

【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20年10月23日(2008.10.23)

【公表番号】特表2004-507600(P2004-507600A)

【公表日】平成16年3月11日(2004.3.11)

【年通号数】公開・登録公報2004-010

【出願番号】特願2002-523988(P2002-523988)

【国際特許分類】

C 08 G 69/44 (2006.01)

A 61 K 47/48 (2006.01)

C 08 L 101/16 (2006.01)

【F I】

C 08 G 69/44 Z B P

A 61 K 47/48

C 08 L 101/16

【手続補正書】

【提出日】平成20年8月27日(2008.8.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

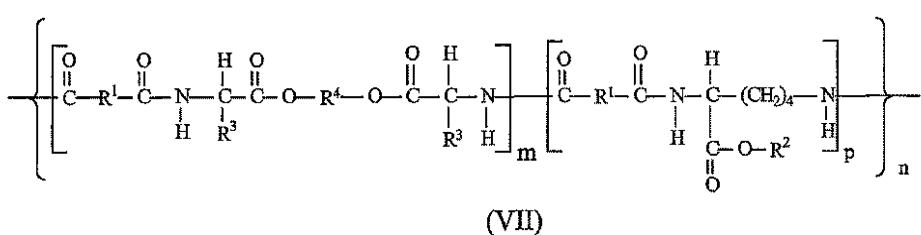
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】式(VII)：

【化1】



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、(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。

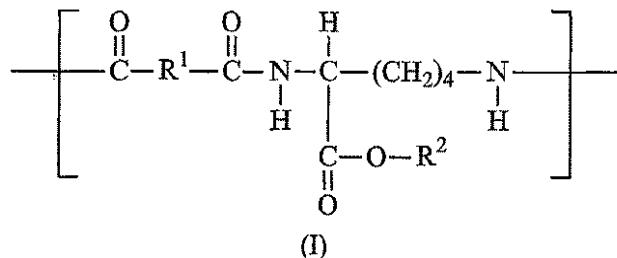
【請求項2】各々のR¹が、独立して、(CH₂)₄、(CH₂)₈、または(CH₂)₁₂であり、各々のR²が、独立して、水素またはベンジルであり、各々のR³が、独立して、イソブチルまたはベンジルであり、そして各々のR⁴が、独立して、(CH₂)₄、(CH₂)₈、または(CH₂)₁₂である。

$(C_2)_4$ 、 $(C_2)_6$ 、 $(C_2)_8$ 、または $(C_2)_{12}$ 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。

【請求項4】 1つ以上の式(I)のサブユニット

【化2】



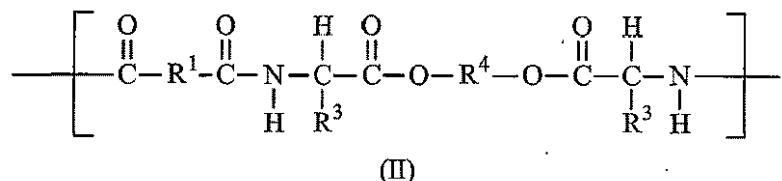
(式中、

R^1 は、独立して、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルキルであり；そして

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)

および1つ以上の式(II)のサブユニット、

【化3】



(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

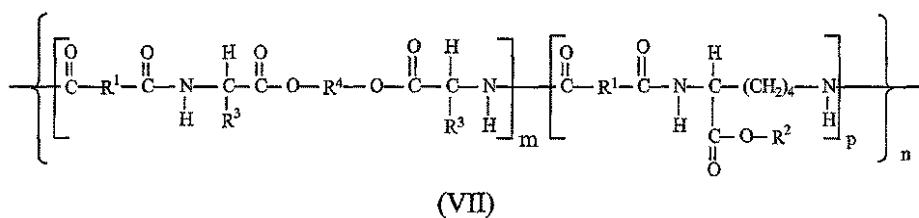
R^4 は、独立して、 $(C_2 \sim C_{20})$ アルキルである)

を含む、ポリマー。

【請求項5】 各々の R^1 が、独立して、 $(C_2)_4$ 、 $(C_2)_8$ 、または $(C_2)_{12}$ 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、そして各々の R^4 が、独立して、 $(C_2)_4$ 、 $(C_2)_6$ 、 $(C_2)_8$ 、または $(C_2)_{12}$ である、請求項4に記載のポリマー。

