

【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】平成31年3月7日(2019.3.7)

【公表番号】特表2018-511556(P2018-511556A)

【公表日】平成30年4月26日(2018.4.26)

【年通号数】公開・登録公報2018-016

【出願番号】特願2017-538686(P2017-538686)

【国際特許分類】

C 0 7 K 5/06 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

G 0 1 N 21/78 (2006.01)

G 0 1 N 21/64 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 5/06

C 1 2 Q 1/02

A 6 1 K 49/00

G 0 1 N 21/78 C

G 0 1 N 21/64 F

【手続補正書】

【提出日】平成31年1月21日(2019.1.21)

【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

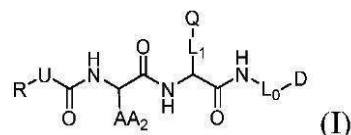
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 3 1】



(式中、Dは蛍光標識を含む検出可能な要素であり；

Qはクエンチャーであり；

L₀およびL₁はリンカーであり；

AA₂はアミノ酸側鎖であり；

UはO、NまたはSであり；

Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルまたは保護基であり、1～3個のA基で任意選択で置換されており；

各Aは、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルカノイル、アルキルアミノ、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、アラルキル、アラルコキシ、アラルカノイル、アラルカミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキル、ヘテロアラルコキシ、ヘテロアラルカノイル、ヘテロアラ

ルカミノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルカノイル、シクロアルカミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルカノイル、ヘテロシクリルアルカミノ、ヒドロキシル、チオ、アミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、アルキルカルボキシ、カルボネート、カルバメート、グアニジニル、尿素、ハロ、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、ホスホリル、スルホニル、スルホンアミド、またはアジドである)

を有する化合物。

【請求項 2】

前記蛍光標識が、フルオレセイン、オレゴングリーン、ボラ - ジアザ - インデセン、ローダミンまたはシアニン標識である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記蛍光標識が近赤外蛍光標識である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

A A₂ が、1 ~ 3 個の A 基で任意選択で置換されたアラルキルアミノ酸側鎖である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

U が O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

L₀ および L₁ が、それぞれ独立に、任意選択で置換されたアルキルリンカーであり、各炭素原子はヘテロ原子で任意選択で置き換えられている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

Q が QSYクエンチャーである、請求項 1 に記載の化合物。

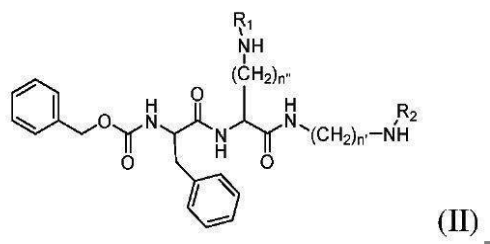
【請求項 8】

Q が QC - 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

式 (II) :

【化 3 2】



(式中、

n' および n'' はそれぞれ独立に、2 ~ 8 の整数であり；

R₁ は QSYクエンチャーまたは QC - 1 であり；

R₂ はベンゾピリリウムまたはシアニン標識である)

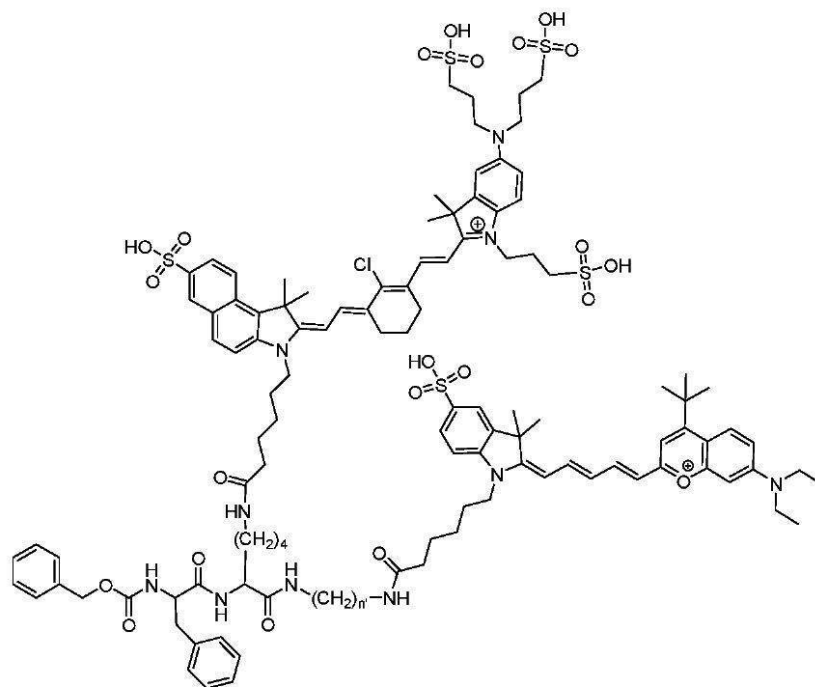
を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

