

【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 5 月 6 日 (2021.5.6)

【公表番号】特表 2020-520981 (P2020-520981A)

【公表日】令和 2 年 7 月 16 日 (2020.7.16)

【年通号数】公開・登録公報 2020-028

【出願番号】特願 2019-565169 (P2019-565169)

【国際特許分類】

C 0 7 K 5/06 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

C 0 7 K 5/08 (2006.01)

C 0 7 K 5/10 (2006.01)

C 1 2 Q 1/37 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 5/06

C 0 7 K 7/06 Z N A

C 0 7 K 5/08

C 0 7 K 5/10

C 1 2 Q 1/37

G 0 1 N 33/50 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 3 月 29 日 (2021.3.29)

【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

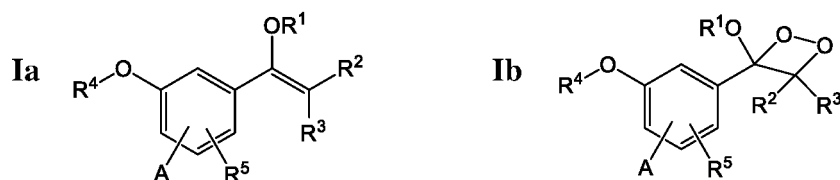
【補正の内容】

【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】



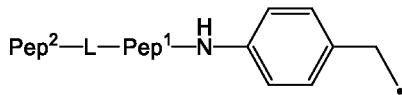
式中、

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；

R^5 は H または $-O-R^4$ 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り；

A 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式 $-CH=CH-E$ の π^* アクセプター基であり、E は $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim C_{18})$ 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；

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；

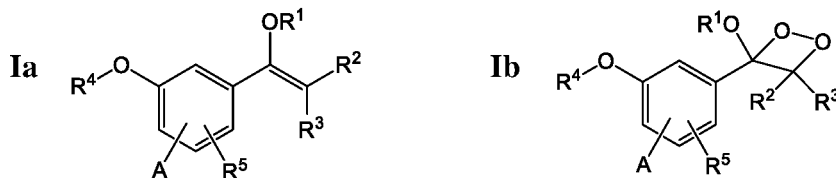
L は存在せず；ならびに

Pep^2 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】



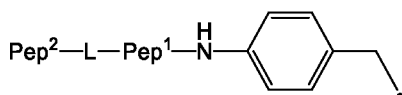
式中、

R^1 は、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_{18}$) アルキル、または ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキルから選択され；

R^2 および R^3 は、各々独立して、分岐鎖 ($C_3 \sim C_{18}$) アルキルもしくは ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキルから選択されるか、または 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；

R^4 は、式：

【化 4】



の基であり；

R^5 は H または $-O-R^4$ 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り；

A 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式 $-CH=CH-E$ の π^* アクセプター基であり、E は $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim C_{18})$ 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；

P e p¹ 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；

L は P e p¹ のカルボン酸基もしくはアミノ基のいずれかにより P e p¹ とアミド結合を介して結合したリンカーであり；ならびに

P e p² 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) R¹ は、直鎖または分岐鎖 (C₁ ~ C₈) アルキルである、および / または

(i i) R² および R³ はこれらが結合している炭素原子と一緒にあ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

(i i i) R⁵ 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る、および / または

(i v) A は - O - R⁴ 基に対してオルト位に結合した - C H = C H - E であり、E は - C N、- C O O H、- C O O (C₁ ~ C₈) 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 - 3 H - インドリル、または 1 , 3 , 3 - トリメチル - 3 H - 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) R² および R³ はこれらが結合している炭素原子と一緒にあってアダマンチルを形成する、および / または

(i i) E は、- C N、- C O O H、または - C O O (C₁ ~ C₄) アルキルである、
請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ は、直鎖または分岐鎖 (C₁ ~ C₈) アルキルであり；

