



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118369366 A

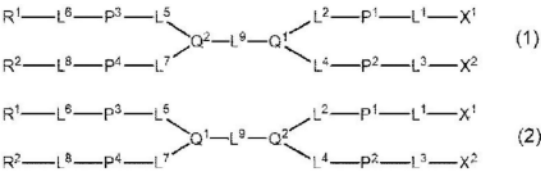
(43) 申请公布日 2024. 07. 19

(21) 申请号 202280078338.1
(22) 申请日 2022.11.21
(30) 优先权数据
2021-191074 2021.11.25 JP
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2024.05.24
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2022/042986 2022.11.21
(87) PCT国际申请的公布数据
W02023/095741 JA 2023.06.01
(71) 申请人 日油株式会社
地址 日本国东京都涉谷区惠比寿四丁目20番3号
(72) 发明人 羽村健 吉冈宏树 神谷昌树
(74) 专利代理机构 上海华诚知识产权代理有限公司 31300
专利代理师 刘煜
(51) Int.Cl.
C08G 65/32 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/59 (2006.01)

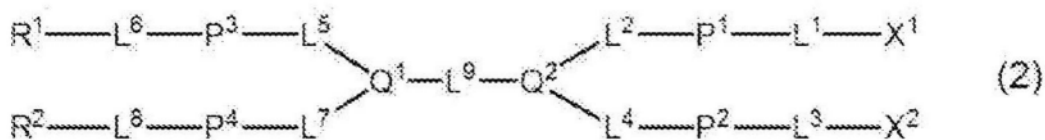
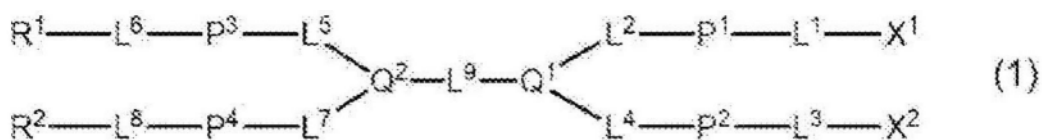
权利要求书2页 说明书28页

(54) 发明名称
医疗用四支链型水溶性聚合物

(57) 摘要
本发明提供下述式 (1) 或式 (2) 所示的医疗用四支链型水溶性聚合物 (下述式中的符号的定义如说明书所记载)。



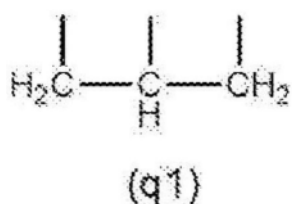
1. 一种式 (1) 或式 (2) 所示的医疗用四支链型水溶性聚合物,



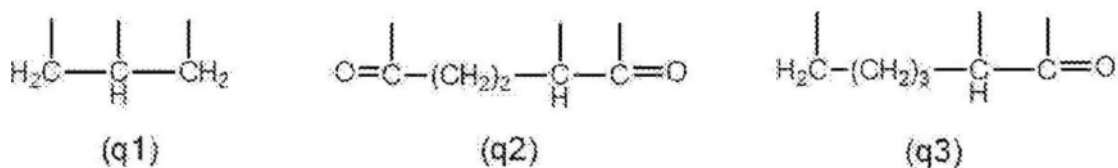
式中,

X^1 和 X^2 分别独立地为能与生物相关物质反应的官能团, $\text{P}^1 \sim \text{P}^4$ 分别独立地为水溶性聚合物的2价基团,

Q^1 为式 (q1) 所示的3价基团,



Q^2 为式 (q1) ~ 式 (q3) 中的任意一个所示的3价基团,

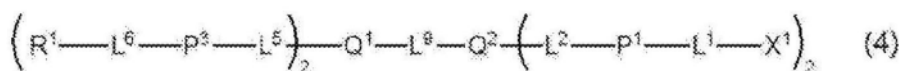
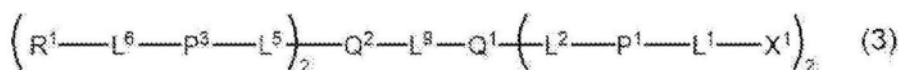


$\text{L}^1 \sim \text{L}^8$ 分别独立地为单键或2价的间隔基团,

L^9 为2价的间隔基团,且

R^1 和 R^2 分别独立地为烃基。

2. 式 (3) 或式 (4) 所示的医疗用四支链型水溶性聚合物,

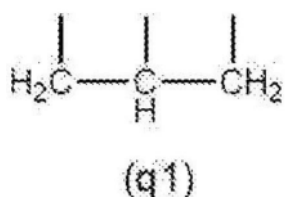


式中,

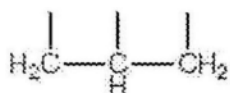
X^1 为能与生物相关物质反应的官能团,

P^1 和 P^3 分别独立地为水溶性聚合物的2价基团,

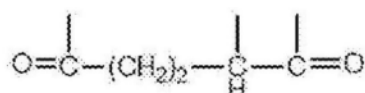
Q^1 为式 (q1) 所示的3价基团,



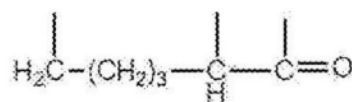
Q^2 为式 (q1) ~ 式 (q3) 中的任意一个所示的3价基团,



(q1)



(q2)



(q3)

L^1 、 L^2 、 L^5 和 L^6 分别独立地为单键或2价的间隔基团，

L^9 为2价的间隔基团，且

R^1 为烃基。

3. 根据权利要求1或2所述的医疗用四支链型水溶性聚合物，水溶性聚合物的2价基团分别独立地为聚乙二醇、聚噁唑啉或聚唾液酸的2价基团。

4. 根据权利要求1~3中任意一项所述的医疗用四支链型水溶性聚合物，水溶性聚合物的2价基团的数均分子量的合计为4,000以上160,000以下。

5. 根据权利要求1~4中任意一项所述的医疗用四支链型水溶性聚合物，能与生物相关物质反应的官能团为活性酯基、活性碳酸酯基、甲酰基、异氰酸酯基、异硫氰酸酯基、环氧基、马来酰亚胺基、乙烯砜基、丙烯酰基、烷基磺酰氧基、羧基、巯基、吡啶二硫代基、 α -卤代乙酰基、炔基、烯丙基、乙烯基、氨基、氨氧基、酰肼基或叠氮基。

医疗用四支链型水溶性聚合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种能够提升与生物相关物质(biologically relevant substances)的结合体的溶解性且能够抑制所述结合体的凝集的医疗用四支链型水溶性聚合物。

背景技术

[0002] 通常使用了抗体、激素、细胞因子、酶等生物相关物质的药品在被给药于生物体内时,可通过肾脏中的肾小球过滤或肝脏、脾脏等中的巨噬细胞的摄入,从生物体内迅速地排出。因此,血液半衰期较短,多难以获得充分的药理效果。为解决此问题,尝试通过聚乙二醇(PEG)等水溶性聚合物、白蛋白等对生物相关物质进行化学修饰。其结果,通过增大分子量、形成水化层等,可延长生物相关物质的血液半衰期。此外,通过这样的修饰,可获得降低生物相关物质的毒性、抗原性、抑制凝集等效果这一情况也为人所知。

[0003] 作为生物相关物质的一种的抗体,由于具有高结合亲和性、结合特异性以及血液中的高稳定性,因此现在应用于许多诊断药物、药品。然而,由于作为通常的生物相关物质的生产手段而通用的大肠杆菌不具有糖基化功能,因此现在多数的抗体药品通过加成人源糖链的哺乳动物细胞(CHO细胞、NS0细胞等)来制造。已知由CHO细胞等产生的抗体的糖链通过糖基转移酶生物合成,因此即使是相同的细胞株,糖链结构、糖基化的量也因传代不同而变化,制造的抗体存在即使在氨基酸序列水平上均匀但在糖链水平上也不均匀的问题(非专利文献1)。此外,抗体还存在使用动物细胞比廉价的大肠杆菌制造成本更高、具有易于凝集的性质这样的问题(非专利文献2)。

[0004] 进一步地,抗体为分子量约16万的巨大分子,即使血液半衰期较长,也存在从血液到组织的移动极其缓慢的问题。因此,进行了将抗体低分子化、增大生物体内移行性的抗体片段的研究。抗体片段的分子量小且不具有糖链,因此与抗体不同,可通过大肠杆菌制造,从制造成本的方面考虑也具有优点。

[0005] 作为具有抗体可变区的抗体片段,已知有Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、单链抗体(scFv)、双特异性抗体(diabody)、动物来源的纳米抗体(nanobody)等多种多样的形状,但伴随着低分子化,出现了血液半衰期变短的问题。作为该问题的解决方法,提供一种被PEG等水溶性聚合物修饰的抗体片段结合体(专利文献1、专利文献2)。因通过加大修饰的PEG的分子量,可进行血液半衰期的调节,只要为抗体片段,通过与分子量40kDa的PEG结合即可延长血液半衰期(非专利文献3)。然而,在这些PEG化的抗体片段中,也存在与抗体同样地引起凝集的例子。

[0006] 此外,已知用这样的水溶性聚合物修饰的抗体片段对靶向物的结合亲和性下降。因此寻求一种在保持结合亲和性的同时,可抑制凝集,进一步可延长血液半衰期的水溶性聚合物。

[0007] 此外,作为生物相关物质的一种的肽,存在具有与抗体同样高的结合亲和性、结合特异性的物质。尤其在近些年,对于正被活跃开发的环状肽而言,已知:开发一种高效的筛

选方法,引入非天然的氨基酸组,由此具有蛋白酶耐性,获得与抗体匹敌的高结合亲和性(非专利文献4)。

[0008] 已知相较于通常的肽,环状肽的溶解性较低,引发由不溶化、自缔合导致的凝集,正在进行可溶化剂等的添加、用水溶性聚合物修饰的研究(专利文献3、非专利文献5)。进一步地,近年来正寻求增强药理活性以获得最好的治疗效果,在专利文献3中,作为一种增强药理活性的方法,正在进行一种介由水溶性聚合物搭载2分子以上的肽的对策。

[0009] 然而,据报道,在介由直链结构的水溶性聚合物搭载2分子肽的化合物、介由四支链型的水溶性聚合物搭载4分子肽的化合物中,在水溶液中进行自缔合、凝集;在介由现有的水溶性聚合物搭载2分子以上的环状肽的情况时,不溶化、凝集得到促进是显而易见的(非专利文献6)。因此,正寻求一种水溶性聚合物,在抑制不溶化、凝集的同时,为了增强药理活性,可搭载2分子以上的生物相关物质。

现有技术文献

专利文献

[0010] 专利文献1:日本特表2010-522141号公报

专利文献2:日本专利第4108760号公报

专利文献3:日本特表2020-500157号公报

非专利文献

[0011] 非专利文献1:Biotechnol.Bioeng.2004,87,614-622

非专利文献2:Antibodies 2016,5,19

非专利文献3:Bioconjugate Chem.2012,23,1452-1462

非专利文献4:Front Chem.2020;8:447

非专利文献5:Journal of Nanomaterials.2017,4,16

非专利文献6:Biomacromolecules.2014,15,1543-1559

发明内容

发明要解决的问题

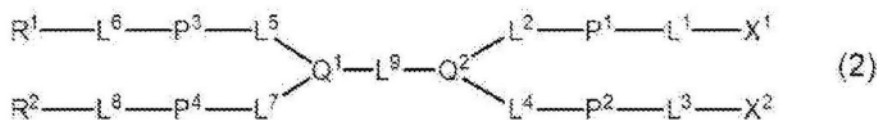
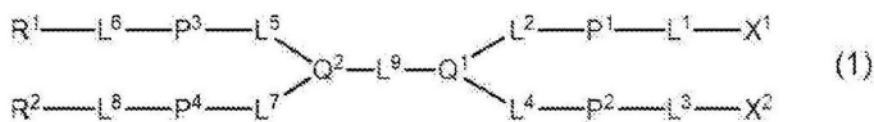
[0012] 本发明要解决的问题在于提供一种能够抑制在与2分子的生物相关物质结合的情况下产生的凝集、不溶化的医疗用四支链型水溶性聚合物。

用以解决问题的手段

[0013] 为解决上述问题,本发明人进行了深入研究,结果开发出一种医疗用四支链型水溶性聚合物,其在每1分子中具有各自独立的4条水溶性聚合物的2价基团,在其中2条的水溶性聚合物的2价基团的末端,介由单键或间隔基团,具有可与生理相关物质反应的官能团。即,本发明如以下所示。

[1]一种式(1)或式(2)所示的医疗用四支链型水溶性聚合物,

[0014] [化1]



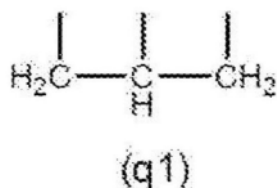
[0015] (式中,

X^1 和 X^2 分别独立地为可与生物相关物质反应的官能团,

$\text{P}^1 \sim \text{P}^4$ 分别独立地为水溶性聚合物的2价基团,

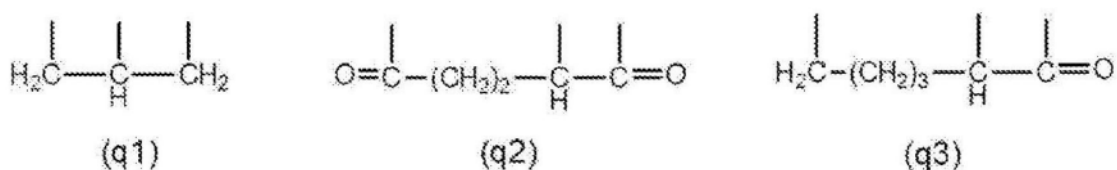
Q^1 为式(q1)所示的3价基团,

[0016] [化2]



[0017] Q^2 为式(q1) ~ 式(q3)中的任意一个所示的3价基团,

[0018] [化3]



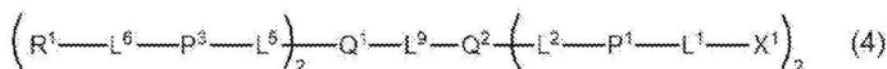
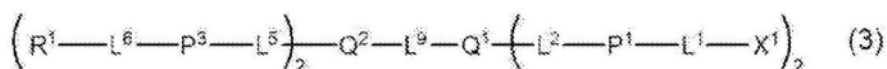
[0019] $\text{L}^1 \sim \text{L}^8$ 分别独立地为单键或2价的间隔基团,

