

【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 7 月 7 日 (2023.7.7)

【公開番号】 特開 2023-38235 (P2023-38235A)

【公開日】 令和 5 年 3 月 16 日 (2023.3.16)

【年通号数】 公開公報 (特許) 2023-050

【出願番号】 特願 2023-803 (P2023-803)

【国際特許分類】

C 0 7 K 5/06 (2006.01)

C 0 7 K 5/08 (2006.01)

C 0 7 K 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/37 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 5/06

C 0 7 K 5/08

C 0 7 K 5/10

C 0 7 K 7/06

C 1 2 Q 1/02

C 1 2 Q 1/37

A 6 1 K 49/00

G 0 1 N 33/68

【手続補正書】

【提出日】 令和 5 年 6 月 29 日 (2023.6.29)

【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

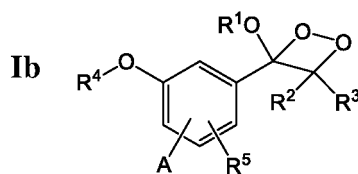
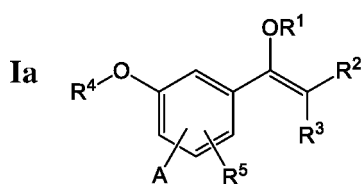
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I a または I b の化合物であって、

【化 1】



式中、

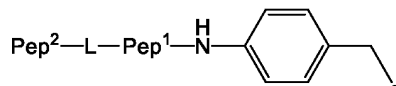
R¹ は、直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₁₈) アルキル、または (C₃ ~ C₇) シクロアルキルから選択され；

R² および R³ は、各々独立して、分岐鎖 (C₃ ~ C₁₈) アルキルもしくは (C₃ ~ C₇) シクロアルキルから選択されるか、または R² および R³ はこれらが結合している炭素原子と一緒に環式もしくは多環式の縮合環、スピロ環もしくは架橋環を形成し

;

R⁴ は、式：

【化 2】



の基であり；

R⁵ は H または -O-R⁴ 基に対してオルト位もしくはパラ位のいずれかで結合したハロゲンであり；

A は -O-R⁴ 基に対してオルト位もしくはパラ位のいずれかで結合した式 -CH=CH-E の π* アクセプター基であり、E は -CN、-COOH、-COO (C₁~C₁₈) アルキル、4-ピリジニル、メチルピリジニウム-4-イル、3,3-ジメチル-3H-インドリル、または 1,3,3-トリメチル-3H-インドール-1-イウム-2-イルであり；

Pep¹ は、少なくとも 2 個のアミノ酸残基からなるプロテアーゼ切断可能ペプチド部分であり、そのカルボン酸基を介して前記アニリン基と結合しており、前記ペプチド部分は保護されているか、もしくはそのアミノ基によりポリエチレングリコール (PEG) 含有基と結合しており；

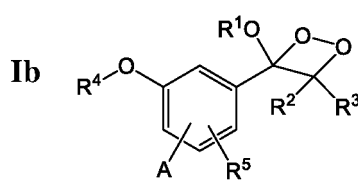
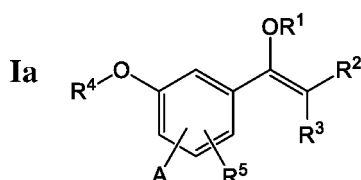
L は存在せず；ならびに

Pep² は存在しない、化合物。

【請求項 2】

式 I a または I b の化合物であって、

【化 3】



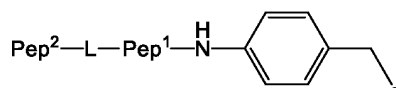
式中、

R¹ は、直鎖もしくは分岐鎖 (C₁~C₁₈) アルキル、または (C₃~C₇) シクロアルキルから選択され；

R² および R³ は、各々独立して、分岐鎖 (C₃~C₁₈) アルキルもしくは (C₃~C₇) シクロアルキルから選択されるか、または R² および R³ はこれらが結合している炭素原子と一緒に環式もしくは多環式の縮合環、スピロ環もしくは架橋環を形成し；

