

【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 3 区分

【発行日】平成25年10月24日 (2013.10.24)

【公表番号】特表2008-523239(P2008-523239A)

【公表日】平成20年7月3日 (2008.7.3)

【年通号数】公開・登録公報2008-026

【出願番号】特願2007-546901(P2007-546901)

【国際特許分類】

C 0 8 G 65/333 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 0 8 G 65/333

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 43/00 1 2 3

【誤訳訂正書】

【提出日】平成25年9月3日 (2013.9.3)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 7 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 7 9】

本発明の他の態様において、ZおよびZ' は、標的細胞中に能動輸送される成分、疎水性成分、およびその組合せである。ZおよびZ' は好ましくは一価であるが、ピシンに基づくポリマーへの 1 つ以上のA基の結合を可能とするように、Zは必要に応じて二価または多価でもよい。能動輸送を達成するために、ZおよびZ' は、アミノ酸、ペプチド残基、またはL₁に関して上記されるような任意のポリアミン残基、糖残基、脂肪酸残基、C₆₋₁₈アルキレン、置換アリーレン、ヘテロアリーレン、-C(=O)、-C(=S)、またはR₂₉がH、低級アルキル等である-C(NR₂₉)を含んでもよい。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

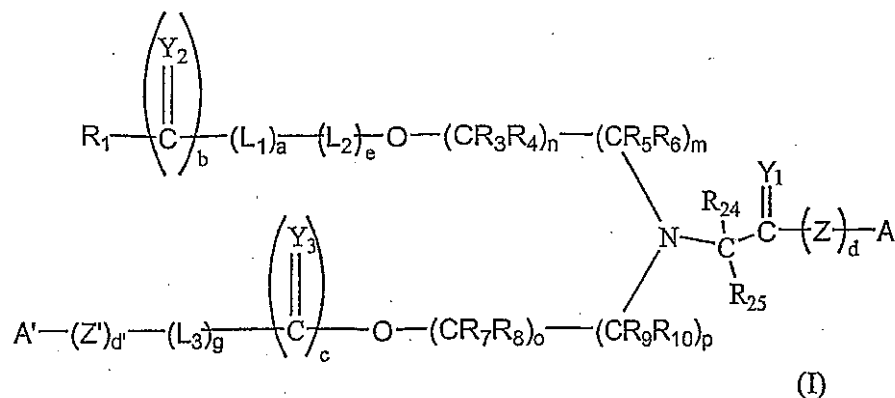
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

