

【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 18 年 8 月 10 日 (2006.8.10)

【公表番号】特表 2002-520288 (P2002-520288A)

【公表日】平成 14 年 7 月 9 日 (2002.7.9)

【出願番号】特願 2000-558827 (P2000-558827)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/765 (2006.01)

A 6 1 K 31/785 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 207/16 (2006.01)

C 0 7 D 213/64 (2006.01)

C 0 7 H 15/252 (2006.01)

C 0 7 F 7/18 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/765

A 6 1 K 31/785

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 43/00 1 2 3

C 0 7 D 207/16

C 0 7 D 213/64

C 0 7 H 15/252

C 0 7 F 7/18 A

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 6 月 7 日 (2006.6.7)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

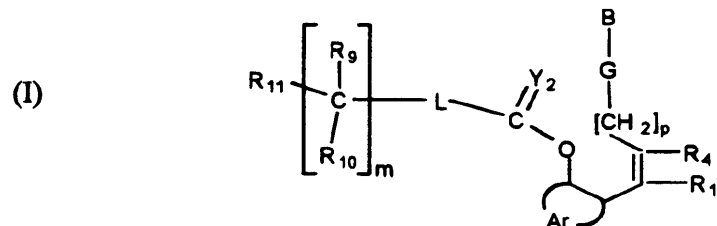
【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

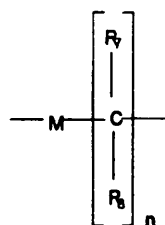
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次の式 (I) :

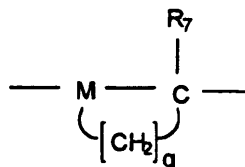


[上式中 :

L は、



又は



であり；

B は H、OH、OSiR₁₋₃、アミン含有標的部分の残基又はヒドロキシル含有標的部分の残基であり；

G は、



又は CH₂ であり；

Y₁₋₂ は独立して O 又は S であり；

M は X 又は Q であり；ここで、

X は電子求引基であり；

Q は C (= Y₂) から 3 ないし 6 の原子に位置する遊離電子対を含む部分であり；

R₇、R₈、R₉、R₁₀ 及び R₁₃ は独立して、水素、C₁₋₆ アルキル、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、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、C₁₋₆ ヘテロアルコキシから選択され、

R₁ 及び R₄ は独立して、水素、C₁₋₆ アルキル、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、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、C₁₋₆ ヘテロアルコキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、アシル、置換アシル、カルボキシアルキルからなる群から選択され；

Ar は式 (I) に含まれる場合に、多置換芳香族炭化水素又は多置換複素環基を形成する部分であり；

(m) は 0 又は 1 であり；

(n) は 0 又は正の整数であり；

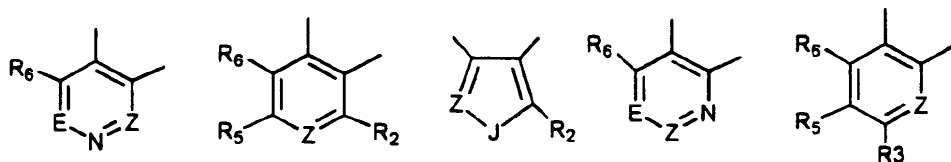
(p) は 0 又は 1 であり；

(q) は 3 又は 4 であり；

R₁₁ はポリマー残基である]

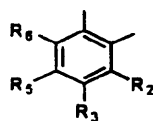
からなる化合物。

【請求項 2】 Ar により形成される芳香族部分が、



[ここで J は O、S、又は NR_1 であり、E 及び Z は独立して CH、O、S 又は NR_1 であり； R_2 、 R_3 、 R_5 及び R_6 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシ、 C_{1-8} ヘテロアルキル、 C_{1-8} ヘテロアルコキシ、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アラルキル、アリール、及びハロ-、ニトロ-及びシアノ-からなる群から選択される部分で置換されたアリール；カルボキシ-、カルボキシアルキル、アルキルカルボニルからなる群から選択される] からなる群から選択される請求項 1 の化合物。