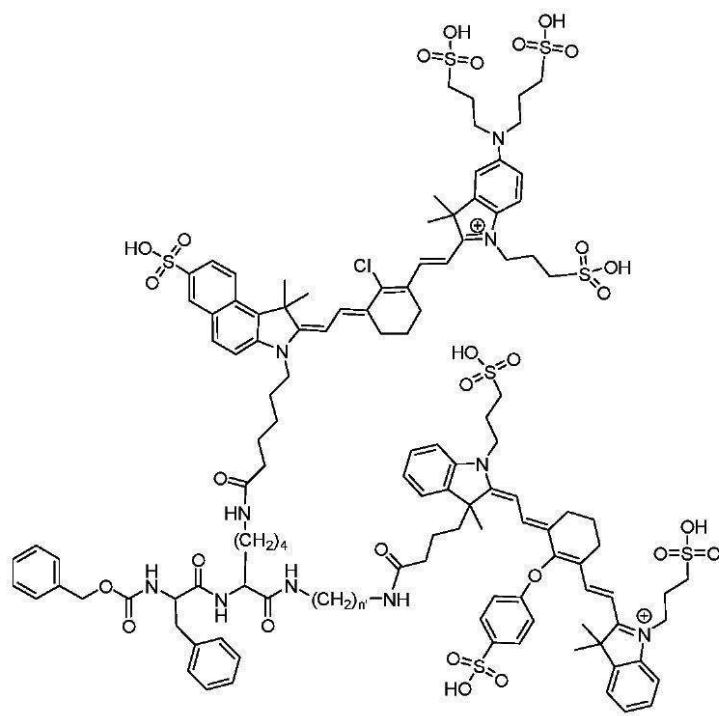
以下の化合物：

The chemical structure is a complex molecule featuring a central benzene ring. This central ring is substituted with several groups: a sulfonate group (SO_3^-) at the top, a sulfonamide group (SO_2NH_2) at the bottom, and a long chain with a terminal sulfonate group (SO_3^-) on the right. The long chain includes a terminal sulfonate group (SO_3^-) and a terminal sulfonamide group (SO_2NH_2). The molecule also contains a sulfonamide group (SO_2NH_2) and a sulfonate group (SO_3^-) on the left side. The central benzene ring is also substituted with a sulfonate group (SO_3^-) and a sulfonamide group (SO_2NH_2).

【化 3 4】



;および



;

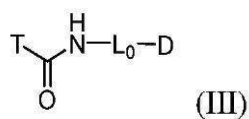
(式中、 n' は 2、4 または 6 である)

のいずれかまたは薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

式 (III) :

【化 3 5】



(式中、

Dは検出可能な要素であり；

L₀はリンカーであり；

Tは、クエンチャーを任意選択で含む、プロテアーゼ標的化要素であり；

ただし、L₀はエトキシエトキシスパーサーを含まないものとする)

を有する化合物。

【請求項12】

Dが蛍光標識を含み、Tがクエンチャーを含む、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

前記蛍光標識が、フルオレセイン、オレゴングリーン、ボラ - ジアザ - インデセン、ローダミンまたはシアニン標識である、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

Dが放射性物質を含む、請求項11に記載の化合物。

【請求項15】

L₀が、任意選択で置換されたアルキルリンカーであり、各炭素原子はヘテロ原子で任意選択で置き換えられている、請求項11に記載の化合物。

【請求項16】

Tがペプチド性標的化要素である、請求項11に記載の化合物。

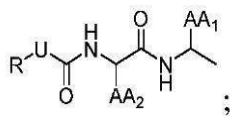
【請求項17】

Tが、クエンチャーを任意選択で含む、カテプシン標的化要素である、請求項11に記載の化合物。

【請求項18】

Tが、

【化36】



であり、

AA₁およびAA₂が、それぞれ独立にアミノ酸側鎖であり；

UがO、NまたはSであり；

Rが、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルまたは保護基であり、1～3個のA基で任意選択で置換されており；

