

【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 4 月 23 日 (2020.4.23)

【公表番号】特表 2019-512500 (P2019-512500A)

【公表日】令和 1 年 5 月 16 日 (2019.5.16)

【年通号数】公開・登録公報 2019-018

【出願番号】特願 2018-548414 (P2018-548414)

【国際特許分類】

C 0 7 D 209/12 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

C 0 7 D 311/90 (2006.01)

G 0 1 N 33/58 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 209/12 C S P

C 1 2 Q 1/02

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 49/00

C 0 7 D 311/90

G 0 1 N 33/58 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 3 月 13 日 (2020.3.13)

【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

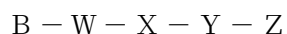
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式を有する化合物：



式中、

B は 以下からなる群から選択される C A I X 標的化分子であり；

R1 = COOH: (1)
R1 = OH: (2)

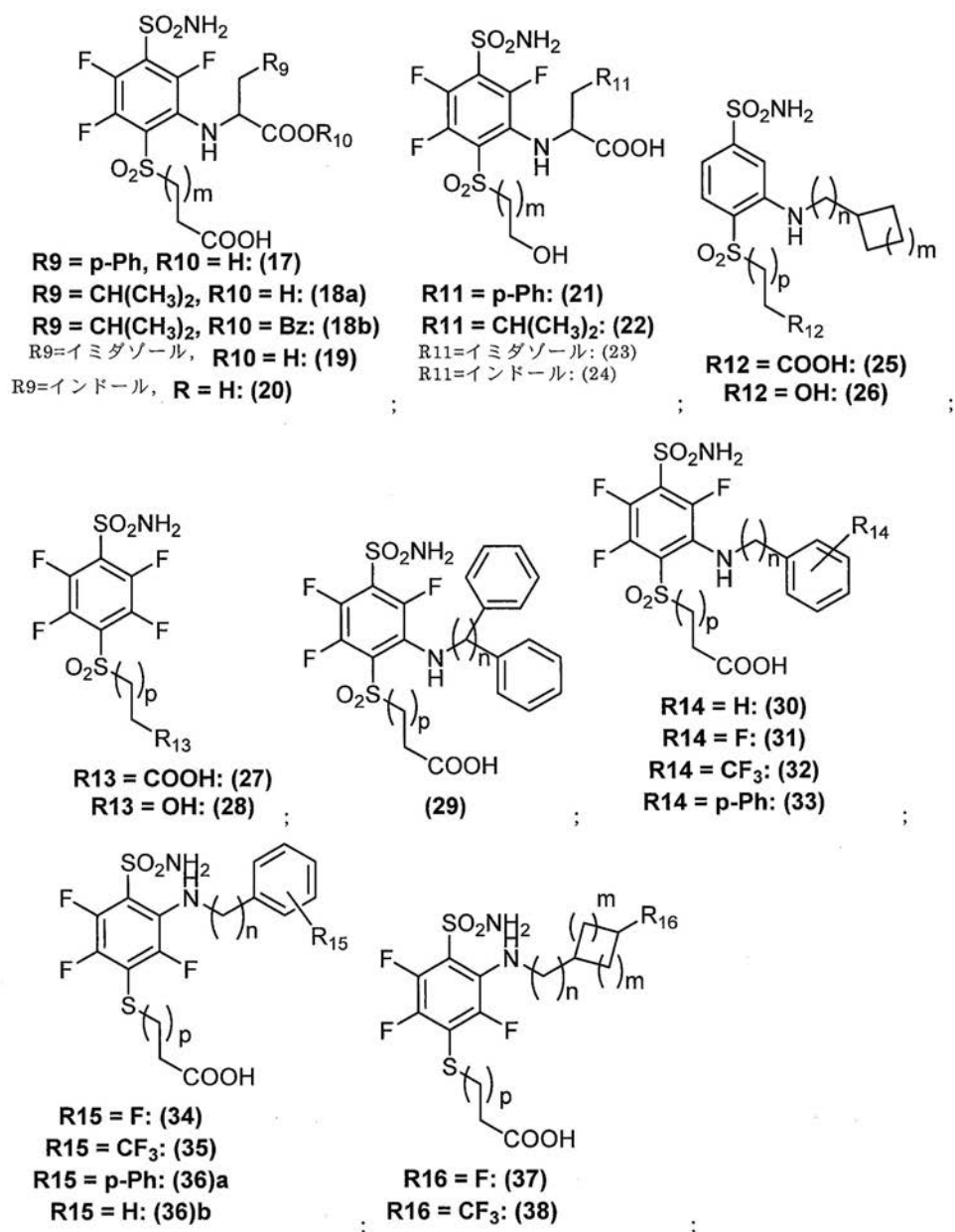
R2 = COOH: (3)
R2 = OH: (4)

