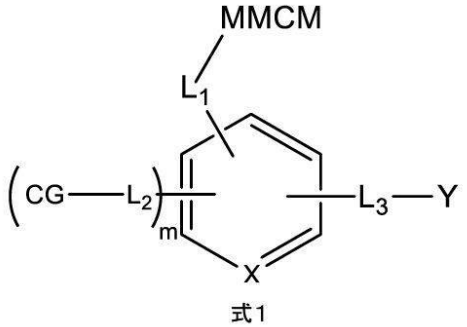
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和3年5月6日(2021.5.6)

【公表番号】特表2020-512348(P2020-512348A)
【公表日】令和2年4月23日(2020.4.23)
【年通号数】公開・登録公報2020-016
【出願番号】特願2019-553023(P2019-553023)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｋ　5/083　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/30　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　5/062　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/04　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　51/10　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/13　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ　5/083
Ｃ０７Ｋ　16/30　ＺＮＡ
Ｃ０７Ｋ　5/062
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　35/02
Ａ６１Ｐ　35/04
Ａ６１Ｋ　51/10　１００
Ａ６１Ｋ　51/10　２００
Ｃ１２Ｎ　15/13

【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】
小生体分子に付着した、以下の構造
【化１０１】

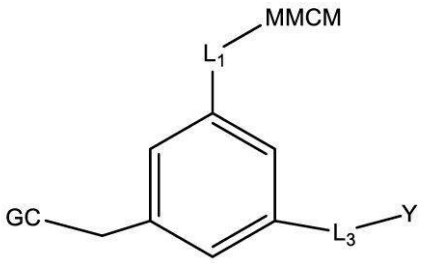


式1

により表される化合物
（式中、

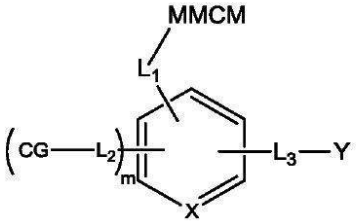
Ｘは、ＣＨまたはＮであり；
ＣＧは、グアニジン；PO_3H；SO_3H；アルギニン、ホスホノ／スルホフェニルアラニン、グルタメート、アスパルタートおよびリジンから選択される１つまたはそれを超える荷電Ｄ－またはＬ－アミノ酸；親水性炭水化物部分；ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）鎖；ならびにＺ－グアニジンから選択され；
Ｚは、$(CH_2)_n$であり；
ｎは、１より大きく；
ＸがＣＨである場合ｍは０～４であり、ＸがＮである場合ｍは０～３であり；
L_1およびL_3は、結合、置換または非置換アルキル鎖、置換または非置換アルケニル鎖、置換または非置換アルキニル鎖およびポリエチレングリコール（ＰＥＧ）鎖から独立して選択され；
L_2は、置換もしくは非置換アルキル鎖、置換もしくは非置換アルケニル鎖、置換もしくは非置換アルキニル鎖、または少なくとも３個の酸素原子を含むポリエチレングリコール（ＰＥＧ）鎖であり、ここで、L_2は、刷子縁酵素切断可能ペプチドを必要に応じて含有し；
Ｙはアルキル金属部分であるか、または^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}Iおよび^{211}Atからなる群より選択される放射性ハロゲンであり；
ＭＭＣＭは、高分子コンジュゲート部分であり；
前記－L_2－ＣＧおよび－L_3－Ｙ部分は、－L_1－ＭＭＣＭ部分に対して３位および５位に位置する）またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、放射標識生体分子または中間体。
【請求項２】
前記小生体分子が、抗体断片、ペプチド、ＶＨＨ分子、アプタマー、アフィボディ、フィブロネクチンＩＩＩ型ベースの足場およびそれらの変形物からなる群より選択される、請求項１に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項３】
前記小生体分子がＶＨＨである、請求項１に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項４】
前記ＶＨＨがＨＥＲ２、ＥＧＦＲ、またはＥＧＦＲｖＩＩＩを標的にする、請求項３に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項５】
前記小生体分子が１０ｎｍ未満のサイズである、請求項１に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項６】
前記小生体分子が５０ｋＤａ未満である、請求項１に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項７】
前記小生体分子が２５ｋＤａ未満である、請求項１に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項８】
Ｙが放射性ハロゲンであり、特にＹが^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}Iおよび^{211}Atからなる群から選択される放射性ハロゲンである、請求項１に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項９】
Ｙが、トリメチルスタンニル（$SnMe_3$）、トリ－ｎ－ブチルスタンニル（$SnBu_3$）およびトリメチルシリル（$SiMe_3$）からなる群より選択されるアルキル金属部分である、請求項１に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項１０】
ＭＭＣＭが、活性エステルまたは$(Gly)_q$（ｑは１であるかまたはそれより大きい

