

【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 17 年 11 月 10 日 (2005.11.10)

【公表番号】特表 2001-519784(P2001-519784A)

【公表日】平成 13 年 10 月 23 日 (2001.10.23)

【出願番号】特願平 10-540638

【国際特許分類第 7 版】

A 6 1 K 47/48
A 6 1 K 31/337
A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/573
A 6 1 K 31/704
A 6 1 K 38/00
A 6 1 K 38/43
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 47/34
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/08
A 6 1 P 13/00
A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 15/16
A 6 1 P 15/18
A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 35/00
C 0 8 G 65/329
C 0 8 G 73/00

【F I】

A 6 1 K 47/48
A 6 1 K 31/337
A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/573
A 6 1 K 31/704
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 47/34
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/08
A 6 1 P 13/00
A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 15/16
A 6 1 P 15/18
A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 35/00
C 0 8 G 65/329
C 0 8 G 73/00
A 6 1 K 37/02
A 6 1 K 37/48

【手続補正書】

【提出日】平成17年3月7日(2005.3.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手続補正書

平成17年3月7日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

平成10年特許願第540638号

2. 補正をする者

名称 エンゾン, インコーポレーテッド

3. 代理人

住所 東京都港区虎ノ門4丁目3番20号
神谷町MTビル19階

電話番号 03 (5425) 1800

氏名 (9109) 弁理士 平木 祐輔

方 式 査
方 審

4. 補正対象書類名

請求の範囲

5. 補正対象項目名

請求の範囲

6. 補正の内容

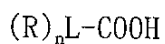
請求の範囲を別紙のとおり補正する。



(別紙)

請求の範囲

1. 式(Ia)

