

【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24年11月29日(2012.11.29)

【公表番号】特表2012-512149(P2012-512149A)

【公表日】平成24年5月31日(2012.5.31)

【年通号数】公開・登録公報2012-021

【出願番号】特願2011-540141(P2011-540141)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/282 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/282

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 9/10

【手続補正書】

【提出日】平成24年10月9日(2012.10.9)

【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】

媒体中でコロイド安定性を有する、式(I)

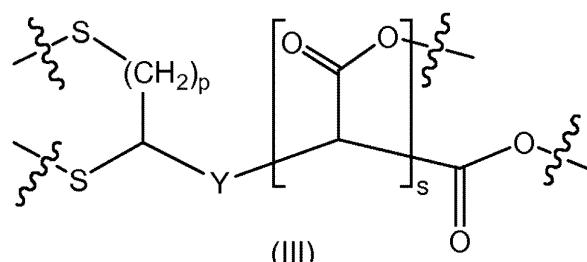
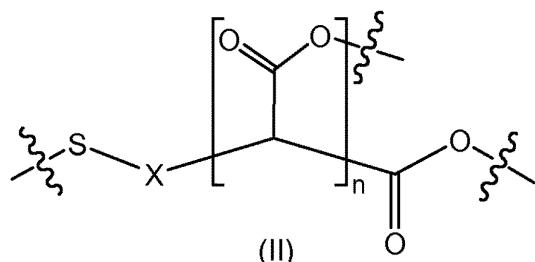
NP-L-A

(I)

[上式中、

N P は金、銀又は白金ナノ粒子であり；

L は、硫黄原子を介してナノ粒子 N P に結合する式(II)のリンカー又はその立体異性体であり；又は L は、2つの硫黄原子を介してナノ粒子 N P に結合する式(III)のリンカー又はその立体異性体であり、



[上式中、

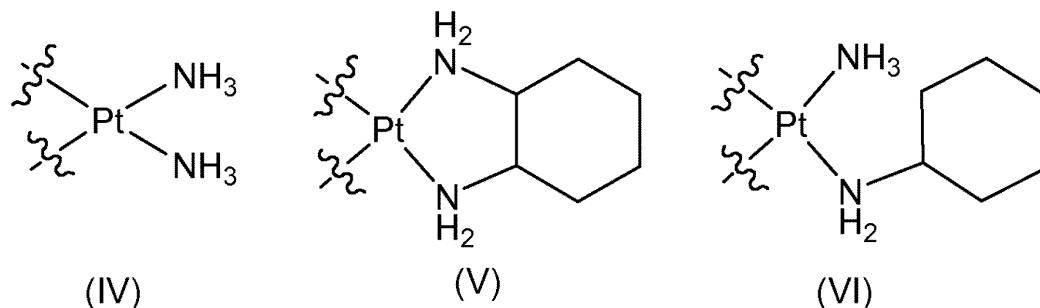
X 及び Y は独立して (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>) 炭化水素鎖を表し、ここで少なくとも一つの炭素原子は、CO 基又は O 及び N からなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられてもよく；また (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>) 炭化水素鎖は、ハロゲン、OH、CONH<sub>2</sub>、CO

<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル及び -CHO からなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

$n$  及び  $s$  は、独立して 0 から 1 の値を表す；

$p$  は 1 から 2 の値を表し；及び

A は、カルボキシル基の単結合酸素原子を介してリンカーレイドに結合しているその全ての立体異性体の任意のものを含む式(IV)、式(V)及び式(VI)からなる群から選択される白金(II)ビラジカルであり、ここで、ビラジカルは塩の形態であってもよく



但し、

式(II)又は式(III)のリンカーにおいて、n=1又はs=1の場合；白金(I)ビラジカルは式(II)又は式(III)のリンカーの一分子に結合し、よって同じリンカー分子と2つのCOO-Pt結合を形成し；及び

式(II)又は式(III)のリンカーにおいて、 $n = 0$ 又は $s = 0$ の場合；白金(I)ビラジカルは式(II)又は式(III)の2つの独立したリンカー分子に結合し、よってこれら2つのリンカー分子の各々と $\text{COO}-\text{Pt}$ 結合を形成し；及び

式(II)又は式(III)のリンカーリのうち少なくとも45%が遊離のカルボキシル基の形態である】

のヨンジュゲート。

【請求項2】

生理的条件下で少なくとも 25 mV の表面静電絶対電荷を持つ請求項 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項3】