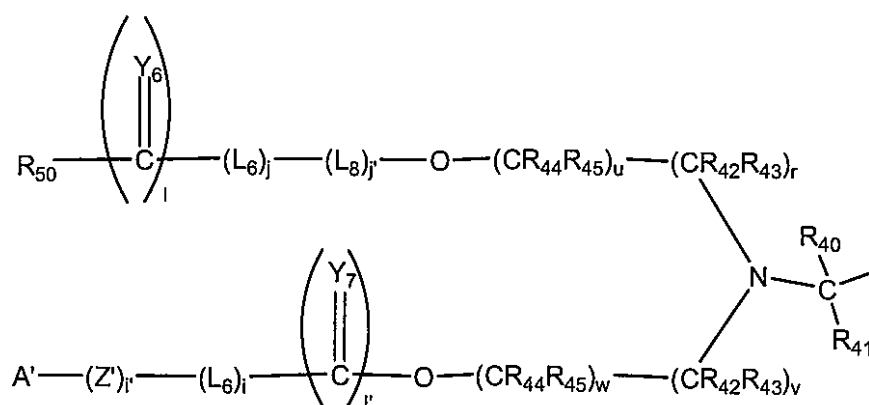
下記の構造式 (I) を有する化合物。

【化 1】



(R₁は、ポリアルキレンオキシド、または下記構造式を有するものであり；

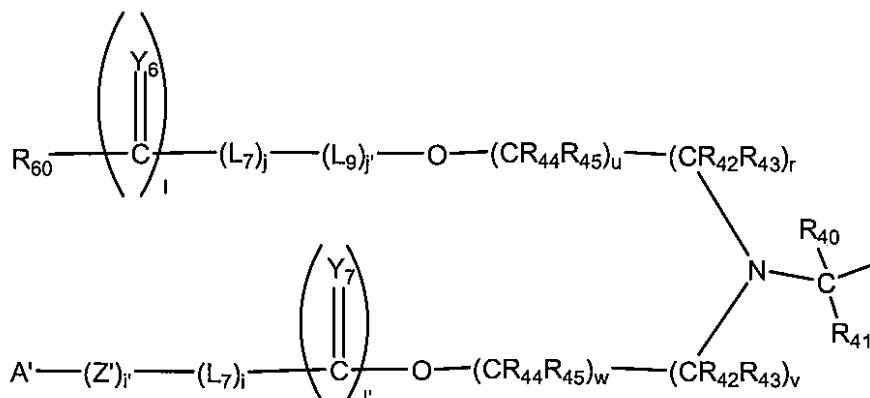
【化 2】



Y₆およびY₇は、独立してO、SまたはNR₄₆であり；

R₅₀は、ポリアルキレンオキシド、または下記構造式を有するものであり；

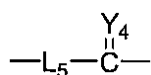
【化 3】



R₆₀はポリアルキレンオキシドであり；

ZおよびZ'は、同じまたは異なっており、アミノ酸、ペプチド、ポリアミン残基、糖残基、脂肪酸残基、C₆₋₁₈アルキレン、置換アリーレン、ヘテロアリーレン、

【化 4】



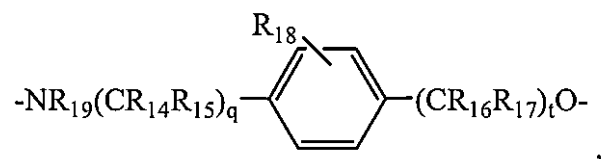
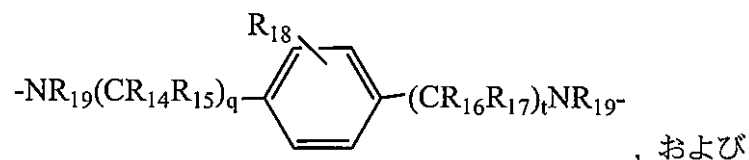
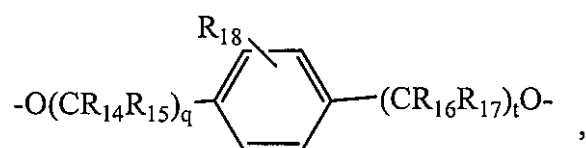
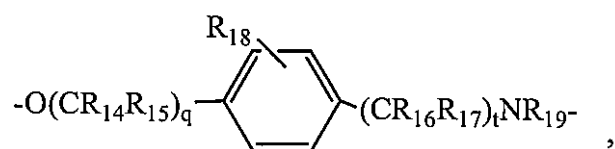
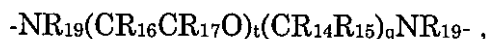
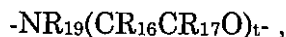
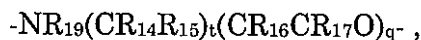
ここで、L₅は二官能性リンカーであり、かつY₄はO、SまたはNR₁₁である；
 およびそれらの組合せよりなる群から独立して選択され；

Y₁₋₃は同じまたは異なってもよく、O、SおよびNR₁₁よりなる群から選択され；

L₁、L₃、L₆およびL₇は、二官能性リンカーであり；

ここで、二官能性リンカーは下記よりなる群から独立して選択され；

【化 5】



R_{14} - R_{17} および R_{19} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-12} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{2-6} 置換アルケニル、 C_{2-6} 置換アルキニル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシよりなる群から独立して選択され；

R_{18} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-19} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{2-6} 置換アルケニル、 C_{2-6} 置換アルキニル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシ、 NO_2 、ハロアルキルおよびハロゲンよりなる群から独立して選択され；

t および q は、1から4までの自然数から独立して選択され；

R_3 - R_{11} 、 R_{24} および R_{25} は同じまたは異なってもよく、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシよりなる群から選択され；

R_{40} - R_{46} は同じまたは異なってもよく、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-19} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{2-6} 置換アルケニル、 C_{2-6} 置換アルキニル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキ

ル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシからなる群より選択され；

L_2 、 L_8 および L_9 は独立して、 $-C(O)(CR_{30}R_{31})Y_{15}(CR_{32}R_{33})C(O)NR_{35}-$ または $-C(O)(CR_{30}R_{31})(CR_{32}R_{33})C(O)NR_{35}-$ であり、

Y_{15} は、O、S、 NR_{34} および CH_2 よりなる群から選択され；

R_{30-35} は同じまたは異なってもよく、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキルおよびアリールよりなる群から選択され；

A' は同じまたは異なってもよく、アルキル基、脱離基、官能基、診断薬、ターゲティング成分、生物活性成分およびOHよりなる群から独立して選択され；

A は同じまたは異なってもよく、脱離基、診断薬、ターゲティング成分および生物活性成分よりなる群から独立して選択され；

a および g は同じまたは異なってもよく、独立して0または1から5までの自然数であり；

i および j は、独立して0または1から6までの自然数であり；

e は1から5までの自然数であり；

j' は1から6までの自然数であり；

b 、 c 、 d 、 d' 、 l 、 l' および i' は同じまたは異なってもよく、独立して0または1であり、

m 、 n 、 o 、および p は、独立して1であり、

u 、 r 、 v および w は、独立して1から6の自然数であり；

($a+e$)は1かそれより大きい。)

【請求項 2】

R_3 - R_{10} 、 R_{24-25} および R_{30-34} がそれぞれHであり、 Y_{15} がOまたは NR_{34} であることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

a 、 b 、 c および e がそれぞれ1であることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

d' および g が0であることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

R_1 がポリエチレングリコールを含むことを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

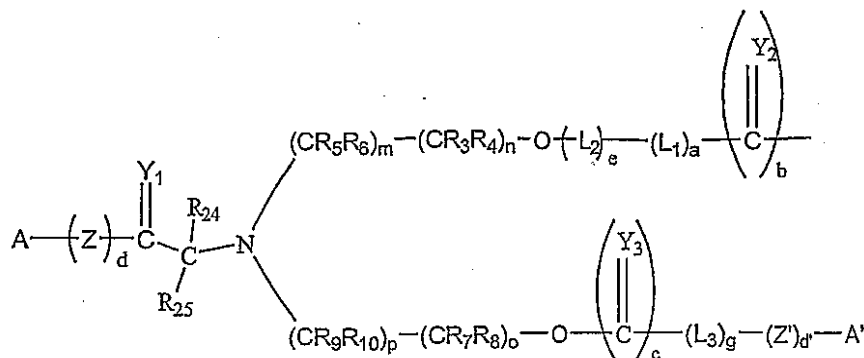
【請求項 6】

A が脱離基、ターゲティング成分または生物活性成分であり、 A' がアルキル基、脱離基、ターゲティング成分または診断薬であることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

