

【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 8 月 6 日 (2020.8.6)

【公表番号】特表 2019-525910 (P2019-525910A)

【公表日】令和 1 年 9 月 12 日 (2019.9.12)

【年通号数】公開・登録公報 2019-037

【出願番号】特願 2018-568685 (P2018-568685)

【国際特許分類】

A 6 1 K 51/08 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 51/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

A 6 1 K 51/04 (2006.01)

A 6 1 K 33/24 (2019.01)

A 6 1 K 33/241 (2019.01)

A 6 1 K 33/245 (2019.01)

A 6 1 K 33/18 (2006.01)

A 6 1 K 33/244 (2019.01)

A 6 1 K 31/56 (2006.01)

C 0 7 K 16/40 (2006.01)

C 0 7 K 7/00 (2006.01)

C 1 2 N 9/99 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 51/08 2 0 0

A 6 1 K 39/395 Z N A L

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 51/10

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 51/04

A 6 1 K 51/08

A 6 1 K 33/24

A 6 1 K 33/241

A 6 1 K 33/245

A 6 1 K 33/18

A 6 1 K 33/244

A 6 1 K 31/56

C 0 7 K 16/40

C 0 7 K 7/00

C 1 2 N 9/99

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 6 月 25 日 (2020.6.25)

【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】

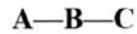
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

細胞試料中または組織試料中のグランザイム B または免疫応答をイメージングする方法であって、

i) 前記細胞試料または組織試料を、式 I :

【化 1】



I

の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップと、

i i) 前記細胞試料または組織試料を、適切なイメージング法でイメージングし、これにより、前記細胞試料内または組織試料内のグランザイム B または免疫応答をイメージングするステップと

を含み、式中、

A は、1 または複数のイメージング剤を含み、

B は、任意選択の連結基であり、

C は、グランザイム B に結合する基である、方法。

【請求項 2】

a) 対象におけるグランザイム B をイメージングし、

b) 対象における免疫応答をイメージングし、

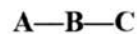
c) 対象における疾患の処置をモニタリングし、又は

d) 対象における疾患の処置における免疫応答をモニタリングすることに使用するための

、

式 I :

【化 2】



I

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

前記疾患が、自己免疫障害、炎症性障害、皮膚障害、がん、および心血管障害からなる群から選択され、

i) 前記式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、前記対象に投与され、

i i) 前記対象は、適切なイメージング法でイメージングされ、

A は、1 または複数のイメージング剤を含み、

B は、任意選択の連結基であり、

C は、グランザイム B に結合する基である、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

A が、常磁性イオン、x 線イメージング剤、フルオロフォア、および放射性同位元素からなる群から選択される 1 または複数のイメージング剤を含む、請求項 1 に記載の方法又は請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記常磁性イオンが、クロム (I I I)、マンガン (I I)、鉄 (I I I)、鉄 (I I)、コバルト (I I)、ニッケル (I I)、銅 (I I)、ネオジウム (I I I)、サマリウム (I I I)、イッテルビウム (I I I)、ガドリニウム (I I I)、バナジウム (I I)、テルビウム (I I I)、ジスプロシウム (I I I)、ホルミウム (I I I)、およびエルビウム (I I I) からなる群から選択され、

前記 x 線イメージング剤が、ランタン (I I I)、金 (I I I)、鉛 (I I)、ビスマ

ス(III)、およびヨード化x線イメージング剤からなる群から選択され、

前記放射性同位元素が、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{51}Cr 、 ^{52}Fe 、 ^{57}Co 、 ^{58}Co 、 ^{59}Fe 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{75}Se 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{152}Eu 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{201}Tl 、 ^{203}Pb 、 ^{210}At 、 ^{211}At 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、および ^{225}Ac からなる群から選択され、

