

【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 07 K 5/06 (2006.01)

C 12 Q 1/02 (2006.01)

A 61 K 49/00 (2006.01)

G 01 N 21/78 (2006.01)

G 01 N 21/64 (2006.01)

【F I】

C 07 K 5/06

C 12 Q 1/02

A 61 K 49/00

G 01 N 21/78 C

G 01 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

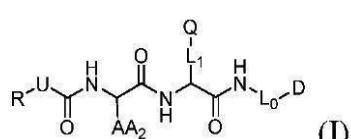
【補正の内容】

【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；

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、スルホニアミド、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】

$A A_2$ 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。

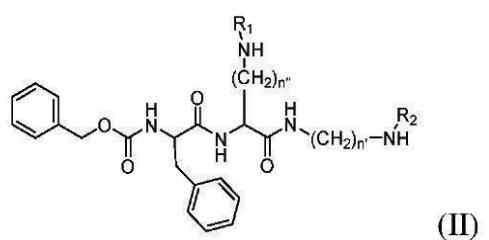
【請求項8】

QがQC-1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

式(I) :

【化32】



(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;

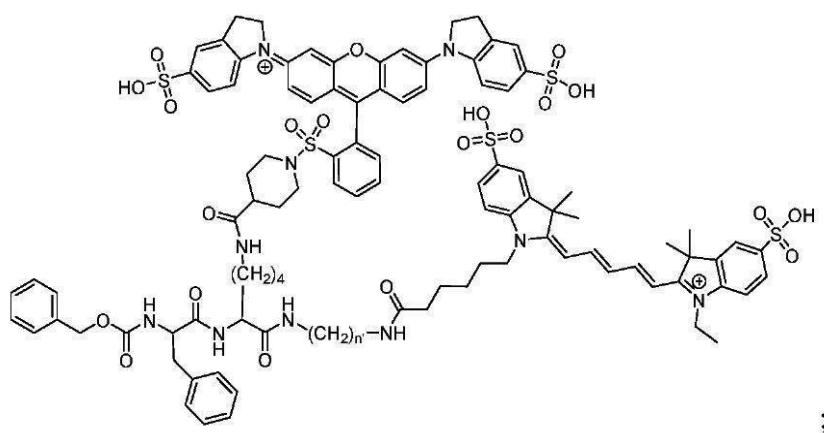
R₂はベンゾピリリウムまたはシアニン標識である)

