

【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 08 G 65/333 (2006.01)

A 61 K 47/48 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 08 G 65/333

A 61 K 47/48

A 61 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】0079

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0079】

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、ビ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

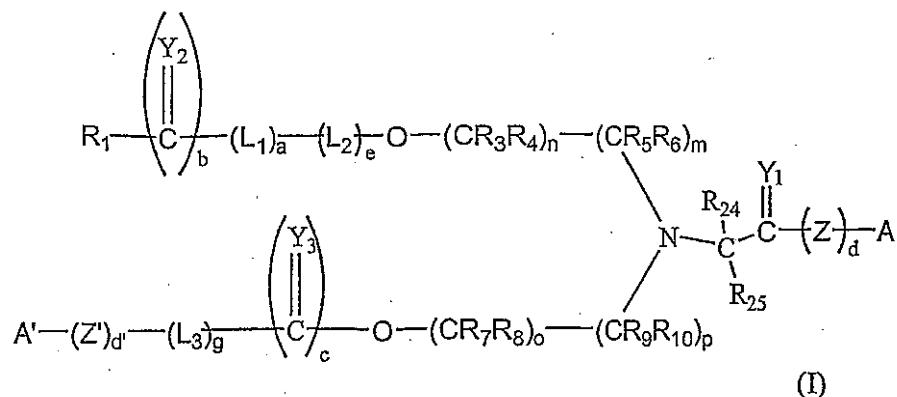
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

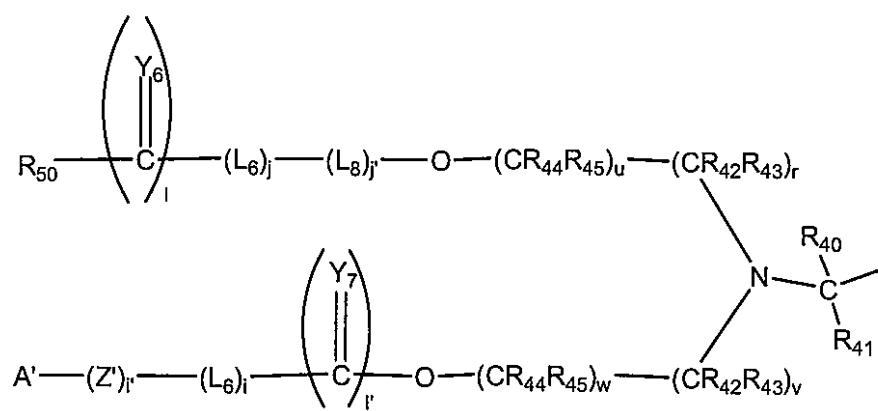
下記の構造式(1)を有する化合物。

【化1】



(R_1 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；

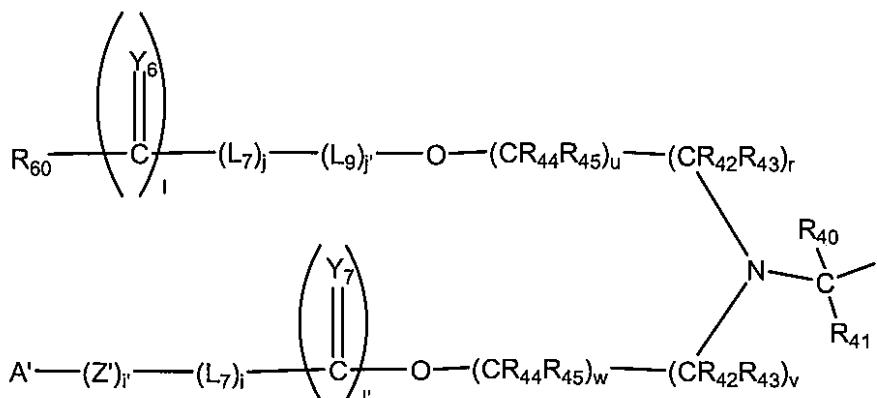
【化2】



Y_6 および Y_7 は、独立してO、Sまたは NR_{4-6} であり；

R_{50} 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；

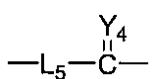
【化3】



R_{60} はポarial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、 C_{6-18} アルキレン、置換アリーレン、ヘテロアリーレン、

【化4】



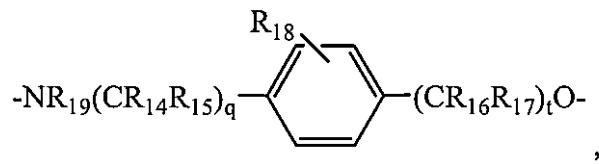
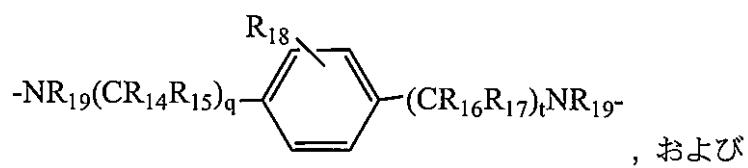
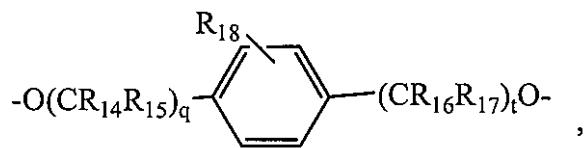
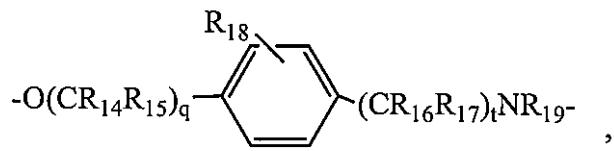
ここで、 L_5 は二官能性リンカーであり、かつ Y_4 はO、Sまたは NR_{1-1} である；およびそれらの組合せよりなる群から独立して選択され；