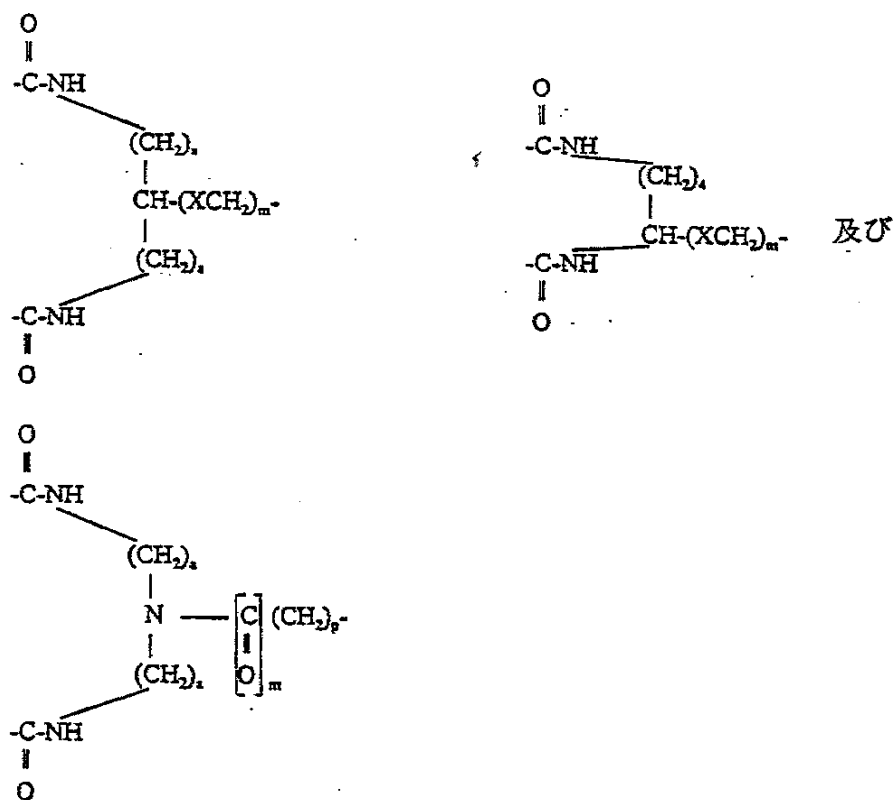


[式中、

(R)は、 C_1-C_4 アルキル末端基を含む水溶性の実質的に非抗原性のポリマーであり、

(n) = 2 であり、

(L)は、



からなる群から選択され、

(a)は約1から約5の整数であり、

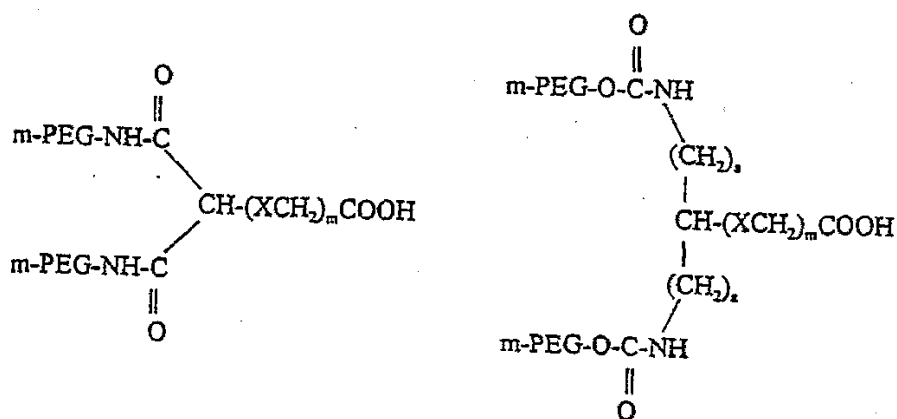
(m)は0または1であり、

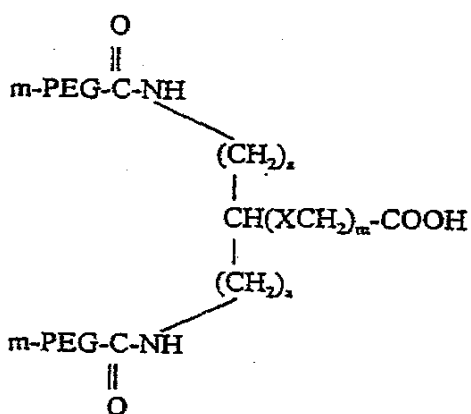
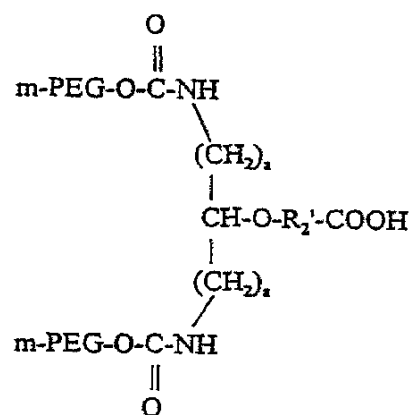
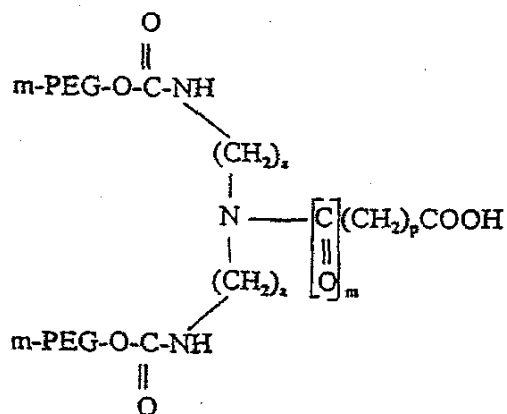
XはO、NQ、S、SO、SO₂からなる群から選択され、QはH、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} 分枝アルキル、 C_{1-8} 置換アルキル、アリールまたはアラルキルであり、

(p)は正の整数である]

