

【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3年1月28日(2021.1.28)

【公表番号】特表2020-502131(P2020-502131A)

【公表日】令和2年1月23日(2020.1.23)

【年通号数】公開・登録公報2020-003

【出願番号】特願2019-531800(P2019-531800)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/02 (2006.01)

A 6 1 K 38/07 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/65 (2017.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/54

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 49/00

A 6 1 K 51/02 2 0 0

A 6 1 K 38/07

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/65

【手続補正書】

【提出日】令和2年12月11日(2020.12.11)

【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

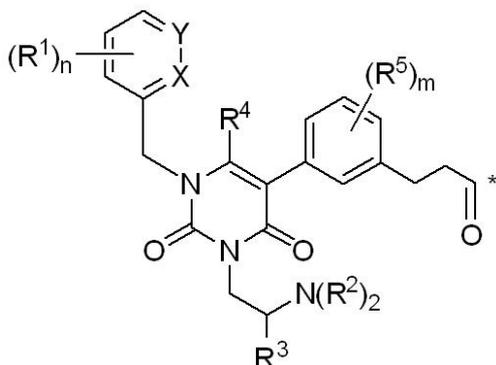
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 B - L - A のコンジュゲートであって、ここで、B は式

【化1】



〔式中、

各 R¹ は独立してハロゲン、C₁ - C₆ アルキルまたは -OC₁ - C₆ アルキルであり、

各 R^2 は独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

R^3 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは $C_1 - C_6$ アルキル - ($C_6 - C_{10}$ アリール) であり；

R^4 は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^5 はハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OC_1 - C_6$ アルキル、 $-SC_1 - C_6$ アルキルおよび $-OC_6 - C_{10}$ アリールからなる群から独立して選択され；

X および Y は各々独立して N、CH または CR^1 であり；但し、X が N であるならば、Y は CH または CR^1 であり、Y が N であるならば、X は CH または CR^1 であり；

m は 0 ~ 4 の整数であり；

n は 0 ~ 3 の整数であり；そして

* は L への共有結合を表す。]

の LHRH-R 結合アンタゴニストであり；

L はリンカーであり；そして

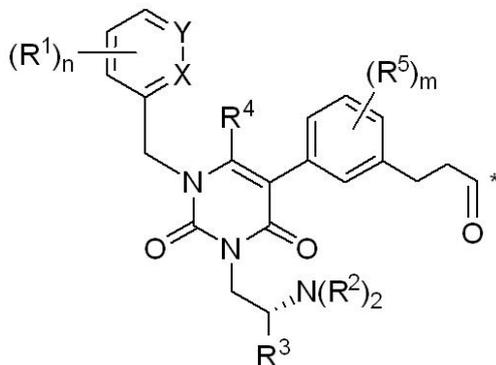
A は薬物または造影剤である；

コンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

B が式

【化 2】



のものである、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

n が 2 である、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

m が 0 である、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

各 R^1 が、存在するならば、F である、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

各 R^2 が H である、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R^3 が $C_1 - C_6$ アルキル - ($C_6 - C_{10}$ アリール) である、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R^4 がメチルである、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

各 R^5 が、存在するとき、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_6H_5$ または $-SC_6H_5$ である、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

X が N であり、Y が CH である、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に

許容される塩。

【請求項 1 1】

Y が N であり、X が CH である、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

X が CR¹ であり、Y が CH または CR¹ である、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

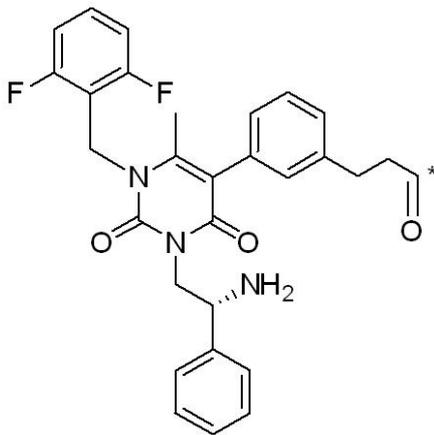
【請求項 1 3】

X が -CF であり、Y が CH である、請求項 1 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 4】

B が式

【化 3】



〔式中、* は L への共有結合を表す。〕

である、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

リンカーが少なくとも 1 個のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

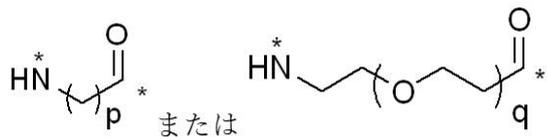
【請求項 1 6】

リンカーが Glu および Cys からなる群から独立して選択される少なくとも 2 個のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

リンカーが式

【化 4】



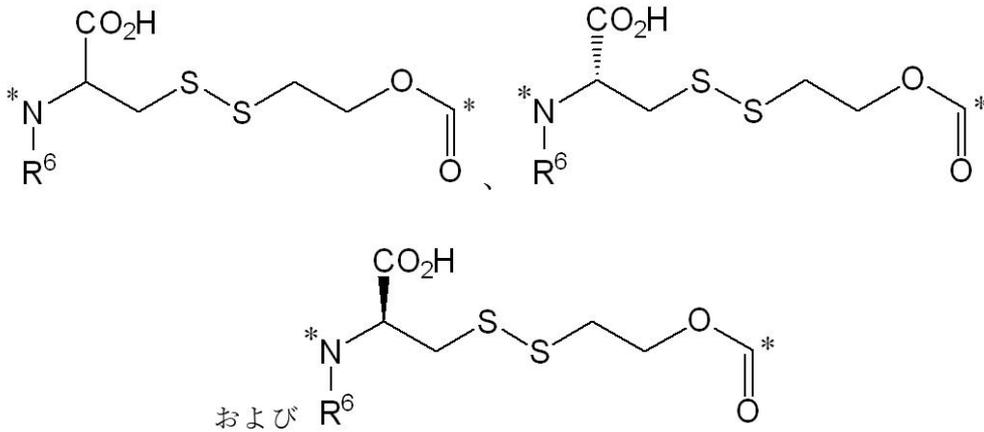
〔式中、p は 3 ~ 10 の整数であり、q は 3 ~ 100 の整数であり；そして各 * はコンジュゲートの残部への共有結合を表す。〕

