

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第3区分

【発行日】平成21年11月5日(2009.11.5)

【公表番号】特表2009-510253(P2009-510253A)

【公表日】平成21年3月12日(2009.3.12)

【年通号数】公開・登録公報2009-010

【出願番号】特願2008-534615(P2008-534615)

【国際特許分類】

C 0 8 G 65/333 (2006.01)

【 F I 】

C 0 8 G 65/333

【手続補正書】

【提出日】平成21年9月11日(2009.9.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

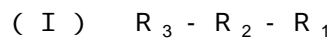
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

末端アミンを有するポリマーを調製する方法であって、

a) 化学式(I)



ここで、 $R_1$ は、反応性ポリマー末端基であり、

$R_2$ は、実質的に非抗原性ポリマーであり、

$R_3$ は、キャッピング基または $R_1$ である、

の実質的に非抗原性のポリマーを、保護されたアミン塩と反応させて、保護された末端アミンを含有するポリマーを形成し、

b) 工程a)から得られた前記保護された末端アミンを含有するポリマーを酸と反応させて、保護基を除去し、末端アミンを有するポリマーを形成する、各工程を有してなる方法。

【請求項2】

$R_1$ が、トシレート、メシレート、プロシレート、トレシレート、ノシレート、BrおよびClからなる群より選択される離脱基であることを特徴とする請求項1記載の方法。

【請求項3】

反応工程a)を、ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)、ジメチルアセトアミドおよびそれらの混合物からなる群より選択される溶媒中で行うことを特徴とする請求項1記載の方法。

【請求項4】

前記離脱基がトシレートであることを特徴とする請求項2記載の方法。

【請求項5】

前記保護されたアミン塩が、ジ-tert-ブチルイミドジカ-ボネートのカリウム塩( $KNBoc_2$ )、ジ-tert-ブチルイミドジカ-ボネートのリチウム塩( $LiNBoc_2$ )、およびジ-tert-ブチルイミドジカ-ボネートのナトリウム塩からなる群より選択されることを特徴とする請求項1記載の方法。

【請求項6】

前記保護されたアミン塩が、ジ-tert-ブチルイミドジカ-ボネートのカリウム塩( $KNBoc_2$ )であることを特徴とする請求項5記載の方法。

## 【請求項 7】

前記保護されたアミン塩が、 $\text{NR}_4\text{Boc}$ のカリウム、ナトリウムおよびリチウム塩から選択され、ここで、 $\text{R}_4$ は、水素、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{3-12}$ 分岐アルキル、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{1-6}$ 置換アルキル、 $\text{C}_{3-8}$ 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラキル、 $\text{C}_{1-6}$ ヘテロアルキル、置換 $\text{C}_{1-6}$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、フェノキシ、および $\text{C}_{1-6}$ ヘテロアルコキシからなる群より選択され、 $\text{Boc}$ が $t$ -ブチルカーボネートであることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 8】

前記保護されたアミン塩が、メチル- $t$ ert-ブチルイミドジカーボネートのカリウム塩 ( $\text{KNMeBoc}$ ) であることを特徴とする請求項 7 記載の方法。

## 【請求項 9】

前記保護基を除去するために用いられる前記酸が、塩化水素酸、酢酸、ジクロロ酢酸、蟻酸、およびトリフルオロ酢酸からなる群より選択されることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 10】

前記酸がトリフルオロ酢酸であることを特徴とする請求項 10 記載の方法。

## 【請求項 11】

前記 $\text{R}_3$ キャッピング基が $\text{CH}_3$ であることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 12】

$\text{R}_3$ が $\text{R}_1$ であることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 13】

$\text{R}_2$ がポリアルキレンオキシドであることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 14】

前記ポリアルキレンオキシドが、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールからなる群より選択されることを特徴とする請求項 13 記載の方法。

## 【請求項 15】

前記ポリアルキレンオキシドがポリエチレングリコールであることを特徴とする請求項 14 記載の方法。

## 【請求項 16】

前記実質的に非抗原性のポリマーが、約 200 から約 100,000 ダルトンの重量平均分子量を有することを特徴とする請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 17】

