

【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22年9月24日(2010.9.24)

【公表番号】特表2003-500367(P2003-500367A)

【公表日】平成15年1月7日(2003.1.7)

【出願番号】特願2000-619463(P2000-619463)

【国際特許分類】

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

G 0 1 N 21/78 (2006.01)

G 0 1 N 33/483 (2006.01)

G 0 1 N 33/566 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 49/00 Z

G 0 1 N 21/78 C

G 0 1 N 33/483 B

G 0 1 N 33/483 C

G 0 1 N 33/566

【誤訳訂正書】

【提出日】平成22年8月5日(2010.8.5)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】特許請求の範囲

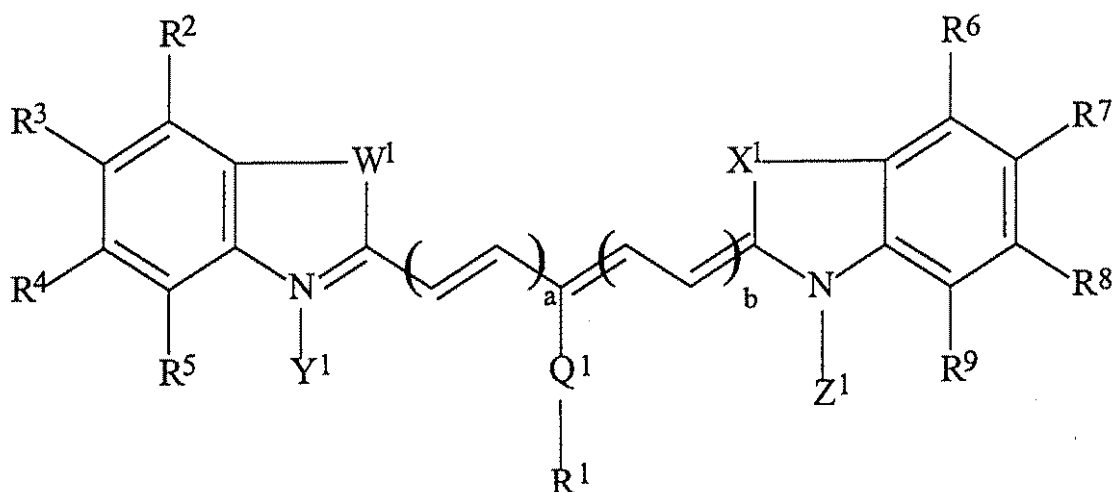
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



の化合物であって、

式中、

aおよびbが3であり；

Q¹が単結合であり；

R¹ないしR⁹が水素であり；

W¹およびX¹が-C(CH₃)₂であり；

Y¹が-(CH₂)_i-CONH-Bmまたは-CH₂-(CH₂OCH₂)_j-CH₂-CO

NH - Bmであり；

Z^1 が $-(CH_2)_r - CO_2H$ 、 $-(CH_2)_t - CONH - Dm$ 、 $-CH_2 - (CH_2OCH_2)_s - CH_2 - CO_2H$ 、または $-CH_2 - (CH_2OCH_2)_u - CH_2 - CONH - Dm$ であり；