の部分を含む、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 8】

リンカーが

【化5】



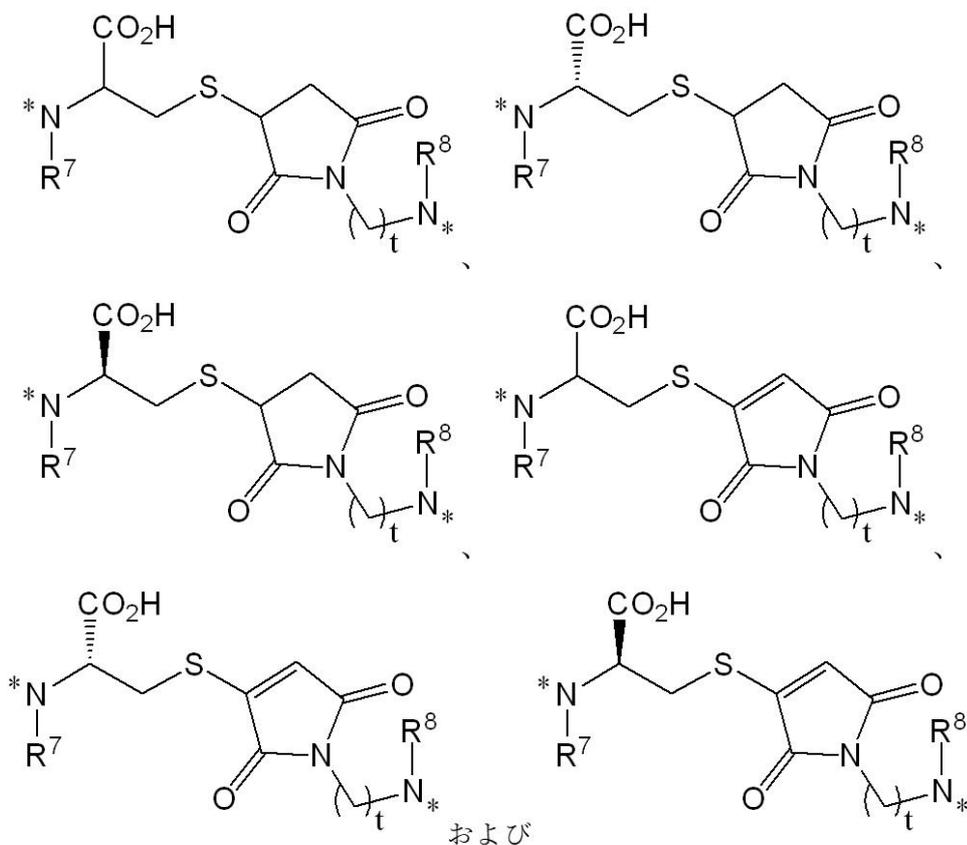
〔式中、 R^6 はHまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり；そして各* はコンジュゲートの残部への共有結合を表す。〕

からなる群から選択される部分を含む、請求項1に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項19】

リンカーが

【化6】



〔式中、 R^7 および R^8 の各々は独立してHまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり； t は1～8の整数であり；そして各* はコンジュゲートの残部への共有結合を表す。〕

からなる群から選択される部分を含む、請求項1に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

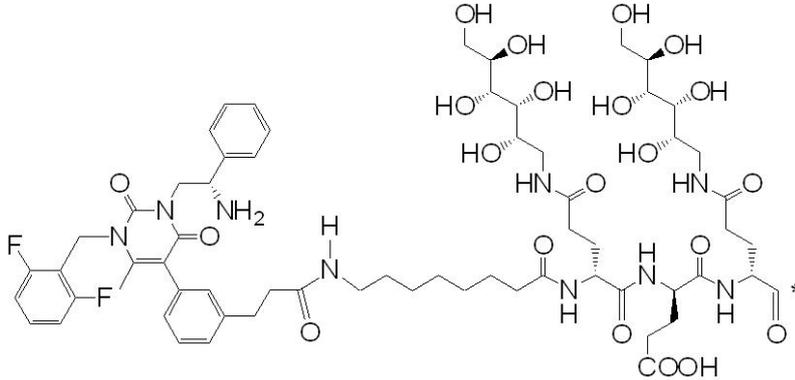
【請求項 20】

R⁷ および R⁸ が H であり；そして t が 2 である、請求項 19 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