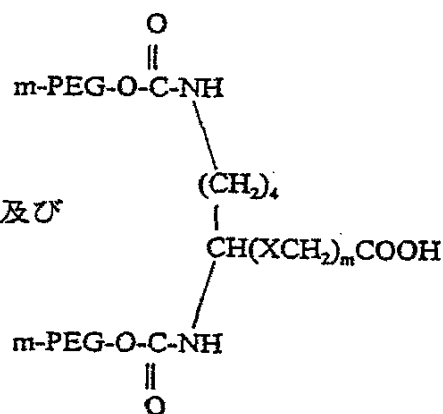
を有する実質的に非抗原性の分枝ポリマー。

2. 少なくとも 1 個の(R)が直鎖ポリマーまたはポリ(アルキレンオキシド)である請求項 1 に記載のポリマー。
3. ポリ(アルキレンオキシド)が、ポリ(エチレングリコール)ホモポリマー、アルキルによりキャップされたポリ(エチレンオキシド)、及びポリ(アルキレンオキシド)のブロックコポリマーのコポリマーからなる群から選択される請求項 2 に記載のポリマー。
4. ポリ(アルキレンオキシド)が約 200～約 80,000、好ましくは約 2,000～約 20,000、さらに好ましくは約 5,000～約 20,000 の分子量を有する請求項 3 に記載のポリマー。
5. 各(R)がポリ(エチレングリコール)である請求項 1 に記載のポリマー。
6. (m)が 0 である請求項 1 に記載のポリマー。
7. C₁-C₄アルキル末端基がメトキシである請求項 1 に記載のポリマー。
- 8.





及び





[式中、

(a)は約1から約5の整数であり、

(m)は0または1であり、

XはO、NQ、S、SO及びSO₂からなる群から選択され、Qは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、

(p)は正の整数であり、

R'₂は、-CO-NH-(CH₂)_d-、-CO-NH-(CH₂-CH₂-O-)_d-、
 -CO-NH--及び-CO-NH--(O-CH₂-CH₂-)_d-からなる群から選択されるスペーサー部分であり、

(d)は約1から約18の整数である]