i、rおよびtは1ないし4で変化し；

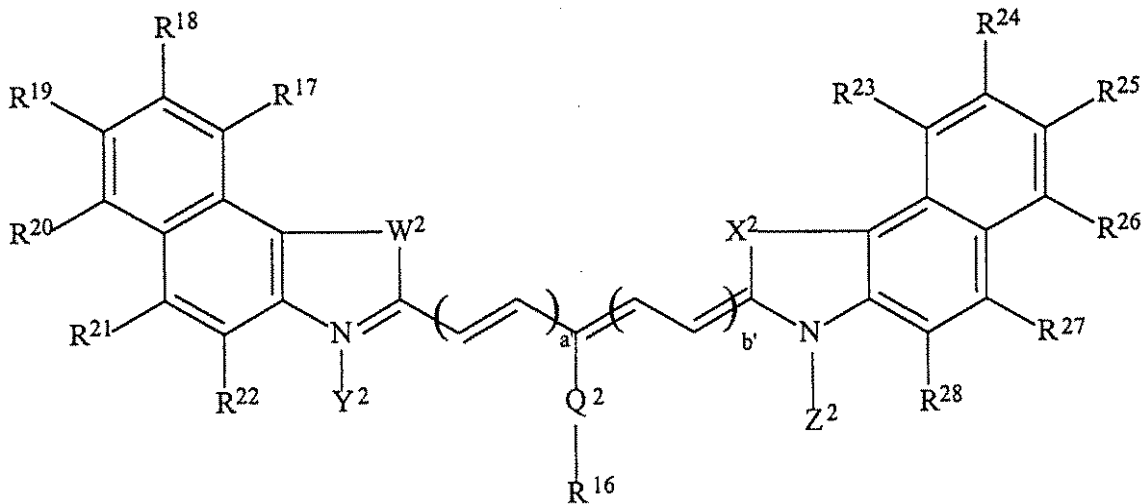
j、s、およびuは、1ないし100で変化し；

Bmは、オクトレオテート (octreotate) およびオクトレオチドから選択される腫瘍特異性バイオ分子であり；そして

Dmは、バイオ活性ペプチド、抗体、抗体フラグメント、オリゴ糖類、薬物、擬態薬物、擬態糖、糖ペプチド、擬態ペプチド、またはホルモンである、
化合物。

【請求項 2】 式

【化 2】



の化合物であって、

式中、

a'およびb'が3であり；

Q^2 が単結合であり；

R^{16} ないし R^{28} が水素であり；

W^2 および X^2 が $-C(CH_3)_2$ であり；

Y^2 が $-(CH_2)_i - CONH - Bm$ または $-CH_2 - (CH_2OCH_2)_j - CH_2 - CONH - Bm$ であり；

Z^2 が、 $-(CH_2)_r - CO_2H$ 、 $-(CH_2)_t - CONH - Dm$ 、 $-CH_2 - (CH_2OCH_2)_s - CH_2 - CO_2H$ 、または $-CH_2 - (CH_2OCH_2)_u - CH_2 - CONH - Dm$ であり；

i、rおよびtは1ないし4で変化し；

j、s、およびuは、1ないし100で変化し；

Bmが、オクトレオテート (octreotate) およびオクトレオチドから選択される腫瘍特異性バイオ分子であり；そして

Dmは、バイオ活性ペプチド、抗体、抗体フラグメント、オリゴ糖類、薬物、擬態薬物、擬態糖、糖ペプチド、擬態ペプチド、またはホルモンである、
化合物。

【請求項 3】 請求項 1～2のいずれか 1項に記載の化合物を含有する、診断または治療操作を実施する際に使用するための組成物であって、該組成物は、有効量で個体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 4】 該操作が、350 - 1300nmの領域の波長の光を利用するものである、請

求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】 該診断操作が、光学的断層撮影を含む、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 6】 該診断操作が、蛍光内視鏡検査を含む、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 7】 該操作が、該化合物の血液クリアランス特性が、350 - 1300nmの領域の波長の光を利用する蛍光、光吸収または光散乱により、侵襲的にまたは非侵襲的にモニターされることをさらに特徴とする、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 8】 該操作が、光吸収、光散乱、光音響、または音響蛍光技術から選択される造影または治療が実施されることをさらに特徴とする、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 9】 該操作が、アテローム硬化型プラークまたは凝血の診断を含む、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 10】 該操作が、局部治療の施用を含む、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 11】 該治療操作が、光力学的治療を含む、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 12】 該治療操作が、小ミクロ転移の検出用のレーザー補助誘導手術 (laser assisted guided surgery・LAGS)を含む、請求項 3 に記載の組成物。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0004