R_1 が、OH、 NH_2 、SH、 CO_2H 、 C_{1-6} アルキル成分、および

【化 6】

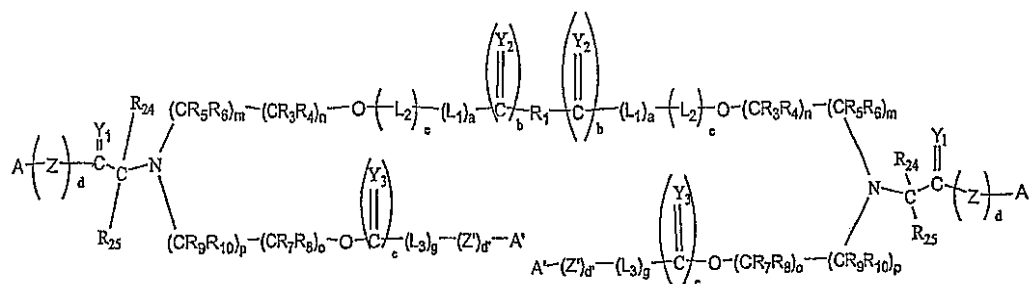


よりなる群から選択されるキャッピング基Jをさらに含むことを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

下記式で表されることを特徴とする請求項 7 記載の化合物。

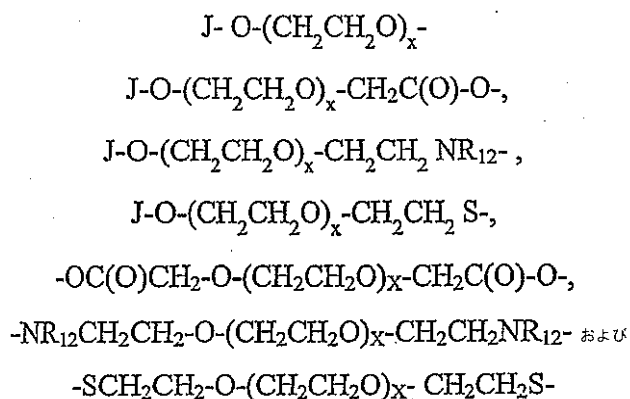
【化 7】



【請求項 9】

R_1 が、下記よりなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

【化 8】



(x が重合度であり；

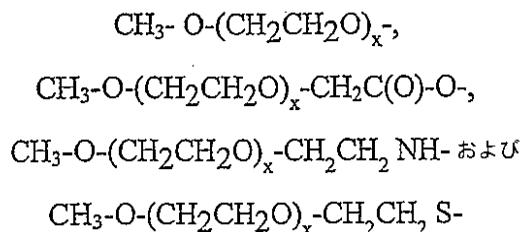
R_{12} が、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-19} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{2-6} 置換アルケニル、 C_{2-6} 置換アルキニル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラールキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシよりなる群から選択され；

J がキャッピング基である。)

【請求項 10】

R_1 が、下記より成る群から選択されることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

【化 9】

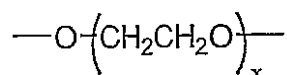


(x が重合度である。)

【請求項 11】

R_1 が、下記の構造式のポリマー残基を含むことを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

【化 10】

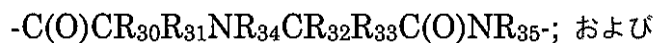


(x が重合度である。)

【請求項 1 2】

L_2 が、下記よりなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

【化 1 1】

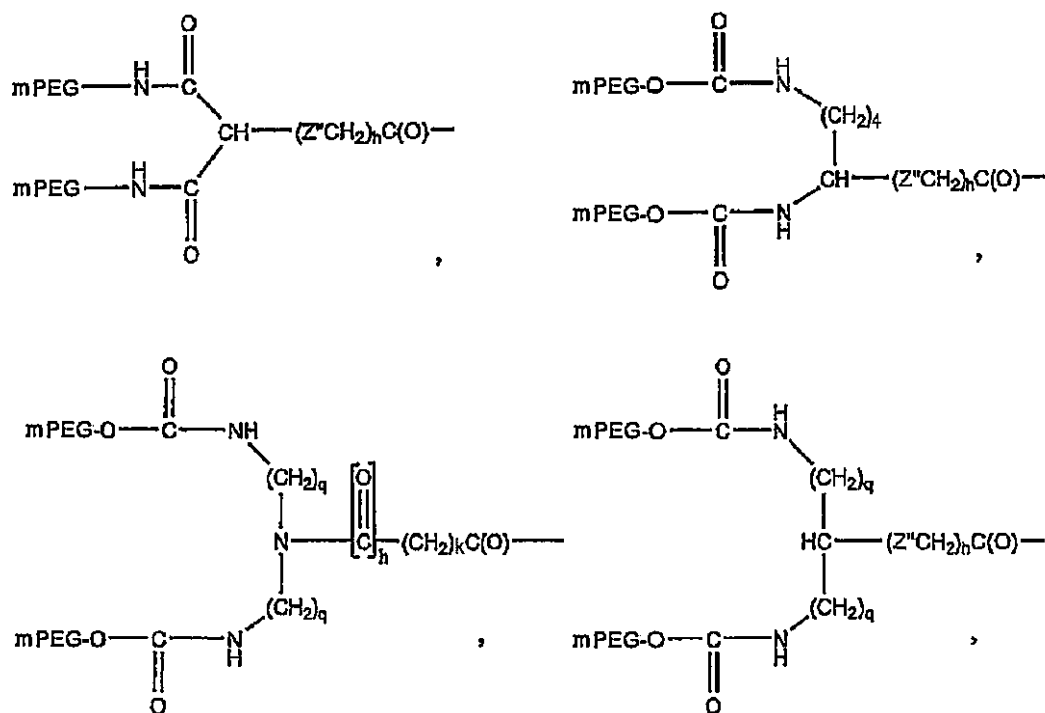


(R_{30-34} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ヘテロアルキルまたはアリールから独立して選択される。)