を有する、請求項1に記載の化合物。

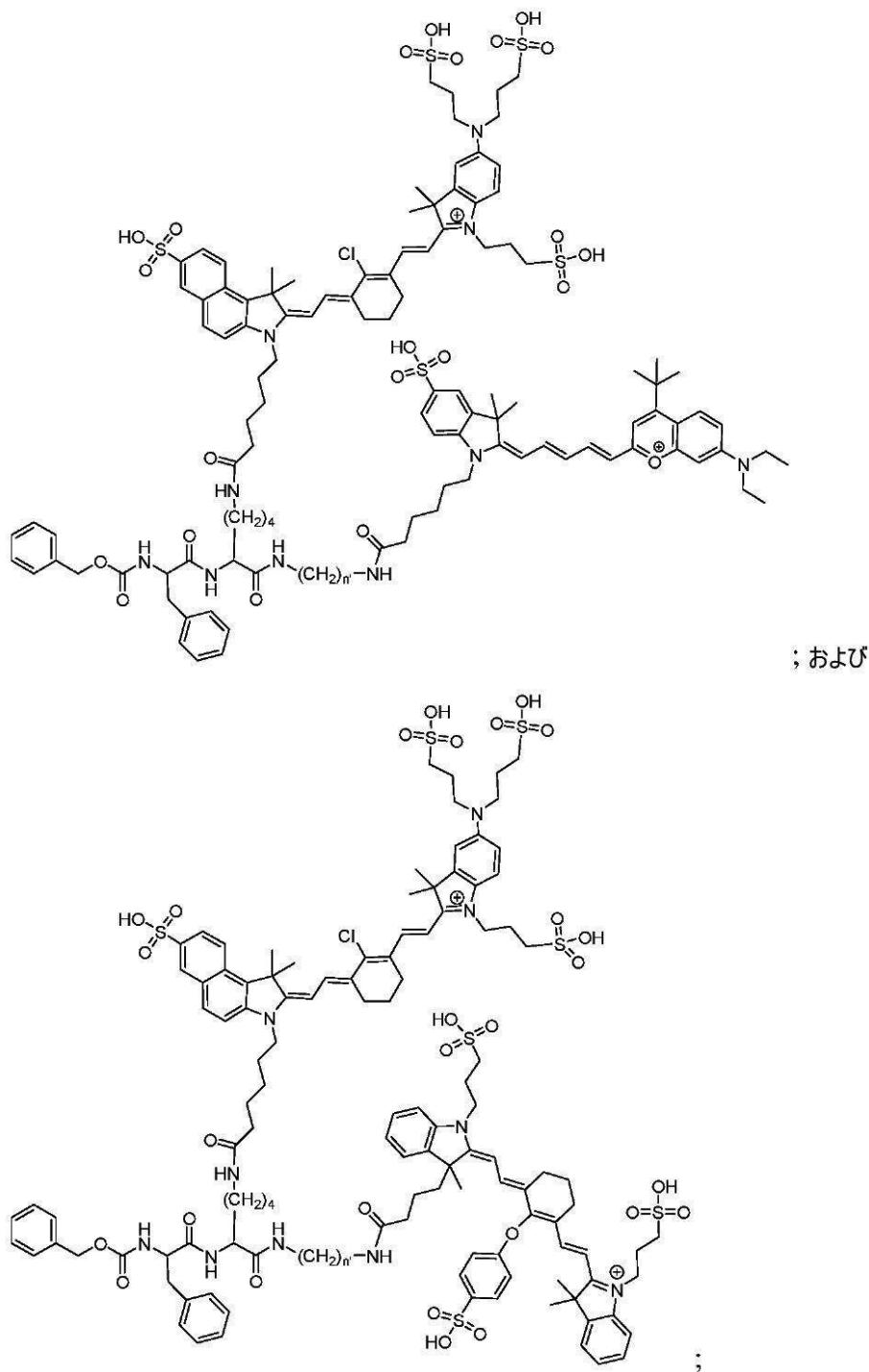
【請求項10】

以下の化合物:

【化 3 3】



【化 3 4】



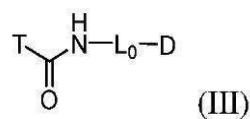
(式中、n'は2、4または6である)

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(I II I)：

【化35】



(式中、

D は検出可能な要素であり；

L_0 はリンクであります；

Tは、クエンチャーや任意選択で含む、プロテアーゼ標的化要素であり、

ただし、 L_0 はエトキシエトキシスペーサーを含まないものとする)

を有する化合物。

【請求項 1 2】

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

【請求項 1 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、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 1 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

レ₀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1-1に記載の化合物。

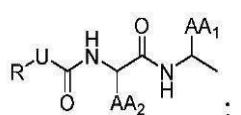
【請求項 17】

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1に記載の化合物。

【請求項 18】

丁が

1100



であり、

AA_1 および AA_2 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 1.1 に記載の化合物。

【讀求頂 19】

【請水壩】

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、それが 1 ~ 3 個の A 基で任意選択で置換されている、請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

U が O である、請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

D が蛍光標識を含み、T がクエンチャーを含む、請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

D が放射性物質を含む、請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 2 2 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 2 4】

請求項 1 ~ 2 2 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ィ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 2 5】

前記検出可能なシグナルが蛍光シグナルである、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記蛍光シグナルが近赤外シグナルである、請求項 2 5 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記検出可能なシグナルが腫瘍周辺で発生する、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

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 2 4 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】0 1 7 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 7 4】

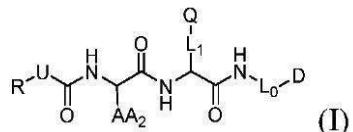
具体的な例を提供してきたが、上記説明は例示であり限定ではない。上記に説明した実施形態の特徴のいずれか 1 つまたは複数を、本発明中の任意の他の実施形態の 1 つまたは複数の特徴と任意の仕方で組み合わせることができる。さらに、本明細書を概観すれば、本発明の多くの変更形態が当業者に明らかになる。したがって、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲を、それらの全範囲の均等物と併せて参照することによって決定されるべきである。

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 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。

(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C_y5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DyLight標識である、項目6に記載の化合物。

(項目8)

AA₂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QSY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。

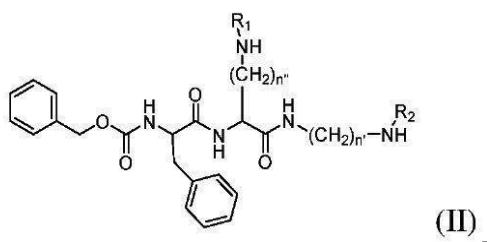
(項目16)

QがQC-1である、項目1に記載の化合物。

(項目17)

式(I) :