【請求項 3】 Ar により形成される芳香族部分が、



である請求項 2 の化合物。

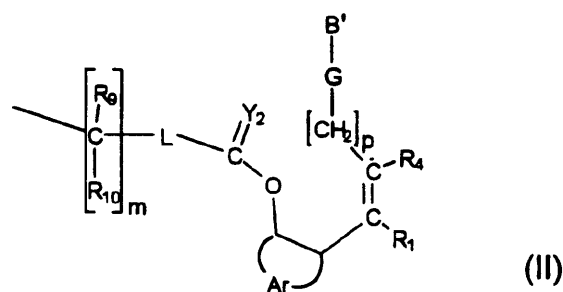
【請求項 4】 R_2 及び R_5 が C_{1-6} アルキルである請求項 3 の化合物。

【請求項 5】 R_2 及び R_5 がメチルである請求項 3 の化合物。

【請求項 6】 R_3 及び R_6 が水素である請求項 3 の化合物。

【請求項 7】 R_{11} がキャッピング基 A をさらに含有する請求項 1 の化合物。

【請求項 8】 A が、水素、 CO_2H 、 C_{1-6} アルキル部分、ジアルキル-アシル-ウレア-アルキル、及び次の式：



[上式中、 B' は B と同一か、又は B として定義された群の他のメンバーである] からなる群から選択される請求項 7 の化合物。

【請求項 9】 R_1 及び R_4 が独立して、水素、 CH_3 及び CH_2CH_3 からなる群から選択される請求項 1 の化合物。

【請求項 10】 前記置換 C_{1-6} アルキルがカルボキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル及びメルカプトアルキルからなる群から選択される請求項 1 の化合物。

【請求項 11】 X が、O、 NR_{12} 、



、S、SO及びSO₂ (ここで、Y₃はO又はSであり、R_{1 2}は水素、C_{1 - 6}アルキル、C_{3 - 1 2}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_{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}ヘテロアルキル及び置換C_{1 - 6}ヘテロアルキルからなる群から選択される)からなる群から選択される請求項1の化合物。

【請求項12】 XがO、NR_{1 2}、及び



からなる群から選択される請求項11の化合物。

【請求項13】 Qが、オルト置換フェニル、及びNH、O、S、-CH₂-C(O)-NH-からなる群のメンバーで置換されたアラルキル基、C_{2 - 4}アルキル、シクロアルキル、アリールからなる群から選択される請求項1の化合物。

【請求項14】 (n)が約1～約12の整数である請求項1の化合物。

【請求項15】 (n)が1又は2である請求項14の化合物。

【請求項16】 (m)が0である請求項1の化合物。

【請求項17】 (p)が1である請求項1の化合物。

【請求項18】 (q)が3である請求項1の化合物。

【請求項19】 Y_{1 - 2}がOである請求項1の化合物。

【請求項20】 R_{1 1}がポリアルキレンオキシドを含んでなる請求項1の化合物。

【請求項21】 前記ポリアルキレンオキシドがポリエチレングリコールを含んでなる請求項20の化合物。

【請求項22】 前記ポリマーが約2000～約100000の分子量を有する請求項1の化合物。

【請求項23】 前記ポリマーが約5000～約40000の分子量を有する請求項22の化合物。

【請求項24】 R_{1 1}が-C(=Y)-(CH₂)_n-O-(CH₂CH₂O)_x-A、-C(=Y)-Y-(CH₂)_n-O-(CH₂CH₂O)_x-A及び-C(=Y)-NR_{1 2}-(CH₂)_n-O-(CH₂CH₂O)_x-Aからなる群から選択され、ここで、

R₁及びR₄は独立して、水素、C_{1 - 6}アルキル、C_{1 - 6}ヘテロアルキル、置換C_{1 - 6}ヘテロアルキル及び置換C_{1 - 6}アルキルからなる群から選択され；