R² および R³ はこれらが結合している炭素原子と一緒にあって多環式の縮合環、スピロ環もしくは架橋環を形成し；

R⁵ は、- O - R⁴ 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 - R⁴ 基に対してオルト位に結合した - C H = C H - E であり、E は、- C N、- C O O H、- C O O (C₁ ~ C₈) 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 - 3 H - インドリル、または 1 , 3 , 3 - トリメチル - 3 H - 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 6】

R¹ はメチルであり；R² および R³ はこれらが結合している炭素原子と一緒にあってアダマンチルを形成し；R⁵ は - O - R⁴ 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 - C N、- C O O H、- C O O (C₁ ~ C₄) アルキルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

E は、- C N、- C O O H、- C O O C H₃、または - C O O C (C H₃)₃ である、
請求項 6 に記載の化合物。

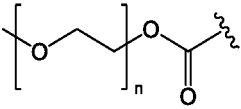
【請求項 8】

P e p¹ は、アミノ酸配列 V a l - C i t、P h e - L y s、G l y - P h e - L e u - G l y、G l y - G l y - P r o - N l e、A l a - A l a - A s n または H i s - S e r - S e r - L y s - L e u - G l n 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 (i i) 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 P E G 含有基と結合している、請求項 1 および 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】



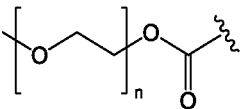
(式中、nは1～227の整数である。)

である、または

(i i) Pep^1 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 $\text{Val} - \text{Cit}$ 、 $\text{Phe} - \text{Lys}$ 、 $\text{Gly} - \text{Phe} - \text{Leu} - \text{Gly}$ 、 $\text{Gly} - \text{Gly} - \text{Pro} - \text{Nle}$ 、 $\text{Ala} - \text{Ala} - \text{Asn}$ または $\text{His} - \text{Ser} - \text{Ser} - \text{Lys} - \text{Leu} - \text{Gln}$ の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

(i i i) Pep^1 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 $\text{Val} - \text{Cit}$ 、 $\text{Phe} - \text{Lys}$ 、 $\text{Gly} - \text{Phe} - \text{Leu} - \text{Gly}$ 、 $\text{Gly} - \text{Gly} - \text{Pro} - \text{Nle}$ 、 $\text{Ala} - \text{Ala} - \text{Asn}$ または $\text{His} - \text{Ser} - \text{Ser} - \text{Lys} - \text{Leu} - \text{Gln}$ の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】



(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。

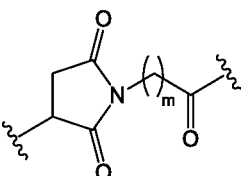
【請求項 10】

Pep^1 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 $\text{Val} - \text{Cit}$ 、 $\text{Phe} - \text{Lys}$ 、 $\text{Gly} - \text{Phe} - \text{Leu} - \text{Gly}$ 、 $\text{Gly} - \text{Gly} - \text{Pro} - \text{Nle}$ 、 $\text{Ala} - \text{Ala} - \text{Asn}$ または $\text{His} - \text{Ser} - \text{Ser} - \text{Lys} - \text{Leu} - \text{Gln}$ を含むまたはからなるペプチド部分であり；Lは Pep^1 のカルボン酸基またはアミノ基のいずれかによりアミド結合を介して Pep^1 と結合したリンカーであり；および Pep^2 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 2～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

Lは、 Pep^1 の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 7】



(式中、 m は1～20の整数である。)

のリンカーであり、 L のアルキレン鎖は1つ以上の-O-基が割り込んでいてもよく；および

Pep^2 は前記システイン残基のチオール基により L と結合した配列Cys-Gly-Lys-Arg-Lysのペプチド部分である、
請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

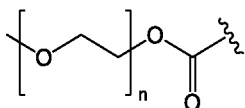
R^1 はメチルであり； R^2 および R^3 はこれらが結合している炭素原子と一緒にアダムチルを形成し； R^5 は-O- R^4 基に対してオルト位に結合したClであり； A は-O- R^4 基に対してオルト位に結合した-CH=CH-Eであり； E は-COOCH₃または-CNであり；