）からなる群から選択される高分子コンジュゲート部分である、請求項１に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項１１】
ＭＭＣＭが、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）エステル、テトラフルオロフェノール（ＴＦＰ）エステル、イソチオシアネート基またはマレイミド基からなる群より選択される、請求項１に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項１２】
L_2が$(CH_2)_p$（ｐ＝１～６）である、請求項１に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項１３】
前記必要に応じた刷子縁酵素切断可能ペプチドが、Ｇｌｙ－Ｌｙｓ、Ｇｌｙ－ＴｙｒおよびＧｌｙ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓからなる群より選択される、請求項１に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項１４】
以下の式
【化１０２】



である、請求項１に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項１５】
小生体分子に付着した、Ｎ－スクシンイミジル３－グアニジノメチル－５－［^{131}Ｉ］ヨードベンゾエートまたはＮ－スクシンイミジル３－［^{211}Ａｔ］アスタト－５－グアニジノメチルベンゾエートを含む、請求項１に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項１６】
小生体分子に付着した、式２により表される化合物：
【化１０３】
MC-Cm-L_4-Cm-T
（式中、
ＭＣは、多座金属キレート部分であり；
Ｃｍは、チオ尿素、アミドまたはチオエーテルであり；
L_4は、結合、置換または非置換アルキル鎖、置換または非置換アルケニル鎖、一方または両方の末端にＮＨ、ＣＯまたはＳを必要に応じて有する置換または非置換アルキニル鎖およびポリエチレングリコール（ＰＥＧ）鎖から選択され；
Ｔは、請求項１～１５のいずれかに記載の放射標識生体分子または中間体である）、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、放射標識生体分子または中間体。
【請求項１７】
ＭＣが大環状構造である、請求項１６に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項１８】
ＭＣが、ＤＯＴＡ、ＴＥＴＡ、ＮＯＴＰおよびＮＯＴＡから選択される、請求項１７に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項１９】
ＭＣが非環式多座配位子である、請求項１６に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項２０】
ＭＣが、ＥＤＴＡ、ＥＤＴＭＰおよびＤＴＰＡから選択される、請求項１９に記載の放

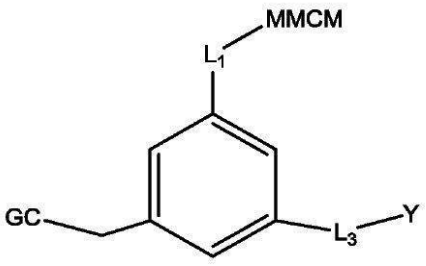
射標識生体分子または中間体。
【請求項２１】
前記ＭＣに結合した放射性または非放射性金属をさらに含む、請求項１６に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項２２】
前記金属が、^{177}Ｌｕ、^{64}Ｃｕ、^{111}Ｉｎ、^{90}Ｙ、^{225}Ａｃ、^{213}Ｂｉ、^{212}Ｐｂ、^{212}Ｂｉ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{89}ＺｒおよびＴｈからなる群より選択される放射性金属である、請求項２１に記載の放射標識生体分子または中間体。
【請求項２３】
薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と併せて、請求項１～２２のいずれか一項に記載の放射標識生体分子を含む、医薬組成物。
【請求項２４】
癌を処置するための組成物であって、請求項１～２２のいずれか一項に記載の放射標識生体分子を含む、組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２０８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２０８】
本明細書で言及される刊行物、特許および特許出願はすべて、本発明が関係する当業者の水準を示すものである。刊行物、特許および特許出願はすべて、個々の各刊行物、特許または特許出願が参照により組み込まれると具体的かつ個別に示されているのと同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。前述の本発明は、理解を明確にする目的で、例示および実施例としてある程度詳細に記載されているが、実施形態の範囲内で特定の変更および改変を実施し得ることは明らかであろう。
本発明は、例えば、以下の項目を提供する。
(項目１)
式Ｉにより表される補欠分子化合物または放射性ハロゲン前駆体の形態の化合物：
【化２２】