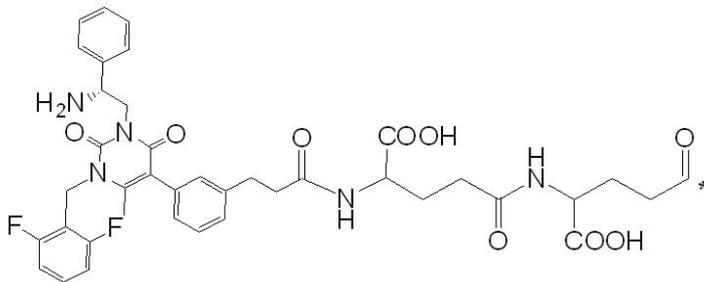
【請求項 21】

式

【化 7】

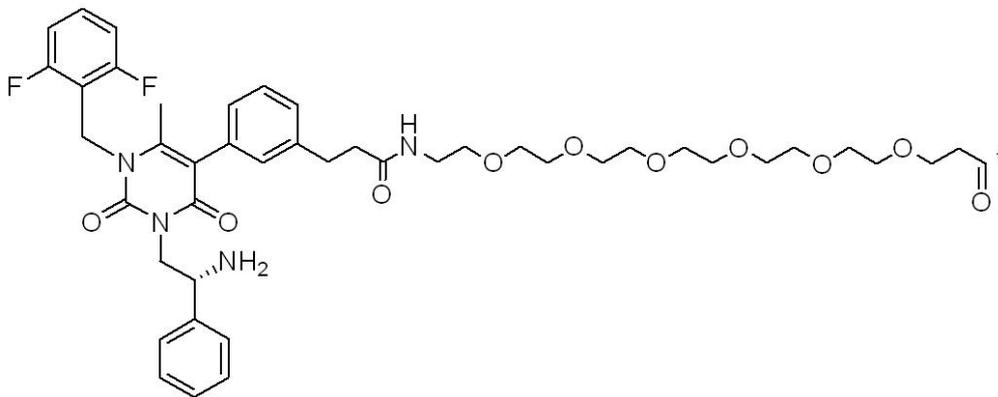


【化 8】



または

【化 9】



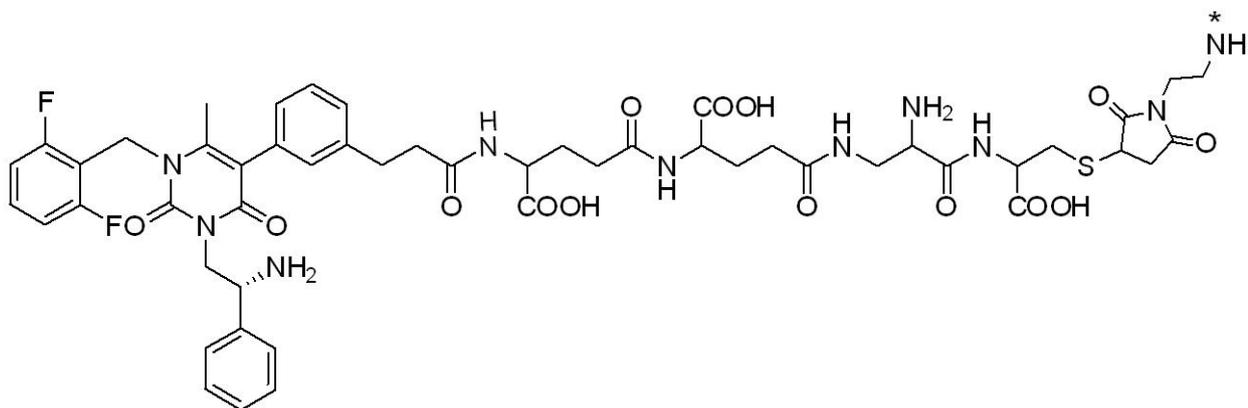
〔式中、*はコンジュゲートの残部への共有結合を表す。〕

を含む、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

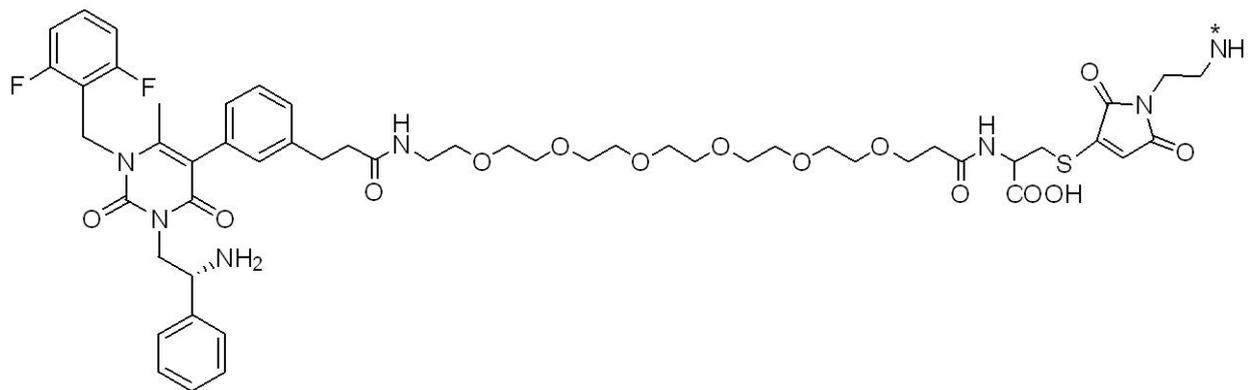
【請求項 22】

式

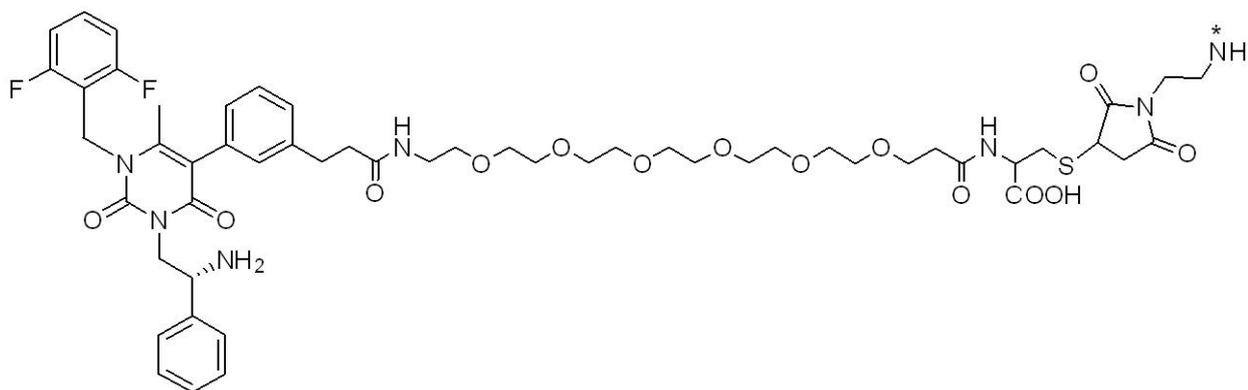
【化 1 0】



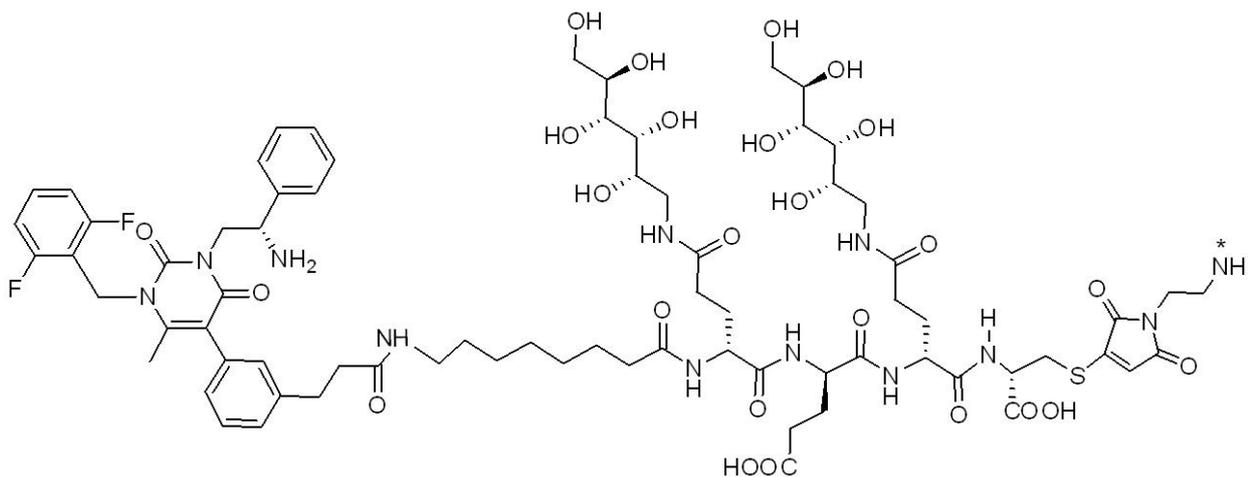
【化 1 1】



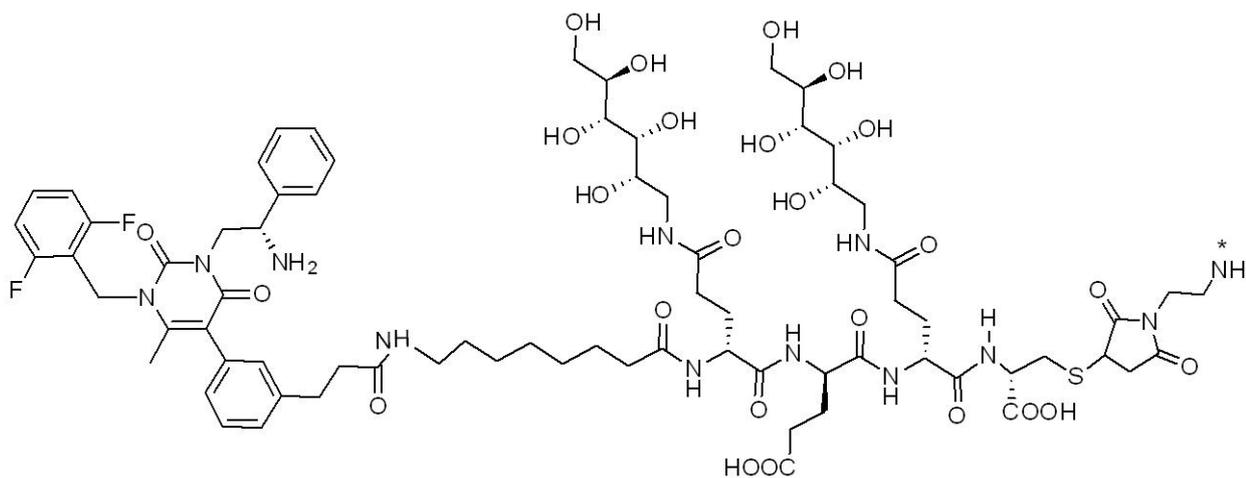
【化 1 2】



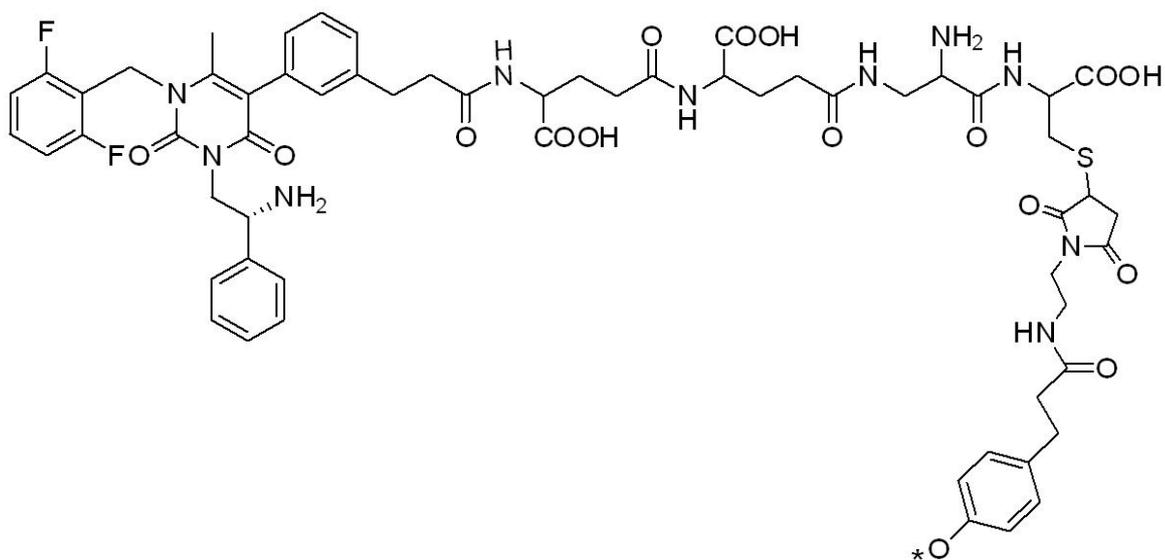
【化 1 3】



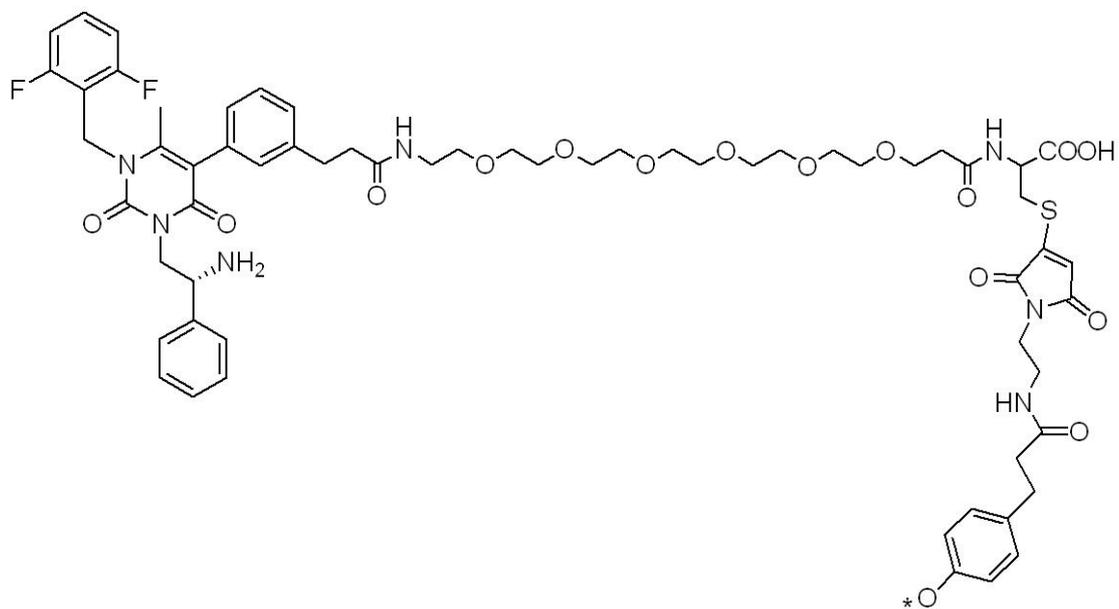
【化 1 4】