L^9 为2价的间隔基团,且

R^1 和 R^2 分别独立地为烃基。)

[2]一种式(3)或式(4)所示的医疗用四支链型水溶性聚合物,

[0020] [化4]



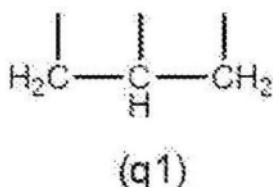
[0021] (式中,

X^1 为可与生物相关物质反应的官能团,

P^1 和 P^3 分别独立地为水溶性聚合物的2价基团,

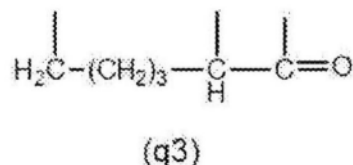
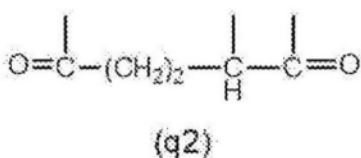
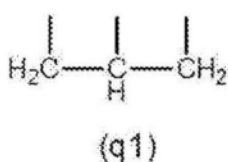
Q^1 为式(q1)所示的3价基团,

[0022] [化5]



[0023] Q^2 为式(q1)~式(q3)中的任意一个所示的3价基团,

[0024] [化6]



[0025] L^1 、 L^2 、 L^5 和 L^6 分别独立地为单键或2价的间隔基团,
 L^9 为2价的间隔基团,且
 R^1 为烃基。)

[3]根据[1]或[2]所述的医疗用四支链型水溶性聚合物,水溶性聚合物的2价基团分别独立地为聚乙二醇、聚噁唑啉或聚唾液酸的2价基团。

[4]根据[1]~[3]中任意一项所述的医疗用四支链型水溶性聚合物,水溶性聚合物的2价基团的数均分子量的合计为4,000以上160,000以下。

[5]根据[1]~[4]中任意一项所述的医疗用四支链型水溶性聚合物,可与生物相关物质反应的官能团为活性酯基、活性碳酸酯基、甲酰基、异氰酸酯基、异硫氰酸酯基、环氧基、马来酰亚胺基、乙烯砜基、丙烯酰基、烷基磺酰氧基、羧基、巯基、吡啶二硫代基、 α -卤代乙酰基、炔基、烯丙基、乙烯基、氨基、氨氧基、酰肼基或叠氮基。

发明的效果

[0026] 本发明的医疗用四支链型水溶性聚合物能够改善在抗体、环状肽(生物相关物质)中成为问题的凝集性、溶解性。进一步地,由于本发明的医疗用四支链型水溶性聚合物在1分子中具有2个可与生物相关物质反应的官能团,因此相较于现有的水溶性聚合物与1个生物相关物质的结合体,本发明的医疗用四支链型水溶性聚合物与2个生物相关物质的结合体可提升其药理活性。

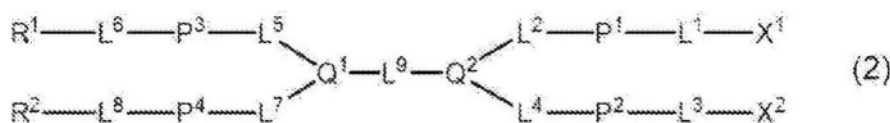
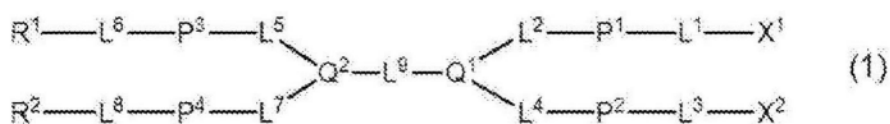
具体实施方式

[0027] 以下详细地说明本发明。

本发明的医疗用四支链型水溶性聚合物(以下有时简称为“本发明的水溶性聚合物”)可以仅使用1种,也可以合用2种以上。本发明的水溶性聚合物如下述式(1)

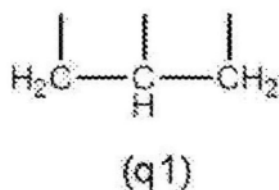
或式(2)所示。此外,表示本说明书中的基团的化学式中的直线“-”的末端(例如下述式(q1)的直线的上端)并非为碳原子,而是表示成键位置。

[0028] [化7]



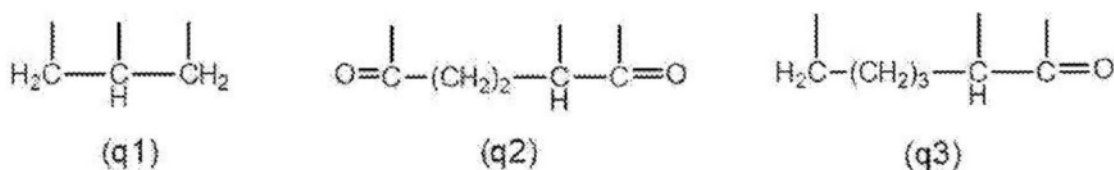
[0029] (式中,
 X^1 和 X^2 分别独立地为可与生物相关物质反应的官能团,
 $\text{P}^1 \sim \text{P}^4$ 分别独立地为水溶性聚合物的2价基团,
 Q^1 为式(q1)所示的3价基团,

[0030] [化8]



[0031] Q^2 为式(q1) ~ 式(q3)中的任意一项所示的3价基团,

[0032] [化9]

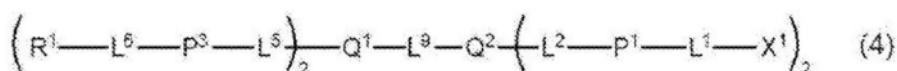
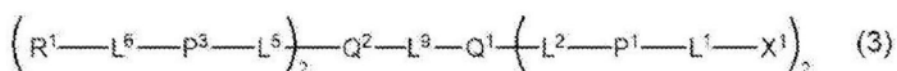


[0033] $\text{L}^1 \sim \text{L}^8$ 分别独立地为单键或2价的间隔基团,
 L^9 为2价的间隔基团,且
 R^1 和 R^2 分别独立地为烃基。)

[0034] 本说明书中,有时将“式(1)所示的本发明的水溶性聚合物”简称为“水溶性聚合物(1)”。有时其他的式所示的本发明的水溶性聚合物也同样地进行简称。本发明的水溶性聚合物属于水溶性聚合物(1)以及水溶性聚合物(2)的任意一种时,在本发明中,将该水溶性聚合物分类为水溶性聚合物(1)。

[0035] 本发明的水溶性聚合物优选如下述式(3)或式(4)所示。此时,式(3)或式(4)所示的本发明的水溶性聚合物为一种式(1)或(2)中的“ $\text{X}^2-\text{L}^3-\text{P}^2-\text{L}^4-$ ”以及“ $-\text{L}^7-\text{P}^4-\text{L}^8-\text{R}^2$ ”各自为“ $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{P}^1-\text{L}^2-$ ”以及“ $-\text{L}^5-\text{P}^3-\text{L}^6-\text{R}^1$ ”的水溶性聚合物。式(3)和式(4)中的符号的定义如上所述。此外,只要没有特别的记载,式(3)或式(4)中的符号的说明(优选的实施方式等)各自与后述的式(1)或式(2)中的符号的说明相同。

[0036] [化10]



[0037] 本发明的水溶性聚合物属于水溶性聚合物(3)以及水溶性聚合物(4)的任意一种

时,在本发明中,将该水溶性聚合物分类为水溶性聚合物(3)。

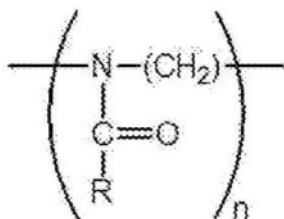
[0038] 以下,对于式(1)或式(2)中的基团依次说明。

$P^1 \sim P^4$ 的水溶性聚合物的2价基团优选分别独立地为聚乙二醇(PEG)、聚噁唑啉或聚唾液酸的2价基团。

[0039] 在本说明书中,聚乙二醇的2价基团是指具有从聚乙二醇的两末端的羟基去除了氢原子的结构的2价基团(即, $-O-(C_2H_4O)_n-$ (式中, n 为重复单元的数量)所示的2价基团)。

[0040] 在本说明书中,聚噁唑啉的2价基团是指下述式所示的2价基团。

[0041] [化11]



[0042] (式中, R 为烷基,以及 n 为重复单元的数量。)

R 优选为碳原子数1~5的烷基。

[0043] 本说明书中,聚唾液酸的2价基团是指具有从聚乙二醇的两末端的羟基去除了氢原子的结构的2价基团。

[0044] 在本发明的一种优选实施方式中, $P^1 \sim P^4$ 的水溶性聚合物的2价基团分别独立地为聚乙二醇或聚唾液酸的2价基团,更优选为聚乙二醇的2价基团。 $P^1 \sim P^4$ 为聚乙二醇的2价基团的情况时,聚乙二醇的2价基团的数均分子量各自可以相同,也可以不同。

[0045] 式(1)和式(2)的任意一种中, $P^1 \sim P^4$ 的水溶性聚合物的2价基团的数均分子量的合计优选为4,000以上160,000以下,更优选为10,000以上120,000以下,进一步优选为20,000以上80,000以下。在本发明的一种优选实施方式中,本发明的式(1)和式(2)的任意一种中, $P^1 \sim P^4$ 的水溶性聚合物的数均分子量的合计为20,000以上160,000以下。水溶性聚合物的数均分子量可通过凝胶浸透色谱法(GPC)测定。

[0046] 在式(3)和式(4)的任意一种中,两个 P^1 以及两个 P^3 的水溶性聚合物的2价基团的数均分子量的合计优选为4,000以上160,000以下,更优选为10,000以上120,000以下,进一步优选为20,000以上80,000以下。本发明的一个优选实施方式中,本发明的式(3)和式(4)的任意一种中,两个 P^1 以及两个 P^3 的水溶性聚合物的数均分子量的合计为20,000以上160,000以下。

[0047] $P^1 \sim P^4$ 的水溶性聚合物的2价基团的数均分子量分别独立地优选为1,000~80,000,更优选为2,000~60,000,进一步优选为2,500~40,000。

[0048] Q^1 为式(q1)所示的3价基团, Q^2 为式(q1)~式(q3)的任意一种所示的3价基团。式(q1)所示的3价基团例如可由丙三醇或其衍生物形成。式(q2)所示的3价基团例如可由谷氨酸或其衍生物形成。式(q3)所示的3价基团例如可由赖氨酸或其衍生物形成。 Q^2 优选为式(q1)或式(q2)所示的3价基团,更优选为式(q1)所示的3价基团。

[0049] X^1 和 X^2 分别独立地为可与生物相关物质反应的官能团。该官能团只要为与存在于作为化学修饰对象的生理活性蛋白质、肽、抗体、核酸、抗癌剂等生物相关物质的官能团进行反应后形成共价键的官能团,就没有特别限制。作为该官能团,例如可举出在“Harris,

J.M.Poly(Ethylene Glycol)Chemistry;Plenum Press:New York,1992”、“Hermanson, G.T.Bioconjugate Techniques,2nd ed.;Academic Press:San Diego,CA,2008”以及“PEGylated Protein Drugs:Basic Science and Clinical Applications;Veronese, F.M.,Ed.;Birkhauser:Basel,Switzerland,2009”等中记载的官能团。

[0050] 可与生物相关物质反应的官能团只要为能够与生物相关物质具有的氨基、巯基、甲酰基、羧基、不饱和键或叠氮基等官能团形成化学键的官能团,就没有特别限制。

[0051] 作为可与生物相关物质反应的官能团,例如可举出:活性酯基、活性碳酸酯基、甲酰基、异氰酸酯基(别名“异氰酸根合(isocyanato)”)、异硫氰酸酯基(别名“异硫氰酸根合(isothiocyano)”)、环氧基、羧基、巯基、马来酰亚胺基、取代马来酰亚胺基、酰肼基、吡啶二硫代基、取代磺酸酯基、乙烯砜基、氨基、氨氧基(H_2N-O-)、碘乙酰胺、烷基羰基、烯基(例如烯丙基、乙烯基)、炔基、叠氮基、丙烯酰基、 α -卤代乙酰基等。

[0052] 本说明书中活性酯基是指具有强离去能力的烷氧基的酯基(即,烷氧基羰基)。作为离去能力强的烷氧基,例如可举出由硝基苯酚、N-羟基琥珀酰亚胺、五氟苯酚等衍生的烷氧基(即,具有从上述化合物去除了其羟基或酚式羟基的氢原子后的结构的基团)。活性酯基优选为具有由N-羟基琥珀酰亚胺衍生的烷氧基的酯基(即,N-琥珀酰亚胺基氧基羰基)。

[0053] 本说明书中,活性碳酸酯基是指具有强离去能力的烷氧基的碳酸酯基(即,烷氧基羰氧基)。作为强离去能力的烷氧基,例如可举出由硝基苯酚、N-羟基琥珀酰亚胺、五氟苯酚等衍生的烷氧基(即,具有从上述化合物去除了其羟基或酚式羟基的氢原子后的结构的基团)。活性碳酸酯基优选为具有由硝基苯酚或N-羟基琥珀酰亚胺衍生的烷氧基的碳酸酯基(即,硝基苯氧基羰氧基、或琥珀酰亚胺基氧基羰氧基),更优选为具有由4-硝基苯酚或N-羟基琥珀酰亚胺衍生的烷氧基的碳酸酯基(即,4-硝基苯氧基羰氧基或N-琥珀酰亚胺基氧基羰氧基)。

[0054] 本说明书中,马来酰亚胺基是指N-马来酰亚胺基(即,1-马来酰亚胺基),取代马来酰亚胺基是指与马来酰亚胺基的双键的一侧的碳原子键合的马来酰亚胺基。上述烃基优选为碳原子数1~5的烃基,更优选为碳原子数1~5的烷基。作为碳原子数1~5的烷基,例如可举出:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基等。上述烃基进一步优选为甲基或乙基。

[0055] 本说明书中,取代磺酸酯基是指 $-O-(SO_2)-R$ (式中,R为可含有氟原子的烃基)所示的基团。作为可含有氟原子的烃基,例如可举出:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、己基、壬基、乙烯基、苯基、苄基、4-甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基)苯基等,优选为甲基、乙烯基、4-甲基苯基或2,2,2-三氟乙基。取代磺酸酯基优选为烷基磺酰氧基。

