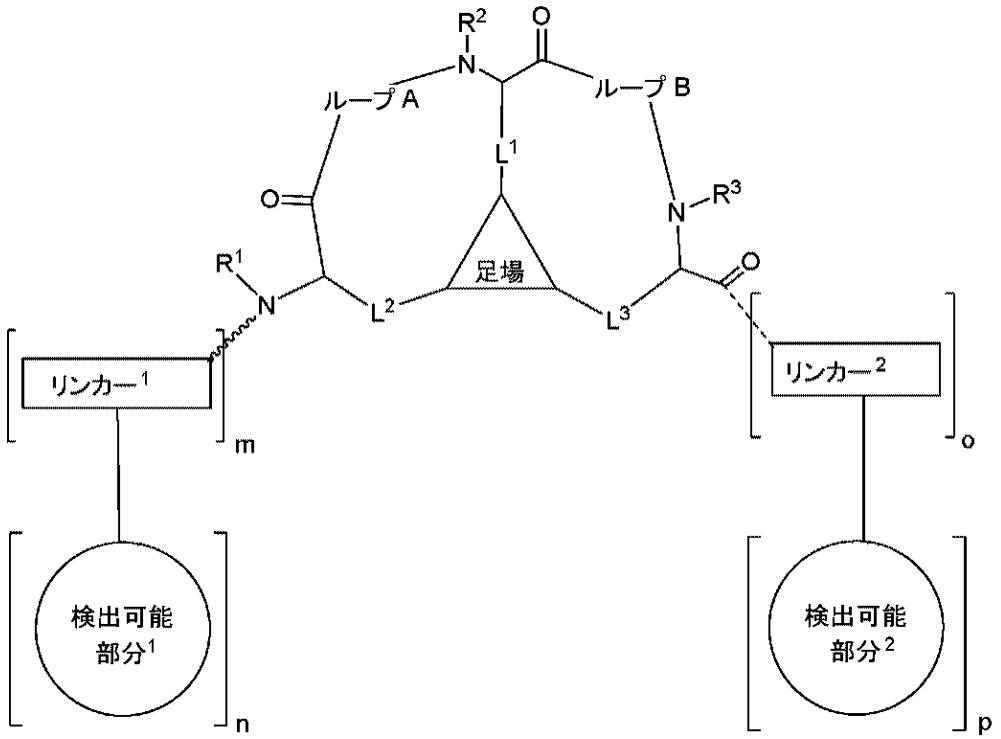
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和5年11月7日(2023.11.7)

【公開番号】特開2023-88985(P2023-88985A)
【公開日】令和5年6月27日(2023.6.27)
【年通号数】公開公報(特許)2023-119
【出願番号】特願2023-45113(P2023-45113)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｋ　7/50(2006.01)
Ａ６１Ｋ 47/65(2017.01)
Ａ６１Ｋ 38/12(2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/02(2006.01)
Ａ６１Ｋ 51/08(2006.01)
Ａ６１Ｋ 49/00(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ　7/50　　ＺＮＡ
Ａ６１Ｋ 47/65
Ａ６１Ｋ 38/12
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｐ 35/02
Ａ６１Ｋ 51/08　２００
Ａ６１Ｋ 49/00
Ａ６１Ｋ 51/08　１００

【手続補正書】
【提出日】令和5年10月27日(2023.10.27)
【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：

【化１】



I

または薬学的に許容され得るその塩であって、式中、

L^1、L^2およびL^3のそれぞれは、独立して、共有結合または$C_{1～8}$二価炭化水素鎖であり、ここで、前記鎖の１、２または３つのメチレン単位は、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－または－Ｎ（Ｒ）CH_2Ｃ（Ｏ）－によって必要に応じて、かつ独立して置き換えられており、

Ｒのそれぞれは、独立して、水素または$C_{1～4}$アルキルであり、

ｍ、ｎ、ｏおよびｐのそれぞれは、独立して、０または１であり、

ｎが０であってｐが１であるか、ｎが１であってｐが０であるか、または、ｎが１であってｐが１であり、

ｑおよびｒのそれぞれは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４または１５であり、

R^1は、Ｒまたは－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、

R^4およびR^6のそれぞれは、独立して、水素、あるいは、$C_{1～6}$脂肪族、３～８員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、８～１０員二環式芳香族炭素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、４～８員飽和もしくは部分不飽和単環式ヘテロ環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、５～６員単環式ヘテロ芳香族環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有する、８～１０員二環式ヘテロ芳香族環から選択される、必要に応じて置換されている基であり、

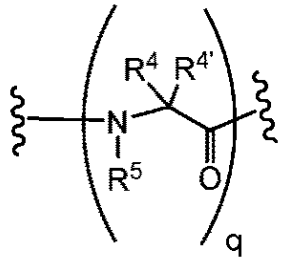
$R^{4'}$および$R^{6'}$のそれぞれは、独立して、水素またはメチルであり、

R^2、R^3、R^5およびR^7のそれぞれは、独立して、水素または$C_{1～4}$脂肪族であるか、あるいは

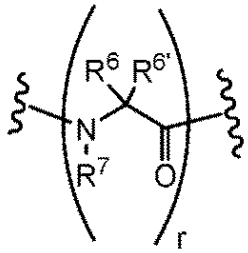
R^5基およびその隣接するR^4基は、それらの介在原子と必要に応じて一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、４～８員飽和または部分不飽和単環式ヘテロ環式環を形成するか、あるいは

R^7基およびその隣接するR^6基は、それらの介在原子と必要に応じて一緒になって、

窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、４～８員飽和または部分不飽和単環式ヘテロ環式環を形成し、
足場は、環状ペプチドと接続し、配向付ける、三価の基であり、
ループＡは、Ｌ^{2}に連結したアミノ酸残基およびＬ^{1}に連結したアミノ酸残基と結合している二価の天然もしくは非天然のアミノ酸残基またはペプチドであり、ここで、ループＡは、
【化２】



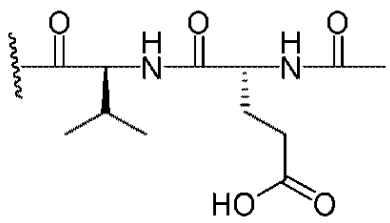
を含み、
ループＢは、Ｌ^{1}に連結したアミノ酸残基およびＬ^{3}に連結したアミノ酸残基と結合している二価の天然もしくは非天然のアミノ酸残基またはペプチドであり、ここで、ループＢは、
【化３】



を含み、
【化４】

は、二環のＮ末端との結合部位を指し示し、
【化５】

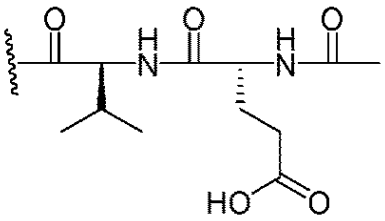
は、二環のＣ末端との結合部位を指し示し、
検出可能部分^{1}は、検出されることができる任意の部分であり、
検出可能部分^{2}は、検出されることができる任意の部分であり、
リンカー^{1}は、水素、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、
【化６】



、または前記二環のＮ末端を検出可能部分^{1}と接続する二価部分であり、ここで、ｎが０

である場合、リンカー^{1}は、水素、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、または

【化７】



であり、

リンカー^{2}は、－ＮＨ$_{2}$、または前記二環のＣ末端を検出可能部分^{2}と接続する二価部分であり、ここで、ｐが０である場合、リンカー^{2}は、－ＮＨ$_{2}$であり、

Ｅｐｈ受容体チロシンキナーゼＡ２（ＥｐｈＡ２）を阻害するものである、化合物または薬学的に許容され得るその塩。

【請求項２】

Ｌ^{1}、Ｌ^{2}およびＬ^{3}のそれぞれが、Ｃ$_{1～8}$二価炭化水素鎖であり、ここで、前記鎖の１、２または３つのメチレン単位が、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－または－Ｎ（Ｒ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）－によって必要に応じて、かつ独立して置き換えられている、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容され得るその塩。

