

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5047446号
(P5047446)

(45) 発行日 平成24年10月10日 (2012. 10. 10)

(24) 登録日 平成24年7月27日 (2012. 7. 27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 8 G 69/44 (2006. 01)

C O 8 G 69/44 Z B P

A 6 1 K 47/48 (2006. 01)

A 6 1 K 47/48

C O 8 L 101/16 (2006. 01)

C O 8 L 101/16

請求項の数 24 (全 64 頁)

(21) 出願番号 特願2002-523988 (P2002-523988)
 (86) (22) 出願日 平成13年8月30日 (2001. 8. 30)
 (65) 公表番号 特表2004-507600 (P2004-507600A)
 (43) 公表日 平成16年3月11日 (2004. 3. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/027288
 (87) 国際公開番号 W02002/018477
 (87) 国際公開日 平成14年3月7日 (2002. 3. 7)
 審査請求日 平成20年8月27日 (2008. 8. 27)
 (31) 優先権主張番号 09/651, 338
 (32) 優先日 平成12年8月30日 (2000. 8. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500132421
 コーネル リサーチ ファンデーション
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 148
 50 イサーカ ソーンウッド ドライヴ
 20 スイート 105
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

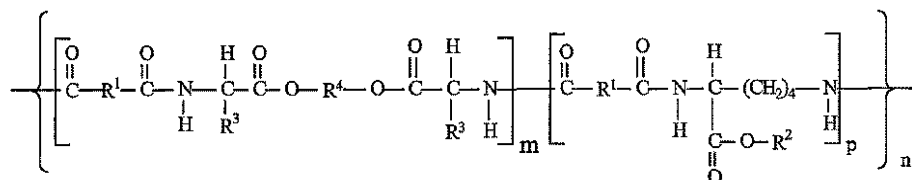
(54) 【発明の名称】 エラストマー機能性の生分解性コポリエステルアミドおよびコポリエステルウレタン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (V I I) :

【化 1】



(VII)

10

のポリマーであって、
 式中、

m は、約 0.1 ~ 約 0.9 であり；

p は、約 0.9 ~ 約 0.1 であり；

n は、約 50 ~ 約 150 であり；

各々の R¹ は、独立して、(C₂ ~ C₂₀) アルキルであり；

各々の R² は、独立して、水素、または (C₆ ~ C₁₀) アリール (C₁ ~ C₆) アル
 キルであり；

各々の R³ は、独立して、水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル

20

、(C₂ ~ C₆) アルキニル、または(C₆ ~ C₁₀) アリール(C₁ ~ C₆) アルキルであり；そして

各々の R⁴ は、独立して、(C₂ ~ C₂₀) アルキルである、ポリマー。

【請求項 2】

各々の R¹ が、独立して、(CH₂)₄、(CH₂)₈、または(CH₂)₁₂ であり、各々の R² が、独立して、水素またはベンジルであり、各々の R³ が、独立して、イソブチルまたはベンジルであり、そして各々の R⁴ が、独立して、(CH₂)₄、(CH₂)₆、(CH₂)₈、または(CH₂)₁₂ である、請求項 1 に記載のポリマー。

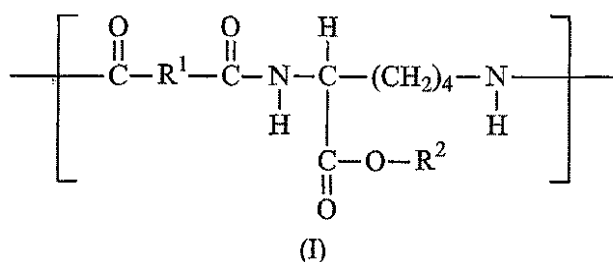
【請求項 3】

m が、約 0.25 ~ 約 0.75 であり、p が、約 0.75 ~ 約 0.25 である、請求項 1 に記載のポリマー。 10

【請求項 4】

1 つ以上の式 (I) のサブユニット

【化 2】



20

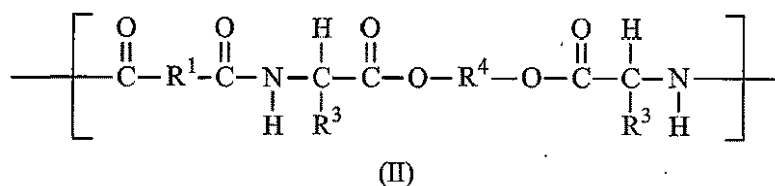
(式中、

R¹ は、独立して、(C₂ ~ C₂₀) アルキルであり；そして

R² は、独立して、水素、または(C₆ ~ C₁₀) アリール(C₁ ~ C₆) アルキルである)

および 1 つ以上の式 (II) のサブユニット、

【化 3】



30

(式中、

各々の R³ は、独立して、水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、または(C₆ ~ C₁₀) アリール(C₁ ~ C₆) アルキルであり；そして

R⁴ は、独立して、(C₂ ~ C₂₀) アルキルである)

を含み、ここで、サブユニット (I) およびサブユニット (II) のあわせた数は、約 50 ~ 約 150 である、ポリマー。 40

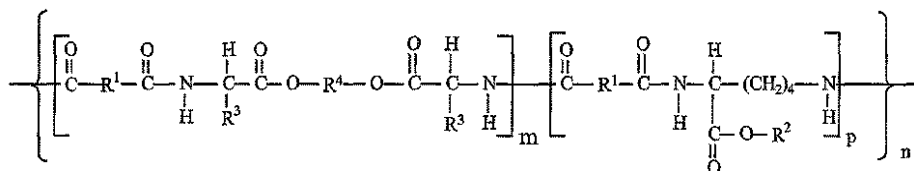
【請求項 5】

各々の R¹ が、独立して、(CH₂)₄、(CH₂)₈、または(CH₂)₁₂ であり、各々の R² が、独立して、水素またはベンジルであり、各々の R³ が、独立して、イソブチルまたはベンジルであり、そして各々の R⁴ が、独立して、(CH₂)₄、(CH₂)₆、(CH₂)₈、または(CH₂)₁₂ である、請求項 4 に記載のポリマー。

【請求項 6】

式 (VII) :

【化 4】



(VII)

のポリマーである、請求項 4 に記載のポリマーであって、
式中

m は、約 0.1 ~ 約 0.9 であり；

p は、約 0.9 ~ 約 0.1 であり；そして

n は、約 75 ~ 約 125 である、ポリマー。

10

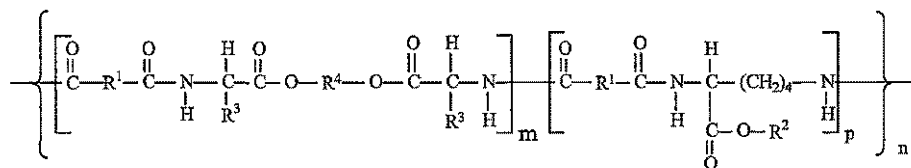
【請求項 7】

m が、約 0.25 ~ 約 0.75 であり、p が、約 0.75 ~ 約 0.25 である、請求項 6 に記載のポリマー。

【請求項 8】

式 (VII)

【化 9】



(VII)

20

(式中、

m は、約 0.1 ~ 約 0.9 であり；

p は、約 0.9 ~ 約 0.1 であり；

n は、約 50 ~ 約 150 であり；

各々の R¹ は、独立して、(C₂ ~ C₂₀) アルキルであり；

各々の R² は、独立して、水素、または (C₆ ~ C₁₀) アリール (C₁ ~ C₆) アルキルであり；

30

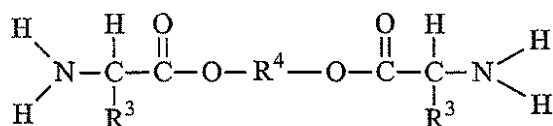
各々の R³ は、独立して、水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、または (C₆ ~ C₁₀) アリール (C₁ ~ C₆) アルキルであり；そして

各々の R⁴ は、独立して、(C₂ ~ C₂₀) アルキルである)

のポリマーを調製するための方法であって、

一定量の式 (III)：

【化 10】



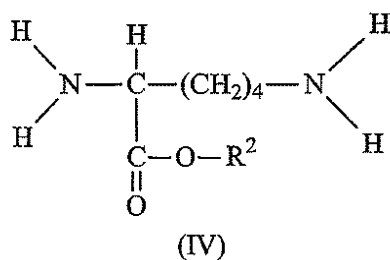
(III)

40

の 1 つ以上の化合物またはその適切な塩；

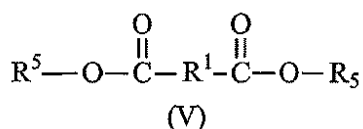
一定量の式 (IV)：

【化 1 1】



の 1 つ以上の化合物またはその適切な塩；および一定量の式 (V)：

【化 1 2】



の 1 つ以上の化合物
(式中、

各々の R⁵ は、独立して、必要に応じて 1 つ以上のニトロ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシで置換された (C₆ ~ C₁₀) アリールである) を、有機溶媒中で塩基存在下で約 25 ~ 約 150 で約 1 時間 ~ 約 48 時間、適切な条件下で接触させて式 (V E E) のポリマーを提供する工程; および

必要に応じて式(VII)のポリマーを精製する工程を包含する、方法。

【請求項 9】

各々の R^1 が、独立して、 $(CH_2)_4$ 、 $(CH_2)_8$ 、または $(CH_2)_{12}$ であり、各々の R^2 が、独立して、水素またはベンジルであり、各々の R^3 が、独立して、イソブチルまたはベンジルであり、各々の R^4 が、独立して、 $(CH_2)_4$ 、 $(CH_2)_6$ 、 $(CH_2)_8$ 、または $(CH_2)_{12}$ であり、そして各々の R^5 が、p - ニトロフェニルであり；m が、約 0.25 ~ 約 0.75 であり、p が、約 0.75 ~ 約 0.25 である、請求項 8 に記載の方法。

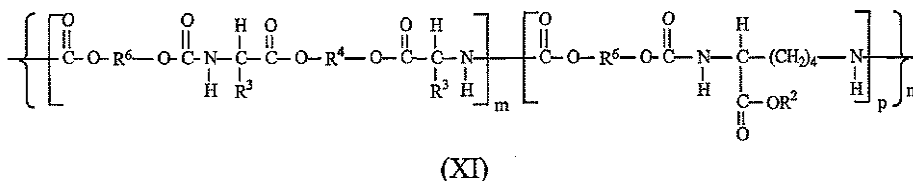
【請求項 10】

式(III)の化合物が、ビス-(L-アミノ酸)-, -アルキレンジエステルのジ-p-トルエンスルホン酸塩であり、式(IV)の化合物が、L-リジンベンジルエステルのジ-p-トルエンスルホン酸塩であり、式(V)の化合物が、ジ-p-ニトロフェニルアジペート、ジ-p-ニトロフェニルセバシネート、またはジ-p-ニトロフェニルドデシルジカルボキシレートである、請求項8に記載の方法。

【請求項 1 1】

式 (X I) :

【化 1 3】



のポリマーであって、
式中、

m は、約 0.1 ~ 約 0.9 であり；

p は、約 0.9 ~ 約 0.1 であり；

n は、約 50 ~ 約 150 であり；

各々の R^2 は、独立して、水素、または $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

各々の R^3 は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、または $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

各々の R^4 は、独立して、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルキルであり；そして

各々の R^6 は、独立して、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルキルまたは $(C_2 \sim C_8)$ アルキルオキシ $(C_2 \sim C_{20})$ アルキルである、ポリマー。

【請求項 12】

各々の R^2 が、独立して、水素またはベンジルであり、各々の R^3 が、独立して、イソブチルまたはベンジルであり、各々の R^4 が、独立して、 $(CH_2)_4$ 、 $(CH_2)_6$ 、 $(CH_2)_8$ 、または $(CH_2)_{12}$ であり、そして各々の R^6 が、独立して、 $(CH_2)_3$ または $(CH_2)_2 - O - (CH_2)_2$ である、請求項 11 に記載のポリマー。

10

【請求項 13】

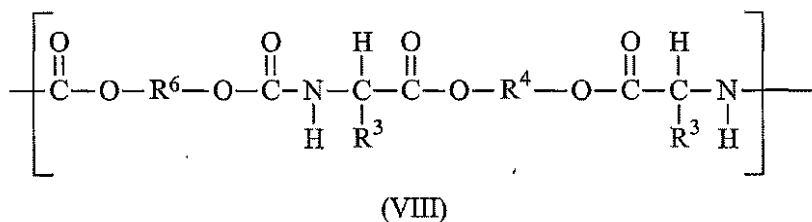
m が、約 0.25 ~ 約 0.75 であり、そして p が、約 0.75 ~ 約 0.25 である、請求項 11 に記載のポリマー。

【請求項 14】

ポリマーであって、該ポリマーは、
1 つ以上の式 (VIII) のサブユニット

【化 14】

20



(式中、

各々の R^3 は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、または $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；そして

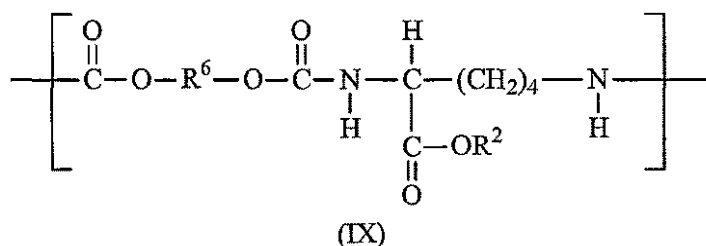
30

R^4 は、独立して、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルキルであり；

R^6 は、独立して、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルキルまたは $(C_2 \sim C_8)$ アルキルオキシ $(C_2 \sim C_{20})$ アルキルである)

および 1 つ以上の式 (IX) のサブユニット

【化 15】



40

(式中、

R^2 は、独立して、水素、または $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである)

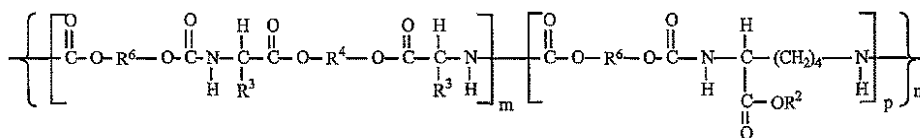
を含み、ここで、サブユニット (VIII) およびサブユニット (IX) のあわせた数は、約 50 ~ 約 150 である、ポリマー。

【請求項 15】

50

【請求項 16】

【化 1 6】



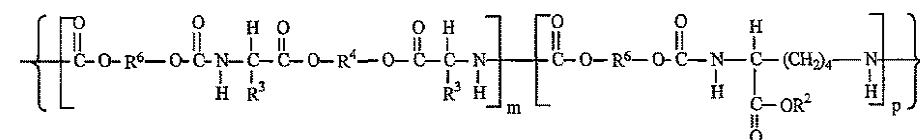
(XI)

10

20

各々の R⁶ は、独立して、(C₂ ~ C₂₀) アルキルまたは (C₂ ~ C₈) アルキルオキシ (C₂ ~ C₂₀) アルキルである、ポリマー。

【化 2 1】



(XI)

30

40

各々の R⁵ は、独立して、必要に応じて 1 つ以上のニトロ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシで置換された (C₆ ~ C₁₀) アリールであり；

50

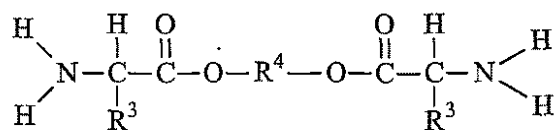
そして

各々の R^6 は、独立して、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルキルまたは $(C_2 \sim C_8)$ アルキルオキシ $(C_2 \sim C_{20})$ アルキルである)

のポリマーを調製する方法であって、

一定量の式 (III) :

【化 2 2】



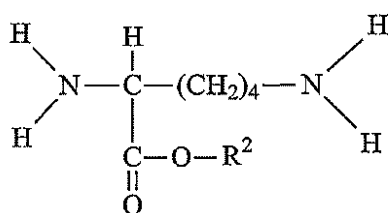
(III)

10

の 1 つ以上の化合物またはその適切な塩 ;

一定量の式 (IV) :

【化 2 3】



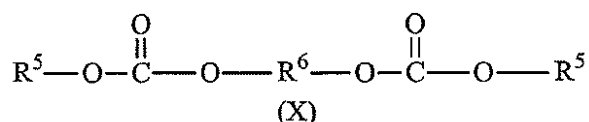
(IV)

20

の 1 つ以上の化合物またはその適切な塩 ; および

一定量の式 (X) :

【化 2 4】



(X)

30

の 1 つ以上の化合物、

を有機溶媒中で塩基存在下で約 25 ~ 約 150 で約 1 時間 ~ 約 48 時間、適切な条件下で接触させて式 (XI) のポリマーを提供する工程、および

必要に応じて式 (XI) のポリマーを精製する工程を包含する、方法。

【請求項 18】

各々の R^2 が、独立して、水素またはベンジルであり、各々の R^3 が、独立して、イソブチルまたはベンジルであり、各々の R^4 が、独立して、 $(CH_2)_4$ 、 $(CH_2)_6$ 、 $(CH_2)_8$ 、または $(CH_2)_{12}$ であり、各々の R^5 が、p - ニトロフェニルであり、そして各々の R^6 が、独立して、 $(CH_2)_3$ または $(CH_2)_2 - O - (CH_2)_2$ であり ; m が、約 0.25 ~ 約 0.75 であり、p が、約 0.75 ~ 約 0.25 である、請求項 17 に記載の方法。

40

【請求項 19】

前記式 (III) の化合物が、ビス - (L - アミノ酸) - , - アルキレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩であり、前記式 (IV) の化合物が、L - リジンベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩であり、そして前記式 (X) の化合物が、1, 3 - ビス (4 - ニトロ - フェノキシカルボニルオキシ) プロパン ; または 2, 2' - ビス - 4 - ニトロフェノキシカルボニルオキシエチルエーテルである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】

50

医療デバイス、医薬品、薬物の共有結合的固定のためのキャリアまたは生体活性物質を製造するための、請求項 1 ~ 7 または 1 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載のポリマーを使用する方法。

【請求項 2 1】

1 つ以上の薬物に結合する、請求項 1 ~ 7 または 1 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載のポリマーであって、該 1 つ以上の薬物は、各々独立して、以下：ポリヌクレオチド、ポリペプチド、オリゴヌクレオチド、遺伝子治療剤、ヌクレオチドアナログ、ヌクレオシドアナログ、ポリ核酸デコイ、治療用抗体、アブシキマブ、抗炎症剤、血液改変剤、抗血小板剤、抗凝固剤、免疫抑制剤、抗新生物剤、抗癌剤、抗細胞増殖剤、または酸化窒素放出剤、であり、該ポリマーの残基が、アミド、エステル、エーテル、アミノ、ケトン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、ジスルフィド結合を介して、前記薬物の残基と直接的に結合するか、あるいは該薬物の残基とリンカーを介して結合する、ポリマー。

10

【請求項 2 2】

前記リンカーが、ペプチドまたはアミノ酸から形成される 1 , - 二価の基であり、該リンカーがペプチドである場合、該ペプチドが、必要に応じて異なる 2 ~ 約 2 5 アミノ酸を含む、請求項 2 1 に記載のポリマー。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 7 または 1 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載のポリマーおよび 1 つ以上の薬物を含む、処方物であって、該 1 つ以上の薬物が、各々独立して、以下：ポリヌクレオチド、ポリペプチド、オリゴヌクレオチド、遺伝子治療剤、ヌクレオチドアナログ、ヌクレオシドアナログ、ポリ核酸デコイ、治療用抗体、アブシキマブ、抗炎症剤、血液改変剤、抗血小板剤、抗凝固剤、免疫抑制剤、抗新生物剤、抗癌剤、抗細胞増殖剤、または酸化窒素放出剤、である、処方物。

20

【請求項 2 4】

医療デバイス、医薬品、薬物の共有結合的固定のためのキャリア、生体活性物質、またはポリマーフィルムを製造するための請求項 1 ~ 7、1 1 ~ 1 6、2 1 または 2 2 のいずれか 1 項に記載のポリマーを使用する方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

(発明の背景)

従来のポリ(- アミノ酸)は、潜在的に、その「有機的性質」に起因して多くの利点を提供するが、多くの所望でない物理特性、化学特性および生分解性を有する。例えば、従来のポリ(- アミノ酸)の生物学的特性および材料特性は、広範囲にわたって変動しない。それに加えて、多くの従来のポリ(- アミノ酸)合成は、困難かつ高価である。

30

【0 0 0 2】

それゆえ、かなりの量の関心が、従来のポリ(- アミノ酸)中のアミド(ペプチド)結合を、種々の非アミド結合を交換して、 - アミノ酸に基づく新規重合系を提供することに集中している。 - アミノ酸から誘導されるポリマーの 1 つのクラスは、ポリイソペプチド(あるいは、プソイドポリ(アミノ酸)として知られている)であり、これは、XY 型ヘテロ鎖ポリマーに属する。ポリイソペプチドは、通常は、骨格鎖中の三官能性 - アミノ酸を結合することによって形成される。しかし、ポリイソペプチドを合成するための試みは、比較的少ない。例えば、Sekiguchiらは、ラクタムの開環重合によってポリ - (- アルキル - L - アスパルテート)を得た。Rodriguez - Galan, A. ら, Makromol. Chem., Macromol. Symp., 6, 277 (1986) および Vives, J. ら, Makromol. Chem., Rapid Commun., 10 (1): 13 (1989) を参照のこと。ポリイソペプチドの主な限定特徴の 1 つは、構造の修飾が、ポリイソペプチドの N - アシル残基での化学修飾のみに限定されていることである。この化学修飾の範囲の狭さは、これらのポリマーの材料特性の範囲を所望でなく狭くする。

40

【0 0 0 3】

50

- アミノ酸由来のポリマーの別のクラスは、アミノ酸に基づく生体類似 (bioanalagous) ポリマー (AABBP) であり、これは、XX-YYヘテロ鎖ポリマーに属する。AABBPは、主に、XX (2つのX官能基を有するモノマーの1つの型) およびYY (2つのY官能基を有するモノマーの別の型) の縮重合によって得られる。AABBPは、純粋なポリアミノ酸でもプソイドポリアミノ酸でもない。というのは、AABBPは、他の型のモノマー (例えば、ジカルボン酸およびジオール) の残基を含むからである。

【0004】

AABBPの1つのクラスは、ポリ(エステルウレア)(PEU)であり、これは、ビス-
- アミノアシルジオールモノマーから調製される。ポリ(エステルウレア)と類似の
生体吸収性の、半生理学的ポリマーを調製するために、ビス-
- アミノアシル(フェニルアラニル)ジオールを使用する第1の試みは、Huangら、Huang S. J.,
ら., J. Appl. Polym. Sci., 23(2): 429 (1979) によって
であった。限定された材料特性を有する低分子量のPEUのみが、この経路によって調製
され得る。

10

【0005】

Lipatovaらはまた、半生理学的ポリ(エステルウレタンウレア)を、ビス-L-
フェニルアラニルジオール、ジオール、およびジイソシアネートから合成した。Lipatova
T. E., ら., Dokl. Akad. Nauk SSSR, 251(2):
368 (1980) および Gladys I. I., ら., Vysokomol. Soed.
, 31B(3): 196 (1989)。しかし、出発原料 (例えば、
- ジアミノジエステル) の合成に対する情報は、与えられなかった。

20

【0006】

Yoneyamaらは、遊離の
- ジアミノジエステルと非生理学的ジイソシアネートとの
相互作用による、高分子量の半生理学的PEUの合成を報告した。Yoneyama
M. ら., Polym. Prepr. Jpn., 43(1): 177 (1994)。Huang
ら (Huang S. J., ら., J. Appl. Polym. Sci., 23(2):
429 (1979)) とは対照的に、高分子量のPEUがいくつかの場合において得
られた。この予備データを鑑みて、広範囲の物理特性、化学特性、および生分解性を有す
る
- アミノ酸に基づく新規ポリマーが現在も必要とされている。

30

【0007】

(発明の要旨)

本発明は、
- アミノ酸に基づくポリマーを提供する。従来のポリ(
- アミノ酸)と対
照的に、本発明のポリマー (例えば、エラストマー機能性コポリエステルアミドおよびコ
ポリエステルウレタン) は、有利な物理特性、化学特性、および生分解性を有する。本発
明のポリマーは、例えば、変動する条件下で、適切な生分解 (減量%) 性を有する (表I
IIを参照のこと)。ポリマーの加水分解は、加水分解酵素 (例えば、トリプシン、
- キモトリプシン、リパーゼなど) によって触媒され得る。このように、上記ポリマーは、
種々の薬物の共有結合的固定 (結合) のためのキャリアおよび他の生理活性物質として使
用され得る。加えて、酵素を触媒とする本発明のポリマーの生分解の速度は、ポリマー組
成 (例えば、l/p比) および/または官能基 (例えば、ジカルボン酸、ジオール、または
- アミノ酸) の性質を変えることによって、変化し得る。

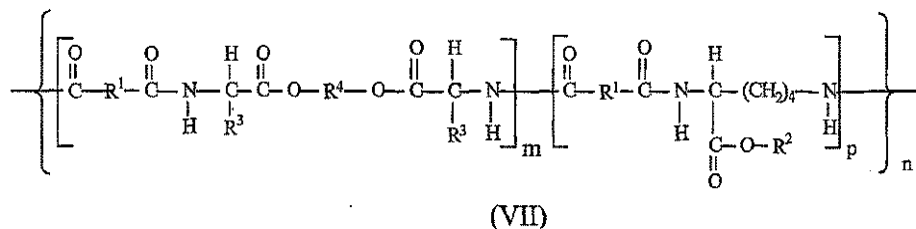
40

【0008】

本発明は、式(VII) :