[0056] 可与生物相关物质反应的官能团优选为活性酯基、活性碳酸酯基、甲酰基、异氰酸酯基、异硫氰酸酯基、环氧基、马来酰亚胺基、取代马来酰亚胺基、乙烯砜基、丙烯酰基、取代磺酸酯基、羧基、巯基、吡啶二硫代基、 α -卤代乙酰基、炔基、烯丙基、乙烯基、氨基、氨氧基、酰肼基或叠氮基。

[0057] 可与生物相关物质反应的官能团更优选为活性酯基、活性碳酸酯基、甲酰基、马来酰亚胺基、取代马来酰亚胺基、羧基、氨基或氨氧基,进一步优选为活性酯基、活性碳酸酯基、马来酰亚胺基、取代马来酰亚胺基、羧基、氨基或氨氧基,特别优选为活性酯基、马来酰亚胺基、取代马来酰亚胺基、羧基或氨基,最优选为活性酯基、马来酰亚胺基、羧基或氨基。

[0058] 本发明的一种实施方式中,可与生物相关物质反应的官能团为由下述的群(I)、群(II)、群(III)、群(IV)、群(V)和群(VI)构成的群中选择的官能团。

[0059] 群(I):可与生物相关物质具有的氨基反应的官能团

可举出下述式(a)、式(b)、式(c)、式(d)、式(e)、式(f)、式(g)、式(j)或式(k)所示的官能团。

[0060] 群(II):可与生物相关物质具有的巯基反应的官能团

可举出下述式(a)、式(b)、式(c)、式(d)、式(e)、式(f)、式(g)、式(h)、式(i)、式(j)、式(k)或式(l)所示的官能团。

[0061] 群(III):可与生物相关物质具有的甲酰基反应的官能团

可举出下述式(h)、式(m)、式(n)或式(p)所示的官能团。

[0062] 群(IV):可与生物相关物质具有的羧基反应的官能团

可举出下述式(h)、式(m)、式(n)或式(p)所示的官能团。

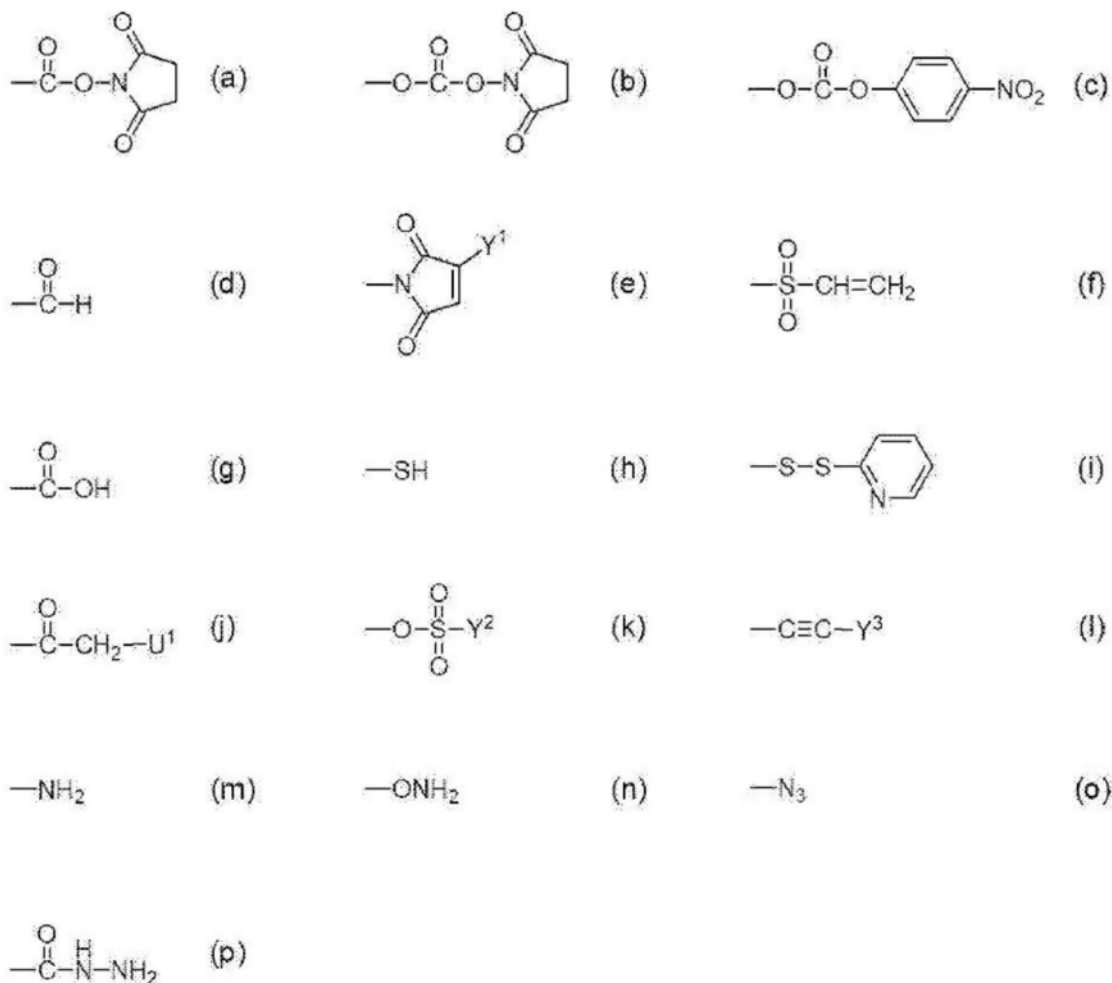
[0063] 群(V):可与生物相关物质具有的不饱和键进行反应的官能团

可举出下述式(h)、式(m)或式(o)所示的官能团。

[0064] 群(VI):可与生物相关物质具有的叠氮基反应的官能团

可举出下述式(l)所示的官能团。

[0065] [化12]



[0066] 式(j)中的U¹表示卤素原子,优选为氯原子(Cl)、溴原子(Br)或碘原子(I),更优选

为Br或I,进一步优选为I。

[0067] 式(e)中的 Y^1 为氢原子或碳原子数1~5的烷基,优选为氢原子或碳原子数1~5的烷基。作为碳原子数1~5的烷基,例如可举出:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基等。 Y^1 优选为氢原子、甲基或乙基,更优选为氢原子。

[0068] 式(1)中的 Y^3 表示氢原子或碳原子数1~5的烷基,优选为碳原子数1~5的烷基。作为碳原子数1~5的烷基,具体地可举出:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基等,优选为甲基或乙基。

[0069] 式(k)中的 Y^2 表示可含有杂原子的碳原子数1~10的烷基。作为杂原子,例如可举出:氟原子、氧原子等。作为可含有杂原子的碳原子数1~10的烷基,例如可举出:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、己基、壬基、乙烯基、苯基、苄基、4-甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基)苯基等,优选为甲基、乙烯基、4-甲基苯基、2,2,2-三氟乙基等。

[0070] 本发明的一种实施方式中,可与生物相关物质反应的官能团优选为式(a)所示的官能团(即,N-琥珀酰亚胺基氧基羰基)、式(b)所示的官能团(即,N-琥珀酰亚胺基氧基羰氧基)、式(c)所示的官能团(即,4-硝基苯氧基羰氧基)、式(e)所示的官能团(即,马来酰亚胺基或取代马来酰亚胺基)、式(g)所示的官能团(即,羧基)、式(m)所示的官能团(即,氨基)或式(n)所示的官能团(即,氨氧基),更优选为N-琥珀酰亚胺基氧基羰基、式(e)所示的官能团、羧基、或氨基,进一步优选为N-琥珀酰亚胺基氧基羰基、马来酰亚胺基、羧基或氨基。

[0071] $L^1 \sim L^8$ 分别独立地为单键或2价的间隔基团, L^9 为2价的间隔基团。

L^2 、 L^4 、 L^5 和 L^7 的2价的间隔基团分别独立地优选为:

- (i) 分解性寡肽链、
- (ii) 亚烷基、
- (iii) 酰胺键(-NH-CO-或-CO-NH-)、
- (iv) 醚键(-O-)、
- (v) 硫醚键(-S-)、
- (vi) 氨酯键(-NH-CO-O-或-O-CO-NH-)、
- (vii) 亚氨基(-NH-)、
- (viii) 羰基(-CO-)、
- (ix) 脲键(-NH-CO-NH-)或
- (x) 上述(i)~(ix)的组合。

[0072] 只要是可在生物体内的血液中保持稳定、且具有被细胞内的酶分解的性能的物质,分解性寡肽链就没有特别限定。分解性寡肽链优选为由去除半胱氨酸的中性氨基酸的2~5个残基构成的寡肽链。作为分解性寡肽链,例如可举出:甘氨酸-苯丙氨酸-亮氨酸-甘氨酸链、甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸链、甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸链、甘氨酸-亮氨酸-甘氨酸链、缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸链、缬氨酸-丙氨酸-甘氨酸链、苯丙氨酸-甘氨酸链等。分解性寡肽链优选为甘氨酸-苯丙氨酸-亮氨酸-甘氨酸链、甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸链、甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸链、缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸链、缬氨酸-丙氨酸-甘氨酸链或苯丙氨酸-甘氨酸链,更优选为甘氨酸-苯丙氨酸-亮氨酸-甘氨酸链、甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸链、缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸链或苯丙氨酸-甘氨酸链,进一步优选为甘氨酸-苯丙氨酸-亮

氨酸-甘氨酸链或苯丙氨酸-甘氨酸链。分解性寡肽链的方向没有特别限定。例如在苯丙氨酸(Phe)-甘氨酸(Gly)链的情况时,-Gly-Phe-或-Phe-Gly-均可。

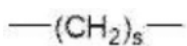
[0073] L^1 、 L^3 、 L^6 、 L^8 和 L^9 的2价的间隔基团分别独立地优选为:

- (i) 亚烷基、
- (ii) 酰胺键、
- (iii) 醚键、
- (iv) 硫醚键、
- (v) 氨酯键、
- (vi) 亚氨基、
- (vii) 羰基、
- (viii) 脲键、
- (ix) 上述(i) ~ (viii)的组合。

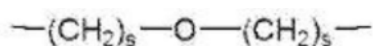
[0074] 本发明的一种实施方式中, $L^1 \sim L^4$ 、 L^6 和 L^8 分别独立地为下述的群(VII)中选择的单键(s为0的下述式(z1))或2价的间隔基团、或者为群(VII)中选择的由2~4个官能团的组合构成的2价的间隔基团, L^5 和 L^7 分别独立地为单键(s为0的下述式(z1))或下述的群(VII)中选择的2价的间隔基团与分解性寡肽链的组合, L^9 为下述的群(VII)中选择的2价的间隔基团(但是式(z1)中的s为1以上的整数)。此外,由于包含酯键及/或碳酸酯键的2价的间隔基团会在生物体内的血液中缓慢分解,因此不优选。

[0075] 群(VII):

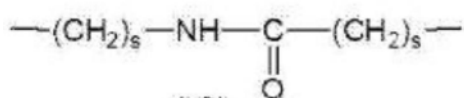
[0076] [化13]



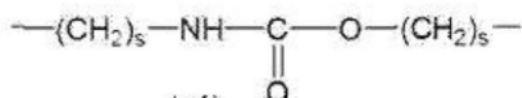
(z1)



(z2)



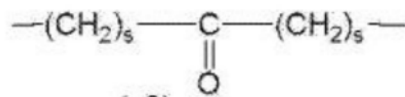
(z3)



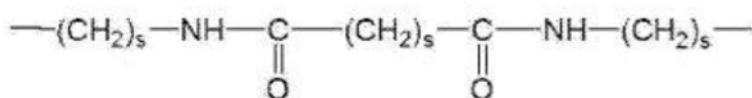
(z4)



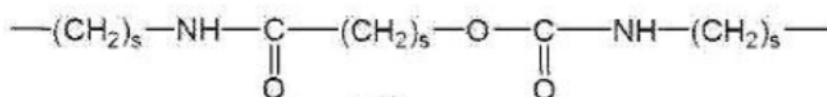
(z5)



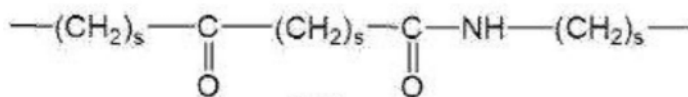
(z6)



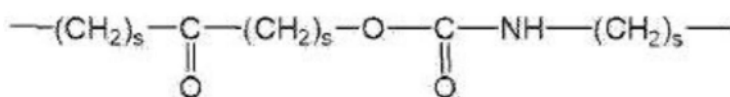
(z7)



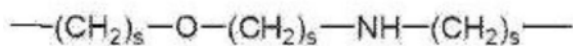
(z8)



(z9)



(z10)



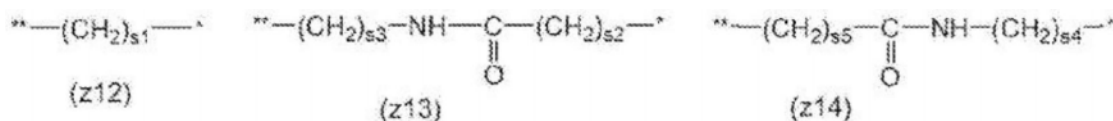
(z11)

[0077] 式(z1)的s~式(z11)的s分别独立地为0~10的整数,优选为0~6的整数,更优选为0~3的整数。此时,s为0的情况时,表示上述式中的 $-(\text{CH}_2)_s-$ 为单键。因此,s为0的情况时,式(z1)为单键。此外,式(z2)~式(z11)中,同一式中的多个s可以相同也可以不同。

[0078] 群(VII)中,左右为非对称的化学式(例如式(z3))的方向没有特别限定。例如, L^1 为式(z3)所示的2价的间隔基团的情况时,式(z3)所示的2价的间隔基团,可以用其左侧与 P^1 结合,用其右侧与 X^1 或 D^1 结合;也可以用其左侧与 X^1 或 D^1 结合,用其右侧与 P^1 结合。

[0079] 本发明的一种实施方式中, L^1 和 L^3 分别独立地优选为式 (z12) ~ 式 (z14) 的任意一种所示的单键或2价的间隔基团。

[0080] [化14]



[0081] (式中, $s1 \sim s5$ 分别独立地为0 ~ 10的整数。)