【訂正方法】変更

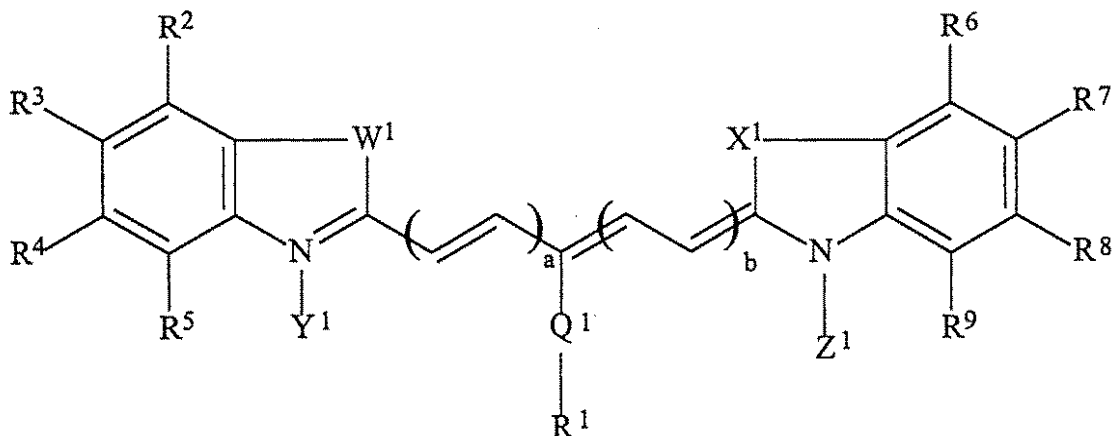
【訂正の内容】

【0004】

発明の概要

本発明は、特に、一般式 1 のシアニン染料バイオコンジュゲートを含む、新規な組成物に関する：

【化 3】



式 1

但し、式中、aおよびbは、0ないし5で変化し；W¹およびX¹は同一または異なり、-CR¹⁰R¹¹-、-O-、-NR¹²-、-S-、および-Se-からなる群から選択されるものであり；Q¹は単結合であるかまたは-O-、-S-、-Se-、および-NR¹³からなる群から選択されるものであり；R¹、R¹⁰からR¹⁵、およびR²⁹-R⁴⁰は同一であってもまたは異なってもよく、そして水素、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アリール、C₁-C₁₀アルコキシル、C₁-C₁₀ポリアルコキシアルキル、-CH₂(CH₂OCH₂)_c-CH₂-OH、C₁-C₂₀ポリヒドロキシアルキル、C₁-C₁₀ポリヒドロキシアリール、C₁-C₁₀アミノアルキル、-(CH₂)_d-CO₂H、-(CH₂)_e-CONH-Bm、-CH₂-(CH₂OCH₂)_f-CH₂-CONH-Bm、-(CH₂)_g-NHCO-Bm、-CH₂-(CH₂OCH₂)_h-CH₂-NHCO-Bm、-(CH₂)_{yy}-OH、および-CH₂-(CH₂OCH₂)_{zz}-CH₂-OHからなる群から選択されるものであり；Y¹は、-(CH₂)_i-CONH-Bm、-CH₂-(CH₂OCH₂)_j-CH₂-CONH-Bm、-(CH₂)_k-