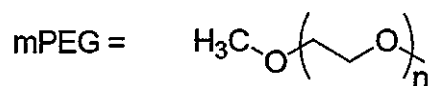
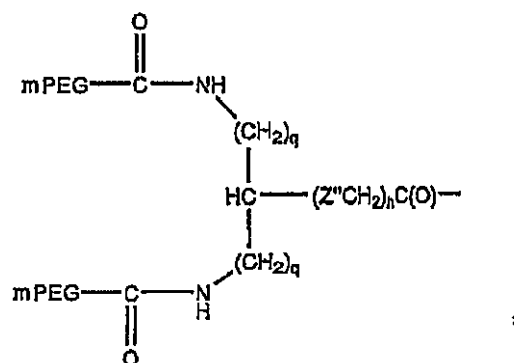
【請求項 1 3】

R_1 が、下記よりなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

【化 1 2】



および



(qが1から5までの自然数であり；

Z'が、O、NR₁₃、S、SOまたはSO₂であり；R₁₃がH、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈分枝アルキル、C₁₋₈置換アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

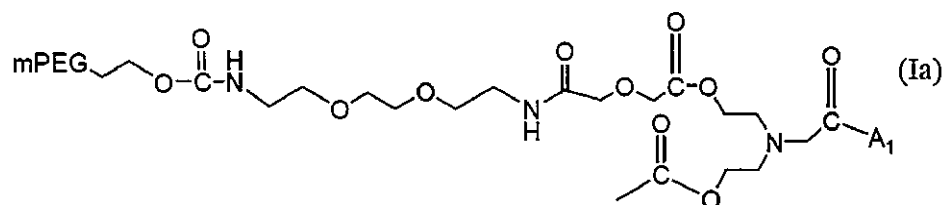
hが0または1であり；および

kが1から6までの自然数である。)

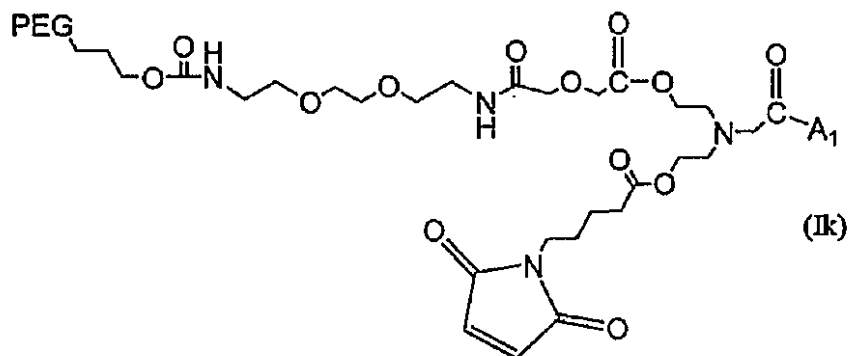
【請求項 1 4】

下記よりなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

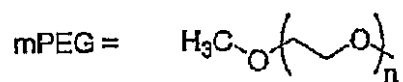
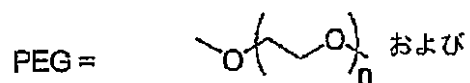
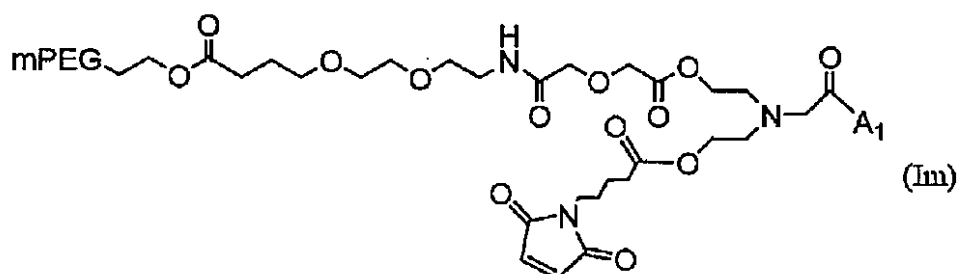
【化 1 3】



【化 1 4】



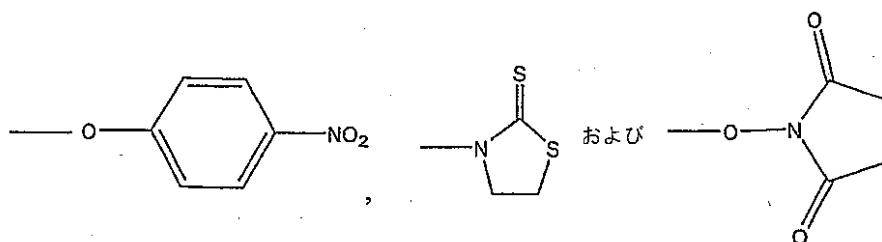
および

(A₁が脱離基である。)