此外, $s1$ 为0的情况时, 表示 $-(\text{CH}_2)_{s1}-$ 为单键。 $s2 \sim s5$ 为0的情况也与 $s1$ 为0的情况相同。此外, L^1 的情况时, 式 (z12) ~ 式 (z14) 中的*表示与 X^1 的结合位置,**表示与 P^1 的结合位置。 L^2 的情况时, 式 (z12) ~ 式 (z14) 中的*表示与 X^2 的结合位置,**表示与 P^2 的结合位置。

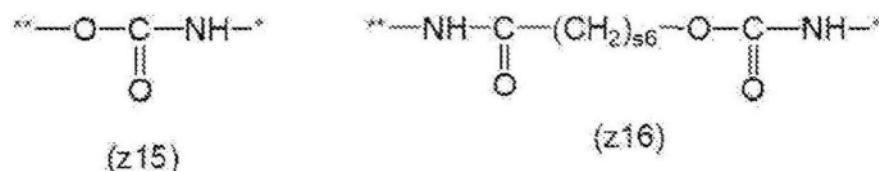
[0082] $s1$ 和 $s5$ 分别独立地优选为0 ~ 6的整数, 更优选为0 ~ 3的整数。

$s2 \sim s4$ 分别独立地优选为0 ~ 6的整数, 更优选为1 ~ 3的整数。

[0083] 本发明的一种实施方式中, L^2 、 L^4 、 L^6 和 L^8 优选为单键。

[0084] 本发明的一种实施方式中, L^9 优选为式 (z15) 或式 (z16) 所示的2价的间隔基团。

[0085] [化15]



[0086] (式中, $s6$ 为1 ~ 10的整数。)

此外, 式 (z15) 和式 (z16) 中的*表示与 Q^1 的结合位置,**表示与 Q^2 的结合位置。

$s6$ 优选为1 ~ 6的整数, 更优选为1 ~ 5的整数。

[0087] 本发明的一种实施方式中, L^5 和 L^7 分别独立地优选为单键或式 (z17) 所示的2价的间隔基团。

[0088] [化16]



[0089] (式中, $s7$ 为1 ~ 10的整数, L^{10} 为分解性寡肽链。)

此外, L^5 的情况时, 式 (z17) 中的*表示与 Q^1 或 Q^2 的结合位置,**表示与 P^3 的结合位置。 L^7 的情况时, 式 (z17) 中的*表示与 Q^1 或 Q^2 的结合位置,**表示与 P^4 的结合位置。

[0090] $s7$ 优选为1 ~ 6的整数, 更优选为1 ~ 3的整数。

优选 L^{10} 为苯丙氨酸-甘氨酸链, 更优选: L^{10} 为苯丙氨酸-甘氨酸链, $-(\text{CH}_2)_{s7}-\text{NH}-$ 的亚氨基 ($-\text{NH}-$) 与 L^{10} 的甘氨酸残基的羰基 ($-\text{CO}-$) 结合且 L^{10} 的苯丙氨酸残基的亚氨基 ($-\text{NH}-$) 与 Q^1 或 Q^2 结合。

[0091] R^1 和 R^2 分别独立地为碳原子数1 ~ 5的烃基, 优选为碳原子数1 ~ 5的烷基。作为碳原子数1 ~ 5的烷基, 例如可举出: 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基等。 R^1 和 R^2 分别独立地更优选为甲基或乙基。

[0092] 作为水溶性聚合物 (1) 或水溶性聚合物 (2) 的优选例, 可举出以下的聚合物。

[0093] [水溶性聚合物 (1-1) 或水溶性聚合物 (2-1)]

一种水溶性聚合物 (1) 或水溶性聚合物 (2),

X^1 和 X^2 分别独立地为活性酯基、马来酰亚胺基、取代马来酰亚胺基、羧基或氨基，
 $P^1 \sim P^4$ 分别独立地为聚乙二醇或聚唾液酸的2价基团，
 Q^1 为式(q1)所示的3价基团，
 Q^2 为式(q1)或式(q2)所示的3价基团，
 L^1 和 L^3 分别独立地为式(z12)～式(z14) (式中, $s_1 \sim s_5$ 分别独立地为0～10的整数)的任意一种所示的单键或2价的间隔基团，
 L^2 、 L^4 、 L^6 和 L^8 为单键，
 L^9 为式(z15)或式(z16) (式中, s_6 为1～10的整数)所示的2价的间隔基团，
 L^5 和 L^7 分别独立地为单键或式(z17) (式中, s_7 为1～10的整数, L^{10} 为分解性寡肽链)所示的2价的间隔基团，且
 R^1 和 R^2 分别独立地为碳原子数1～5的烃基。

在该实施方式中，优选 L^{10} 为苯丙氨酸-甘氨酸链，更优选： L^{10} 为苯丙氨酸-甘氨酸链， $-(CH_2)_{s_7}-NH-$ 的亚氨基($-NH-$)与 L^{10} 的甘氨酸残基的羰基($-CO-$)结合且 L^{10} 的苯丙氨酸残基的亚氨基($-NH-$)与 Q^1 或 Q^2 结合。

此外，在该实施方式中， $P^1 \sim P^4$ 的聚乙二醇或聚唾液酸的2价基团的数均分子量及其合计的说明(优选的范围等)与上述的 $P^1 \sim P^4$ 的水溶性聚合物的2价基团的数均分子量及其合计的说明相同。

[0094] [水溶性聚合物(1-2)或水溶性聚合物(2-2)]

一种水溶性聚合物(1)或水溶性聚合物(2)，
 X^1 和 X^2 分别独立地为活性酯基、式(e) (式中, Y^1 为氢原子或碳原子数1～5的烷基)所示的官能团、羧基或氨基，
 $P^1 \sim P^4$ 分别独立地为聚乙二醇的2价基团，
 Q^1 为式(q1)所示的3价基团，
 Q^2 为式(q1)或式(q2)所示的3价基团，
 L^1 和 L^3 分别独立地为式(z12)～式(z14) (式中, $s_1 \sim s_5$ 分别独立地为0～6的整数)的任意一种所示的单键或2价的间隔基团，
 L^2 、 L^4 、 L^6 和 L^8 为单键，
 L^9 为式(z15)或式(z16) (式中, s_6 为1～6的整数)所示的2价的间隔基团，
 L^5 和 L^7 分别独立地为单键或式(z17) (式中, s_7 分别独立地为1～6的整数，以及 L^{10} 为分解性寡肽链)所示的2价的间隔基团，且
 R^1 和 R^2 分别独立地为碳原子数1～5的烷基。

在该实施方式中，优选 L^{10} 为苯丙氨酸-甘氨酸链，更优选： L^{10} 为苯丙氨酸-甘氨酸链， $-(CH_2)_{s_7}-NH-$ 的亚氨基($-NH-$)与 L^{10} 的甘氨酸残基的羰基($-CO-$)结合且 L^{10} 的苯丙氨酸残基的亚氨基($-NH-$)与 Q^1 或 Q^2 结合。

此外，在该实施方式中， $P^1 \sim P^4$ 的聚乙二醇的2价基团的数均分子量及其合计的说明(优选的范围等)与上述的 $P^1 \sim P^4$ 的水溶性聚合物的2价基团的数均分子量及其合计的说明相同。

[0095] [水溶性聚合物(1-3)或水溶性聚合物(2-3)]

一种水溶性聚合物(1)或水溶性聚合物(2)，

X^1 和 X^2 分别独立地为式(a)所示的官能团(即,N-琥珀酰亚胺基氧基羰基)、马来酰亚胺基、羧基或氨基,

$P^1 \sim P^4$ 分别独立地为聚乙二醇的2价基团,

Q^1 为式(q1)所示的3价基团,

Q^2 为式(q1)或式(q2)所示的3价基团,

L^1 和 L^3 分别独立地为式(z12)~式(z14)(式中, s_1 和 s_5 分别独立地为0~3的整数,且 $s_2 \sim s_4$ 分别独立地为1~3的整数)的任意一种所示的单键或2价的间隔基团,

L^2 、 L^4 、 L^6 和 L^8 为单键,

L^9 为式(z15)或式(z16)(式中, s_6 为1~5的整数)所示的2价的间隔基团,

L^5 和 L^7 分别独立地为单键或式(z17)(式中, s_7 为1~3的整数, L^{10} 为分解性寡肽链)所示的2价的间隔基团,且

R^1 和 R^2 分别独立地为甲基或乙基。

在该实施方式中,优选 L^{10} 为苯丙氨酸-甘氨酸链,更优选: L^{10} 为苯丙氨酸-甘氨酸链, $-(CH_2)_{s_7}-NH-$ 的亚氨基($-NH-$)与 L^{10} 的甘氨酸残基的羰基($-CO-$)结合且 L^{10} 的苯丙氨酸残基的亚氨基($-NH-$)与 Q^1 或 Q^2 结合。

此外,在该实施方式中, $P^1 \sim P^4$ 的聚乙二醇的2价基团的数均分子量及其合计的说明(优选的范围等)与上述的 $P^1 \sim P^4$ 的水溶性聚合物的2价基团的数均分子量及其合计的说明相同。

[0096] [水溶性聚合物(1-4)或水溶性聚合物(2-4)]

一种水溶性聚合物(1)或水溶性聚合物(2),

X^1 和 X^2 分别独立地为式(a)所示的官能团(即,N-琥珀酰亚胺基氧基羰基)、马来酰亚胺基、羧基或氨基,

$P^1 \sim P^4$ 分别独立地为聚乙二醇的2价基团,

Q^1 为式(q1)所示的3价基团,

Q^2 为式(q1)或式(q2)所示的3价基团,

L^1 和 L^3 分别独立地为单键或式(z13)(式中, s_3 为1~3的整数)所示的2价的间隔基团,

L^2 、 L^4 、 L^6 和 L^8 为单键,

L^9 为式(z15)或式(z16)(式中, s_6 为1~5的整数)所示的2价的间隔基团,

L^5 和 L^7 分别独立地为单键或式(z17)(式中, s_7 为1~3的整数, L^{10} 为分解性寡肽链)所示的2价的间隔基团,且

R^1 和 R^2 分别独立地为甲基或乙基。

在该实施方式中,优选 L^{10} 为苯丙氨酸-甘氨酸链,更优选: L^{10} 为苯丙氨酸-甘氨酸链, $-(CH_2)_{s_7}-NH-$ 的亚氨基($-NH-$)与 L^{10} 的甘氨酸残基的羰基($-CO-$)结合且 L^{10} 的苯丙氨酸残基的亚氨基($-NH-$)与 Q^1 或 Q^2 结合。

此外,在该实施方式中, $P^1 \sim P^4$ 的聚乙二醇的2价基团的数均分子量及其合计的说明(优选的范围等)与上述的 $P^1 \sim P^4$ 的水溶性聚合物的2价基团的数均分子量及其合计的说明相同。

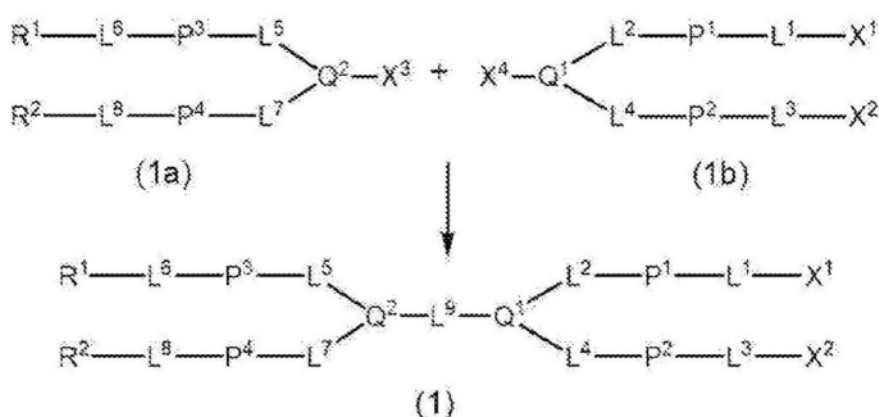
[0097] 作为水溶性聚合物(3)或水溶性聚合物(4)的优选例,可举出在上述的[水溶性聚

合物(1-1)或水溶性聚合物(2-1)]~[水溶性聚合物(1-4)或水溶性聚合物(2-4)]的说明中,将“X¹和X²”、“P¹~P⁴”、“L¹和L³”、“L²、L⁴、L⁶和L⁸”、“L⁵和L⁷”以及“水溶性聚合物(1)或水溶性聚合物(2)”各自变更为“X¹”、“P¹和P³”、“L¹”、“L²和L⁶”、“L⁵”以及“水溶性聚合物(3)或水溶性聚合物(4)”的聚合物。

[0098] 本发明的水溶性聚合物特别优选为后述的合成例的化合物(p3)、化合物(p4)、化合物(p4-a)、化合物(p6)、化合物(p7)、化合物(p7-a)、化合物(p9-a)、化合物(p15)或化合物(p18),最优选为化合物(p3)、化合物(p4)、化合物(p4-a)、化合物(p6)、化合物(p7)、化合物(p7-a)或化合物(p9-a)。

[0099] 本发明的水溶性聚合物可如后述的合成例所示地制造。例如,如下述式所示,可通过使与水溶性聚合物(1)的左右地结构相对应的聚合物(1a)和聚合物(1b)进行反应而制造水溶性聚合物(1)。

[0100] [化17]



[0101] (式中,X³和X⁴为官能团或键合有官能团的2价的间隔基团,X³的官能团与X⁴的官能团可相互进行反应,其他符号的定义如上所述。)

也可以使用具有可与X³的官能团反应的官能团和可与X⁴的官能团进行反应的官能团的化合物,介由该化合物(即间隔基团)使聚合物(1a)与聚合物(1b)结合。如后述的合成例所示,聚合物(1a)和聚合物(1b)可以使用市售品,也可以通过公知的反应而制造。例如,可以使丙三醇或其衍生物、谷氨酸或其衍生物、或者赖氨酸或其衍生物,直接地或介由间隔基团,与对应P¹~P⁴的水溶性聚合物结合而形成中间体,再直接地或介由间隔基团,使所得的中间体与具有X¹或X²的化合物结合而合成聚合物(1a)和聚合物(1b)。

[实施例]