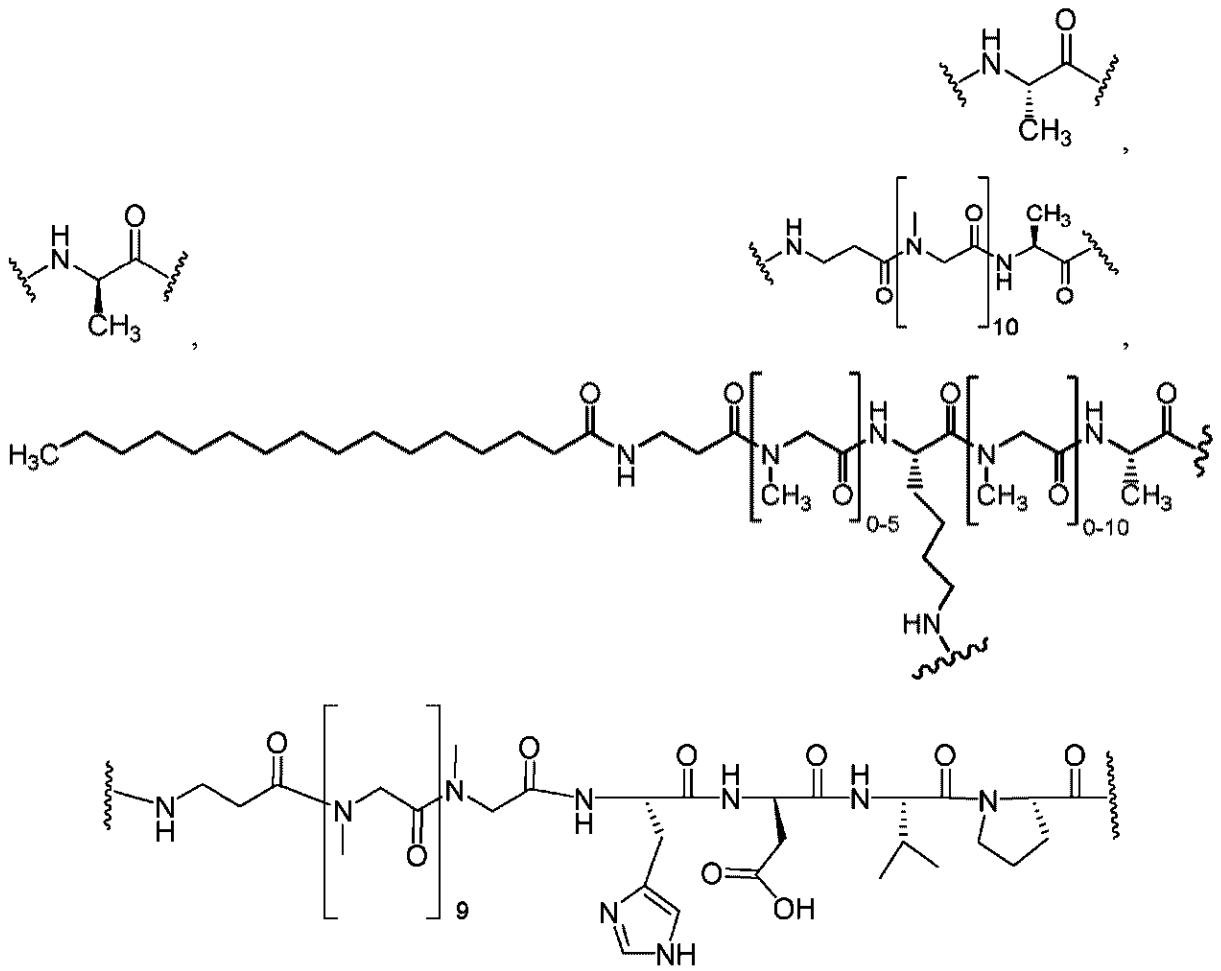
【請求項３】

Ｒ^{1}が、水素または－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$である、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容され得るその塩。

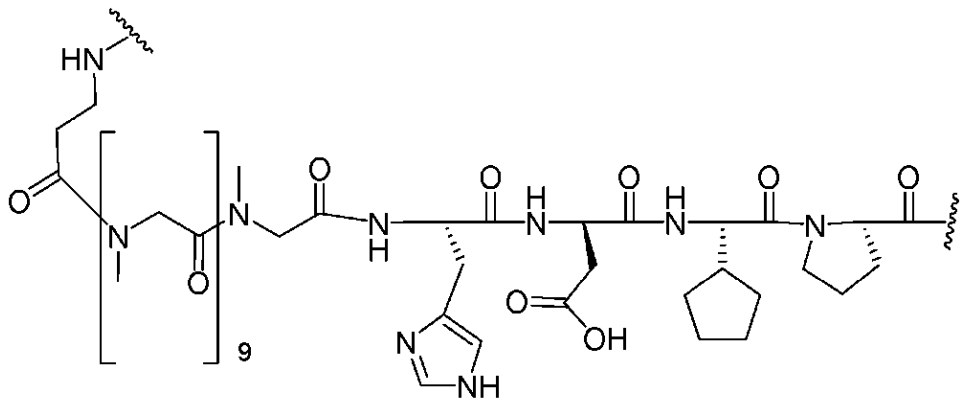
【請求項４】

リンカー^{1}が、共有結合、

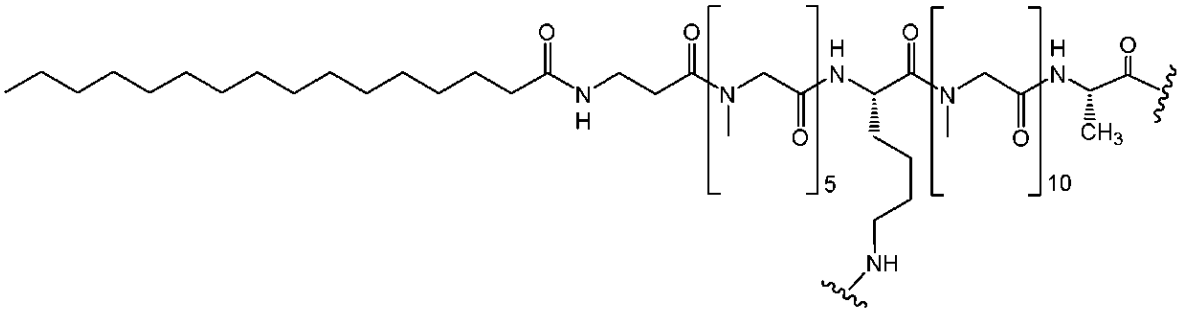
【化８】



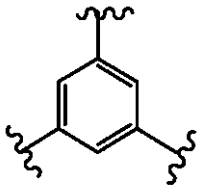
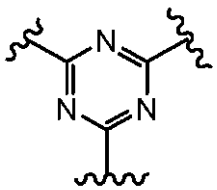
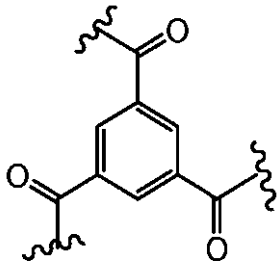
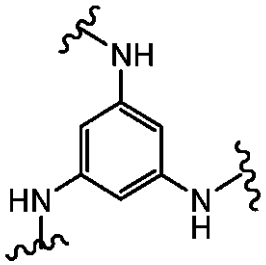
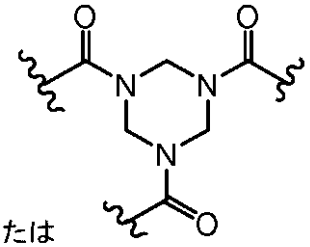
【化９】



