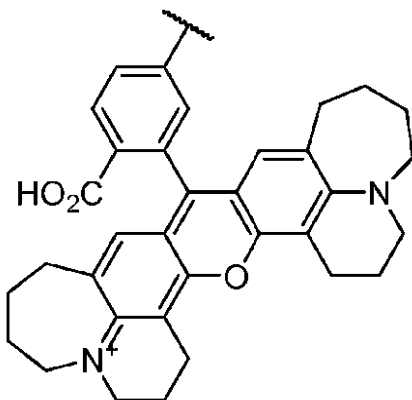
である、前記〔1〕～〔7〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔9〕 R^2 が存在しない、前記〔1〕～〔8〕のいずれか1項に記載の化合物。

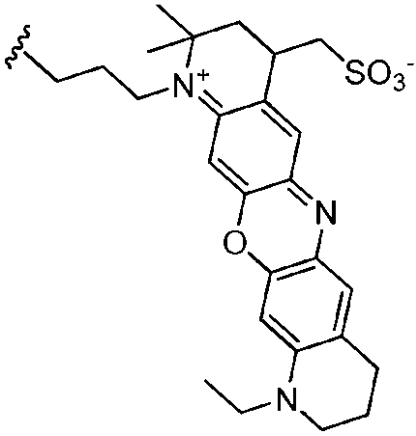
〔10〕前記エネルギー受容体が、蛍光色素、消光剤、蛍光粒子（例えば量子ドット）、発光性金属錯体、前記のいずれかの組み合わせ、または前記のいずれかの類縁体である、前記〔1〕～〔9〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔11〕前記エネルギー受容体が蛍光性Non-ChloroTOM (NCT) 色素である、前記〔1〕～〔10〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔12〕前記エネルギー受容体が式：

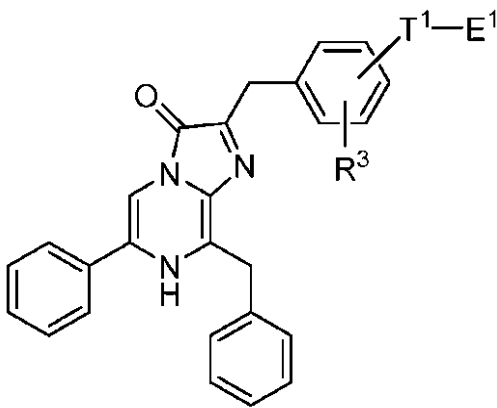


または



を有する、前記〔1〕～〔11〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔13〕式(I-a)

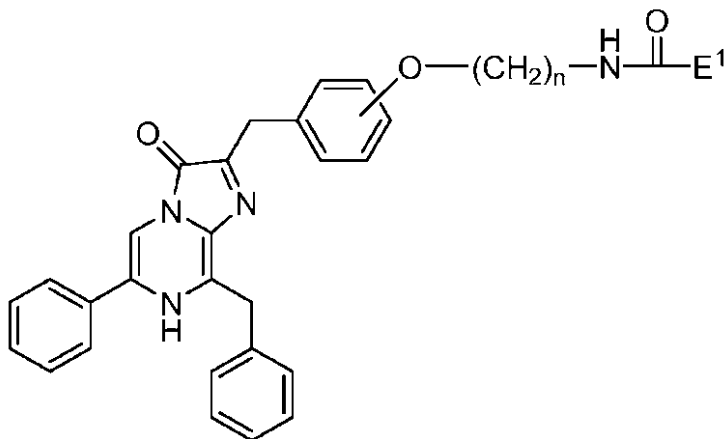


(I-a)

〔式(I-a)中、R³は、存在しないかまたはハロゲンである〕

を有する、前記〔1〕に記載の化合物。

〔14〕式(I-b)