各Aが、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルカノイル、アルキルアミノ、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、アラルキル、アラルコキシ、アラルカノイル、アラルカミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキル、ヘテロアラルコキシ、ヘテロアラルカノイル、ヘテロアラルカミノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルカノイル、シクロアルカミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルカノイル、ヘテロシクリルアルカミノ、ヒドロキシル、チオ、アミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、アルキルカルボキシ、カルボネート、カルバメート、グアニジニル、尿素、ハロ、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、ホスホリル、スルホニル、スルホンアミド、またはアジド

である、請求項11に記載の化合物。

【請求項19】

AA_1 が塩基性アミノ酸側鎖であり、 AA_2 がアラルキルアミノ酸側鎖であり、それぞれが 1 ~ 3 個の A 基で任意選択で置換されている、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

U が O である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 21】

D が蛍光標識を含み、T がクエンチャーを含む、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 22】

D が放射性物質を含む、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む、動物における組織の標識化において使用するための組成物。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物を含む、動物における腫瘍の可視化において使用するための組成物であって、

前記動物において、前記化合物のカテプシンシステインプロテアーゼとの反応から発生した検出可能なシグナルが測定され；前記検出可能なシグナルが前記動物における病変組織と関係している、

組成物。

【請求項 25】

前記検出可能なシグナルが蛍光シグナルである、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記蛍光シグナルが近赤外シグナルである、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記検出可能なシグナルが腫瘍周辺で発生する、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記検出可能なシグナルが、画像誘導型外科装置を使用して測定される、請求項 24 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0174

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0174】

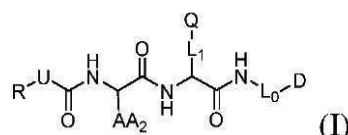
具体的な例を提供してきたが、上記説明は例示であり限定ではない。上記に説明した実施形態の特徴のいずれか 1 つまたは複数を、本発明中の任意の他の実施形態の 1 つまたは複数の特徴と任意の仕方で組み合わせることができる。さらに、本明細書を概観すれば、本発明の多くの変更形態が当業者に明らかになる。したがって、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲を、それらの全範囲の均等物と併せて参照することによって決定されるべきである。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 (I)

【化 31】



(式中、D は蛍光標識を含む検出可能な要素であり；

Q はクエンチャーであり；

L₀ および L₁ はリンカーであり；

A A₂ はアミノ酸側鎖であり；

U は O、N または S であり；

R は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルまたは保護基であり、1～3個のA基で任意選択で置換されており；

各 A は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルカノイル、アルキルアミノ、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、アラルキル、アラルコキシ、アラルカノイル、アラルカミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキル、ヘテロアラルコキシ、ヘテロアラルカノイル、ヘテロアラルカミノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルカノイル、シクロアルカミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルカノイル、ヘテロシクリルアルカミノ、ヒドロキシル、チオ、アミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、アルキルカルボキシ、カルボネート、カルバメート、グアニジニル、尿素、ハロ、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、ホスホリル、スルホニル、スルホンアミド、またはアジドである）を有する化合物。

(項目2)

前記蛍光標識が、フルオレセイン、オレゴングリーン、ボラ - ジアザ - インデセン、ローダミンまたはシアニン標識である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

前記蛍光標識がシアニン標識である、項目2に記載の化合物。

(項目4)

前記シアニン標識が Cy 5 である、項目3に記載の化合物。

(項目5)

前記蛍光標識が近赤外蛍光標識である、項目1に記載の化合物。

(項目6)

前記近赤外蛍光標識がベンゾピリリウムまたはシアニン標識である、項目5に記載の化合物。

(項目7)

前記ベンゾピリリウムまたはシアニン標識が D y L i g h t 標識である、項目6に記載の化合物。

(項目8)

A A₂ が、1～3個のA基で任意選択で置換されたアラルキルアミノ酸側鎖である、項目1に記載の化合物。

(項目9)

U が O である、項目1に記載の化合物。

(項目10)

L₀ および L₁ が、それぞれ独立に、任意選択で置換されたアルキルリンカーであり、各炭素原子はヘテロ原子で任意選択で置き換えられている、項目1に記載の化合物。

(項目11)

L₀ および L₁ が、それぞれ独立に C₂ - ₈ アルキルリンカーである、項目10に記載の化合物。

(項目12)

L₁ が C₄ アルキルリンカーである、項目11に記載の化合物。

(項目13)

Q が Q S Y クエンチャーである、項目1に記載の化合物。

(項目 14)

前記 QSYクエンチャーが親水性 QSYクエンチャーである、項目 13 に記載の化合物

°

(項目 15)