【0009】

【化25】



のポリマー

(式中、

mは、約0.1～約0.9であり；

pは、約0.9～約0.1であり；

nは、約50～約150であり；

各々のR¹は、独立して、(C₂～C₂₀)アルキレンであり；

各々のR²は、独立して、水素、または(C₆～C₁₀)アリール(C₁～C₆)アルキルであり；

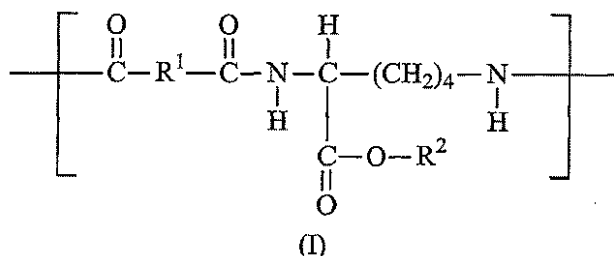
各々のR³は、独立して、水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、または(C₆～C₁₀)アリール(C₁～C₆)アルキルであり；そして

各々のR⁴は、独立して、(C₂～C₂₀)アルキレンである)

を提供し、このポリマーは、式(I)：

【0010】

【化26】

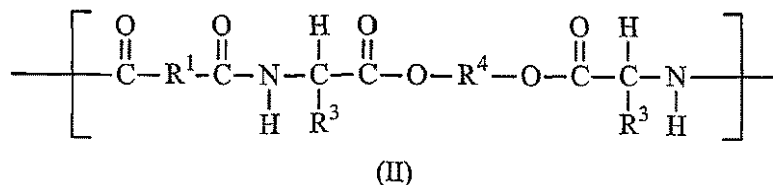


の1つ以上のサブユニットと、

式(II)：

【0011】

【化27】



の1つ以上のサブユニットとを含み、ここで、サブユニット(I)および(II)のあわせた数は、約50～約150である。

【0012】

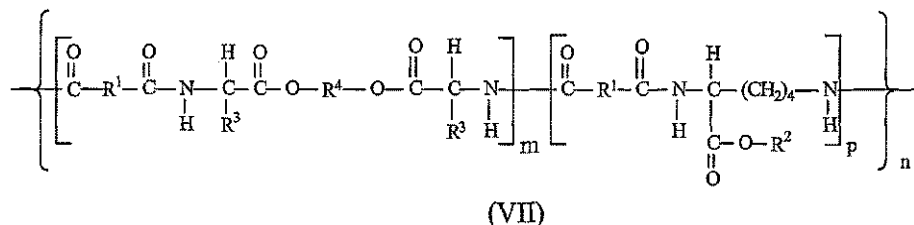
詳細には、各々R¹は、独立して、(CH₂)₄、(CH₂)₈、または(CH₂)₁₂であり得；R²は、独立して、水素またはベンジルであり得；各々のR³は、独立して、イソブチルまたはベンジルであり得；そしてR⁴は、独立して、(CH₂)₄、(CH₂)₆、(CH₂)₈、または(CH₂)₁₂であり得る。

【0013】

本発明はまた、式(VII)：

【0014】

【化 28】



のポリマーを提供する。

式中、

mは、約0.1～約0.9であり；

pは、約0.9～約0.1であり；

nは、約50～約150であり；

各々のR¹は、独立して、(C₂～C₂₀)アルキレンであり；

各々のR²は、独立して、水素、または(C₆～C₁₀)アリール(C₁～C₆)アルキルであり；

各々のR³は、独立して、水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、または(C₆～C₁₀)アリール(C₁～C₆)アルキルであり；そして

各々のR⁴は、独立して、(C₂～C₂₀)アルキレンである。

【0015】

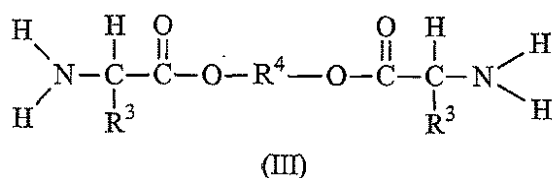
詳細には、各々のR¹は、独立して、(CH₂)₄、(CH₂)₈または(CH₂)₁₂であり得；各々のR²は、独立して、水素またはベンジルであり得；各々のR³は、独立して、イソブチルまたはベンジルであり得；各々のR⁴は、独立して、(CH₂)₄、(CH₂)₆、(CH₂)₈、または(CH₂)₁₂であり得；p/(p+m)は、約0.9～約0.1であり得；そして、m/(p+m)は、約0.1～約0.9であり得る。

【0016】

本発明はまた、式(VII)のポリマーを提供し、このポリマーは、一定量の式(III)：

【0017】

【化 29】



の1つ以上の化合物またはその適切な塩

(式中、

各々のR³は、独立して、水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、または(C₆～C₁₀)アリール(C₁～C₆)アルキルであり；そして

R⁴は、独立して、(C₂～C₂₀)アルキレンである)

および一定量の式(IV)：

【0018】

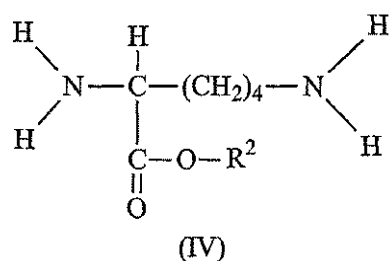
【化 30】

10

20

30

40



; および

(式中、

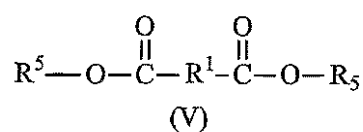
R² は、独立して、水素、または (C₆ ~ C₁₀) アリール (C₁ ~ C₆) アルキルである)

の 1 つ以上の化合物またはその適切な塩

一定量の式 (V) :

【 0 0 1 9 】

【化 3 1】



および 1 つ以上の化合物

(式中、

R¹ は、独立して、(C₂ ~ C₂₀) アルキレンであり；そして

各々の R⁵ は、独立して、必要に応じて 1 つ以上のニトロ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシで置換された (C₆ ~ C₁₀) アリールである) から形成される。

【 0 0 2 0 】

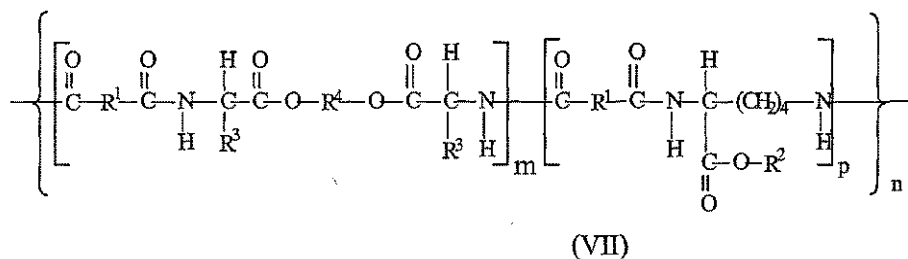
詳細には、 R^1 は、独立して、 $(CH_2)_4$ 、 $(CH_2)_8$ 、または $(CH_2)_{12}$ であり得； R^2 は、独立して、水素またはベンジルであり得；各々の R^3 が、独立して、イソブチルまたはベンジルであり得； R^4 が、独立して、 $(CH_2)_4$ 、 $(CH_2)_6$ 、 $(CH_2)_8$ 、または $(CH_2)_{12}$ であり得；各々の R^5 が、独立して、p - ニトロフェニルであり得；式 (III) の化合物が、ビス - (L - アミノ酸) - アルキレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩であり得；式 (IV) の化合物が、L - リジンベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩であり得；そして式 (V) の化合物が、ジ - p - ニトロフェニルアジペート、ジ - p - ニトロフェニルセバシネート、またはジ - p - ニトロフェニルドデシルジカルボキシレートであり得る。

【 0 0 2 1 】

本発明はまた、式（VII）：

【 0 0 2 2 】

【化 3 2】



(式中、

mは、約0.1～約0.9であり；

pは、約0.9～約0.1であり；

nは、約50～約150であり；

各々の R^1 は、独立して、($C_2 \sim C_{20}$)アルキレンであり；

各々の R^2 は、独立して、水素、または($C_6 \sim C_{10}$)アリール($C_1 \sim C_6$)アルキルであり；

各々の R^3 は、独立して、水素、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、または($C_6 \sim C_{10}$)アリール($C_1 \sim C_6$)アルキルであり；そして

各々の R^4 は、独立して、($C_2 \sim C_{20}$)アルキレンである)

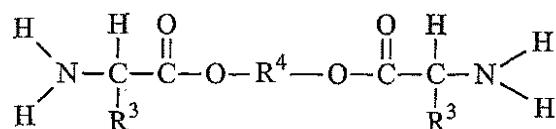
10

のポリマーを調製するための方法であって、この方法は以下：

一定量の式(III)

【0023】

【化33】



(III)

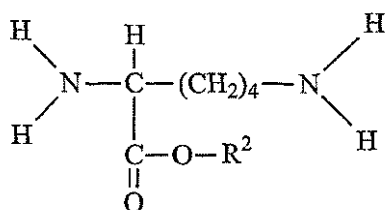
20

の1つ以上の化合物またはその適切な塩；および

一定量の式(IV)：

【0024】

【化34】



(IV)

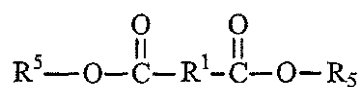
30

の1つ以上の化合物またはその適切な塩；および

一定量の式(V)：

【0025】

【化35】



(V)

40

(式中、

各々の R^5 は、独立して、必要に応じて1つ以上のニトロ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシで置換された($C_6 \sim C_{10}$)アリールである)

の1つ以上の化合物を、適切な条件下で接触させて式(VII)のポリマーを提供する工程を包含する、方法を提供する。

【0026】

詳細には、各々の R^1 は、独立して、(CH_2)₄、(CH_2)₈、または(CH_2)₁₂であり得；各々の R^2 は、独立して、水素またはベンジルであり得；各々の R^3 は、独立して、イソブチルまたはベンジルであり得；各々の R^4 が、独立して、(CH_2)₄、

50

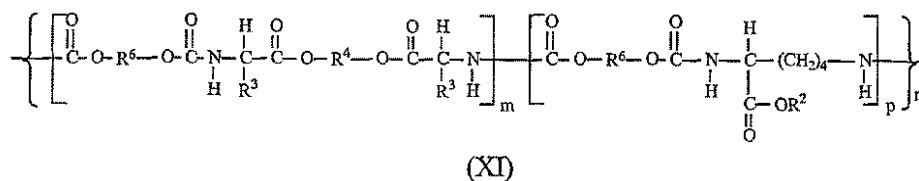
(CH₂)₆、(CH₂)₈、または(CH₂)₁₂であり得；各々のR⁵が、独立して、p-ニトロフェニルであり得；式(III)の化合物が、ビス-(L-アミノ酸)-
-アルキレンジエステルのジ-p-トルエンスルホン酸塩であり得；式(IV)の化合物が、L-リジンベンジルエステルのジ-p-トルエンスルホン酸塩であり得；そして式(V)の化合物が、ジ-p-ニトロフェニルアジベート、ジ-p-ニトロフェニルセバシネート、またはジ-p-ニトロフェニルドデシルジカルボキシレートであり得；p/(p+m)は、約0.9~約0.1であり；そして、m/(p+m)は、約0.1~約0.9であり得る。上記接触工程は、塩基の存在下で行われ得、この塩基はトリエチルアミンであり得る。上記接触工程はまた、溶媒存在下で行われ得、この溶媒は、N,N-ジメチルアセトアミドであり得る。上記接触工程はまた、約50~約100の温度で行われ得る。上記接触工程は、好ましくは、約10時間~約24時間行われ得る。式(VI)のポリマーはまた、必要に応じて精製され得る。

【 0 0 2 7 】

本発明はまた、式（X I）：

【 0 0 2 8 】

【化 3 6】



のポリマー

(式中、

m は、約 0 . 1 ~ 約 0 . 9 であり；

p は、約 $0.9 \sim$ 約 0.1 であり；

n は、約 50 ~ 約 150 であり；

各々の R^2 は、独立して、水素、または $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり：

各々の R³ は、独立して、水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、または (C₆ ~ C₁₀) アリール (C₁ ~ C₆) アルキルであり；

各々の R^4 は、独立して、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルキルであり；

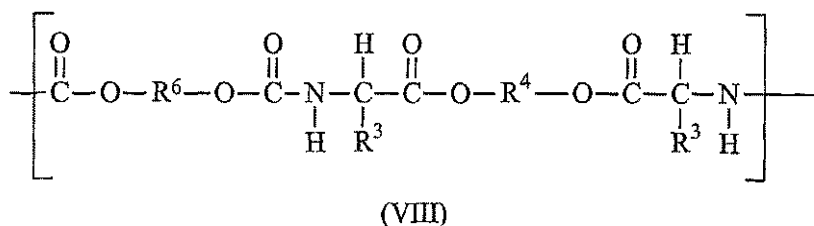
各々の R⁶ は、独立して、(C₂ ~ C₂₀) アルキルまたは (C₂ ~ C₈) アルキルオキシ (C₂ ~ C₂₀) アルキレンである)

であって、このポリマーは、

式 (V I I I) :

【 0 0 2 9 】

【化 3 7】



(式中、

各々の R³ は、独立して、水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、または (C₆ ~ C₁₀) アリール (C₁ ~ C₆) アルキルであり；そして

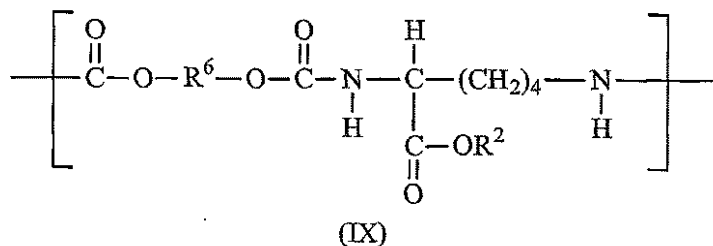
R^4 は、独立して、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルキレンであり；

R^6 は、独立して、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルキルまたは $(C_2 \sim C_8)$ アルキルオキシ $(C_2 \sim C_{20})$ アルキレンである) の 1 つ以上のサブユニットと、

式 (IX)：

【0030】

【化38】



10

の 1 つ以上のサブユニットとを含み、

ここで、サブユニット (VII) および (IV) のあわせた数は、約 50 ~ 約 150 であり； R^2 は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

【0031】

詳細には、 R^2 は、独立して、水素またはベンジルであり；各々の R^3 は、独立して、イソブチルまたはベンジルであり；各々の R^4 は、独立して、 $(CH_2)_4$ 、 $(CH_2)_6$ 、 $(CH_2)_8$ 、または $(CH_2)_{12}$ であり； R^6 は、独立して、 $(CH_2)_3$ または $(CH_2)_2 - O - (CH_2)_2$ であり得る。

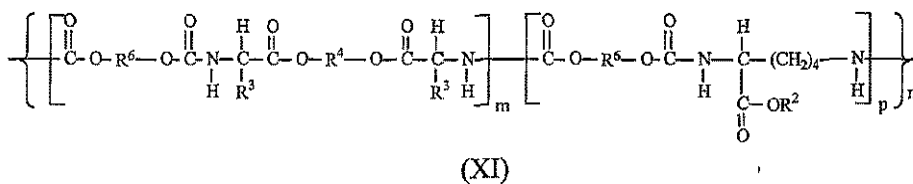
20

【0032】

本発明はまた、式 (XI)：

【0033】

【化39】



30

のポリマーを提供する。

(式中、

m は、約 0.1 ~ 約 0.9 であり；

p は、約 0.9 ~ 約 0.1 であり；

n は、約 50 ~ 約 150 であり；

各々の R^2 は、独立して、水素、または $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

40

各々の R^3 は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、または $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

各々の R^4 は、独立して、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルキレンであり；そして

各々の R^6 は、独立して、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルキレンまたは $(C_2 \sim C_8)$ アルキルオキシ $(C_2 \sim C_{20})$ アルキレンである)

詳細には、各々の R^2 は、独立して、水素またはベンジルであり；各々の R^3 は、独立して、イソブチルまたはベンジルであり；各々の R^4 は、独立して、 $(CH_2)_4$ 、 $(CH_2)_6$ 、 $(CH_2)_8$ 、または $(CH_2)_{12}$ であり；各々の R^6 は、独立して、 $(CH_2)_3$ または $(CH_2)_2 - O - (CH_2)_2$ であり； $p / (p + m)$ は、約 0.9 ~ 約

50

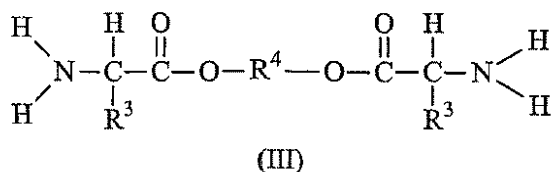
0.1であり；そして、 $m / (p + m)$ は、約0.1～約0.9である。

【0034】

本発明はまた、式(XI)のポリマーを提供し、このポリマーは、一定量の式(III)：

【0035】

【化40】



10

(式中、

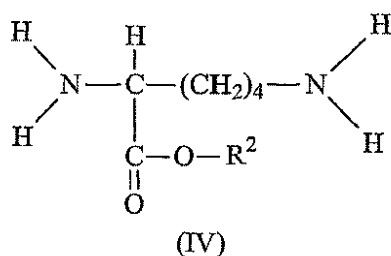
各々の R^3 は、独立して、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、または $(\text{C}_6 \sim \text{C}_{10})$ アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり；そして

各々の R^4 は、独立して、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_{20})$ アルキレンである)の1つ以上の化合物またはその適切な塩と、

一定量の式(IV)：

【0036】

【化41】



20

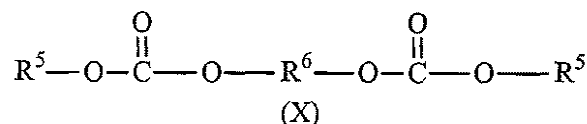
(式中、

R^2 は、独立して、水素、または $(\text{C}_6 \sim \text{C}_{10})$ アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり)の1つ以上の化合物またはそれらの適切な塩と、

一定量の式(X)

【0037】

【化42】



30

(式中、

各々の R^5 は、独立して、必要に応じて1つ以上のニトロ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシで置換された $(\text{C}_6 \sim \text{C}_{10})$ アリールであり；そして

R^6 は、独立して、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_{20})$ アルキレンまたは $(\text{C}_2 \sim \text{C}_8)$ アルキルオキシ $(\text{C}_2 \sim \text{C}_{20})$ アルキレンである)の1つ以上の化合物またはその適切な塩と、から形成される。

【0038】

詳細には、 R^2 は、独立して、水素またはベンジルであり得；各々の R^3 は、独立して、イソブチルまたはベンジルであり得； R^4 は、独立して、 $(\text{CH}_2)_4$ 、 $(\text{CH}_2)_6$ 、

40

50

10

本発明はまた、式（XI）：

【化 4 3】



20

30

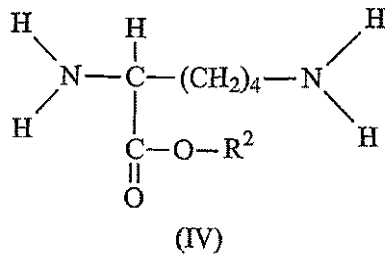
一定量の式 (I I I) :

【化 4 4】



40

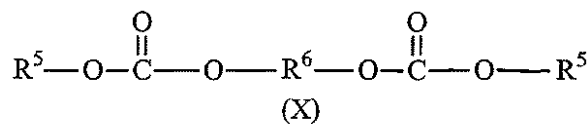
【化 4 5】



の 1 つ以上の化合物またはその適切な塩と、
一定量の式 (X) :

【 0 0 4 3 】

【 化 4 6 】



の 1 つ以上の化合物とを、

適切な条件下で接触させて式 (X I) のポリマーを提供する工程、を包含する。

【 0 0 4 4 】

詳細には、各々の R^2 は、独立して、水素またはベンジルであり得；各々の R^3 は、独立して、イソブチルまたはベンジルであり得；各々の R^4 は、独立して、 $(\text{CH}_2)_4$ 、 $(\text{CH}_2)_6$ 、 $(\text{CH}_2)_8$ 、または $(\text{CH}_2)_{12}$ であり得；各々の R^5 が、独立して、 p -ニトロフェニルであり得；各々の R^6 が、独立して、 $(\text{CH}_2)_3$ または $(\text{CH}_2)_2 - \text{O} - (\text{CH}_2)_2$ であり得；式 (I I I) の化合物が、ビス-(L- - アミノ酸) - , - アルキレンジエステルのジ- p -トルエンスルホン酸塩であり得；式 (I V) の化合物が、L-リジンベンジルエステルのジ- p -トルエンスルホン酸塩であり得；式 (X) の化合物は、1, 3-ビス(4-ニトロ-フェノキシカルボニルオキシ)プロパン；または 2, 2'-ビス-4-ニトロフェノキシカルボニルオキシエチルエーテルであり得； $p/(p+m)$ は、約 0.9 ~ 約 0.1 であり得；そして、 $m/(p+m)$ は、約 0.1 ~ 約 0.9 であり得る。上記接触工程は、塩基の存在下で行われ得、この塩基はトリエチルアミンであり得る。上記接触工程はまた、溶媒存在下で行われ得、この溶媒は、N, N-ジメチルアセトアミドであり得る。上記接触工程はまた、約 50 ~ 約 100 の温度で行われ得る。上記接触工程は、好ましくは、約 10 時間 ~ 約 24 時間行われ得る。それに加えて、式 (X I) のポリマーはまた、必要に応じて精製され得る。

【 0 0 4 5 】

本発明のコポリエステルアミドおよびコポリエステルウレタンの生分解によって、必須-アミノ酸を標的部位に（例えば、損傷した組織の創傷の修復を容易にするために）送達し得る。それに加えて、本発明のポリマーは、抑えのきかない細胞増殖を抑制する目的で遊離のイミノキシラジカルを結合するために、また血液適合性 (h e m o c o m p a t i b i l i t y) を高める目的でヘパリンまたはヒルジンを結合するために使用され得る。これらの改変されたポリマーは、再狭窄を抑制する目的でステントをコーティングするために使用され得る。さらに加えて、本発明のポリマーは、例えば、グルコン酸鉄などの制御された放出のために、ポリ酸として、浸透性の避妊薬剤としての婦人科における適用のために使用され得る。さらに、本発明のポリマーは、不飽和化合物（例えば、アリルアミンまたはアリルアルコール）の結合のためのポリ酸として使用されて、光硬化性でかつ架橋可能な生分解性ポリマーを得る。本発明のポリマーは、二重結合を含む他のポリマーと架橋して、ハイブリッド材料を作製し得る。

【 0 0 4 6 】

10

20

30

40

50

本発明のポリマーの生物学的特性および材料特性は、広範囲にわたって変動し得る。というのは、このポリマーは、種々の官能基（例えば、ジカルボン酸、ジオール、および - アミノ酸）を有する出発原料から形成され得るからである。例えば、実施例 1 ~ 22 を参照のこと。従来のポリ（ - アミノ酸）とは対照的に、本発明のエラストマー機能性コポリエステルアミドおよびコポリエステルウレタンは、高収率で得られ得る。表 I I I を参照のこと。例えば、本発明の化合物は、約 97 % までの収率で調製され得る。それに加えて、本発明のポリマーを調製するために使用される反応条件は、比較的単純であり、そして試薬は比較的安価である。

【 0 0 4 7 】

本発明はまた、1つ以上の薬物に結合する式 (V I I) のポリマーを提供する。本発明はまた、1つ以上の薬物に結合する式 (X I) のポリマーを提供する。上記ポリマーの残基は、上記薬物の残基に直接的に結合し得る。上記ポリマーの残基は、アミド、エステル、エーテル、アミノ、ケトン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、ジスルフィド、または直接結合を介して薬物の残基と直接的に結合し得る。上記ポリマーの残基は、以下の結合： - N (R) C (= O) - 、 - C (= O) N (R) - 、 - O C (= O) - 、 - C (= O) O - 、 - O - 、 - C (= O) - 、 - S - 、 - S (O) - 、 - S (O) ₂ - 、 - S - S - 、 - N (R) - 、または C - C 、のうち1つを介して薬物の残基と直接的に結合し得；ここで、各々の R は、独立して、Hまたは (C ₁ ~ C ₆) アルキルである。

【 0 0 4 8 】

上記ポリマーの残基は、リンカーを介して上記薬物の残基と結合し得る。上記リンカーが、前記ポリマーの残基と前記薬物の残基とを約 5 オングストローム ~ 約 200 オングストロームの長さで分離し得る。上記ポリマーの残基は、上記リンカーと結合され得、そして上記リンカーは、上記薬物の残基と結合し得、この結合は、独立して、アミド、エステル、エーテル、アミノ、ケトン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、ジスルフィド、または直接結合を介してである。上記ポリマーの残基は、上記リンカーと結合し得、そして上記リンカーは、上記薬物の残基と結合し得、この結合は、独立して、以下の結合： - N (R) C (= O) - 、 - C (= O) N (R) - 、 - O C (= O) - 、 - C (= O) O - 、 - O - 、 - C (= O) - 、 - S - 、 - S (O) - 、 - S (O) ₂ - 、 - S - S - 、 - N (R) - 、または C - C 、を介してであり；ここで、各々の R は、独立して、Hまたは (C ₁ ~ C ₆) アルキルである。上記リンカーは、式 W - A - Q の二価の基であり、ここで A は、(C ₁ ~ C ₂₄) アルキル、(C ₂ ~ C ₂₄) アルケニル、(C ₂ ~ C ₂₄) アルキニル、(C ₃ ~ C ₈) シクロアルキル、または (C ₆ ~ C ₁₀) アリールであり、ここで、WおよびQは、各々独立して、- N (R) C (= O) - 、 - C (= O) N (R) - 、 - O C (= O) - 、 - C (= O) O - 、 - O - 、 - S - 、 - S (O) - 、 - S (O) ₂ - 、 - S - S - 、 - N (R) - 、 - C (= O) - 、または直接結合であり；ここで、各々の R は、独立して、Hまたは (C ₁ ~ C ₆) アルキルである。上記リンカーは、ペプチドまたはアミノ酸から形成される 1 , 二価の基であり得る。上記ペプチドは、2 ~ 約 25 アミノ酸を含み得る。上記ペプチドは、ポリ - L - リジン、ポリ - L - グルタミン酸、ポリ - L - アスパラギン酸、ポリ - L - ヒスチジン、ポリ - L - オルニチン、ポリ - L - セリン、ポリ - L - スレオニン、ポリ - L - チロシン、ポリ - L - ロイシン、ポリ - L - リジン - L - フェニルアラニン、ポリ - L - アルギニン、またはポリ - L - リジン - L - チロシンであり得る。