からなる群から選択される構造を有する請求項1に記載のポリマー。

9. (L)に近位のスペーサー部分をさらに含む請求項1に記載のポリマー。

10. 少なくとも1個の(R)が求核物質と共有結合できる官能基をさらに含む請

求項1に記載のポリマー。

11. タンパク質、ペプチド、ポリペプチド、酵素、及び化学療法用分子からなる群から選択される生物活性求核物質を、

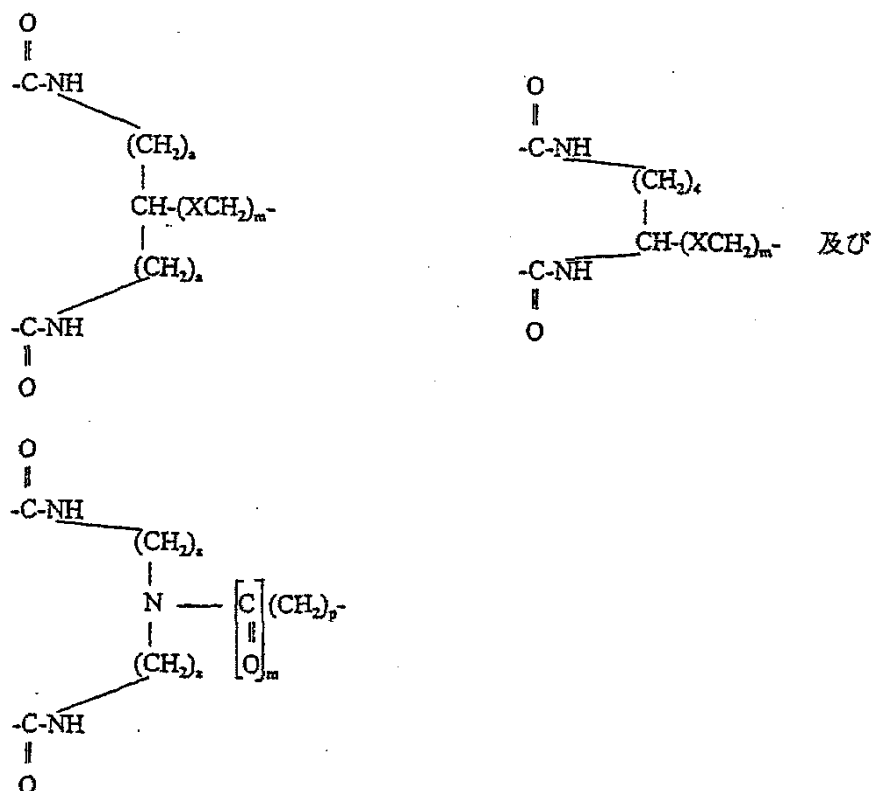


[式中、

(R)は、 C_1-C_4 アルキル末端基を含む水溶性の実質的に非抗原性のポリマーであり、

(n) = 2 であり、

(L)は、



からなる群から選択され、

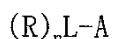
(a)は約1から約5の整数であり、

(m)は0または1であり、

XはO、NQ、S、SO及びSO₂からなる群から選択され、QはH、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} 分枝アルキル、 C_{1-8} 置換アルキル、アリールまたはアラルキルであり、

(p)は正の整数である]で表される構造を有する活性化された非抗原性分枝ポリマーと接触させることを含む、生物活性コンジュゲートの形成方法。

12. 請求項 1 に記載の実質的に非抗原性の分枝ポリマーを求核物質と反応させることにより製造されたポリマーコンジュゲート。
13. 少なくとも 1 個の(R)がポリ(アルキレンオキシド)である請求項 12 に記載のコンジュゲート。
14. ポリ(アルキレンオキシド)が約 200～約 80,000 の分子量を有する請求項 13 に記載のコンジュゲート。
15. 各(R)がポリ(エチレングリコール)である請求項 12 に記載のコンジュゲート。
16. 求核物質がタンパク質、ペプチド及びポリペプチドから選択される請求項 12 に記載のコンジュゲート。
17. 求核物質が、抗新生物薬、抗感染薬、抗不安薬、抗胃腸薬、中枢神経系活性化剤、鎮痛剤、排卵誘発剤、避妊薬、抗炎症薬、ステロイド剤、抗尿毒症薬、心血管薬、血管拡張剤、及び血管収縮剤からなる群のメンバーである請求項 12 に記載のコンジュゲート。
18. 抗新生物薬が、タキソール、タキサン、タキソテール、タキソイド分子、カンプトテカン、アントラサイクリン、及びメトトレキセートからなる群から選択される請求項 17 に記載のコンジュゲート。
19. 治療を要する哺乳動物のための医薬の製造における、請求項 12 に記載の分枝ポリマーコンジュゲートの使用。
20. 式



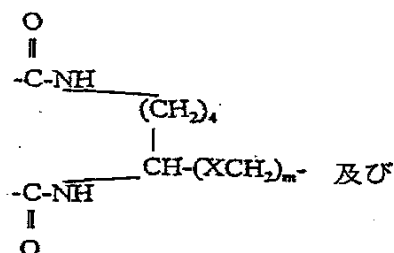
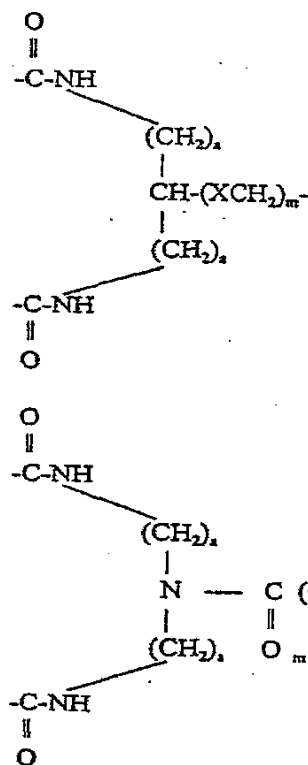
[式中、