前記親水性 QSYクエンチャーがスルホ-QSYクエンチャーである、項目 14 に記載の化合物。

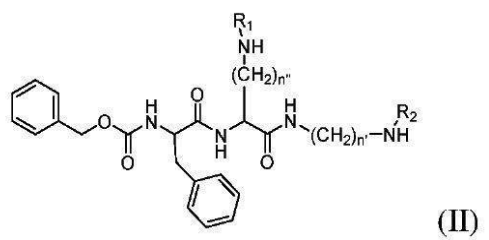
(項目 16)

Q が QC-1 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 17)

式 (II) :

【化 32】



(II)

(式中、

n' および n'' はそれぞれ独立に、2 ~ 8 の整数であり；

R₁ は QSYクエンチャーまたは QC-1 であり；R₂ はベンゾピリリウムまたはシアニン標識である）

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 18)

n'' が 4 である、項目 17 に記載の化合物。

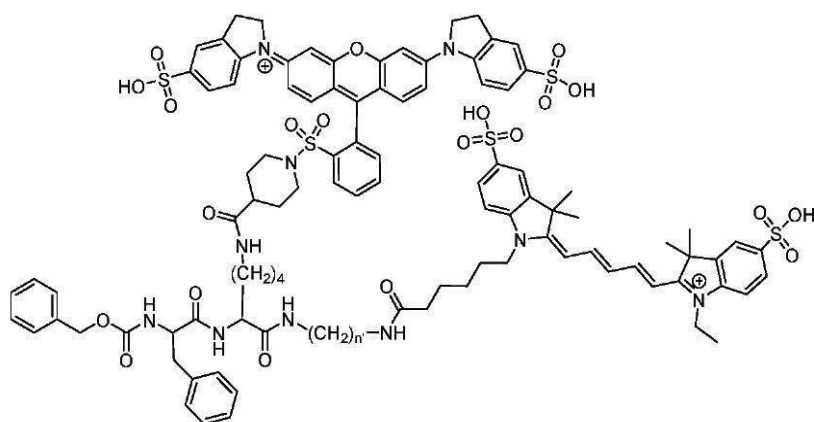
(項目 19)

n' が 2、4 または 6 である、項目 18 に記載の化合物。

(項目 20)