[0102] 以下,举出合成例等更具体地说明本发明。此外,只要没有特别的记载,以下的“%”表示“重量%”。

[0103] 下述合成例所得的¹H-NMR由日本电子株式会社制造的JNM-ECZ400或JNM-ECA600得到。在测定中,使用φ5mm管,氘化溶剂中使用含有四甲基硅烷(TMS)的CDCl₃和DMSO-d₆作为内部标准物质。使用作为凝胶浸透色谱法(GPC)系统的株式会社岛津制作所制造的Prominence计算所得的四支链型水溶性聚合物等的分子量。此外,使用作为高速液体色谱法(UHPLC)系统的Thermo fisher制造的Ultimate 3000,确认实施例中的凝集。以下,展示GPC与UHPLC的分析条件。

[0104] GPC分析(分子量测定)

检测器:示差折光仪

色谱柱:PL gel MIXED-D(Agilent Technologies)

流动相:10mM LiBr+DMF

流速:0.7mL/min

样品量:1mg/mL、100 μ L

柱温:65 $^{\circ}$ C

[0105] UHPLC分析(确认凝集)

检测器:UV

色谱柱:TSKgel UP-SW3000(东曹株式会社)

流动相:100mM Sodiumphosphate buffer(pH6.7)+100mM Na₂SO₄+0.05%NaN₃

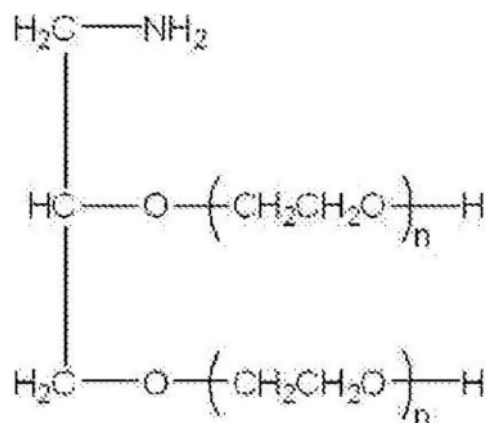
流速:0.35mL/min

注入量:5mg/mL、10 μ L

柱温:25 $^{\circ}$ C

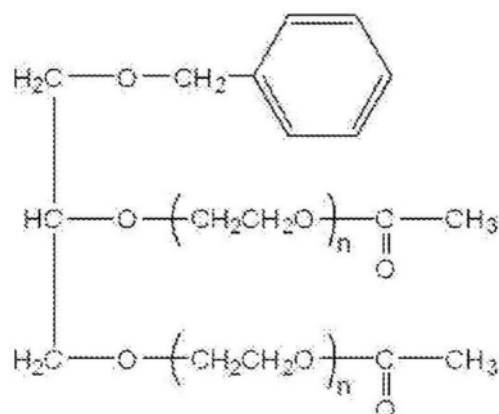
[0106] [合成例1]下述式所示的化合物(p1)的合成(下述式中,n为约114)

[0107] [化18]



[0108] [合成例1-1]下述式所示的化合物(p1-a)的合成(下述式中,n为约114)

[0109] [化19]

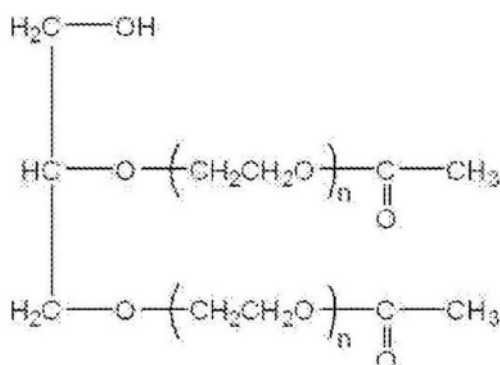


[0110] 将日油株式会社制造的1-苄氧基-2,3-双[氢化(聚氧乙烯)-氧基]丙烷(SUNBRIGHT GL2-100BH)(25g、2.5mmol)溶解于甲苯(75g),在110 $^{\circ}$ C下回流脱水30分钟。之后,将溶液冷却至室温,添加二氯甲烷(62.5g)、4-二甲基氨基吡啶(DMAP)(61.1mg、0.5mmol)、三乙胺(TEA)(1.52g、15mmol),在室温下搅拌5分钟。搅拌后,向所得的溶液添加

醋酸酐 (765mg、7.5mmol), 在室温、氮气氛下反应2小时。反应结束后, 添加甲醇 (240mg), 在室温、氮气氛下, 搅拌溶液30分钟。之后, 将溶液浓缩干燥固化, 使用甲苯 (150g), 在40℃、氮气氛下溶解所得的浓缩物。将所得的溶液冷却至室温后, 添加己烷 (75g), 室温下搅拌15分钟, 使生成物析出。使用5A滤纸进行抽滤, 回收析出物后, 再次溶解于甲苯 (150g), 添加己烷 (75g), 室温下搅拌15分钟, 使生成物析出。使用5A滤纸进行抽滤, 回收析出物后, 使用己烷 (100g) 进行清洗, 使用5A滤纸进行抽滤, 真空干燥后, 获得上述化合物 (p1-a) (产量21.5g)。

[0111] [合成例1-2] 下述式所示的化合物 (p1-b) 的合成 (下述式中, n为约114)

[0112] [化20]



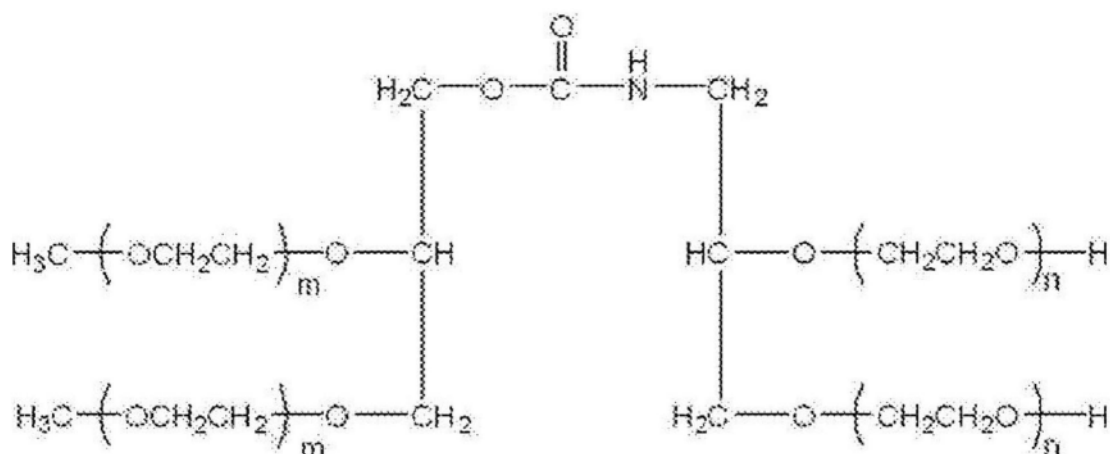
[0113] 向反应器中投入合成例1-1中制得的化合物 (p1-a) (21g、2.1mmol) 与钨/碳 (N.E.CHEMCAT制造, 10.5g), 之后, 添加冷却至5℃以下的甲醇 (210mL)、环己烯 (35.1g), 在氮气氛下, 升温至45℃, 反应6小时。反应结束后, 使用5A滤纸, 将钨/碳过滤去除。将滤液浓缩干燥固化, 所得的浓缩物在40℃下溶解于甲苯 (105g) 后, 将所得的溶液冷却至室温, 添加己烷 (63g), 析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤, 回收析出物后, 使用己烷 (84g) 进行清洗, 使用5A滤纸进行抽滤, 真空干燥后, 制得上述化合物 (p1-b) (产量19g)。

[0114] [合成例1-3] 化合物 (p1) 的合成

在40℃下, 将合成例1-2中制得的化合物 (p1-b) (18g、1.8mmol) 溶解至含有2,6-二叔丁基对甲酚 (以下记载为“BHT”) (18mg) 的甲苯 (144g) 后, 升温至110℃, 回流脱水30分钟。之后, 将溶液冷却至室温, 添加脱水二氯甲烷 (18g), 将混合物搅拌至均匀后, 添加邻苯二甲酰亚胺 (794mg、5.4mmol)、三苯基膦 (1.42g、5.4mmol)、偶氮二甲酸二异丙酯 (1.09g、5.4mmol), 在室温、氮气氛下, 反应2小时。反应结束后, 添加甲醇 (173mg、5.4mmol), 搅拌溶液1小时。之后, 将溶液浓缩至70g, 向所得的浓缩物添加甲醇 (54g), 在室温、氮气氛下将混合物搅拌至均匀。搅拌后, 向制得的溶液添加乙二胺一水合物 (14.1g、180mmol), 在40℃、氮气氛下, 进行5小时反应。反应结束后, 将溶液冷却至室温, 添加20%食盐水 (112.5g) 搅拌10分钟。之后, 添加二氯甲烷 (180g), 在室温、氮气氛下搅拌溶液30分钟。搅拌后, 将溶液静置, 进行分液后, 回收有机层。将回收的有机层浓缩干燥固化后, 将所得的浓缩物溶解至乙酸乙酯 (180g)。向制得的溶液中添加硫酸钠 (18g), 在室温、氮气氛下, 搅拌30分钟进行脱水。脱水后, 使用5A滤纸, 通过抽滤去除硫酸钠。向制得的溶液中添加己烷 (90g), 室温下搅拌15分钟, 析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤, 将析出物回收后, 使用己烷 (72g) 进行清洗, 使用5A滤纸进行抽滤, 真空干燥后, 制得上述化合物 (p1) (产量15.2g)。

[0115] [合成例2] 下述式所示的化合物 (p2) 的合成 (下述式中, m为约228, n为约114)

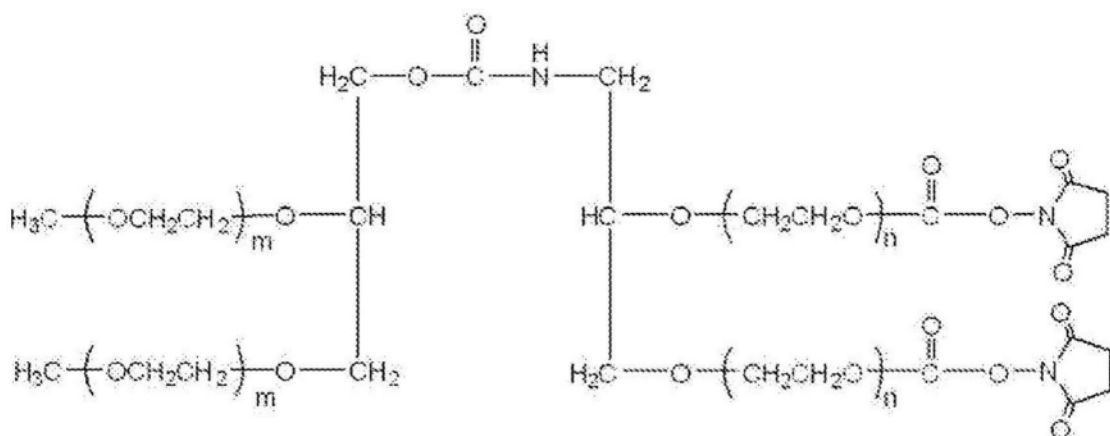
[0116] [化21]



[0117] 将合成例1-3中制得的化合物(p1)(3.0g、0.3mmol)和日油株式会社制造的SUNBRIGHT GL2-200TS(6.0g、0.3mmol)溶解于甲苯(36g),在40℃、氮气氛下,反应3小时。反应结束后,使用甲苯(108g)将溶液稀释后,室温下搅拌5分钟。之后,添加己烷(60g),在室温、氮气氛下搅拌混合物15分钟,析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤,回收析出物后,使用己烷(36g)进行清洗,使用5A滤纸进行抽滤,真空干燥后,制得上述化合物(p2)(产量7.8g)。

[0118] [合成例3]下述式所示的化合物(p3)的合成(下述式中,m为约228,n为约114)

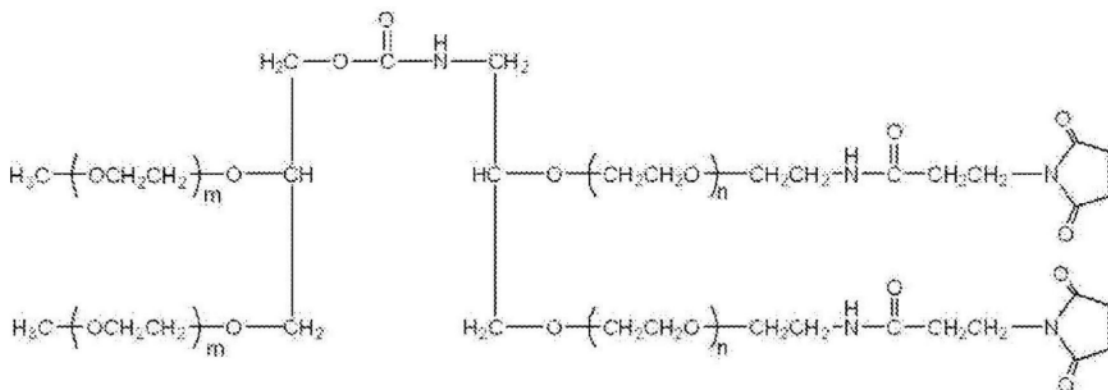
[0119] [化22]



[0120] 将合成例2中制得的化合物(p2)(3.0g、0.1mmol)溶解至二氯甲烷(10.5g),添加吡啶(119mg、1.5mmol)、碳酸二(N-琥珀酰亚胺基)酯(256mg、1.0mmol)后,在室温、氮气氛下,反应15小时。反应结束后,将反应溶液浓缩干燥固化。在40℃、氮气氛下,将所得的浓缩物溶解于乙酸乙酯(100g)后,放冷至室温后添加己烷(50g),在室温、氮气氛下,搅拌混合物15分钟,析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤,回收析出物后,再次溶解于乙酸乙酯(100g),添加己烷(50g)后,析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤,回收析出物后,使用己烷(50g)进行清洗,使用5A滤纸进行抽滤,真空干燥后,制得上述化合物(p3)(产量2.3g、数均分子量(Mn)34,510)。

