

【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4月22日(2021.4.22)

【公表番号】特表2020-518673(P2020-518673A)

【公表日】令和2年6月25日(2020.6.25)

【年通号数】公開・登録公報2020-025

【出願番号】特願2020-511868(P2020-511868)

【国際特許分類】

C 0 7 D 257/02 (2006.01)

A 6 1 K 33/244 (2019.01)

A 6 1 K 33/30 (2006.01)

A 6 1 K 33/32 (2006.01)

A 6 1 K 33/245 (2019.01)

A 6 1 K 33/24 (2019.01)

A 6 1 K 33/241 (2019.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 0 7 F 5/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 257/02

A 6 1 K 33/244

A 6 1 K 33/30

A 6 1 K 33/32

A 6 1 K 33/245

A 6 1 K 33/24

A 6 1 K 33/241

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 45/00

C 0 7 F 5/00 D

C 0 7 F 5/00 C S P E

【手続補正書】

【提出日】令和3年3月15日(2021.3.15)

【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】

構造:

$A-L^1-(L^2)_n-B$

式I

【式中、Aはキレート化部分又はその金属錯体であり;

L^1 は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ ヘテロアル

キル、置換されていてもよいアリール又はヘテロアリールであり；

Bは、治療的部分、標的化部分、又は架橋基、

又はその薬学的に許容される塩であり；

nは1～5であり；

L²はそれぞれ独立に、構造：

(-X¹-L³-Z¹-)

式II

(式中、X¹は、C=O(NR¹)、C=S(NR¹)、OC=O(NR¹)、NR¹C=O(O)、NR¹C=O(NR¹)、-CH₂PhC=O(NR¹)、-CH₂Ph(NH)C=S(NR¹)、O、NR¹であり、R¹は、H又は置換されていてもよいC₁～C₆アルキル若しくは置換されていてもよいC₁～C₆ヘテロアルキル、置換されていてもよいアリール若しくはヘテロアリールであり；

L³は、置換されていてもよいC₁～C₅₀アルキル又は置換されていてもよいC₁～C₅₀ヘテロアルキル又はC₅～C₂₀ポリエチレングリコールであり；

Z¹は、CH₂、C=O、C=S、OC=O、NR¹C=O、NR¹であり；

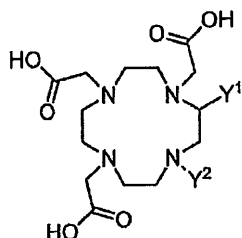
R¹は水素又は置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、ピロリジン-2,5-ジオンである)を有する]

を有する化合物。

【請求項2】

前記キレート化部分が、DOTA(1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸)、DOTMA((1R,4R,7R,10R)-, ', ', ' '-テトラメチル-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸)、DOTAM(1,4,7,10-テトラキス(カルバモイルメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン)、DOTPA(1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラプロピオン酸)、DO3AM-酢酸(2-(4,7,10-トリ(2-アミノ-2-オキソエチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル)酢酸)、DOTA-GAアンヒドリド(2,2',2''-(10-(2,6-ジオキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリ(イル)三酢酸)、DOTP(1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ(メチレンホスホン酸))、DOTMP(1,4,6,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラメチレンホスホン酸)、DOTA-4AMP(1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラキス(アセタミド-メチレンホスホン酸))、CB-TE2A(1,4,8,11-テトラアザビシクロ[6.6.2]ヘキサデカン-4,11-二酢酸)、NOTA(1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4,7-三酢酸)、NOTP(1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4,7-トリ(メチレンホスホン酸))、TETPA(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1,4,8,11-テトラプロピオン酸)、TETA(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1,4,8,11-四酢酸)、HEHA(1,4,7,10,13,16-ヘキサアザシクロヘキサデカン-1,4,7,10,13,16-六酢酸)、PEPA(1,4,7,10,13-ペンタアザシクロペンタデカン-N,N',N'',N''',N''''-五酢酸)、H₄Octapa(N,N'-ビス(6-カルボキシ-2-ピリジルメチル)-エチレンジアミン-N,N'-二酢酸)、H₂Dedpa(1,2-[[6-(カルボキシ)-ピリジン-2-イル]-メチルアミノ]エタン)、H₆phospa(N,N'-(メチレンホスホネート)-N,N'-[6-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]-メチル-1,2-ジアミノエタン)、TTHA(トリエチレントトラミン-N,N,N',N'',N''',N''''-六酢酸)、DO2P(テトラアザシクロドデカンジメタンホスホン酸)、HP-DO3A(ヒドロキシプロピルテトラアザシクロドデカン三酢酸)、EDTA(エチレンジアミン四酢酸)、デフェロキサミン、DTPA(ジエチレントリアミン五酢酸)、DTPA-BMA(ジエチレントリアミン五酢酸-ビスメチルアミド)、又はポルフィリンであり、好ましくは前記キレート化部分が、構造：

【化 1】



(式中、 Y^1 は、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{L}^2)_n-\text{B}$ 、 $\text{C}=\text{O}(\text{L}^2)_n-\text{B}$ 、又は $\text{C}=\text{S}(\text{L}^2)_n-\text{B}$ であり、 Y^2 は、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ であり；

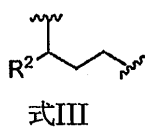
Y^1 は、Hであり、 Y^2 は、 $\text{L}^1-(\text{L}^2)_n-\text{B}$ であり、特に Y^1 は、Hである)