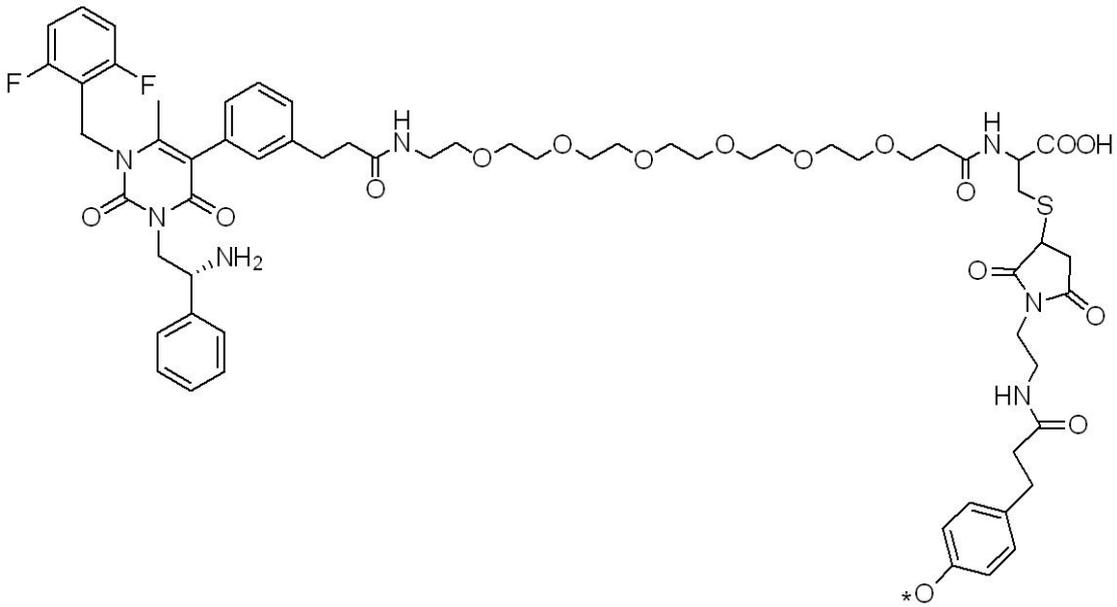
【化 1 5】



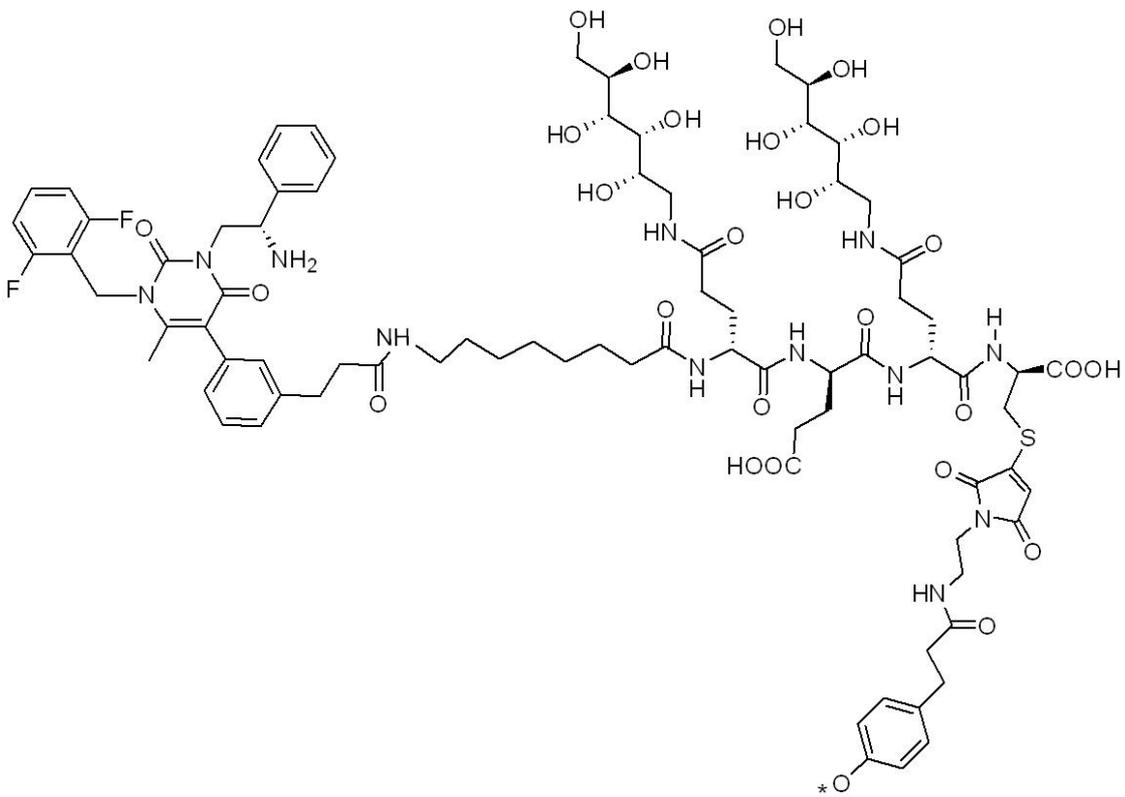
【化 1 6】



【化 1 7】

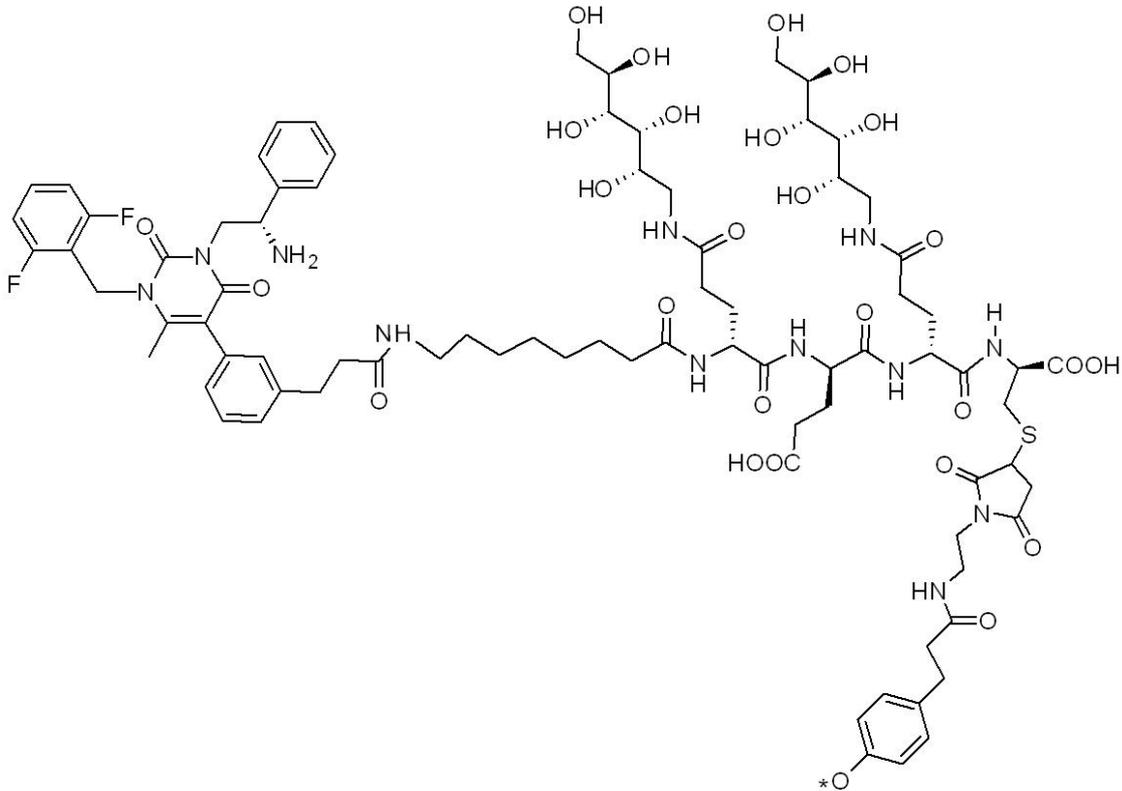


【化 1 8】



または

【化 19】



〔式中、*はコンジュゲートの残部への共有結合を表す。〕

を含む、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

A がピンカアルカロイド、クリプトフィシン、ボルテゾミブ、チオボルテゾミブ、ツブリシン、アミノプテリン、ラパマイシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、エベロリムス、 α -アマニチン、ベルカリン、ジデムニン B、ゲルダナマイシン、プルバラノール A、イスピネシブ、ブデソニド、ダサチニブ、エポチロン、マイタンシンおよびチロシンキナーゼ阻害剤からなる群から選択される薬物である、請求項 1 ~ 22 の何れかに記載のコンジュゲート。

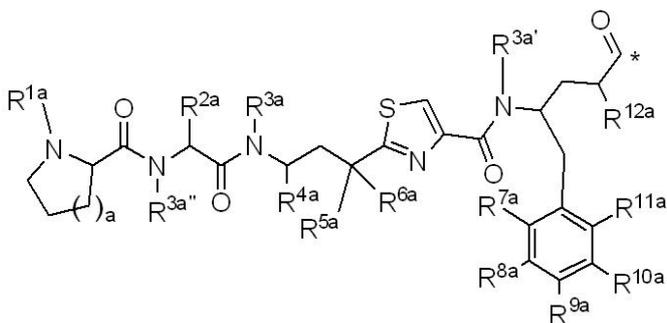
【請求項 24】