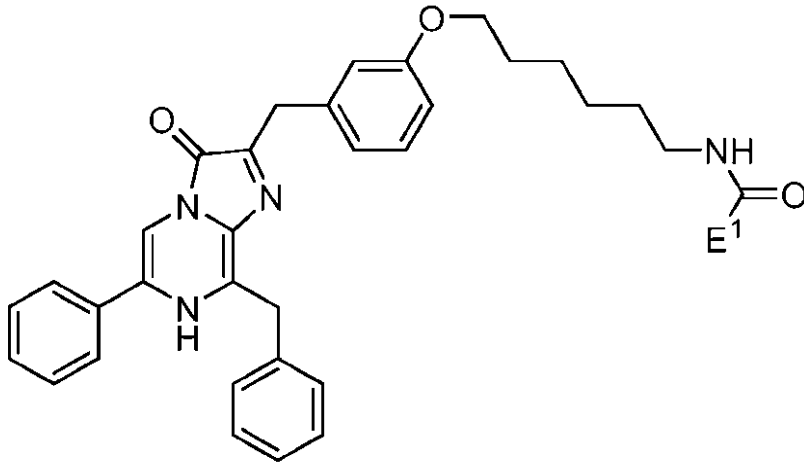
(I-b)

〔式(I-b)中、nは、1～30から選択される整数である〕

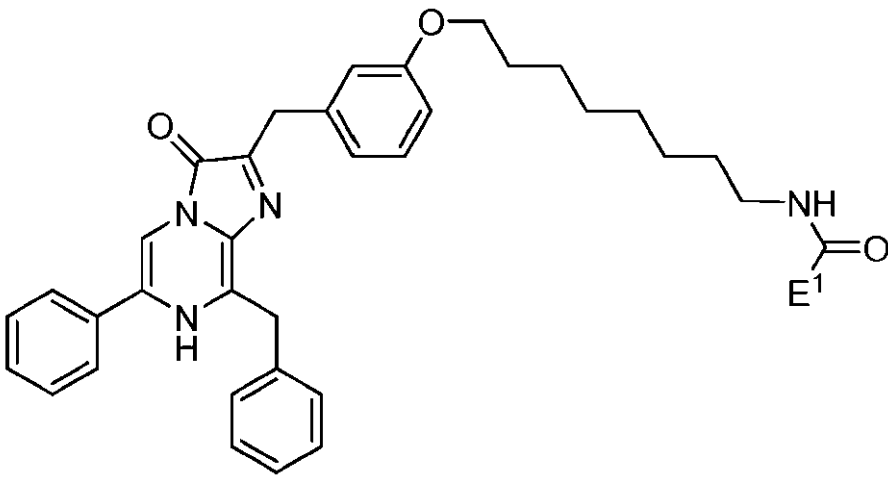
を有する、前記〔1〕に記載の化合物。

〔15〕nが6または8である、前記〔14〕に記載の化合物。

〔16〕式(I-c)または式(I-d)