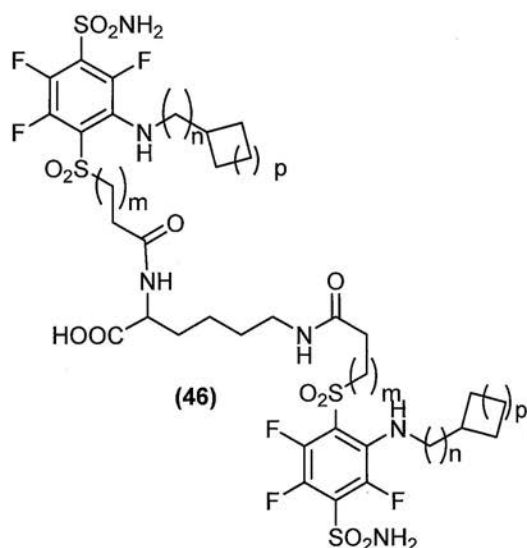
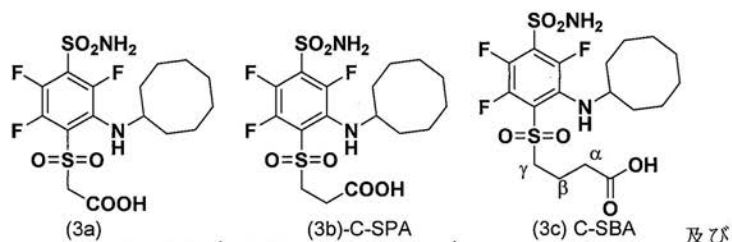
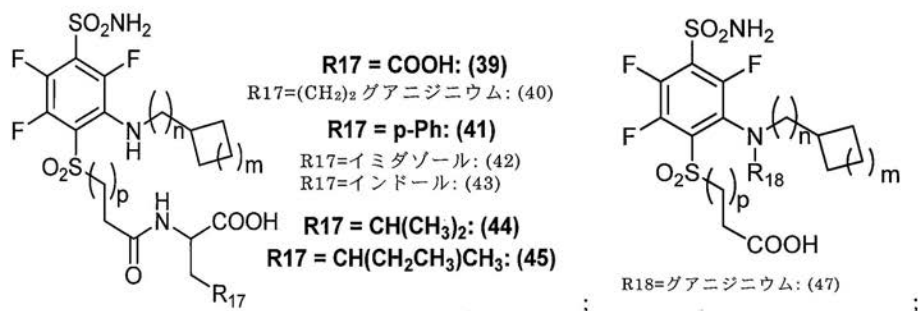
R3 = COOH: (5)
R3 = OH: (6)

R4 = F, R5 = H: (7)a
R4, R5 = F: (7)b
R4 = CF3, R5 = H: (8)

R6 = p-Ph, R7 = Bz: (9)
R6 = CH(CH3)2, R7 = Bz: (10a)
R6 = CH(CH3)2, R7 = H: (10b)
R6=イミダゾール、 R7 = Bz: (11)
R6=インドール、 R7 = Bz: (12)

R8 = p-Ph: (13)
R8 = CH(CH3)2: (14)
R8=イミダゾール: (15)
R8=インドール: (16)





上記式中、 n は0、1、2、3、...であり、 m は0、1、2、3、4、5...であり、 p は0、1、2、3、...である、

W は伸長された疎水性残基であり、好ましくは疎水性アミノ酸又は疎水性部分であり；

X は正電荷、負電荷、可変的電荷、又は中性電荷を有する疎水性スペーサであり；

Y はアミノ酸スペーサであり；及び

Z は正電荷、負電荷、可変的電荷、又は中性電荷を有するNIR色素である。

【請求項2】

W が荷電されている、またはアラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、リシン、グリシン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、及びグルタミン、並びにそれらの誘導体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3】

X が7個～14個の原子の長さである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

X が、以下：からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物：

正に荷電したアミノ酸を損なうペプチド、アミノ酸を含有する4級アミン、6個のアミノヘクタン酸 (hectanoic acid) (SAHA)、8個のアミノオクタン酸 (octanoic acid) (EAOA)、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリエチレンアミン (PEA) 単位、N-アミノ-dPEG2酸、6個の原子の鎖、長さが6個の原子のスペーサ、長さが6～20個の原子の鎖；アリール又はアリールアルキル基を含むペプチド（それぞれ場合により置換され、一方のアリール又はアリールアルキル基が約6～約10個又は約6～約14個の原子であり、他方のアリール又はアリールアルキル基が約10～約14個、または約10～約15個、又は約1個～約20個の原子である）。

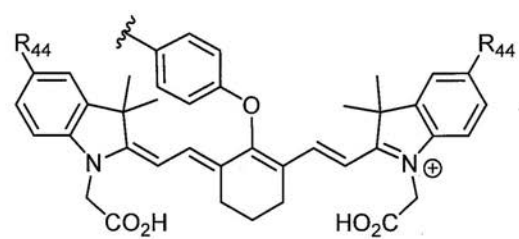
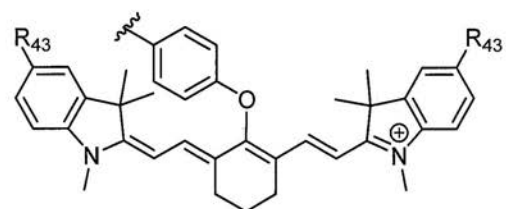
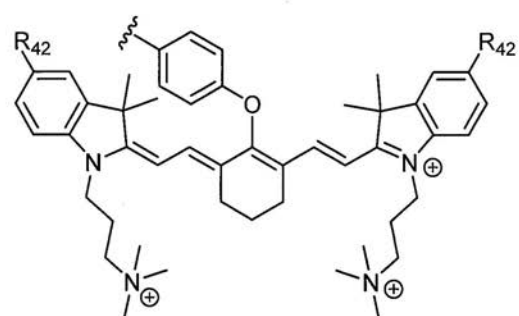
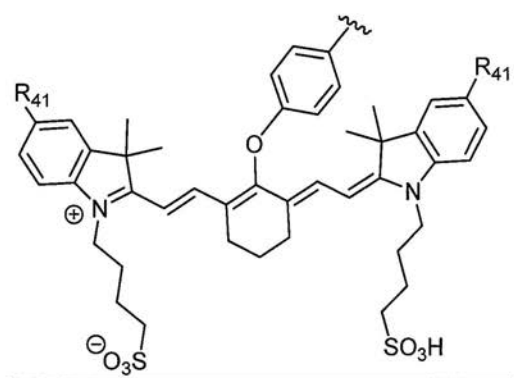
【請求項5】