薬物がツブリシンである、請求項 1 ~ 22 の何れかに記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

薬物が式

【化 20】



〔式中

R^{1a} 、 R^{3a} 、 $R^{3a'}$ および $R^{3a''}$ は各々 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 $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から独立

して選択され、ここで、 $C_1 - C_6$ 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 $C_3 - C_6$ シクロアルキルにおける各水素原子は、独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリアル、5～7員ヘテロアリアル、 $-OR^{13a}$ 、 $-OC(O)R^{13a}$ 、 $-OC(O)NR^{13a}R^{13a'}$ 、 $-OS(O)R^{13a}$ 、 $-OS(O)_2R^{13a}$ 、 $-SR^{13a}$ 、 $-SC(O)R^{13a}$ 、 $-S(O)R^{13a}$ 、 $-S(O)_2R^{13a}$ 、 $-S(O)_2OR^{13a}$ 、 $-S(O)NR^{13a}R^{13a'}$ 、 $-S(O)_2NR^{13a}R^{13a'}$ 、 $-OS(O)NR^{13a}R^{13a'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{13a}R^{13a'}$ 、 $-NR^{13a}R^{13a'}$ 、 $-NR^{13a}C(O)R^{14a}$ 、 $-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$ 、 $-NR^{13a}C(O)NR^{14a}R^{14a'}$ 、 $-NR^{13a}S(O)R^{14a}$ 、 $-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$ 、 $-NR^{13a}S(O)NR^{13a}R^{14a'}$ 、 $-NR^{13a}S(O)_2NR^{14a}R^{14a'}$ 、 $-P(O)(OR^{13a})_2$ 、 $-C(O)R^{13a}$ 、 $-C(O)OR^{13a}$ または $-C(O)NR^{13a}R^{13a'}$ により場合により置換されていてよく；