【請求項 1 5】

A₁が、下記よりなる群から選択される離脱基であることを特徴とする請求項 1 4 記載の化合物。

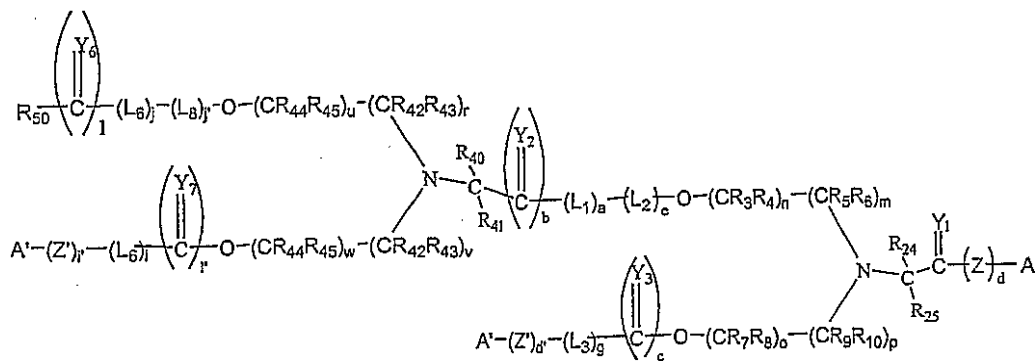
【化 1 5】



【請求項 1 6】

下記の構造式を有することを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

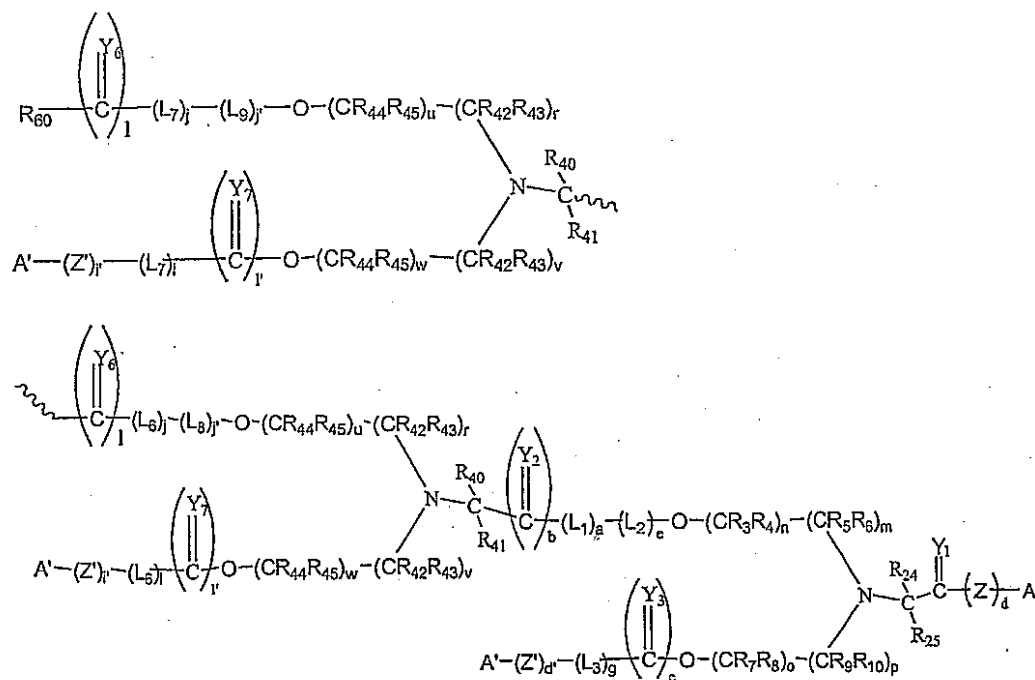
【化 1 6】



【請求項 1 7】

下記の構造式を有することを特徴とする請求項 1 6 記載の化合物。

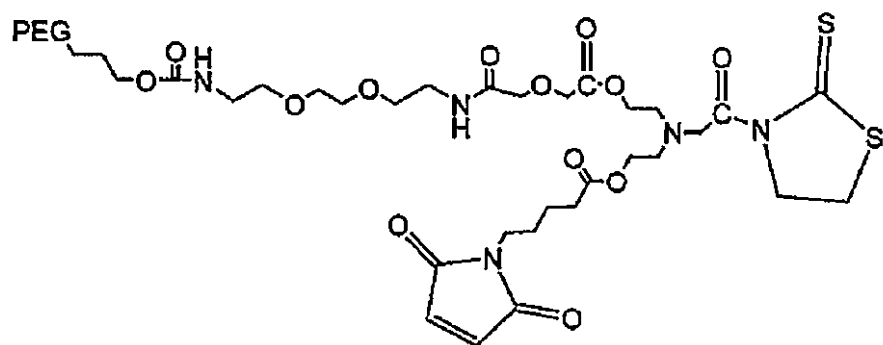
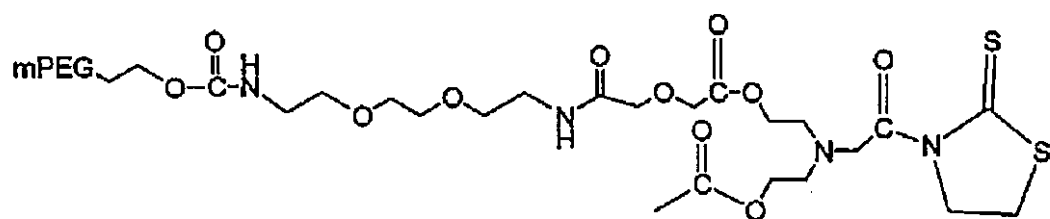
【化 1 7】