前記フルオロフォアが、Alexa 350、Alexa 430、AMCA、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665、BODIPY-FL、BODIPY-R6G、13BODIPY-TMR、BODIPY-TRX、カスケードブルー、Cy3、Cy5、6-FAM、イソチオシアン酸フルオレsein、HEX、6-JOE、オレゴングリーン488、オレゴングリーン500、オレゴングリーン514、量子ドット、パシフィックブルー、REG、ローダミンググリーン、ローダミンレッド、レノグラフィン、ROX、TAMRA、TET、テトラメチルローダミン、テキサスレッド、AF350、AF405、AF532、AF488、AF647、AF680、AF750、Cy5、Cy5.5、Cy7、インドシアニンググリーン(ICG)、緑色蛍光タンパク質(GFP)、赤色蛍光タンパク質(RFP)、およびdsREDからなる群から選択される、

請求項3に記載の方法または化合物。

【請求項5】

Aが、PETイメージング剤、SPECTイメージング剤、およびコンピュータ断層撮影イメージング剤からなる群から選択されるイメージング剤である、請求項1、3および4のいずれか一項に記載の方法、または請求項2～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

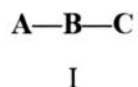
Aが、1,4,7-トリアザシクロノナン三酢酸(NOTA)、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸(DOTA)、1,4,7-トリアザシクロノナン-1-グルタル酸-4,7-二酢酸(NODAGA)、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)、シクロヘキシル-1,2-ジアミン四酢酸(CDTA)、エチレングリコール-O,O'-ビス(2-アミノエチル)-N,N,N',N'-四酢酸(EGTA)、N,N-ビス(ヒドロキシベンジル)-エチレンジアミン-N,N'-二酢酸(HBED)、トリエチレントトラミン六酢酸(TTHA)、ヒドロキシエチルジアミン三酢酸(HEDTA)、および1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-N,N',N'',N'''-四酢酸(TETTA)、1,4,7,10-テトラアザ-1,4,7,10-テトラ-(2-カルバモイルメチル)-シクロドデカン(TCMC)、ならびにデスフェリオキサミンB(DFO)からなる群から選択されるキレート剤をさらに含む、請求項1および3～5のいずれか一項に記載の方法、または請求項2～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

対象における疾患を処置する方法に使用するための組み合わせであって、

式I：

【化3】



[式中、

Aは、非毒性の放射性同位元素を含み、

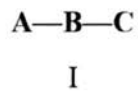
Bは、任意選択の連結基であり、

Cは、グランザイムBに結合する基である]

の第1の化合物、またはその薬学的に許容される塩と；

式 I :

【化 4】



[式中、

A は、毒性の放射性同位元素を含み、

B は、任意選択の連結基であり、

C は、グランザイム B に結合する基である]

の第 2 の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、

i) 前記式 I の第 1 の化合物は前記対象に投与され、

i i) 前記対象は、適切なイメージング法でイメージングされ、

i i i) 前記式 I の第 2 の化合物は前記対象に投与され、

前記疾患が、自己免疫障害、炎症性障害、皮膚障害、がん、および心血管障害からなる群から選択される、

前記組み合わせ。

【請求項 8】

前記式 I の第 1 の化合物、またはその薬学的に許容される塩の基 A が、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{52}Fe 、 ^{58}Co 、 ^{64}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{89}Zr 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、および ^{201}Tl からなる群から選択される、非毒性の放射性同位元素を含み、

前記第 1 の化合物の基 A が、任意に、1, 4, 7 - トリアザシクロノナン三酢酸 (NOTA)、1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸 (DOTA)、1, 4, 7 - トリアザシクロノナン - 1 - グルタル酸 - 4, 7 - 二酢酸 (NODAGA)、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、ジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA)、シクロヘキシル - 1, 2 - ジアミン四酢酸 (CDTA)、エチレングリコール - O, O' - ビス (2 - アミノエチル) - N, N, N', N' - 四酢酸 (EGTA)、N, N - ビス (ヒドロキシベンジル) - エチレンジアミン - N, N' - 二酢酸 (HBED)、トリエチレントトラミン六酢酸 (TTHA)、ヒドロキシエチルジアミン三酢酸 (HEDTA)、および 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロテトラデカン - N, N', N'', N''' - 四酢酸 (TETA)、1, 4, 7, 10 - テトラアザ - 1, 4, 7, 10 - テトラ - (2 - カルバモイルメチル) - シクロドデカン (TCMC)、およびデスフェリオキサミン B (DFO) からなる群から選択されるキレート剤をさらに含む、