【 0 0 4 9 】

上記1つ以上の薬物は、各々独立して、以下：ポリヌクレオチド、ポリペプチド、オリゴヌクレオチド、遺伝子治療剤、ヌクレオチドアナログ、ヌクレオシドアナログ、ポリ核酸デコイ、治療用抗体、アプシキマブ、抗炎症剤、血液改変剤、抗血小板剤、抗凝固剤、免疫抑制剤、抗新生物剤、抗癌剤、抗細胞増殖剤、または酸化窒素放出剤、であり得る。

【 0 0 5 0 】

本発明はまた、式 (V I I) のポリマーおよび1つ以上の薬物を含む処方物を提供する。本発明はまた、式 (X I) のポリマーおよび1つ以上の薬物を含む処方物を提供する。上

10

20

30

40

50

記１つ以上の薬物は、各々独立して以下：ポリヌクレオチド、ポリペプチド、オリゴヌクレオチド、遺伝子治療剤、ヌクレオチドアナログ、ヌクレオシドアナログ、ポリ核酸デオイ、治療用抗体、アブシキマブ、抗炎症剤、血液改変剤、抗血小板剤、抗凝固剤、免疫抑制剤、抗新生物剤、抗癌剤、抗細胞増殖剤、または酸化窒素放出剤であり得る。

【００５１】

本発明はまた、薬物の共有結合的固定のための医療デバイス、医薬品、キャリア、または生体活性物質として使用するための本発明のポリマーを使用する方法を提供する。

【００５２】

(発明の詳細な説明)

他に記載しない限り、以下の定義を使用する：ハロは、クロロ、フルオロ、ブロモまたはヨードであり得る。アルキル、アルケニル、アルキニルなどは、直線の基および分枝の基の両方を示す；しかし、個々の基（例えば「プロピル」）に対する言及は、直鎖の基のみを含み、分枝鎖の異性体（例えば「イソプロピル」）は、具体的にこれを言及する。

【００５３】

不斉中心を有する本発明の化合物が、光学活性形態およびラセミ形態で存在し得、そして単離され得ることが、当業者に明らかである。いくつかの化合物は、多型を示し得る。本発明が、本発明の化合物の、任意のラセミ形態、光学活性形態、多型形態または立体異性体形態あるいはこれらの混合物（これらは、本明細書中に記載される有用な特性を保有する）を包含することが理解されるべきであり、光学活性形態を（例えば、再結晶化技術によるラセミ形態の分割、光学活性出発物質からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を使用するクロマトグラフィー分離によって）調製する方法は、当該分野で周知である。

【００５４】

用語「アルキル」とは、単官能基の分枝または非分枝の飽和炭化水素鎖をいい、好ましくは、１～４０個の炭素原子、より好ましくは１～１０個の炭素原子、そしてさらに好ましくは１～６個の炭素原子を有する。この用語は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、*n*-ヘキシル、*n*-デシル、テトラデシルなどのような基によって例示される。本明細書中で使用される場合、「アルキル」とは、アルコキシ、シクロアルキル、アシル、アミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、チオケト、カルボキシ、チオール、アリール、ヘテロアリール、複素環式およびニトロからなる群より選択される１～８個の置換基、好ましくは１～５個の置換基、そしてより好ましくは１～３個の置換基を有する、上に定義されるようなアルキル基をいう「置換アルキル」を含む。

【００５５】

用語「アルカリール」とは、-アルキレン-アリール基および置換アルキレン-アリール基をいい、ここで、アルキレン、置換アルキレンおよびアリールは、本明細書中で定義される。このようなアルカリル基は、ベンジル、フェネチルなどによって例示される。

【００５６】

用語「アルコキシ」とは、アルキル-*O*-、アルケニル-*O*-、シクロアルキル-*O*-、シクロアルケニル-*O*-、およびアルキニル-*O*-の基をいい、ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアルキニルは、本明細書中で定義される通りである。好ましいアルコキシ基は、アリール-*O*-であり、例として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソ-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシ、１，２-ジメチルブトキシなどが挙げられる。本明細書中で使用される場合、「アルコキシ」とは、置換アルキル-*O*-、置換アルケニル-*O*-、置換シクロアルキル-*O*-、置換シクロアルケニル-*O*-、および置換アルキニル-*O*-の基をいう「置換アルコキシ」を含み、ここで、置換アルキル、置換アルケニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、および置換アルキニルは、本明細書中に定義される通りである。

【００５７】

用語「アルケニル」とは、分枝または非分枝の不飽和炭化水素基の単官能基をいい、好ま

10

20

30

40

50

しくは、2～40個の炭素原子、より好ましくは2～10個の炭素原子、そしてさらにより好ましくは2～6個の炭素原子を有し、かつビニル不飽和の少なくとも1個、そして好ましくは1～6個の部位を有する。好ましいアルケニル基としては、エテニル($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、*n*-プロペニル($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、イソ-プロペニル($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)などが挙げられる。本明細書中で使用される場合、「アルケニル」は、「置換アルケニル」を含み、これは、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、チオケト、カルボキシ、カルボキシアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、複素環式、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-\text{SO}-$ アルキル、 $-\text{SO}-$ 置換アルキル、 $-\text{SO}-$ アリール、 $-\text{SO}-$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2-$ アルキル、 $-\text{SO}_2-$ 置換アルキル、 $-\text{SO}_2-$ アリールおよび $-\text{SO}_2-$ ヘテロアリールからなる群より選択される、1～5個の置換基、そして好ましくは1～3個の置換基を有する、上に定義されるようなアルケニル基をいう。

【0058】

用語「アルキニル」とは、不飽和炭化水素の単官能基をいい、好ましくは、2～40個の炭素原子、より好ましくは2～20個の炭素原子、そしてさらにより好ましくは2～6個の炭素原子を有し、かつアセチレン(三重結合)不飽和の少なくとも1個、そして好ましくは1～6個の部位を有する。このまじアルキニル基としては、エチニル($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、プロパルギル($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)などが挙げられる。本明細書中で使用される場合、「アルキニル」は、「置換アルキニル」を含み、これは、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシ、カルボキシアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、複素環式、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-\text{SO}-$ アルキル、 $-\text{SO}-$ 置換アルキル、 $-\text{SO}-$ アリール、 $-\text{SO}-$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2-$ アルキル、 $-\text{SO}_2-$ 置換アルキル、 $-\text{SO}_2-$ アリールおよび $-\text{SO}_2-$ ヘテロアリールからなる群より選択される、1～5個の置換基、そして好ましくは1～3個の置換基を有する、上に定義されるようなアルキニル基をいう。

【0059】

用語「アシル」とは、 $\text{HC}(\text{O})-$ 、アルキル- $\text{C}(\text{O})-$ 、置換アルキル- $\text{C}(\text{O})-$ 、シクロアルキル- $\text{C}(\text{O})-$ 、置換シクロアルキル- $\text{C}(\text{O})-$ 、シクロアルケニル- $\text{C}(\text{O})-$ 、置換シクロアルケニル- $\text{C}(\text{O})-$ 、アリール- $\text{C}(\text{O})-$ 、ヘテロアリール- $\text{C}(\text{O})-$ 、および複素環式- $\text{C}(\text{O})-$ の基をいい、ここで、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、および複素環式は、本明細書中に定義される通りである。

【0060】

用語「アリール」とは、6～20個の炭素原子の、単環(例えば、フェニル)または多重縮合(condensed)(縮合(fused))環を有する不飽和芳香族炭化水素基をいい、ここで、少なくとも1つの環は、芳香族(例えば、ナフチル、ジヒドロフェナントレン、フルオレニル、またはアントリル)である。好ましいアリールとしては、フェニルおよびナフチルなどが挙げられる。

【0061】

アリール置換基についての定義によって別に拘束されない限り、このようなアリール基は

10

20

30

40

50

、必要に応じて、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アジド、カルボキシ、シアノ、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、複素環式、スルホンアミドからなる群より選択される、1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基で置換され得る。好ましいアリール置換基としては、アルキル、アルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロおよびトリハロメチルが挙げられる。

【0062】

用語「アミノ」とは、 $-NH_2$ の基をいう。

【0063】

用語「シクロアルキル」とは、単環または多重縮合環を有する、3～20個の炭素原子の環状アルキル基をいう。このようなシクロアルキル基としては、例として、単環構造（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなど）または多重環構造（例えば、アダマンタニルなど）が挙げられる。本明細書中で使用される場合、「シクロアルキル」は、「置換シクロアルキル」を含み、これは、アルコキシ、シクロアルキル、アシル、アミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、カルボキシ、チオール、アリール、ヘテロアリール、複素環式およびニトロからなる群より選択される1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基を有するシクロアルキル基をいう。

10

【0064】

用語「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブromoおよびヨードをいう。

【0065】

「ハロアルキル」とは、上に定義されるような1～4個のハロ基（これらは、同じでも異なってもよい）によって置換された、本明細書中に定義されるようなアルキルをいう。代表的なハロアルキル基としては、例として、トリフルオロメチル、3-フルオロドデシル、1,2,1,2,1,2-トリフルオロドデシル、2-ブromoオクチル、3-ブromo-6-シクロヘプチルなどが挙げられる。

20

【0066】

用語「ヘテロアリール」とは、1～15個の炭素原子ならびに少なくとも1つの環（存在する場合、1個より多くの環）内に酸素、窒素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子の芳香族基をいう。

【0067】

ヘテロアルキル置換基についての定義によって別に拘束されない限り、このようなヘテロアリール基は、必要に応じて、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルカリル、アリール、アジド、カルボキシ、シアノ、ハロ、ニトロ、ヘテロアリールおよび複素環式からなる群より選択される、1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基で置換され得る。好ましいアリール置換基としては、アルキル、アルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロおよびトリハロメチルが挙げられる。このようなヘテロアリール基は、単環（例えば、ピリジルまたはフリル）または多重縮合環（例えば、インドリジニルまたはベンゾチエニル）を有し得る。好ましいヘテロアリールとしては、ピリジル、ピロリルおよびフリルが挙げられる。

30

【0068】

用語「複素環」または「複素環式」とは、単官能基の飽和または不飽和の基をいい、1～40個の炭素原子ならびに環内に窒素、硫黄、リンおよび/または酸素から選択される1～10個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子の、単環または多重縮合環を有する。

40

【0069】

複素環式置換基についての定義によって別に拘束されない限り、このような複素環基は、アルコキシ、シクロアルキル、アシル、アミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、カルボキシ、チオール、アリールおよび複素環からなる群より選択される、1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基によって、必要に応じて置換され得る。このような複素環式基は、単環または多重縮合環を有し得る。好ましい複素環式としては、モルホリノ、ピペラジニルなどが挙げられる。

50

【0070】

窒素複素環およびヘテロアリーの例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ビリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルビリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、モルホリノ、ピペリジニル、テトラヒドロフラニルなど、およびN-アルコキシ-窒素含有複素環。

10

【0071】

用語「糖基」とは、糖部分の任意の原子を介して、好ましくはアグリコン炭素原子を介して、糖ペプチドまたは他の化合物に共有結合した、酸化、還元または置換された糖単官能基をいう。この用語は、アミノ含有糖基を含む。代表的な糖としては、例として、ヘキソース（例えば、D-グルコース、D-マンノース、D-キシロース、D-ガラクトース、バンコサミン(vancosamine)、3-デスメチル-バンコサミン、3-エピ-バンコサミン、4-エピ-バンコサミン、アコサミン(acosamine)、アクチノサミン(actinosamine)、ダウノサミン(daunosamine)、3-エピ-ダウノサミン、リストサミン(ristosamine)、D-グルカミン、N-メチル-D-グルカミン、D-グルクロン酸、N-アセチル-D-グルコサミン、N-アセチル-D-ガラクトサミン、シアル酸、イズロン酸、L-フコースなど）；ペントース（例えば、D-リボースまたはD-アラビノース）；ケトース（例えば、D-リブロースまたはD-フルクトース）；二糖（例えば、2-O-（-L-バンコサミニル）-D-グルコピラノース、2-O-（3-デスメチル-L-バンコサミニル）-D-グルコピラノース、スクロース、ラクトースまたはマルトース）；誘導体（例えば、アセタール糖、アミン糖、アシル化糖、硫化糖、およびリン酸化糖）；2~10個の糖単位を有するオリゴ糖が挙げられる。この定義の目的のために、これらの糖を、従来の三文字の命名法を使用して言及し、そしてこれらの糖は、開放形態または好ましくはピラノース形態のいずれかであり得る。この「糖基」は、「アミノ含有糖基」または「アミノ糖」を含み、これは、アミノ置換基を有する糖基をいう。代表的なアミノ含有糖としては、L-バンコサミン、3-デスメチル-バンコサミン、3-エピ-バンコサミン、4-エピ-バンコサミン、アコサミン、アクチノサミン、ダウノサミン、3-エピ-ダウノサミン、リストサミン、N-メチル-D-グルカミンなどが挙げられる。

20

30

【0072】

用語「立体異性体」とは、所定の化合物についていう場合、当該分野で十分理解され、そして同じ分子式を有する別の化合物をいい、ここで、他方の分子を作り上げる原子は、空間的に配向される様式において異なるが、他方の化合物中の原子は、どの原子がどの他の原子に結合するかに関して、所定の化合物中の原子と同じである（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは幾何異性体）。例えば、Morrison and Boyd Organic Chemistry、1983、第4版、Allyn and Bacon, Inc.、Boston, Mass. 123頁を参照のこと。

40

【0073】

用語「チオール」とは、-SHの基をいう。

【0074】

1個以上の置換基を含む上記の基のいずれかに関して、言うまでもなく、このような基が、立体的に非現実的および/または合成的に実現不能ないかなる置換または置換パターンをも含まないことが理解される。さらに、本発明の化合物は、これらの化合物の置換から生じる全ての立体化学的異性体を含む。

【0075】

「シクロデキストリン」とは、アミロース中と同じ結合によって1,4位で結合した、

50

6 個以上の α -D-グルコピラノース単位を含む環状分子をいう。 α -シクロデキストリンまたはシクロヘプタアミロースは、7 個の α -D-グルコピラノース単位を含む。本明細書中で使用される場合、用語「シクロデキストリン」はまた、シクロデキストリン誘導体（例えば、ヒドロキシプロピルエーテルシクロデキストリンおよびスルホブチルエーテルシクロデキストリンなど）を含む。このような誘導体は、例えば、米国特許第 4,727,064 号および同第 5,376,645 号に記載される。さらに、ヒドロキシプロピル- α -シクロデキストリンおよびスルホブチル- α -シクロデキストリンは、市販されている。1 つの好ましいシクロデキストリンは、FTIR によって測定されるような、約 4.1~5.1 の置換度を有するヒドロキシプロピル- α -シクロデキストリンである。このようなシクロデキストリンは、CavitronTM 82003 の名の下で、Cerester (Hammond, Indiana, USA) から入手可能である。

10

【0076】

本明細書中で使用される場合、「アミノ酸」は、D 形態または L 形態の、天然のアミノ酸残基（例えば、Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Glu、Gln、Gly、His、Hyl、Hyp、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr および Val）、ならびに 1 以上の空いた原子価を有する、非天然のアミノ酸（例えば、ホスホセリン；ホスホスレオニン；ホスホチロシン；ヒドロキシプロリン； α -カルボキシグルタミン酸；馬尿酸；オクタヒドロインドール-2-カルボン酸；スタチン (statine)；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸；ペニシラミン；オルニチン；シトルリン； α -メチル-アラニン；パラ-ベンゾイルフェニルアラニン；フェニルグリシン；プロパルギルグリシン；サルコシン；および tert-ブチルグリシン）残基である。この用語はまた、アミノ保護基（例えば、アセチル、アシル、トリフルオロアセチルまたはベンジルオキシカルボニル）を保有する天然または非天然のアミノ酸、ならびに（例えば、(C₁~C₆) アルキル、フェニル、またはベンジルの、エステルまたはアミドとして）保護基によって、カルボキシで保護された、天然または非天然のアミノ酸を含む。他の適切なアミノ保護基およびカルボキシ保護基は、当業者に公知である（例えば、T.W. Greene、Protecting Groups in Organic Synthesis; Wiley: New York, 1981; D. Voet、Biochemistry, Wiley: New York, 1990; L. Stryer、Biochemistry (第三版)、W.H. Freeman and Co.: New York, 1975; J. March、Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure (第二版) McGraw Hill: New York, 1977; F. Carey および R. Sundberg、Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis (第二版)、Plenum: New York, 1977; ならびにこれらの中で引用される参考文献を参照のこと）。本発明に従って、アミノ保護基またはヒドロキシ保護基はまた、非金属放射性核種（例えば、フッ素-18、ヨウ素-123 またはヨウ素-124）を含み得る。

20

30

【0077】

用語「アミノ酸」とは、 α -アミノ酸および β -アミノ酸を含む。 α -アミノ酸としては、モノカルボキシルモノアミノ酸、ジカルボキシルモノアミノ酸、ポリアミノ酸および複素環アミノ酸が挙げられる。モノカルボキシルモノアミノ酸の例としては、グリシン、 α -フェニルグリシン、 α -アラニン、セリン、バリン、ノルバリン、 α -メルカプトバリン、スレオニン、システイン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、N-メチルロイシン、 β -ヒドロキシロイシン、メチオニン、ファニルアラニン、N-メチルフェニルアラニン、ピペコリン酸、サルコシン、セレノシステイン、チロシン、3,5-ジヨードチロシン、トリヨードサイロニンおよびチロキシンが挙げられる。モノアミノジカルボン酸およびアミドの例としては、アスパラギン酸、 α -メチルアスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、 α -アミノアジピン酸、4-ケト-ピペコリン酸、ランチオニンおよびグルタ

40

50

ミンが挙げられる。ポリアミノ酸の例としては、オルニチン、リジン、6 - N - メチルリジン、5 - ヒドロキシリジン、デスモシン、アルギニンおよびシスチンが挙げられる。複素環式アミノ酸の例としては、プロリン、4 - ヒドロキシプロリンおよび4 - ヒドロキシヒスチジン、ならびにトリプトファンが挙げられる。他のアミノ酸の例は、 α - カルボキシグルタミン酸およびシトルリンである。アミノ酸としては、例えば、 α - アラニンが挙げられる。

【0078】

本明細書中で使用される場合、「ペプチド」は、(例えば、本明細書中上記で定義されるような) 2 ~ 25 アミノ酸または1以上の空いた原子価を有するペプチド残基の配列である。この配列は、線状でも環状でもよい。例えば、環状ペプチドは、配列中の2つのシステイン残基間のジスルフィド架橋の形成から調製され得るかまたは生じ得る。ペプチドは、カルボキシ末端、アミノ末端を介して、または任意の他の好都合な共有結合点を介して(例えば、システインの硫黄を介して)結合され得る。ペプチド誘導体は、米国特許第4,612,302号;同第4,853,371号および同第4,684,620号において開示されるように調製され得る。具体的に本明細書中で引用されるペプチド配列は、左手にアミノ末端および右手にカルボキシ末端で書かれる。

10

【0079】

基、置換基および範囲について以下に列挙される特定かつ好ましい値は、例示のためのみであり;これらは、他の規定された値、または基および置換基について規定された範囲内の他の値を排除しない。

20

【0080】

R^1 についての特定の値は、 $(CH_2)_4$ 、 $(CH_2)_8$ 、または $(CH_2)_{12}$ である。

【0081】

R^2 についての特定の値は、水素、ベンジルまたはフェネチルである。 R^2 についての別の特定の値は、ベンジルである。

【0082】

R^3 についての特定の値は、イソ - プチルまたはベンジルである。

【0083】

R^4 についての特定の値は、 $(CH_2)_4$ 、 $(CH_2)_6$ 、 $(CH_2)_8$ 、または $(CH_2)_{12}$ である。

30

【0084】

R^5 についての特定の値は、p - ニトロフェニルである。

【0085】

R^6 についての特定の値は、 $(CH_2)_3$ 、または $(CH_2)_2 - O - (CH_2)_2$ である。

【0086】

m についての特定の値は、約 0.25 ~ 約 0.75 である。

【0087】

p についての特定の値は、約 0.75 ~ 約 0.25 である。

40

【0088】

n についての特定の値は、約 75 ~ 約 125 である。

【0089】

$p / (p + m)$ についての特定の値は、約 0.75 ~ 約 0.25 である。

【0090】

$m / (p + m)$ についての特定の値は、約 0.25 ~ 約 0.75 である。

【0091】

$(p + m)$ についての特定の値は、約 0.9 ~ 約 1.1 である。 $(p + m)$ についての別の特定の値は、約 0.75 ~ 約 1.25 である。

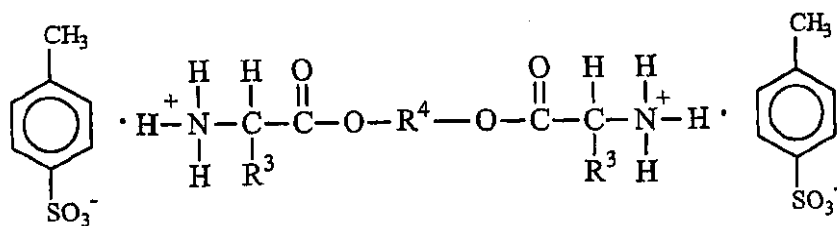
【0092】

50

式 (I I I) の化合物の特定の基は、ビス - (L - アミノ酸) - , - アルキレンジエステル :

【 0 0 9 3 】

【 化 4 7 】



10

のジ - p - トルエンスルホン酸 (d i - p - t o l u n e s u l f o n i c a c i d) 塩であり、ここで、

各 R^3 は、独立して、イソ - ブチルまたはベンジルであり ; そして

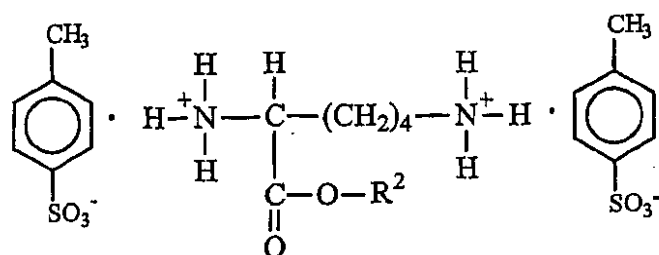
R^4 は、 $(CH_2)_4$ 、 $(CH_2)_6$ 、 $(CH_2)_8$ 、または $(CH_2)_{12}$ である。

【 0 0 9 4 】

式 (I V) の化合物の特定の基は、L - リジンアリールアルキルエステル :

【 0 0 9 5 】

【 化 4 8 】



20

のジ - p - トルエンスルホン酸塩であり、ここで、

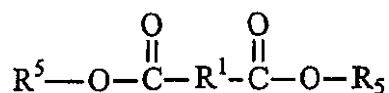
R^2 は、ベンジルまたはフェネチルである。より具体的には、 R^2 は、ベンジルであり得る。

【 0 0 9 6 】

式 (V) の化合物の特定の基は、以下の式 :

【 0 0 9 7 】

【 化 4 9 】



の化合物であり、ここで、

R^1 は、 $(CH_2)_4$ 、 $(CH_2)_8$ 、または $(CH_2)_{12}$ であり ; そして R^5 は、p - ニトロフェニルである。

【 0 0 9 8 】

例えば、式 (V) の化合物の特定の基は、ジ - p - ニトロフェニルアジピン酸、ジ - p - ニトロフェニルセバシン酸またはジ - p - ニトロフェニルドデシルジカルボン酸である。

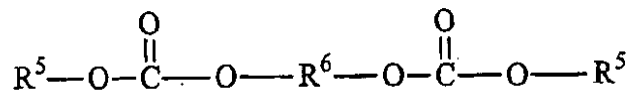
【 0 0 9 9 】

式 (X) の化合物の特定の基は、以下の式 :

【 0 1 0 0 】

【 化 5 0 】

40



の化合物であり、ここで、

R^5 は、p - ニトロフェニルであり；そして

R^6 は、 $(\text{CH}_2)_3$ 、または $(\text{CH}_2)_2 - \text{O} - (\text{CH}_2)_2$ である。

【0101】

例えば、式 (X) の化合物の特定の基は、1, 3 - ビス (4 - ニトロ - フェノキシカルボニルオキシ) プロパンおよび 2, 2' - ビス - 4 - (ニトロフェノキシカルボニルオキシ) エチルエーテルである。

10

【0102】

化合物 (例えば、出発物質) が、安定な非毒性の酸性塩または塩基性塩を形成するのに十分に塩基性または酸性である場合、この化合物は、受容可能な塩として存在し得る。受容可能な塩の例は、受容可能なアニオンを形成する酸によって形成される有機酸付加塩 (例えば、トシラート、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルピン酸塩、 α - ケトグルタル酸塩、および β - グリセロリン酸塩) である。適切な無機塩もまた存在し得、塩化水素塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩および炭酸塩が挙げられる。

【0103】

20

受容可能な塩は、当該分野で周知の標準的な技術を使用することによって (例えば、十分に塩基性の化合物 (例えば、アミノ) を、受容可能なアニオンを生じる適切な酸と反応させることによって) 獲得され得る。カルボン酸のアルカリ金属 (例えば、ナトリウム、カリウムまたはリチウム) またはアルカリ土類金属 (例えば、カルシウム) の塩もまた作製され得る。

【0104】

本発明のポリマー (例えば、式 (VII) のポリマーおよび式 (XI) のポリマー) を調製するためのプロセスは、本発明のさらなる実施形態として提供され、そして本明細書中以下の手順によって例示される。ここで、一般的な基の意味は、他に限定しない限り上記と同じである。