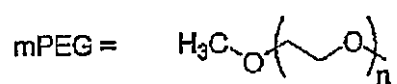
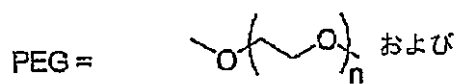
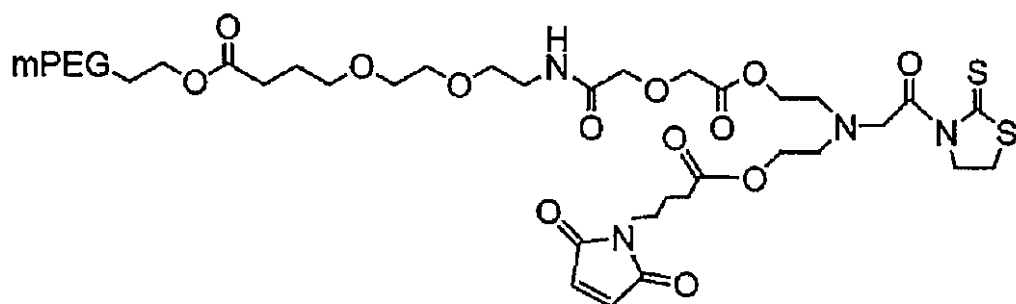
【請求項 1 8】

下記よりなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

【化 1 8】



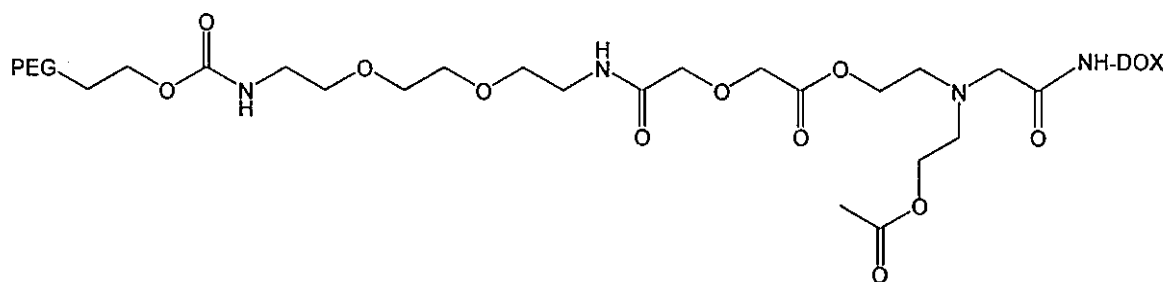
および



【請求項 1 9】

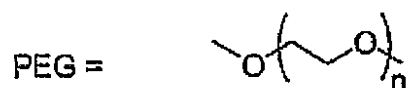
下記式で示される請求項 1 記載の化合物。

【化 1 9】



(DOXはドキソルピシンであり、

【化 2 0】

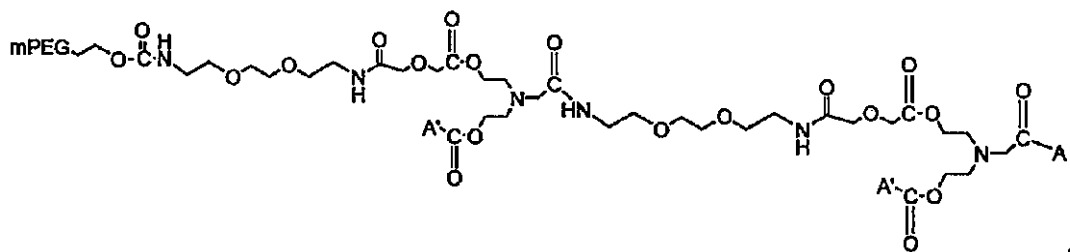


である。)

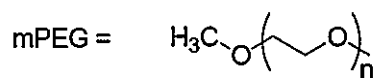
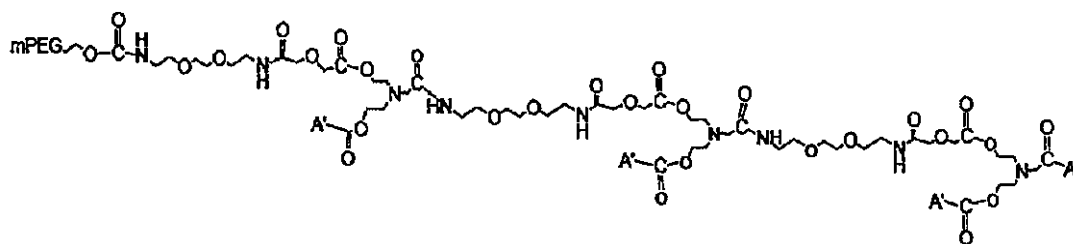
【請求項 2 0】

下記よりなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

【化 2 1】



および

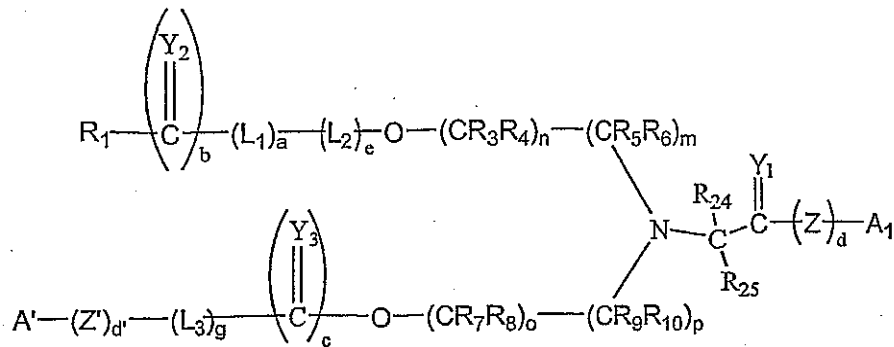


(AおよびA' は独立して脱離基である。)