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

L^1 が、構造：

【化 2】



(式中、 R^2 は、置換されていてもよい水素又は $-\text{CO}_2\text{H}$ である)

を有する、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項 4】

前記金属が、Bi、Pb、Y、Mn、Cr、Fe、Co、Zn、Ni、Tc、In、Ga、Cu、Re、Sm、ランタニド、アクチニド、または ^{47}Sc 、 ^{55}Co 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{66}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{82}Rb 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{97}Ru 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{111}In 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{149}Pm 、 ^{149}Tb 、 ^{153}Sm 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{199}Au 、 ^{201}Tl 、 ^{203}Pb 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 、及び ^{227}Th といった放射性核種から選択することができ、好ましくは前記金属が放射性核種であり、より好ましくは In^{111} または Ga^{68} またはアルファ線放射性核種、特に Ac^{225} 又はその子孫核種(娘同位体)である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

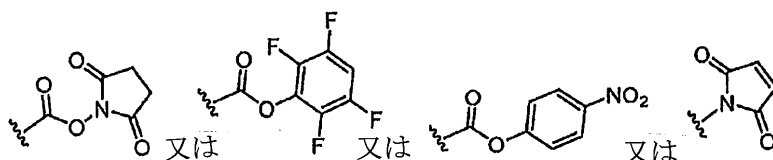
【請求項 5】

Bが治療的部分又は標的化部分であり、好ましくは抗体、その抗原結合断片又はナノボディ、アフィボディ、及びIII型フィブロネクチンドメインに由来するコンセンサス配列等の他の標的化タンパク質であり、より好ましくは抗体、又はその抗原結合断片が、インスリン様増殖因子-1受容体(IGF-1R)に特異的に結合する、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

架橋基が、アミノ反応性、メチオニン反応性、又はチオール反応性架橋基であり、好ましくはアミノ反応性、メチオニン反応性、又はチオール反応性架橋基が、ヒドロキシスクシンイミドエステル、2,3,5,6-テトラフルオロフェノールエステル、4-ニトロフェノールエステル又はイミデート、無水物、チオール、ジスルフィド、マレイミド、アジド、アルキン、歪みアルキン、歪みアルケン、ハロゲン、スルホネート、ハロアセチル、アミン、ヒドラジド、ジアジリン、ホスフィン、テトラジン、イソチオシアネート、又はオキサジリジン等の活性化エステルを含み、より好ましくは、架橋基が、

【化 3】



からなる群から選択される、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

X^1 が $C=O(NR^1)$ であり、 R^1 が H である、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

Z^1 が $-CH_2$ である、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

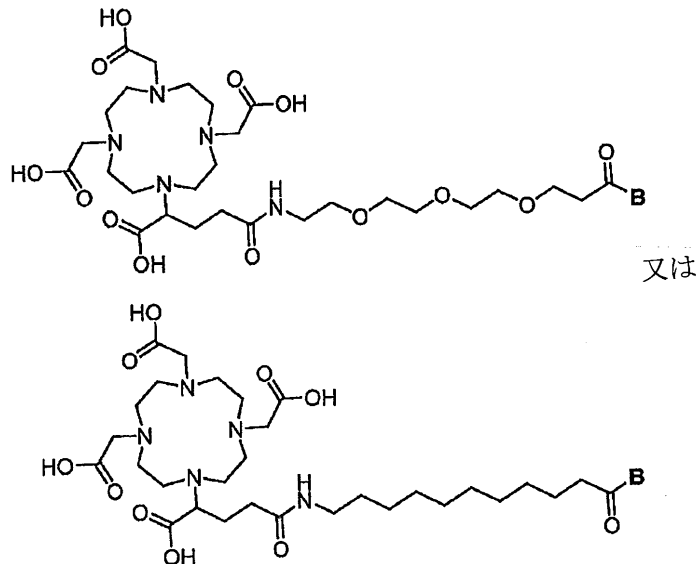
【請求項 9】

L^2 が1のn値を有する、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

以下のもの：

【化 4】



からなる群から選択される、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 12】

放射線処置計画及び/又は放射線処置の方法における使用のための、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物又は請求項11に記載の組成物。

【請求項 13】

がんを処置する方法における使用のための、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物又は請求項11に記載の組成物であって、前記方法は、それを必要とする対象に、前記化合物又は前記組成物の第1の用量を、放射線処置計画にとって有効な量で投与した後、前記化合物又は前記組成物のその後の用量を、治療有効量で投与する工程を含むことを特徴とし、好ましくは前記がんが、固形腫瘍又は血液(液性)がんであり、特に前記固形腫瘍がんが、乳がん、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、膵がん、頭頸部がん、前立腺がん、結腸直腸がん、肉腫、副腎皮質癌、ユーイング肉腫、多発性骨髄腫、又は急性骨髄性白血病である、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物又は請求項11に記載の組成物。

【請求項 14】

第1の用量で投与される化合物又は組成物と、第2の用量で投与される化合物又は組成物が異なる、請求項13に記載のがんを処置する方法における使用のための化合物又は組成物。

【請求項 15】

前記方法は、抗増殖剤、放射線増感剤、又は免疫調節性剤若しくは免疫調節剤を投与する工程を更に含むことを特徴とする、請求項13または14に記載のがんを処置する方法における使用のための化合物又は組成物。