【化32】



(式中、

n' および n'' はそれぞれ独立に、2~8の整数であり；

R_1 はQSYクエンチャーまたはQC-1であり；

R_2 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。

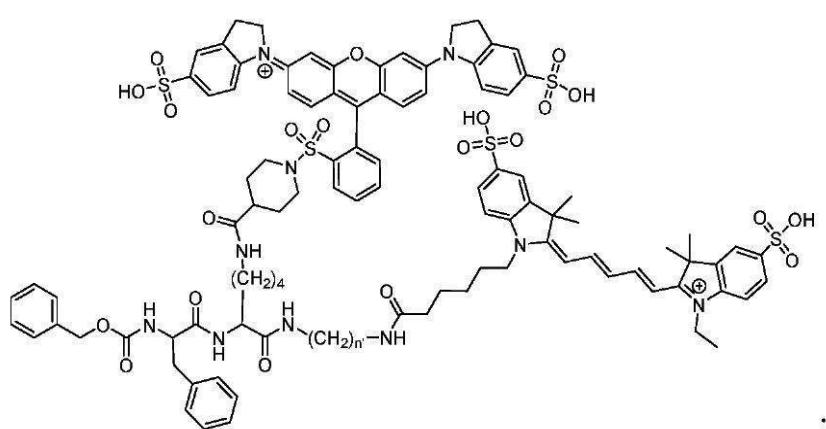
(項目19)

n' が2、4または6である、項目18に記載の化合物。

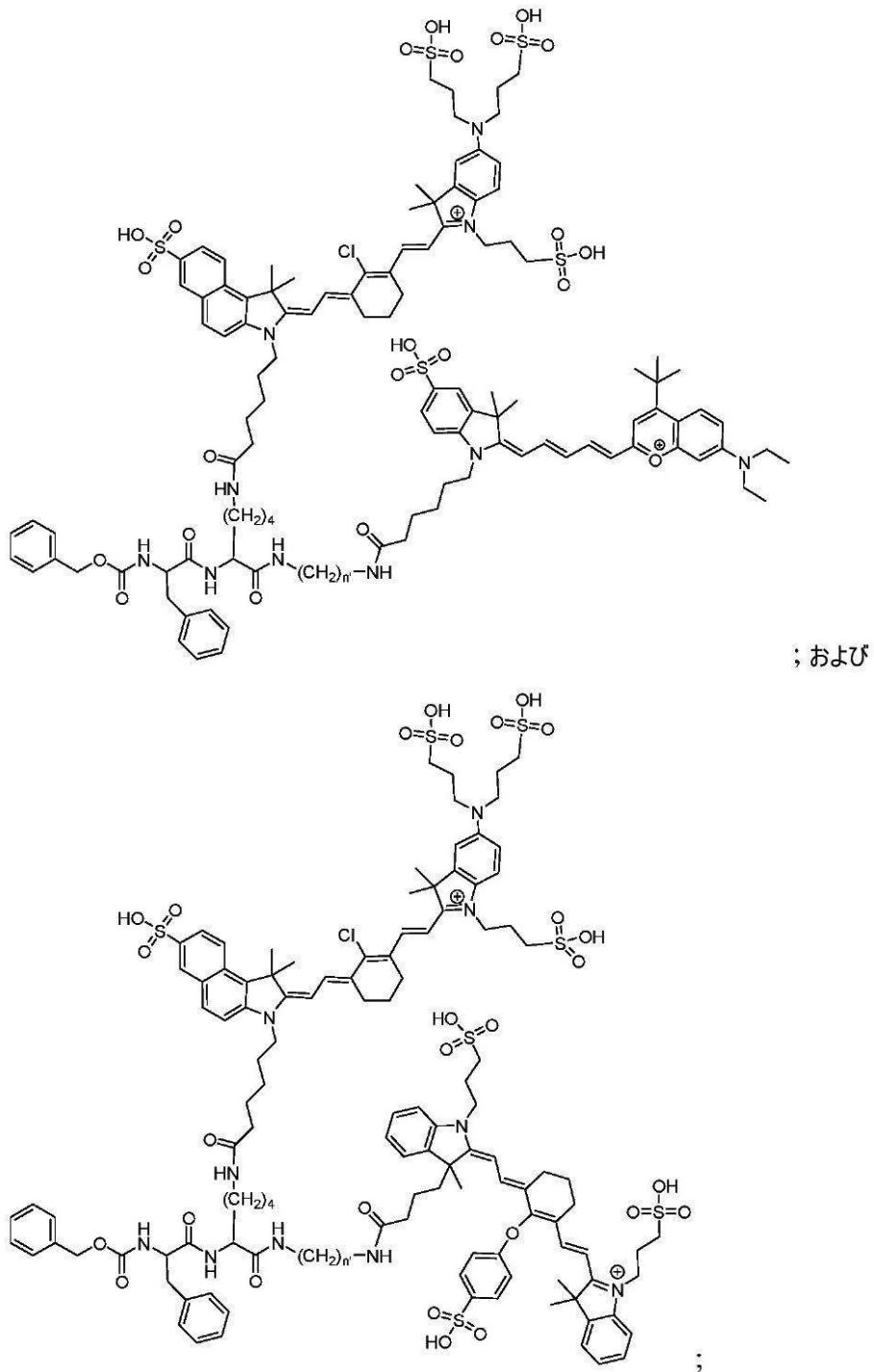
(項目20)