R^{2a} 、 R^{4a} および R^{12a} は、各々独立してH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群から選択され；

R^{5a} および R^{6a} は、各々独立してH、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $-OR^{15a}$ 、 $-SR^{15a}$ および $-NR^{15a}R^{15a'}$ から選択され、ここで、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルおよび $C_2 - C_6$ アルキニルにおける各水素原子は、独立して、ハロゲン、 $-OR^{16a}$ 、 $-SR^{16a}$ 、 $-NR^{16a}R^{16a'}$ 、 $-C(O)R^{16a}$ 、 $-C(O)OR^{16a}$ または $-C(O)NR^{16a}R^{16a'}$ により場合により置換されていてよく；または R^{5a} および R^{6a} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、 $-C(O)-$ を形成し；

各 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} および R^{11a} は、H、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCO$ 、 $-OR^{17a}$ 、 $-SR^{17a}$ 、 $-S(O)_2OR^{17a}$ 、 $-NR^{17a}R^{17a'}$ 、 $-P(O)(OR^{17a})_2$ 、 $-C(O)R^{17a}$ 、 $-C(O)OR^{17a}$ および $-C(O)NR^{17a}R^{17a'}$ からなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルおよび $C_2 - C_6$ アルキニルにおける各水素原子は、独立して、ハロゲン、 $-OR^{18a}$ 、 $-SR^{18a}$ 、 $-NR^{18a}R^{18a'}$ 、 $-C(O)R^{18a}$ 、 $-C(O)OR^{18a}$ または $-C(O)NR^{18a}R^{18a'}$ により場合により置換されていてよく；

各 R^{13a} 、 $R^{13a'}$ 、 R^{14a} 、 $R^{14a'}$ 、 R^{15a} 、 $R^{15a'}$ 、 R^{16a} 、 $R^{16a'}$ 、 R^{17a} および $R^{17a'}$ 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、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリアルおよび5～7員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 - C_7$ アルキル、 $C_2 - C_7$ アルケニル、 $C_2 - C_7$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリアルまたは5～7員ヘテロアリアルにおける各水素原子は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ または $-CO_2H$ により場合により置換されていてよく；

各 R^{18a} および $R^{18a'}$ 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、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリアル、5～7員ヘテロアリアル、 $-C(O)R^{19a}$ 、 $-P(O)(OR^{19a})_2$ および $-S(O)_2OR^{19a}$ からなる群から独立して選択され、

各 R^{19a} 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、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリアルおよび5～7員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択され；

aは1、2または3であり；そして

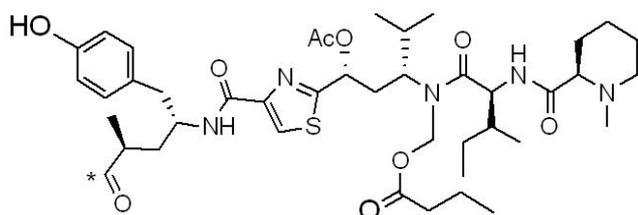
*はコンジュゲートの残部への共有結合を表す。]

のテトラペプチドである、請求項1～22の何れかに記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

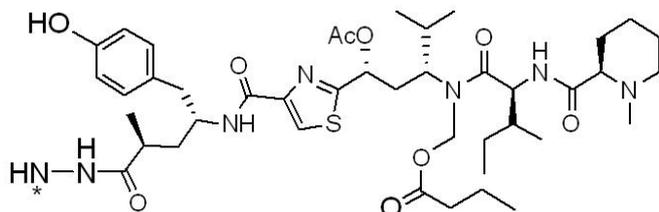
A が式

【化 2 1】



または

【化 2 2】



〔式中、*はコンジュゲートの残部への共有結合を表す。〕

である、請求項 1 ~ 22 の何れかに記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

A が造影剤である、請求項 1 ~ 22 の何れかに記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

A がローダミン色素、フルオレセイン色素、PET 造影剤または放射標識薬剤からなる群から選択される造影剤である、請求項 1 ~ 22 の何れかに記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

A が S 0 4 5 6、5 - カルボキシテトラメチルローダミン(5 - TAMRA)、ローダミン B、ローダミン 6 G、TRITC、Texas Red、ローダミン 1 2 3、スルホローダミン 1 0 1、フルオレセイン、5 - アミノ - フルオレセイン、6 - アミノ - フルオレセイン、フルオレセインイソシアネート(FITC)、NHS - フルオレセイン、Oregon Green、To kyo Green、Singapore Green および Philadelphia Green からなる群から選択される、請求項 27 または 28 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

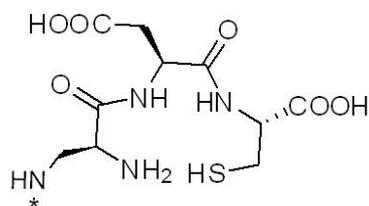
【請求項 30】

A がキレート基に配位した金属の放射性同位体などの放射性同位体である、請求項 1 ~ 22 の何れかに記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