(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Val-Citの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His-Ser-Ser-Lys-Leu-Glnの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；

(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Val-Citのペプチド部分であり、バリンのアミノ基を介して式：

【化8】

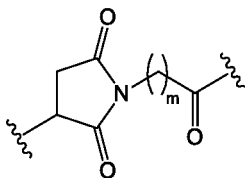


(式中、 n は17である。)

のPEG含有基と結合しているか；または

(iv) 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Val-CitもしくはHis-Ser-Ser-Lys-Leu-Glnの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】



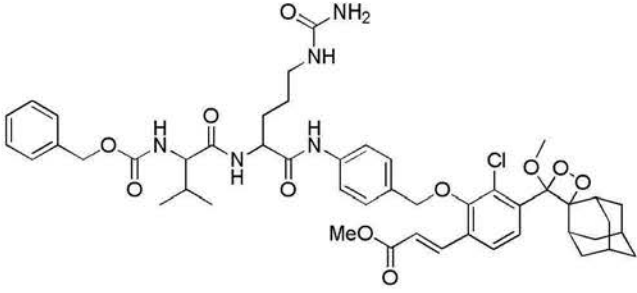
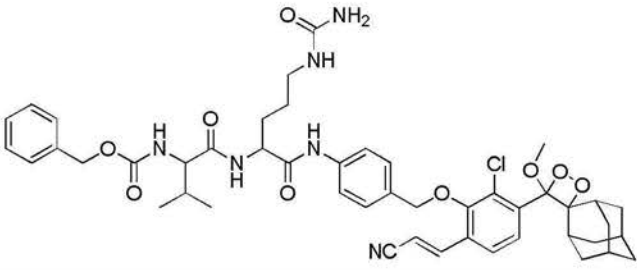
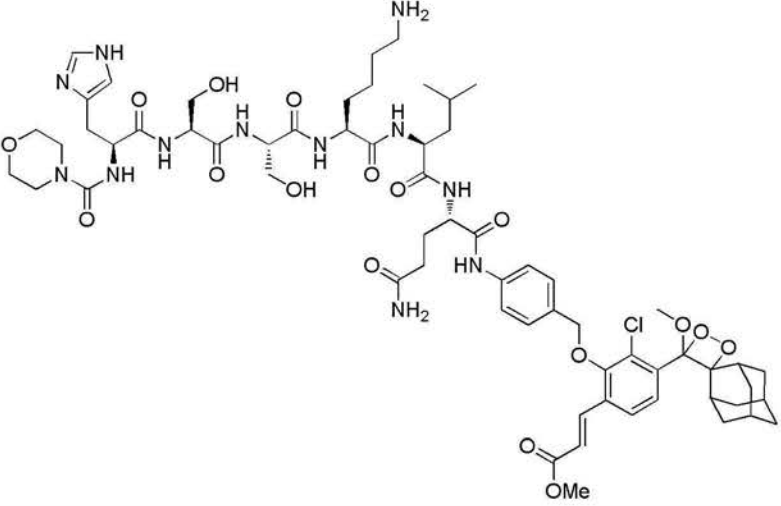
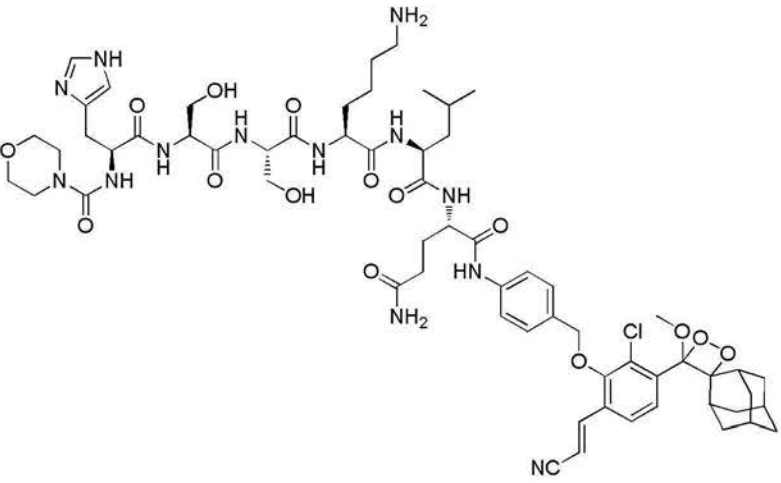
(式中、 m は5の整数である。)