NHCO-Bm 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_1-\text{CH}_2-\text{NHCO-Bm}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{R}^{14})-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH-Bm}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{aa}-\text{N}(\text{R}^{29})-(\text{CH}_2)_{bb}-\text{NHCO-Bm}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{N}(\text{R}^{15})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_q-\text{CH}_2-\text{CONH-Bm}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{cc}-\text{N}(\text{R}^{30})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_{dd}-\text{CH}_2-\text{NHCO-Bm}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_{ee}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{31})-(\text{CH}_2)_{ff}-\text{CONH-Bm}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_{gg}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{32})-(\text{CH}_2)_{hh}-\text{NHCO-Bm}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_{ii}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{33})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_{jj}-\text{CH}_2-\text{CONH-Bm}$ 、および $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_{kk}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{34})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_{ll}-\text{CH}_2-\text{NHCO-Bm}$ からなる群から選択されるものであり； d 、 e 、 g 、 i 、 k 、 m 、 n 、 p 、 aa 、 bb 、 cc 、 ff 、 hh および yy は、1ないし10で変化し； c 、 f 、 h 、 j 、 l 、 q 、 dd 、 ee 、 gg 、 ii 、 jj 、 kk 、 ll および zz は、1ないし100で変化し； Bm は任意のバイオ活性ペプチド、タンパク質、細胞、オリゴ糖類、糖ペプチド、擬態ペプチド、薬物、擬態薬物、ホルモン、金属キレート剤、放射性または非放射性金属錯体、またはエコー発生剤であり； Z^1 は、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{NH}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_s-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_s-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_s-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t-\text{CONH-Dm}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_u-\text{CH}_2-\text{CONH-Dm}$ 、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{NHCO-Dm}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_o-\text{CH}_2-\text{NHCO-Dm}$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{N}(\text{R}^{14})-(\text{CH}_2)_x-\text{CONH-Dm}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{mm}-\text{N}(\text{R}^{35})-(\text{CH}_2)_{nn}-\text{NHCO-Dm}$ 、 $-(\text{CH}_2)_y-\text{N}(\text{R}^{15})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_z-\text{CH}_2-\text{CONH-Dm}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{uu}-\text{N}(\text{R}^{39})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_{vv}-\text{CH}_2-\text{NHCO-Dm}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_{ww}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{40})-(\text{CH}_2)_{xx}-\text{CONH-Dm}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_{oo}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{36})-(\text{CH}_2)_{pp}-\text{NHCO-Dm}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_{qq}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{37})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_{rr}-\text{CH}_2-\text{CONH-Dm}$ 、および $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_{ss}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{38})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_{tt}-\text{CH}_2-\text{NHCO-Dm}$ からなる群から選択されるものであり； r 、 t 、 v 、 w 、 x 、 y 、 mm 、 nn 、 pp 、 uu および xx は、1ないし10で変化し、そして o 、 s 、 u 、 z 、 oo 、 qq 、 rr 、 ss 、 tt 、 vv および ww は、1ないし100で変化し； Dm は、任意のバイオ活性ペプチド、抗体、抗体フラグメント、オリゴ糖類、薬物、擬態薬物、擬態糖、糖ペプチド、擬態ペプチド、ホルモン、またはその類似物であり； R^2 ないし R^9 は同一であってもまたは異なってもよく、そして水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_1-C_{10} アリール、ヒドロキシル、 C_1-C_{10} ポリヒドロキシアルキル、 C_1-C_{10} アルコキシル、アミノ、 C_1-C_{10} アミノアルキル、シアノ、ニトロ、およびハロゲンからなる群から選択されるものである。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0025

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0025】

好ましい実施態様では、本発明によるバイオコンジュゲートは、一般式1を有するものである。但し、式中、 a および b が、0ないし3で変化し； Q^1 が単結合であり； R^1 ないし R^9 が水素であり； W^1 および X^1 が $-\text{CR}^{10}-\text{R}^{11}$ であり； Y^1 が、 $-(\text{CH}_2)_i-\text{CONH-Bm}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{NHCO-Bm}$ 、または $-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{R}^{14})-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH-Bm}$ であり； Z^1 は、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t-\text{CONH-Dm}$ 、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{NHCO-Dm}$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{N}(\text{R}^{14})-(\text{CH}_2)_x-\text{CONH-Dm}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_s-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_s-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_s-\text{CH}_2-\text{NH}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_u-\text{CH}_2-\text{CONH-Dm}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_o-\text{CH}_2-\text{NHCO-Dm}$ 、または $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_{ww}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{40})-(\text{CH}_2)_{xx}-\text{CONH-Dm}$ であり；そして Bm が、2-50のモノマーユニットを含有するペプチドまたはオリゴ糖類、ソマトスタチン、ボンベシン、ニューロテンシン、コレシストキニンおよび血管作用性腸管ポリペプチドから選択される腫瘍特異性バイオ分子または擬態薬剤である。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 0 2 7