【請求項 2 1】

ポリマー複合体を調製する方法であって、
下記の構造式

【化 2 2】



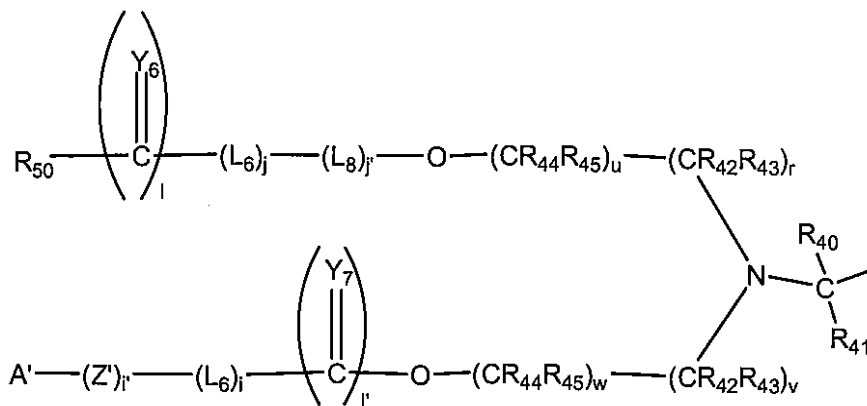
(I)

A₁ は脱離基であり；

A' は、アルキル基、脱離基、官能基、診断薬、ターゲティング成分、およびOHよりなる群から選択され；

R₁ は、ポリアルキレンオキシド、または下記構造式を有するものであり；

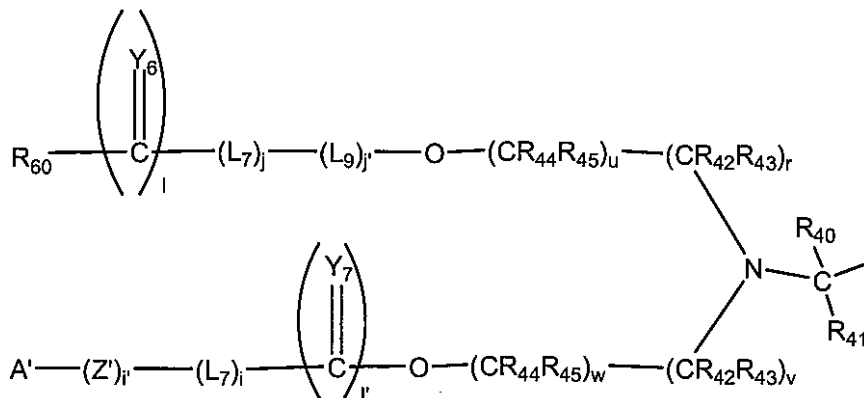
【化 2 3】



Y₆ および Y₇ は、独立して O、S または NR₄₆ であり；

R₅₀ は、ポリアルキレンオキシド、または下記構造式を有するものであり；

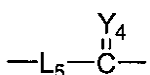
【化 2 4】



R₆₀ はポリアルキレンオキシドであり；

Z および Z' は、同じまたは異なっており、アミノ酸、ペプチド、ポリアミン残基、糖残基、脂肪酸残基、C₆₋₁₈アルキレン、置換アリーレン、ヘテロアリーレン、

【化 2 5】



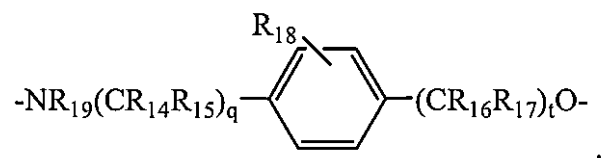
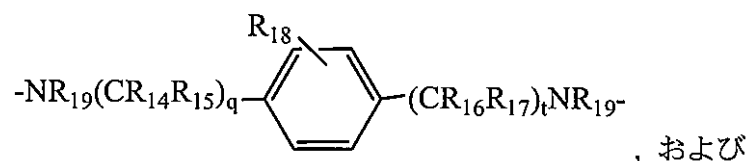
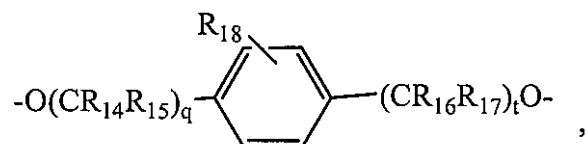
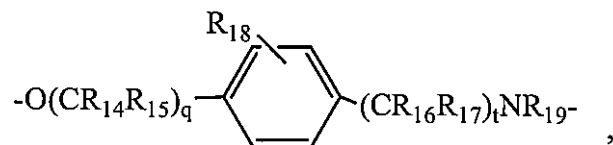
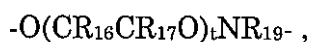
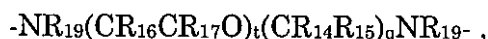
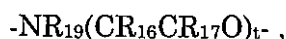
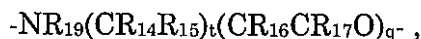
ここで、 L_5 は二官能性リンカーであり、かつ Y_4 は O、S または NR_{11} である；
 およびそれらの組合せよりなる群から選択され；

Y_{1-3} は同じまたは異なってもよく、O、S および NR_{11} よりなる群から選択され；

L_1 、 L_3 、 L_6 および L_7 は、独立して選択される二官能性リンカーであり；

ここで、二官能性リンカーは下記よりなる群から独立して選択され；

【化 26】



R_{14} - R_{17} および R_{19} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-12} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{2-6} 置換アルケニル、 C_{2-6} 置換アルキニル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシよりなる群から独立して選択され；