30

【0105】

式 (VII) のポリマーは、式 (I) の 1 以上のサブユニットおよび式 (II) の 1 以上のサブユニットを含み得る。従って、式 (VII) のポリマーは、式 (III) の化合物から、式 (IV) の化合物から、そして式 (V) の化合物から調製され得る。具体的には、式 (VII) のポリマーは、式 (VII) のポリマーを提供するために適切な条件下で、式 (III) の化合物と、式 (IV) の化合物と、式 (V) の化合物とを接触させることによって調製され得る。

【0106】

式 (III)、(IV) および (V) の化合物は、溶媒の存在下で接触され得る。任意の適切な溶媒が使用され得る。式 (III)、(IV) および (V) の化合物が、溶媒の存在下で接触される場合、式 (III)、(IV) および (V) の化合物は、好ましくは、この溶媒に可溶性である。1 つの例示的な適切な溶媒は、N, N - ジメチルアセトアミドである。

40

【0107】

式 (III)、(IV) および (V) の化合物は、塩基の存在下で接触され得る。任意の適切な塩基が使用され得る。式 (III)、(IV) および (V) の化合物が塩基の存在下で接触される場合、この塩基は、好ましくは、この反応混合物 (すなわち、式 (III)、(IV) および (V) の化合物を含む溶液) の開始 pH を、約 7 より上に調整する。この塩基は、式 (III) の化合物および式 (IV) の化合物の遊離アミンを得るために有用である。1 つの例示的な適切な塩基は、トリエチルアミンである。

50

【0108】

式(III)、(IV)および(V)の化合物は、式(VII)のポリマーを提供するために十分な期間にわたって接触され得る。例えば、この期間は、約1時間～約48時間を含み得る。好ましくは、この期間は、約5時間～約30時間を含み得る。より好ましくは、この期間は、約10時間～約24時間を含み得る。式(III)、(IV)および(V)の化合物は、式(VII)のポリマーを提供するために十分な温度で接触され得る。例えば、この温度は、液体反応混合物(例えば、溶媒、塩基および式(III)、(IV)および(V)の化合物)の融点から、この反応混合物のほぼ還流温度までであり得る。好ましくは、この温度は、約25～約150であり得る。より好ましくは、この温度は、約50～約100であり得る。

10

【0109】

式(XI)のポリマーは、式(VIII)の1以上のサブユニットおよび式(IX)の1以上のサブユニットを含み得る。従って、式(XI)のポリマーは、式(III)の化合物から、式(IV)の化合物から、そして式(X)の化合物から調製され得る。具体的には、式(XI)のポリマーは、式(XI)のポリマーを提供するために適切な条件下で、式(III)の化合物と、式(IV)の化合物と、式(X)の化合物とを接触させることによって調製され得る。

【0110】

式(III)、(IV)および(X)の化合物は、溶媒の存在下で接触され得る。任意の適切な溶媒が使用され得る。式(III)、(IV)および(X)の化合物が、溶媒の存在下で接触される場合、式(III)、(IV)および(X)の化合物は、好ましくは、この溶媒に可溶性である。1つの例示的な適切な溶媒は、N,N-ジメチルアセトアミドである。

20

【0111】

式(III)、(IV)および(X)の化合物は、塩基の存在下で接触され得る。任意の適切な塩基が使用され得る。式(III)、(IV)および(X)の化合物が塩基の存在下で接触される場合、この塩基は、好ましくは、この反応混合物(すなわち、式(III)、(IV)および(X)の化合物を含む溶液)の開始pHを、約7より上に調整する。この塩基は、式(III)の化合物および式(IV)の化合物の遊離アミンを得るために有用である。1つの例示的な適切な塩基は、トリエチルアミンである。

30

【0112】

式(III)、(IV)および(X)の化合物は、式(VII)のポリマーを提供するのに十分な時間の間、接触され得る。例えば、この時間は、約1時間～約48時間(両端を含む)であり得る。好ましくは、この時間は、約5時間～約30時間(両端を含む)であり得る。より好ましくは、この時間は、約10時間～約24時間(両端を含む)であり得る。

【0113】

式(III)、(IV)および(X)の化合物は、式(VII)のポリマーを提供するのに十分な温度で接触され得る。例えば、この温度は、液体反応混合物(例えば、溶媒、塩基、および式(III)、(IV)、および(X)の化合物)の凝固点から、およそ反応混合物の還流温度までであり得る。好ましくは、この温度は、約25～約150であり得る。より好ましくは、この温度は、約50～約100であり得る。

40

【0114】

(ポリマーおよび薬物)

本発明のポリマーは、1つ以上の薬物を含み得る。1つの実施形態において、本発明のポリマーは、1つ以上の薬物と物理的に混合され得る。別の実施形態において、本発明のポリマーは、直接的またはリンカーによってのいずれかで、1つ以上の薬物に結合され得る。別の実施形態において、本発明のポリマーは、直接的またはリンカーによってのいずれかで、1つ以上の薬物に結合され、そして得られたポリマーは、1つ以上の薬物と物理的に混合され得る。

50

【 0 1 1 5 】

本明細書中で使用される場合、「本発明のポリマー」は、式 (V I I) の化合物、式 (X I) の化合物、またはその組み合わせを含む。

【 0 1 1 6 】

(ポリマー / 薬物結合)

本発明は、1つ以上の薬物に直接結合された本発明のポリマー（例えば、式 (V I I) の化合物または式 (X I) の化合物）のポリマーを提供する。このような実施形態において、ポリマーの残基は、1つ以上の薬物の残りに結合され得る。例えば、ポリマーの1つの残基は、薬物の1つの残基に直接結合され得る。ポリマーおよび薬物は、それぞれ、1つの空いた原子価 (open valence) を有し得る。あるいは、1つより多くの薬物は、ポリマーに直接結合され得る。このような実施形態において、それぞれの薬物の残基は、ポリマーの対応する残基に結合され得る。このように、1つ以上の薬物の残基の数は、ポリマーの残基の上の空いた原子価の数に対応し得る。

10

【 0 1 1 7 】

本明細書中で使用される場合、「本発明のポリマーの残基」とは、1つ以上の空いた原子価を有する本発明のポリマーの基をいう。本発明のポリマーの任意の合成可能な原子または官能基（例えば、ポリマー骨格またはペンダント基上）は、空いた原子価を提供するために除去され得、生物活性は、この基が薬物の残基に結合される場合、実質的に保持される。さらに、任意の合成可能な官能基（例えば、カルボキシル）は、空いた原子価を提供するためにポリマー上に（例えば、ポリマー骨格またはペンダント基上に）作製され得、生物活性は、この基が薬物の残基に結合される場合、実質的に保持される。所望される結合に基づいて、当業者は、当該分野で公知である手順を使用して本発明のポリマーから誘導され得る官能基化された開始物質を適切に選択し得る。

20

【 0 1 1 8 】

本明細書中で使用される場合、「式 (V I I) の化合物の残基」とは、1つ以上の空いた原子価を有する式 (V I I) の化合物の基をいう。式 (V I I) の化合物の任意の合成可能な原子または官能基（例えば、ポリマー骨格またはペンダント基上）は、空いた原子価を提供するために除去され得、生物活性は、この基が薬物の残基に結合される場合、実質的に保持される。さらに、任意の合成可能な官能基（例えば、カルボキシル）は、空いた原子価を提供するために式 (V I I) の化合物上に（例えば、ポリマー骨格またはペンダント基上に）作製され得、生物活性は、この基が薬物の残基に結合される場合、実質的に保持される。所望される結合に基づいて、当業者は、当該分野で公知である手順を使用して式 (V I I) の化合物から誘導され得る官能基化された開始物質を適切に選択し得る。

30

【 0 1 1 9 】

本明細書中で使用される場合、「式 (X I) の化合物の残基」とは、1つ以上の空いた原子価を有する式 (X I) の化合物の基をいう。式 (X I) の化合物の任意の合成可能な原子または官能基（例えば、ポリマー骨格またはペンダント基上）は、空いた原子価を提供するために除去され得、生物活性は、この基が薬物の残基に結合される場合、実質的に保持される。さらに、任意の合成可能な官能基（例えば、カルボキシル）は、空いた原子価を提供するために式 (X I) の化合物上に（例えば、ポリマー骨格またはペンダント基上に）作製され得、生物活性は、この基が薬物の残基に結合される場合、実質的に保持される。所望される結合に基づいて、当業者は、当該分野で公知である手順を使用して式 (X I) の化合物から誘導され得る官能基化された開始物質を適切に選択し得る。

40

【 0 1 2 0 】

薬物の残基は、式 (V I I) または (X I) の化合物の残基に、アミド（例えば、 $-N(R)C(=O)-$ または $-C(=O)N(R)-$ ）、エステル（例えば、 $-OC(=O)-$ または $-C(=O)O-$ ）、エーテル（例えば、 $-O-$ ）、アミノ（例えば、 $-N(R)-$ ）、ケトン（例えば、 $-C(=O)-$ ）、チオエーテル（例えば、 $-S-$ ）、スルフィニル（例えば、 $-S(O)-$ ）、スルホニル（例えば、 $-S(O)_2-$ ）、ジスルフィド（例えば、 $-S-S-$ ）、または直接（例えば、 $C-C$ 結合）を介して、結合され得、

50

ここで、それぞれの R は、独立して、H または ($C_1 \sim C_6$) アルキルである。このような結合は、当該分野で公知の合成手順を使用して、適切に官能基化された開始物質から形成され得る。所望される結合に基づいて、当業者は、式 (VII) または (XI) の化合物の残基および当該分野で公知の手順を使用する薬物の所与の残基から誘導され得る適切な官能基開始材料を選択し得る。薬物の残基は、式 (VII) または (XI) の化合物の残基上の任意の合成的に可能な位置に直接結合され得る。さらに、本発明はまた、式 (VII) または (XI) の化合物に直接結合される薬物の 1 つより多くの残基を有する化合物を提供する。

【0121】

1 つ以上の薬物が、ポリマーに直接結合され得る。具体的には、この薬物のそれぞれの残基は、それぞれ、ポリマーの残基に直接結合され得る。任意の適切な数の薬物（すなわち、その残基）が、ポリマー（すなわち、その残基）に直接結合され得る。ポリマーに直接結合され得る薬物の数は、代表的に、ポリマーの分子量に依存する。例えば、式 (VII) の化合物（ここで、n は、約 50 ~ 約 150 である）について、約 450 個までの薬物（すなわち、その残基）が、ポリマー（すなわち、その残基）に直接結合され得るか、約 300 個までの薬物（すなわち、その残基）が、ポリマー（すなわち、その残基）に直接結合され得るか、または約 150 個までの薬物（すなわち、その残基）が、ポリマー（すなわち、その残基）に直接結合され得るか、同様に、式 (XI) の化合物（ここで、n は、約 50 ~ 約 150 である）について、約 450 個までの薬物（すなわち、その残基）が、ポリマー（すなわち、その残基）に直接結合され得るか、約 300 個までの薬物（すなわち、その残基）が、ポリマー（すなわち、その残基）に直接結合され得るか、または約 150 個までの薬物（すなわち、その残基）が、ポリマー（すなわち、その残基）に直接結合され得る。

【0122】

本発明のポリマーの残基、式 (VII) の化合物の残基、および / または式 (XI) の化合物の残基は、任意の適切な試薬および反応条件を使用して形成され得る。適切な試薬および反応条件は、例えば、Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis, Second Edition, Carey and Sundberg (1983); Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, and Structure, Second Edition, March (1977); および Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, Larock (1999) に開示される。

【0123】

本発明の 1 つの実施形態において、本発明のポリマー（すなわち、その残基）は、ポリマーのカルボキシル基（例えば、 $COOR^2$ ）を介して薬物（すなわち、その残基）に結合され得る。詳細には、式 (VII) の化合物（ここで、 R^2 は、独立して、水素、または ($C_6 \sim C_{10}$) アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルである）；式 (XI) の化合物（ここで、 R^2 は、独立して、水素、または ($C_6 \sim C_{10}$) アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルである）；あるいはその組み合わせは、アミド結合を有するポリマー / 薬物またはエステル結合を有するポリマー / 薬物を、それぞれ提供するために、薬物のアミノ官能基または薬物のヒドロキシル官能基と反応し得る。別の実施形態において、ポリマーのカルボキシル基は、アシルハライドまたは無水アシルに変換され得る。

【0124】

（薬物）

本明細書中で使用される場合、「薬物」とは、治療剤または診断剤をいい、疾患の予防、診断、軽減、処置または治療において使用される、食物以外の任意の物質を含む。Stedman's Medical Dictionary, 25th Edition, Illustrated (1990) 486 頁。この物質は、口から摂取され得るか；筋肉、皮膚、血管、または体腔に注射され得るか；あるいは局所的に適用され得る。Mosby

's Medical, Nursing & Allied Health Dictionary, Fifth Edition, (1998) 516頁。この薬物としては、The Merck Index, 12th Edition, (1996); Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Pre-Show Juo (1996); U.S. Pharmacopoenia Dictionary, 2000 Edition; および Physician's Desk Reference, 2001 Editionにうちの少なくとも1つに開示される任意の物質が挙げられ得る。

【0125】

詳細には、この薬物は、限定しないが、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、オリゴヌクレオチド、遺伝子治療剤、ヌクレオチドアナログ、ヌクレオシドアナログ、ポリ核酸デコイ (decoy)、治療抗体、アブシキシマブ (abciximab)、抗炎症剤、血液改変剤、抗血小板剤、抗凝固剤、免疫抑制剤、抗新生物剤、抗癌剤、抗細胞増殖剤、および酸化窒素放出剤の1つ以上を含み得る。

【0126】

ポリヌクレオチドとしては、デオキシリボ核酸 (DNA)、リボ核酸 (RNA)、2本鎖DNA、2本鎖RNA、2重鎖DNA/RNA、アンチセンス、ポリヌクレオチド、機能性RNAまたはこれらの組み合わせが挙げられ得る。1つの実施形態において、ポリヌクレオチドは、RNAであり得る。別の実施形態において、ポリヌクレオチドは、DNAであり得る。別の実施形態において、ポリヌクレオチドは、アンチセンスポリヌクレオチドであり得る。別の実施形態において、ポリヌクレオチドは、センスポリヌクレオチドであり得る。別の実施形態において、ポリヌクレオチドは、少なくとも1つのヌクレオチドアナログを含み得る。別の実施形態において、ポリヌクレオチドは、3' - 5' および 5' - 3' ポリヌクレオチド骨格に結合されるホスホジエステルを含み得る。あるいは、ポリヌクレオチドは、非ホスホジエステル (例えば、ホスホチオエート型、ホスホラミデートおよびペプチド - ヌクレオチド骨格) を含み得る。別の実施形態において、部分が、ポリヌクレオチドの骨格糖に連結され得る。このような結合を作製する方法は、当業者に周知である。

【0127】

ポリヌクレオチドは、一本鎖ポリヌクレオチドまたは二本鎖ポリヌクレオチドであり得る。ポリヌクレオチドは、任意の適切な長さを有し得る。詳細には、ポリヌクレオチドは、約2 ~ 約5,000ヌクレオチド長 (両端を含む); 約2 ~ 約1000ヌクレオチド長 (両端を含む); 約2 ~ 約100ヌクレオチド長 (両端を含む); または約2 ~ 約10ヌクレオチド長 (両端を含む) であり得る。

【0128】

アンチセンスポリヌクレオチドは、代表的に、標的タンパク質をコードするmRNAに相補的な (complementary) ポリヌクレオチドである。例えば、mRNAは、癌促進タンパク質 (すなわち、発癌遺伝子の産物) をコードし得る。アンチセンスポリヌクレオチドは、一本鎖mRNAに相補的 (complementary) であり、二重鎖を形成し、それによって、標的遺伝子の発現を阻害し、すなわち、発癌遺伝子の発現を阻害する。本発明のアンチセンスポリヌクレオチドは、標的タンパク質をコードするmRNAと二重鎖を形成し得、標的タンパク質の発現を不可能にする。

【0129】

「機能性RNA」とは、リボザイムまたは翻訳されない他のRNAをいう。

【0130】

「ポリ核酸デコイ」とは、ポリ核酸デコイに細胞性因子を結合する際に、細胞性因子の活性を阻害するポリ核酸である。ポリ核酸デコイは、細胞性因子に対する結合部位を含む。細胞性因子の例としては、限定しないが、転写因子、ポリメラーゼ、およびリボソームが挙げられる。転写因子デコイとしての使用のためのポリ核酸デコイの例は、転写因子に対する結合部位を含む二本鎖ポリ核酸である。あるいは、転写因子に対するポリ核酸デコイ

10

20

30

40

50

は、標的転写因子に対する結合部位を含むスナップバック二重鎖を形成するために、それら自体にハイブリダイズする一本鎖核酸であり得る。転写因子デコイの例は、E2Fデコイである。E2Fは、細胞サイクル調節に関与し、そして細胞を増殖させる遺伝子の転写において役割を果たす。E2Fを制御することによって、細胞増殖の調節が可能になる。例えば、損傷（例えば、血管形成、手術、ステント配置）の後に、平滑筋細胞は、損傷に対応して増殖する。増殖は、処置された領域の再狭窄（細胞増殖を通る動脈の閉塞）を引き起こし得る。従って、E2F活性の調節は、細胞増殖の制御を可能にし、そして増殖を減少し、そして動脈の閉塞を避けるために使用され得る。他のこのようなポリ核酸デコイおよび標的タンパク質の例としては、限定しないが、ポリメラーゼを阻害するためのプロモーター配列およびリボソームを阻害するためのリボソーム結合配列が挙げられる。本発明が任意の標的細胞性因子を阻害するために構築されるポリ核酸デコイを含むことが理解される。

10

【0131】

「遺伝子治療剤」とは、標的細胞への遺伝子の導入、続く、発現によって、標的細胞での遺伝子産物の発現を引き起こす薬剤をいう。このような遺伝子治療剤の例は、細胞に導入される場合、タンパク質（例えば、インシュリン）の発現を引き起こす遺伝子構築物である。あるいは、遺伝治療剤は、標的細胞中の遺伝子の発現を減少し得る。このような遺伝子治療剤の例は、ポリ核酸セグメントの細胞への導入であり、これは、標的遺伝子へ組み込まれ、そしてこの遺伝子の発現を破壊する。このような薬剤の例としては、相同組換えによる遺伝子を破壊し得るウイルスおよびポリヌクレオチドが挙げられる。遺伝子を導入し、細胞で遺伝子を破壊する方法は、当業者に周知である。

20

【0132】

本発明のオリゴヌクレオチドは、任意の適切な長さを有し得る。詳細には、オリゴヌクレオチドは、約2～約100ヌクレオチド長（両端を含む）；約20までのヌクレオチド長（両端を含む）；あるいは約15または約30ヌクレオチド長（両端を含む）であり得る。オリゴヌクレオチドは、一本鎖または二本鎖であり得る。1つの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、一本鎖であり得る。オリゴヌクレオチドは、DNAまたはRNAであり得る。1つの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、DNAであり得る。1つの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、一般に公知の化学方法に従って合成され得る。別の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、市販の供給業者から得られ得る。オリゴヌクレオチドとしては、限定しないが、少なくとも1つのヌクレオチドアナログ（例えば、プロモ誘導体、アジド誘導体、蛍光誘導体またはそれらの組み合わせ）が挙げられ得る。ヌクレオチドアナログは、当業者に周知である。オリゴヌクレオチドは、連鎖停止因子を含み得る。オリゴヌクレオチドは、例えば、架橋試薬または蛍光タグとして使用され得る。多くの一般的な結合は、本発明のオリゴヌクレオチドを別の部分（例えば、ホスフェート、ヒドロキシルなど）に結合するために使用され得る。さらに、部分は、オリゴヌクレオチドに組み込まれるヌクレオチドアナログを介してオリゴヌクレオチドに連結され得る。別の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、3'-5'および5'-3'ポリヌクレオチド骨格に結合されるホスホジエステルを含み得る。あるいは、オリゴヌクレオチドは、非ホスホジエステル（例えば、ホスホチオエート型、ホスホラミデートおよびペプチド-ヌクレオチド骨格）を含み得る。別の実施形態において、部分が、オリゴヌクレオチドの骨格糖に連結され得る。このような結合を作製する方法は、当業者に周知である。

30

40

【0133】

ヌクレオチドアナログおよびヌクレオシドアナログは、当該分野において周知である。このようなヌクレオシドアナログの例としては、限定しないが、Cytovene（登録商標）（Roche Laboratories）、Epivir（登録商標）（Glaxo Wellcome）、Gemzar（登録商標）（Lilly）、Hivid（登録商標）（Roche Laboratories）、Rebetron（登録商標）（Schering）、Videx（登録商標）（Bristol-Myers Squibb

50

b)、Zerit(登録商標)(Bristol-Myers Squibb)、および Zovirax(登録商標)(Glaxo Wellcome)が挙げられる。Physician's Desk Reference、2001 Editionを参照のこと。

【0134】

本発明のポリペプチドは、任意の適切な長さを有し得る。詳細には、ポリペプチドは、約2～約5,000アミノ酸長(両端を含む);約2～約1000アミノ酸長(両端を含む);約2～約100アミノ酸長(両端を含む);または約2～約10アミノ酸長(両端を含む)であり得る。

【0135】

本発明のポリペプチドはまた、「ペプチド模倣物」を含み得る。ペプチドアナログは、テンプレートペプチドの性質に類似の性質を有する非ペプチド薬物として薬学工業で一般的に使用される。これらの型の非ペプチド化合物は、「ペプチド模倣物(peptid mimetics)」または「ペプチド模倣物(peptidomimetics)」と呼ばれる。Faucher, J. (1986) *adv. Drug Res.*, 15:29; Veber and Freidinger (1985) *TINS* 392頁;およびEvansら(1989) *J. Med. Chem.*, 30:1299;ならびにコンピュータ化分子モデリングの助けとともに通常開発される。一般的に、ペプチド模倣物は、パラダイムポリペプチド(すなわち、生化学的性質または薬学的活性を有するポリペプチド)に構造的に類似するが、当業者において公知であり、以下の参考文献にさらに記載される方法(Spatola, A. F. in *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins*, B. Weistein編, Marcel Dekker, New York, P. 267 (1983); Spatola, A. F., Vega Data (March 1983), Vol. 1. Issue 3, *Peptide Backbone Modifications* (一般的総説); Morley, J. S., *Trends. Pharm. Sci.*, (1980) 463-468頁(一般的総説); Hudson, D. ら、*Int. J. Pept. Prot. Res.*, (1979) 14:177-185(-CH₂NH-, CH₂CH₂-); Spatola, A. F. ら、*Life Sci.*, (1986) 38:1243-1249(-CH₂-S-); Harm, M. M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1982) 307-314(-CH=CH-, シスおよびトランス); Almquist, R. G. ら、*H. J. Med. Chem.*, (1980) 23:1392-1398(-COCH₂-); Jennings-White, C. ら、*Tetrahedron Lett.*, (1982) 23:2533(-COCH₂-) Szelke, M. ら *European Appln.*, EP 45665 (1982) CA:97:39405 (1982) (-CH(OH)CH₂-); Holladay, M. W. ら、*Tetrahedron Lett.*, (1983) 24:4401-4404(-C(OH)CH₂-);およびHruby, V. J., *Life Sci.*, (1982) 31:189-199(-CH₂-S-)によって、-CH₂NH-, -CH₂S-, CH₂-CH₂-, -CH=CH- (シスおよびトランス)、-COCH₂-, -CH(OH)CH₂- および -CH₂SO- からなる群から選択される結合によって必要に応じて置換される1つ以上のペプチド結合を有する。このようなペプチド模倣物は、ポリペプチド実施形態よりも有意な利点(例えば、より経済的な産生、より大きな化学的安定性、向上した薬理学的特性(半減期、吸収、効力、有効性など)、変化した特異性(例えば、幅広いスペクトルの生物学的活性)、減少した抗原性など)を有し得る。

【0136】

さらに、ポリペプチド内の1つ以上のアミノ酸の同じ型のD-アミノ酸(例えば、L-リジンの代わりにD-リジン)への置換は、より安定なポリペプチドおよび内因性プロテア

10

20

30

40

50

ーゼに対して耐性のポリペプチドを生成するために使用され得る。

【0137】

1つの実施形態において、このポリペプチドは、抗体であり得る。このような抗体の例としては、一本鎖抗体、キメラ抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、抗体フラグメント、Fabフラグメント、IgA、IgG、IgM、IgD、IgEおよびヒト化抗体を含む。1つの実施形態において、この抗体は、細胞接着分子（例えば、カドヘリン、インテグリンまたはセ렉チン）に結合し得る。別の実施形態において、抗体は、細胞外マトリクス分子（例えば、コラーゲン、エラスチン、フィブロンectinまたはラミニン）に結合し得る。なお別の実施形態において、抗体は、レセプター（例えば、アドレナリン作動性レセプター、B細胞レセプター、補体レセプター、コリン作動性レセプター、エストロゲンレセプター、インシュリンレセプター、低密度リポタンパク質レセプター、成長因子レセプターまたはT細胞レセプター）に結合し得る。本発明の抗体はまた、血小板凝集因子（例えば、フィブリノーゲン）、細胞増殖因子（例えば、成長因子およびサイトカイン）、および血液凝固因子（例えば、フィブリノーゲン）に結合し得る。別の実施形態において、抗体は、活性剤（例えば、トキシン）に結合され得る。別の実施形態において、抗体は、Abciximab（Reopro（R））であり得る。Abciximabは、（3）インテグリンに結合するキメラ抗体のFabフラグメントである。Abciximabは、血小板糖タンパク質IIb/IIIaレセプター（例えば、血液細胞上）に特異的である。ヒト大動脈平滑筋細胞は、それらの表面上に（v）（3）インテグリンを発現する。（3）発現平滑筋細胞を処理することは、他の細胞の接着を妨げ得、そして細胞移動または増殖を減少し得、従って、経皮的冠動脈介入（CPI）（例えば、狭窄、血管形成、ステント配置）に続いて、再狭窄（restenosis）を減少する。Abciximabはまた、血液血小板の凝集を阻害する。