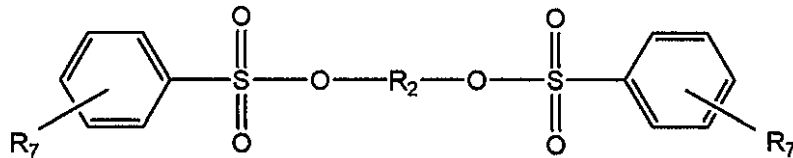
前記実質的に非抗原性のポリマーが、約 2,000 から約 48,000 ダルトンの重量平均分子量を有することを特徴とする請求項 16 記載の方法。

## 【請求項 18】

前記化学式 (I) の化合物が：

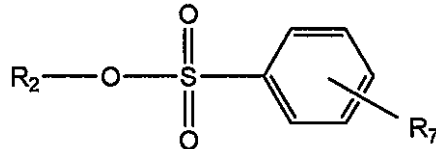
【化 1】

(IIa)



または

(IIb)



であり、

R<sub>2</sub>がポリアルキレンオキシドであり、R<sub>7</sub>は、メチル、ハロゲン、ニトロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、または置換カルボキシルであることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 19】

R<sub>2</sub>がポリエチレングリコールであり、R<sub>7</sub>がメチルであることを特徴とする請求項 1 8 記載の方法。

【請求項 20】

前記方法により形成された末端アミンを含有するポリマーの純度が約 95% より高いことを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 21】

前記方法により形成された末端アミンを含有するポリマーの純度が 98% より高いことを特徴とする請求項 20 記載の方法。

【請求項 22】

前記方法により形成された末端アミンを含有するポリマーの純度が 99% より高いことを特徴とする請求項 21 記載の方法。

【請求項 23】

前記保護されたアミン塩が、化学式：ここで、Mは、リチウム、ナトリウムまたはカリウムであり、P<sub>1</sub>は、C(O)OMe、C(O)OBzl、C(O)OtBu、C(O)OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>、P(O)(OEt)<sub>2</sub>、CPh<sub>3</sub>からなる群より選択され、R<sub>4</sub>は、P<sub>1</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-12</sub>分岐アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>置換アルキル、C<sub>3-8</sub>置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、C<sub>1-6</sub>ヘテロアルキル、置換C<sub>1-6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、フェノキシ、およびC<sub>1-6</sub>ヘテロアルコキシからなる群より選択される；を有することを特徴とする請求項 1 記載の方法。

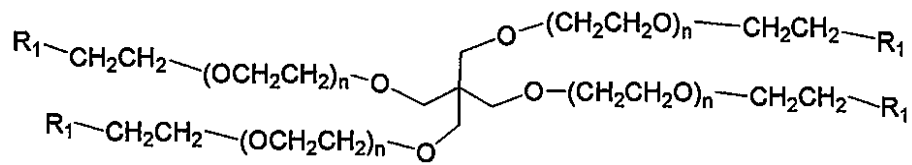
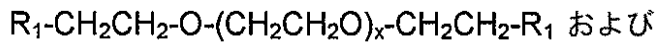
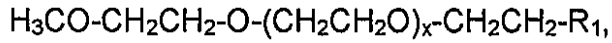
【請求項 24】

R<sub>3</sub>が、COOH、C<sub>1-6</sub>アルキル、およびOHからなる群より選択されるキャッピング基であることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 25】

前記化学式 (I) の実質的に非抗原性のポリマーが、

【化 2】



からなる群より選択され、ここで、

R<sub>1</sub>が、トシレート、メシレート、プロシレート、トレシレート、およびノシレートからなる群より選択され、

xが約10から約2,300までの整数であり、

nが約10から約340までの整数である、

ことを特徴とする請求項2記載の方法。

【請求項26】

前記保護されたアミン塩が、前記実質的に非抗原性ポリマーに対して少なくとも約3~5倍過剰なモル濃度で存在することを特徴とする請求項1記載の方法。

【請求項27】

工程b)から得られた前記末端アミンを有するポリマーを、生物学的に活性な標的の上に見つけられるCOOHに結合させる工程をさらに含むことを特徴とする請求項1記載の方法。