R⁴ は、式：

【化 4】



の基であり；

R⁵ は H または -O-R⁴ 基に対してオルト位もしくはパラ位のいずれかで結合したハロゲンであり；

A は -O-R⁴ 基に対してオルト位もしくはパラ位のいずれかで結合した式 -CH=CH-E の π* アクセプター基であり、E は -CN、-COOH、-COO (C₁~C₁₈) アルキル、4-ピリジニル、メチルピリジニウム-4-イル、3,3-ジメチル-3H-インドリル、または 1,3,3-トリメチル-3H-インドール-1-イウム-2-イル

ルであり；

Pep^1 は、少なくとも 2 個のアミノ酸残基からなるプロテアーゼ切断可能ペプチド部分であり、その末端カルボン酸基または存在する場合はその側鎖カルボン酸基のいずれかを介して前記アニリン基と結合しており；

L は Pep^1 のカルボン酸基もしくはアミノ基のいずれかにより Pep^1 とアミド結合を介して結合したリンカーであり、(1) Pep^1 がその末端カルボン酸基を介して前記アニリン基と結合するものであるとき、L は、存在する場合は Pep^1 の側鎖カルボン酸基もしくはアミノ基のいずれかにより Pep^1 と結合したリンカーであり、または (2) Pep^1 がその側鎖カルボン酸基を介して前記アニリン基と結合するものであるとき、L は、 Pep^1 の末端カルボン酸基もしくはアミノ基のいずれかにより Pep^1 と結合したリンカーであり；ならびに

10

Pep^2 はそのアミノ基もしくはカルボン酸基によりアミド結合を介して、もしくはそのチオール基のいずれかにより L と結合した細胞透過性ペプチド部分である、化合物。

【請求項 3】

(i) R^1 は、直鎖または分岐鎖 ($C_1 \sim C_8$) アルキルである、および／または

(ii) R^2 および R^3 はこれらが結合している炭素原子と一緒になって多環式の縮合環、スピロ環もしくは架橋環を形成する、および／または

(iii) R^5 は、 $-O-R^4$ 基に対してオルト位もしくはパラ位のいずれかで結合したハロゲンである、および／または

20

(iv) A は $-O-R^4$ 基に対してオルト位に結合した $-CH=CH-E$ であり、E は $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim C_8)$ アルキル、4-ピリジニル、メチルピリジニウム-4-イル、3,3-ジメチル-3H-インドリル、または 1,3,3-トリメチル-3H-インドール-1-イウム-2-イルである、

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

(i) R^2 および R^3 はこれらが結合している炭素原子と一緒になってアダマンチルを形成する、および／または

(ii) E は、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、または $-COO(C_1 \sim C_4)$ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

30

【請求項 5】

R^1 は、直鎖または分岐鎖 ($C_1 \sim C_8$) アルキルであり；

R^2 および R^3 はこれらが結合している炭素原子と一緒になって多環式の縮合環、スピロ環もしくは架橋環を形成し；

R^5 は、 $-O-R^4$ 基に対してオルト位に結合したハロゲンであり；ならびに

A は、 $-O-R^4$ 基に対してオルト位に結合した $-CH=CH-E$ であり、E は、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim C_8)$ アルキル、4-ピリジニル、メチルピリジニウム-4-イル、3,3-ジメチル-3H-インドリル、または 1,3,3-トリメチル-3H-インドール-1-イウム-2-イルである、

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

40

【請求項 6】

R^1 はメチルであり； R^2 および R^3 はこれらが結合している炭素原子と一緒になってアダマンチルを形成し； R^5 は $-O-R^4$ 基に対してオルト位に結合したハロゲンであり；ならびに E は $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim C_4)$ アルキルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

E は、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、または $-COOC(CH_3)_3$ である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

Pep^1 は、アミノ酸配列 Val-Cit 、 Phe-Lys 、 Gly-Phe-Leu

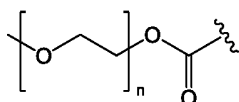
50

－Gly、Gly－Gly－Pro－Nle、Ala－Ala－AsnまたはHis－Ser－Ser－Lys－Leu－Glnを含むまたはからなるペプチド部分であり、前記アミノ酸配列は（i）それぞれ、シトルリン、リジン、グリシン、ノルロイシン、アスパラギンまたはグルタミンのカルボン酸基を介して前記アニリン基と結合し；および（ii）そのアミノ基において保護されているか、もしくはアミド結合を介して前記アミノ基によりPEG含有基と結合している、請求項1および請求項1を引用するときの請求項3～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