(R)は C_1-C_4 末端基を含む水溶性の実質的に非抗原性のポリマーであり、

(n) = 2 であり、

(A)は、タンパク質、ペプチド、ポリペプチド、酵素、及び化学療法用分子からなる群から選択される生物活性求核物質と結合し得る官能基であって、官能化されて前記求核物質と反応できる部分を有するものであり、

(L)は、



からなる群から選択され、

(a)は約1から約5の整数であり、

(m)は0または1であり、

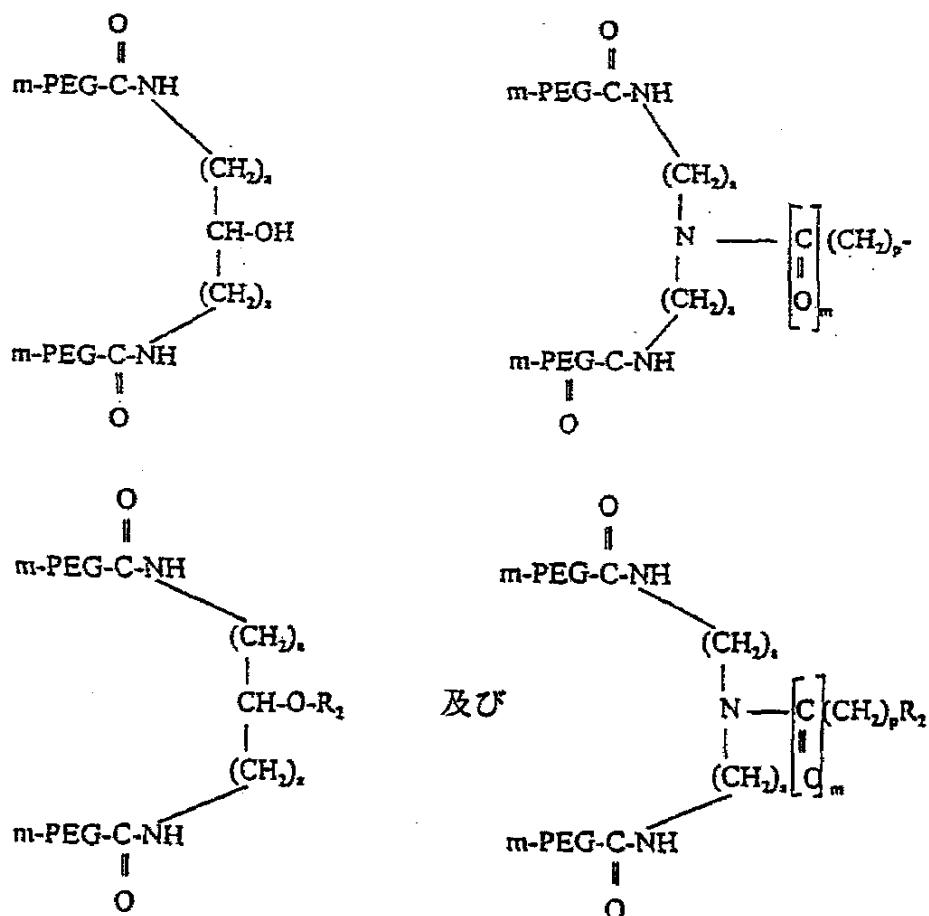
XはO、NQ、S、SO及びSO₂からなる群から選択され、QはH、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈分枝アルキル、C₁₋₈置換アルキル、アリールまたはアラルキルであり、

(p)は正の整数である]

を有する実質的に非抗原性の分枝ポリマー。

21. 少なくとも1個の(R)がポリ(アルキレンオキシド)である請求項20に記載のポリマー。
22. ポリ(アルキレンオキシド)が約200～約80,000、好ましくは約2,000～約42,000、及びより好ましくは約5,000～約20,000の分子量を有する請求項20に記載のポリマー。
23. 各(R)がポリ(エチレングリコール)である請求項20に記載のポリマー。
24. C₁-C₄アルキル末端基がメトキシである請求項20に記載のポリマー。

25.