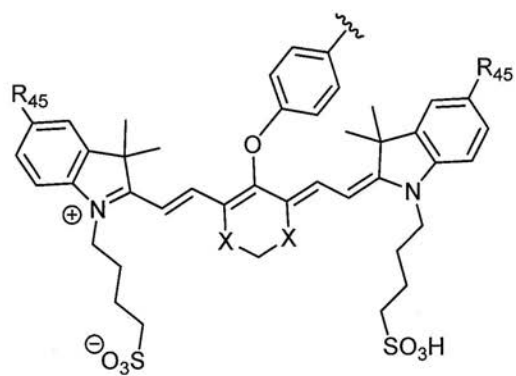
Yが、芳香族アミノ酸又はそれらの誘導体、水素同位体を有する芳香族環を有するアミノ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、ヒスチジン、リシン、グリシン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニン、カルコゲン含有側鎖基を有するアミノ酸スペーサ、硫黄含有側鎖基を有するアミノ酸スペーサ、硫黄含有チオフェノール部分を有するアミノ酸スペーサ、及び芳香族環上に炭素同位体を有するチロシン、並びにそれらの誘導体からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

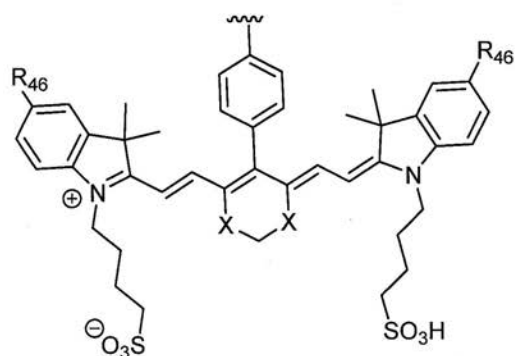
Zが、LS288、IR800、SP054、S0121、KODAK、S2076、S0456、

【化 2】

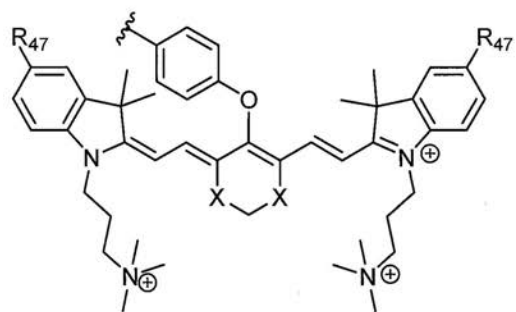




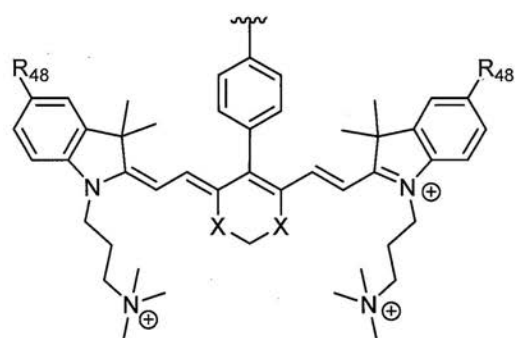
;



;



; 及び



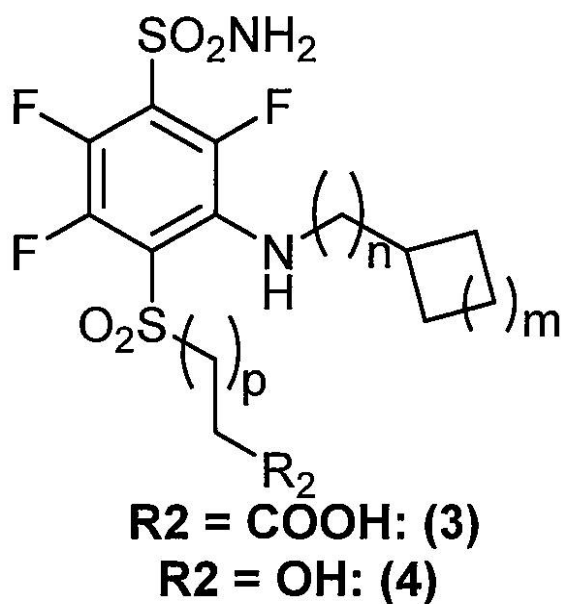
からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物

(式中、R 4 1、R 4 2、R 4 3、R 4 4、R 4 5、R 4 6、R 4 7、R 4 8 が H 又は S O 3 H であり ; X = O、S、又は N である。)