(n)は0又は正の整数であり；

YはO又はSであり；

Aはキャッピング基であり；

(x)は重合度を表す；

請求項1の化合物。

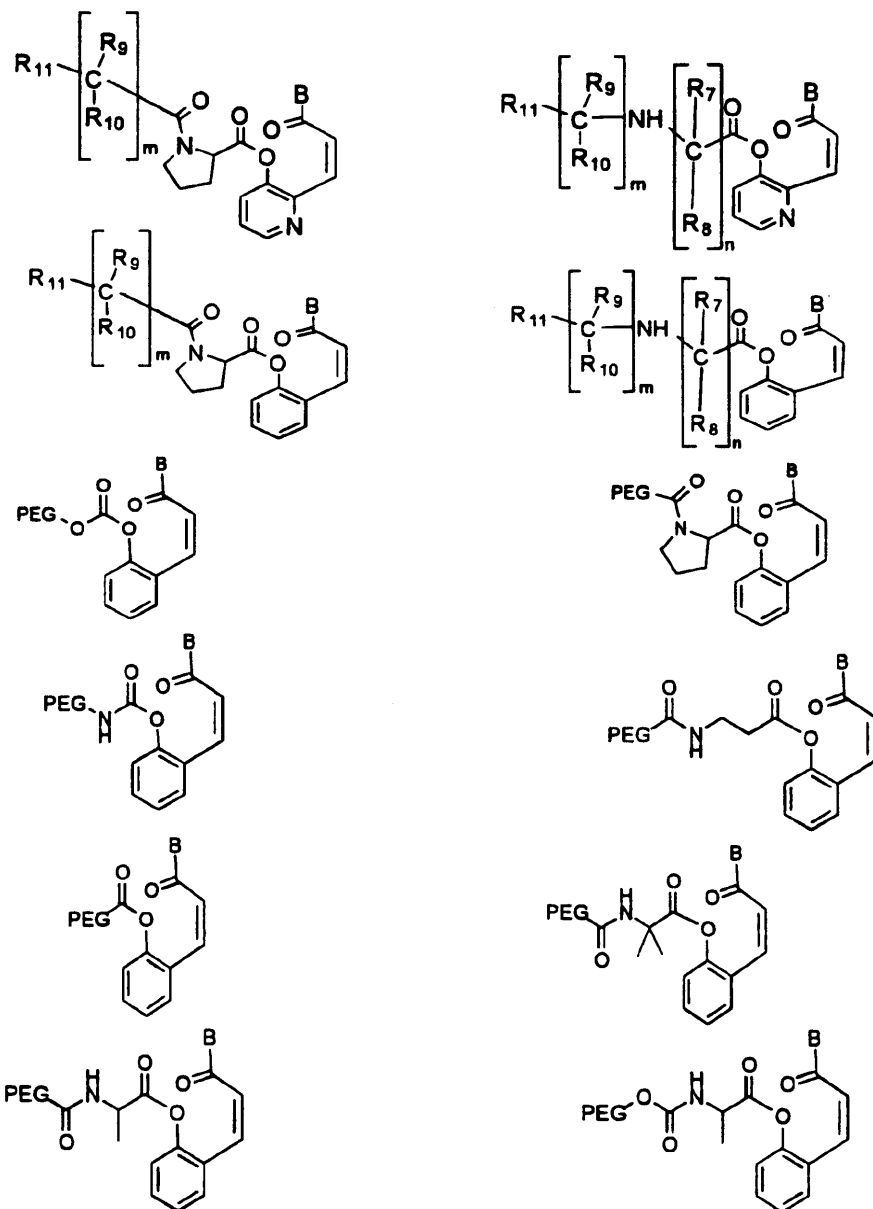
【請求項25】 BがN-ヒドロキシベンゾトリアゾリル、ハロゲン、N-ヒドロキシフタルイミジル、p-ニトロフェノキシ、イミダゾリル、N-ヒドロキシスクシンイミジル、チアゾリジニルチオンからなる群から選択される脱離基、又は酸活性化基である請求項1の化合物。

【請求項26】 Bがアントラサイクリン、ダウノルピシン、ドキソルピシン、p-ヒドロキシアニリンマスタード、Ar a-C及びゲンシタピンからなる群のメンバーの残基である請求項1の化合物。

【請求項 27】 B が酵素、タンパク質、ペプチド又はアミン含有化合物の残基である請求項 1 の化合物。

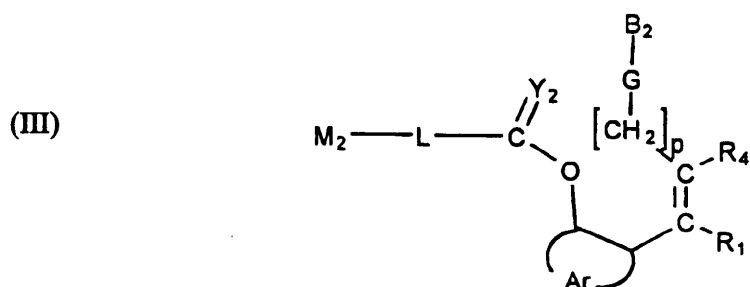
【請求項 28】 B が第 2 のポリマー輸送系を含む請求項 1 の化合物。

【請求項 29】 次の式：

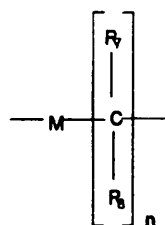


からなる群から選択される請求項 1 の化合物。

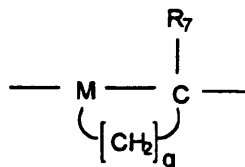
【請求項 30】 a. 次の中間化合物 (III)