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

L_1 、 L_3 、 L_6 および L_7 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】

- NR₁₉(CR₁₄R₁₅)_tO-,
- NR₁₉(CR₁₄R₁₅)_t(CR₁₆CR₁₇O)_qNR₁₉-,
- O(CR₁₄R₁₅)_tNR₁₉-,
- O(CR₁₄R₁₅)_tO-,
- NR₁₉(CR₁₄R₁₅)_tNR₁₉-,
- NR₁₉(CR₁₄R₁₅)_t(CR₁₆CR₁₇O)_q-,
- NR₁₉(CR₁₆CR₁₇O)_t-,
- NR₁₉(CR₁₆CR₁₇O)_t(CR₁₄R₁₅)_qNR₁₉-,
- O(CR₁₆CR₁₇O)_tNR₁₉-,



R₁₄-R₁₇およびR₁₉は、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₂分枝アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆置換アルキル、C₂₋₆置換アルケニル、C₂₋₆置換アルキニル、C₃₋₈置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、置換C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェノキシおよびC₁₋₆ヘテロアルコキシよりなる群から独立して選択され；

R₁₈は、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₉分枝アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆置換アルキル、C₂₋₆置換アルケニル、C₂₋₆置換アルキニル、C₃₋₈置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、置換C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェノキシおよびC₁₋₆ヘテロアルコキシ、NO₂、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；

R₃-R₁₁、R₂₄およびR₂₅は同じまたは異なるてもよく、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェノキシおよびC₁₋₆ヘテロアルコキシよりなる群から選択され；

R₄₀-R₄₆は同じまたは異なるてもよく、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₉分枝アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆置換アルキル、C₂₋₆置換アルケニル、C₂₋₆置換アルキニル、C₃₋₈置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキ

ル、C₁₋₆ヘテロアルキル、置換C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェノキシおよびC₁₋₆ヘテロアルコキシからなる群より選択され；

L₂、L₈およびL₉は独立して、-C(O)(CR₃₀R₃₁)Y₁₅(CR₃₂R₃₃)C(O)NR₃₅- または-C(O)(CR₃₀R₃₁)(CR₃₂R₃₃)C(O)NR₃₅- であり、

Y₁₅は、O、S、NR₃₄およびCH₂よりなる群から選択され；

R₃₀₋₃₅は同じまたは異なるてもよく、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'は同じまたは異なるてもよく、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は同じまたは異なるてもよく、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は同じまたは異なるてもよく、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'は同じまたは異なるてもよく、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】

R₃-R₁₀、R₂₄₋₂₅およびR₃₀₋₃₄がそれぞれHであり、Y₁₅がOまたはNR₃₄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】