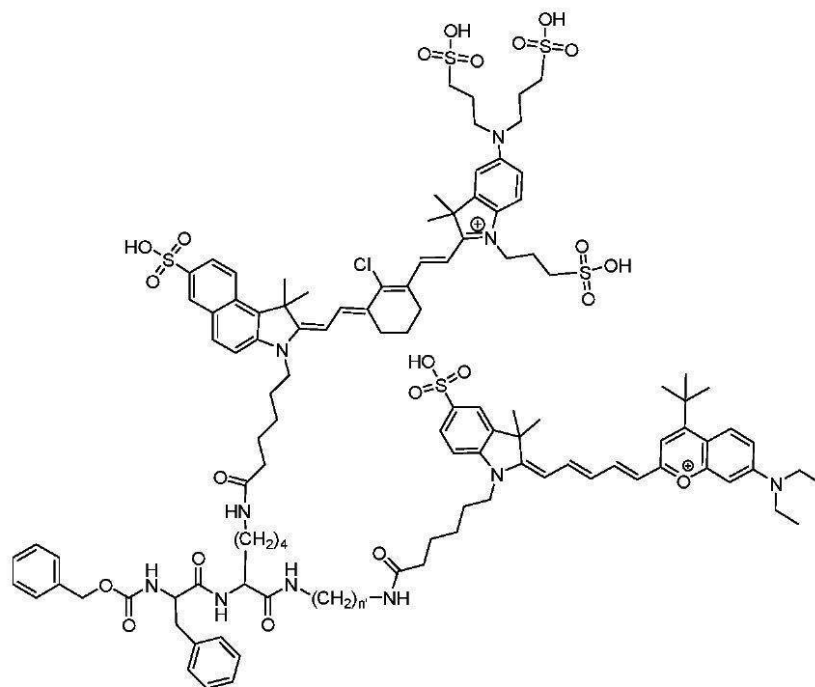
以下の化合物：

【化 33】

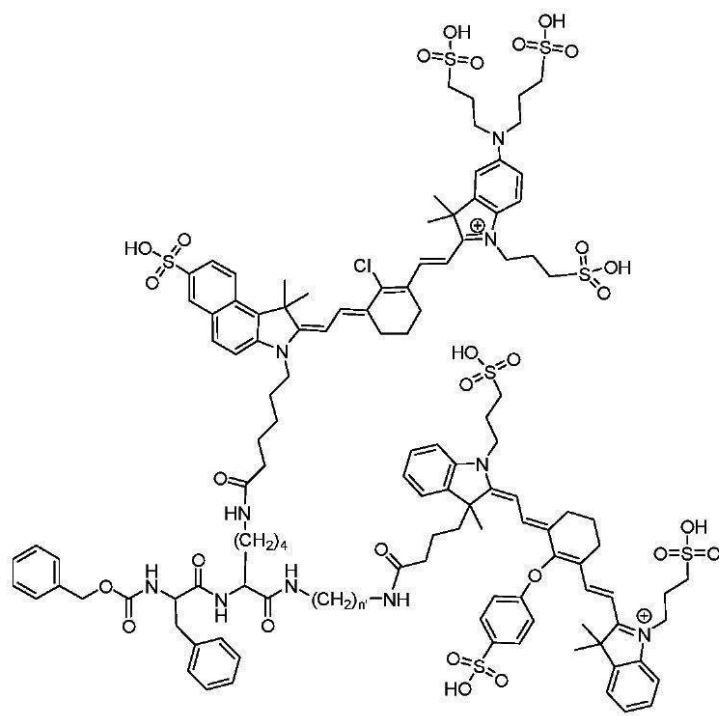


;

【化 3 4】



;および



;

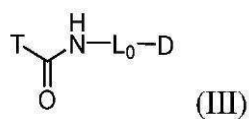
(式中、 n' は 2、4 または 6 である)

のいずれかまたは薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 21)

式 (III) :

【化 3 5】



(III)

(式中、

D は検出可能な要素であり；

L₀ はリンカーであり；

T は、クエンチャーを任意選択で含む、プロテアーゼ標的化要素であり；

ただし、L₀ はエトキシエトキシスパーサーを含まないものとする）

を有する化合物。

(項目 2 2)

D が蛍光標識を含み、T がクエンチャーを含む、項目 2 1 に記載の化合物。

(項目 2 3)

前記蛍光標識が、フルオレセイン、オレゴングリーン、ボラ - ジアザ - インデセン、ローダミンまたはシアニン標識である、項目 2 2 に記載の化合物。

(項目 2 4)

前記蛍光標識がシアニン標識である、項目 2 3 に記載の化合物。

(項目 2 5)

前記シアニン標識が Cy 5 である、項目 2 4 に記載の化合物。

(項目 2 6)

前記蛍光標識が近赤外蛍光標識である、項目 2 2 に記載の化合物。

(項目 2 7)

前記近赤外蛍光標識がベンゾピリリウムまたはシアニン標識である、項目 2 6 に記載の化合物。

(項目 2 8)

前記ベンゾピリリウムまたはシアニン標識が D y L i g h t 標識である、項目 2 7 に記載の化合物。

(項目 2 9)

D が放射性物質を含む、項目 2 1 に記載の化合物。

(項目 3 0)

L₀ が、任意選択で置換されたアルキルリンカーであり、各炭素原子はヘテロ原子で任意選択で置き換えられている、項目 2 1 に記載の化合物。

(項目 3 1)

L₀ が C₂ - 8 アルキルリンカーである、項目 3 0 に記載の化合物。

(項目 3 2)

前記クエンチャーが Q S Y クエンチャーである、項目 2 2 に記載の化合物。

(項目 3 3)

前記 Q S Y クエンチャーが親水性 Q S Y クエンチャーである、項目 3 2 に記載の化合物。

(項目 3 4)

前記親水性 Q S Y クエンチャーがスルホ - Q S Y クエンチャーである、項目 3 3 に記載の化合物。

(項目 3 5)

前記クエンチャーが Q C - 1 である、項目 2 2 に記載の化合物。

(項目 3 6)

T がペプチド性標的化要素である、項目 2 1 に記載の化合物。

(項目 3 7)

T が 4 つ以下のアミノ酸残基を含む、項目 3 6 に記載の化合物。

(項目 3 8)

T が、クエンチャーを任意選択で含む、カテプシン標的化要素である、項目 2 1 に記載の化合物。

(項目 3 9)

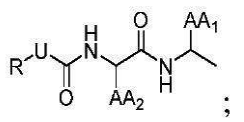
T が、カテプシン L またはカテプシン V に対して選択的である、項目 3 8 に記載の化合物。

物。

(項目 4 0)