[ここで、 M_2 は開裂可能な又は可逆的な保護基であり；
L は、



又は



であり；

B₂ は脱離基であり；

G は、



又は C H₂ であり；

Y₁、Y₂ は独立して O 又は S であり；

M は X 又は Q であり；ここで、

X は電子求引基であり；また

Q は C (= Y₂) から 3 ないし 6 の原子に位置する遊離電子対を含む部分であり；

R₁ 及び R₄ は独立して、水素、C₁ - 6 アルキル、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、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、C₁ - 6 ヘテロアルコキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、アシル、置換アシル、カルボキシアシルキルからなる群から選択され；

R₇、R₈ 及び R₁₃ は独立して、水素、C₁ - 6 アルキル、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、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 ヘテロアルキル及び置換 C₁ - 6 ヘテロアルキルからなる群から選択され；

Ar は式 (I) に含まれる場合に、多置換芳香族炭化水素又は多置換複素環基を形成する部分であり；

(n) は 0 又は正の整数であり；

(p) は 0、1 又は 2 であり；

(q) は 3 又は 4 である]

の化合物を酸と接触させて、中間化合物 (I I I) を脱保護し；

b. 脱保護された中間化合物を活性化ポリマーと反応させる；

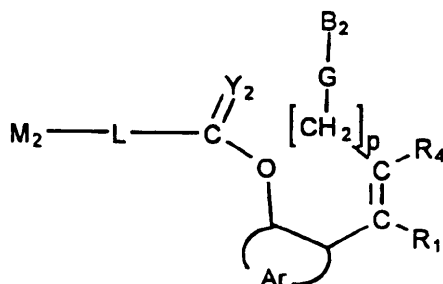
ことを含んでなるプロドラッグ輸送形態の調製方法。

【請求項 31】 c. 工程 b で得られた化合物をアミン含有又はヒドロキシル含有化合物と反応させて、共役体を形成する工程をさらに含んでなる請求項 30 の方法。

【請求項 32】 前記共役体を活性化ポリマーと反応させて、ポリマーハイブリッド輸送系を形成することをさらに含んでなる請求項 31 の方法。

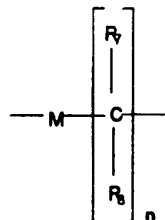
【請求項 33】 a. 次の中間化合物 (I I I)

(III)

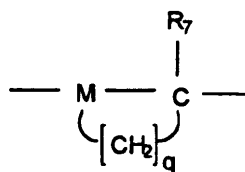


[ここで、 M_2 は開裂可能な又は可逆的な保護基であり；

L は、



又は



であり；

B は脱離基であり；

G は、



又は CH_2 であり；

Y_1, Y_2 は独立して O 又は S であり；

M は X 又は Q であり；ここで、

X は電子求引基であり；

Q は $C(=Y_2)$ から 3 ないし 6 の原子に位置する遊離電子対を含む部分であり；

R_1 及び R_4 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 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_{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、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、アシル、置換アシル、カルボキシアリルからなる群から選択され；

R_7 、 R_8 及び R_{1-3} は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 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_{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} ヘテロアルキル及び置換 C_{1-6} ヘテロアルキルからなる群から選択され；

Ar は式 (I) に含まれる場合に、多置換芳香族炭化水素又は多置換複素環基を形成する部分であり；

(n) は 0 又は正の整数であり；

(p)は0、1又は2であり；

(q)は3又は4である]

を提供し；

b.アミン含有化合物又はヒドロキシル含有化合物に中間化合物(III)をカップリングさせて、第2の中間化合物を形成し；

c.酸で第2の中間化合物を脱保護し；

d.脱保護された第2の中間化合物を活性化ポリマーと反応させる；

ことを含んでなるプロドラッグ輸送形態の調製方法。

【請求項34】 Bがアミン含有又はヒドロキシル含有標的部分の残基である、請求項1の化合物を、活性成分として、含有する製薬組成物。