請求項 7 に記載の組み合わせ。

【請求項 9】

前記第 2 の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩の基 A が、アルファ放射体およびベータ放射体からなる群から選択される毒性の放射性同位元素を含む、請求項 7 または 8 に記載の組み合わせ。

【請求項 10】

B が、1 もしくは複数のアミノ酸残基、1 もしくは複数の炭水化物、1 もしくは複数のアルキレン基、1 もしくは複数のアミン基、1 もしくは複数のアミド基、1 もしくは複数のアルキレンオキシ基、1 もしくは複数のチオール基、またはこれらの任意の組合せを含む任意選択の連結基である、請求項 1、および 3 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 11】

C が、グランザイム B に結合するポリペプチド、グランザイム B に結合する抗体、グランザイム B に結合する抗体断片、およびグランザイム B に結合する有機低分子からなる群

から選択される、請求項 1、3～6 および 10 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2～6 および 10 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 7～10 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 12】

C が、グランザイム B に結合するポリペプチドであり、前記ポリペプチドが、

$X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - D$ (配列番号 1) または

$X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - D - X^7$ (配列番号 8)

に少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、式中、

X^1 、 X^2 、および X^3 は、各々、独立に、ベータ A、G、Q、N、S、T、Y、C、R、D、および E からなる群から選択され、

X^4 は、I および V からなる群から選択され、

X^5 は、E、G、D、および S からなる群から選択され、

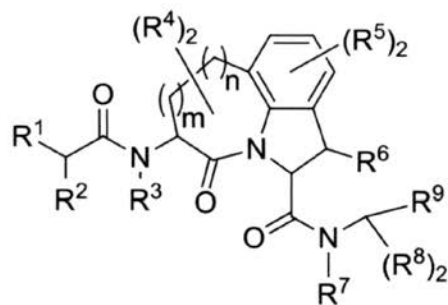
X^6 は、E、X、P、S、T、Q、N、A、H、V、F、および D からなる群から選択され、

X^7 は、配列番号 8 のアミノ酸配列の C 末端を含む求電子基であって $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C(O)C_{1-6}$ ハロアルコキシ、 $-C(O)-(C_{1-6}$ アルキル) $-(5 \sim 10$ 員のヘテロアリール)、 $-C(O)-(C_{1-6}$ ハロアルキル) $-(5 \sim 10$ 員のヘテロアリール)、 $-C(O)-(C_{1-6}$ アルコキシ) $-(5 \sim 10$ 員のヘテロアリール)、および $-C(O)-(C_{1-6}$ ハロアルコキシ) $-(5 \sim 10$ 員のヘテロアリール) からなる群から選択される求電子基である、請求項 11 に記載の方法、化合物または組み合わせ。

【請求項 13】

C が、式 III :

【化 5】



III

の有機低分子、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

n は、0、1、または 2 であり；

m は、0、1、または 2 であり；

R^1 および R^2 は、各々、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、HET、および $-N(R^{10})_2$ からなる群から選択され、式中、各 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルは、独立に、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの置換基により任意選択で置換され、各 C_{6-10} アリールおよび HET は、独立に、オキソ、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの置換基により任意選択で置換され；

または R^1 および R^2 は、それらが接合した前記炭素原子と一体となって、それらの各々が、任意選択で 1 つ、2 つ、または 3 つの R^{10} 基により置換されていてもよい 5～6 員のシクロアルキル基または 5～6 員のヘテロシクロアルキル基を形成することが可能であり；

各 R^3 および R^7 は、独立に、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、および $C_1 \sim 4$ ハロアルキルからなる群から選択され；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^8 は、独立に、水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、および $C_1 \sim 4$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^9 は、独立に、オキソ、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、および $C_1 \sim 4$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの置換基により任意選択で置換されうる HET であり；

R^{10} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、および $-C(O)C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択され、式中、 $-C(O)C_1 \sim 4$ アルキルは、任意選択で、 $-N(R^{11})_2$ 、HET、および $C_6 \sim 10$ アリールにより置換され、式中、 $C_6 \sim 10$ アリールは、任意選択で 1 つ、2 つ、または 3 つのハロ基により置換されていてもよく；