[式中、

(a)は約1から約5の整数であり、

(m)は0または1であり、

(p)は正の整数であり、好ましくは約1から約6であり、

R_2 はポリマー、 $-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)_d\text{X}_2$ 、 $-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_d\text{X}_2$ 、 $-\text{CO-NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}_2$ 及び $-\text{CO-NH}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_d\text{X}_2$ からなる群から選択されるスペーサー部分であり、

(d)は1から18の整数であり、

(X_2)はH、OH、 NH_2 またはCOOHである]

からなる群から選択される構造を有する請求項20に記載のポリマー。

26. タンパク質、ペプチド、ポリペプチド、酵素、及び化学療法用分子からなる群から選択される生物活性求核物質を、

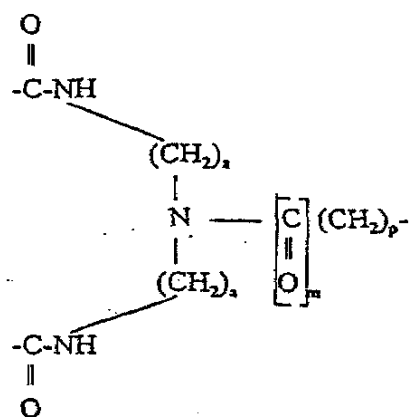
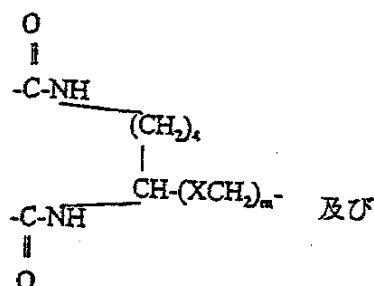
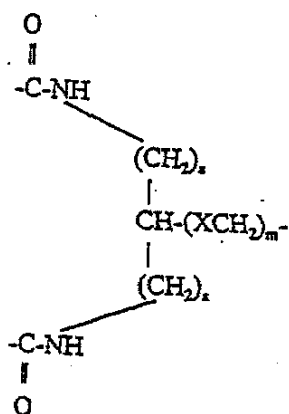


[式中、

(R)は C_1 - C_4 末端基を含む水溶性の実質的に非抗原性のポリマーであり、

(n) = 2 であり、

(L)は、



からなる群から選択され、

(a)は約1から約5の整数であり、

(m)は0または1であり、

XはO、NQ、S、SO及び SO_2 からなる群から選択され、QはH、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} 分枝アルキル、 C_{1-8} 置換アルキル、アリアルまたはアラルキルであり、

(p)は正の整数であり、

(A)は前記生物活性求核物質と共有結合を形成することができる官能基である]で表される構造を有する非抗原性の活性化分枝ポリマーと接触させる

ことを含む、生物活性コンジュゲートの形成方法。

27. 反応性カルボン酸基を有する非抗原性分枝ポリマーの製造方法であって、

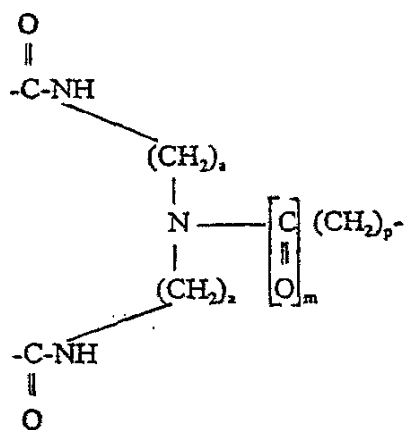
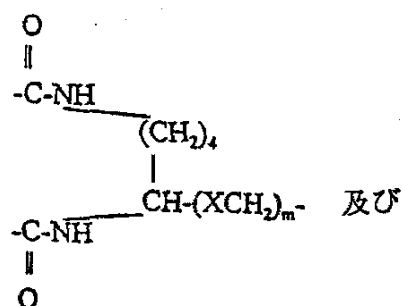
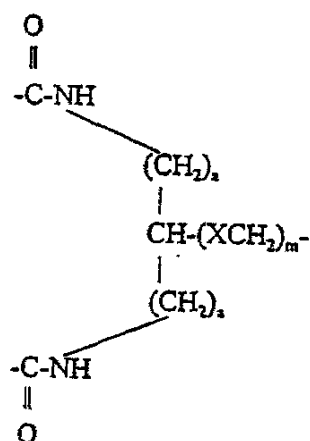
i) $(R)_nL-A$ (I)