（i）前記PEG含有基は、式：

【化5】



10

（式中、nは1～227の整数である。）

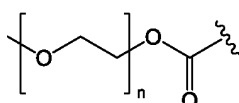
である、または

（ii）Pep¹は、それぞれ、シトルリン、リジン、グリシン、ノルロイシン、アスパラギンまたはグルタミンのカルボン酸基を介して前記アニリン基と結合された配列Val－Cit、Phe－Lys、Gly－Phe－Leu－Gly、Gly－Gly－Pro－Nle、Ala－Ala－AsnまたはHis－Ser－Ser－Lys－Leu－Glnからなるペプチド部分であり、それぞれ、バリン、フェニルアラニン、グリシン、グリシン、アラニンまたはヒスチジンのαアミノ基においてアミノ保護基により保護されている、または

20

（iii）Pep¹は、それぞれ、シトルリン、リジン、グリシン、ノルロイシン、アスパラギンまたはグルタミンのカルボン酸基を介して前記アニリン基と結合された配列Val－Cit、Phe－Lys、Gly－Phe－Leu－Gly、Gly－Gly－Pro－Nle、Ala－Ala－AsnまたはHis－Ser－Ser－Lys－Leu－Glnからなるペプチド部分であり、それぞれ、バリン、フェニルアラニン、グリシン、グリシン、アラニンまたはヒスチジンのαアミノ基を介して式：

【化6】



30

（式中、nは1～227の整数である。）

のPEG含有基と結合している、

請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

Pep¹は、それぞれ、シトルリン、リジン、グリシン、ノルロイシン、アスパラギンまたはグルタミンのカルボン酸基を介して前記アニリン基と結合したアミノ酸配列Val－Cit、Phe－Lys、Gly－Phe－Leu－Gly、Gly－Gly－Pro－Nle、Ala－Ala－AsnまたはHis－Ser－Ser－Lys－Leu－Glnを含むまたはからなるペプチド部分であり；Lは、存在する場合はPep¹のその側鎖カルボン酸基またはPep¹のアミノ基のいずれかによりアミド結合を介してPep¹と結合したリンカーであり；およびPep²はそのチオール基によりLと結合したペプチド部分である、請求項2及び請求項2を引用するときの請求項3～7のいずれか一項に記載の化合物。

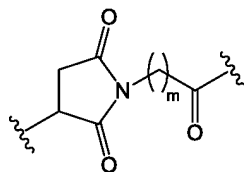
40

【請求項11】

Lは、Pep¹のアミノ基によりアミド結合を介してPep¹と結合した式：

50

【化 7】



(式中、 m は1～20の整数である。)

のリンカーであり、および

Pep^2 はシステイン残基のチオール基によりLと結合した配列 $\text{Cys}-\text{Gly}-\text{Lys}-\text{Arg}-\text{Lys}$ からなるペプチド部分である、
請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

Lのアルキレン鎖は1つ以上の-O-基が割り込んでいる、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

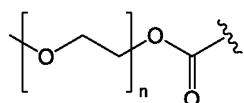
R^1 はメチルであり； R^2 および R^3 はこれらが結合している炭素原子と一緒にアダムンチルを形成し； R^5 は-O- R^4 基に対してオルト位に結合したC1であり；Aは-O- R^4 基に対してオルト位に結合した-CH=CH-Eであり；Eは-COOCH₃または-CNであり；

(i) Pep^1 は、シトルリンのカルボン酸基を介して前記アニリン基と結合した配列 $\text{Val}-\text{Cit}$ からなるペプチド部分であり、バリンのアミノ基においてカルボキシベンジルにより保護されており；

(ii) Pep^1 は、グルタミンのカルボン酸基を介して前記アニリン基と結合した配列 $\text{His}-\text{Ser}-\text{Ser}-\text{Lys}-\text{Leu}-\text{Gln}$ からなるペプチド部分であり、ヒスチジンの α アミノ基においてN-モルホリンカルボニルにより保護されており；または

(iii) Pep^1 は、シトルリンのカルボン酸基を介して前記アニリン基と結合した配列 $\text{Val}-\text{Cit}$ からなるペプチド部分であり、バリンのアミノ基を介して式：

【化 8】



(式中、 n は17である。)