式 1

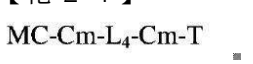
（式中、
Ｘは、ＣＨまたはＮであり；
L_1およびL_3は、結合、置換または非置換アルキル鎖、置換または非置換アルケニル鎖、置換または非置換アルキニル鎖およびポリエチレングリコール（ＰＥＧ）鎖から独立して選択され；
ＭＭＣＭは、高分子コンジュゲート部分であり；
L_2は、置換もしくは非置換アルキル鎖、置換もしくは非置換アルケニル鎖、置換もしくは非置換アルキニル鎖、または少なくとも３個の酸素原子を含むポリエチレングリコール（ＰＥＧ）鎖であり、ここで、L_2は、刷子縁酵素切断可能ペプチドを必要に応じて含有し；
ＣＧは、グアニジン；PO_3H；SO_3H；アルギニン、ホスホノ／スルホフェニルアラ

ニン、グルタメート、アスパルタートおよびリジンから選択される１つまたはそれを超える荷電Ｄ－またはＬ－アミノ酸；親水性炭水化物部分；ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）鎖；ならびにＺ－グアニジンから選択され；
Ｚは、$(CH_2)_n$であり；
ｎは、１超であり；
ｍは、０～３であり；ならびに
Ｙはアルキル金属部分であるか、または^{75}Ｂｒ、^{76}Ｂｒ、^{77}Ｂｒ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉおよび^{211}Ａｔからなる群より選択される放射性ハロゲンである）またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
(項目２)
放射性ハロゲン前駆体であり、Ｙが、トリメチルスタンニル（$SnMe_3$）、トリ－ｎ－ブチルスタンニル（$SnBu_3$）およびトリメチルシリル（$SiMe_3$）からなる群より選択されるアルキル金属部分である、項目１に記載の化合物。
(項目３)
補欠分子化合物であり、Ｙが、^{75}Ｂｒ、^{76}Ｂｒ、^{77}Ｂｒ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉおよび^{211}Ａｔからなる群より選択される放射性ハロゲンである、項目１に記載の化合物。
(項目４)
ＭＭＣＭが、活性エステルまたは$(Gly)_m$（ｍは１であるかまたはそれを超える）である、項目１に記載の化合物。
(項目５)
ＭＭＣＭが、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）エステル、テトラフルオロフェノール（ＴＦＰ）エステル、イソチオシアネート基またはマレイミド基からなる群より選択される、項目１に記載の化合物。
(項目６)
ＭＭＣＭがＧｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙである、項目１に記載の化合物。
(項目７)
L_2が$(CH_2)_p$（ｐ＝１～６）である、項目１に記載の化合物。
(項目８)
前記必要に応じた刷子縁酵素切断可能ペプチドが、Ｇｌｙ－Ｌｙｓ、Ｇｌｙ－ＴｙｒおよびＧｌｙ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓからなる群より選択される、項目１に記載の化合物。
(項目９)
以下の構造：
【化２３】



により表される、項目１に記載の化合物。
(項目１０)
Ｎ－スクシンイミジル３－グアニジノメチル－５－［^{131}Ｉ］ヨードベンゾエートまたはＮ－スクシンイミジル３－［^{211}Ａｔ］アスタト－５－グアニジノメチルベンゾエートを含む、項目９に記載の化合物。
(項目１１)
生体分子に付着した項目１に記載の化合物を含む、放射標識生体分子または中間体。
(項目１２)