【0138】

1つの実施形態において、ペプチドは、糖ペプチドであり得る。「糖ペプチド」とは、オリゴペプチド（例えば、ヘプタペプチド）抗生物質をいい、糖基で必要に応じて置換される多環ペプチド（例えば、バンコマイシン）によって特徴付けられる。この定義に含まれる糖ペプチドの例は、Raymond C. RaoおよびLouise W. Crandallによる、「Glycopeptides Classification, Occurrence, and Discovery」（「Drug and the Pharmaceutical Sciences」Volume 63、Ramakrishnan Nagarajan編、Marcal Dekker, Inc発行）に見出され得る。糖ペプチドのさらなる例は、米国特許第4,639,433号；同第4,643,987号；同第4,497,802号；同第4,698,327号；同第5,591,714号；同第5,840,684号；および同第5,843,889号；EP 0 802 199；EP 0 801 075；EP 0 667 353；WO 97/28812；WO 97/38702；WO 98/52589；WO 98/52592；およびJ. Amer. Chem. Soc., 1996, 118, 13107-13108；J. Amer. Chem. Soc., 1997, 119, 12041-12047；およびJ. Amer. Chem. Soc., 1994, 116, 4573-4590に開示される。代表的な糖ペプチドとしては、A477、A35512、A40926、A41030、A42867、A47934、A80407、A82846、A83850、A84575、AB-65、Actaplanin、Actinoidin、Ardacin、Avoparcin、Azureomycin、Balhimycin、Chloroorientiein、Chloropolysporin、Decaplanin、demethylvancomycin、Eremomycin、Galacardin、Helvecardin、Izupeptin、Kibdelin、LL-AM374、Mannopeptin、MM45289、MM47756、MM47761、MM49721、MM47766、MM55260、MM55266、MM55270、MM56597、MM56598、OA-7653、Orenticin、Parvodicin

n、Ristocetin、Ristomycin、Synmonicin、Teicoplanin、UK-68597、UIC-69542、UK-72051、Vancomycinなどとして同定される糖ペプチドが挙げられる。本明細書中で使用される場合、用語「糖ペプチド」または「糖ペプチド抗生物質」はまた、糖部分が存在しない上で開示される一般的クラスの糖ペプチド（すなわち、アグリコンシリーズの糖ペプチド）を含むように意図される。例えば、穏やかな加水分解によるバンコマイシンのフェノール基に付加されている二糖部分の除去は、バンコマイシンアグリコンを与える。上で開示される一般的クラスの糖ペプチドの化学的誘導体（アルキル化誘導体およびアシル化誘導体を含む）もまた、用語「糖タンパク質抗生物質」の範囲内に含まれる。さらに、バンコマイシンと類似の様式で、さらなる糖残基をさらに付加された糖ペプチド（特に、アミノグリコシド）が、この用語の範囲内である。

10

【0139】

用語「脂質化糖ペプチド」とは、詳細には、脂質置換基を含むように合成的に改変された糖ペプチド抗生物質をいう。本明細書中で使用される場合、用語「脂質置換基」とは、任意の置換基をいい、5個以上の炭素原子、好ましくは、10～40個の炭素原子を含む。脂質置換基は、ハロ、酸素、窒素、硫黄およびリンから選択される、1～6個のヘテロ原子を必要に応じて含み得る。脂質化糖ペプチド抗生物質は、当該分野において周知である。例えば、米国特許第5,840,684号、同第5,843,889号、同第5,916,873号、同第5,919,756号、同第5,952,310号、同第5,977,062号、同第5,977,063号、EP 667,353、WO 98/52589、WO 99/56760、WO 00/04044、WO 00/39256（これらの開示は、その全体が本明細書中で参考として援用される）を参照のこと。

20

【0140】

抗炎症剤としては、例えば、鎮痛剤（例えば、NSAIDsおよびサリチレート）、抗リウマチ剤、胃腸剤、痛風調製物、ホルモン（グルココルチコイド）、経鼻調製物、眼用調製物、視覚調製物（例えば、抗生物質およびステロイドの組み合わせ）、呼吸器剤、ならびに皮膚および粘膜剤が挙げられる。Physician's Desk Reference, 2001 Editionを参照のこと。詳細には、抗炎症剤としては、デキサメタゾン（これは、化学的には、(11, 16)-9-フルオロ-11, 17, 21-トリヒドロキシ-16-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオンと命名される）が挙げられ得る。あるいは、抗炎症剤としては、シロリムス（sirolimus）（ラパマイシン）（これは、Streptomyces hygroscopicusから単離されたトリエンマクロライド抗生物質である）が挙げられ得る。

30

【0141】

抗血小板剤または抗凝固剤としては、例えば、Coumadin（登録商標）（DuPont）、Fragmin（登録商標）（Pharmacia & Upjohn）、Heparin（登録商標）（Wyeth-Ayerst）、Lovenox（登録商標）、Normiflo（登録商標）、Orgaran（登録商標）（Organon）、Aggrastat（登録商標）（Merck）、Agyrlin（登録商標）（Roberts）、Ecotrin（登録商標）（Smithkline Beecham）、Flolan（登録商標）（Glaxo Wellcome）、Halfprin（登録商標）（Kramer）、Integrillin（登録商標）（COR Therapeutics）、Integrillin（登録商標）（Key）、Persantine（登録商標）（Boehringer Ingelheim）、Plavix（登録商標）（Bristol-Myers Squibb）、ReoPro（登録商標）（Centecor）、Ticlid（登録商標）（Roche）、Abbokinase（登録商標）（Abbt）、Activase（登録商標）（Genentech）、Eminase（登録商標）（Roberts）、およびStrepase（登録商標）（Astra）が挙げられる。Physician's Desk Reference, 2001 Editionを参照のこと。詳細には、抗血小板剤または抗凝固剤は、トラビジル

40

50

(アバントリン (avanturin))、シロスタゾール、ヘパリン、ヒルジン、またはイロプロスト (ilprost) が挙げられ得る。

【0142】

トラピジルは、化学的に、N, N - ジメチル - 5 - メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - アミンと命名される。

【0143】

シロスタゾールは、化学的に、6 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - ブトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 (1 H) - キノリノンと命名される。

【0144】

ヘパリンは、抗凝固活性を有するグリコサミノグリカン (D - グルコサミンおよび L - イズロン酸または D - グルクロン酸のいずれかの反復単位から構成される種々の (variably) スルホン化ポリサッカリド鎖の異種混合物) である。

10

【0145】

ヒルジンは、ヒル (例えば、Hirudo medicinalis) から抽出された抗凝固タンパク質である。

【0146】

イロプロストは、化学的に、5 - [ヘキサヒドロ - 5 - ヒドロキシ - 4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 - オクテン - 6 - イニル) - 2 (1 H) - ペンタレニリデン (pentalenyliden)] ペンタン酸と命名される。

【0147】

20

免疫抑制剤としては、例えば、以下が挙げられ得る：Azathioprine (登録商標) (Roxane)、BayRho - D (登録商標) Bayer Biological)、CellCept (登録商標) (Roche Laboratories)、Imuran (登録商標) (Glaxo Wellcome)、MiCRhoGAM (登録商標) (Ortho - Clinical Diagnostics)、Neoran (登録商標) (Novartis)、Orthoclone OKT3 (登録商標) (Ortho Biotech)、Prograf (登録商標) (Fujisawa)、PhoGAM (登録商標) (Ortho - Clinical Diagnostics)、Sandimmune (登録商標) (Novartis)、Simulect (登録商標) (Novartis)、およびZenapax (登録商標) (Roche Laboratories)。

30

【0148】

詳細には、この免疫抑制剤は、ラパマイシンまたはサリドマイドを含み得る。

【0149】

ラパマイシンは、Streptomyces hygroscopicus から単離されたトリエンマクロライドである。

【0150】

サリドマイドは、化学的に、2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジニル) - 1 H - イソ - インドール - 1 , 3 (2 H) - ジオンと命名される。

【0151】

40

抗癌剤または抗細胞増殖剤としては、例えば、以下が挙げられる：ヌクレオチドおよびヌクレオシドアナログ (例えば、2 - クロロ - デオキシアデノシン)、抗腫瘍補助剤、アルキル化剤、窒素マスタード、ニトロソウレア、抗体、代謝拮抗薬、ホルモンアゴニスト / アンタゴニスト、アンドロゲン、抗アンドロゲン、抗エストロゲン、エストロゲンと窒素マスタードの組み合わせ、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GNRH) アナログ、プロゲステリン (progesterin)、免疫調節剤、種々の抗腫瘍剤、感光剤、ならびに皮膚および粘膜剤。Physician's Desk Reference, 2001 Editionを参照のこと。

【0152】

適切な抗腫瘍補助剤としては、以下が挙げられる：Anzemet (登録商標) (Hoe

50

schst Marion Roussel)、Aredia(登録商標)(Novartis)、Didronel(登録商標)(MGI)、Diflucan(登録商標)(Pfizer)、Epogen(登録商標)(Amgen)、Ergamisol(登録商標)(Janssen)、Ethylol(登録商標)(Alza)、Kytril(登録商標)(SmithKline Beecham)、Leucovorin(登録商標)(Immunex)、Leucovorin(登録商標)(Glaxo Wellcome)、Leucovorin(登録商標)(Astra)、Leukine(登録商標)(Immunex)、Marinol(登録商標)(Roxane)、Mesnex(登録商標)(Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology)、Neupogen(Amgen)、Procrit(登録商標)(Ortho Biotech)、Salagen(登録商標)(MGI)、Sandostatin(登録商標)(Novartis)、Zinecard(登録商標)(Pharmacia & Upjohn)、Zofran(登録商標)(Glaxo Wellcome)、およびZyloprim(登録商標)(Glaxo Wellcome)。

10

【0153】

適切な種々のアルキル化剤としては、以下が挙げられる：Myleran(登録商標)(Glaxo Wellcome)、Paraplatin(登録商標)(Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology)、Platinol(登録商標)(Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology)、およびThioplex(登録商標)(Immunex)。

20

【0154】

適切な窒素マスタードとしては、以下が挙げられる：Alkeran(登録商標)(Glaxo Wellcome)、Cytosan(登録商標)(Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology)、Ifex(登録商標)(Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology)、Leukeran(登録商標)(Glaxo Wellcome)、およびMustargen(登録商標)(Merck)。

【0155】

適切なニトロソウレアとしては、以下が挙げられる：BiCNU(登録商標)(Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology)、CeNU(登録商標)(Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology)、Gliadel(登録商標)(Rhone-Poulenc Rover)、およびZanosar(登録商標)(Pharmacia & Upjohn)。

30

【0156】

適切な抗体としては、以下が挙げられる：Adriamycin PFS/RDF(登録商標)(Pharmacia & Upjohn)、Blenoxane(登録商標)(Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology)、Cerubidine(登録商標)(Bedford)、Cosmegen(登録商標)(Merck)、DaunoXome(登録商標)(NeXstar)、Doxil(登録商標)(Sequus)、Doxorubicin Hydrochloride(登録商標)(Astra)、Idamycin(登録商標)PFS(Pharmacia & Upjohn)、Mithracin(登録商標)(Bayer)、Mitamycin(登録商標)(Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology)、Nipen(登録商標)(SuperGen)、Novantrone(登録商標)(Immunex)、およびRubex(登録商標)(Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology)。

40

【0157】

適切な代謝拮抗剤としては、以下が挙げられる：Cytostar-U(登録商標)(Pharmacia & Upjohn)、Fludara(登録商標)(Berlex)

50

、Sterile FUDR (登録商標) (Roche Laboratories)、Leustatin (登録商標) (Ortho Biotech)、Methotrexate (登録商標) (Immunex)、Parinethol (登録商標) (Glaxo Wellcome)、Thioguanine (登録商標) (Glaxo Wellcome)、およびXeloda (登録商標) (Roche Laboratories)。

【0158】

適切なアンドロゲンとしては、Nilandron (登録商標) (Hoechst Marion Roussel) およびTeslac (登録商標) (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology) が挙げられる。

10

【0159】

適切な抗アンドロゲンとしては、Casodex (登録商標) (Zeneca) およびEulexin (登録商標) (Schering) が挙げられる。

【0160】

適切な抗エストロゲンとしては、Arimidex (登録商標) (Zeneca)、Fareston (登録商標) (Schering)、Femara (Novartis) およびNolvadex (登録商標) (Zeneca) が挙げられる。

【0161】

適切なエストロゲンと窒素マスタードの組み合わせとしては、Emcyt (登録商標) (Pharmacia & Upjohn) が挙げられる。

20

【0162】

適切なエストロゲンとしては、Estrace (登録商標) (Bristol-Myers Squibb) およびEstrab (登録商標) (Solway) が挙げられる。

【0163】

適切な性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GNRH) アナログとしては、Leupron Depot (登録商標) (TAP) およびZoladex (登録商標) (Zeneca) が挙げられる。

【0164】

適切なプロゲスチンとしては、Depo-Provera (登録商標) (Pharmacia & Upjohn) およびMegace (登録商標) (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology) が挙げられる。

30

【0165】

適切な免疫調節剤としては、Erganisol (登録商標) (Janssen) およびProleukin (登録商標) (Chiron Corporation) が挙げられる。

【0166】

適切な種々の抗腫瘍剤としては、以下が挙げられる：Camptosar (登録商標) (Pharmacia & Upjohn)、Celestone (登録商標) (Schering)、DTIC-Dome (登録商標) (Bayer)、Elspar (登録商標) (Merck)、Etopophos (登録商標) (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology)、Etopoxide (登録商標) (Astra)、Gemzar (登録商標) (Lilly)、Hexalen (登録商標) (U.S. Bioscience)、Hycantin (登録商標) (Smith Kline Beecham)、Hydrea (登録商標) (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology)、Hydroxyurea (登録商標) (Roxane)、Intron A (登録商標) (Schering)、Lysodren (登録商標) (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology)、Navelbine (登録商標) (Glaxo Wellcome)、Oncaspar (登録商標) (Rhône-Poulenc Rover)、Oncovin (登録商標) (Lilly)、Proleukin (登録商

40

50

標) (Chiron Corporation)、Rituxan (登録商標) (IDEC)、Rituxan (登録商標) (Genentech)、Roferon-A (登録商標) (Roche Laboratories)、Taxol (登録商標) (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology)、Taxotere (登録商標) (Rhone-Poulenc Rover)、TheraCys (登録商標) (Pasteur Merieux Connaught)、Tice BCG (登録商標) (Organon)、Velban (登録商標) (Lilly)、Vepesid (登録商標) (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology)、Vesanoïd (登録商標) (Roche Laboratories)、およびVumon (登録商標) (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology)。

10

【0167】

適切な感光剤としては、Photofrin (登録商標) (Sanofi) が挙げられる。

【0168】

詳細には、抗癌剤または抗細胞増殖剤は、Taxol (登録商標) (パクリタキソール (paclitaxol))、ニチコキシド (nitric oxide) 様化合物、またはNicOx (NCX-4016) を含み得る。

【0169】

Taxol (登録商標) (パクリタキソール) は、化学的に、5, 20-エポキシ-1, 2, 4, 7, 10, 13-ヘキサヒドロキシタキシ-11-エン-9-オン4, 10-ジアセテート2-ベンゾエート13-エステル((2R, 2S)-N-ベンゾイル-3-フェニルリゾセリンを含む) と称される。

20

【0170】

ニチコキシド様化合物は、一酸化窒素放出官能基が結合した任意の化合物 (例えば、ポリマー) を含む。適切なニチコキシド様化合物は、例えば、米国特許第5, 650, 447号に開示され、そしてウシ血清アルブミンおよびヒト血清アルブミンのS-ニトロソチオール誘導体 (付加体) もまた、開示される。例えば、Inhibition of neointimal proliferation in rabbits after vascular injury by a single treatment with a protein adduct of nitric oxide; David marksら、J. Clin. Invest. (1995); 96: 2630-2638を参照のこと。

30

【0171】

NCX-4016 は、化学的に、2-アセトキシ-ベンゾエート2-(ニトロキシメチル)-フェニルエステルと称され、これは抗血栓剤である。

【0172】

本発明において有用な薬物は、上で開示される薬物または薬剤のいずれかの中に存在する生物学的に活性な物質であることが当業者に理解されている。例えば、Taxol (登録商標) (パクリタキソール) は、代表的に、わずかに黄色の粘性の注射用溶液として入手可能である。しかし、この薬物は、化学名、5, 20-エポキシ-1, 2, 4, 7, 10, 13-ヘキサヒドロキシタキシ-11-エン-9-オン4, 10-ジアセテート2-ベンゾエート13-エステル((2R, 3S)-N-ベンゾイル-3-フェニルリゾセリンを含む) の結晶性粉末である。Physician's Desk Reference (PDR)、Medical Economics Company (Montvale, NJ) (53版) pp. 1059-1067。

40

【0173】

本明細書中で使用する場合、「薬物の残基」は、1つ以上のオープンバレンス (open valence) を有する薬物の基 (radical) である。この基が式(VII) または(XI) の化合物の残基に結合される場合に、生体活性が実質的に維持される限り

50

、薬物の合成に適した任意の原子は、オープン原子価を提供するために除去され得る。所望の結合に基づいて、当業者は、当該分野で公知の手順を使用して薬物から誘導され得る適切に官能化された出発物質を選択し得る。

【0174】

薬物の残基は、任意の適切な試薬および反応条件を使用して、形成され得る。適切な試薬および反応条件は、例えば、以下に開示される：Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis, 第2版、CareyおよびSundberg(1983)；Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, and Structure, 第2版、March(1977)；およびComprehensive Organic Transformations, 第2版、Larock(1999)。

10

【0175】

ポリマー/薬物結合は、適切かつ有効な量の薬物を提供するように、分解し得る。任意の適切かつ有効な量の薬物が、放出され、そして代表的には、選択された特定のポリマー、薬物およびポリマー/薬物結合に依存する。代表的には、薬物の約100%までが、ポリマー/薬物から放出され得る。詳細には、薬物の約90%まで、75%まで、50%まで、または25%までが、ポリマー/薬物から放出され得る。代表的に、ポリマー/薬物から放出される薬物の量に影響を与える因子としては、例えば、ポリマーの性質および量、薬物の性質および量、ポリマー/薬物結合の性質、ならびに処方物中に存在するさらなる物質の性質および量が挙げられる。

20

【0176】

このポリマー/薬物結合は、ある期間にわたって分解して、適切かつ有効な量の薬物を提供し得る。任意の適切かつ有効な期間が、選択され得る。代表的には、適切かつ有効な量の薬物は、約24時間、約7日、約30日、約90日、または約120日で放出され得る。代表的に、この薬物がポリマー/薬物から放出される時間の長さに影響を与える因子としては、例えば、ポリマーの性質および量、薬物の性質および量、ポリマー/薬物結合の性質、ならびに処方物中に存在するさらなる物質の性質および量が挙げられる。

【0177】

(ポリマー/リンカー/薬物結合)

30

式(VII)または(XI)の化合物の残基に直接結合することに加えて、薬物の残基はまた、適切なリンカーによって、式(VII)または(XI)の化合物の残基に結合され得る。リンカーの構造は、得られる本発明の化合物が、薬物として有効な指数を有する限り、重要ではない。

【0178】

適切なリンカーとしては、式(VII)または(XI)化合物の残基と薬物の残基とを、約5オングストローム～約200オングストローム(この値を含む)の長さだけ分離するリンカーが挙げられる。他の適切なリンカーとしては、式(VII)または(XI)の化合物の残基と薬物の残基とを、約5オングストローム～約100オングストローム(この値を含む)の長さだけ分離するリンカー、ならびに式(VII)または(XI)の化合物の残基と薬物の残基とを、約5オングストローム～約50オングストローム(この値を含む)、または約5オングストローム～約25オングストローム(この値を含む)の長さだけ分離するリンカーが挙げられる。

40

【0179】

リンカーは、式(VII)または(XI)の化合物の残基上の合成に適した任意の位置に結合され得る。所望の結合に基づいて、当業者は、当該分野で公知の手順を使用して、式(VII)または(XI)の化合物および薬物から誘導され得る適切に官能化された出発物質を選択し得る。

【0180】

リンカーは、式(VII)または(XI)の化合物の残基、または薬物の残基に、アミド

50

結合（例えば、 $-N(R)C(=O)-$ または $-C(=O)N(R)-$ ）、エステル結合（例えば、 $-OC(=O)-$ または $-C(=O)O-$ ）、エーテル結合（例えば、 $-O-$ ）、ケトン結合（例えば、 $-C(=O)-$ ）、チオエーテル結合（例えば、 $-S-$ ）、スルフィニル結合（例えば、 $-S(O)-$ ）、スルホニル結合（例えば、 $-S(O)_2-$ ）、ジスルフィド結合（例えば、 $-S-S-$ ）、アミノ結合（例えば、 $-N(R)-$ ）、または直接結合（ $C-C$ ）を介して共有結合され得る。ここで、各々の R は、独立して、H または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。結合は、当該分野で公知の合成手順を使用して、適切に官能化された出発物質から形成され得る。所望される結合に基づいて、当業者は、当該分野で公知の手順を使用して、式 (VII) または (XI) の化合物の残基、薬物の残基、および所定のリンカーから誘導され得る適切に官能化された出発物質を選択し得る。

10

【0181】

詳細には、リンカーは、式 $W-A-Q$ の 2 価の基であり得、ここで、A は、 $(C_1 \sim C_2)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{2.4})$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_{2.4})$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、または $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、W および Q は、各々独立して、 $-N(R)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(=O)-$ または直接結合（すなわち、W および / または Q が存在しない）であり；各 R は、独立して、H または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

20

【0182】

詳細には、リンカーは、 $W-(CH_2)_n-Q$ の 2 価の基であり得、ここで、n は、約 1 と約 20 との間、約 1 と約 15 との間、約 2 と約 10 との間、約 2 と約 6 との間、または約 4 と約 6 との間であり；W および Q は、各々独立して、 $-N(R)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R)-$ 、または直接結合（すなわち、W および / または Q が存在しない）であり；各 R は、独立して、H または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

【0183】

詳細には、W および Q は、各々独立して、 $-N(R)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-O-$ 、または直接結合（すなわち、W および / または Q が存在しない）である。

30

【0184】

詳細には、リンカーは、糖類から形成される二価の基であり得る。

【0185】

詳細には、リンカーは、シクロデキストリンから形成される 2 価の基であり得る。

【0186】

詳細には、リンカーは、2 価の基、すなわち、ペプチドまたはアミノ酸から形成される 1, - 2 価の基であり得る。ペプチドは、2 ~ 約 25 個のアミノ酸、2 ~ 約 15 個のアミノ酸、または 2 ~ 約 12 個のアミノ酸を含み得る。

【0187】

詳細には、ペプチドは、ポリ-L-リジン（すなわち、 $[-NHCH[(CH_2)_4NH_2]CO-]_m-Q$ （ここで、Q は、H、 $(C_1 \sim C_{1.4})$ アルキル、または適切なカルボキシ保護基であり；m は、約 2 ~ 約 25 である））である。詳細には、ポリ-L-リジンは、約 5 ~ 約 15 個の残基（すなわち、m が、約 5 と約 15 との間である）を含み得る。より詳細には、ポリ-L-リジンは、約 8 ~ 約 11 個の残基（すなわち、m が、約 8 と約 11 との間である）を含み得る。

40

【0188】

詳細には、ペプチドは、ポリ-L-グルタミン酸、ポリ-L-アスパラギン酸、ポリ-L-ヒスチジン、ポリ-L-オルニチン、ポリ-L-セリン、ポリ-L-スレオニン、ポリ-L-チロシン、ポリ-L-ロイシン、ポリ-L-リジン-L-フェニルアラニン、ポリ

50

- L - アルギニン、またはポリ - L - リジン - L - チロシンであり得る。

【 0 1 8 9 】

詳細には、リンカーは、1, 6 - ジアミノヘキサン ($\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$)、1, 5 - ジアミノペンタン ($\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$)、1, 4 - ジアミノブタン ($\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$)、または 1, 3 - ジアミノプロパン ($\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$) から調製され得る。

【 0 1 9 0 】

1 つ以上の薬物は、リンカーを介してポリマーに結合され得る。詳細には、薬物の各々の残基は、それぞれ、リンカーを介してポリマーの残基に結合され得る。任意の適切な数の薬物（すなわち、それらの残基）は、リンカーを介してポリマー（すなわち、それらの残基）に結合され得る。リンカーを介してポリマーに結合され得る薬物の数は、代表的には、このポリマーの分子量に依存し得る。例えば、式 (V I I) の化合物（ここで、 n は、約 50 ~ 約 150 である）について、約 450 個までの薬物（すなわち、それらの残基）が、リンカーを介してポリマー（すなわち、それらの残基）に結合され得るか、約 300 個までの薬物（すなわち、それらの残基）が、リンカーを介してポリマー（すなわち、それらの残基）に結合され得るか、または約 150 個までの薬物（すなわち、それらの残基）が、リンカーを介してポリマー（すなわち、それらの残基）に結合され得る。同様に、式 (X I) の化合物（ここで、 n は、約 50 ~ 約 150 である）について、約 450 個までの残基（すなわち、それらの残基）が、リンカーを介してポリマー（すなわち、それらの残基）に結合され得るか、約 300 個までの薬物（すなわち、それらの残基）が、リンカーを介してポリマー（すなわち、それらの残基）に結合され得るか、または約 150 個までの薬物（すなわち、それらの残基）が、リンカーを介してポリマー（すなわち、それらの残基）に結合され得る。

【 0 1 9 1 】

本発明の一実施形態において、本発明のポリマー（すなわち、それらの残基）は、このポリマーのカルボキシル基（例えば、 COOR^2 ）を介して、リンカーに結合され得る。詳細には、式 (V I I) の化合物（ここで、 R^2 は、独立して、水素、または ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$) アリール ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルである）；式 (X I) の化合物（ここで、 R^2 は、独立して、水素、または ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$) アリール ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルである）；またはそれらの組み合わせは、リンカーのアミノ官能基またはリンカーのヒドロキシル官能基と反応して、それぞれ、アミド結合を有するポリマー / リンカー、またはカルボキシルエステル結合を有するポリマー / リンカーを提供し得る。別の実施形態において、カルボキシル基は、アシルハライドまたはアシル無水物に変換され得る。