【請求項 7】

B は、

【化 3】



であり（式中、nは0であり、mは5であり、pは2である。）；

Wは、EAOA、PEG、及びPEAからなる群から選択され；

Xは、EAOA、PEG、及びPEAからなる群から選択され；

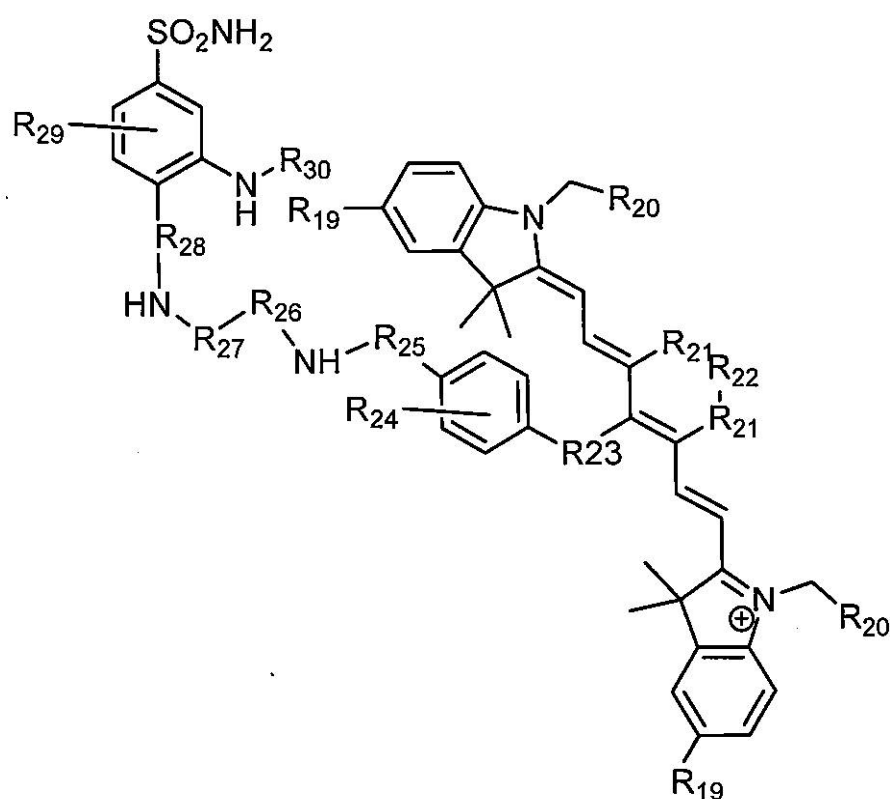
Yは、チロシン、フェニルアラニンーチロシン、フェニルアラニンーアルギニンーチロシン、及びヒスチジンーチロシンからなる群から選択され；

ZはS0456を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

以下の構造式を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはその同位体：

【化 4】



式中、

R_{19} は水素又は SO_3H を表し；

R_{20} は、水素、 CH_3 、 $\text{C}_3\text{H}_6\text{SO}_3^-$ 、 $\text{C}_3\text{H}_6\text{SO}_3\text{H}$ 、又は $\text{C}_4\text{H}_8\text{SO}_3^-$ 、又は $\text{C}_4\text{H}_8\text{SO}_3\text{H}$ 、又は $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ を表し；

R_{21} は、炭素、場合により 1 以上の共有結合を表し、

R_{22} は、場合により 1 以上の共有結合を有する炭素を表し；

R_{23} は、窒素、酸素、又は硫黄、あるいは芳香族環とビニル環との間の無原子直接 C—C 結合を表し；

R_{24} は任意であり、存在する場合、輝度及びビニルエーテル架橋の安定性の増加等のスペクトル特性を向上させる芳香族置換基を表し；

R_{25} は任意であり、存在する場合、Phe、Trp、His、又はまたはそれらの誘導体等の芳香族アミノ酸；Arg、Lys、又はそれらの誘導体等のカチオン性アミノ酸；Asp、Glu、又はそれらの誘導体等のアニオン性アミノ酸；芳香族／カチオン／アニオン酸又はそれらの誘導体の非天然アミノ酸を有する連結体を表し；

R_{26} は任意であり、存在する場合、直鎖状炭素鎖、又はポリエチレングリコール連結体、カチオン性連結体、又はそれらの誘導体を表し；

R_{27} は任意であり、存在する場合、Phe、Val、Leu、Ile、Trp、His、Arg、Lys、Asp、Glu、又はそれらの誘導体等の疎水性部分を表し；

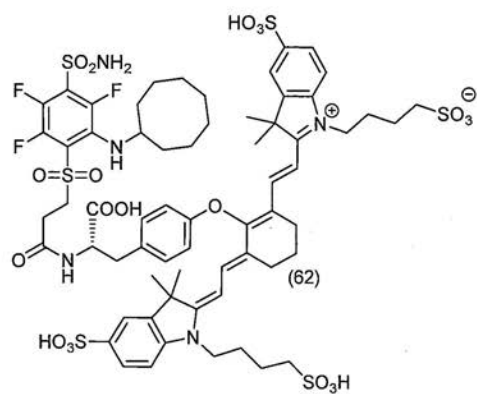
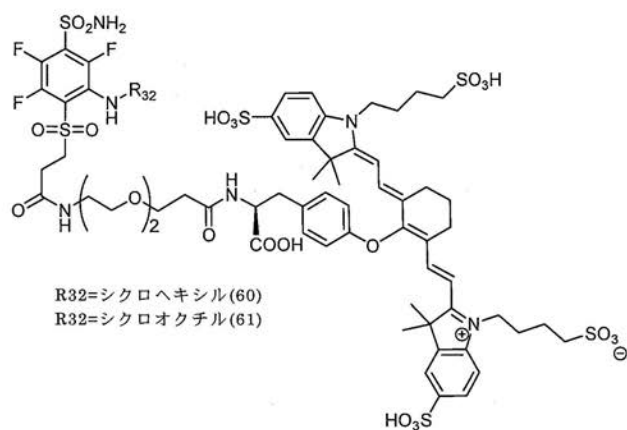
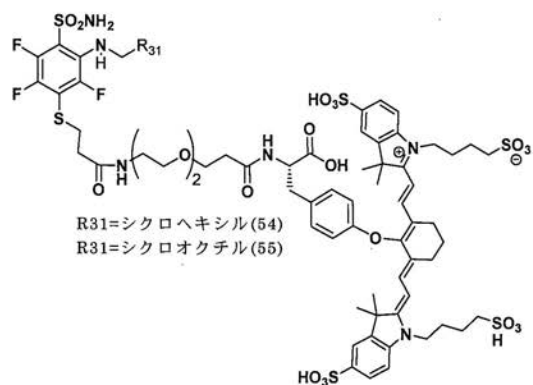
R_{28} は疎水性連結体であり；並びに