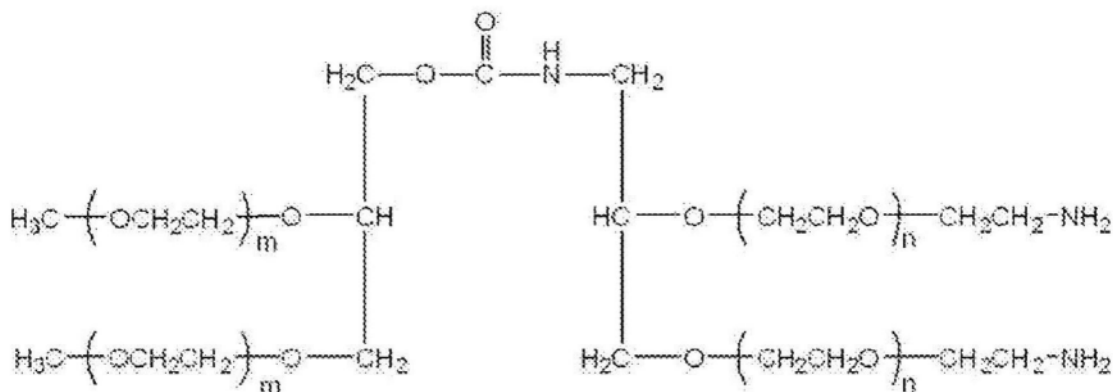
[0121] [合成例4]下述式所示的化合物(p4)的合成(下述式中,m为约228,n为是114)

[0122] [化23]



[0123] [合成例4-1]下述式所示的化合物(p4-a)(下述式中,m为约228,n为约114)

[0124] [化24]



[0125] 在40℃下,将合成例2中制得的化合物(p2)(3.0g、0.1mmol)溶解于含有BHT(30mg)的甲苯(24g)后,升温至110℃,回流脱水30分钟。之后,将溶液冷却至室温,添加脱水二氯甲烷(3.0g),将混合物搅拌至均匀后,添加邻苯二甲酰亚胺(88mg、0.6mmol)、三苯基膦(157mg、0.6mmol)、偶氮二甲酸二异丙酯(121mg、0.6mmol),在室温、氮气氛下反应2小时。反应结束后,添加甲醇(20mg),搅拌溶液1小时。之后将溶液浓缩至12g,向所得的浓缩物添加甲醇(30g),在室温、氮气氛下将混合物搅拌至均匀。搅拌后,向制得的溶液添加乙二醇水合物(780mg、10mmol),在40℃、氮气氛围下反应5小时。反应结束后,将溶液冷却至室温,添加20%食盐水(18.75g),搅拌溶液10分钟。之后,添加二氯甲烷(30g),在室温、氮气氛下搅拌溶液30分钟。搅拌后,将溶液静置30分钟,进行分液后,回收有机层。将回收的有机层浓缩干燥固化后,将所得浓缩物溶解至乙酸乙酯(100g)。向所得的溶液添加硫酸钠(3g),在室温、氮气氛下搅拌30分钟,进行脱水操作。脱水后,通过使用5A滤纸进行抽滤,将硫酸钠过滤去除。向制得的溶液添加己烷(50g),在室温下搅拌15分钟,析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤,回收析出物之后,使用己烷(50g)进行清洗,使用5A滤纸进行抽滤,真空干燥后,制得上述化合物(p4-a)(产量2.3g)。

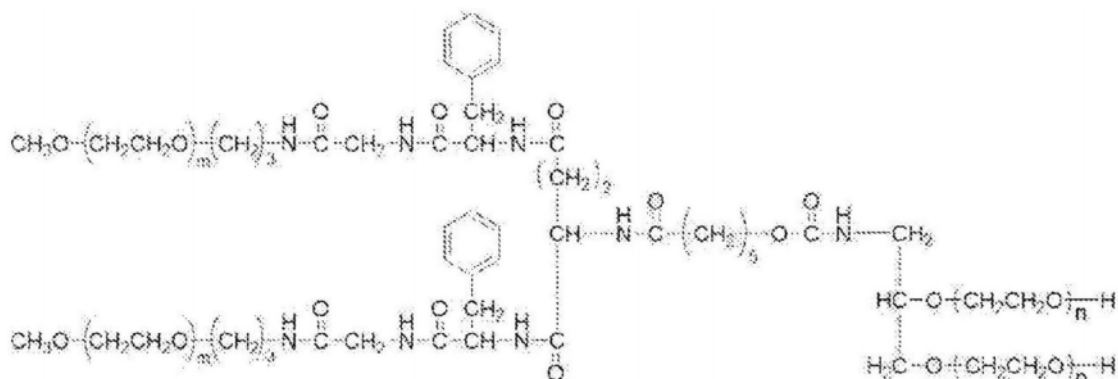
[0126] [合成例4-2]化合物 (p4) 的合成

将合成例4-1中制得的化合物(p4-a) (2.1g、0.07mmol)溶解于甲苯(10.9g)、乙腈(1.7g)的混合溶剂后,添加N-甲基吗啉(71mg、0.7mmol),在氮气氛下,将混合物搅拌至均匀。搅拌后,向所得的溶液添加3-马来酰亚胺基丙酸羟基琥珀酰亚胺酯(186mg、0.7mmol),在室温、氮气氛下反应4小时。反应结束后,使用乙酸乙酯(100g)进行稀释,在室温、氮气氛下,将混合物搅拌至均匀。之后,添加己烷(50g),在室温下将混合物搅拌30分钟,析出固体。

物。使用5A滤纸进行抽滤,回收析出物后,再度溶解至乙酸乙酯(100g),添加己烷(50g),在室温下搅拌混合物30分钟,析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤,回收析出物后,使用己烷(50g)进行清洗,使用5A滤纸进行抽滤,真空干燥后,制得上述化合物(p4)(产量1.5g、数均分子量(Mn)33,420)。

[0127] [合成例5]下述式所示的化合物(p5)的合成(下述式中,m为约228,n为约114)

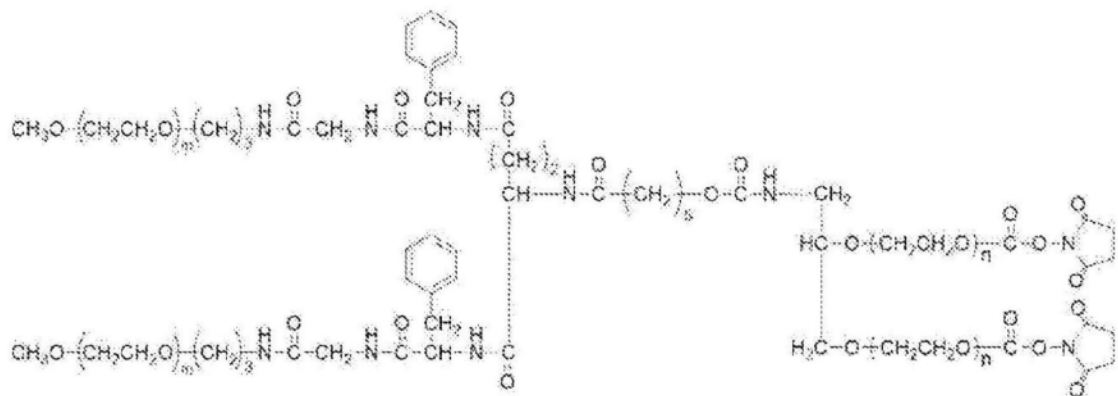
[0128] [化25]



[0129] 在40℃、氮气氛下,将合成例1-3中制得的化合物(p1)(3.0g、0.15mmol)和日油株式会社制造的SUNBRIGHT BP2-200TS2(6.0g、0.3mmol)溶解于甲苯(36g),反应3小时。反应结束后,使用甲苯(108g)将溶液稀释后,在室温下搅拌5分钟。之后,添加己烷(60g),在室温、氮气氛下,将混合物搅拌15分钟,析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤,回收析出物后,使用己烷(36g)进行清洗,使用5A滤纸进行抽滤,真空干燥后,制得上述化合物(p5)(产量7.4g)。

[0130] [合成例6]下述式所示的化合物(p6)的合成(下述式中,m为约228,n为约114)

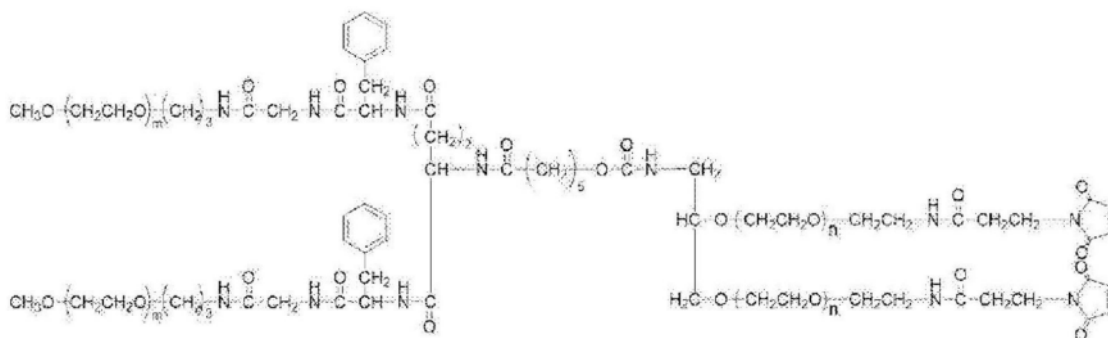
[0131] [化26]



[0132] 将合成例5中制得的化合物(p5)(3.0g、0.1mmol)溶解于二氯甲烷(10.5g)后,在室温、氮气氛下,添加吡啶(119mg、1.5mmol)、碳酸二(N-琥珀酰亚胺基)酯(256mg、1.0mmol),反应15小时。反应结束后,将反应溶液浓缩干燥固化。在40℃、氮气氛下,将所得的浓缩物溶解于乙酸乙酯(100g)后,放冷至室温,添加己烷(50g),在室温、氮气氛下,搅拌混合物15分钟,析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤,回收析出物后,再度溶解于乙酸乙酯(100g),添加己烷(50g),析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤,回收析出物后,使用己烷(50g)进行清洗,使用5A滤纸进行抽滤,真空干燥后,制得上述化合物(p6)(产量2.4g、数均分子量(Mn)35,780)。

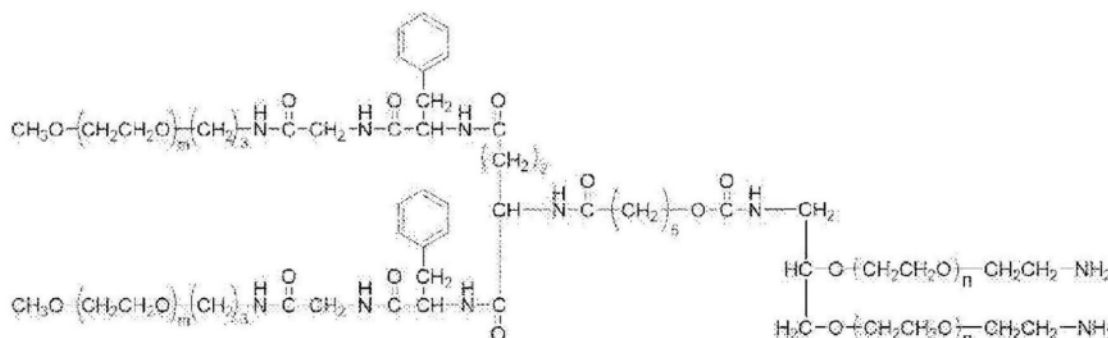
[0133] [合成例7]下述式所示的化合物(p7)的合成(下述式中,m为约228,n为约114)

[0134] [化27]



[0135] [合成例7-1] 下述式所示的化合物 (p7-a) 的合成 (下述式中, m 为约228, n 为约114)

[0136] [化28]



[0137] 在40℃下,将合成例5中制得的化合物 (p5) (3.0g、0.1mmol) 溶解于含有BHT (30mg) 的甲苯 (24g) 后,升温至110℃,回流脱水30分钟。之后,将溶液冷却至室温,添加脱水二氯甲烷 (3.0g),将混合物搅拌至均匀后,在室温、氮气氛下,添加邻苯二甲酰亚胺 (88mg、0.6mmol)、三苯基磷 (157mg、0.6mmol)、偶氮二甲酸二异丙酯 (121mg、0.6mmol),反应2小时。反应结束后,添加甲醇 (20mg),搅拌溶液1小时。之后,浓缩溶液至12g,向所得的浓缩物添加甲醇 (30g),在室温、氮气氛下将混合物搅拌至均匀。搅拌后,向所得的溶液添加乙二胺一水合物 (780mg、10mmol),在40℃、氮气氛下,反应5小时。反应结束后,将溶液冷却至室温,添加20%食盐水 (18.75g),搅拌10分钟。之后,添加二氯甲烷 (30g),在室温、氮气氛下,搅拌溶液30分钟。搅拌后,将溶液静置30分钟,进行分液后,回收有机层。将回收的有机层浓缩干燥固化后,将所得浓缩物溶解于乙酸乙酯 (100g)。向所得的溶液添加硫酸钠 (3g),在室温、氮气氛下,搅拌30分钟,进行脱水操作。脱水后,通过使用5A滤纸进行抽滤,过滤去除硫酸钠。向所得的溶液添加己烷 (50g),在室温下搅拌15分钟,析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤,回收析出物后,使用己烷 (50g) 进行清洗,使用5A滤纸进行抽滤,真空干燥后,制得上述化合物 (p7-a) (产量2.1g)。

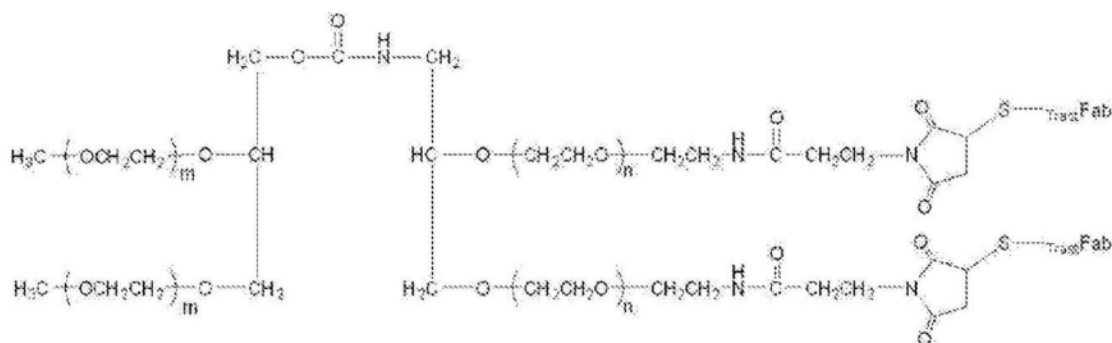
[0138] [合成例7-2] 化合物 (p7) 的合成

将合成例7-1中制得的化合物 (p7-a) (2.1g、0.07mmol) 溶解于甲苯 (10.9g)、乙腈 (1.7g) 的混合溶剂后,添加N-甲基吗啉 (71mg、0.7mmol),在氮气氛下将混合物搅拌至均匀。搅拌后,在室温、氮气氛下,向所得的溶液添加3-马来酰亚胺基丙酸羟基琥珀酰亚胺酯 (186mg、0.7mmol),反应4小时。反应结束后,使用乙酸乙酯 (100g) 进行稀释,在室温、氮气氛下,将混合物搅拌至均匀。之后,添加己烷 (50g),在室温下搅拌混合物30分钟,析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤,回收析出物后,再次溶解于乙酸乙酯 (100g),添加己烷 (50g),在室温