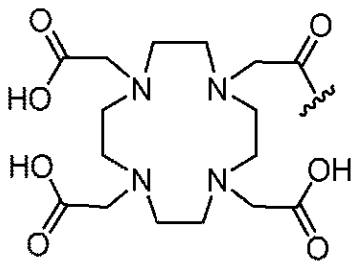
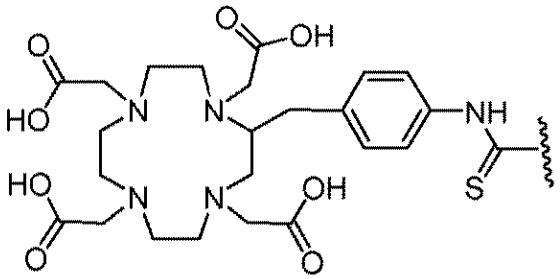
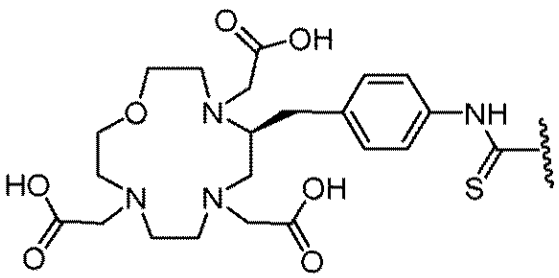
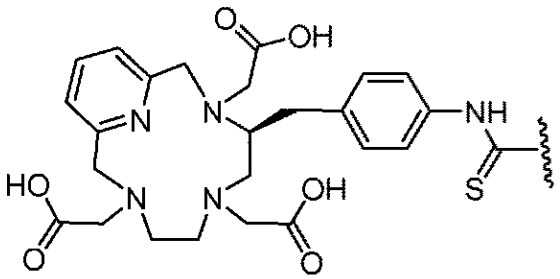
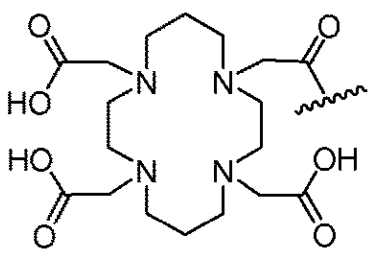
、または



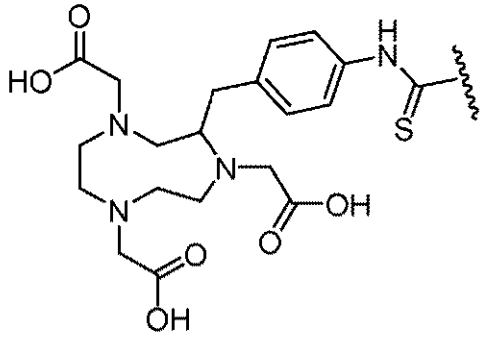
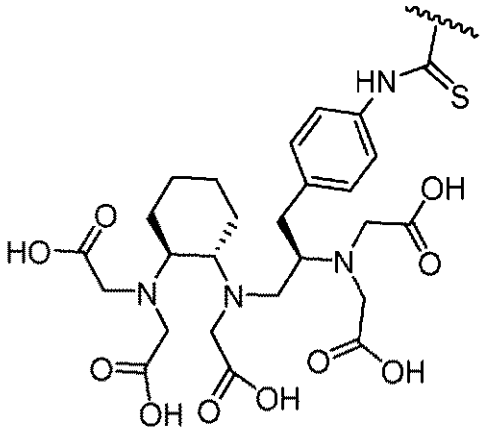
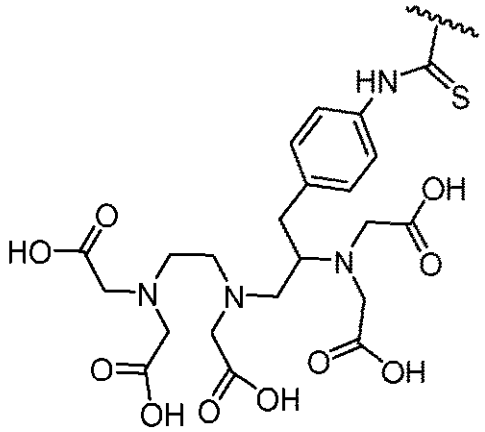
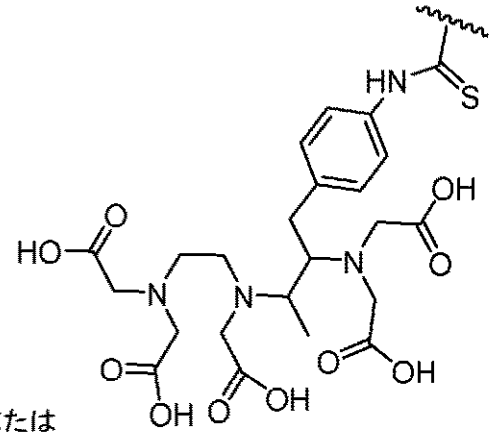
である、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容され得るその塩。
【請求項５】
ｐが、０であり、リンカー^{2}が、－ＮＨ$_{2}$である、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容され得るその塩。
【請求項６】
足場が、
【化１０】


,

,

,

,または


である、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容され得るその塩。
【請求項７】
検出可能部分^{1}が、
【化１１】


,

,

,

,

,

【化１２】

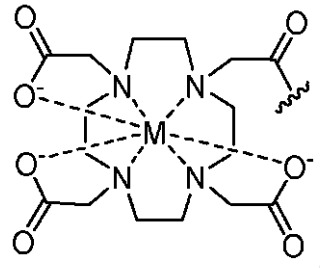
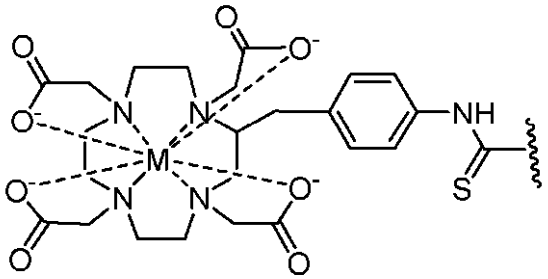
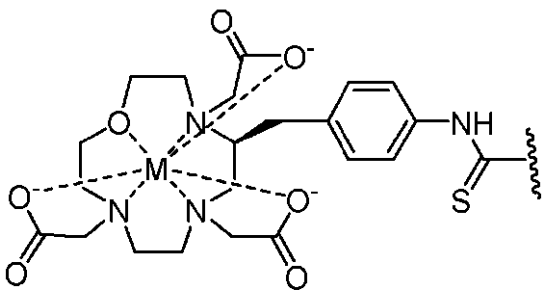

,

,

,または


である、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容され得るその塩。

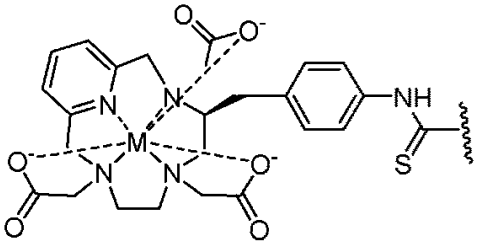
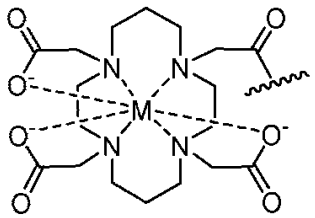
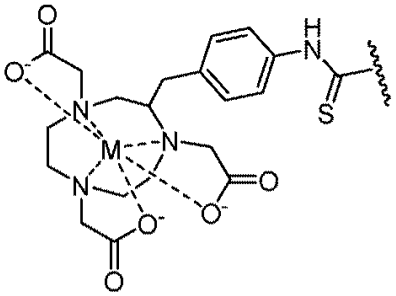
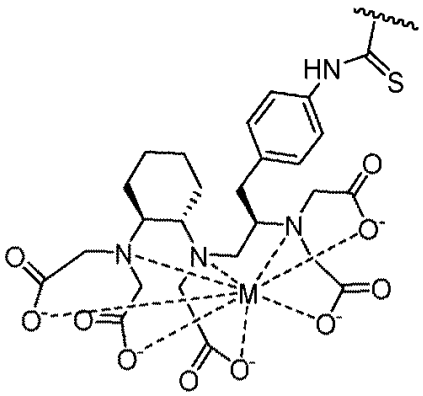
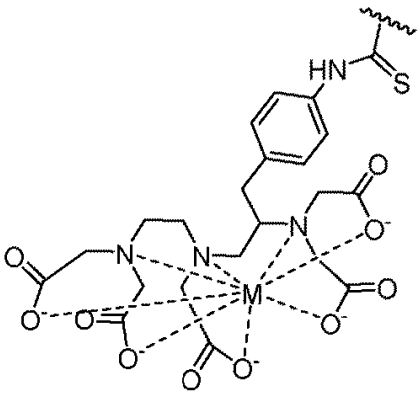
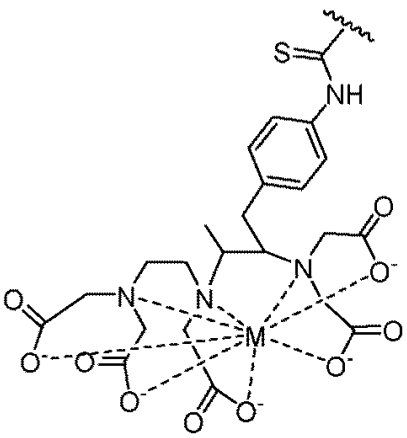
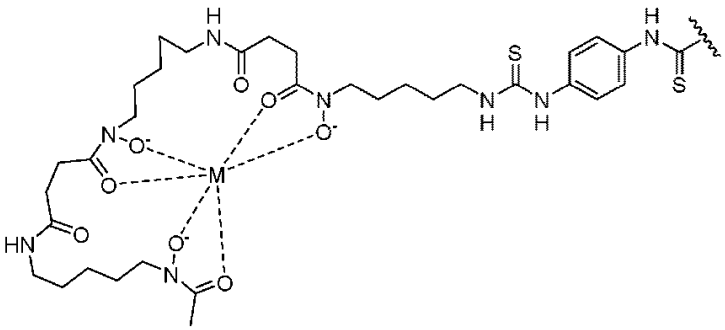
【請求項８】