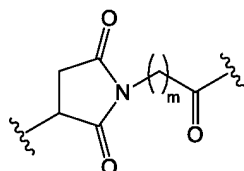
のPEG含有基と結合している、

請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

R^1 はメチルであり； R^2 および R^3 はこれらが結合している炭素原子と一緒にアダムンチルを形成し； R^5 は-O- R^4 基に対してオルト位に結合したC1であり；Aは-O- R^4 基に対してオルト位に結合した-CH=CH-Eであり；Eは-COOCH₃または-CNであり； Pep^1 は、それぞれ、シトルリンもしくはグルタミンのカルボン酸基を介して前記アニリン基と結合した配列 $\text{Val}-\text{Cit}$ もしくは $\text{His}-\text{Ser}-\text{Ser}-\text{Lys}-\text{Leu}-\text{Gln}$ からなるペプチド部分であり；Lは、それぞれ、バリンもしくはヒスチジンの α アミノ基によりアミド結合を介して Pep^1 と結合した式：

【化 9】



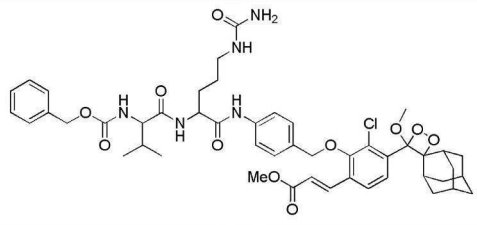
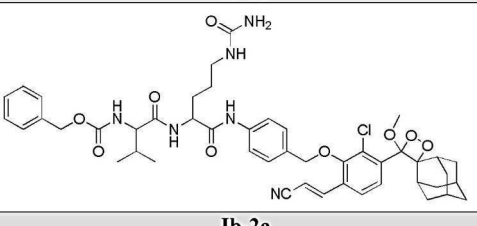
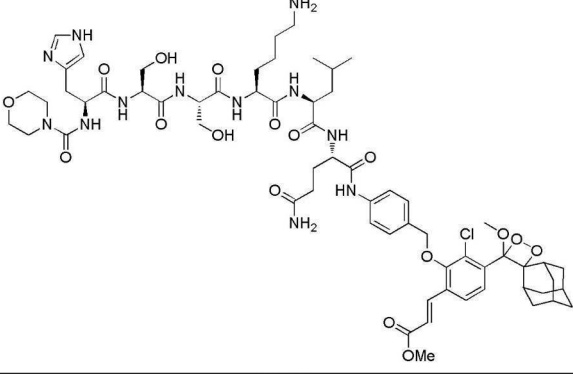
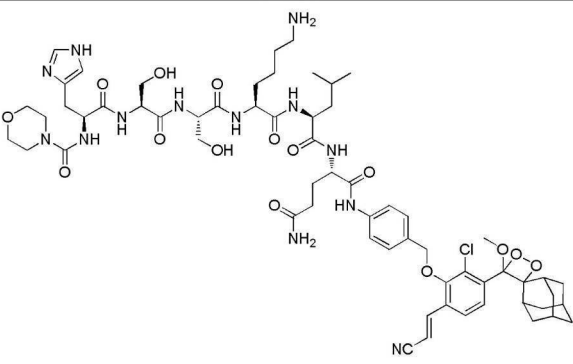
(式中、 m は5の整数である。)

のリンカーであり、 Pep^2 はシステイン残基のチオール基により L と結合した配列 $\text{Cys-Gly-Lys-Arg-Lys}$ からなるペプチド部分である、
請求項2に記載の化合物。