下搅拌混合物30分钟,析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤,回收析出物后,使用己烷(50g)进行清洗,使用5A滤纸进行抽滤,真空干燥后,制得上述化合物(p7)(产量1.5g、数均分子量(Mn)36,240)。

[0139] [合成例8]下述式所示的化合物(p8)的合成(下述式中,m为约228,n为约114,-S-_{Trast}Fab'为具有德曲妥珠单抗的片段(HS-_{Trast}Fab')去除了其巯基的氢原子的结构的基团)

[0140] [化29]



[0141] [合成例8-1]_{Trast}F(ab')₂溶液的配制

将SelleckBiotech株式会社制造的德曲妥珠单抗(8mg)以及胃蛋白酶(0.4mg)(Sigma Aldrich)溶解于含有pH4.0的10mM EDTA的100mM醋酸缓冲液(2mL),在37℃下反应16小时。反应后,通过透析,将反应溶剂与pH4.5的20mM醋酸缓冲液进行交换,用阳离子交换柱状色谱法精制,回收包含_{Trast}F(ab')₂的馏分溶液。通过超滤将回收的馏分溶液浓缩至1mL后,将所得的浓缩物用pH6.0的100mM磷酸缓冲液(20mL)稀释,再次通过超滤将浓缩物浓缩至1mL。进一步地将同样的操作重复2次后,使用Nanodrop(Thermo Scientific)测定280nm的吸光度,确认蛋白质浓度。确认后,进行超滤,通过浓缩,配制4mg/mL的_{Trast}F(ab')₂溶液(0.8mL)。

[0142] [合成例8-2]_{Trast}Fab'溶液的配制

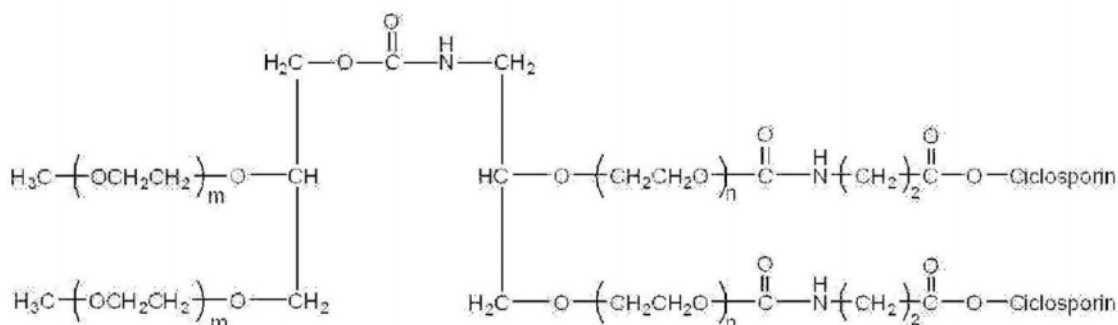
向合成例8-1中配制的4mg/mL的_{Trast}F(ab')₂溶液(0.5mL)添加包含10mM半胱胺的pH6.0的含有4mM EDTA的100mM磷酸缓冲液(0.5mL),在室温下反应16小时。反应后,将反应溶液通入预先用pH4.5的含有10mM EDTA的20mM醋酸缓冲液平衡了的凝胶过滤色谱柱,回收包含_{Trast}Fab'的馏分溶液。通过超滤将回收的溶液浓缩至1mL后,将所得的浓缩物用pH6.0的含有20mM EDTA的100mM磷酸缓冲液(20mL)稀释,再次通过超滤将浓缩物浓缩至1mL。进一步地将同样的操作重复2次后,使用Nanodrop(Thermo Scientific)测定280nm的吸光度,确认蛋白质浓度。确认后,进行超滤,通过浓缩,配制4mg/mL的_{Trast}Fab'溶液(0.2mL)。

[0143] [合成例8-3]化合物(p8)的合成

对于合成例8-2中制得的4mg/mL的_{Trast}Fab'溶液(0.1mL),将溶解于pH6.0的含有20mM EDTA的100mM磷酸缓冲液中的合成例4-2中制得的化合物(p4)添加2等份至总溶液量成为0.2mL,在室温下反应6小时。反应后,进行离子交换色谱法和凝胶过滤柱状色谱法,回收包含化合物(p8)的馏分溶液。通过超滤将回收的馏分溶液浓缩后,将所得的浓缩物用含有5%蔗糖的PBS稀释,再次通过超滤将浓缩物浓缩至1mL。进一步地将同样的操作重复1次后,将所得的浓缩液冻结干燥,制得化合物(p8)溶液(产量0.3mg)。

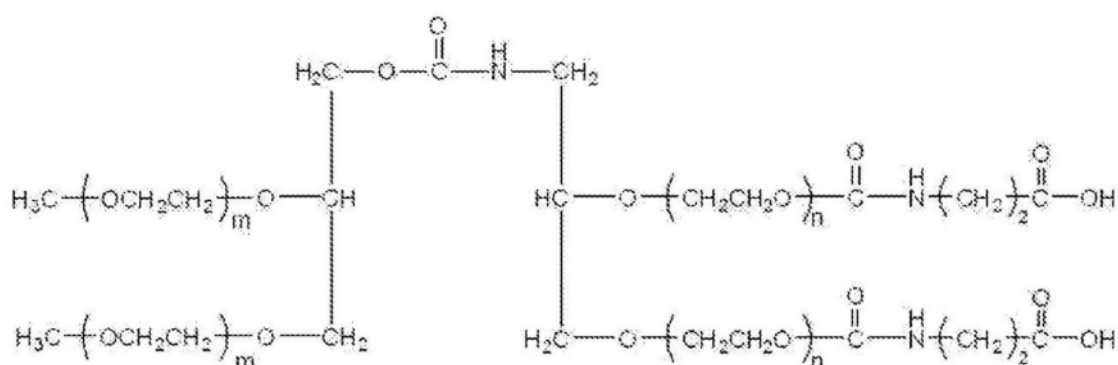
[0144] [合成例9]下述式所示的化合物(p9)的合成(下述式中,m为约228,n为约114,-O-Ciclosporin为具有从环孢菌素A(HO-Ciclosporin)去除了其羟基的氢原子的结构的基团)

[0145] [化30]



[0146] [合成例9-1]下述式所示的化合物(p9-a)的合成(下述式中,m为约228,n为约114)

[0147] [化31]



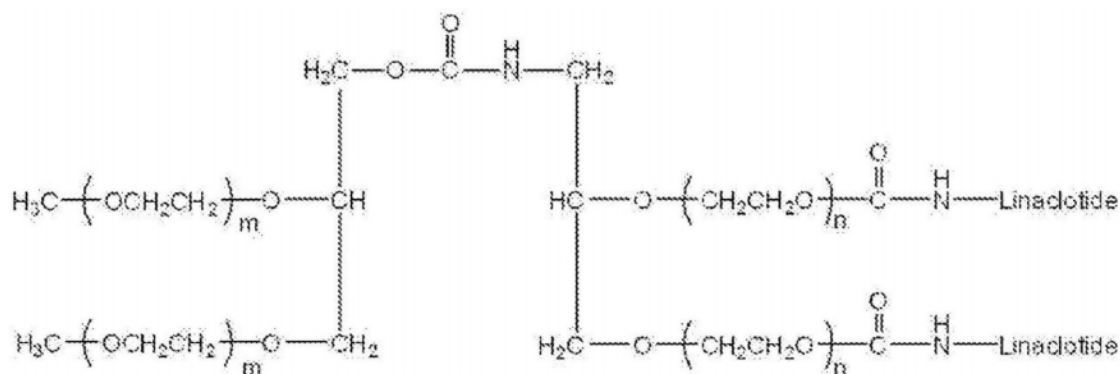
[0148] 将合成例3中制得的化合物(p3)(150mg、0.005mmol)与3-氨基丙酸(4.5mg、0.05mmol)溶解于pH8.5的100mM硼酸钠缓冲液(0.5mL),在室温、氮气氛下,反应5小时。反应结束后,将溶液用20%食盐水(5mL)稀释,添加氯仿(5mL),在室温下将所得的混合物搅拌10分钟。搅拌后,将混合物静置10分钟,进行分液后,回收有机层。向回收的有机层添加硫酸镁(100mg)在,室温下搅拌10分钟,进行脱水操作。脱水后,使用5A滤纸进行抽滤,过滤去除硫酸镁。将所得的溶液用甲苯(100mL)稀释,将混合物搅拌至均匀。搅拌后,向溶液添加己烷(100mL),在室温、氮气氛下搅拌15分钟,析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤,回收析出物后,使用己烷(50mL)进行清洗,使用5A滤纸进行抽滤,真空干燥后,制得上述化合物(p10-a)(产量110mg)。

[0149] [合成例9-2]化合物(p9)的合成

将合成例10-1中制得的化合物(p9-a) (90mg、0.003mmol)和富士胶片 and 光纯药株式会社制造的环孢菌素A (36mg、0.03mmol)溶解于二氯甲烷(0.5mL)。向溶液添加二环己基碳二亚胺(6mg、0.03mmol),在室温、氮气氛下反应6小时。反应结束后,使用甲苯(100mL)稀释反应溶液后,使用5A滤纸进行抽滤,过滤去除不溶物。向滤液添加己烷(100mL),在室温、氮气氛下,将混合物搅拌15分钟,析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤,回收析出物后,使用己烷(50mL)进行清洗,使用5A滤纸进行抽滤,真空干燥后,制得上述化合物(p9) (50mg)。

[1050] [合成例10]下述式所示的化合物(p10)的合成(下述式中,m为约228,n为约114,-NH-Linacotide为具有从利那洛肽(H₂N-Linacotide)去除了其氨基的氢原子的结构的基团)

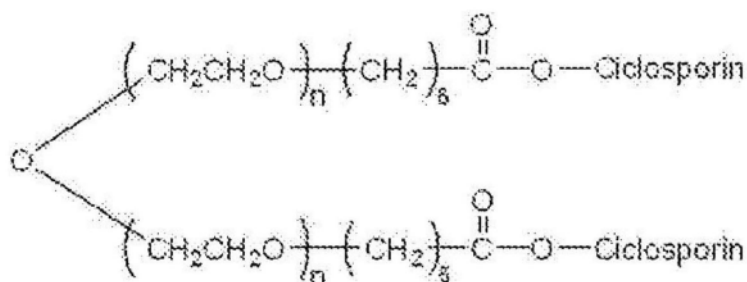
[0151] [化32]



[0152] 将合成例3中制得的化合物 (p3) (30mg、0.001mmol) 和Medchemexpress公司制造的利那洛肽 (7.6mg、0.005mmol) 溶解于二甲基亚砜 (0.5mL), 在室温、氮气氛下, 反应6小时。反应结束后, 使用甲苯 (100mL) 稀释溶液, 将混合物搅拌至均匀。搅拌后, 使用5A滤纸进行抽滤, 向所得的液体添加己烷 (100mL), 在室温、氮气氛下搅拌15分钟, 析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤, 回收析出物后, 使用己烷 (50mL) 进行清洗, 使用5A滤纸进行抽滤, 真空干燥后, 制得上述化合物 (p10) (产量20mg)。

[0153] [合成例11] 下述式所示的化合物 (p11) 的合成 (下述式中, n为约114, -O-Ciclosporin为具有从环孢菌素A (H0-Ciclosporin) 去除了其羟基的氢原子的结构的基团)

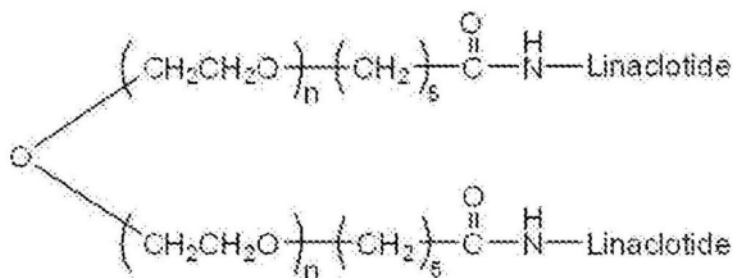
[0154] [化33]



[0155] 将日油株式会社制造的SUNBRIGHT DE-200HC (100mg、0.005mmol) 和富士胶片和光纯药株式会社制造的环孢菌素A (60mg、0.05mmol) 溶解于二氯甲烷 (0.5mL)。向溶液添加二环己基碳二亚胺 (10mg、0.05mmol), 在室温、氮气氛下反应6小时。反应结束后, 用甲苯 (100mL) 稀释后, 使用5A滤纸进行抽滤, 过滤去除不溶物。向滤液添加己烷 (100mL), 在室温、氮气氛下, 搅拌混合物15分钟, 析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤, 回收析出物后, 用己烷 (50mL) 进行清洗, 使用5A滤纸进行抽滤, 真空干燥后, 制得上述化合物 (p11) (产量65mg)。

[0156] [合成例12] 下述式所示的化合物 (p12) 的合成 (下述式中, n为约114, -NH-Linaclootide为具有从利那洛肽 (H₂N-Linaclootide) 去除了其氨基的氢原子的结构的基团)