R₁がポリエチレン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。

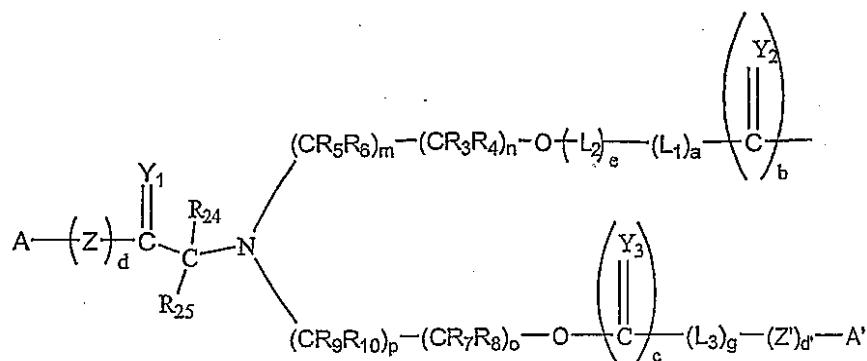
【請求項6】

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】

R₁が、OH、NH₂、SH、CO₂H、C₁₋₆アルキル成分、および

【化6】

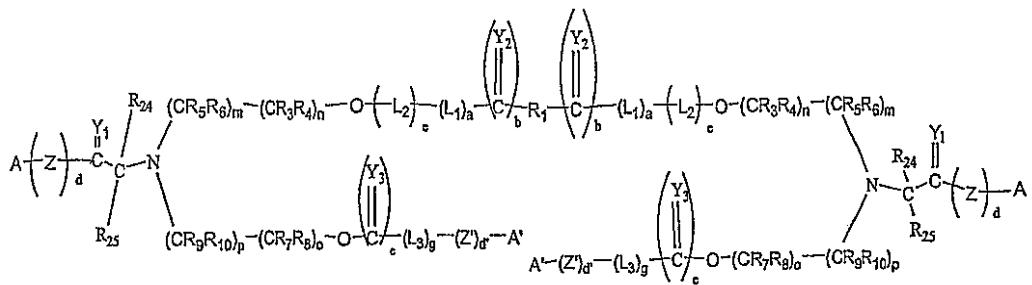


よりなる群から選択されるキャッピング基Jをさらに含むことを特徴とする請求項1記載の化合物。

【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。

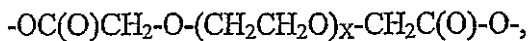
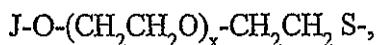
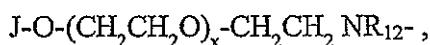
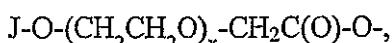
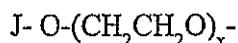
【化7】



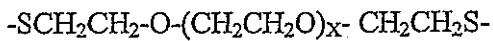
【請求項9】

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】



$-NR_{12}CH_2CH_2-O-(CH_2CH_2O)_x-CH_2CH_2NR_{12} \cdot$ および



(x が重合度であり；

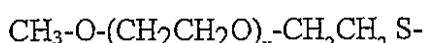
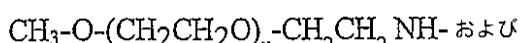
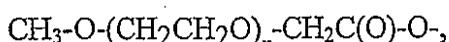
R_{12} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-19} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{2-6} 置換アルケニル、 C_{2-6} 置換アルキニル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシよりなる群から選択され；

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】

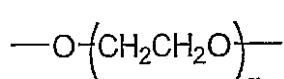


(x が重合度である。)

【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】

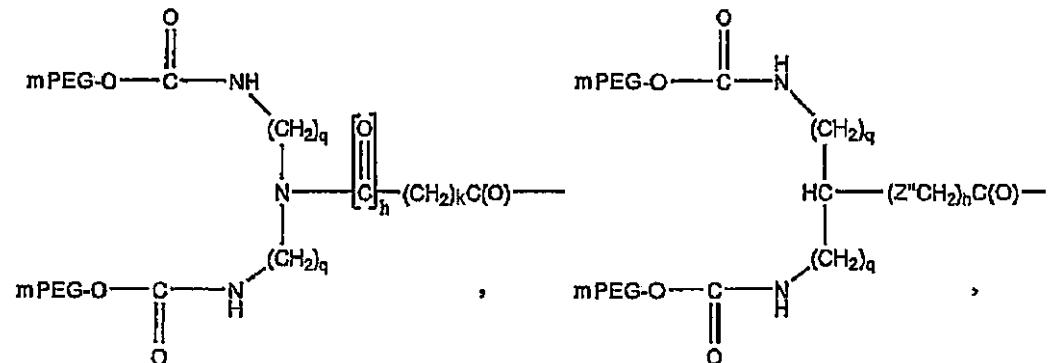
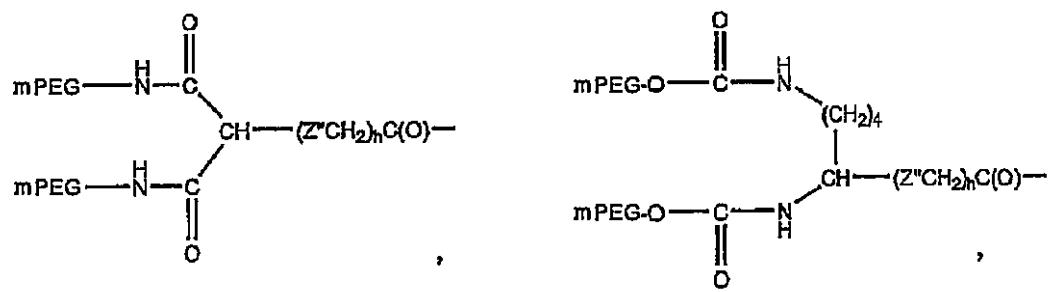
-C(O)CR₃₀R₃₁OCR₃₂R₃₃C(O)NR₃₅;
-C(O)CR₃₀R₃₁NR₃₄CR₃₂R₃₃C(O)NR₃₅; および
-C(O)CR₃₀R₃₁SCR₃₂R₃₃C(O)NR₃₅,

(R₃₀₋₃₄が、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆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。)

