

【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20年2月28日(2008.2.28)

【公表番号】特表2003-530317(P2003-530317A)

【公表日】平成15年10月14日(2003.10.14)

【出願番号】特願2001-550236(P2001-550236)

【国際特許分類】

C 07 F	15/00	(2006.01)
A 61 K	9/08	(2006.01)
A 61 K	31/555	(2006.01)
A 61 K	47/48	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
C 07 C	233/47	(2006.01)
C 08 F	8/42	(2006.01)
C 08 G	69/48	(2006.01)

【F I】

C 07 F	15/00	F
A 61 K	9/08	
A 61 K	31/555	
A 61 K	47/48	
A 61 P	35/00	
A 61 P	43/00	1 2 3
C 07 C	233/47	
C 08 F	8/42	
C 08 G	69/48	

【手続補正書】

【提出日】平成19年12月27日(2007.12.27)

【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】

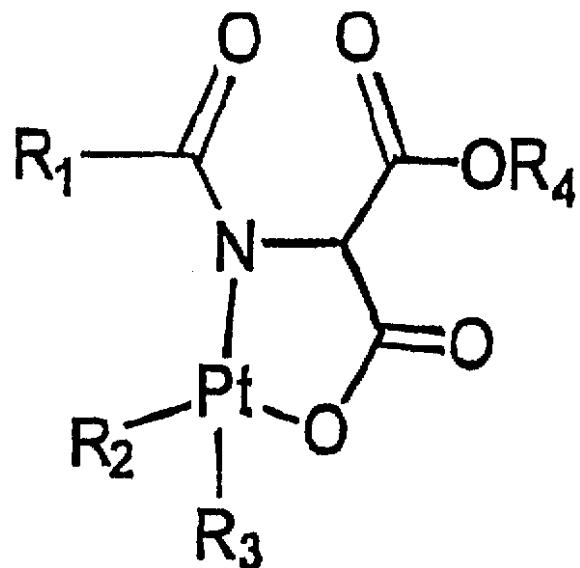
【請求項1】 精製されたN，O-アミドマロネート白金ジアミン錯体。

【請求項2】 ポリマー結合N，O-アミドマロネート白金ジアミン錯体。

【請求項3】 白金感受性新形成を処置するための医薬の製造のための、精製されたN，O-アミドマロネート白金ジアミン錯体の使用。

【請求項4】 腫瘍の処置における使用的ための組成物であって、以下の式：

【化1】



のシスジアミン N , O - アミドマロネート白金種を含み、

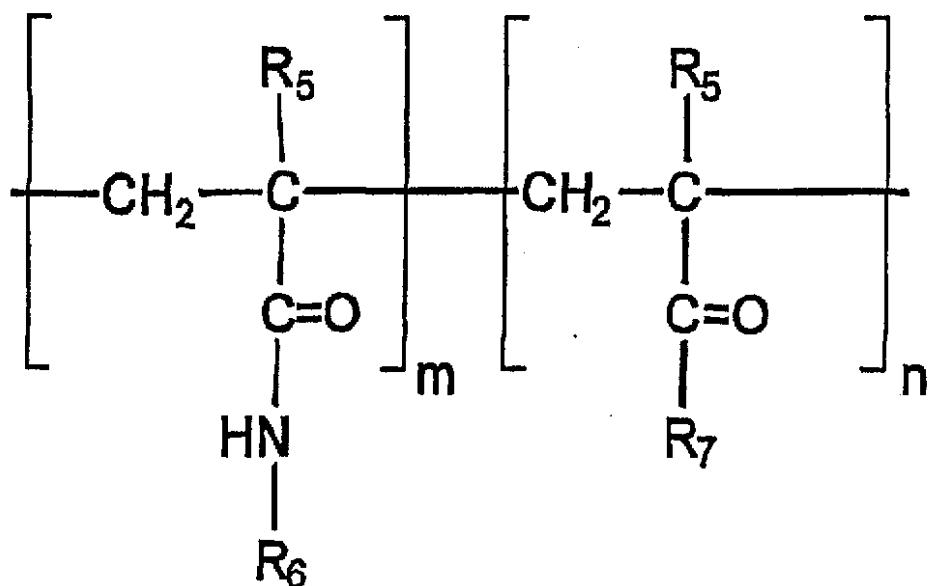
ここで、R₁は、H、アルキル、水可溶化基、担体または該白金種を腫瘍に標的化するのに有用な標的化基であり；R₂およびR₃は、アミンであり；R₄は、Hまたはカチオンであり；そして該白金種が、抗腫瘍活性を有するか、またはインビポで変換されて抗腫瘍活性を有する、組成物。

【請求項 5】 請求項 4 に記載の組成物であって、ここで、前記カチオンが、アルカリ金属またはアルカリ土類金属である、組成物。

【請求項 6】 請求項 4 に記載の組成物であって、ここで、前記カチオンが、ナトリウムである、組成物。

【請求項 7】 請求項 4 に記載の組成物であって、ここで、R₁が、分子量 1 ~ 500 キロダルトンの N - アルキルメタクリルアミド単位の合成ポリマーであり、そして以下の式：