のリンカーであり、 Pep^2 は前記システイン残基のチオール基により L と結合した配列Cys-Gly-Lys-Arg-Lysのペプチド部分である、
請求項1または2に記載の化合物。

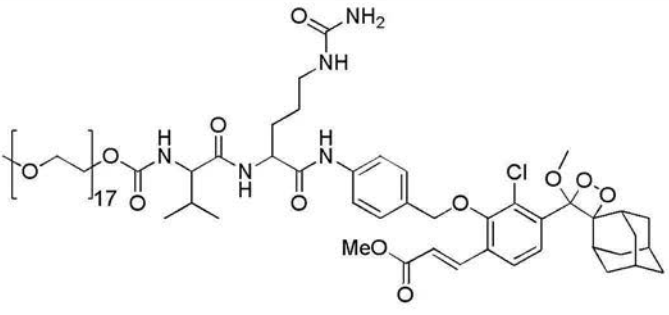
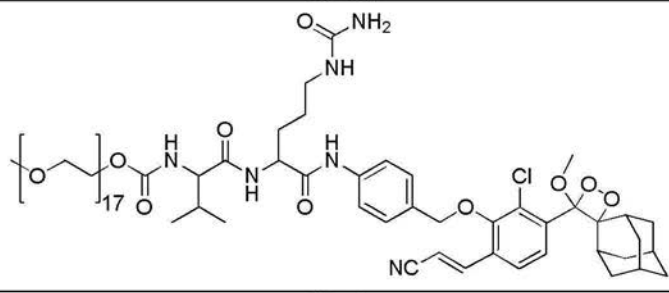
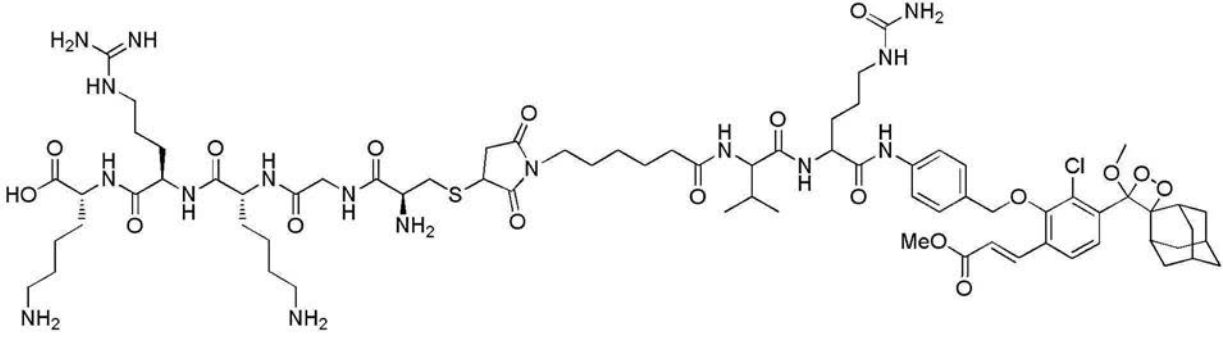
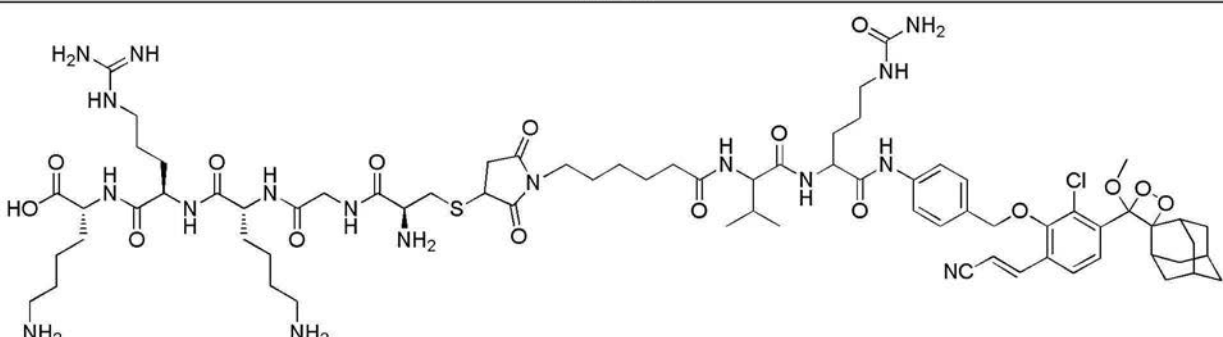
【請求項13】