各 HET は、独立に選択された、単環式もしくは二環式の 5 ~ 10 員のヘテロアリール基、または単環式もしくは二環式の 5 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル基であり、この場合、各 HET は、O、S、および N から選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つのヘテロ原子を含み、任意選択で 1 つまたは 2 つのオキソ基により置換され；

R^{11} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、および $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから選択され、

ただし m が 0 であれば、 n は、0 であり、 n が 0 であれば、 m は、0 である、

請求項 1、3 ~ 6 および 10 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2 ~ 6 および 10 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 14】

C が、

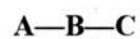
【表 1】

またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1、3～6 および 10 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2～6 および 10 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 7～10 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 15】

式 I：

【化 6】



I

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

A は、1 または複数のイメージング剤を含み、

B は、任意選択の連結基であり、

Cは、以下のa)およびb)からなる群から選択されるグランザイムBに結合する基である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩：

a)

$X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - D$ (配列番号1)または

$X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - D - X^7$ (配列番号8)

に少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、式中、

X^1 、 X^2 、および X^3 は、各々、独立に、ベータA、G、Q、N、S、T、Y、C、R、D、およびEからなる群から選択され、

X^4 は、IおよびVからなる群から選択され、

X^5 は、E、G、D、およびSからなる群から選択され、

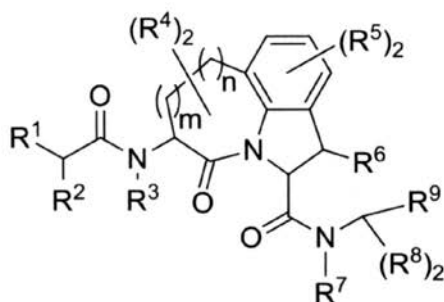
X^6 は、E、X、P、S、T、Q、N、A、H、V、F、およびDからなる群から選択され、

X^7 は、配列番号8のアミノ酸配列のC末端を含む求電子基であって、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C(O)C_{1-6}$ ハロアルコキシ、 $-C(O)-(C_{1-6}$ アルキル)-(5~10員のヘテロアリール)、 $-C(O)-(C_{1-6}$ ハロアルキル)-(5~10員のヘテロアリール)、 $-C(O)-(C_{1-6}$ アルコキシ)-(5~10員のヘテロアリール)、および $-C(O)-(C_{1-6}$ ハロアルコキシ)-(5~10員のヘテロアリール)からなる群から選択される求電子基である；

b)

式III：

【化7】



III

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

nは、0、1、または2であり；

mは、0、1、または2であり；

R^1 および R^2 は、各々、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、HET、および $-N(R^{10})_2$ からなる群から選択され、式中、各 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルは、独立に、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される1つ、2つ、または3つの置換基により任意選択で置換され、各 C_{6-10} アリールおよびHETは、独立に、オキソ、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ、または3つの置換基により任意選択で置換され；

または R^1 および R^2 は、それらが接合した前記炭素原子と一体となって、それらの各々が、任意選択で1つ、2つ、または3つの R^{10} 基により置換されていてもよい5~6員のシクロアルキル基または5~6員のヘテロシクロアルキル基を形成することが可能であり；

各 R^3 および R^7 は、独立に、水素、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} ハロアルキルからなる群から選択され；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^8 は、独立に、水素、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} ハロアルキルからなる群から選択され；

R^9 は、独立に、オキソ、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの置換基により任意選択で置換されうる HET であり；

R^{10} は、水素、 C_{1-4} アルキル、および $-C(O)C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択され、式中、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキルは、任意選択で、 $-N(R^{11})_2$ 、HET、および C_{6-10} アリールにより置換され、式中、 C_{6-10} アリールは、任意選択で 1 つ、2 つ、または 3 つのハロ基により置換されていてもよく；

各 HET は、独立に選択された、単環式もしくは二環式の 5 ~ 10 員のヘテロアリール基、または単環式もしくは二環式の 5 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル基であり、この場合、各 HET は、O、S、および N から選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つのヘテロ原子を含み、任意選択で 1 つまたは 2 つのオキソ基により置換され；

R^{11} は、水素、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} ハロアルキルから選択され、ただし m が 0 であれば、 n は、0 であり、 n が 0 であれば、 m は、0 である。