

【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6月27日 (2013.6.27)

【公表番号】特表2011-510120(P2011-510120A)

【公表日】平成23年3月31日 (2011.3.31)

【年通号数】公開・登録公報2011-013

【出願番号】特願2010-542410(P2010-542410)

【国際特許分類】

C 0 8 G 73/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

【 F I 】

C 0 8 G 73/00

A 6 1 K 47/48

【誤訳訂正書】

【提出日】平成25年5月7日 (2013.5.7)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 4 8 】

ペンデント官能基および終端の官能基を有するこれらの共重合体は、ペンデントおよび終端の官能基が「化学的にオルトゴナルな」官能基であることができる点で有用である。化学的にオルトゴナルな官能基は、互いで反応しないが、選択的に他の官能基と反応する官能基である。たとえば、上記の分子は、2つの官能基、終端の第2級アミンおよびペンデントアセチレンをもつ。アセチレンはアミンと反応しないが、たとえば、アジド基（-N₃）と反応する。同様に、アミンはアセチレンまたはアジドと反応しないが、たとえば、イソチオシアナート基（-NCS）と反応する。Jordan は、アジド官能基化されたRGDペプチドをアセチレン基に、イソチオシアナート官能基化された金属キレート化剤をアミンにつなげるために、この共重合体を用いた。RGDペプチドは、腫瘍を標的とすることが既知であり、そして診断または治療上の放射性核種はキレート化基と結合することができる。最終的な複合体は腫瘍をイメージ（撮像）し、または処置するのに用いることができる（R. Luxenhofer, M. Lopez-Garcia（ロペス・ガルシア）、A. Frannk（フランク）、H. Kessler（ケスラー）およびR. Jordan, Proceedings of the American Chemical Society（プロシーディングズ・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ）、PMSE Prepr.（プレパ）、2006、95、283-284）。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 5 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 5 0 】

上記に例証するペンデントポリオキサゾリンのさらに別の制限は、これらの化合物が単一の終端官能基を所有することである。結果として、この構造的な立体配置は、終点（terminus）に付着することができる薬物またはターゲティング部分の数を制限するが、一方、治療上の診断およびターゲティング適用のためのそのような化合物の効果的な使用は、これらの部分の複合的な荷重（multiple loading）を必要とす

ることがある。本開示のポリマーは、2つの化学的に反応性で、およびオルトゴナルな官能基の各々の複合的なコピーを提供することによって、この制限を避ける。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0051

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0051】

新たなヘテロ機能的なポリオキサゾリン誘導体

本開示は、化学的に反応性であり、そして互いに対して化学的にオルトゴナルである、少なくとも2つの官能基を含む2つの2-置換された2-オキサゾリンのヘテロ機能的なポリオキサゾリン誘導体を提供することによって、先行技術の制限を回避する。ヘテロ機能的なポリオキサゾリン誘導体は、同様に、付加的な官能基を含むことができる。一定の実施形態において、すべての官能基は互いに対して化学的にオルトゴナルであり、一方で、他の実施形態において、付加的な官能基はヘテロ機能的なポリオキサゾリン誘導体上で存在する少なくとも1種の他の官能基に対して化学的にオルトゴナルであることができる。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0057

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0057】

第1および第2の官能基は互いに対して化学的にオルトゴナルである。第1および第2の官能基には、第1および第2の官能基が互いに対して化学的にオルトゴナルであるように選択がXおよびYのためになされる場合、制限されないが、アルキン、アミン、オキシアミン、アルデヒド、ケトン、アセタール、ケタール、マレイミド、エステル、カルボン酸、活性化されたカルボン酸（たとえば、制限されないが、N-ヒドロキシスクシンイミジル（NHS）および1-ベンゾトリアジンイル（benzotriazinyl）活性エステルのようなもの）、活性カルボナート（炭酸塩）、クロロホルマート、アルコール、アジド（アジ化物）、ビニルスルホン、またはオルトピリジルジスルフィド（OPSS）が含まれる。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0058

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0058】

上記で議論されるように、Zは第3の官能基を含み、または不活性であることができる。Zが第3の官能基を含む場合のそれらの実施形態において、第3の官能基は、第1および第2の官能基の一方または双方に対して化学的にオルトゴナルであることができる。典型的な第3の官能基には、アルキン、アミン、オキシアミン、アルデヒド、ケトン、アセタール、ケタール、マレイミド、エステル、カルボン酸、活性化されたカルボン酸（たとえば、制限されないが、N-ヒドロキシスクシンイミジル（NHS）および1-ベンゾトリアジンイル活性エステルのようなもの）、活性カルボナート、クロロホルマート、アルコール、アジド、ビニルスルホン、またはオルトピリジルジスルフィド（OPSS）が含まれる。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0065