化合物 Ib-1a、Ib-1b、Ib-2a、Ib-2b、Ib-3a、Ib-3b、Ib-4a、Ib-4b、Ib-5a、またはIb-5b；

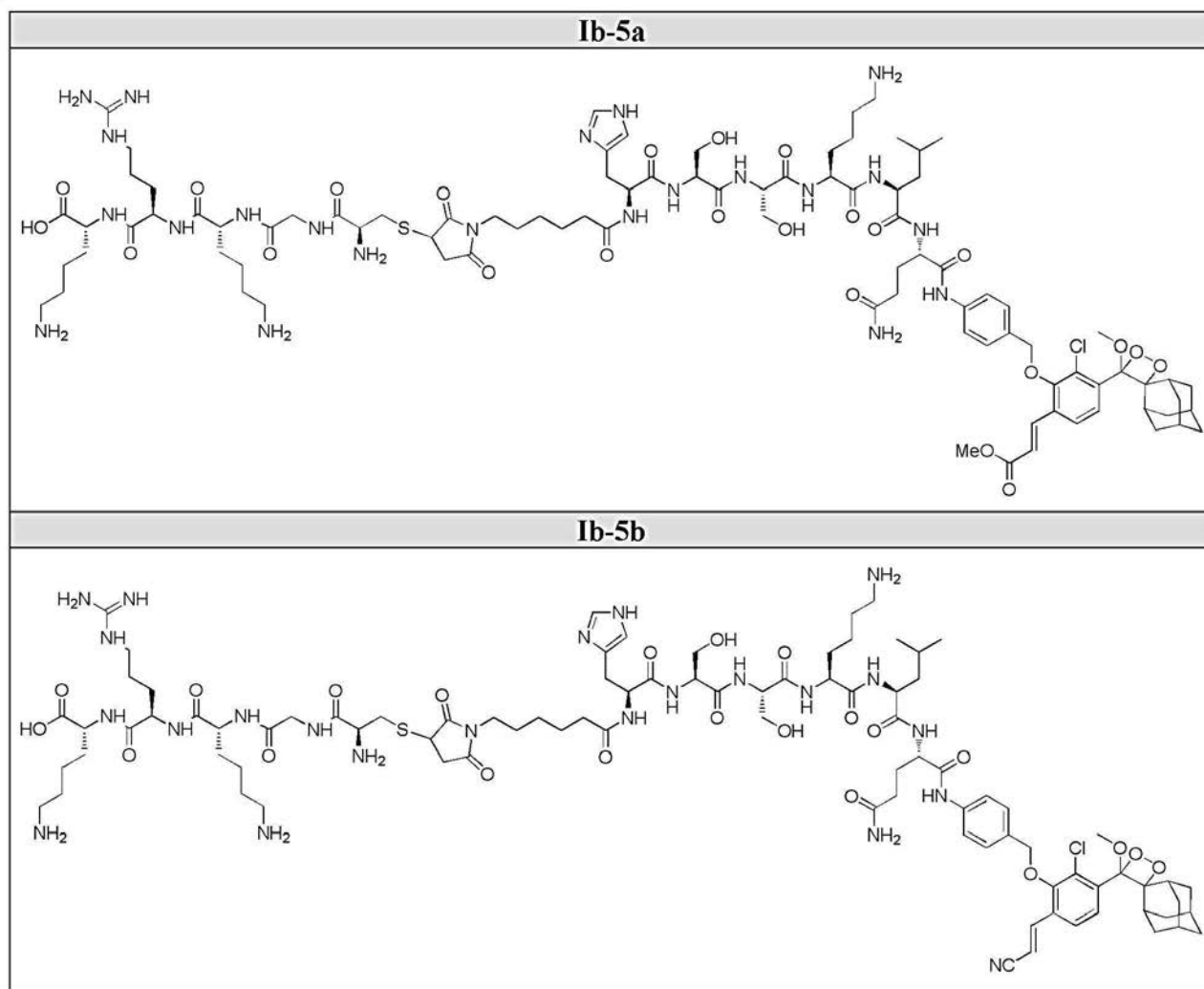
【表 1 - 1】

Ib-1a

Ib-1b

Ib-2a

Ib-2b


【表 1 - 2】

Ib-3a

Ib-3b

Ib-4a

Ib-4b


【表 1 - 3】



から選択される、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 に記載の化合物および担体を含む組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 2 または 1 3 に記載の化合物を含む、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

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 4 または 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

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) Pe p^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 3 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。

【請求項 1 8】

前記サンプルは、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生体サンプルである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記プロテアーゼは、カテプシン A、B、C、D、E、F、G、H、K、L1、L2、O、S、W および Z などのカテプシン、レグマイン、前立腺特異抗原 (PSA)、またはメタロプロテアーゼである、請求項 17 または 18 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

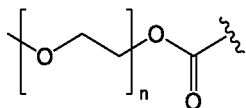