【 0 1 9 2 】

本発明の一実施形態において、薬物（すなわち、それらの残基）は、リンカーのカルボキシル基（例えば、 COOR （ここで、 R は、水素、($\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$) アリール ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、または ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルである））を介して、リンカーに結合され得る。詳細には、薬物のアミノ官能基または薬物のヒドロキシル官能基は、リンカーのカルボキシル基と反応して、それぞれ、アミド結合を有するリンカー / 薬物、またはカルボン酸エステルを有するリンカー / 薬物を提供し得る。別の実施形態において、リンカーのカルボキシル基は、アシルハライドまたはアシル無水物に変換され得る。

【 0 1 9 3 】

ポリマー / リンカー / 薬物結合は、分解して、適切かつ有効な量の薬物を提供し得る。任意の適切かつ有効な量の薬物が、放出され得、そして代表的には、例えば、選択された特定のポリマー、薬物、リンカーおよびポリマー / リンカー / 薬物結合に依存する。代表的に、薬物の約 100 % までが、ポリマー / リンカー / 薬物から放出され得る。詳細には、薬物の、約 90 % まで、75 % まで、50 % までまたは 25 % までが、ポリマー / リンカー / 薬物から放出され得る。代表的に、ポリマー / リンカー / 薬物から放出される薬物の量に影響する因子としては、例えば、ポリマーの性質および量、薬物の性質および量、リンカーの性質および量、ポリマー / リンカー / 薬物結合の性質、ならびに処方物中に存在

10

20

30

40

50

するさらなる物質の性質および量が挙げられる。

【 0 1 9 4 】

ポリマー／リンカー／薬物結合は、ある期間にわたって分解して、適切かつ有効な量の薬物を提供し得る。任意の適切かつ有効な期間が、選択され得る。代表的には、適切かつ有効な量の薬物は、約 2 4 時間、約 7 日、約 3 0 日、約 9 0 日、または約 1 2 0 日で放出され得る。代表的に、薬物がポリマー／リンカー／薬物から放出される時間の長さに影響する因子としては、例えば、ポリマーの性質および量、薬物の性質および量、リンカーの性質、ポリマー／リンカー／薬物結合の性質、ならびに処方物中に存在するさらなる物質の性質および量が挙げられる。

【 0 1 9 5 】

(薬物と混合されたポリマー)

直接的かまたはリンカーを介してかのいずれかで 1 つ以上の薬物に結合していることに加えて、本発明のポリマーは、処方物を提供するために、1 つ以上の薬物を物理的に混合され得る。

【 0 1 9 6 】

本明細書中で使用する場合、「混合された」とは、薬物と物理的に接触して本発明の薬物またはポリマーと物理的に混合された本発明のポリマーをいう。

【 0 1 9 7 】

本明細書中で使用する場合、「処方物」とは、1 つ以上の薬物と混合された本発明のポリマーをいう。この処方物は、ポリマーの表面上に存在するか、ポリマーに部分的に包埋されているか、またはポリマーに完全に包埋された、1 つ以上の薬物を有する本発明のポリマーを含む。さらに、この処方物は、本発明のポリマーおよび均一な組成物 (すなわち、均一な処方物) を形成する薬物を含む。

【 0 1 9 8 】

任意の適切な量のポリマーおよび薬物は、処方物を提供するために使用され得る。ポリマーは、この処方物の約 0 . 1 重量 % ~ 約 9 9 . 9 重量 % の量で存在する。代表的には、このポリマーは、処方物の約 2 5 重量 % より多い量で、処方物の約 5 0 重量 % より多い量で、処方物の約 7 5 重量 % より多い量で、または処方物の約 9 0 重量 % より多い量で存在する。同様に、薬物は、処方物の約 0 . 1 重量 % ~ 約 9 9 . 9 重量 % の量で存在し得る。代表的には、この薬物は、処方物の約 5 重量 % より多い量で、処方物の約 1 0 重量 % より多い量で、処方物の約 1 5 重量 % より多い量で、または処方物の約 2 0 重量 % より多い量で存在する。

【 0 1 9 9 】

ポリマー／薬物、ポリマー／リンカー／薬物、処方物、またはそれらの組み合わせは、ポリマーフィルムとして、医用デバイス (例えば、ステント) の表面上に塗布され得る。この医用デバイスの表面は、このポリマーフィルムでコーティングされ得る。このポリマーフィルムは、医用デバイス上で任意の適切な厚みを有し得る。例えば、医用デバイス上のポリマーフィルムの厚みは、約 1 ~ 約 5 0 ミクロン厚、または約 5 ~ 約 2 0 ミクロン厚であり得る。このポリマーフィルムは、薬物溶出ポリマーコーティングとして、有効に働き得る。この薬物溶出ポリマーコーティングは、医用デバイス上でポリマーフィルムを、任意の適切なコーティング処理 (例えば、浸漬コーティング、蒸着、またはスプレーコーティング) することによって作製され得る。さらに、薬物溶出ポリマーコーティング系は、ステント、血管送達カテーテル、送達バルーン、分離ステントカバーシート構造体、または局所薬物送達系のステント薬物送達スリーブ型の表面に塗布され得る。

【 0 2 0 0 】

薬物溶出ポリマー被覆ステントは、例えば、ヒドロゲルベースの薬物送達系と共に使用され得る。

【 0 2 0 1 】

上記のポリマー被覆ステントに加えて、異なる溶出速度を有するヒドロゲルと混合された種々の薬物 (例えば、米国特許第 5 , 6 1 0 , 2 4 1 号を参照のこと) が、抗再狭窄剤を

10

20

30

40

50

血管に送達してステント内の再狭窄を防止または軽減するために、サンドイッチ型の構成としてポリマー被覆ステント表面の上面に塗布され得る。

【0202】

任意の適切なサイズのポリマーおよび薬物は、処方物を提供するために使用され得る。例えば、ポリマーは、約 1×10^{-4} メートル未満、約 1×10^{-5} メートル未満、約 1×10^{-6} メートル未満、約 1×10^{-7} メートル未満、約 1×10^{-8} メートル未満、または約 1×10^{-9} メートル未満のサイズを有し得る。

【0203】

処方物は、分解して、適切かつ有効な量の薬物を提供し得る。任意の適切かつ有効な量の薬物は、放出され、そして代表的には、選択された特定の処方物に依存する。代表的には、薬物の約 100% が、処方物から放出される。具体的には、薬物の約 90% まで、75% まで、50% まで、または 25% までが、処方物から放出され得る。代表的に、処方物から放出される薬物の量に影響する因子としては、例えば、ポリマーの性質および量、薬物の性質および量、ならびに処方物中に存在するさらなる物質の性質および量が挙げられる。

10

【0204】

処方物は、ある期間にわたって分解して、適切かつ有効な量の薬物を提供し得る。任意の適切かつ有効な期間が、選択され得る。代表的には、適切かつ有効な量の薬物は、約 24 時間、約 7 日、約 30 日、約 90 日、または約 120 日で放出され得る。代表的に、薬物が処方物から放出される時間の長さに影響する因子としては、例えば、ポリマーの性質および量、薬物の性質および量、ならびに処方物中に存在するさらなる物質の性質および量が挙げられる。

20

【0205】

本発明は、1つ以上の薬物と物理的に混合された本発明のポリマーを含む処方物を提供する。処方物中に存在するポリマーはまた、1つ以上（例えば、1、2、3または4）の薬物に、直接的またはリンカーを介してのいずれかで結合され得る。このように、本発明のポリマーは、1つ以上（例えば、1、2、3または4）の薬物と混合され得、そして1つ以上（例えば、1、2、3または4）の薬物に、直接的またはリンカーを介してのいずれかで結合され得る。

【0206】

本発明のポリマーは、1つ以上の薬物を含み得る。一実施形態において、本発明のポリマーは、1つ以上の薬物と物理的に混合され得る。別の実施形態において、本発明のポリマーは、直接的またはリンカーを介してのいずれかで、1つ以上の薬物に結合され得る。別の実施形態において、本発明のポリマーは、直接的またはリンカーを介してのいずれかで、1つ以上の薬物に結合され得、そして得られるポリマーは、1つ以上の薬物と物理的に混合され得る。

30

【0207】

本発明のポリマーは、本明細書中に記載されるような処方物中に存在してもしなくても、本明細書中に記載されるような薬物に結合していてもしていなくても、本明細書中に記載されるような薬物と混合されていてもされていなくても、医療治療または医療診断において使用され得る。例えば、このポリマーは、医用デバイスの製造において使用され得る。適切な医用デバイスとしては、例えば、人工関節、人工骨、心臓血管医用デバイス、ステント、シャント、血管形成治療において有用な医用デバイス、人工心臓弁、人工バイパス、縫合糸、人工動脈、血管送達カテーテル、送達バルーン、分離ステントカバーシート構造、およびステント薬物送達スリーブ型の局所薬物送達システムが挙げられる。

40

【0208】

全ての刊行物、特許および特許文献は、参考として個々に援用されているように、本明細書中で参考として援用される。本発明は、様々な特定の好ましい実施形態および技術を参照して記載されている。しかし、多くの改変および変更が、本発明の精神および範囲内でなされ得ることが理解されるべきである。

50

【0209】

本発明は、以下の非限定的な実施例によって、例示される。

【0210】

(実施例)

(コポリ(エステルアミド)(c o P E A)およびコポリ(エステルウレタン)(c o P E U R)の調製(一般的な手順))

乾燥トリエチルアミン(N e t_3)(30.8 mL、0.22モル)を、乾燥N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)(52.5 mL)(DMAと N e t_3 との総体積は、83.3 mLである)中のビス-(L- - アミノ酸) , - アルキレンジエステルのジ-p-トルエンスルホン酸塩(III)およびL-リジンベンジルエステルのジ-p-トルエンスルホン酸塩(IV)((III)+(IV)の総量=0.1モル)、および活性ジエステル(V)または活性ビス-カーボネート(IV)(0.1モル)の予め決められた量の混合物((III)+(IV)の濃度または(V)の濃度は1.2 mol/Lである)に、室温で添加した。その後、反応混合物の温度を約80℃まで上昇させ、そして約16時間攪拌した。この粘性の反応溶液を室温まで冷却し、エタノール(150 mL)で希釈し、そして冷水を注いだ。分離したポリマーを、水で完全に洗浄し、減圧下、約30℃で乾燥した(c o P E Aおよびc o P E U Rの最終的な精製については、以下を参照のこと)。このポリマーの換算した粘性データ(η_{red})を、0.5 g/dLの濃度および $t = 25^\circ\text{C}$ においてm-クレゾール中で得た。

【0211】

(C o - P E Aの調製)

(実施例1)

(コポリ- {[N, N'-アジポイル-ビス-(L-ロイシン)-1,6-ヘキシレンジエステル]}_{0.75}- {[N, N'-アジポリ-L-リジンベンジルエステル]}_{0.25})(1)(式(VII)の化合物)の調製、ここで、 $m = 0.75$ 、 $p = 0.25$ 、 $n = 75$ 、 $R_1 = (\text{CH}_2)_4$ 、 $R_2 = \text{Bz}$ 、 $R_3 = \text{イソ-プロピル}$ 、および $R_4 = (\text{CH}_2)_6$)

乾燥トリエチルアミン(30.8 mL、0.22モル)を、乾燥N,N-ジメチルアセトアミド(52.5 mL)(DMAと N e t_3 との総体積は、83.3 mLである)中のビス-(L-ロイシン)-1,6-ヘキシレンジエステルのジ-p-トルエンスルホン酸塩(III、 $R^4 = (\text{CH}_2)_6$)(50.168 g、0.075モル)；L-リジンベンジルエステルのジ-p-トルエンスルホン酸塩(IV)(14.518 g、0.025モル)((III)+(IV)の総量=0.1モル)；およびジ-p-ニトロフェニルアジパート(V、 $R^1 = (\text{CH}_2)_4$)(38.833 g、0.1モル)の混合物((III)+(IV)の濃度または(V)の濃度は1.2 mol/Lである)に、室温で添加した。その後、反応混合物の温度を約80℃まで上昇させ、そして約16時間攪拌した。この粘性の反応溶液を室温まで冷却し、エタノール(150 mL)で希釈し、そして水を注いだ。分離したポリマーを、水で完全に洗浄し、減圧下、約30℃で乾燥した。p-ニトロフェノールおよびp-トルエンスルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した後(以下を参照のこと)、収率90%を得た($\eta_{\text{red}} = 1.30 \text{ dL/g}$ 、 $M_w = 32,100$ 、 $M_n = 27,000$ 、 $M_w/M_n = 1.19$ (GPC(THF中)))。

【0212】

(実施例2)

(コポリ- {[N, N'-セバコイル-ビス-(L-ロイシン)-1,6-ヘキシレンジエステル]}_{0.75}- {[N, N'-セバコイル-L-リジンベンジルエステル]}_{0.25})(2)(式(VII)の化合物)の調製、ここで、 $m = 0.75$ 、 $p = 0.25$ 、 $n = 65$ 、 $R_1 = (\text{CH}_2)_8$ 、 $R_2 = \text{Bz}$ 、 $R_3 = \text{イソ-プロピル}$ 、および $R_4 = (\text{CH}_2)_6$)

乾燥トリエチルアミン(30.8 mL、0.22モル)を、乾燥N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)(52.5 mL)(DMAと N e t_3 との総体積は、83.3 mLであ

る)中のビス-(L-ロイシン)-1,6-ヘキシレンジエステルのジ-p-トルエン
 スルホン酸塩(III、 $R^4 = (CH_2)_6$)(50.168g、0.075モル);L-
 リジンベンジルエステルのジ-p-トルエンスルホン酸塩(IV)(14.518g、0.
 025モル)((III)+(IV)の総量=0.1モル);およびジ-p-ニトロフ
 ェニルセバシネート(V、 $R^1 = (CH_2)_8$)(44.444g、0.1モル)の混
 合物((III)+(IV)の濃度または(V)の濃度は1.2mol/Lである)に、室
 温で添加した。その後、反応混合物の温度を約80℃まで上昇させ、そして約16時間攪
 拌した。この粘性の反応溶液を室温まで冷却し、エタノール(150mL)で希釈し、そ
 して水を注いだ。分離したポリマーを、水で完全に洗浄し、減圧下、約30℃で乾燥した
 。p-ニトロフェノールおよびp-トルエンスルホン酸が検出されなくなるまで最終的に
 精製した後(以下を参照のこと)、収率91%を得た($r_{\text{red}} = 1.40 \text{ dL/g}$ 、 $M_w = 31.300$ 、 $M_n = 21.000$ 、 $M_w/M_n = 1.49$ (GPC(THF中))
)。37℃のリン酸緩衝液(pH7.4)中における120時間後の生分解(重量%の減
 少):純粋な緩衝液中で約0重量%の減少、-キモトリプシン(緩衝液10mL当たり
 4mg)を含む緩衝液中で1~2%の減少、リパーゼ(緩衝液10mL当たり4mg)を
 含む緩衝液中で1~2%の減少。

10

【0213】

(実施例3)

(コポリ-{[N,N'-アジポイル-ビス-(L-ロイシン)-1,6-ヘキシレンジ
 エステル]}_{0.50}-{[N,N'-アジポイル-ビス-(L-フェニルアラニン)-
 1,6-ヘキシレンジエステル]}_{0.25}-{[N,N'-アジポイル-L-リジンベン
 ジルエステル]}_{0.25})(3)(式(VII)の化合物)の調製、ここで、 $m = 0.5$
 0 、 $p = 0.50$ 、 $R_1 = (CH_2)_4$ 、 $R_2 = Bz$ 、 $R_3 = \text{イソ-プロピル}$ および Bz
 、ならびに $R_4 = (CH_2)_6$ および Bz)

20

乾燥トリエチルアミン(30.8mL、0.22モル)を、乾燥N,N-ジメチルアセト
 アミド(DMA)(52.5mL)(DMAとNEt₃との総体積は、83.3mLであ
 る)中のビス-(L-ロイシン)-1,6-ヘキシレンジエステルのジ-p-トルエン
 スルホン酸塩(III、 $R^4 = (CH_2)_6$)(34.446g、0.050モル)、ビス
 -(L-フェニルアラニン)-1,6-ヘキシレンジエステルのジ-p-トルエン
 スルホン酸塩(III、 $R^4 = CH_2Ph$)(18.924g、0.025モル)、L-リジンベン
 ジルエステルのジ-p-トルエンスルホン酸塩(IV)(14.5180g、0.02
 5モル)((III)+(IV)の総量=0.1モル)、およびジ-p-ニトロフェニル
 アジパート(V、 $R^1 = (CH_2)_4$)(38.833g、0.1モル)の混合物((III)
 +(IV)の濃度または(V)の濃度は1.2mol/Lである)に、室温で添加
 した。その後、反応混合物の温度を約80℃まで上昇させ、そして約16時間攪拌した。
 この粘性の反応溶液を室温まで冷却し、エタノール(150mL)で希釈し、そして水を
 注いだ。分離したポリマーを、水で完全に洗浄し、減圧下、約30℃で乾燥した。p-ニ
 トロフェノールおよびp-トルエンスルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した
 後(以下を参照のこと)、収率94%を得た($r_{\text{red}} = 1.40 \text{ dL/g}$)。37℃の
 リン酸緩衝液(pH7.4)中における120時間後の生分解(重量%の減少):純粋な
 緩衝液中で約0重量%の減少、-キモトリプシン(緩衝液10mL当たり4mg)を含
 む緩衝液中で10%の減少、およびリパーゼ(緩衝液10mL当たり4mg)を含む緩
 衝液中で35%の減少。

30

40

【0214】

(実施例4)

(コポリ-{[N,N'-セバコイル-ビス-(L-ロイシン)-1,6-ヘキシレンジ
 エステル]}_{0.50}-[N,N'-セバコイル-(ビス-(L-フェニルアラニン)-
 1,6-ヘキシレンジエステル]}_{0.25}-{[N,N'-セバコイル-L-リジンベン
 ジルエステル]}_{0.25})(4)(式(VII)の化合物)の調製、ここで、 $m^1 = 0.$
 50 、 $m^2 = 0.25$ 、 $p = 0.25$ 、 $R_1 = (CH_2)_8$ 、 $R_2 = Bz$ 、 $R_3 = \text{イソ-}$

50

プロピル、および $R_4 = (CH_2)_6$)

乾燥トリエチルアミン (30.8 mL、0.22 モル) を、乾燥 N, N - ジメチルアセトアミド (DMA) (52.5 mL) (DMA と NEt_3 との総体積は、83.3 mL である) 中のビス - (L - ロイシン) - 1, 6 - ヘキシレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (III、 $R^4 = (CH_2)_6$) (34.446 g、0.050 モル)、ビス - (L - フェニルアラニン) 1, 6 - ヘキシレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (III、 $R^4 = CH_2Ph$) (18.924 g、0.025 モル)、L - リジンベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (IV) (14.518 g、0.025 モル) ((III) + (IV) の総量 = 0.1 モル)、およびジ - p - ニトロフェニルセバシネート (V、 $R^1 = (CH_2)_8$) (44.444 g、0.1 モル) の混合物 ((III) + (IV) の濃度または (V) の濃度は 1.2 mol/L である) に、室温で添加した。その後、反応混合物の温度を約 80 °C まで上昇させ、そして約 16 時間攪拌した。この粘性の反応溶液を室温まで冷却し、エタノール (150 mL) で希釈し、そして水を注いだ。分離したポリマーを、水で完全に洗浄し、減圧下、約 30 °C で乾燥した。p - ニトロフェノールおよび p - トルエンスルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した後 (以下を参照のこと)、収率 95 % を得た ($r_{ed} = 0.77 dL/g$)。Tg = 20.6 (DSC)。

【0215】

(実施例 5)

(コポリ - { [N, N' - アジポイル - ビス - (L - ロイシン) - 1, 6 - ヘキシレンジエステル] }_{0.50} - [N, N' - アジポイル - L - リジンベンジルエステル] }_{0.50}) (5) (式 (VII) の化合物) の調製、ここで、 $m = 0.50$ 、 $p = 0.50$ 、 $R_1 = (CH_2)_4$ 、 $R_2 = Bz$ 、 $R_3 =$ イソ - プロピル、および $R_4 = (CH_2)_6$)
乾燥トリエチルアミン (30.8 mL、0.22 モル) を、乾燥 N, N - ジメチルアセトアミド (DMA) (52.5 mL) (DMA と NEt_3 との総体積は、83.3 mL である) 中のビス - (L - ロイシン) - 1, 6 - ヘキシレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (III、 $R^4 = (CH_2)_6$) (34.446 g、0.050 モル)、L - リジンベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (IV) (29.036 g、0.050 モル) ((III) + (IV) の総量 = 0.1 モル)、およびジ - p - ニトロフェニルアジパート (V、 $R^1 = (CH_2)_4$) (38.833 g、0.1 モル) の混合物 ((III) + (IV) の濃度または (V) の濃度は 1.2 mol/L である) に、室温で添加した。その後、反応混合物の温度を約 80 °C まで上昇させ、そして約 16 時間攪拌した。この粘性の反応溶液を室温まで冷却し、エタノール (150 mL) で希釈し、そして水を注いだ。分離したポリマーを、水で完全に洗浄し、減圧下、約 30 °C で乾燥した。p - ニトロフェノールおよび p - トルエンスルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した後 (以下を参照のこと)、収率 93 % を得た ($r_{ed} = 1.25 dL/g$)。

【0216】

(実施例 6)

(コポリ - { [N, N' - セバコイル - ビス - (L - ロイシン) - 1, 6 - ヘキシレンジエステル] }_{0.50} - [N, N' - セバコイル - L - リジンベンジルエステル] }_{0.50}) (6) (式 (VII) の化合物) の調製、ここで、 $m = 0.50$ 、 $p = 0.50$ 、 $R_1 = (CH_2)_8$ 、 $R_2 = Bz$ 、 $R_3 =$ イソ - プロピル、および $R_4 = (CH_2)_6$)
乾燥トリエチルアミン (30.8 mL、0.22 モル) を、乾燥 N, N - ジメチルアセトアミド (DMA) (52.5 mL) (DMA と NEt_3 との総体積は、83.3 mL である) 中のビス - (L - ロイシン) - 1, 6 - ヘキシレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (III、 $R^4 = (CH_2)_6$) (34.446 g、0.050 モル)、L - リジンベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (IV) (29.036 g、0.050 モル) ((III) + (IV) の総量 = 0.1 モル)、およびジ - p - ニトロフェニルセバシネート (V、 $R^1 = (CH_2)_8$) (44.444 g、0.1 モル) の混合物 ((III) + (IV) の濃度または (V) の濃度は 1.2 mol/L である) に、室

10

20

30

40

50

温で添加した。その後、反応混合物の温度を約 80 まで上昇させ、そして約 16 時間攪拌した。この粘性の反応溶液を室温まで冷却し、エタノール (150 mL) で希釈し、そして水を注いだ。分離したポリマーを、水で完全に洗浄し、減圧下、約 30 で乾燥した。p - ニトロフェノールおよび p - トルエンスルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した後 (以下を参照のこと)、収率 95 % を得た ($r_{ed} = 1.31 \text{ dL/g}$)。

【0217】

(実施例 7)

(コポリ - { [N, N' - アジポイル - ビス - (L - ロイシン) - 1, 8 - オクチレンジエステル] }_{0.90} - [N, N' - アジポイル - L - リジンベンジルエステル] _{0.10}) (7) (式 (VII) の化合物) の調製、ここで、 $m = 0.90$ 、 $p = 0.10$ 、 $R_1 = (\text{CH}_2)_4$ 、 $R_2 = \text{Bz}$ 、 $R_3 = \text{イソ - プロピル}$ 、および $R_4 = (\text{CH}_2)_8$ 乾燥トリエチルアミン (30.8 mL、0.22 モル) を、乾燥 N, N - ジメチルアセトアミド (DMA) (52.5 mL) (DMA と NEt₃ との総体積は、83.3 mL である) 中のビス - (L - ロイシン) - 1, 8 - オクチレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (III、 $R^4 = (\text{CH}_2)_8$) (64.526 g、0.090 モル)、L - リジンベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (IV) (5.807 g、0.010 モル) ((III) + (IV) の総量 = 0.1 モル)、およびジ - p - ニトロフェニルアジパート (V、 $R^1 = (\text{CH}_2)_4$) (38.833 g、0.1 モル) の混合物 ((III) + (IV) の濃度または (V) の濃度は 1.2 mol/L である) に、室温で添加した。その後、反応混合物の温度を約 80 まで上昇させ、そして約 16 時間攪拌した。この粘性の反応溶液を室温まで冷却し、エタノール (150 mL) で希釈し、そして水を注いだ。分離したポリマーを、水で完全に洗浄し、減圧下、約 30 で乾燥した。p - ニトロフェノールおよび p - トルエンスルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した後 (以下を参照のこと)、収率 94 % を得た ($r_{ed} = 1.21 \text{ dL/g}$)。

【0218】

(実施例 8)

(コポリ - { [N, N' - セバコイル - ビス - (L - ロイシン) - 1, 4 - ブチレンジエステル] }_{0.90} - { [N, N' - セバコイル - L - リジンベンジルエステル] _{0.10}) (8) (式 (VII) の化合物) の調製、ここで、 $m = 0.90$ 、 $p = 0.10$ 、 $R_1 = (\text{CH}_2)_8$ 、 $R_2 = \text{Bz}$ 、 $R_3 = \text{イソ - プロピル}$ 、および $R_4 = (\text{CH}_2)_4$ 乾燥トリエチルアミン (30.8 mL、0.22 モル) を、乾燥 N, N - ジメチルアセトアミド (DMA) (52.5 mL) (DMA と NEt₃ との総体積は、83.3 mL である) 中のビス - (L - ロイシン) - 1, 4 - ブチレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (III、 $R^4 = (\text{CH}_2)_4$) (59.477 g、0.090 モル)、L - リジンベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (IV) (5.807 g、0.010 モル) ((III) + (IV) の総量 = 0.1 モル)、およびジ - p - ニトロフェニルセバシネート (V、 $R^1 = (\text{CH}_2)_8$) (44.444 g、0.1 モル) の混合物 ((III) + (IV) の濃度または (V) の濃度は 1.2 mol/L である) に、室温で添加した。その後、反応混合物の温度を約 80 まで上昇させ、そして約 16 時間攪拌した。この粘性の反応溶液を室温まで冷却し、エタノール (150 mL) で希釈し、そして水を注いだ。分離したポリマーを、水で完全に洗浄し、減圧下、約 30 で乾燥した。p - ニトロフェノールおよび p - トルエンスルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した後 (以下を参照のこと)、収率 95 % を得た ($r_{ed} = 1.28 \text{ dL/g}$)。