X が  $-(CH_2)_m-$  を表し、Y が  $-(CH_2)_r-$  を表し、ここで、m は、m + n が 2 から 10 の値を表す条件で、2 から 10 の値を表し；r は、r + s が 2 から 10 の値を表す条件で、2 から 10 の値を表す請求項 1 から 2 の何れか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項4】

N P が金ナノ粒子である請求項 1 から 3 の何れか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項5】

ナノ粒子が、4から20nmの直径を有するナノスフィアである請求項1から4の何れか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項6】

生理学的な媒体中においてコロイド安定性を有する請求項 1 から 5 の何れか一項に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 7】

式(II)のリンカーにおいて、 $n = 0$ であり；式(III)のリンカーにおいて、 $s = 0$ である請求項1から6の何れか一項に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 8】

式(II)のリンカーにおいて、 $n = 0$ かつ $m = 10$ であり；式(III)のリンカーにおいて、 $p = 2$ 、 $s = 0$ 、及び $r = 4$ である請求項7に記載のコンジュゲート。

### 【請求項9】

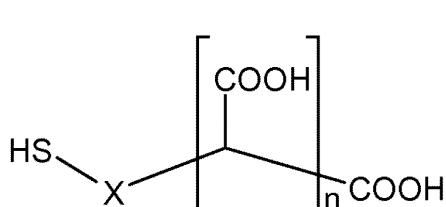
A が式(IV)の白金(II)ピラジカルである請求項1から8の何れか一項に記載のコ

ンジュゲート。

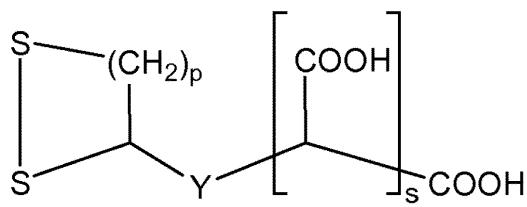
【請求項 10】

請求項 1 に記載の式(Ⅰ)のコンジュゲートの調製方法において、次の工程:

a) 金、銀又は白金ナノ粒子NPを、式(I I a)、式(I I I a)、立体異性体、及び式(I I a)及び式(I I I a)の何れかの塩からなる群から選択される過剰の化合物と水溶液中で反応させて、中間体コンジュゲートを生じせしめ、



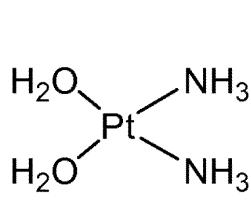
(IIa)



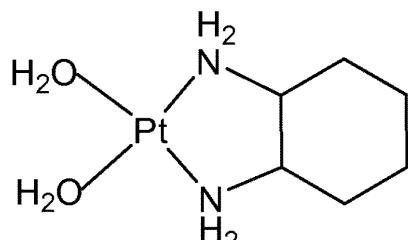
(IIIa)

ここで、X、n、p、Y及びsは請求項1におけるものと同じ意味を有し、

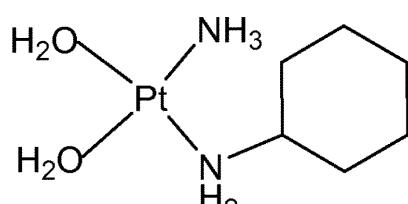
b) 工程 a) において得られた中間体コンジュゲートを、塩基の存在下、水溶液中において、適量の白金(II)化合物と反応させて、式(I)のコンジュゲートを生じせしめ、



(IVa)



(Va)



(Vla)

ここで、白金(II)化合物は、何れかの立体異性体を含む、式(Va)、式(Va)、式(VIa)、及び式(VIa)、式(Va)、式(VIa)の何れかの塩からなる群から選択される方法。

### 【請求項 11】

請求項 1 から 9 の何れかに記載の式(Ⅰ)のコンジュゲートを、一又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤と共に含有する薬学的組成物。

【請求項 1 2】

静脈内、皮下、又は筋肉内注射によって投与される請求項1.1に記載の組成物。

### 【請求項 1 3】

癌に使用される請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の式（Ⅰ）のコンジュゲート。  
【請求項 14】

ナノ粒子が、

コンジュゲート。  
【請求項 15】

### 式 ( I I ) の

$p = 2$  及び  $r = 4$  である請求項 13 から 14 の何れか一項に記載のコンジュゲート。  
【請求項 16】

A が式 ( I V )

載のコンジュゲート。