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

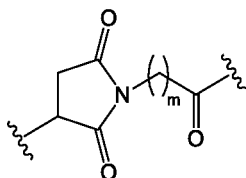
特定の実施形態では、本明細書に開示されている化合物は、式 I a または I b の化合物であり、 R^1 はメチルであり； R^2 および R^3 はこれらが結合する炭素原子と一緒にあってアダマンチルを形成し； R^5 は $-O-R^4$ 基に対してオルト位に結合した C1 であり；A は $-O-R^4$ 基に対してオルト位に結合した $-CH=CH-E$ であり；E は $-COOCH_3$ または $-CN$ であり；(i) Pep^1 はシトルリンのカルボン酸基を介してアニリン基と結合した配列 Val - Cit のペプチド部分であり、バリンのアミノ基においてカルボキシベンジルにより保護されており（例えば、表 2 の化合物 I b - 1 a および I b - 1 b）；(ii) Pep^1 はグルタミンのカルボン酸基を介してアニリン基と結合した配列 His - Ser - Ser - Lys - Leu - Gln の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（例えば、表 2 の化合物 I b - 2 a および I b - 2 b）；(iii) Pep^1 はシトルリンのカルボン酸基を介してアニリン基と結合された配列 Val - Cit の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（例えば、表 2 の化合物 I b - 3 a および I b - 3 b）。）の PEG 含有基と結合している；かまたは (iv) 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 Val - Cit もしくは His - Ser - Ser - Lys - Leu - Gln のペプチド部分であり；L は、それぞれ、バリンまたはヒスチジンの 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 Cys - Gly - Lys - Arg - Lys のペプチド部分である（例えば、表 2 の化合物 I b - 4 a、I b - 4 b、I b - 5 a および I b - 5 b）。