T が、

【化 3 6】



であり、

AA₁ および AA₂ が、それぞれ独立にアミノ酸側鎖であり；

U が O、N または S であり；

R が、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルまたは保護基であり、1～3 個の A 基で任意選択で置換されており；

各 A が、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルカノイル、アルキルアミノ、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、アラルキル、アラルコキシ、アラルカノイル、アラルカミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキル、ヘテロアラルコキシ、ヘテロアラルカノイル、ヘテロアラルカミノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルカノイル、シクロアルカミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルカノイル、ヘテロシクリルアルカミノ、ヒドロキシル、チオ、アミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、アルキルカルボキシ、カルボネート、カルバメート、グアニジニル、尿素、ハロ、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、ホスホリル、スルホニル、スルホンアミド、またはアジド

である、項目 2 1 に記載の化合物。

(項目 4 1)

AA₁ が塩基性アミノ酸側鎖であり、AA₂ がアラルキルアミノ酸側鎖であり、それぞれが 1～3 個の A 基で任意選択で置換されている、項目 4 0 に記載の化合物。

(項目 4 2)

U が O である、項目 4 0 に記載の化合物。

(項目 4 3)

D が蛍光標識を含み、T がクエンチャーを含む、項目 4 0 に記載の化合物。

(項目 4 4)

前記蛍光標識が、フルオレセイン、オレゴングリーン、ボラ - ジアザ - インデセン、ローダミンまたはシアニン標識である、項目 4 3 に記載の化合物。

(項目 4 5)

前記蛍光標識がシアニン標識である、項目 4 4 に記載の化合物。

(項目 4 6)

前記シアニン標識が Cy 5 である、項目 4 5 に記載の化合物。

(項目 4 7)

前記蛍光標識が近赤外蛍光標識である、項目 4 3 に記載の化合物。

(項目 4 8)

前記近赤外蛍光標識がベンゾピリリウムまたはシアニン標識である、項目 4 7 に記載の化合物。

(項目 4 9)

前記ベンゾピリリウムまたはシアニン標識が D y L i g h t 標識である、項目 4 8 に記載の化合物。

(項目 5 0)

D が放射性物質を含む、項目 4 0 に記載の化合物。

(項目 5 1)

A A₁ がクエンチャーを含む、項目 4 3 に記載の化合物。

(項目 5 2)

A A₁ が - L₁ - Q ;

(式中、L₁ はリンカーであり ;

Q はクエンチャーである)

である、項目 5 1 に記載の化合物。

(項目 5 3)

L₁ が、任意選択で置換されたアルキルリンカーであり、各炭素原子はヘテロ原子で任意選択で置き換えられている、項目 5 2 に記載の化合物。

(項目 5 4)

L₁ が C₂ ~ 8 アルキルリンカーである、項目 5 3 に記載の化合物。

(項目 5 5)

L₁ が C₄ アルキルリンカーである、項目 5 4 に記載の化合物。

(項目 5 6)

A A₂ が、1 ~ 3 個の A 基で任意選択で置換された、アラルキルアミノ酸側鎖である、項目 5 2 に記載の化合物。

(項目 5 7)

U が O である、項目 5 2 に記載の化合物。

(項目 5 8)

Q が Q S Y クエンチャーである、項目 5 2 に記載の化合物。

(項目 5 9)

前記 Q S Y クエンチャーが親水性 Q S Y クエンチャーである、項目 5 8 に記載の化合物。

(項目 6 0)

前記親水性 Q S Y クエンチャーがスルホ - Q S Y クエンチャーである、項目 5 9 に記載の化合物。

(項目 6 1)

項目 1 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む、動物における組織の標識化において使用するための組成物。

(項目 6 2)

動物における組織を標識化する方法であって、

項目 6 1 に記載の組成物を前記動物に投与するステップを含む方法。

(項目 6 3)

動物における腫瘍を可視化する方法であって、

項目 6 1 に記載の組成物を前記動物に投与するステップ ; および
前記動物において、前記組成物のカテプシンシステインプロテアーゼとの反応から発生した検出可能なシグナルを測定するステップ
を含み、前記検出可能なシグナルが前記動物における病変組織と関係している、方法。

(項目 6 4)

前記検出可能なシグナルが蛍光シグナルである、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 5)

前記蛍光シグナルが近赤外シグナルである、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記検出可能なシグナルが腫瘍周辺で発生する、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記検出可能なシグナルが、画像誘導型外科装置を使用して測定される、項目 6 3 に記載の方法。