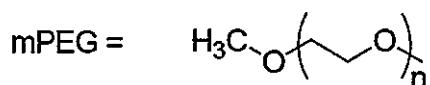
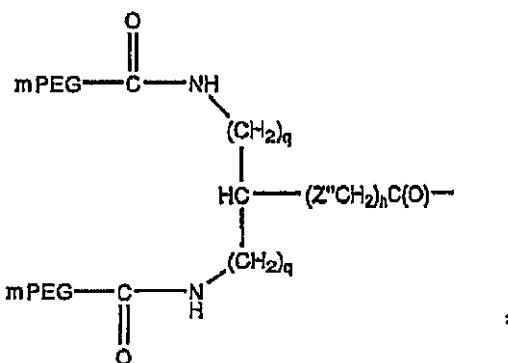
【請求項 1 3】

R₁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12】



および

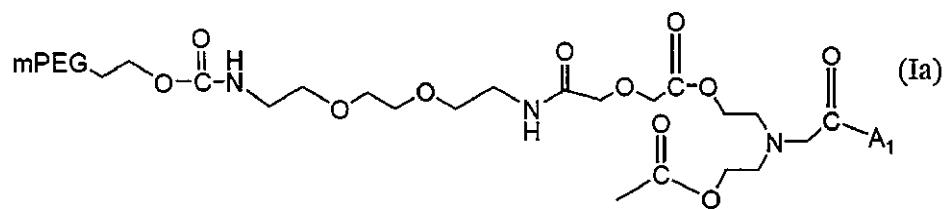


(qが1から5までの自然数であり；
 Z" が、O、NR₁₋₃、S、SOまたはSO₂であり；R₁₋₃がH、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈分枝アルキル、
 C₁₋₈置換アルキル、アリールまたはアラルキルであり；
 hが0または1であり；および
 kが1から6までの自然数である。)

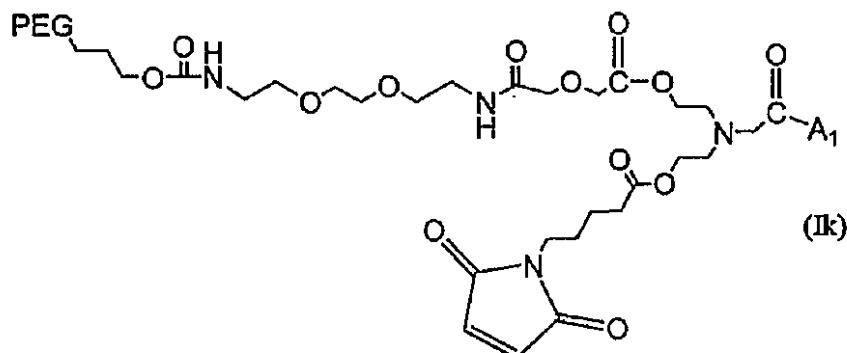
【請求項14】

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。

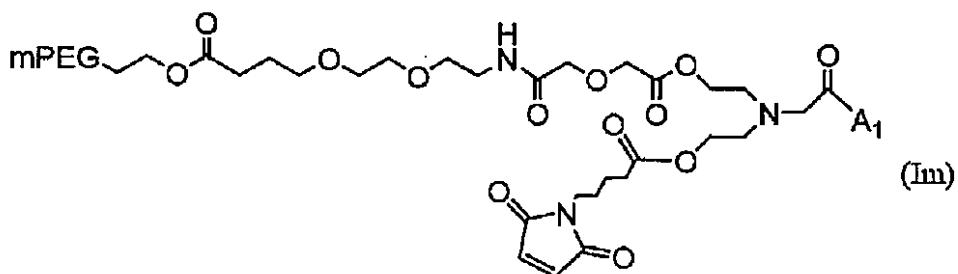
【化13】



【化14】



および



PEG = および

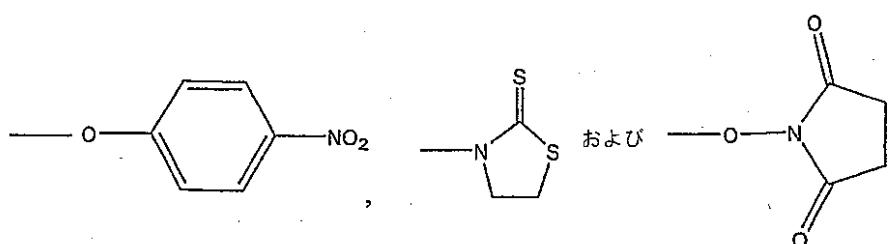
mPEG =

(A₁が脱離基である。)