以下の化合物：

【化33】



【化 3 4】



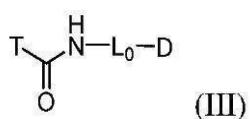
(式中、 n' は 2、 4 または 6 である)

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 2 1)

式 (I I I) :

【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ペーサーを含まないものとする）

を有する化合物。

(項目22)

Dが蛍光標識を含み、Tがクエンチャーを含む、項目21に記載の化合物。

(項目23)

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22に記載の化合物。

(項目24)

前記蛍光標識がシアニン標識である、項目23に記載の化合物。

(項目25)

前記シアニン標識がC_y5である、項目24に記載の化合物。

(項目26)

前記蛍光標識が近赤外蛍光標識である、項目22に記載の化合物。

(項目27)

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26に記載の化合物。

(項目28)

前記ベンゾピリリウムまたはシアニン標識がD_yL_ig_ht標識である、項目27に記載の化合物。

(項目29)

Dが放射性物質を含む、項目21に記載の化合物。

(項目30)

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21に記載の化合物。

(項目31)

L₀がC₂~₈アルキルリンカーである、項目30に記載の化合物。

(項目32)

前記クエンチャーがQSYクエンチャーである、項目22に記載の化合物。

(項目33)

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32に記載の化合物。

。

(項目34)

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33に記載の化合物。

(項目35)

前記クエンチャーがQC-1である、項目22に記載の化合物。

(項目36)

Tがペプチド性標的化要素である、項目21に記載の化合物。

(項目37)

Tが4つ以下のアミノ酸残基を含む、項目36に記載の化合物。

(項目38)

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21に記載の化合物。

(項目39)

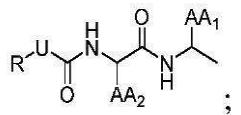
Tが、カテプシンLまたはカテプシンVに対して選択的である、項目38に記載の化合

物。

(項目40)

U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、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21に記載の化合物。

(項目41)

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、それが1～3個のA基で任意選択で置換されている、項目40に記載の化合物。

(項目42)

UがOである、項目40に記載の化合物。

(項目43)

Dが蛍光標識を含み、Tがクエンチャーを含む、項目40に記載の化合物。

(項目44)

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43に記載の化合物。

(項目45)

前記蛍光標識がシアニン標識である、項目44に記載の化合物。

(項目46)

前記シアニン標識がC_y5である、項目45に記載の化合物。

(項目47)

前記蛍光標識が近赤外蛍光標識である、項目43に記載の化合物。

(項目48)

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47に記載の化合物。

(項目49)

前記ベンゾピリリウムまたはシアニン標識がDyLight標識である、項目48に記載の化合物。

(項目50)

Dが放射性物質を含む、項目40に記載の化合物。

(項目51)

AA₁がクエンチャーを含む、項目43に記載の化合物。

(項目52)

AA₁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51に記載の化合物。

(項目53)

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52に記載の化合物。

(項目54)

L₁がC₂~₈アルキルリンカーである、項目53に記載の化合物。

(項目55)

L₁がC₄アルキルリンカーである、項目54に記載の化合物。

(項目56)

AA₂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52に記載の化合物。

(項目57)

UがOである、項目52に記載の化合物。

(項目58)

QがQSYクエンチャーである、項目52に記載の化合物。

(項目59)

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58に記載の化合物。

(項目60)

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59に記載の化合物。

(項目61)

項目1~60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62)

動物における組織を標識化する方法であって、

項目61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63)

動物における腫瘍を可視化する方法であって、

項目61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ィ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64)

前記検出可能なシグナルが蛍光シグナルである、項目63に記載の方法。

(項目65)

前記蛍光シグナルが近赤外シグナルである、項目64に記載の方法。

(項目66)

前記検出可能なシグナルが腫瘍周辺で発生する、項目63に記載の方法。

(項目67)

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63に記載の方法。