[式中、

(R)は C_1-C_4 末端基を含む水溶性の実質的に非抗原性のポリマーであり、

(n) = 2 であり、

(L)は、



からなる群から選択され、

(a)は約1から約5の整数であり、

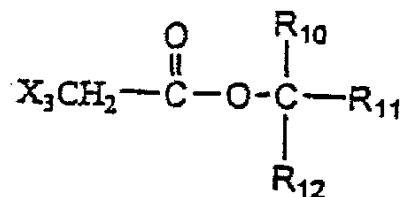
(m)は0または1であり、

XはO、NQ、S、SO及びSO₂からなる群から選択され、Qは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、

(p)は正の整数であり、

(A)は求核物質と共有結合を形成することができる官能基である]で表される構造を有する非抗原性の分枝ポリマーを、塩基の存在下でアルキルハロアセテートと接触させて非抗原性の分枝ポリマーのアルキルエステルを形成し、
 ii) そのアルキルエステルを酸と反応させて、式(Ia) $(R)_nL-COOH$ を有する反応性カルボン酸を有する非抗原性の分枝ポリマーを形成する、
 ことを含んでなる方法。

28. アルキルハロアセテートが3級アルキルハロアセテートである請求項27に記載の方法。
29. 非抗原性ポリマーがポリエチレングリコールである請求項27に記載の方法。
30. 3級アルキルハロアセテートが式



(式中、

X₃は塩素、臭素、またはヨウ素であり、

R₁₀₋₁₂は、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈置換アルキルまたはC₁₋₈分枝アルキル及びアリールからなる群から独立に選択される)で表される請求項28に記載の方法。

31. 3級アルキルハロアセテートがt-ブチルハロアセテートである請求項30に記載の方法。
32. 非抗原性分枝ポリマーの活性カーボネートの製造方法であって、

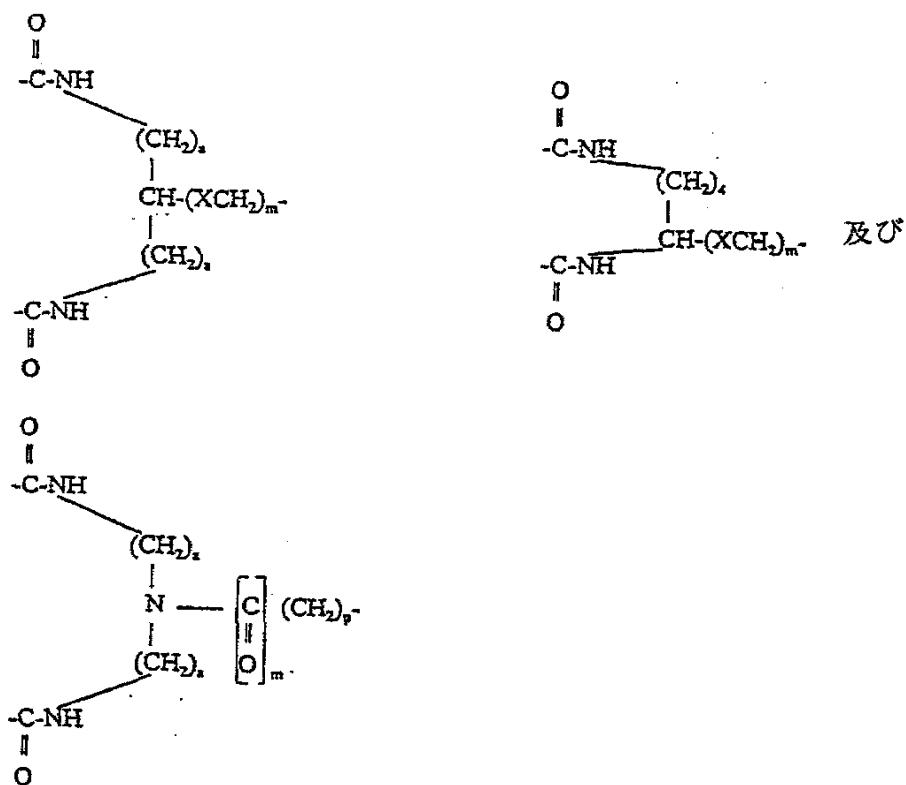
i) $(R)_nL-A$ (I)