検出可能部分[1]が、

【化１３】


,

,

,

【化１４】

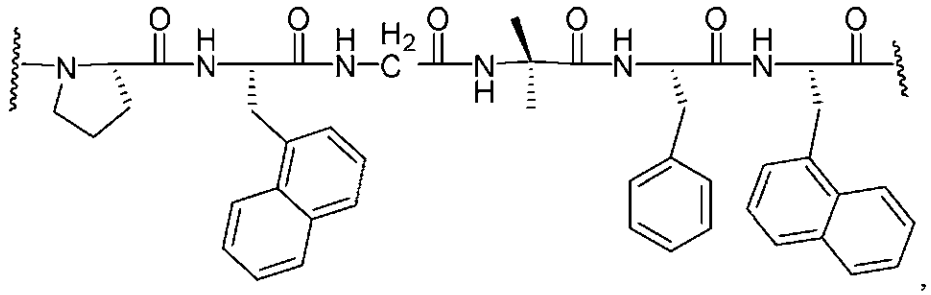

,

,

,

,

,

,
または


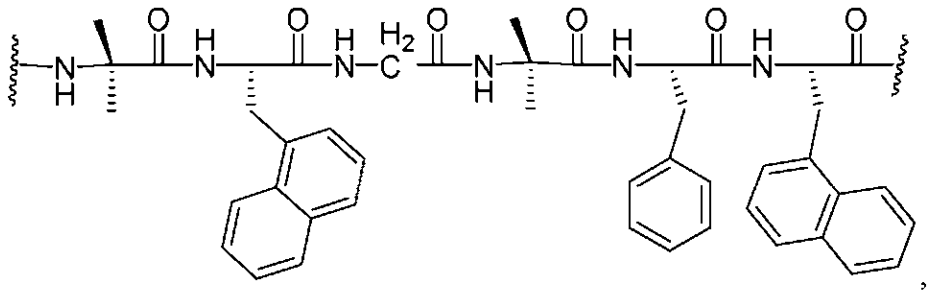
であり、式中、Ｍは、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{111}Ｉｎ、^{177}Ｌｕ、^{86}Ｙ、^{90}Ｙ、^{89}Ｚｒおよび^{95}Ｚｒからなる群から選択される、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容され得るその塩。