【請求項15】

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14記載の化合物。

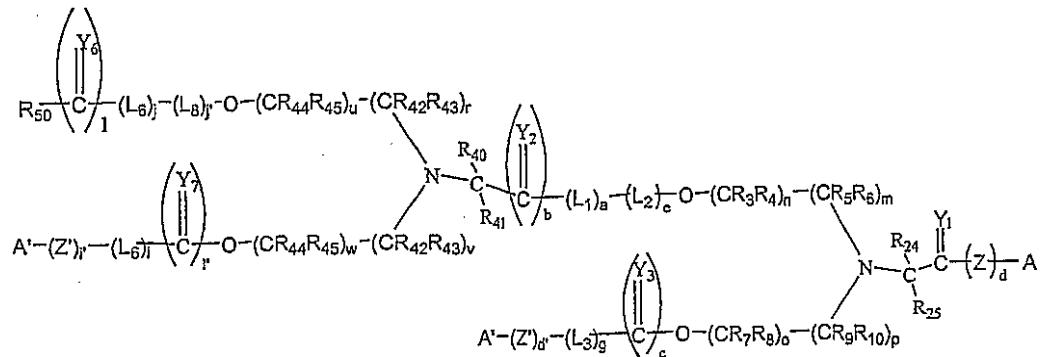
【化15】



【請求項16】

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。

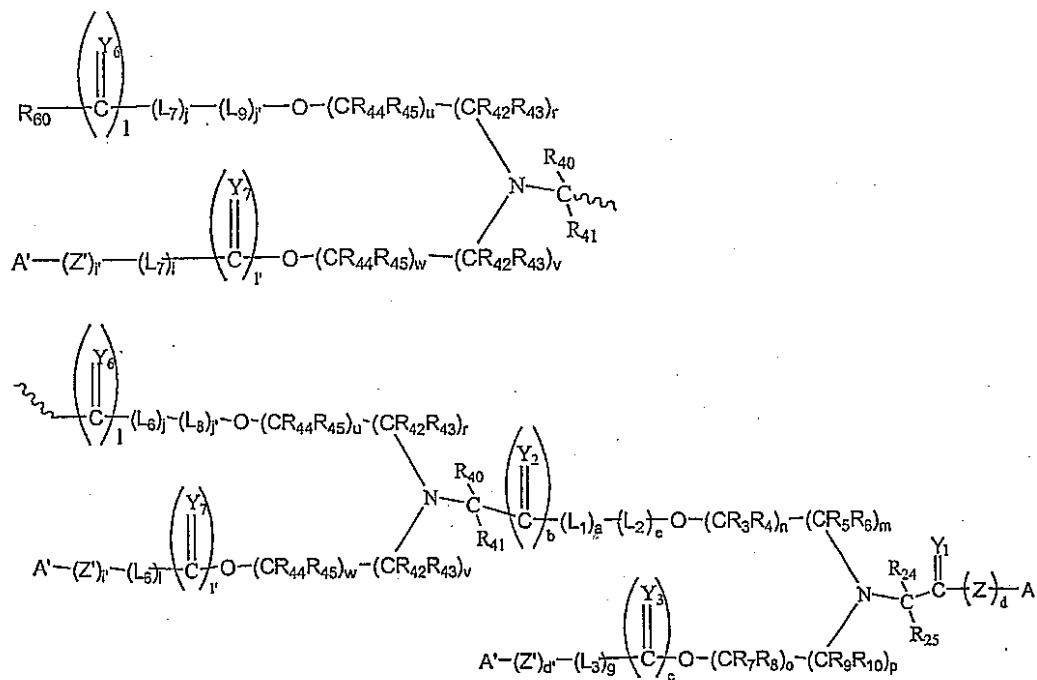
【化16】



【請求項17】

下記の構造式を有することを特徴とする請求項16記載の化合物。

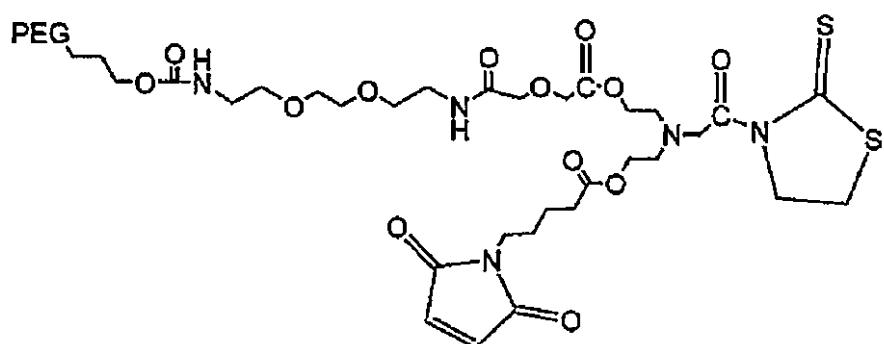
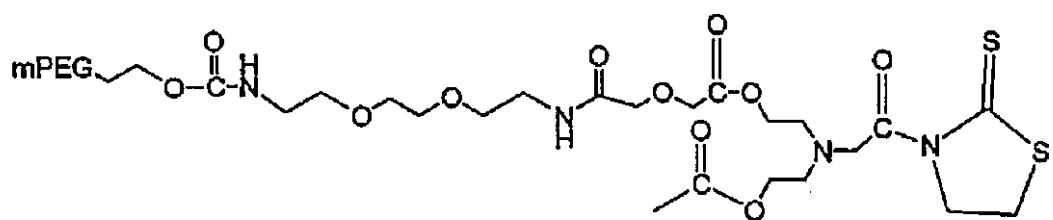
【化17】