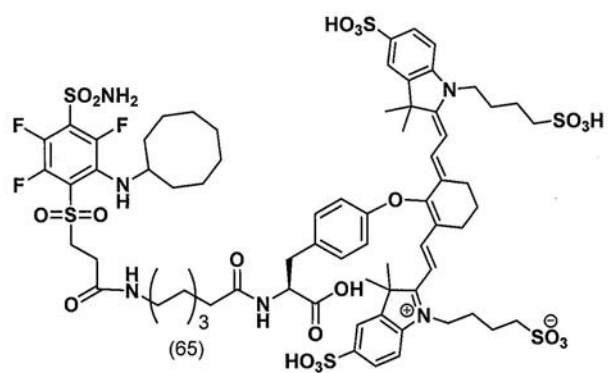
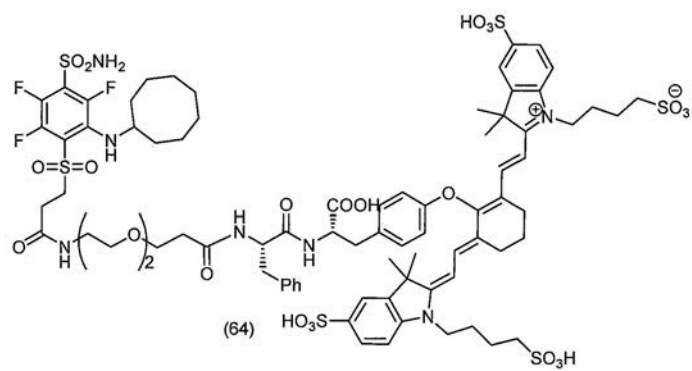
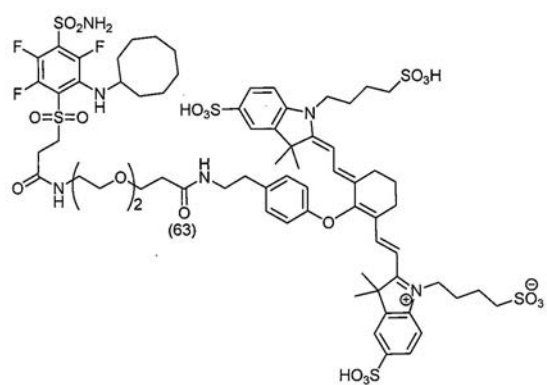
R_{29} は任意であり、存在する場合、F、 NO_2 、又はそのような分子のような、結合親和性、安定性、疎水性を向上させるための芳香族置換基を表し； R_{30} は任意であり、存在する場合、Phe、Val、Leu、Ile、Trp、His、又はそれらの誘導体等の疎水性部分又は環状部分、例えばシクロヘキシル、シクロオクチル、又はそれらの誘導体を表す。

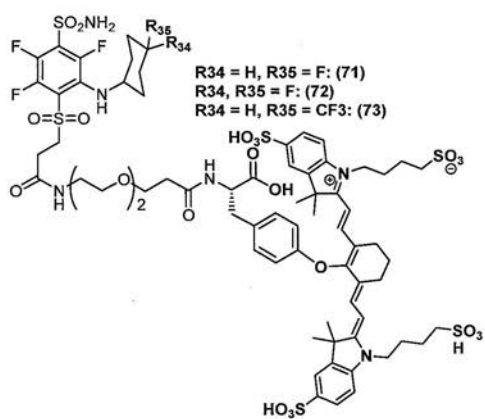
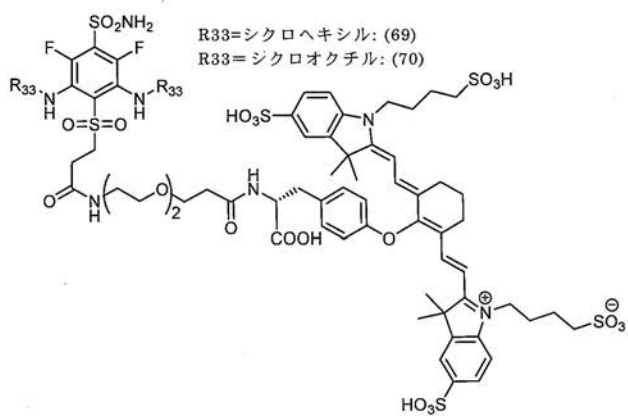
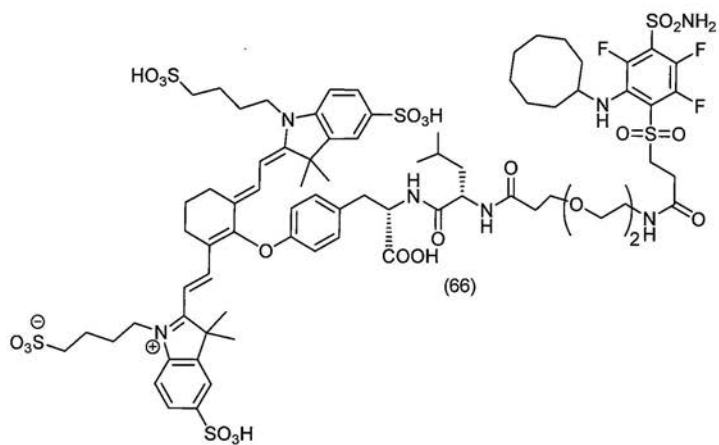
【請求項 9】