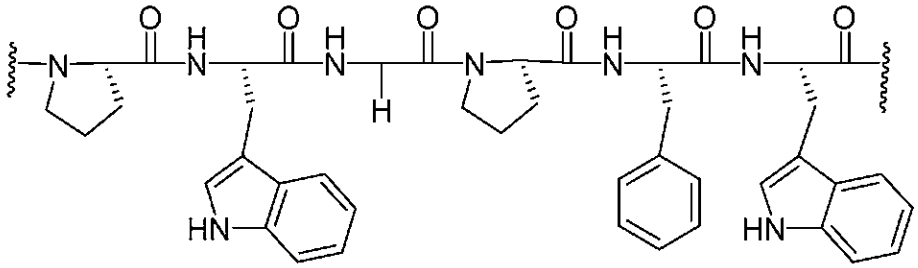
【請求項９】

ループＡが、

【化１５】


,


, または

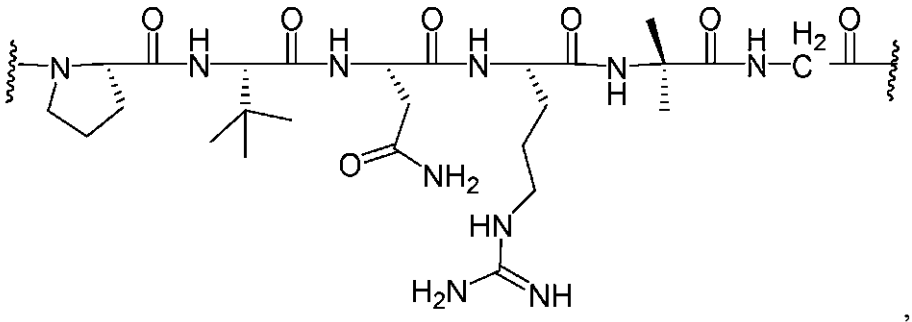


である、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容され得るその塩。

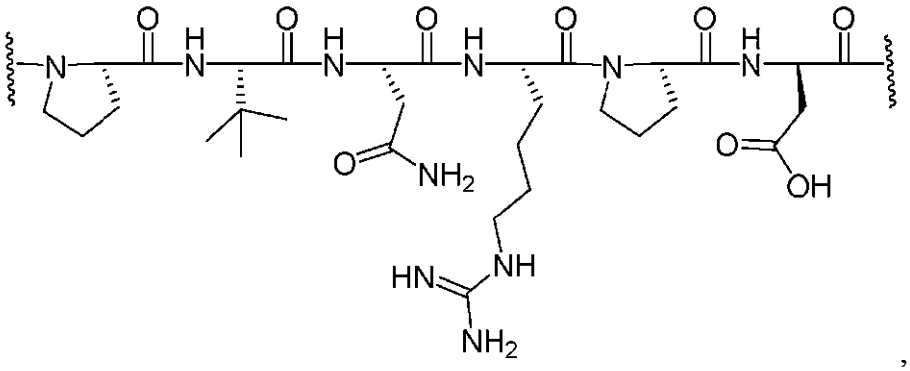
【請求項１０】

ループＢが、

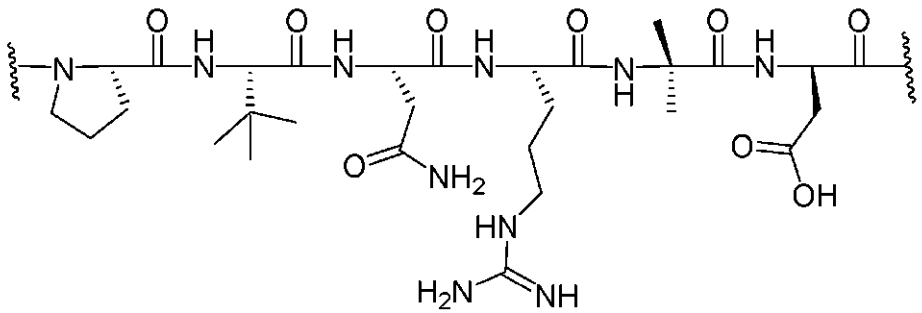
【化１６】



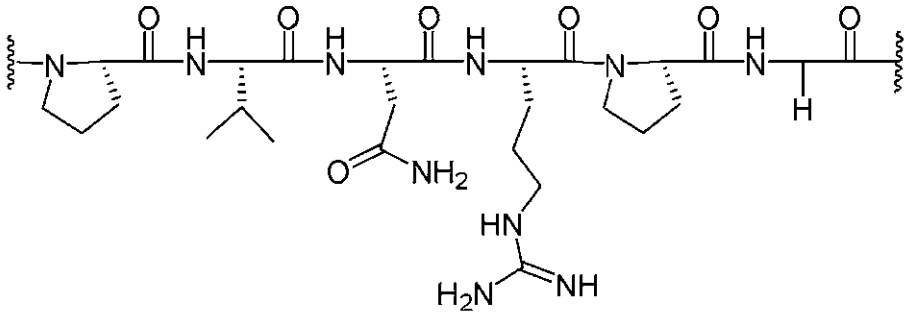
,



,



, または



である、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容され得るその塩。

【請求項１１】

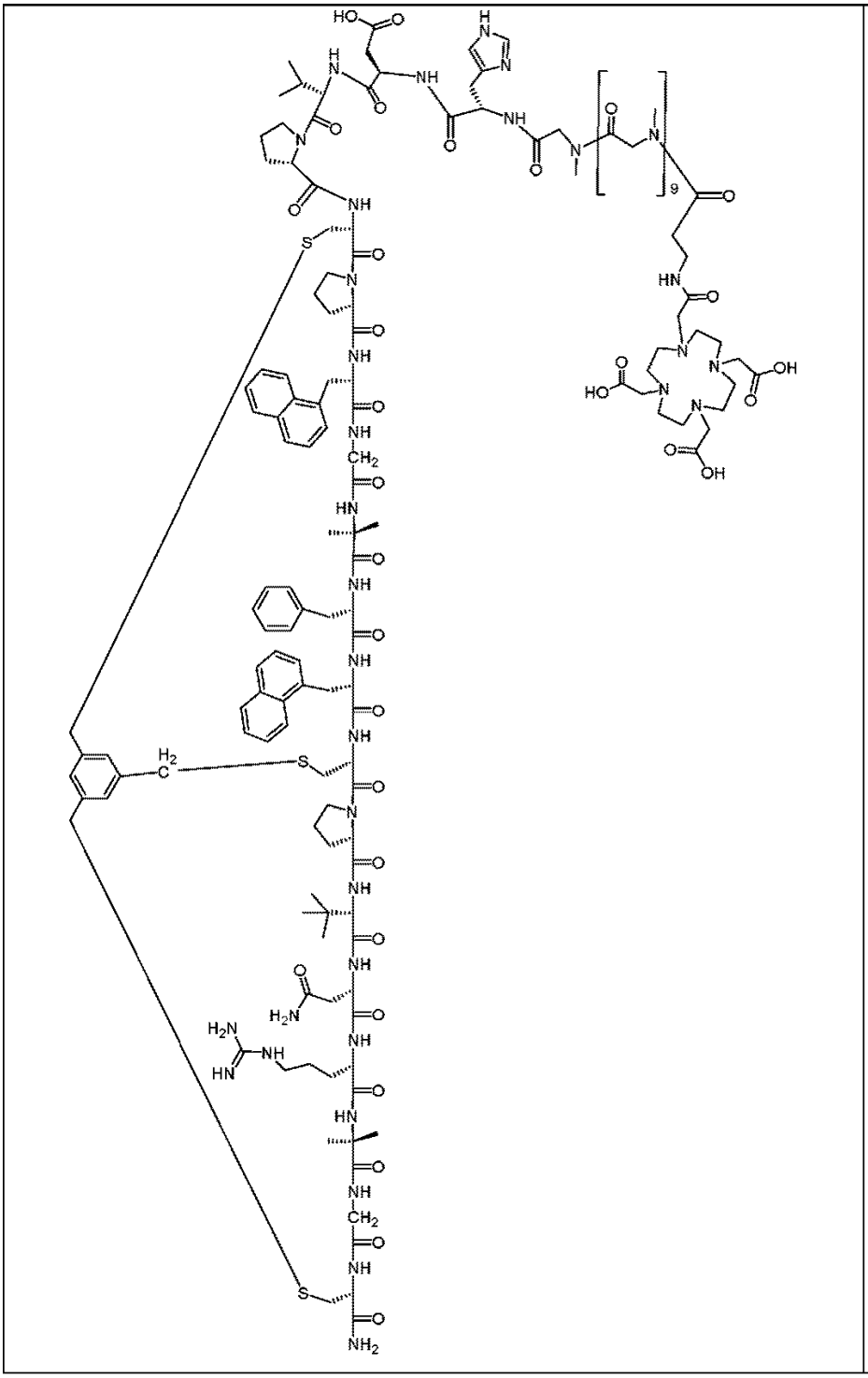
検出可能部分[1]が、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ３５０、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ４８８、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ５３２、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ５４６、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ５６８、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ５９４、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ６３３、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ６６０、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ６８０、ＡＭＣＡ、ＡＭＣＡ－Ｓ、ＢＯＤＩＰＹ ＦＬ、ＢＯＤＩＰＹ Ｒ６Ｇ、ＢＯＤＩＰＹ ＴＭＲ、ＢＯＤＩＰＹ ＴＲ、ＢＯＤＩＰＹ ５３０／５５０、ＢＯＤＩＰＹ ５５８／５６８、ＢＯＤＩＰＹ ５６４／５７０、ＢＯＤＩＰＹ ５７６／５８９、ＢＯＤＩＰＹ ５８１／５９１、ＢＯＤＩＰＹ ６３０／６５０、ＢＯＤＩＰＹ ６５０／６６５、カルボキシロー

ダミン６Ｇ、カルボキシ－Ｘ－ローダミン、Ｃａｓｃａｄｅ　Ｂｌｕｅ、Ｃａｓｃａｄｅ　Ｙｅｌｌｏｗ、Ｃｏｕｍａｒｉｎ　３４３、Ｃｙ３、Ｃｙ５、Ｃｙ３．５、Ｃｙ５．５、Ｃｙ７、Ｃｙ７．５、ダンシル、ダポキシル、ジアルキルアミノクマリン、４’，５’－ジクロロ－２’，７’－ジメトキシ－フルオレセイン、ＤＭ－ＮＥＲＦ、エオシン、エリスロシン、フルオレセイン、ＦＡＭ、ＩＲＤ４０、ＩＲＤ７００、ＩＲＤ８００、ＪＯＥ、リサミンローダミンＢ、Ｍａｒｉｎａ　Ｂｌｕｅ、メトキシクマリン、ナフトフルオレセイン、Ｏｒｅｇｏｎ　Ｇｒｅｅｎ　４８８、Ｏｒｅｇｏｎ　Ｇｒｅｅｎ　５００、Ｏｒｅｇｏｎ　Ｇｒｅｅｎ　５１４、Ｐａｃｉｆｉｃ　Ｂｌｕｅ、ＰｙＭＰＯ、ピレン、ローダミンＢ、ローダミン６Ｇ、Ｒｈｏｄａｍｉｎｅ　Ｇｒｅｅｎ、Ｒｈｏｄａｍｉｎｅ　Ｒｅｄ、Ｒｈｏｄｏｌ　Ｇｒｅｅｎ、２’，４’，５’，７’－テトラ－ブロモスルホン－フルオレセイン、テトラメチル－ローダミン、カルボキシテトラメチルローダミン、Ｔｅｘａｓ　ＲｅｄおよびＴｅｘａｓ　Ｒｅｄ－Ｘからなる群から選択されるフルオロフォアである、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容され得るその塩。