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 2 7 】

別の好ましい実施態様では、本発明のバイオコンジュゲートは、一般式 2 を有するものである。但し、式中、 a' および b' が 0 ないし 3 で変化し； Q^2 が単結合であり； R^{16} ないし R^{28} が水素であり； W^2 および X^2 が $-CR^{10}R^{11}$ であり； Y^2 が $-(CH_2)_i-CONH-Bm$ 、 $-(CH_2)_k-NHCO-Bm$ 、または $-(CH_2)_m-N(R^{14})-(CH_2)_n-CONH-Bm$ であり； Z^2 が、 $-(CH_2)_r-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_r-NH_2$ 、 $-(CH_2)_r-OH$ 、 $-(CH_2)_t-CONH-Dm$ 、 $-(CH_2)_v-NHCO-Dm$ 、 $-(CH_2)_w-N(R^{14})-(CH_2)_x-CONH-Dm$ 、 $-(CH_2)_s-CH_2-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_s-CH_2-NH_2$ 、 $-(CH_2)_s-CH_2-OH$ 、 $-(CH_2)_u-CH_2-CONH-Dm$ 、 $-(CH_2)_o-CH_2-NHCO-Dm$ 、または $-(CH_2)_{ww}-CH_2-N(R^{40})-(CH_2)_{xx}-CONH-Dm$ であり； Bm は、2-50 のモノマーユニットを含有するペプチドおよびオリゴ糖類からなる群から選択される、腫瘍特異的バイオ分子または擬態薬物である。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 3 6

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 3 6 】

実施例 1

ビスエチルカルボキシメチルインドシアニン染料の合成 (スキーム 1、 R_1 、 R_2 =環縮合フェニル； $A=CH_2$ 、 $n=1$ 、および $R=R'=CO_2H$)

1,2-ジクロロベンゼン (40 mL) 中、1,1,2-トリメチル-[1H]-ベンゾ[e]インドール (9.1 g, 43.58 mmol) および 3-プロモプロピオン酸 (10.0 g, 65.37 mmol) の混合物を、110 °C で 12 時間加熱した。この溶液を室温まで冷却し、得られた赤色残渣を濾過し、アセトニトリル:ジエチルエーテル (1:1) 混合物で洗浄した。得られた固体を減圧下で乾燥し、淡褐色粉末 10 g (64%) を得た。エタノール (150 mL) 中、この固体の 1 部 (6.0 g; 16.56 mmol)、グルタコンアルデヒドジアニルモノ塩酸塩 (2.36 g, 8.28 mmol) および酢酸ナトリウム三水和物 (2.93 g, 21.53 mmol) を 90 分間還流した。溶媒を蒸発留去した後、2N HCl 水溶液 40 mL を残渣に加え、その混合物を遠心分離機にかけ、上澄をデカントした。上澄がほぼ無色になるまでこの手順を繰り返した。水:アセトニトリル (3:2) 混合液約 5 mL を固体残渣に加え、凍結乾燥し、暗緑色フレーク 2 g を得た。化合物の純度を 1H -NMR および LC-質量分析で確立した。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 3 7

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 3 7 】

実施例 2

ビスペンチルカルボキシメチルインドシアニン染料の合成 (スキーム 1、 R_1 、 R_2 =環縮合フェニル； $A=CH_2$ 、 $n=4$ 、および $R=R'=CO_2H$)

1,2-ジクロロベンゼン (250 mL) 中、1,1,2-トリメチル-[1H]-ベンゾ[e]インドール (20 g, 95.6 mmol) および 6-プロモヘキサノ酸 (28.1 g, 144.1 mmol) 混合物を、110 °C で 12 時間加熱した。緑色溶液を室温まで冷却し、形成した褐色固体沈殿を濾過で集めた。固体を 1,2-ジクロロベンゼンおよびジエチルエーテルで洗浄した後、得られた褐色粉末 (24 g, 64%) を減圧下、室温で乾燥した。エタノール (80 mL) 中、この固体の 1 部 (4.0 g; 9.8 mmol)、グルタコンアルデヒドジアニルモノ塩酸塩 (1.4 g, 5 mmol) および酢酸ナトリウム三水和物