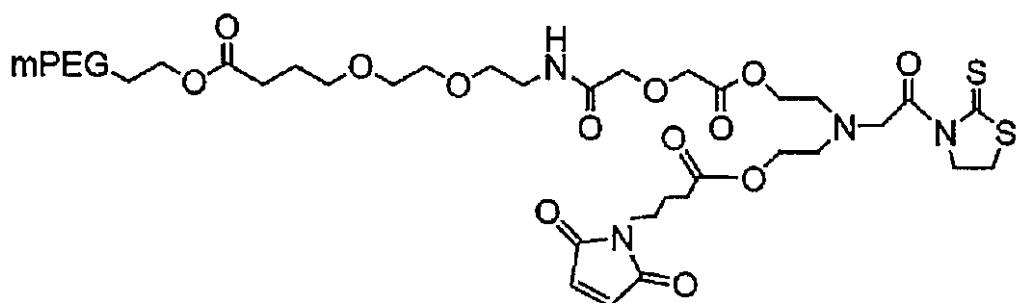
【請求項18】

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18】



および



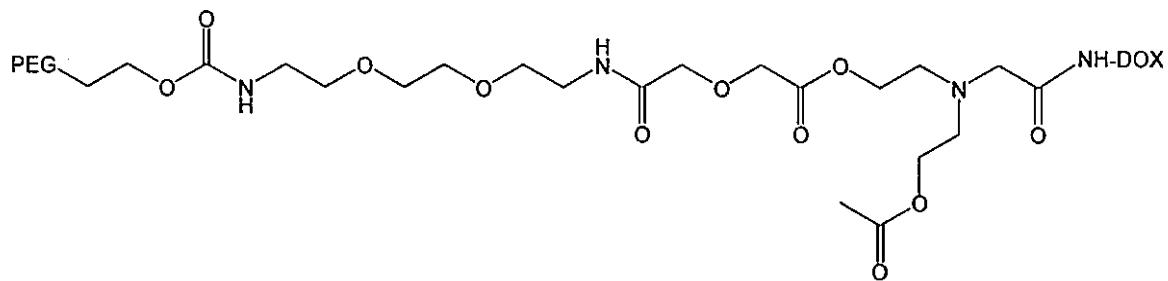
PEG = および

mPEG =

【請求項19】

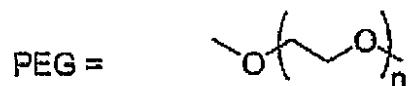
下記式で示される請求項1記載の化合物。

【化19】



(DOXはドキソルビシンであり、

【化20】

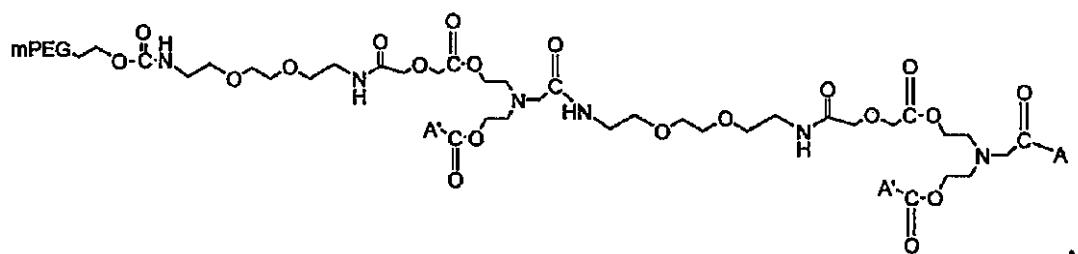


である。)

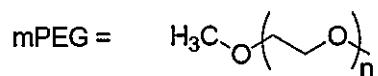
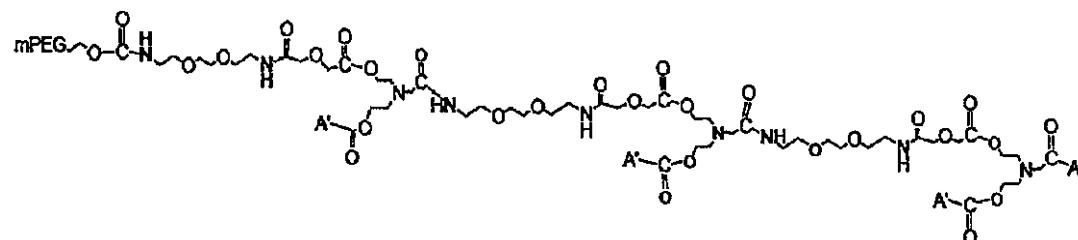
【請求項20】

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21】



および

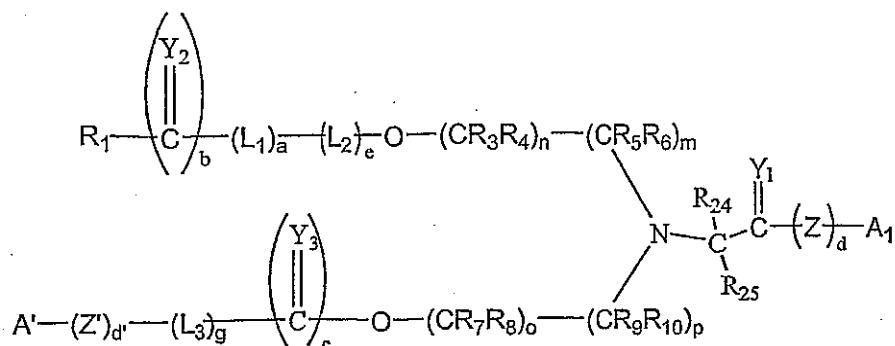


(AおよびA'は独立して脱離基である。)