【請求項15】

化合物 Ib-1a 、 Ib-1b 、 Ib-2a 、 Ib-2b 、 Ib-3a 、および Ib-3b ：

【表1-1】

Ib-1a	10
	
Ib-1b	20
	
Ib-2a	30
	
Ib-2b	40
	

10

20

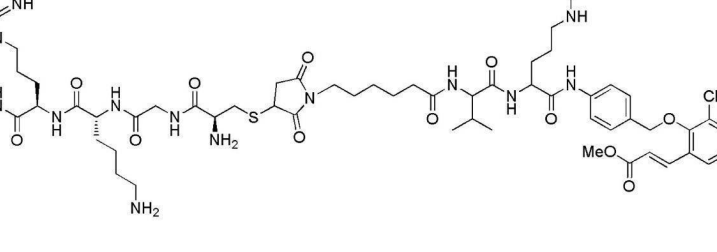
30

40

50

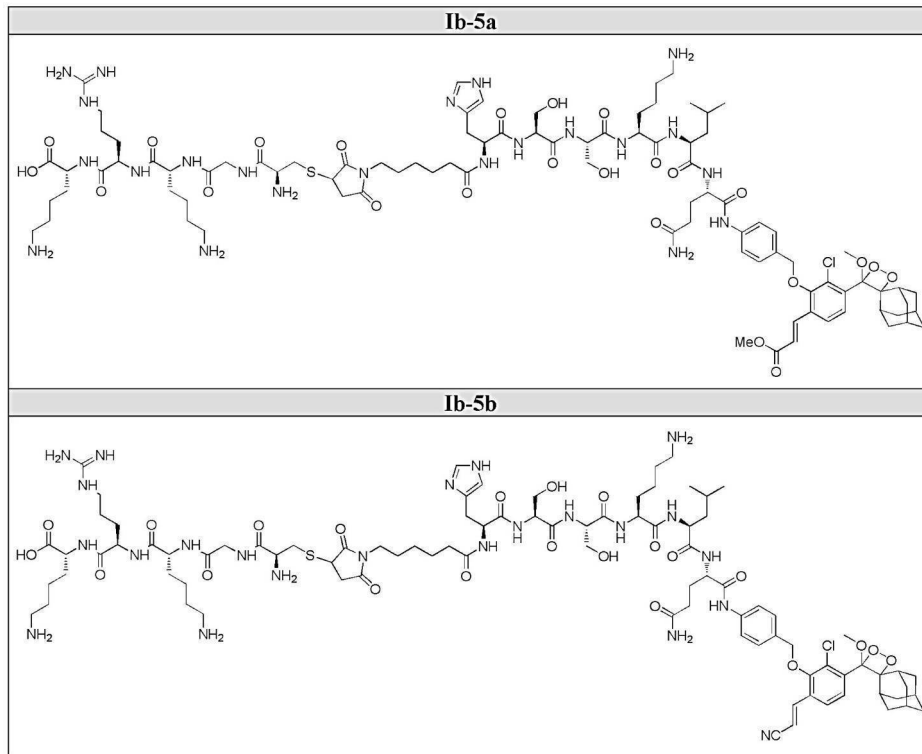
50

Ib-4a



Chemical structure of Ib-4a, a complex molecule featuring a central amide backbone. The structure includes a guanidine group (H₂N=NH) at the left end, a carboxylic acid group (HO-C=O), and a long chain of amide linkages. Key features include a thioether bridge (S) connecting to a five-membered cyclic amide (lactam), a long alkyl chain, and a terminal amide group (NH-C=O). The molecule also contains a benzene ring substituted with a methoxy group (MeO), a chlorine atom (Cl), and a complex polycyclic ether system.

【表 1 - 4】



10

20

から選択される、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

請求項 1 ～ 1 6 に記載の化合物および担体を含む組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 3 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物を含む、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

診断またはイメージングにおいてインビボで使用するための、請求項 1 7 または 1 8 に記載の組成物。

30

【請求項 2 0】

インビトロでのサンプル中のプロテアーゼの存在の決定方法、またはそのレベルの測定方法であって、前記方法は：

(i) Pep^1 が前記プロテアーゼにより切断可能な基である、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物と、または前記化合物を含む組成物と、前記サンプルとを接触させて、これにより前記化合物を、前記サンプル中に存在する場合に前記プロテアーゼにより発光性化学種に加水分解すること、および

(i i) 前記発光性化学種の化学発光を検出すること、を含む、方法。

40

【請求項 2 1】

前記サンプルは、生体サンプルである、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記生体サンプルが、体液、前記体液が溶解している水溶液、および組織生検サンプルからなる群から選択される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記プロテアーゼは、カテプシン、レグマイン、前立腺特異抗原 (P S A) 、またはメタロプロテアーゼである、請求項 2 0 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記カテプシンが、カテプシン A 、 B 、 C 、 D 、 E 、 F 、 G 、 H 、 K 、 L 1 、 L 2 、 O

50

、 S 、 W および Z から成る群から選択される、請求項 2 3 に記載の方法。

10

20

30

40

50