【化 2】



であり、

ここで、 $m = 0$ および $n = 100$ または $m : n$ の比が $0.1 \sim 99.9$ であり； R_5 が、 H または CH_3 であり； R_6 が、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル基であり、そして R_7 が、 $Gly-(W)_p-Gly$ の配列を有する、生理学的条件下で切断可能なオリゴペプチド鎖であり、ここで、 p が $0 \sim 3$ であり、 W がアミノ酸または任意のアミノ酸の組み合せであり、 C 末端が請求項 1 に記載のアミドマロネート基のアミドである、組成物。

【請求項 8】 請求項 4 に記載の組成物であって、ここで R_2 および R_3 が、 NH_3 である、組成物。

【請求項 9】 請求項 4 に記載の組成物であって、ここで R_2 および R_3 が、 $1,2$ -ジアミノシクロヘキサンの一級アミン窒素である、組成物。

【請求項 10】 請求項 4 または 7 に記載の組成物であって、ここで、前記白金が、 $+2$ の酸化状態である、組成物。

【請求項 11】 請求項 4 または 7 に記載の組成物であって、ここで、前記白金が、 $+4$ の酸化状態である、組成物。

【請求項 12】 請求項 4 に記載の組成物であって、ここで R_1 が、 H またはアルキルである、組成物。

【請求項 13】 請求項 4 に記載の組成物であって、ここで R_1 が、ステロイドである、組成物。

【請求項 14】 請求項 4 に記載の組成物であって、ここで R_1 が、葉酸レセプターを標的化するのに有用である葉酸誘導体または葉酸アナログである、組成物。

【請求項 15】 請求項 4 に記載の組成物であって、ここで R_1 が、ポリグルタミン酸の側鎖である、組成物。

【請求項 16】 請求項 4 に記載の組成物であって、ここで R_1 が、モノサッカリドまたはポリサッカリドの側鎖である、組成物。

【請求項 17】 白金ジアミン化合物の安定性を改善するための方法であって、白金化合物の精製された N, O -アミドマロネート錯体を形成する工程を包含する、方法。

【請求項 18】 腫瘍の処置における使用のための組成物であって、以下：

ポリマー - 白金錯体であって、該ポリマー - 白金錯体が、腫瘍部位に蓄積するように設計され、そして白金化合物を錯体化するためにポリマーに沿って間隔を開けて配置された側鎖を有する N -アルキルアクリルアミドポリマーを含み、該側鎖が、(i) 一端において該ポリマーに結合され、他端において少なくとも主に N, O -アミドマロネート錯体を介して該白金化合物に結合されたオリゴペプチドを含み、そして (ii) 選択された生理学的条件下で切断されて、抗腫瘍活性を有するかまたはインビボで変換されて抗腫瘍活性を有する白金化合物を生じるように設計された少なくとも 1 つの連結を含む、ポリマー - 白金錯体、

を含む、組成物。

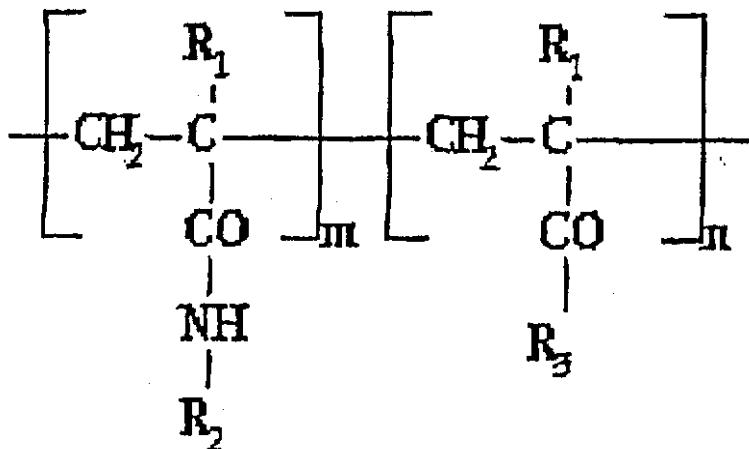
【請求項 19】 請求項 18 に記載の組成物であって、前記 N -アルキルアクリルアミドポリマーが、約 $1,000$ ダルトンと約 $5,000,000$ ダルトンとの間の分子量を有するホモポリマーである、組成物。

【請求項 20】 請求項 18 に記載の組成物であって、前記 N -アルキルアクリルアミドポリマーが、約 $1,000$ ダルトンと約 $5,000,000$ ダルトンとの間の分子量を有するコモポリマーであり、該コポリマーが、約 0.1 と約 99.9 の間の比 $m : n$ で 2 つの繰り返し単位 m および n を含む、組成物。