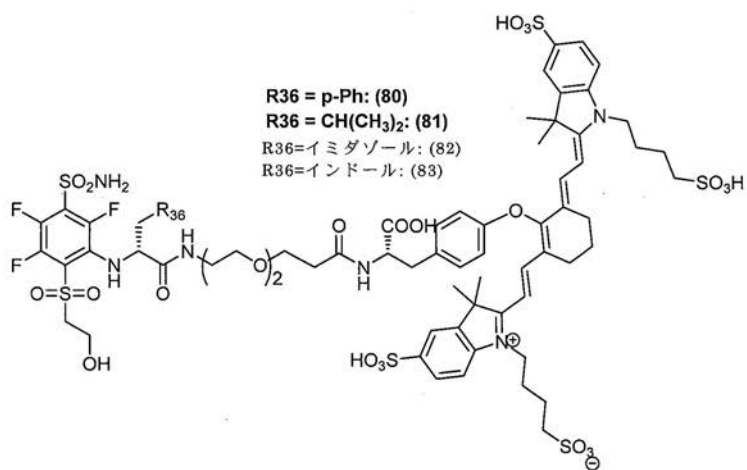
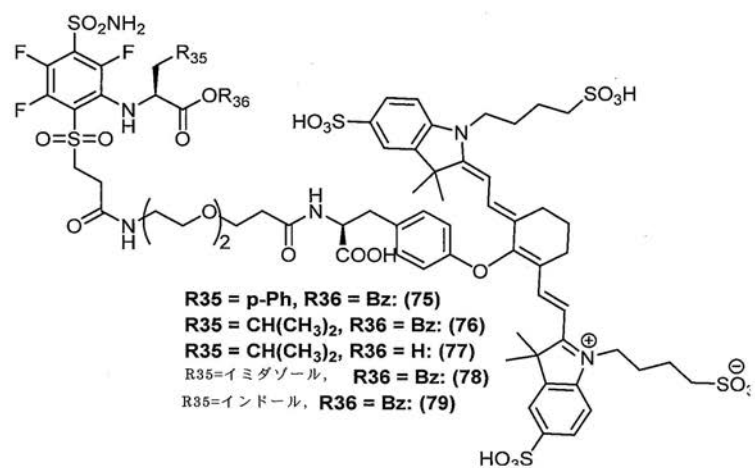
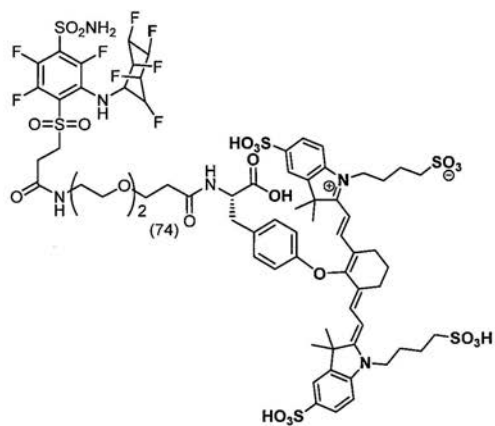
以下からなる群から選択される化合物：