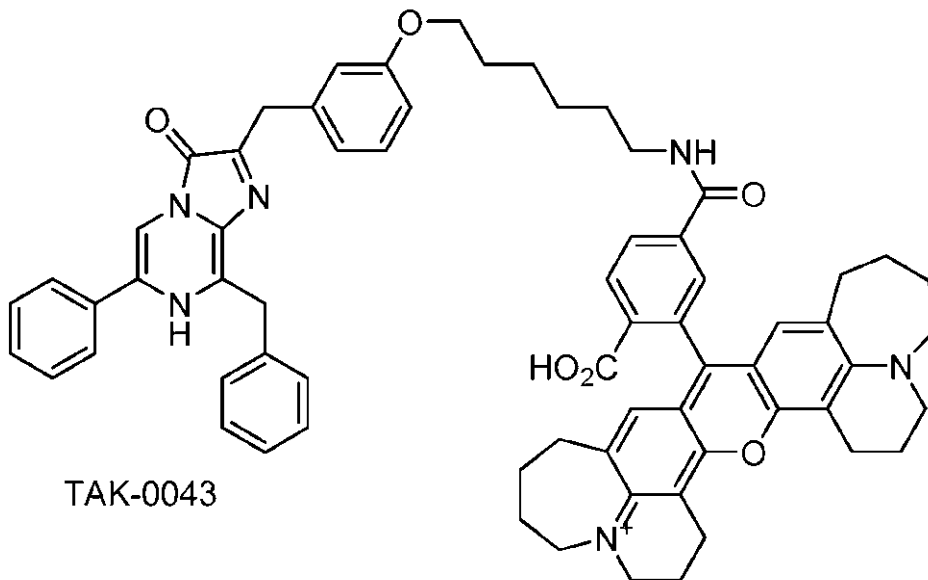
(I - c)、

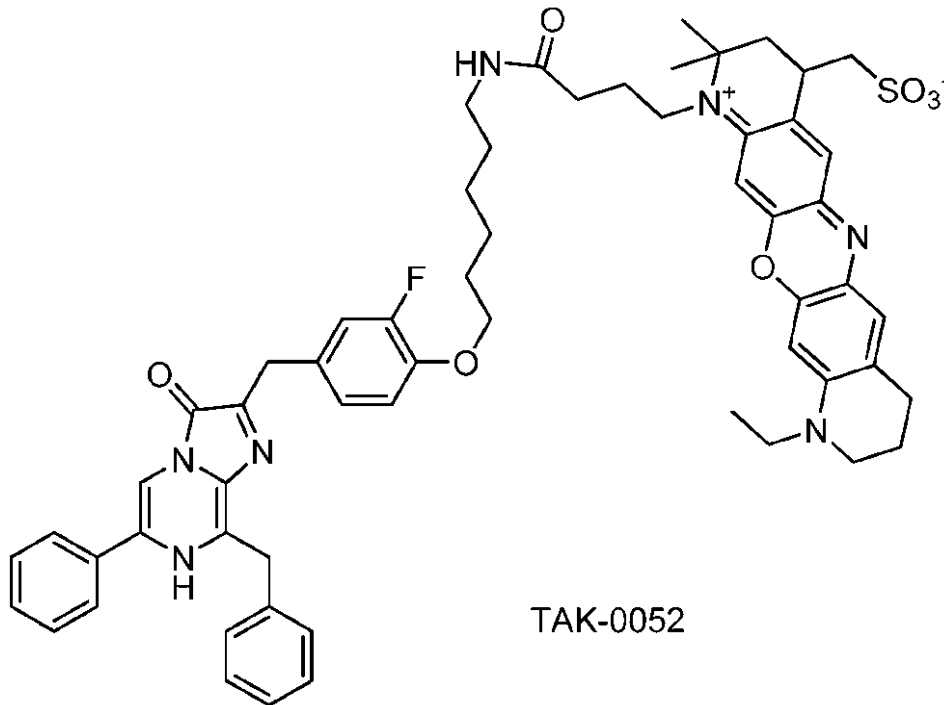


(I - d)

を有する、前記〔1〕に記載の化合物。

〔17〕TAK-0043またはTAK-0052





である、前記〔1〕に記載の化合物。

〔18〕前記〔1〕～〔17〕のいずれか1項に記載の化合物を含む、生物発光共鳴エネルギー移動（BRET）系。

〔19〕試料中の酵素を検出する方法であって、

（a）前記試料を前記〔1〕～〔17〕のいずれか1項に記載の化合物と接触させること；及び

（b）前記試料における発光を検出することを含む、前記方法。

〔20〕試料における発光を検出する方法であって、

（a）試料を前記〔1〕～〔17〕のいずれか1項に記載の化合物と接触させること；

（b）前記試料中にセレンテラジン利用ルシフェラーゼが存在していない場合に前記試料をセレンテラジン利用ルシフェラーゼと接触させること；及び

（c）発光を検出することを含む、前記方法。

〔21〕前記試料が生細胞を含有する、前記〔20〕に記載の方法。

〔22〕前記試料がセレンテラジン利用ルシフェラーゼを含有する、前記〔20〕に記載の方法。

〔23〕遺伝子導入動物における発光を検出する方法であって、

（a）前記〔1〕～〔17〕のいずれか1項に記載の化合物を遺伝子導入動物に投与すること；及び

発光を検出すること

を含み、前記遺伝子導入動物がセレンテラジン利用ルシフェラーゼを発現する、前記方法

。