(1.8 g, 12.9 mmol)を、1時間還流した。溶媒を蒸発留去した後、2N HCl水溶液 20 mLを残渣に加え、その混合物を遠心分離機にかけ、上澄をデカントした。この手順を上澄がほぼ無色になるまで繰り返した。水：アセトニトリル(3:2)混合液約5mLを固体残渣に加え、凍結乾燥し、暗緑色フレーク 約2 gを得た。化合物の純度を¹H-NMRおよびLC-質量分析で確立した。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0042

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0042】

実施例7

ペプチド-染料コンジュゲートの合成

下記の方法はオクトレオテートコンジュゲートの合成であるが、同様の手順を他のペプチド-染料コンジュゲートの合成に使用した。

オクトレオテートを実施例6の記載のように調製したが、このペプチドを固体支持体から切り出さず、またPheのN末端Fmoc基を残しておいた。チオール基をトリフルオロ酢酸タリウムで環化し、そしてPheを脱保護し、保護されていないアミンを遊離させた。ビスエチルカルボキシメチルインドシアニン染料(53mg, 75 μmol)を、DMSO中HBTU/HOBtの0.2 M溶液(375 μL)およびDMSO中ジイソプロピルエチルアミンの0.2 M溶液(375 μL)からなる活性化試薬と共に加えた。活性化は約30分で完了し、そして樹脂に結合させてあるペプチド(25 μmol)を染料に加えた。カップリング反応を室温で3時間行った。混合物を濾過し、固体残渣を、DMF、アセトニトリルおよびTHFで洗浄した。緑色残渣を乾燥した後、このペプチドを樹脂から切り出し、そして側鎖保護基を、85%トリフルオロ酢酸、5%水、5%チオアニソール、および5%フェノールの混合物で除去した。樹脂を濾過し、そして冷t-ブチルメチルエーテル(MTBE)を使用して、染料-ペプチドコンジュゲートを沈殿させ、それからアセトニトリル：水(2:3)混合物に溶かして、凍結乾燥した。この生成物をHPLCで精製し、モノオクトレオテート-ビスエチルカルボキシメチルインドシアニン染料(サイテート1, 80%)およびビスオクトレオテート-ビスエチルカルボキシメチルインドシアニン染料(サイテート2, 20%)を得た。反応時間を2時間に減らすと、モノオクトレオテートコンジュゲートをビスコンジュゲートに勝ってほぼ単独(>95%)で得ることができる。しかしながら、これは不完全な反応にもつながり、そして染料コンジュゲートされていないペプチドによってレセプターが飽和することを防ぐために遊離オクトレオテートを注意深く染料コンジュゲートから分離しなければならない。

オクトレオテート-ビスペンチルカルボキシメチルインドシアニン染料を、上記に幾らかの修正を加えて調製した。ビスペンチルカルボキシメチルインドシアニン染料(60mg, 75 μmol)を、DMSO中0.2 M HBTU/HOBt溶液(400 μL)、およびDMSO中0.2 Mジイソプロピルエチルアミン溶液(400 μL)からなる活性化試薬に加えた。活性化は約30分で完了し、樹脂-結合ペプチド(25 μmol)を染料に加えた。この反応を室温で3時間行った。この混合物を濾過し、そして固体残渣をDMF、アセトニトリルおよびTHFで洗浄した。緑色残渣を乾燥した後、このペプチドを樹脂から切り出し、側鎖保護基を85%トリフルオロ酢酸、5%水、5%チオアニソール、および5%フェノールの混合物で除去した。この樹脂を濾過し、冷t-ブチルメチルエーテル(MTBE)を使用して、染料-ペプチドコンジュゲートを沈殿させ、それからアセトニトリル：水(2:3)混合物に溶かして、凍結乾燥した。この生成物をHPLCで精製し、オクトレオテート-1,1,2-トリメチル-[1H]-ベンゾ[e]インドール プロピオン酸コンジュゲート(10%)、モノオクトレオテート-ビスペンチルカルボキシメチルインドシアニン染料(サイテート3, 60%)およびビスオクトレオテート-ビスペンチルカルボキシメチルインドシアニン染料(サイテート4, 30%)を得た。