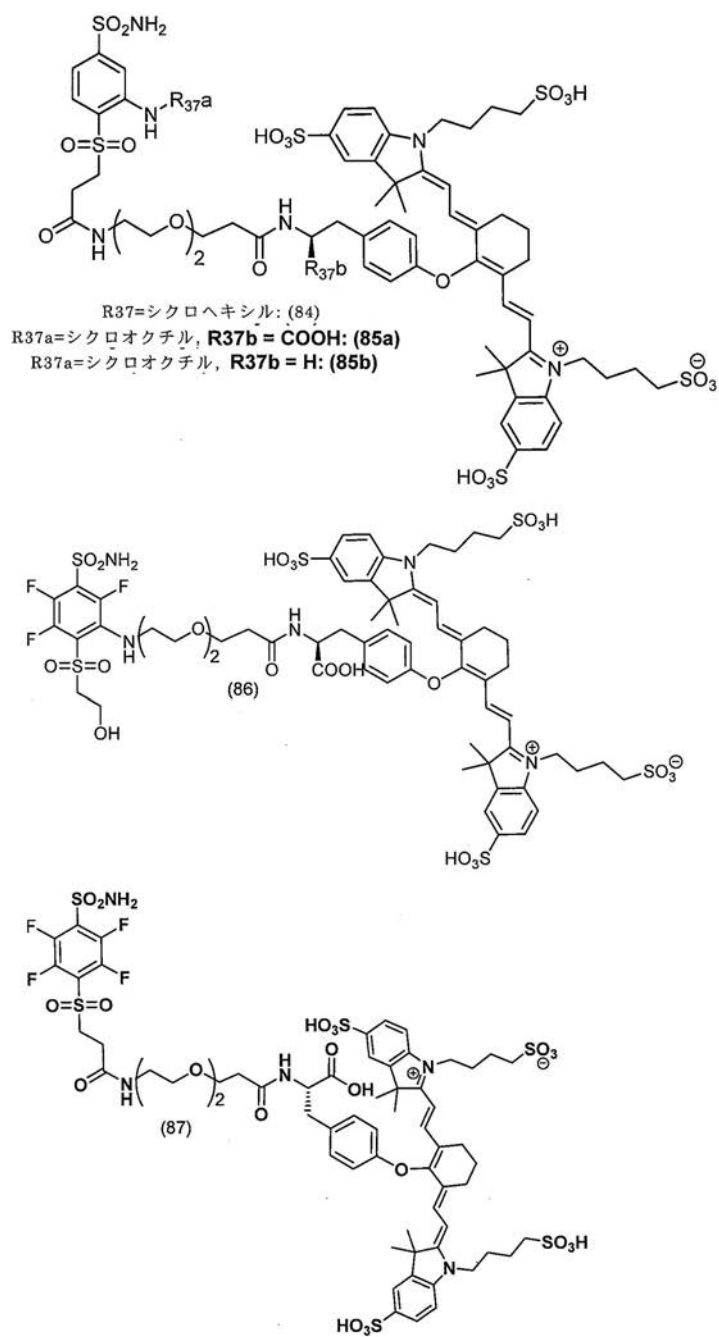
【化 5】

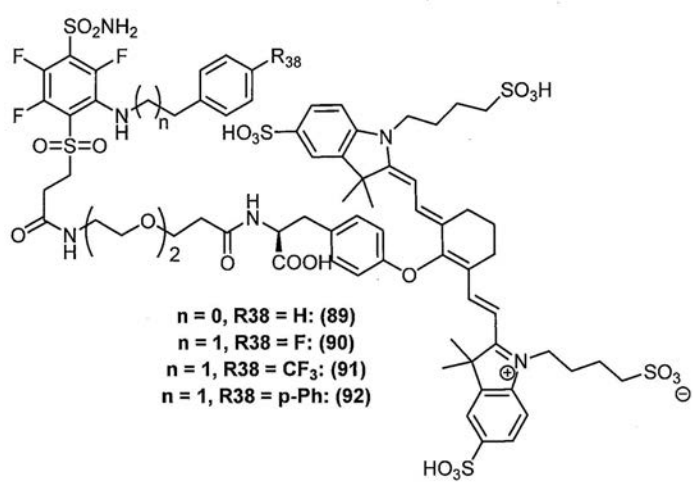
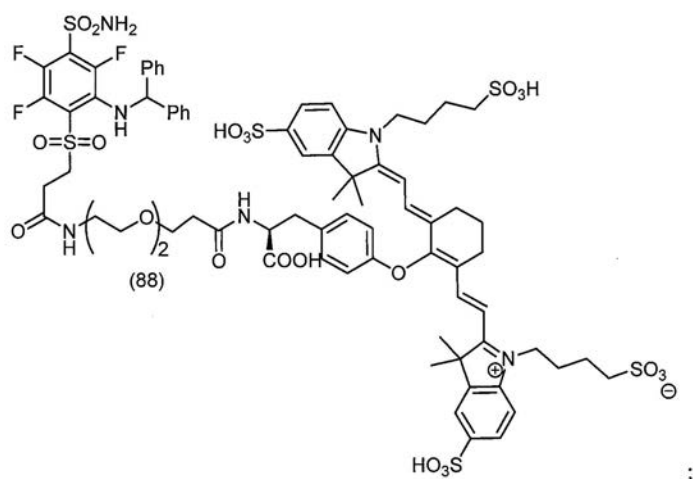


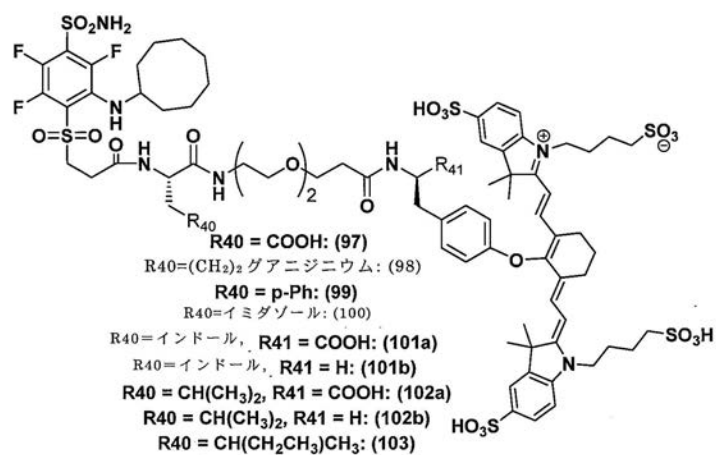
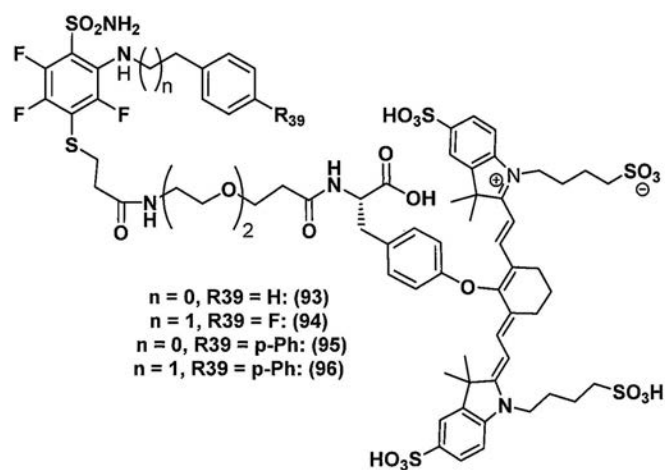


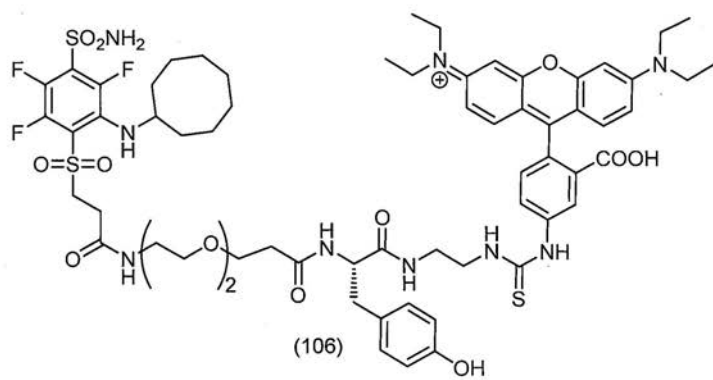
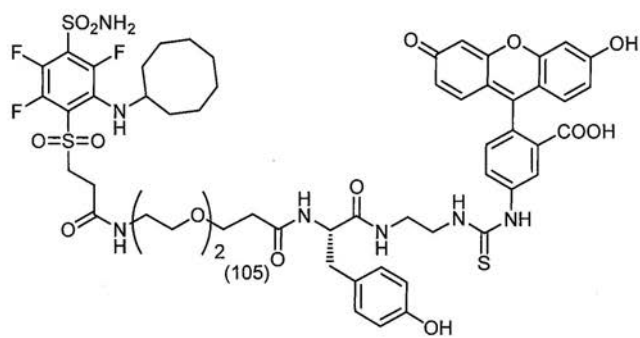
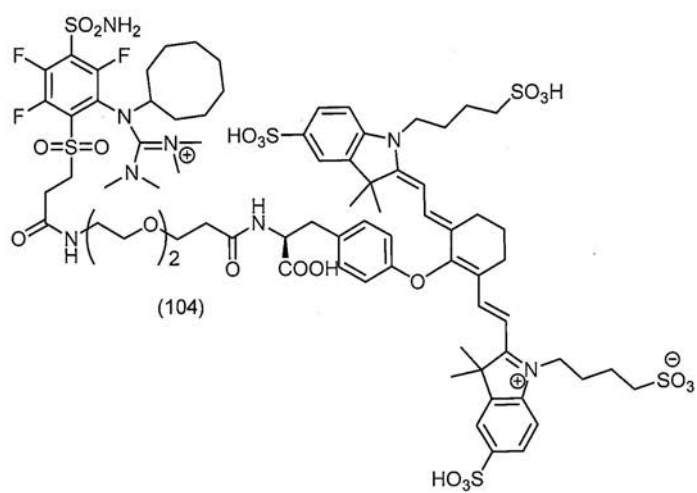