[式中、

(R)はC₁-C₄末端基を含む水溶性の実質的に非抗原性のポリマーであり、

(n) = 2であり、

(L)は、



からなる群から選択され、

(a)は約1から約5の整数であり、

(m)は0または1であり、

XはO、NQ、S、SO及びSO₂からなる群から選択され、Qは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、

(p)は正の整数であり、

(A)は求核物質と共有結合を形成することができる官能基である]で表される構造を有する非抗原性の分枝ポリマーをp-ニトロフェニルクロロホルメートと接触させ、

ii) 工程 i)の p-ニトロフェニルカーボネート活性エステルをN-ヒドロキシスクシンイミドと反応させる、

各工程を含んでなる方法。

33. 非抗原性分枝ポリマーのスクシンイミジルカーボネート活性エステルの製造方法であって、

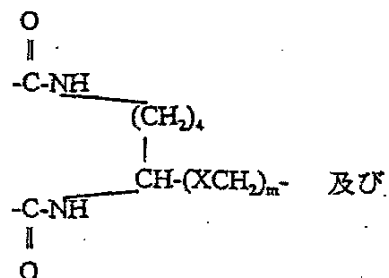
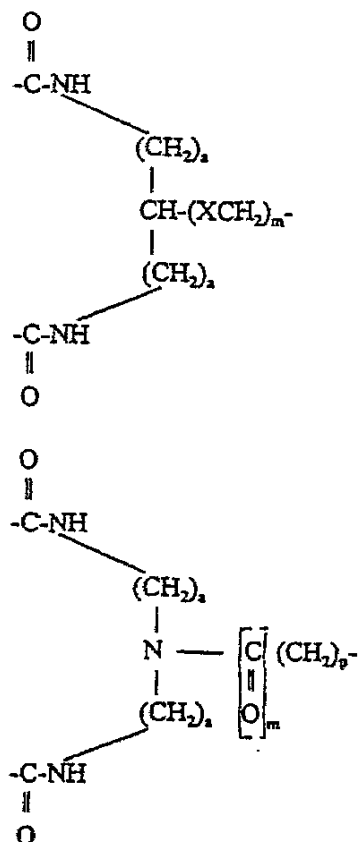


[式中、

(R)は C_1 - C_4 末端基を含む水溶性の実質的に非抗原性のポリマーであり、

(n) = 2 であり、

(L)は、



からなる群から選択され、

(a)は約1から約5の整数であり、

(m)は0または1であり、

XはO、NQ、S、SO及びSO₂からなる群から選択され、QはH、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} 分枝アルキル、 C_{1-8} 置換アルキル、アリールまたはアラルキルであり、

(p)は正の整数であり、

(A)は求核物質と共有結合を形成することができる官能基である]で表される構造を有する非抗原性の分枝ポリマーをN-ヒドロキシスクシンイミド及び縮合剤と接触させる、
ことを含んでなる方法。