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0065】

一定の実施形態では、 α および m は0ではなく、そしてヘテロ機能的なポリオキサゾリン誘導体は X および Y 上のそれぞれで第1および第2の官能基を含む。第1および第2の官能基は、上述の基から選ぶことができる。上記のように、第1および第2の官能基は、互いに対して化学的にオルトゴナルである。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0066

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0066】

Z 基は、上記で議論したように、第3の官能基を含み、そして不活性でありうる。 Z が第3の官能基を含む場合のそれらの実施形態において、第3の官能基は、第1および第2の官能基の一方または双方に対して、化学的にオルトゴナルであることができる。 Z が第3の官能基を含むとき、第3の官能基は上述の基から選ぶことができる。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0067

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0067】

特定の実施形態において、 Z は第3の官能基を含み、そして構造 - $S - U - W$ で表され、 S はイオウ原子であり、 U は連結基であり、そして W は第3の官能基である。この実施形態では、代表的な U 基には、アルキレン基が含まれる。特定の実施形態では、 U は - $(CH_2)_p -$ であり、 p は1から10までから選ばれる整数である。特定の実施形態において、 W はカルボン酸、保護されたカルボン酸、活性エステル、アミンまたは保護されたアミンでありうる。さらにまた、 W は Z について上述した基から選ばれうる。ここに議論するように、第3の官能基は第1の官能基の一方または双方に対して化学的にオルトゴナルでありうる。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0072

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0072】

この実施形態では、代表的な U 基には、アルキレン基が含まれる。特定の実施形態において、 U は - $(CH_2)_p -$ であり、 p は1から10までから選ばれる整数である。この実施形態では、第2の官能基は欠く。これらの実施形態では、 Z は第3の官能基を含み、そして第3の官能基は、 X 上で第1の官能基に対して化学的にオルトゴナルである。第1の官能基は、上述の基から選ばれうる。第3の官能基 W は、 X のための上述の基から選ぶことができる。特定の実施形態において、 W はカルボン酸、保護されたカルボン酸、活性エステル、アミンまたは保護されたアミンであってよい。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0074

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0074】

ここに説明するこれらのヘテロ機能的なポリオキサゾリン誘導体は、メルカプトエステル（たとえば、 $-S-CH_2CH_2-CO_2CH_3$ のようなもの）またはメルカプト保護されたアミン（たとえば、 $-S-CH_2CH_2-NH-tBoc$ のようなもの）で POZ 陽イオンを停止することによって調製することができる。これらのヘテロ機能的なポリオキサゾリン誘導体は、イオン交換クロマトグラフィー（第2級アミンを除去するために）によって効果的な、大規模な精製を提供し、そしてそれらは、化学的にオルトゴナルな官能基 X および W （ $-CO_2H$ または $-NH_2$ ）を、1以上の標的分子で、たとえば、ターゲティング、診断または治療上の部分のようなものの付着のために提供する。

【誤訳訂正 1 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 7 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 7 6】

本開示はまた、マルチアームのヘテロ機能的なポリオキサゾリン誘導体を提供する。マルチアームのヘテロ機能的なポリオキサゾリン誘導体は、2から8つまでのポリオキサゾリン鎖を含みうる。特定の実施形態において、マルチアームのヘテロ機能的なポリオキサゾリン誘導体は、2つまたは4つのポリオキサゾリン鎖を含む。マルチアームのヘテロ機能的なポリオキサゾリン誘導体は、一般式

$$\{ R_1 - \{ [N (C O X) C H_2 C H_2]_o - [N (C O R_2) C H_2 - C H_2] \}_n - [N (C O Y) C H_2 - C H_2] \}_m \}_a - K_k - \}_d - R - Q_q - Z$$

によって表され、

式中

R_1 は開始基であり、

R_2 は官能基を欠き、そして置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアラルキルまたは置換または非置換のヘテロシクリルアルキル基から、各ポリオキサゾリン鎖について独立に選ばれ、

X は、第1の官能基を担持するペンデント部分であり、

Y は、第2の官能基を担持するペンデント部分であり、

K は、各ポリオキサゾリン鎖を分枝部分 R に連結する連結部分であり、

Q は、分枝部分 R を Z に連結する連結部分であり、

R は、 Z と、直接、または連結基 Q を通してのいずれかで、および各ポリオキサゾリン鎖と、直接、または連結基 K を通してのいずれかで、連結を形成することが可能な分枝部分であり、