【請求項21】

ポリマー複合体を調製する方法であつて、
下記の構造式

【化22】

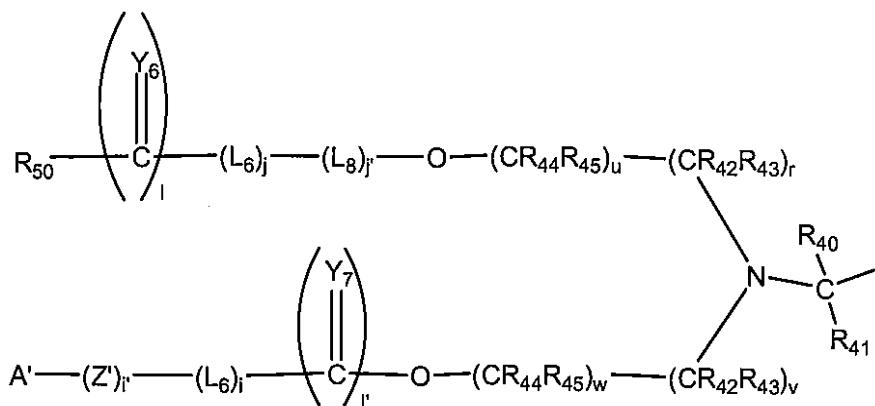


A_1 は脱離基であり；

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；

R_1 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；

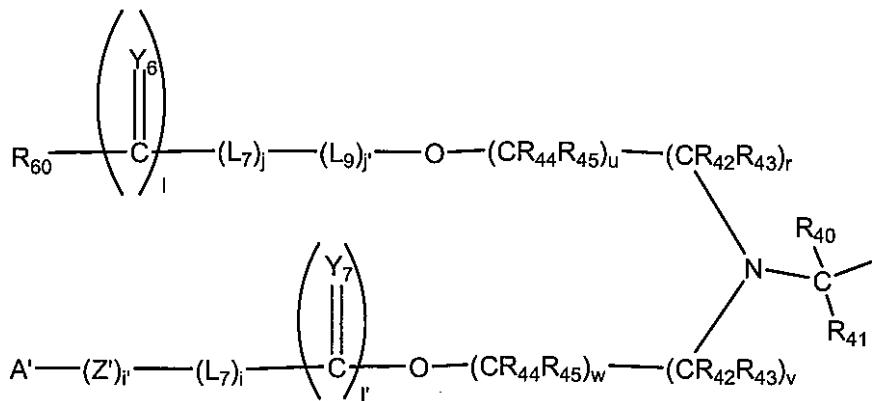
【化23】



Y_6 および Y_7 は、独立してO、Sまたは NR_{4-6} であり；

R_{50} は、ポarialキレンオキシド、または下記構造式を有するものであり；

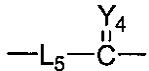
【化24】



R_{60} はポarial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25】



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NR₁₋₁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 2 6】

$$\text{-NR}_{19}(\text{CR}_{14}\text{R}_{15})_t\text{O-}$$

$$\text{-NR}_{19}(\text{CR}_{14}\text{R}_{15})_t(\text{CR}_{16}\text{CR}_{17}\text{O})_q\text{NR}_{19}\text{-},$$

$$-\text{O}(\text{CR}_{14}\text{R}_{15})_t\text{NR}_{19}-,$$

$$-\text{O}(\text{CR}_{14}\text{R}_{15})_t\text{O}-$$

$$\text{-NR}_{19}(\text{CR}_{14}\text{R}_{15})_t\text{NR}_{19}\text{-},$$

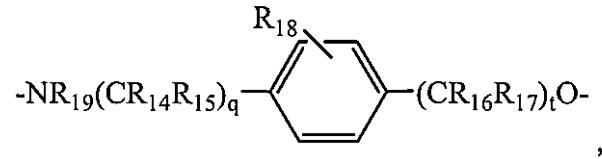
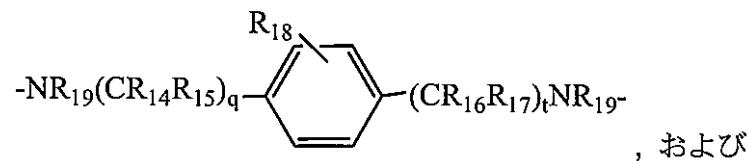
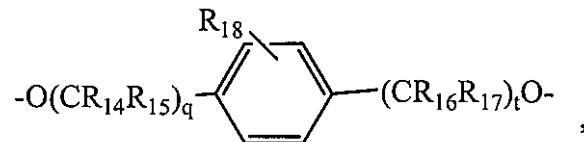
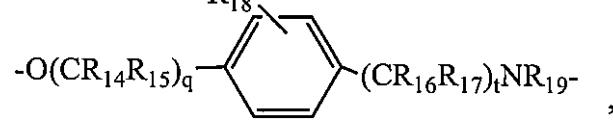
$$-\text{NR}_{19}(\text{CR}_{14}\text{R}_{15})_t(\text{CR}_{16}\text{CR}_{17}\text{O})_{q-},$$