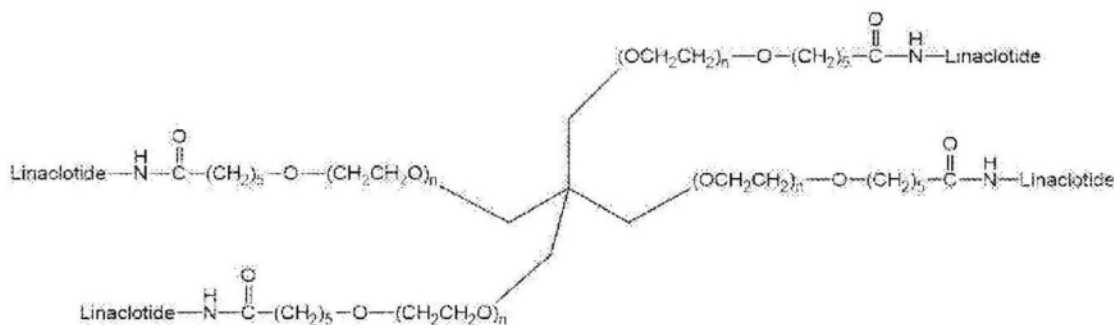
[0157] [化34]



[0158] 将日油株式会社制造的SUNBRIGHT DE-200HS (30mg、0.0015mmol) 和 Medchemexpress公司制造的利那洛肽 (11.4mg、0.0075mmol) 溶解于二甲基亚砜 (0.5mL), 在室温、氮气氛下, 反应6小时。反应结束后, 使用甲苯 (100mL) 稀释溶液, 将混合物搅拌至均匀。搅拌后, 使用5A滤纸进行抽滤, 向所得的滤液添加己烷 (100mL), 在室温、氮气氛下, 搅拌混合物15分钟, 析出生成物。使用5A滤纸进行抽滤, 回收析出物后, 使用己烷 (50mL) 进行清洗, 使用5A滤纸进行抽滤, 真空干燥后, 制得上述化合物 (p12) (产量23mg)。

[0159] [合成例13] 下述式所示的化合物 (p13) 的合成 (下述式中, n为约227, -NH-Linacotide为具有从利那洛肽 (H_2N -Linacotide) 去除了其氨基的氢原子的结构的基团)

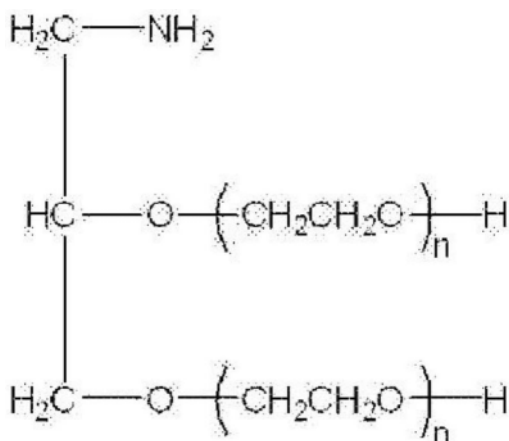
[0160] [化35]



[0161] 除了使用日油株式会社制造的SUNBRIGHT PTE-400HS (40mg、0.001mmol) 和 Medchemexpress公司制造的利那洛肽 (9.2mg、0.006mmol) 代替合成例3中制得的化合物 (p3) (30mg、0.001mmol) 和 Medchemexpress公司制造的利那洛肽 (7.6mg、0.005mmol) 之外, 其余与合成例10相同, 制得上述化合物 (p13) (产量23mg)。

[0162] [合成例14] 下述式所示的化合物 (p14) 的合成 (下述式中, n为约455)

[0163] [化36]

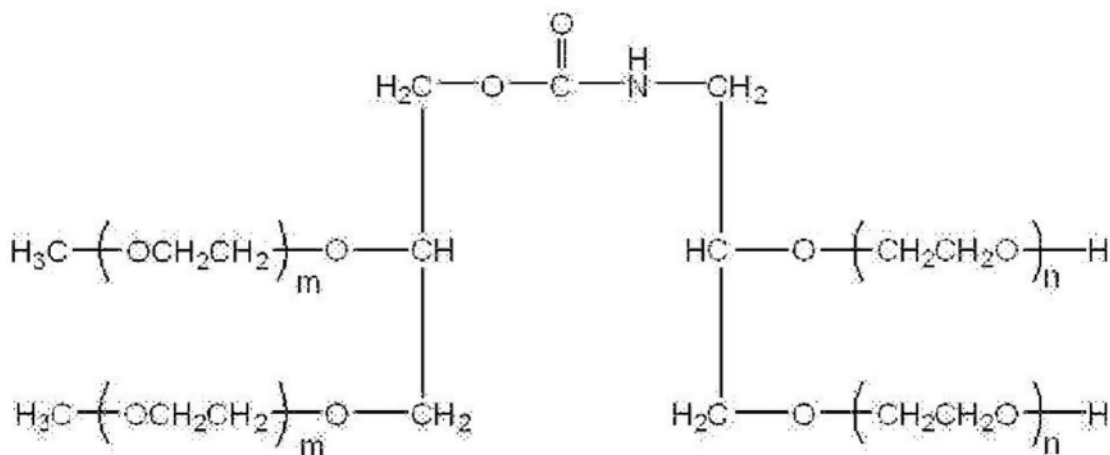


[0164] 除了使用日油株式会社制造的1-苄氧基-2,3-双[氢化(聚氧乙烯)-氧基]丙烷

(SUNBRIGHT GL2-400BH) (30g、0.75mmol) 代替日油株式会社制造的1-苄氧基-2,3-双[氢化(聚氧乙烯)-氧基]丙烷(SUNBRIGHT GL2-100BH) (25g、2.5mmol) 之外,其余与合成例1相同,制得上述化合物(p14) (产量8.2g)。

[0165] [合成例15]下述式所示的化合物(p15)的合成(下述式中,m和n为约455)

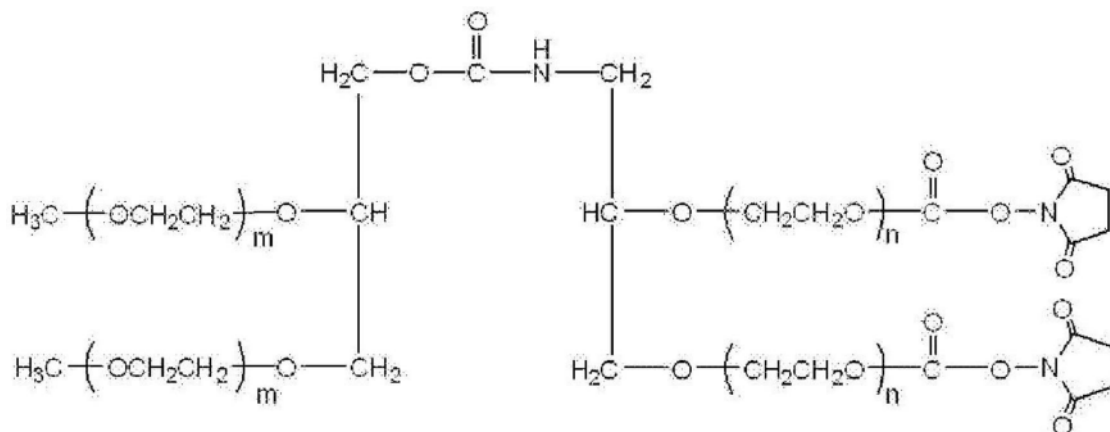
[0166] [化37]



[0167] 除了使用合成例14中制得的化合物(p14) (4.0g、0.1mmol) 和日油株式会社制造的SUNBRIGHT GL2-400TS (4.0g、0.1mmol) 代替合成例1-3中制得的化合物(p1) (3.0g、0.3mmol) 和日油株式会社制造的SUNBRIGHT GL2-200TS (6.0g、0.3mmol),其余与合成例2相同,制得上述化合物(p15) (产量6.8g)。

[0168] [合成例16]下述式所示的化合物(p16)的合成(下述式中,m和n为约455)

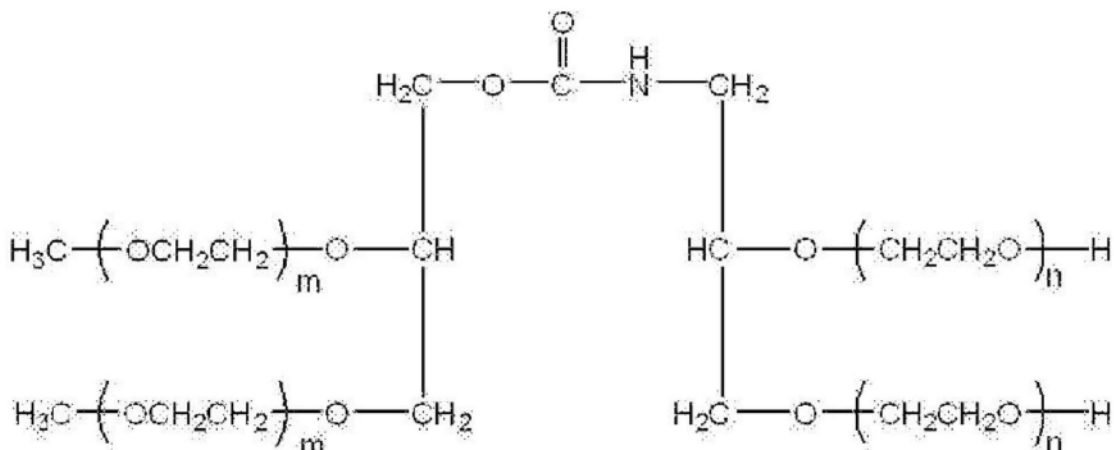
[0169] [化38]



[0170] 除了使用合成例15中制得的化合物(p15) (4.0g、0.05mmol) 代替合成例2中制得的化合物(p2) (3.0g、0.1mmol) 之外,其余与合成例3相同,制得上述化合物(p16) (产量2.8g、数均分子量(Mn)76,920)。

[0171] [合成例17]下述式所示的化合物(p17)的合成(下述式中,m和n为约114)

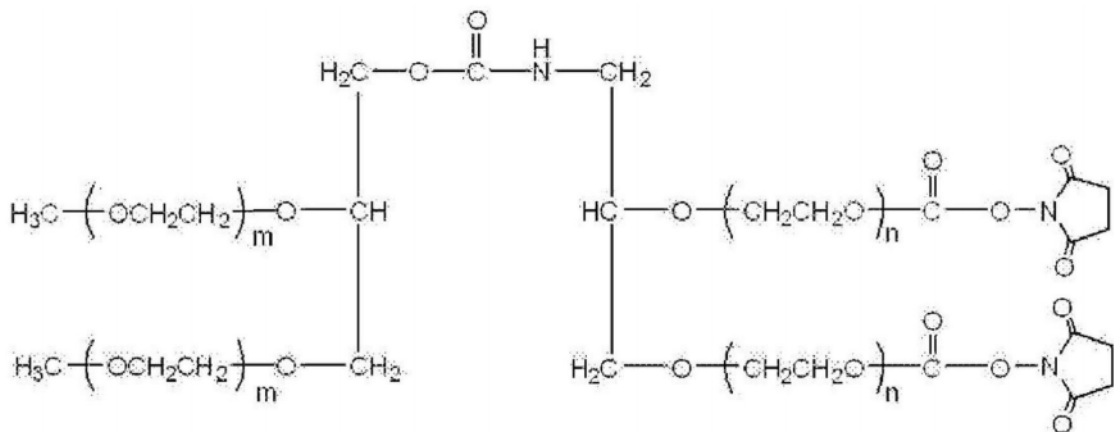
[0172] [化39]



[0173] 除了使用日油株式会社制造的SUNBRIGHT GL2-100TS (3.0g、0.3mmol) 代替日油株式会社制造的SUNBRIGHT GL2-200TS (6.0g、0.3mmol), 其余与合成例2相同, 制得上述化合物 (p17) (产量4.1g)。

[0174] [合成例18] 下述式所示的化合物 (p18) 的合成 (下述式中, m和n为约114)

[0175] [化40]



[0176] 除了使用合成例17中制得的化合物 (p17) (3.0g、0.15mmol) 代替合成例2中制得的化合物 (p2) (3.0g、0.1mmol) 之外, 其余与合成例3相同, 制得上述化合物 (p18) (产量1.3g、数均分子量 (Mn) 21,120)。

[0177] [实验例1]

分别确认了合成例8中制得的化合物 (p8) 和在德曲妥珠单抗的水溶液中的凝集。首先, 将化合物 (p8) 溶解于超纯水, 添加1M盐酸配制为pH1.0。之后, 添加1M氢氧化钠水溶液调节至pH10.0后, 再次添加1M盐酸调节至pH6.0, 制得化合物 (p8) 的水溶液。接着, 将德曲妥珠单抗溶解于含有5%蔗糖的PBS, 进行与上述相同的操作, 制得pH6.0的德曲妥珠单抗水溶液。在60℃下将所得的各自的水溶液保持1小时后, 进行UHPLC分析。其结果, 德曲妥珠单抗水溶液在短于主峰的保持时间内确认了凝集体的峰, 但化合物 (p8) 的水溶液没有凝集体的峰, 确认了化合物 (p8) 的凝集抑制效果。

[0178] [实验例2]

向1.0mL PBS中添加合成例9中制得的化合物 (p9)、合成例11中制得的化合物 (p11) 和环孢菌素A各10mg, 分别确认了在25℃下搅拌15分钟时的溶解性。其结果, 化合物 (p9) 溶解, 化合物 (p11) 稍微悬浊。此外, 环孢菌素A几乎不溶解, 确认了化合物 (p9) 的溶解

性改善效果。

[0179] [实验例3]

向1.0mL PBS添加合成例10中制得的化合物(p10)、合成例12中制得的化合物(p12)、合成例13中制得的化合物(p13)以及利那洛肽各10mg,根据在25℃下搅拌时溶解的所需时间来评价它们的溶解性。其结果,在搅拌2分钟的时候,化合物(p10)完全溶解。另一方面,即使搅拌了15分钟,化合物(p12)、化合物(p13)以及利那洛肽也未溶解。由此,确认了化合物(p10)的溶解性改善效果。

[产业上的可利用性]

[0180] 本发明的医疗用四支链型水溶性聚合物可以提升其与生物相关物质的结合体的溶解性,且抑制上述结合体的凝集。进一步地,由于本发明的医疗用四支链型水溶性聚合物在1分子中具有2个可与生物相关物质反应的官能团,因此相较于现有的水溶性聚合物与1个生物相关物质的结合体,医疗用四支链型水溶性聚合物与2个生物相关物质的结合体可提升其药理活性。

[0181] 本申请以日本申请的特愿2021-191074号为基础,其内容全部包含于本申请说明书。