R_{18} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-19} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{2-6} 置換アルケニル、 C_{2-6} 置換アルキニル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシ、 NO_2 、ハロアルキルおよびハロゲンよりなる群から独立して選択され；

t および q は、1 から 4 までの自然数から独立して選択され；

R_3 - R_{11} 、 R_{24} および R_{25} は同じまたは異なってもよく、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよ

び C_{1-6} ヘテロアルコキシよりなる群から選択され；

R_{40-46} は同じまたは異なってもよく、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-9} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{2-6} 置換アルケニル、 C_{2-6} 置換アルキニル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシよりなる群から選択され；

L_2 および L_{8-9} は独立して、 $-C(O)(CR_{30}R_{31})Y_{15}(CR_{32}R_{33})C(O)NR_{35}-$ 、または $-C(O)(CR_{30}R_{31})(CR_{32}R_{33})C(O)NR_{35}-$ であり、

Y_{15} は、 O 、 S 、 NR_{34} および CH_2 よりなる群から選択され、

R_{30-35} は同じまたは異なってもよく、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキルおよびアリールよりなる群から選択され；

a および g は同じまたは異なってもよく、独立して0または1から5までの自然数であり；

i および j は、独立して0または1から6までの自然数であり；

e は1から5までの自然数であり；

j' は1から6までの自然数であり；

b 、 c 、 d 、 d' 、 l 、 l' および i' は、独立して0または1であり、

m 、 n 、 o 、および p は、独立して1であり、

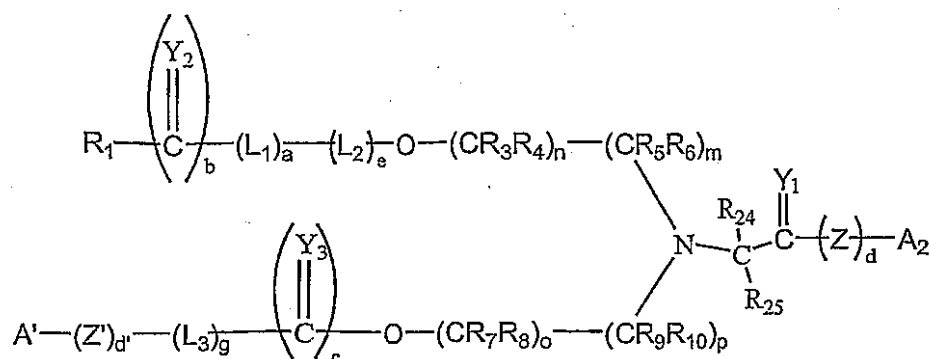
u 、 r 、 v および w は同じまたは異なってもよく、独立して1から6の自然数であり；

$(a+e)$ は1かそれより大きい、

を有する化合物を、

生物学的活性物質と反応させ、下記の構造式

【化27】



ここで、 A_2 は生物学的活性物質の残基である；

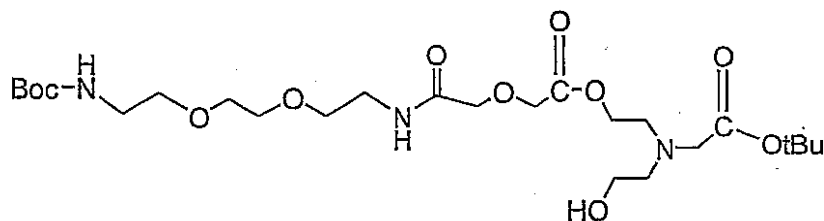
を有する化合物を形成する工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項22】

ビシンに基づくポリマー輸送系を調製する方法であって、

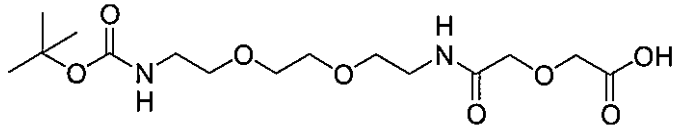
1) 拡張ブロックされた二官能性リンカーの1当量を、酸保護されたビシン成分の1当量と反応させて、下記の構造式の間体を形成し；

【化28】



ここで、前記拡張ブロックされた二官能性リンカーは下記のものであり；

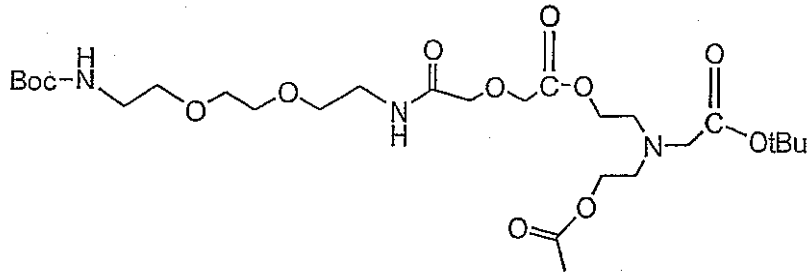
【化 2 9】



Bocは t - ブチルオキシカルボニルであり ; そして
tBuは保護基である ;

2) 前記中間体を、アシル化剤と反応させて下記の間体を形成し ;

【化 3 0】



3) 生じた前記中間体を非ブロック化し、塩基性カップリング条件下で活性化ポリマーと反応させ ;

4) ピシン酸を脱保護し、その後カップリング条件下で適切な活性化基により前記酸を活性化する、

各工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項 2 3】

請求項 1 の化合物を含む医薬組成物であって、A' がアルキル基であり、Aが生物学的活性物質の残基であることを特徴とする組成物。