【0219】

(実施例 9)

(コポリ - { [N, N' - セバコイル - ビス - (L - ロイシン) - 1, 6 - ヘキシレンジエステル] }_{0.90} - { [N, N' - セバコイル - L - リジンベンジルエステル] _{0.10}) (9) (式 (VII) の化合物) の調製、ここで、 $m = 0.90$ 、 $p = 0.10$ 、 $R_1 = (\text{CH}_2)_8$ 、 $R_2 = \text{Bz}$ 、 $R_3 = \text{イソ - プロピル}$ 、および $R_4 = (\text{CH}_2)_6$ 乾燥トリエチルアミン (30.8 mL、0.22 モル) を、乾燥 N, N - ジメチルアセト

アミド (DMA) (52.5 mL) (DMAとNEt₃との総体積は、83.3 mLである) 中のビス - (L - ロイシン) - 1, 6 - ヘキシレンジエステルのジ - p - トルエン
 スルホン酸塩 (III、R⁴ = (CH₂)₆) (62.002 g、0.090 モル)、L -
 リジンベンジルエステルのジ - p - トルエン
 スルホン酸塩 (IV) (5.807 g、0.
 010 モル) ((III) + (IV) の総量 = 0.1 モル)、およびジ - p - ニトロフェ
 ニルセバシネート (V、R¹ = (CH₂)₈) (44.444 g、0.1 モル) の混合物
 ((III) + (IV) の濃度または (V) の濃度は 1.2 mol/L である) に、室温
 で添加した。その後、反応混合物の温度を約 80 °C まで上昇させ、そして約 16 時間攪拌
 した。この粘性の反応溶液を室温まで冷却し、エタノール (150 mL) で希釈し、そし
 て水を注いだ。分離したポリマーを、水で完全に洗浄し、減圧下、約 30 °C で乾燥した。
 p - ニトロフェノールおよび p - トルエン
 スルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精
 製した後 (以下を参照のこと)、収率 96 % を得た (r_{ed} = 1.41 dL/g)。37 °C のリン酸緩衝液 (pH 7.4) 中における 120 時間後の生分解 (重量 % の減少) :
 純粋な緩衝液中で約 0 重量 % の減少、
 - キモトリプシン (緩衝液 10 mL 当たり 4 mg
) を含む緩衝液中で 12 % の減少、およびリパーゼ (緩衝液 10 mL 当たり 4 mg) を含
 む緩衝液中で 38 % の減少。

10

【0220】

(実施例 10)

(コポリ - { [N, N' - セバコイル - ビス - (L - ロイシン) - 1, 8 - オクチレンジ
 エステル] }_{0.90} - { [N, N' - セバコイル - L - リジンベンジルエステル] }_{0.10}) (式 (VII) の化合物) の調製、ここで、m = 0.90、p = 0.10、
 R₁ = (CH₂)₈、R₂ = Bz、R₃ = イソ - プロピル、および R₄ = (CH₂)₈)
 乾燥トリエチルアミン (30.8 mL、0.22 モル) を、乾燥 N, N - ジメチルアセト
 アミド (DMA) (52.5 mL) (DMAとNEt₃との総体積は、83.3 mLであ
 る) 中のビス - (L - ロイシン) - 1, 8 - オクチレンジエステルのジ - p - トルエン
 スルホン酸塩 (III、R⁴ = (CH₂)₈) (64.526 g、0.090 モル)、L -
 リジンベンジルエステルのジ - p - トルエン
 スルホン酸塩 (IV) (5.807 g、0.
 010 モル) ((III) + (IV) の総量 = 0.1 モル)、およびジ - p - ニトロフェ
 ニルセバシネート (V、R¹ = (CH₂)₈) (44.444 g、0.1 モル) の混合物
 ((III) + (IV) の濃度または (V) の濃度は 1.2 mol/L である) に、室温
 で添加した。その後、反応混合物の温度を約 80 °C まで上昇させ、そして約 16 時間攪拌
 した。この粘性の反応溶液を室温まで冷却し、エタノール (150 mL) で希釈し、そし
 て水を注いだ。分離したポリマーを、水で完全に洗浄し、減圧下、約 30 °C で乾燥した。
 p - ニトロフェノールおよび p - トルエン
 スルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精
 製した後 (以下を参照のこと)、収率 97 % を得た (r_{ed} = 1.50 dL/g)。T
 g = 27.5 (DSC)。

20

30

【0221】

(実施例 11)

(コポリ - { [N, N' - セバコイル - ビス - (L - ロイシン) - 1, 12 - ドデシレン
 ジエステル] }_{0.90} - { [N, N' - セバコイル - L - リジンベンジルエステル] }_{0.10}) (式 (VII) の化合物) の調製、ここで、m = 0.90、p = 0.10
 、R₁ = (CH₂)₈、R₂ = Bz、R₃ = イソ - プロピル、および R₄ = (CH₂)₁₂)
 乾燥トリエチルアミン (30.8 mL、0.22 モル) を、乾燥 N, N - ジメチルアセト
 アミド (DMA) (52.5 mL) (DMAとNEt₃との総体積は、83.3 mLであ
 る) 中のビス - (L - ロイシン) - 1, 12 - ドデシレンジエステルのジ - p - トルエン
 スルホン酸塩 (III、R⁴ = (CH₂)₁₂) (69.576 g、0.090 モル)、L -
 リジンベンジルエステルのジ - p - トルエン
 スルホン酸塩 (IV) (5.807 g、
 0.010 モル) ((III) + (IV) の総量 = 0.1 モル)、およびジ - p - ニトロ
 フェニルセバシネート (V、R¹ = (CH₂)₈) (44.444 g、0.1 モル) の混

40

50

合物（（ⅠⅠⅠ）＋（ⅠⅤ）の濃度または（Ⅴ）の濃度は 1.2 mol/L である）に、室温で添加した。その後、反応混合物の温度を約 80°C まで上昇させ、そして約 16 時間攪拌した。この粘性の反応溶液を室温まで冷却し、エタノール（ 150 mL ）で希釈し、そして水を注いだ。分離したポリマーを、水で完全に洗浄し、減圧下、約 30°C で乾燥した。p - ニトロフェノールおよびp - トルエンスルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した後（以下を参照のこと）、収率 96% を得た（ $r_{\text{ed}} = 0.68 \text{ dL/g}$ ）。

【0222】

（実施例12）

（コポリ - { [N , N' - ドデシルジカルボキシオイル - ビス - (L - ロイシン) - 1 , 6 - ヘキシレンジエステル] }_{0.90} - { [N , N' - ドデシルジカルボキシオイル - L - リジンベンジルエステル] }_{0.10} } (12) (式(VII)の化合物)の調製、ここで、 $m = 0.90$ 、 $p = 0.10$ 、 $R_1 = (\text{CH}_2)_{12}$ 、 $R_2 = \text{Bz}$ 、 $R_3 = \text{イソ - プロピル}$ 、および $R_4 = (\text{CH}_2)_6$ ）

乾燥トリエチルアミン（ 30.8 mL 、 0.22 mol ）を、乾燥N , N - ジメチルアセトアミド（DMA）（ 52.5 mL ）（DMAとNEt₃との総体積は、 83.3 mL である）中のビス - (L - ロイシン) - 1 , 6 - ヘキシレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩（ⅠⅠⅠ、 $R^4 = (\text{CH}_2)_6$ ）（ 62.002 g 、 0.090 mol ）、L - リジンベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩（ⅠⅤ）（ 5.807 g 、 0.010 mol ）（（ⅠⅠⅠ）＋（ⅠⅤ）の総量 = 0.1 mol ）、およびジ - p - ニトロフェニルドデシルジカルボキシレート（Ⅴ、 $R^1 = (\text{CH}_2)_{12}$ ）（ 50.055 g 、 0.1 mol ）の混合物（（ⅠⅠⅠ）＋（ⅠⅤ）の濃度または（Ⅴ）の濃度は 1.2 mol/L である）に、室温で添加した。その後、反応混合物の温度を約 80°C まで上昇させ、そして約 16 時間攪拌した。この粘性の反応溶液を室温まで冷却し、エタノール（ 150 mL ）で希釈し、そして水を注いだ。分離したポリマーを、水で完全に洗浄し、減圧下、約 30°C で乾燥した。p - ニトロフェノールおよびp - トルエンスルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した後（以下を参照のこと）、収率 96% を得た（ $r_{\text{ed}} = 1.18 \text{ dL/g}$ ）。

【0223】

（Co - PEURの調製）

（実施例13）

（コポリ - { [N , N' - トリメチレンジオキシジカルボニル - ビス - (L - ロイシン) - 1 , 4 - ブチレンジエステル] }_{0.75} - { [N , N' - トリメチレンジオキシジカルボニル - L - リジンベンジルエステル] }_{0.25} } (13) (式(XI)の化合物)の調製、ここで、 $m = 0.75$ 、 $p = 0.25$ 、 $R_2 = \text{Bz}$ 、 $R_3 = \text{イソ - プロピル}$ 、 $R_4 = (\text{CH}_2)_4$ 、および $R_6 = (\text{CH}_2)_3$ ）

乾燥トリエチルアミン（ 30.8 mL 、 0.22 mol ）を、乾燥N , N - ジメチルアセトアミド（DMA）（ 52.5 mL ）（DMAとNEt₃との総体積は、 83.3 mL である）中のビス - (L - ロイシン) - 1 , 4 - ブチレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩（ⅠⅠⅠ、 $R^4 = (\text{CH}_2)_4$ ）（ 49.565 g 、 0.075 mol ）、L - リジンベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩（ⅠⅤ）（ 14.518 g 、 0.025 mol ）（（ⅠⅠⅠ）＋（ⅠⅤ）の総量 = 0.1 mol ）、および活性なビス - カルボネート（X）（ $R^6 = (\text{CH}_2)_3$ ）（ 40.624 g 、 0.1 mol ）の混合物（（ⅠⅠⅠ）＋（ⅠⅤ）の濃度または（X）の濃度は 1.2 mol/L である）に、室温で添加した。その後、反応混合物の温度を約 80°C まで上昇させ、そして約 16 時間攪拌した。この粘性の反応溶液を室温まで冷却し、そして水を注いだ。分離したポリマーを、水で完全に洗浄し、減圧下、約 30°C で乾燥した。p - ニトロフェノールおよびp - トルエンスルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した後（以下を参照のこと）、収率 63% を得た（ $r_{\text{ed}} = 0.32 \text{ dL/g}$ ）。

【0224】

(実施例 14)

(コポリ - { [N , N ' - (3 - オキサペンチレン - 1 , 5 - ジオキシジカルボニル) -
 ビス - (L - ロイシン) - 1 , 4 - ブチレンジエステル }_{0.75} - { [N , N ' - (3 -
 オキサペンチレン - 1 , 5 - ジオキシジカルボニル) - L - リジンベンジルエステル]_{0.25} }
 (14) (式 (X I) の化合物) の調製、ここで、 $m = 0.75$ 、 $p = 0.25$
 $R_2 = Bz$ 、 $R_3 =$ イソ - プロピル、 $R_4 = (CH_2)_4$ 、および $R_6 = (CH_2)_2 - O - (CH_2)_2$)

乾燥トリエチルアミン (30.8 mL、0.22 モル) を、乾燥 N , N - ジメチルアセト
 アミド (DMA) (52.5 mL) (DMA と NEt₃ との総体積は、83.3 mL であ
 る) 中のビス - (L - ロイシン) - 1 , 4 - ブチレンジエステルのジ - p - トルエンスル
 ホン酸塩 (I I I、 $R^4 = (CH_2)_4$) (49.565 g、0.075 モル)、L - リ
 ジンベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (I V) (14.518 g、0.
 025 モル) ((I I I) + (I V) の総量 = 0.1 モル)、および活性なビス - カルボ
 ネート (X) ($R^6 = (CH_2)_2 - O - (CH_2)_2$) (43.633 g、0.1 モル)
 の混合物 ((I I I) + (I V) の濃度または (X) の濃度は 1.2 mol / L である
) に、室温で添加した。その後、反応混合物の温度を約 80 °C まで上昇させ、そして約 1
 6 時間攪拌した。この粘性の反応溶液を室温まで冷却し、そして水を注いだ。分離したポ
 リマーを、水で完全に洗浄し、減圧下、約 30 °C で乾燥した。p - ニトロフェノールおよ
 び p - トルエンスルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した後 (以下を参照のこと)、
 収率 78 % を得た ($\eta_{red} = 0.58$ dL / g)。37 °C のリン酸緩衝液 (pH 7.4) 中における 240 時間後の生分解 (重量 % の減少) : 純粋な緩衝液中で 4.7 重
 量 % の減少、 α - キモトリプシン (緩衝液 10 mL 当たり 4 mg) を含む緩衝液中で 2.
 2 % の減少、リパーゼ (緩衝液 10 mL 当たり 4 mg) を含む緩衝液中で 4.4 % の減少
 。Teflon (登録商標) バッキングにおいてフィルムの幅 $d = 4$ cm および $m = 500 \pm 50$ mg。

【 0225 】

(実施例 15)

(コポリ - { [N , N ' - トリメチレンジオキシジカルボニル - ビス - (L - ロイシン)
 - 1 , 6 - ヘキシレンジエステル }_{0.75} - { [N , N ' - トリメチレンジオキシジカル
 ボニル - L - リジンベンジルエステル]_{0.25} } (15) (式 (X I) の化合物) の調
 製、ここで、 $m = 0.75$ 、 $p = 0.25$ 、 $n = 112$ 、 $R_2 = Bz$ 、 $R_3 =$ イソ - プロ
 ピル、 $R_4 = (CH_2)_6$ 、および $R_6 = (CH_2)_3$)

乾燥トリエチルアミン (30.8 mL、0.22 モル) を、乾燥 N , N - ジメチルアセト
 アミド (DMA) (52.5 mL) (DMA と NEt₃ との総体積は、83.3 mL であ
 る) 中のビス - (L - ロイシン) - 1 , 6 - ヘキシレンジエステルのジ - p - トルエンス
 ルホン酸塩 (I I I、 $R^4 = (CH_2)_6$) (51.668 g、0.075 モル)、L - リ
 ジンベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (I V) (14.518 g、0.
 025 モル) ((I I I) + (I V) の総量 = 0.1 モル)、および活性なビス - カル
 ボネート (X) ($R^6 = (CH_2)_3$) (40.624 g、0.1 モル) の混合物 ((I I I) + (I V) の濃度または (X) の濃度は 1.2 mol / L である) に、室温で添加
 した。その後、反応混合物の温度を約 80 °C まで上昇させ、そして約 16 時間攪拌した。
 この粘性の反応溶液を室温まで冷却し、そして水を注いだ。分離したポリマーを、水で完
 全に洗浄し、減圧下、約 30 °C で乾燥した。p - ニトロフェノールおよび p - トルエンス
 ルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した後 (以下を参照のこと)、収率 60 %
 を得た ($\eta_{red} = 0.53$ dL / g)。Mw = 50,000、Mn = 29,900、 $M_w / M_n = 1.68$ (GPC)。37 °C のリン酸緩衝液 (pH 7.4) 中における 180
 時間後の生分解 (重量 % の減少) : 純粋な緩衝液中で 5.0 重量 % の減少、 α - キモトリ
 プシン (緩衝液 10 mL 当たり 4 mg) を含む緩衝液中で 7.3 % の減少、リパーゼ (緩
 衝液 10 mL 当たり 4 mg) を含む緩衝液中で 8.2 % の減少。Teflon (登録商標)
 バッキングにおいてフィルムの幅 $d = 4$ cm および $m = 500 \pm 50$ mg。

【0226】

(実施例16)

(コポリ - { [N , N ' - (3 - オキサペンチレン - 1 , 5 - ジオキシジカルボニル) -
 ビス - (L - ロイシン) - 1 , 6 - ヘキシレンジエステル }_{0.75} - { [N , N ' - (3 -
 オキサペンチレン - 1 , 5 - ジオキシジカルボニル) - L - リジンベンジルエステル]
_{0.25} } (16) (式 (X I) の化合物) の調製、ここで、 $m = 0.75$ 、 $p = 0.25$ 、 $n = 130$ 、 $R_2 = Bz$ 、 $R_3 =$ イソ - プロピル、 $R_4 = (CH_2)_6$ 、および $R_6 = (CH_2)_2 - O - (CH_2)_2$)

乾燥トリエチルアミン (30.8 mL、0.22 モル) を、乾燥 N , N - ジメチルアセト
 アミド (DMA) (52.5 mL) (DMA と NEt₃ との総体積は、83.3 mL であ
 る) 中のビス - (L - ロイシン) - 1 , 6 - ヘキシレンジエステルのジ - p - トルエン
 スルホン酸塩 (I I I、 $R^4 = (CH_2)_6$) (51.668 g、0.075 モル)、L -
 リジンベンジルエステルのジ - p - トルエン
 スルホン酸塩 (I V) (14.518 g、0.025 モル) ((I I I) + (I V) の総量 = 0.1 モル)、および活性なビス - カ
 ルボネート (X) ($R^6 = (CH_2)_2 - O - (CH_2)_2$) (43.633 g、0.1 モル) の混合物 ((I I I) + (I V) の濃度または (X) の濃度は 1.2 mol / L であ
 る) に、室温で添加した。その後、反応混合物の温度を約 80 °C まで上昇させ、そして約
 16 時間攪拌した。この粘性の反応溶液を室温まで冷却し、そして水を注いだ。分離した
 ポリマーを、水で完全に洗浄し、減圧下、約 30 °C で乾燥した。p - ニトロフェノールお
 よび p - トルエン
 スルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した後 (以下を参照の
 こと)、収率 68 % を得た ($\eta_{red} = 0.72$ dL / g)。Mw = 61,900、Mn
 = 38,500、Mw / Mn = 1.61 (GPC)。37 °C のリン酸緩衝液 (pH 7.4)
) 中における 180 時間後の生分解 (重量 % の減少) : 純粋な緩衝液中で 4.0 重量 % の
 減少、
 - キモトリプシン (緩衝液 10 mL 当たり 4 mg) を含む緩衝液中で 5.6 % の
 減少、リパーゼ (緩衝液 10 mL 当たり 4 mg) を含む緩衝液中で 8.9 % の減少。Teflon (登録商標) パッキングにおいてフィルムの幅 d = 4 cm および m = 500 ± 50 mg。

【0227】

(実施例17)

コポリ - { [N , N ' - (3 - オキサペンチレン - 1 , 5 - ジオキシジカルボニル) -
 ビス - (L - ロイシン) - 1 , 6 - ヘキシレンジエステル] }_{0.50} - { [N , N ' - (3 -
 オキサペンチレン - 1 , 5 - ジオキシジカルボニル) - L - リジンベンジルエステル]
_{0.50} } (17) (式 (X I) の化合物であって、式中、 $m = 0.50$ 、 $p = 0.50$ 、 $n = 85$ 、 $R_2 = Bz$ 、 $R_3 =$ イソプロピル、 $R_4 = (CH_2)_6$ 、そして $R_6 = (CH_2)_2 - O - (CH_2)_2$) の調製。

【0228】

乾燥トリエチルアミン (30.8 mL、0.22 モル) を、乾燥 N , N - ジメチルアセト
 アミド (DMA) (52.5 mL) 中のビス - (L - ロイシン) - 1 , 6 - ヘキシレンジ
 エステルのジ - p - トルエン
 スルホン酸塩 (I I I、 $R^4 = (CH_2)_6$) (34.446 g、0.050 モル)、L - リジンベンジルエステルのジ - p - トルエン
 スルホン酸塩 (I V) (29.036 g、0.050 モル) ((I I I) + (I V) の全量 = 0.1 モル) の混合物、および活性ビス - カ
 ルボネート (X) ($R^6 = (CH_2)_2 - O - (CH_2)_2$) (43.633 g、0.1 モル) (DMA および NEt₃ の総体積は、83.3 mL であり、濃度は、(I I I) + (I V) によってまたは (X) によって 1.2 mol / L である) に室温で添加した。その後で、反応混合物の温度を、約 80 °C まで上げて
 、約 16 時間攪拌した。この粘稠反応溶液を、室温まで冷却し、水に注いだ。分離したポ
 リマーを水で完全に洗浄し、減圧下約 30 °C で乾燥した。p - ニトロフェノールおよび p
 - トルエン
 スルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した後 (以下を参照のこと)
 、収率は 80 % であり、 $\eta_{red} = 0.45$ dL / g である。M_w = 37,900、M_n
 = 22,300、M_w / M_n = 1.70 (GPC)。

【0229】

(実施例18)

コポリ - { [N , N ' - (3 - オキサペンチレン - 1 , 5 - ジオキシジカルボニル) - ビス - (L - ロイシン) - 1 , 6 - ヘキシレンジエステル] }_{0.90} - { [N , N ' - (3 - オキサペンチレン - 1 , 5 - ジオキシジカルボニル) - L - リジンベンジルエステル] }_{0.10} (18) (式 (X I) の化合物であって、 $m = 0.90$ 、 $p = 0.10$ 、 $n = 115$ 、 $R_2 = Bz$ 、 $R_3 =$ イソプロピル、 $R_4 = (CH_2)_6$ 、そして $R_6 = (CH_2)_2 - O - (CH_2)_2$) の調製。

【0230】

乾燥トリエチルアミン (30.8 mL、0.22 モル) を、乾燥 N , N - ジメチルアセトアミド (DMA) (52.5 mL) 中のビス - (L - ロイシン) - 1 , 6 - ヘキシレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (I I I、 $R^4 = (CH_2)_6$) (62.00 g、0.90 モル)、L - リジンベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (I V) (5.807 g、0.025 モル) ((I I I) + (I V) の全量 = 0.1 モル)、および活性ビス - カルボネート (X) ($R^6 = (CH_2)_2 - O - (CH_2)_2$) (43.633 g、0.1 モル) の混合物 (DMA および NEt₃ の総体積は 83.3 mL であり、濃度は、(I I I) + (I V) によってかまたは (X) によって 1.2 mol / L である) に、室温で添加した。その後で、反応混合物の温度を、約 80 °C まで上げて、約 16 時間攪拌した。この粘稠反応溶液を、室温まで冷却し、水に注いだ。分離したポリマーを水で完全に洗浄し、減圧下約 30 °C で乾燥した。p - ニトロフェノールおよび p - トルエンスルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した後 (以下を参照のこと)、収率は 70 % であり、 $\eta_{red} = 0.74$ dL / g である。 $M_w = 56,500$ 、 $M_n = 33,700$ 、 $M_w / M_n = 1.68$ (GPC)。

【0231】

(実施例19)

コポリ - { [N , N ' - トリメチレンジオキシジカルボニル - ビス - (L - ロイシン) - 1 , 8 - オクチレンジエステル] }_{0.75} - { [N , N ' - トリメチレンジオキシジカルボニル - L - リジンベンジルエステル] }_{0.25} (19) (式 (X I) の化合物であって、 $m = 0.75$ 、 $p = 0.25$ 、 $R_2 = Bz$ 、 $R_3 =$ イソブチル、 $R_4 = (CH_2)_8$ 、そして $R_6 = (CH_2)_3$) の調製。

【0232】

乾燥トリエチルアミン (30.8 mL、0.22 モル) を、乾燥 N , N - ジメチルアセトアミド (DMA) (52.5 mL) 中のビス - (L - ロイシン) - 1 , 8 - オクチレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (I I I、 $R^4 = (CH_2)_8$) (53.772 g、0.075 モル)、L - リジンベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (I V) (14.518 g、0.025 モル) ((I I I) + (I V) の全量 = 0.1 モル)、および活性ビス - カルボネート (X) ($R^6 = (CH_2)_3$) (40.624 g、0.1 モル) の混合物 (DMA および NEt₃ の総体積は 83.3 mL であり、濃度は (I I I) + (I V) によってかまたは (X) によって 1.2 mol / L である) に、室温で添加した。その後で、反応混合物の温度を、約 80 °C まで上げて、約 16 時間攪拌した。この粘稠反応溶液を、室温まで冷却し、水に注いだ。分離したポリマーを水で完全に洗浄し、減圧下約 30 °C で乾燥した。p - ニトロフェノールおよび p - トルエンスルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した後 (以下を参照のこと)、収率は 84 % であり、 $\eta_{red} = 0.46$ dL / g である。リン酸緩衝液 (pH 7.4) 中、37 °C で 240 時間後の生分解 (減量 %) : 純粋な緩衝液 0.9 %、 α - キモトリプシン (4 mg / 10 mL 緩衝液) を含む緩衝液 2.0 %、およびリパーゼ (4 mg / 10 mL 緩衝液) を有する緩衝液 3.7 %。 $d = 4$ cm および $m = 500 \pm 50$ mg の Teflon 裏打ちを有するフィルム。

【0233】

(実施例20)

10

20

30

40

50

コポリ - { [N , N ' - (3 - オキサペンチレン - 1 , 5 - ジオキシジカルボニル) - ビス - (L - ロイシン) - 1 , 8 - オクチレンジエステル] }_{0.75} - { [N , N ' - (3 - オキサペンチレン - 1 , 5 - ジオキシジカルボニル) - L - リジンベンジルエステル] }_{0.25} } (20) (式 (X I) の化合物であって、 m = 0.75、 p = 0.25、 R₂ = Bz、 R₃ = イソプロピル、 R₄ = (C H₂)₈)、そして R₆ = (C H₂)₂ - O - (C H₂)₂) の調製。