Z は、第3の官能基または不活性な基を含む部分であり、

a は、ランダム共重合体を示す ran またはブロック共重合体を示す $block$ から各ポリオキサゾリン鎖について独立に選ばれ、

d は、2 - 8 から選ばれる整数であり、

k は、1または0から各ポリオキサゾリン鎖について独立に選ばれる整数であり、

q は、1または0から選ばれる整数であり、

o は、1 - 50から各ポリオキサゾリン鎖について独立に選ばれる整数であり、

m は、0 - 50から各ポリオキサゾリン鎖について独立に選ばれる整数であり、

n は、0 - 1000から各ポリオキサゾリン鎖について独立に選ばれる整数であり、および

そこで、第1、第2および第3の官能基のうちの少なくとも2つは、互いに対して化学的にオルトゴナルであることができる。

【誤訳訂正 1 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 8 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0081】

Zは、第3の官能基を含むか、または不活性でありうる。Zが第3の官能基を含む場合のそれらの実施形態において、第3の官能基は、第1および第2の官能基の一方または双方に対して化学的にオルトゴナルであることができる。

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0082

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0082】

第1、第2および第3の官能基には、制限されないが、第1、第2および第3の官能基のうちの少なくとも2つが互いに対して化学的にオルトゴナルであるように選択がなされるなら、アルキン、アミン、オキシアミン、アルデヒド、ケトン、アセタール、ケタール、マレイミド、エステル、カルボン酸、活性化されたカルボン酸（たとえば、N-ヒドロキシスクシンイミジル（NHS）および1-ベンゾトリアジニル活性エステル）、活性カルボナート、クロロホルマート、アルコール、アジド、ビニルスルホン、またはオルトピリジルジスルフィド（OPSS）が含まれる。

【誤訳訂正14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0090

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0090】

この例では、dは2であり、kは1であり、Kは、各ポリオキサゾリン鎖について、 $-S-(CH_2)_p-CO-$ であり、pは1-10からの整数であり、qは0であり、Rは $NH-CH-(CH_2)_3-CH_2-NH$ であり、そして第1および第2の官能基は互いに対して化学的にオルトゴナルであり、Zは第1および第2の官能基の一方または双方に対して化学的にオルトゴナルでありうる。

【誤訳訂正15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0093

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0093】

この例では、dは2であり、kは1であり、Kは、各ポリオキサゾリン鎖について、 $-S-(CH_2)_p-CO-$ であり、pは1-10からの整数であり、qは0であり、Rは $NH-CH-(CH_2)_3-CH_2-NH$ であり、mは0であり、Zは CO_2H であり、そして第1および第3の官能基は互いに対して化学的にオルトゴナルでありうる。

【誤訳訂正16】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0096

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0096】

この例では、dは4であり、kは1であり、そしてKは、各ポリオキサゾリン鎖について、 $-S-(CH_2)_2-CO-NH$ であり、qおよびmは0であり、Rは $-(CH_2)_4-CH-CO-NH-(CH_2)_4-CH-NH-CO-CH-(CH_2)_4-$ であり、そして第1および第3の官能基は互いに対して化学的にオルトゴナルでありうる。

【誤訳訂正17】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0099

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0099】

この例では、d、k、K、q、mおよびRは、例3におけるもののようであり、そしてZはC₂Hであり、そして第1および第3の官能基は互いに対して化学的にオルトゴナルでありうる。

【誤訳訂正18】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0110

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0110】

本開示のヘテロ機能的なポリオキサゾリン誘導体は、2つ以上の化学的にオルトゴナルな官能基を所有し、そしてそれ故に2つ以上の異なる標的分子の付着がポリマーに許される。

【誤訳訂正19】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0112

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0112】

本開示のヘテロ機能的なポリオキサゾリン誘導体は、オルトゴナルな化学的性質をもつ官能基を所有し、別個の機能で標的分子に連結されるポリオキサゾリン誘導体の調製のために、理想的に適する。そのような取組みは、互いに対して化学的にオルトゴナルであるポリオキサゾリン誘導体上で、2つ以上の官能基の存在のために可能である。結果として、異なる連結の化学的性質を有する標的分子は、制御された、誘導された様式において、ポリオキサゾリン誘導体中に組み込むことができる。そのような取組みは、標的化されたポリオキサゾリンの治療上および/または診断上の複合体を生産することが可能である。典型的な活性基、標的分子上の結合相手およびそこでの間で形成された連結は、PCT出願番号PCT/US2008/078159で明らかにされ、それはそのような教示のために参照することによってここに組み込む。