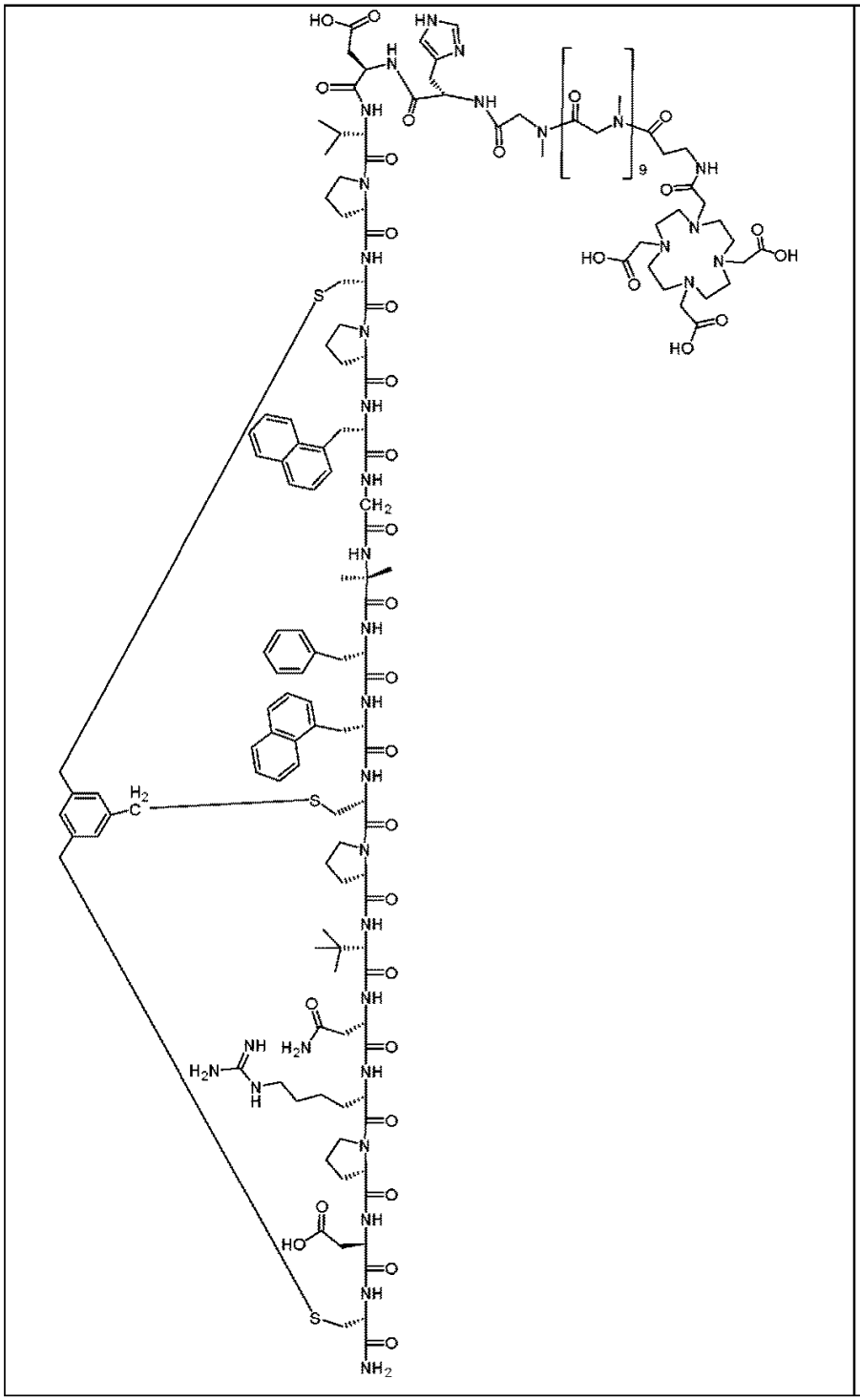
【請求項１２】

化合物が、下記

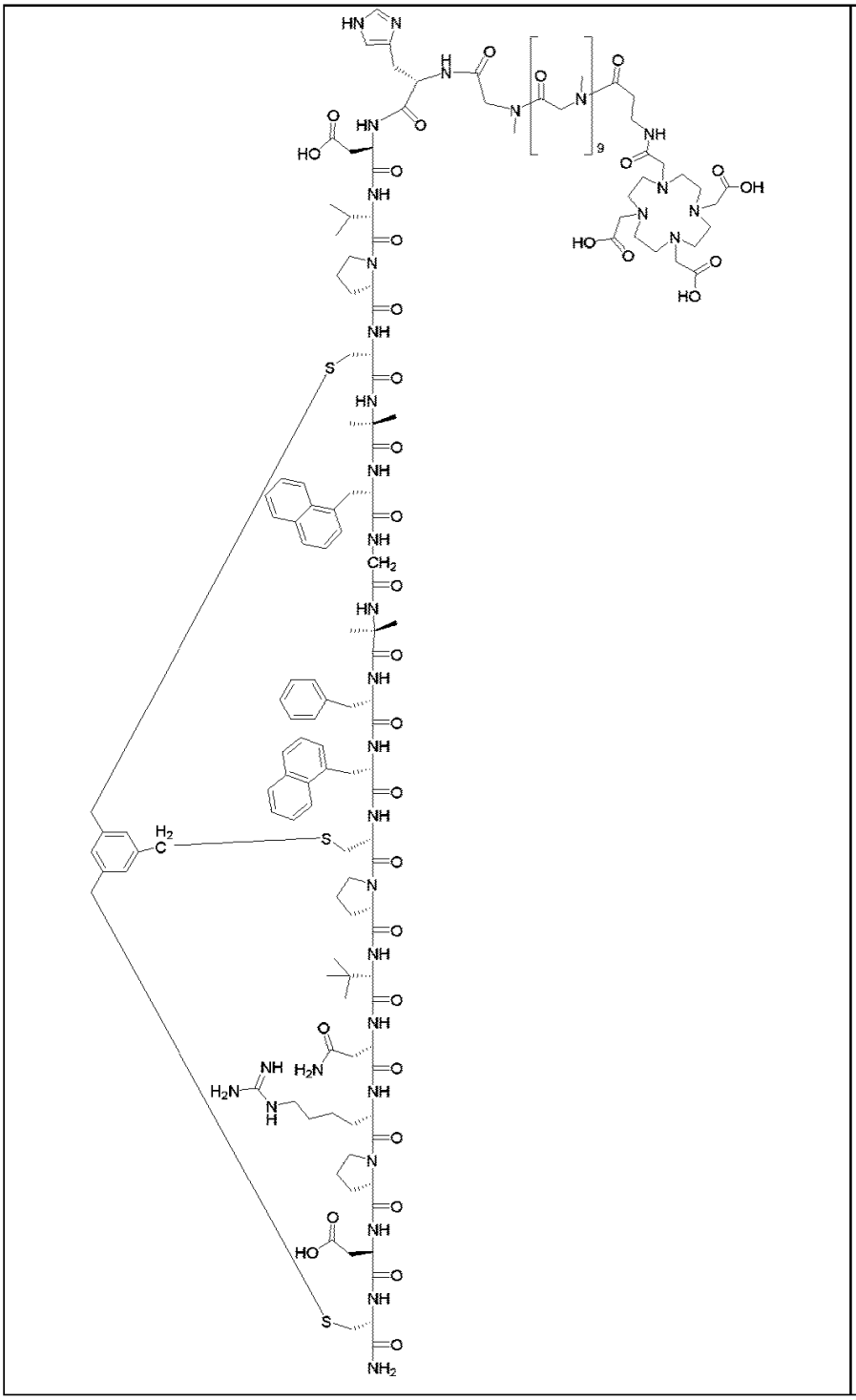
【表１】

	I-13

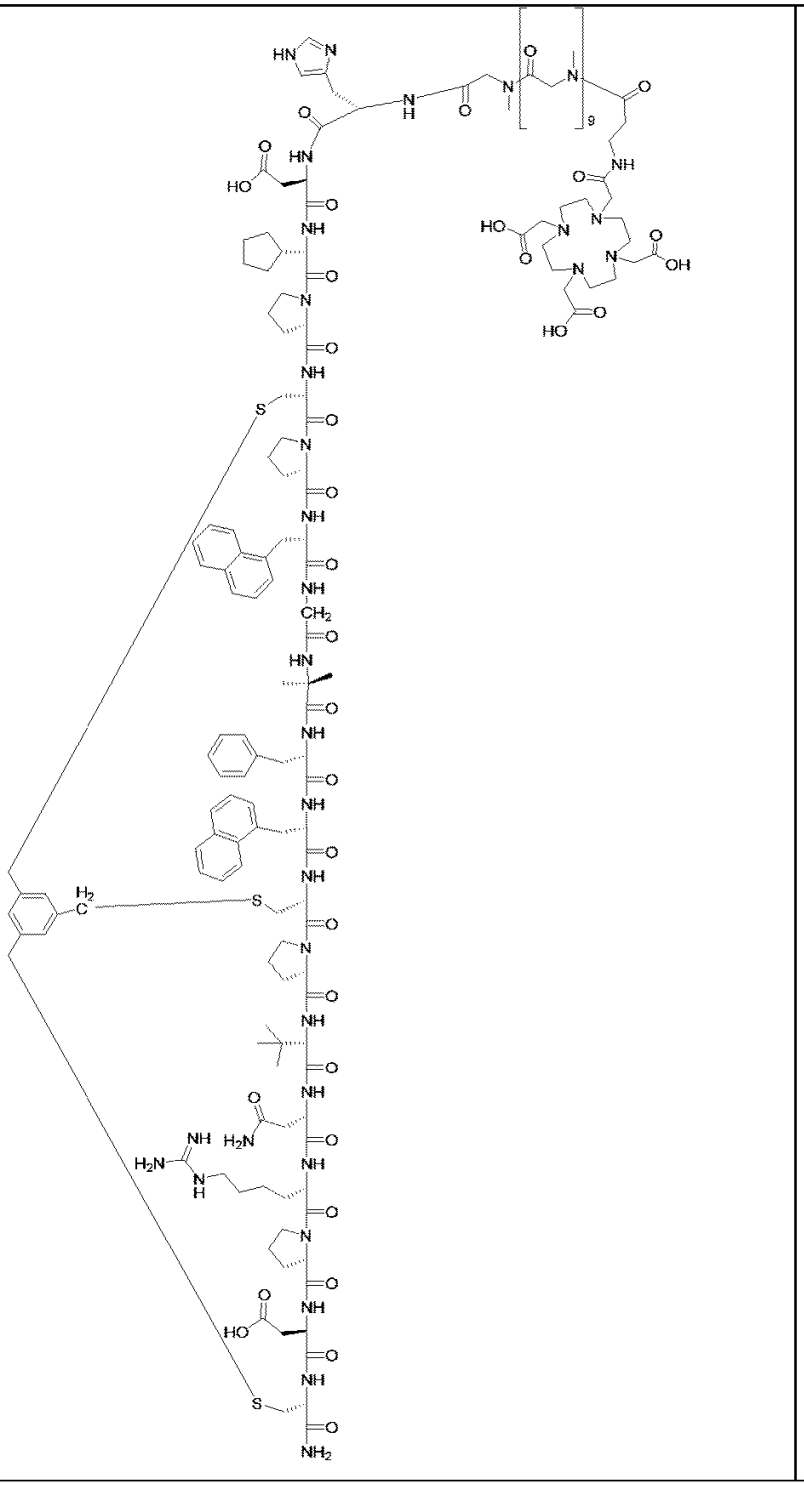
【表２】

	I-14

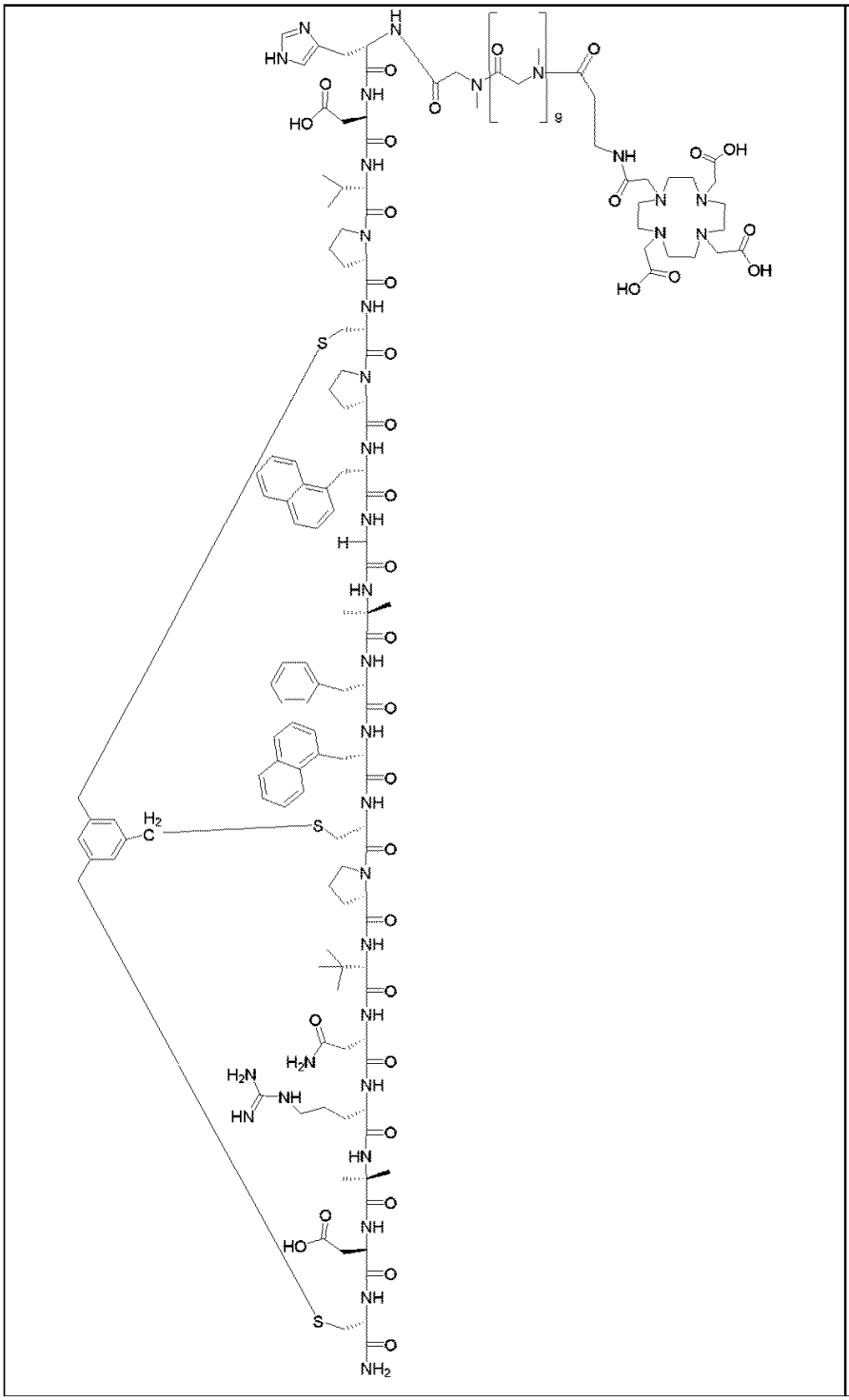
【表３】

	I-15

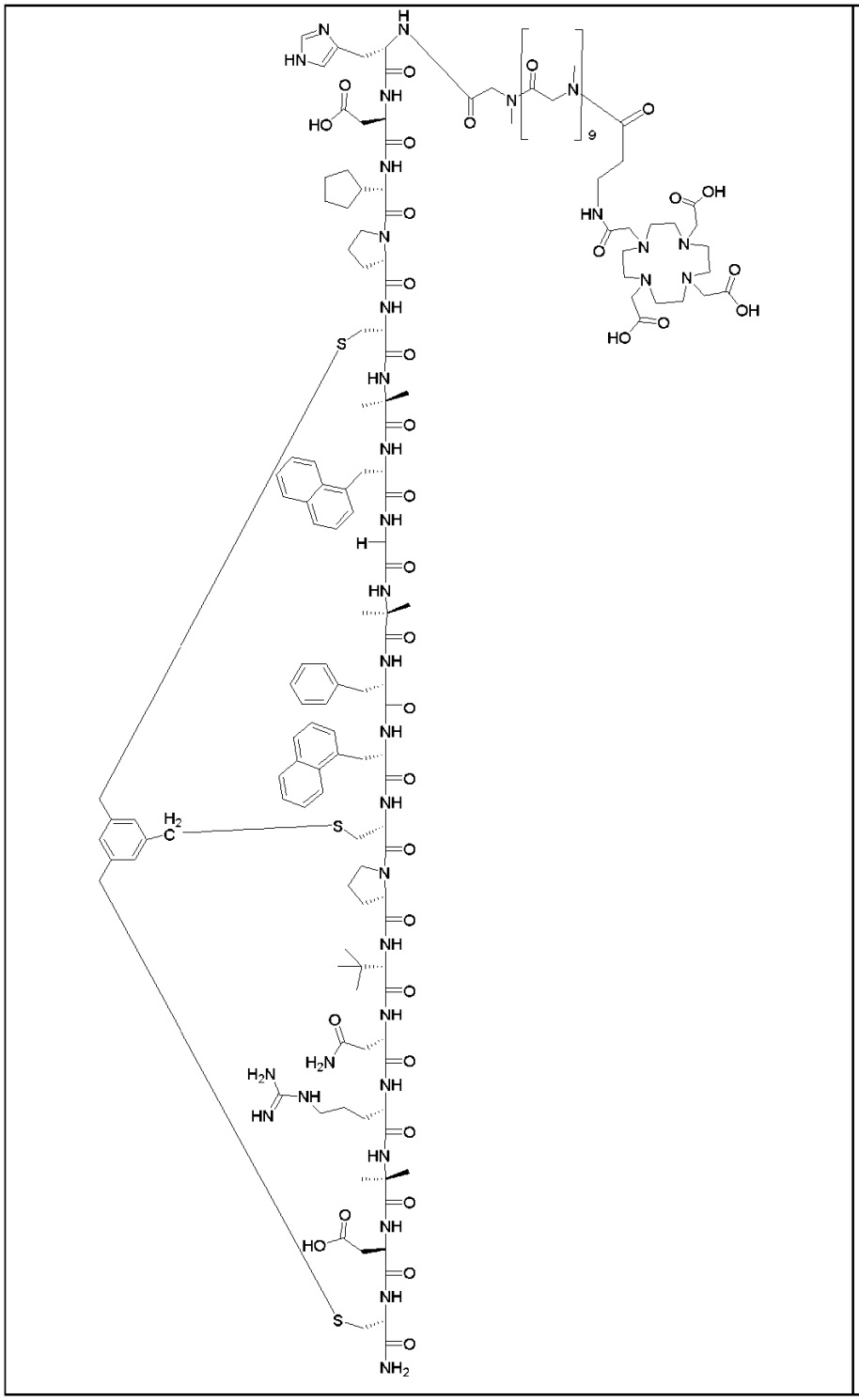
【表４】

	I-16

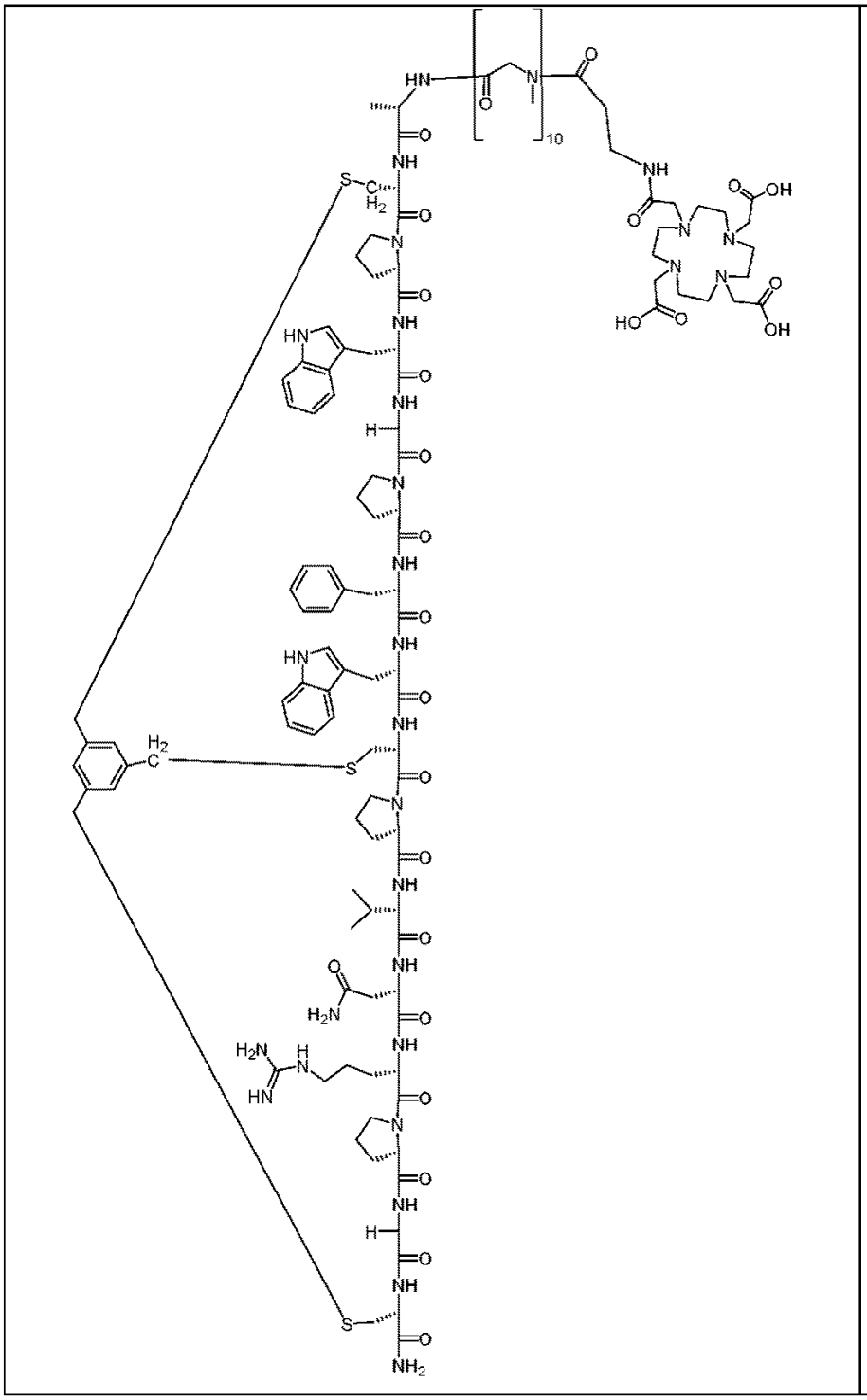
【表５】

	I-17

【表６】

	I-18

【表７】

	I-19

から選択される、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容され得るその塩。

【請求項１３】

請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得るその塩を含む、Ｅｐｈ受容体チロシンキナーゼＡ２（ＥｐｈＡ２）の阻害剤。

【請求項１４】