【 0 2 3 4 】

乾燥トリエチルアミン (30.8 mL、 0.22 モル) を、乾燥 N , N - ジメチルアセトアミド (DMA) (52.5 mL) 中のビス - (L - ロイシン) - 1 , 8 - オクチレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (I I I、 R⁴ = (C H₂)₈) (53.77 g、 0.075 モル)、 L - リジンベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (I V) (14.518 g、 0.025 モル) ((I I I) + (I V) の全量 = 0.1 モル)、および活性ビス - カーボネート (X) (R⁶ = (C H₂)₂ - O - (C H₂)₂) (43.63 g、 0.1 モル) の混合物 (DMA および N E t₃ の総体積は 83.3 mL であり、濃度は、 (I I I) + (I V) によってかまたは (X) によって 1.2 mol / L である) の混合物に、室温で添加した。その後で、反応混合物の温度を、約 80 °C まで上げて、約 16 時間攪拌した。この粘稠反応溶液を、室温まで冷却し、水に注いだ。分離したポリマーを水で完全に洗浄し、減圧下約 30 °C で乾燥した。p - ニトロフェノールおよび p - トルエンスルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した後 (以下を参照のこと)、収率は 76 % であり、 r_{e d} = 0.42 d L / g である。

【 0 2 3 5 】

(実施例 2 1)

コポリ - { [N , N ' - (3 - オキサペンチレン - 1 , 5 - ジオキシジカルボニル) - ビス - (L - ロイシン) - 1 , 8 - オクチレンジエステル] }_{0.90} - { [N , N ' - (3 - オキサペンチレン - 1 , 5 - ジオキシジカルボニル) - L - リジンベンジルエステル] }_{0.10} } (21) (式 (X I) の化合物であって、 m = 0.90、 p = 0.10、 R₂ = Bz、 R₃ = イソプロピル、 R₄ = (C H₂)₈)、そして R⁶ = (C H₂)₂ - O - (C H₂)₂ である) の調製。

【 0 2 3 6 】

乾燥トリエチルアミン (30.8 mL、 0.22 モル) を、乾燥 N , N - ジメチルアセトアミド (DMA) (52.5 mL) 中のビス - (L - ロイシン) - 1 , 8 - オクチレンジエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (I I I、 R⁴ = (C H₂)₈) (64.52 g、 0.09 モル)、 L - リジンベンジルエステルのジ - p - トルエンスルホン酸塩 (I V) (5.8072 g、 0.01 モル) ((I I I) + (I V) の全量 = 0.1 モル)、および活性ビス - カーボネート (X) (R⁶ = (C H₂)₂ - O - (C H₂)₂) (43.63 g、 0.1 モル) の混合物 (DMA および N E t₃ の総体積は 83.3 mL であり、濃度は、 (I I I) + (I V) によってかまたは (X) によって 1.2 mol / L である) に、室温で添加した。その後で、反応混合物の温度を、約 80 °C まで上げて、約 16 時間攪拌した。この粘稠反応溶液を、室温まで冷却し、水に注いだ。分離したポリマーを水で完全に洗浄し、減圧下約 30 °C で乾燥した。p - ニトロフェノールおよび p - トルエンスルホン酸が検出されなくなるまで最終的に精製した後 (以下を参照のこと)、収率は 63 % であり、 r_{e d} = 0.51 d L / g である。

【 0 2 3 7 】

(実施例 2 2)

(ポリマー性ベンジルエステルの脱保護 (一般的な手順))

c o P E A および c o P E U R の調製のための本明細書中に記載される一般的な手順に従って、ポリマーをベンジルエステル形態として得た。遊離の C O O H 基を有する対応するポリマーの調製に関して、ベンジルエステルを有するこれらのポリマーは、水素 (H₂) ガスおよびパラジウム (P d) ブラックを触媒として用いて、触媒的脱ベンジル化に供される。適切な反応条件が利用される。例えば、 T . W . G r e e n e , P r o t e c t i

ng Groups In Organic Synthesis; Wiley: New York, 1981; J. March, Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, (第2版), McGraw Hill: New York, 1977; F. Carey および R. Sundberg, Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis, (第2版), Plenum: New York, 1977; およびそれらに引用される参考文献。

【0238】

((A.) ポリマー性ベンジルエステル (c o P E A) の脱保護)

パラジウムブラック触媒 (3.0 g) を、ポリマー (ベンジルエステル形態) (10 g) のエタノール (100 mL) 溶液に添加し、そして乾燥水素ガスを、約10～約20時間、溶液に通して泡立たせた。マグネチックスターラを使用して溶液を攪拌した。触媒の水素化が終了した後、反応混合物を濾過して透明無色の溶液を得た。

10

【0239】

((B.) ポリマー性ベンジルエステル (c o P E U R) の脱保護)

パラジウムブラック触媒 (3.0 g) を、ポリマー (ベンジルエステル形態) (10 g) の酢酸エチル (100 mL) 溶液に添加し、そして乾燥水素ガスを、約10時間～約30時間、溶液に通して泡立たせた。マグネチックスターラを使用して溶液を攪拌した。触媒の水素化が終了した後、反応混合物を濾過して透明無色の溶液を得た。

20

【0240】

ポリマーの脱保護の後、分子量の実質的な変化はなく、多分散性が観測された。例えば、表3の化合物 (2) (すなわち、ベンジルエステル形態) に関して、分子量の特徴は以下である: $M_w = 31.300$ 、 $M_n = 21.000$ 、 $M_w / M_n = 1.49$ 。水素化の後、分子量の特徴は以下である: $M_w = 40.900$ 、 $M_n = 28.000$ 、そして $M_w / M_n = 1.46$ 。

【0241】

(実施例23)

(ベンジルエステルポリマーの精製 (一般的な手順))

ポリマーを水中で沈殿させて水で完全に洗浄した後、溶媒 (DMA) およびトリエチルアミンの p - トルエンスルホン酸塩を除去した (ほぼ完全に)。しかし、このポリマーは、まだかなりの量の縮重合副生成物 (例えば、p - ニトロフェノール) を含み、この副生成物は、以下に示すように除去した。

30

【0242】

((A.) c o P E A の精製)

上で得られたポリマー (10 g) をエタノール (50 mL、95%) で溶解した。この溶液を濾過し、ポリマーを酢酸エチル (1.0 L) 中で沈殿させ、タール様の塊として分離して、冷蔵庫中に一晩置いた。酢酸エチルを除去し、新しい部分の酢酸エチル (1.0 L) をタール様の塊に添加し、そして再び冷蔵庫中に一晩置いた。この手順を、得られた p - ニトロフェノールが検出されなくなるまで繰り返した (以下を参照のこと)。通常は、1～2回繰り返した。このような処理の後、p - ニトロフェノール (水よりも酢酸エチルにさらに溶解性である) を、ほぼ完全にポリマーから除去した。得られたタール様の塊を乾燥し、95% エタノールに溶解し、ゴム様の塊として蒸留水中で沈殿させ、そして減圧下、約60 で乾燥した。精製した c o P E A の収率は約97%であった。

40

【0243】

((B.) c o P E U R の精製)

上で得られたポリマー (10 g) をクロロホルム (100 mL) 中に溶解し、円筒ガラス容器 (d = 400～500 mm) の内部表面に薄いフィルムとして入れ、室温で乾燥し、水で完全に洗浄し、そして再び乾燥した。得られたフィルムをジメチルホルムアミド (DMF) で溶解し、ポリマーを水中で沈殿させた。ゴム様ポリマーを収集し、減圧下、約35～約40 で乾燥した。この手順を、得られた p - ニトロフェノールが検出されなく

50

なるまで数回繰り返した（以下を参照のこと）。通常は、約 3 ～ 4 回繰り返した。このような処理の後、c o P E U R の収率は、80 % まで減少したが、粘度は増加した。このことは、低分子量の画分がなくなった結果であると考えられる。

【0244】

（（C．）脱保護されたポリマー（ポリ酸）の精製）

脱保護の後、ポリマーをエタノール水溶液から沈降によって精製した。ゴム様の塊を収集し、減圧下室温で乾燥した。

【0245】

（実施例 2 5）

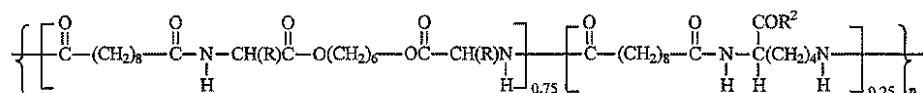
（4 - アミノ T E M P O 結合ならびにその生分解および遊離ラジカル放出研究）

10

この研究に関して、以下の構造の c o - P E A を選択した。

【0246】

【化 5 1】



優れた弾性（破壊時の伸び約 1000 %）を示した（実施例 2 の水素化分解生成物）をインピボで「ステント実験」において使用した。

【0247】

20

4 - アミノ T E M P O（T A M）を、カルボニルジイミダゾール（I m₂ C O）を縮合剤として用いて、このポリ酸に結合した。典型的な手順において、1 g のポリ酸を、10 mL の精製した、蒸留した新鮮なクロロホルムに溶解した。カルボニルジイミダゾールを室温で等モル加え、攪拌した。等モルの T A M を添加し、4 時間攪拌して、室温で一晩放置した。溶液を濾過して、疎水性表面上に置いた。乾燥するまでクロロホルムをエバポレートした。得られたフィルムを蒸留水で完全に洗浄し、室温で減圧下乾燥した。弾性の淡褐色フィルムを得た。T A M 結合度は、90 ～ 95 % であった（エタノール溶液中、250 nm で UV 分光光度法によって決定した（ポリマーは、この波長を吸収しない））。

【0248】

T A M 結合の後、ポリマーは、弾性特性を保持していた。ほぼゼロオーダーの生分解速度論（これは、制御された薬物放出デバイスのために理想的である）に従って、ポリマーを、フィルム強度を保持しながらリパーゼによって分解し、一方、始めのポリ酸は、リパーゼ存在下、僅かにアルカリの緩衝溶液中で 48 時間以内に完全に分解および/または崩壊する。T A M に結合したポリマーは、G J - 2（T A M）と命名される。

30

【0249】

生分解研究に関して、G J - 2（T A M）のフィルムが得られ、これを 10 mL のクロロホルムに溶解し、d = 4 cm の T e f l o n（登録商標）ディスクをこの溶液で数回覆い、エバポレートした。その結果、乾燥したポリマー性コーティングの重量は、約 500 mg であった。このディスクを、リパーゼ溶液（pH 7.4 を有するリン酸緩衝液 10 mL 中に酵素 4 mg）中に入れた。6 mL の酵素を 15 mL の緩衝液に溶解し - 10 mL を生分解実験に使用し、UV 測定における補正のために 5 mL 使用し、これらを 37 °C でサーモスタット中に置いた。この酵素溶液を 24 時間ごとに換えた。24 時間ごとにフィルムを取り外し、濾紙で乾燥して計量した。緩衝溶液を UV 分光法によって 250 nm で分析した。というのは、ポリマー分解生成物はこの波長を吸収しないからである。酵素の同様の溶液を補正のために使用した。

40

【0250】

得られた結果は、ポリマーの生分解（減量）および T A M 放出の両方が、ゼロオーダー速度論に非常に近いことを示す。

【0251】

T A M が、アミド結合を介して上記ポリマーに結合し、このアミド結合が生分解条件下で

50

比較的安定であるため、TAMは、ポリマー性の破片に放出されると予想される。同時に、緩衝液中のTAMのキャリブレーションカーブを、定量的な測定のために使用した。それゆえ、TAMの量(mg)は、UV分光法によって決定し、これは、遊離TAM(mg)に対応する(mg/当量)。

【0252】

216時間(9日)後、生分解ポリマーは、約11重量%の質量を失い、そして結合したTAMの約8%を放出した。このことは、生分解およびTAM放出プロファイルに沿って、TAM放出がポリマー性フィルムの侵食によって決定されることを示す。

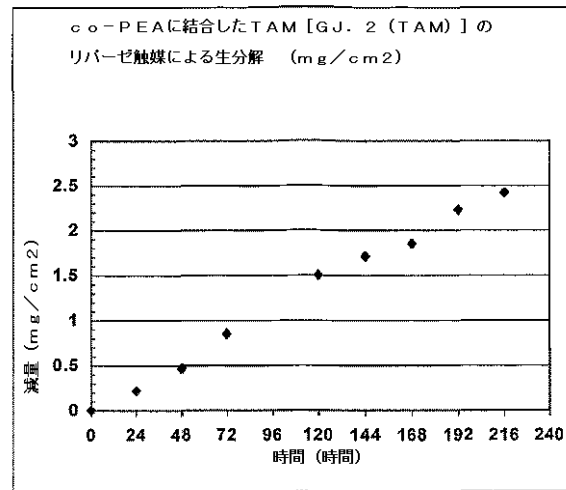
【0253】

本発明のco-PEAに結合した4-アミノTEMPO(TAM)の生分解(減量(mg/cm))の結果および本発明のco-PEAに結合した4-アミノTEMPO(TAM)からのニトロキシルラジカル放出の速度論は、以下のチャートに示される。チャート1は、本発明の代表的な化合物に結合した4-アミノTEMPO(TAM)の生分解(mg/cm²における減量)を示す。チャート2は、本発明の代表的な化合物に結合した4-アミノTEMPO(TAM)から放出するニトロキシルラジカル速度論を示す。

【0254】

【表1】

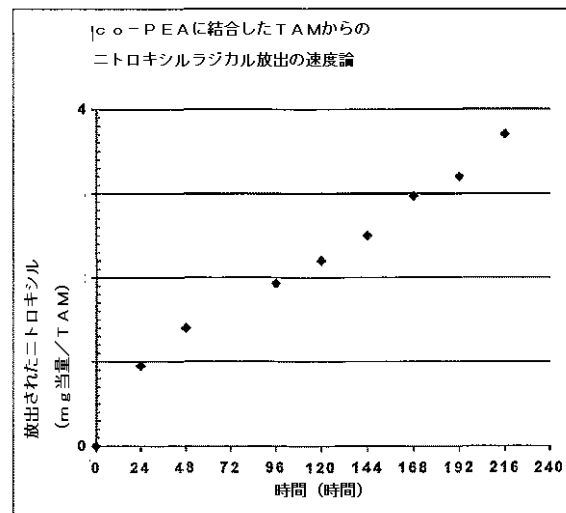
0	0
24	0.22
48	0.47
72	0.85
120	1.5
144	1.71
168	1.85
192	2.23
216	2.42



10

20

0	0
24	0.95
48	1.4
96	1.93
120	2.2
144	2.5
168	2.97
192	3.2
216	3.7



30

(実施例 24 純度試験 (一般的な手順))

c o P E A または c o P E U R (2 0 0 ~ 2 5 0 m g) を、1 0 % の N a O H の沸騰水溶液 (5 . 0 m L) に溶解し、得られた溶液を U V - V I S 分光光度計 (S p e c o r d U V - V I S , C a r l Z e i s s , J e n a 、 4 m L セル、 $l = 1 . 0 \text{ cm}$) を用いて分析した。2 5 0 ~ 2 8 0 n m (T o s O ⁻) の領域および 4 3 0 n m (O ₂ N C ₆ H ₄ O ⁻) での吸収が存在しないことは、ポリマーサンプル中に、任意の感知可能な程度まで p - トルエンスルホン酸も p - ニトロフェノールも存在しないことを示す。アルカリ媒体中で、p - ニトロフェノールは、UV 領域で吸収されないことに注目する。このように、p - ニトロフェノールの吸収は、p - トルエンスルホン酸の吸収と重なり合わない。

【 0 2 5 5 】

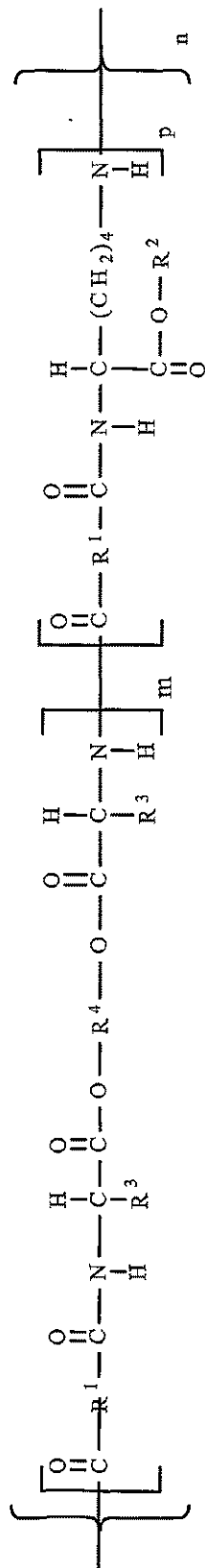
実施例 1 ~ 2 1 において調製されたベンジル化されたポリマーの構造を、以下の表中に示す。

40

50

【 0 2 5 6 】
(実 施 例 2 5)
【 0 2 5 7 】
【 表 2 】

表 1 :
(実 施 例 2 6)
【 0 2 5 8 】
【 表 3 】



(VII)

化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	m	p	n
(1)	(CH ₂) ₄	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₆	0.75	0.25	75
(2)	(CH ₂) ₈	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₆	0.75	0.25	65
(3)	(CH ₂) ₄	Bz	イソプロピルおよびBz	(CH ₂) ₆	0.75 (0.50 + 0.25)	0.25	—
(4)	(CH ₂) ₈	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₆	0.75 (0.50 + 0.25)	0.25	—
(5)	(CH ₂) ₄	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₆	0.50	0.50	—
(6)	(CH ₂) ₈	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₆	0.50	0.50	—
(7)	(CH ₂) ₄	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₈	0.90	0.10	—
(8)	(CH ₂) ₈	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₄	0.90	0.10	—
(9)	(CH ₂) ₈	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₆	0.90	0.10	—
(10)	(CH ₂) ₈	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₈	0.90	0.10	—
(11)	(CH ₂) ₈	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₁₂	0.90	0.10	—
(12)	(CH ₂) ₁₇	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₆	0.90	0.10	—

10

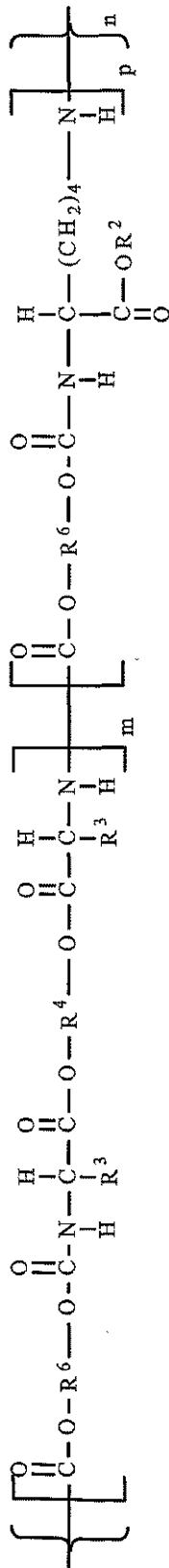
20

30

40

50

表 I I I :



(XI)

化合物	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	m	p	n
(13)	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₃	0.75	0.25	—
(14)	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	0.75	0.25	—
(15)	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₆	(CH ₂) ₃	0.75	0.25	112
(16)	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₆	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	0.75	0.25	130
(17)	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₆	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	0.50	0.50	85
(18)	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₆	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	0.90	0.10	115
(19)	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₈	(CH ₂) ₃	0.75	0.25	—
(20)	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₈	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	0.75	0.25	—
(21)	Bz	イソプロピル	(CH ₂) ₈	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	0.90	0.10	—

(実施例 27)

実施例 1 ~ 12 において調製されたポリマーの物理特性を表 I I I に示す。

【 0 2 5 9 】

【表 4】

表 I I I :

化合物	収率 (%)	η_{red} (dL/g)	Mw	Mn	Mw/Mn (GPC THF中)	B.W.L. (%) ¹	B.W.L. (%) ²	B.W.L. ₂ (%) ³	T _g (DSC)
(1)	90	1.30	32,100	27,000	1.19				
(2)	91	1.40	31,300	21,000	1.49	~0	1-2	1-2	
(3)	94	1.40				~0	10	35	
(4)	95	0.77							20.6°C
(5)	93	1.25							
(6)	95	1.31							
(7)	94	1.21							
(8)	95	1.28							
(9)	96	1.41				~0	12	38	
(10)	97	1.50							27.5°C
(11)	96	0.68							
(12)	96	1.18							
(13)	63	0.32							
(14)	78	0.58				4.7 ⁴	2.2 ⁵	4.4 ⁶	
(15)	60	0.53	50,000	29,900	1.68	5.0 ⁷	7.3 ⁸	8.2 ⁹	
(16)	68	0.72	61,900	38,500	1.61	0.4 ⁷	5.6 ⁸	8.9 ⁹	

10

20

30

(表 I I I I の続き)

化合物	収率 (%)	η_{red} (dL/g)	\overline{M}_w	\overline{M}_n	$\overline{M}_w/\overline{M}_n$ (GPC THF 中)	B.W.L. (%) ¹⁾	B.W.L. (%) ²⁾	B.W.L. (%) ³⁾	T _g (DSC)
(17)	80	0.45	37,900	22,300	1.70				
(18)	70	0.74	56,500	33,700	1.68				
(19)	84	0.46				0.9 ⁴⁾	2.0 ⁵⁾	3.7 ⁶⁾	
(20)	76	0.42							
(21)	63	0.51							

1 B.W.L. (%) は、リン酸緩衝液 (pH 7.4) 中、37 で120時間後の生分解 (減量%) である。

2 B.W.L. (%) は、 - キモトリプシン (4 mg / 10 mL 緩衝液) を含むリン酸緩衝液 (pH 7.4) 中、37 で120時間後の生分解 (減量%) である。

3 B.W.L. (%) は、リパーゼ (4 mg / 10 mL 緩衝液) を含むリン酸緩衝液 (pH 7.4) 中、37 で120時間後の生分解 (減量%) である。

4 B.W.L. (%) は、リン酸緩衝液 (pH 7.4) 中、37 で240時間後の生分解 (減量%) である。

5 B.W.L. (%) は、 - キモトリプシン (4 mg / 10 mL 緩衝液) を含むリン酸緩衝液 (pH 7.4) 中、37 で240時間後の生分解 (減量%) である。

6 B.W.L. (%) は、リパーゼ (4 mg / 10 mL 緩衝液) を含むリン酸緩衝液 (pH 7.4) 中、37 で240時間後の生分解 (減量%) である。

7 B.W.L.(%)は、リン酸緩衝液(pH 7.4)中、37 で180時間後の生分解(減量%)である。

8 B.W.L.(%)は、 α -キモトリプシン(4 mg / 10 mL 緩衝液)を含むリン酸緩衝液(pH 7.4)中、37 で180時間後の生分解(減量%)である。

9 B.W.L.(%)は、リパーゼ(4 mg / 10 mL 緩衝液)を含むリン酸緩衝液(pH 7.4)中、37 で180時間後の生分解(減量%)である。

【0260】

得られたベンジル化されたポリマーは、30,000 ~ 60,000の範囲の高いMwおよび狭い多分散性 - Mw / Mn = 1.2 ~ 1.7 (THF中に溶解したポリマーからのGPCによって決定した)を有し、優れたフィルム形成性を有した。これらは、かなり低いガラス転移温度(Tg = 9 ~ 20)を示した。このポリマーは、クロロホルム(上記ポリマーの全て)、エタノール(コポリ(エステルアミド))、酢酸エチル(コポリ(エステルウレタン))、THFとこれらの溶媒の組み合わせのような普通の有機溶媒に溶解性である。co-PEAおよびco-PEURの両方は、インビトロでの生分解がかなり高い傾向を示す。co-PEAは、特異的な(酵素触媒による)加水分解を受ける傾向があり、一方、co-PEURは、特異的な加水分解および非特異的な(化学的な)加水分解の両方を受ける傾向を示す。

【0261】

(実施例28 インビトロ生分解研究)

インビトロにおいて、生分解研究を減量によって行った。標準的なフィルム(d = 4 cm およびm = 450 ~ 550 mg)(非収縮性のポリ(エステルアミド)の場合には純粋なフィルム、そして収縮性のポリ(エステルウレタン)の場合にはTeflon(登録商標)裏打ち上のフィルム)を、pH = 7.4の0.2 Mリン酸緩衝液(純粋な緩衝液または酵素 α -キモトリプシンまたはリパーゼを4 mg含む緩衝液のいずれか)10 mLが入っているガラス容器内に入れ、37 で放置した。所定の時間後に、この溶液からフィルムを取り出し、濾紙で乾燥させ、計量した。緩衝液または酵素溶液は、24時間ごとに換えた。

【0262】

全ての刊行物、特許および特許書類は、独立して参考として援用されるかのように、本明細書中で参考として援用される。本発明は、種々の特定の実施形態および技術ならびに好ましい実施形態および技術を参照して記載されている。しかし、多くの変形および改変は、本発明の精神および範囲内にある限りはなされ得ることが理解されるべきである。

フロントページの続き

(72)発明者 チュ, チー - チャン

アメリカ合衆国 ニューヨーク 14850 - 9784, イサカ, ローラ レーン 14

(72)発明者 カツアラヴァ, ラマズ

グルジア国 380062, トビリシ, ツクネティ ストリート 1エイ, アpartment
16

審査官 内田 靖恵

(56)参考文献 国際公開第00/043483 (WO, A1)

特表平09-505614 (JP, A)

特開昭61-064728 (JP, A)

国際公開第98/032398 (WO, A1)

欧州特許出願公開第00396429 (EP, A3)

Tamara Kartvelishvili, Akaki Kvintradze, Ramaz Katsarava, Amino acid based bioanalogous polymers. Synthesis of novel poly(urethane amide)s based on N,N'-(trimethylenedioxycarbonyl)bis(phenylalanine), Macromolecular Chemistry and Physics, Volume 197, Issue 1, 249-257

Isabelle Gachard, Bernard Coutin, Hikaru Sekiguchi, Synthesis and Characterization of random and regular L-lysine-based polyamides, Macromolecular Chemistry and Physics, Volume 198, Issue 5, 1375-1389

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C08G 69/00- 69/50

A61K 9/00- 9/72

A61K 47/00- 47/48

C08L 101/00-101/16

CA/REGISTRY(STN)