前記生体分子が、抗体、抗体断片、ＶＨＨ分子、アプタマーまたはそれらの変形物からなる群より選択される、項目１１に記載の放射標識生体分子または中間体。
(項目１３)
前記標識生体分子がＶＨＨである、項目１１に記載の放射標識生体分子または中間体。
(項目１４)
前記ＶＨＨがＨＥＲ２を標的にする、項目１３に記載の放射標識生体分子または中間体。
(項目１５)
前記ＶＨＨが、配列番号１～５に記載されている配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目１４に記載の放射標識生体分子または中間体。
(項目１６)
薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と併せて、項目１１に記載の放射標識生体分子を含む、医薬組成物。
(項目１７)
式２により表される補欠分子化合物または放射性ハロゲン前駆体の形態の化合物：
【化２４】



（式中、
ＭＣは、多座金属キレート部分であり；
Ｃｍは、チオ尿素、アミドまたはチオエーテルであり；
$Ｌ_4$は、結合、置換または非置換アルキル鎖、置換または非置換アルケニル鎖、一方または両方の末端にＮＨ、ＣＯまたはＳを必要に応じて有する置換または非置換アルキニル鎖およびポリエチレングリコール（ＰＥＧ）鎖から選択され；
Ｔは、項目１～１０のいずれかに記載の化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
(項目１８)
ＭＣが大環状構造である、項目１７に記載の化合物。
(項目１９)
ＭＣが、ＤＯＴＡ、ＴＥＴＡ、ＮＯＴＰおよびＮＯＴＡから選択される、項目１７に記載の化合物。
(項目２０)
ＭＣが非環式多座配位子である、項目１７に記載の化合物。
(項目２１)
ＭＣが、ＥＤＴＡ、ＥＤＴＭＰおよびＤＴＰＡから選択される、項目１７に記載の化合物。
(項目２２)
放射性ハロゲン前駆体であり、Ｙが、トリメチルスタンニル（$ＳｎＭｅ_3$）、トリ－ｎ－ブチルスタンニル（$ＳｎＢｕ_3$）およびトリメチルシリル（$ＳｉＭｅ_3$）からなる群より選択されるアルキル金属部分である、項目１７に記載の化合物。
(項目２３)
補欠分子化合物であり、Ｙが、^{75}Ｂｒ、^{76}Ｂｒ、^{77}Ｂｒ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉおよび^{211}Ａｔから選択される放射性ハロゲンである、項目１７に記載の化合物。
(項目２４)
前記ＭＣに結合した金属をさらに含む、項目１７に記載の化合物。
(項目２５)
前記金属が、^{177}Ｌｕ、^{64}Ｃｕ、^{111}Ｉｎ、^{90}Ｙ、^{225}Ａｃ、^{213}Ｂｉ、^{212}Ｐｂ、^{212}Ｂｉ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{89}Ｚｒおよび^{227}Ｔｈからなる群より選択される放射性金属である、項目２４に記載の化合物。

(項目２６)
生体分子に付着した項目１７に記載の化合物を含む、放射標識生体分子または中間体。
(項目２７)
前記生体分子が、抗体、抗体断片、ＶＨＨ分子およびアプタマーからなる群より選択される、項目２６に記載の放射標識生体分子または中間体。
(項目２８)
前記生体分子がＶＨＨである、項目２６に記載の放射標識生体分子または中間体。
(項目２９)
前記ＶＨＨがＨＥＲ２を標的にする、項目２８に記載の放射標識生体分子または中間体。
(項目３０)
前記ＶＨＨが、配列番号１～５に記載されている配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目２９に記載の放射標識生体分子または中間体。
(項目３１)
薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と併せて、項目２６に記載の放射標識生体分子を含む、医薬組成物。
(項目３２)
癌を処置するための方法であって、それを必要とする個体に、有効量の項目１１に記載の放射標識生体分子を投与することを含む、方法。
(項目３３)
癌を処置するための方法であって、それを必要とする個体に、有効量の項目２６に記載の放射標識生体分子を投与することを含む、方法。