請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得るその塩と、薬学的に許容され得る担体、アジュバントまたはビヒクルとを含む、医薬組成物。

【請求項１５】

請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を

含む、患者または生物学的試料においてＥｐｈＡ２を阻害するための組成物。
【請求項１６】
請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、ＥｐｈＡ２媒介性障害、疾患または状態を治療するための組成物。
【請求項１７】
前記ＥｐｈＡ２媒介性障害、疾患または状態が、がんまたは増殖性障害からなる群から選択される、請求項１６に記載の組成物。
【請求項１８】
請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、患者または生物学的試料において、ＥｐｈＡ２媒介性障害、疾患または状態を診断またはイメージングするための組成物。
【請求項１９】
追加の治療剤をさらに含む、請求項１４から１８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２０】
Ｅｐｈ受容体チロシンキナーゼＡ２（ＥｐｈＡ２）を阻害するための剤であって、請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、追加の治療剤との組み合わせを含み、請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、追加の治療剤と、同時に、またはその前もしくはその後に、投与される、剤。
【請求項２１】
患者においてＥｐｈＡ２を阻害するための医薬の製造における、請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。
【請求項２２】
ＥｐｈＡ２媒介性障害、疾患または状態を治療するための医薬の製造における、請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。
【請求項２３】
前記ＥｐｈＡ２媒介性障害、疾患または状態が、がんまたは増殖性障害からなる群から選択される、請求項２２に記載の使用。
【請求項２４】
患者または生物学的試料において、ＥｐｈＡ２媒介性障害、疾患または状態を診断またはイメージングするための医薬の製造における、請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。