キレート基が式

【化 2 3】



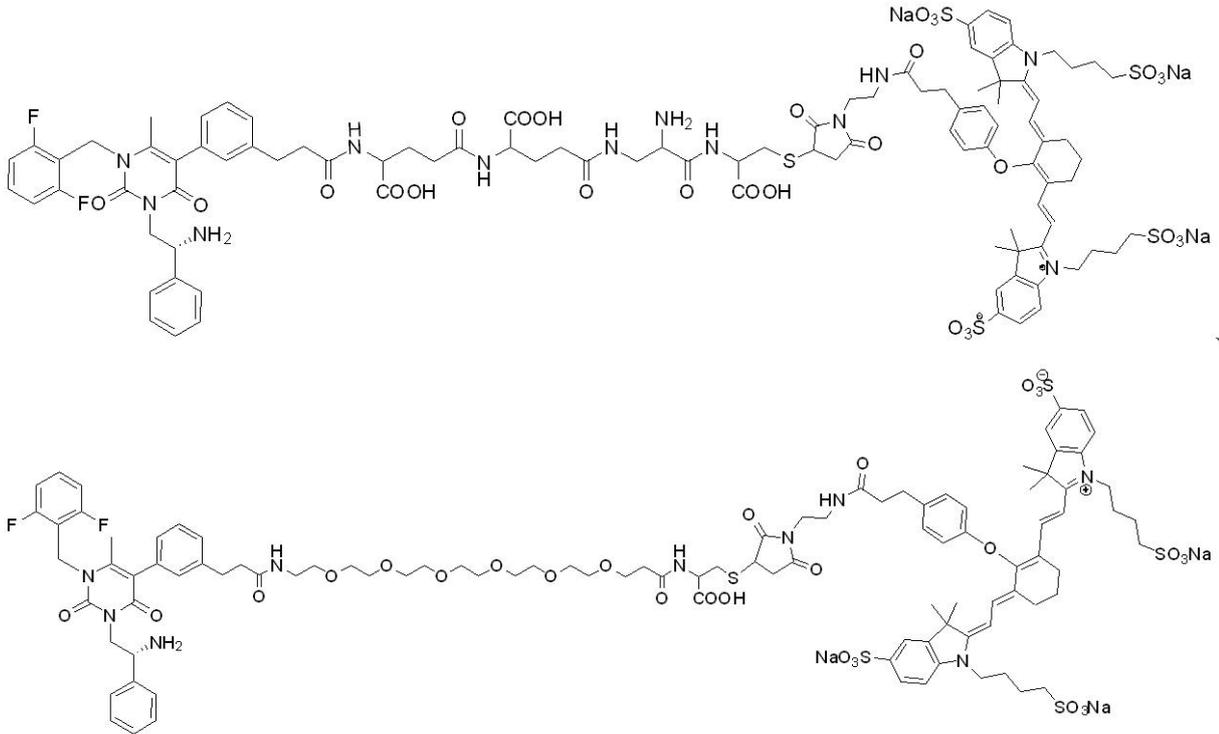
〔式中、*はコンジュゲートの残部への共有結合を表す。〕

である、請求項 30 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

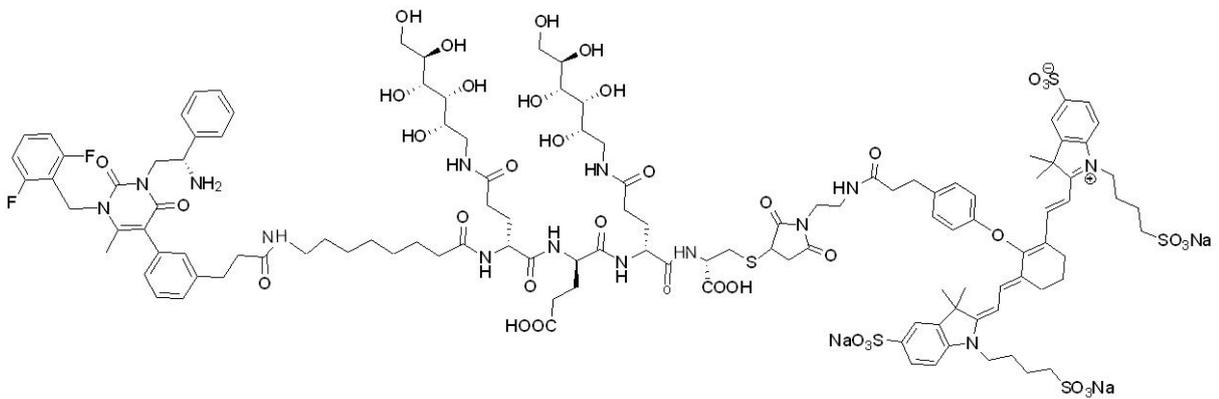
【請求項 32】

キレート基がそれに配位した ^{111}In 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga

【化 2 5】



および

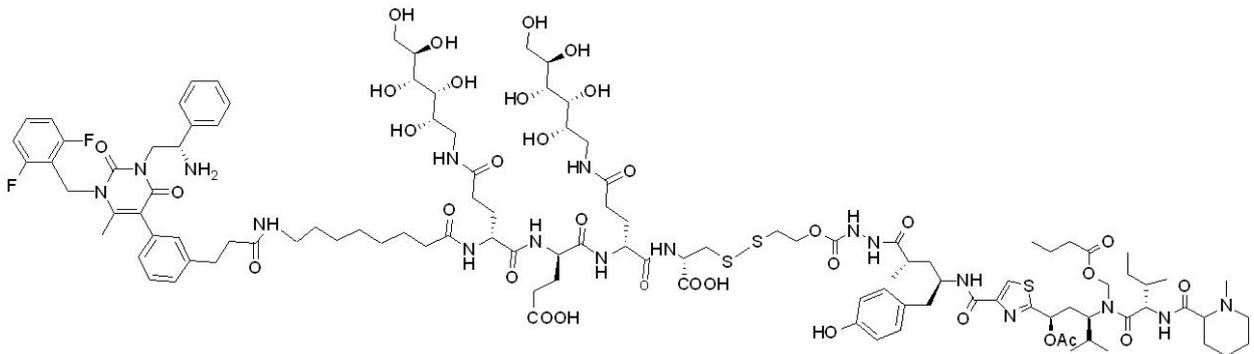


からなる群から選択される、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 6】

式

【化 2 6】



のものである、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 7】

請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩および所望により少なくとも一つの薬学的に許容される添加物を含む、医薬組成物。

【請求項 38】

対象における LHRH-R 発現癌の処置に有用な医薬の製造における、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 39】

LHRH-R 発現癌が前立腺、子宮内膜、皮膚、膵臓、乳房、腎臓、卵巣および脳の癌からなる群から選択される、請求項 38 に記載の使用。

【請求項 40】

インビトロで細胞集団を造影する方法であって、

- a. 細胞と請求項 1 に記載のコンジュゲートを接触させて標識細胞を得て、そして
 - b. 標識細胞を可視化する
- ことを含む、方法。

【請求項 41】

インビボで細胞集団を造影する方法であって、

- a. 患者に有効量の請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩を投与して標識細胞を得て；そして
 - b. 標識細胞を造影により可視化する
- ことを含む、方法。