$$-\text{NR}_{19}(\text{CR}_{16}\text{CR}_{17}\text{O})_t-$$

$$\text{-NR}_{19}(\text{CR}_{16}\text{CR}_{17}\text{O})_t(\text{CR}_{14}\text{R}_{15})_q\text{NR}_{19}\text{-},$$

$$-\text{O}(\text{CR}_{16}\text{CR}_{17}\text{O})_t\text{NR}_{19}-$$

2



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C₁₋₆ヘテロアルコキシよりなる群から選択され；

R₄₀₋₄₆は同じまたは異なるてもよく、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₉分枝アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆置換アルキル、C₂₋₆置換アルケニル、C₂₋₆置換アルキニル、C₃₋₈置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、置換C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェノキシおよびC₁₋₆ヘテロアルコキシよりなる群から選択され；

L₂およびL₈₋₉は独立して、-C(O)(CR₃₀R₃₁)Y₁₅(CR₃₂R₃₃)C(O)NR₃₅-、または-C(O)(CR₃₀R₃₁)(CR₃₂R₃₃)C(O)NR₃₅-であり。

Y₁₅は、O、S、NR₃₄およびCH₂よりなる群から選択され、

R₃₀₋₃₅は同じまたは異なるてもよく、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は同じまたは異なるてもよく、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、

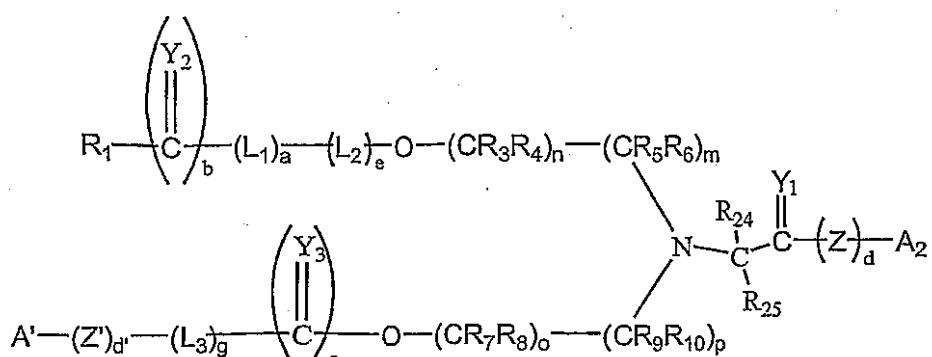
u、r、vおよびwは同じまたは異なるてもよく、独立して1から6の自然数であり；

(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、A₂は生物学的活性物質の残基である；

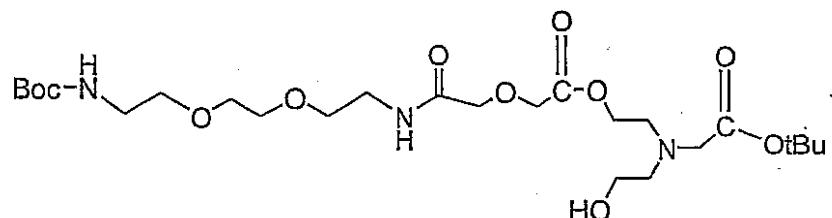
を有する化合物を形成する工程を含むことを特徴とする方法。

【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つて、

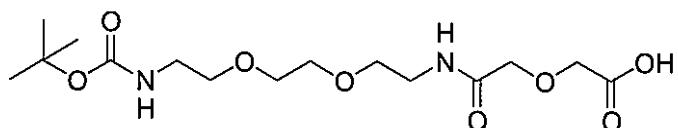
1) 拡張ブロックされた二官能性リンカーの1当量を、酸保護されたビシン成分の1当量と反応させて、下記の構造式の中間体を形成し：

【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；

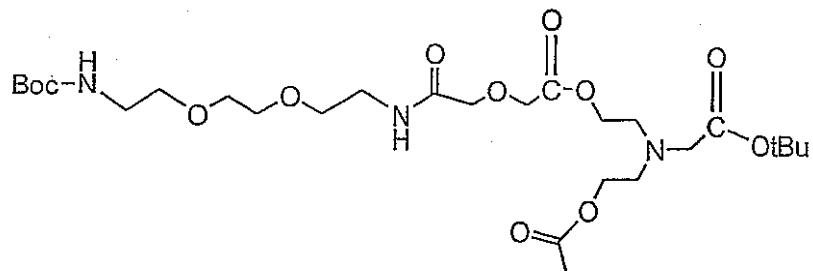
【化 2 9】



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、アシリル化剤と反応させて下記の中間体を形成し；

【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) ビシン酸を脱保護し、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。