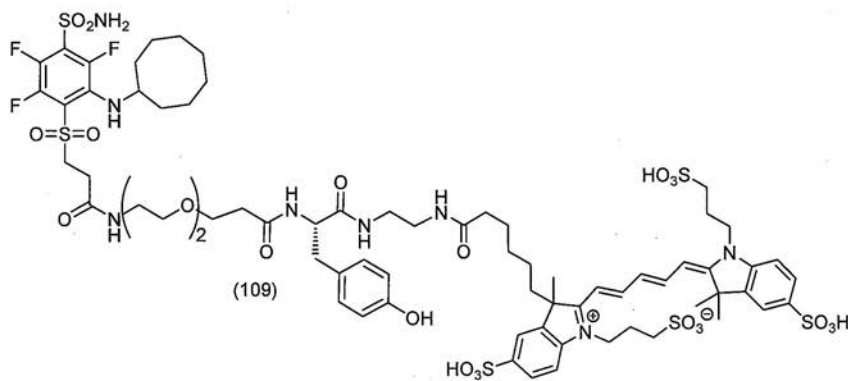
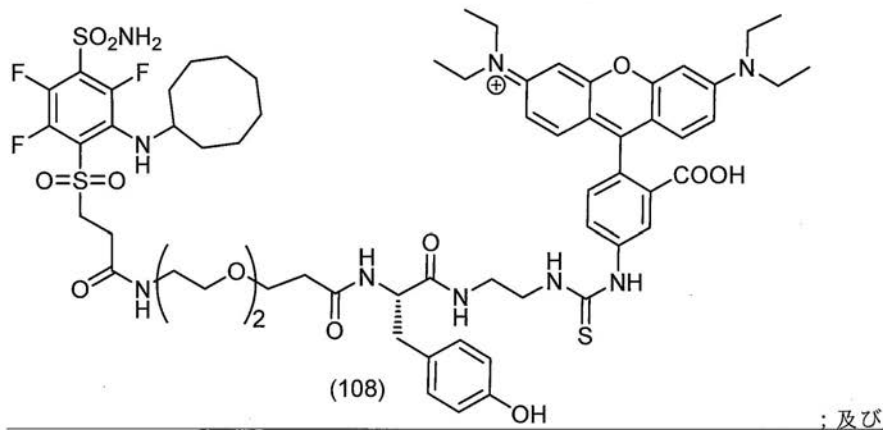
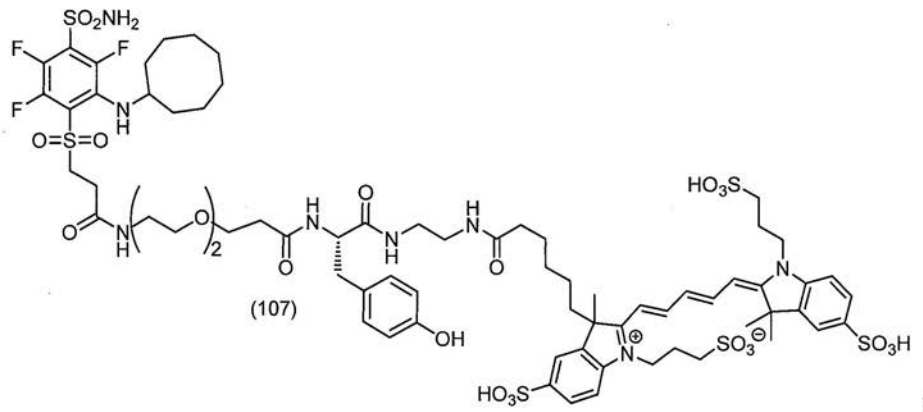












【請求項 10】

前記化合物が、約 500 nm～約 900 nm の間の吸収及び発光極大値を有する、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

前記化合物が、近赤外波長の励起光に供されることによって、組織細胞中でのその分配後に蛍光を発するように調製される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記化合物が、C-SPA の結合親和性と同様の炭酸脱水酵素 IX に対する結合親和性を有し、且つ腫瘍細胞への標的化に対して高度に選択的である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

前記化合物が、成分 X 又は W-X-Y で構成される連結体を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

前記連結体が少なくとも約 6 個の原子の長さであるか、約 6 ～ 約 20 個の原子の長さであるか、又は少なくとも約 10 オングストローム (Å) の長さである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項 に記載の化合物を含むキット。