【請求項 21】 請求項 20 に記載の組成物であって、ここで、前記繰り返し単位が、 N -アルキルアクリルアミド単位および前記オリゴペプチド側鎖を保持する単位を含み、該オリゴペプチドが、前記白金化合物に結合し得る近位末端基で終わっている、組成物。

【請求項 22】 請求項 18 に記載の組成物であって、ここで、前記ポリマーが、以下の式：

【化 3】



のコポリマーであり、

ここで、R₁が、HまたはCH₃であり、R₂が、低級アルキル基または低級ヒドロキシアルキル基であり、そしてR₃が、オリゴペプチド側鎖である、組成物。

【請求項23】 請求項22に記載の組成物であって、ここで、前記オリゴペプチドが、Gly-(W)_p-Glyであり、ここで、pが0～3であり、Wがアミノ酸または任意のアミノ酸の組み合わせである、組成物。

【請求項24】 請求項22に記載の組成物であって、ここで、前記オリゴペプチドの近位末端が、アミドマロネートである、組成物。

【請求項25】 請求項22に記載の組成物であって、ここで、R₁がCH₃であり、R₂が、2-ヒドロキシプロピルであり、そしてR₃がGly-Phe-Leu-Gly-AmaまたはGly-Gly-Amaである、組成物。

【請求項26】 請求項18に記載の組成物であって、ここで、前記ポリマー-白金化合物が、非経口投与に適した水性媒体中に溶解される、組成物。

【請求項27】 被験体の固形腫瘍を処置するための医薬の製造のための白金化合物の使用であって、該医薬が、ポリマー-白金錯体を含有し、該ポリマー-白金錯体が、白金化合物を錯体化するためにポリマーに沿って間隔を開けて配置された側鎖を有するN-アルキルアクリルアミドポリマーを含み、該側鎖が、(i)一端において該ポリマーに結合され、他端においてN,O-アミドマロネート錯体を介して該白金化合物に結合されたオリゴペプチドを含み、そして(ii)選択された生理学的条件下で切断されて、抗腫瘍活性を有するかまたはインビボで変換されて抗腫瘍活性を有する白金化合物を生じるように設計された少なくとも1つの連結を含み、該医薬は、薬学的に有効な量の該化合物を該被験体に非経口的に投与するように処方される、使用。

【請求項28】 請求項27に記載の使用であって、ここで、前記N-アルキルアクリルアミドポリマーが、約1,000ダルトンと約5,000,000ダルトンとの間の分子量を有するホモポリマーである、使用。

【請求項29】 請求項27に記載の使用であって、前記N-アルキルアクリルアミドポリマーが、1,000ダルトンと約5,000,000ダルトンとの間の分子量を有するコモポリマーであり、該コポリマーが、約0.1と約99.9との間の比m:nで2つの繰り返し単位mおよびnを含む、使用。

【請求項30】 請求項29に記載の使用であって、ここで、前記繰り返し単位が、N-アルキルアクリルアミド単位および前記オリゴペプチド側鎖を保有する単位を含み、該オリゴペプチドが、前記白金化合物に結合し得る近位末端基で終わっている、使用。

【請求項31】 請求項27に記載の使用であって、ここで、前記オリゴペプチドが、Gly-(W)_p-Glyであり、ここで、pが0～3であり、Wがアミノ酸または任

意のアミノ酸の組み合わせである、使用。

【請求項 3 2】 請求項 2 7 に記載の使用であって、ここで、前記オリゴペプチドが、Gly - Phe - Leu - Gly または Gly - Gly である、使用。

【請求項 3 3】 白金ジアミン化合物を、該化合物を含む薬学的に受容可能な溶液を被験体に非経口的に投与することによって腫瘍を処置するために使用する場合に、該白金ジアミン化合物の治療指数を高める方法であって、以下：

該投与の前に、該白金化合物を、N - アルキルアクリルアミド第 1 繰り返し単位および N , O 連結を介して該白金化合物を錯体化するアミドマロネート末端基を有するオリゴペプチド側鎖を有する第 2 繰り返し単位を含むコポリマーで錯体化する工程、を包含する、方法。

【請求項 3 4】 白金ジアミン化合物の安定性を改善する方法であって、以下：

該化合物を、N - アルキルアクリルアミド第 1 繰り返し単位および O , N 連結を介して該白金化合物を錯体化するアミドマロネート末端基を有するオリゴペプチド側鎖を有する第 2 繰り返し単位を含むコポリマーで錯体化する工程、を包含する、方法。

【請求項 3 5】 ポリグルタメートまたは別の天然または合成ポリマーに結合された、O , O - アミドマロネート白金ジアミン錯体。

【請求項 3 6】 請求項 3 5 に記載の組成物であって、ここで、前記白金が、+ 2 の酸化状態である、組成物。

【請求項 3 7】 請求項 3 5 に記載の組成物であって、ここで、前記白金が、+ 4 の酸化状態である、組成物。