【請求項6】 式(VII)：

【化4】



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；

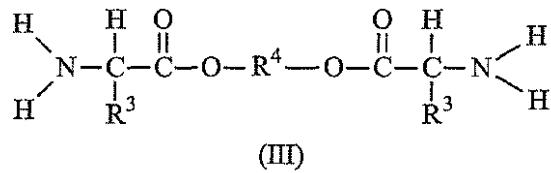
pは、約0.9～約0.1であり；そして

nは、約7.5～約12.5である、ポリマー。

【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】 ポリマーであって、該ポリマーは、一定量の式(III)：

【化5】



の1つ以上の化合物またはその適切な塩

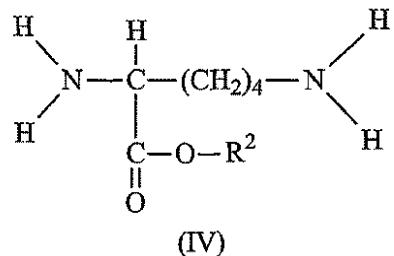
(式中、

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)アルキルである)；

一定量の式(IV)：

【化6】



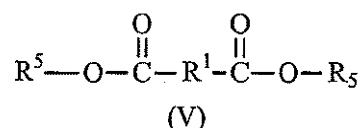
の1つ以上の化合物またはその適切な塩

(式中、

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

一定量の式(V)：

【化7】



の1つ以上の化合物

(式中、

R¹は、独立して、(C₂～C₂₀)アルキル；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)から形成されるポリマー。

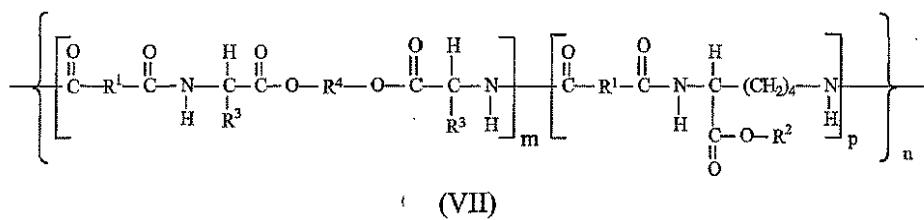
【請求項9】 各々のR¹が、独立して、(CH₂)₄、(CH₂)₈、または(C

H_2)_{1~2} 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、(C₂H₂)₄、(C₂H₂)₆、(C₂H₂)₈、または(C₂H₂)_{1~2} であり、そして各々の R^5 が、p-ニトロフェニルである、請求項8に記載のポリマー。

【請求項10】 式(I II)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、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ット、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に記載のポリマー。

【請求項11】 式(V II)：

【化8】



のポリマーである、請求項8に記載のポリマーであって、式中、

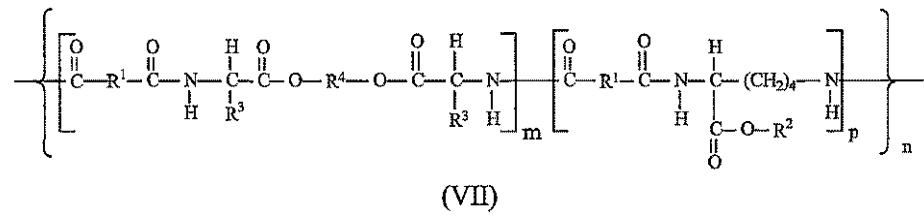
m は、約0.25～約0.75であり；

p は、約0.75～約0.25であり；そして

n は、約75～約125である、ポリマー。

【請求項12】 式(V II)

【化9】



(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、(C₂～C₂₀)アルキルであり；

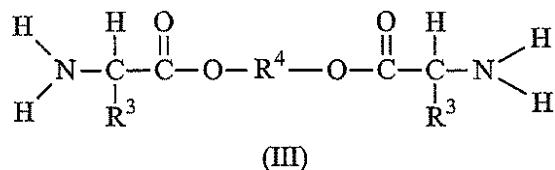
各々の R^2 は、独立して、水素、または(C₆～C₁₀)アリール(C₁～C₆)アルキルであり；

各々の R^3 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 R^4 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(I II)：

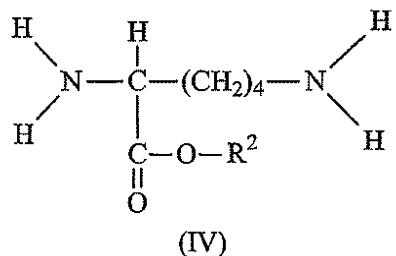
【化10】



の 1 つ以上の化合物またはその適切な塩；

一定量の式 (I V) :

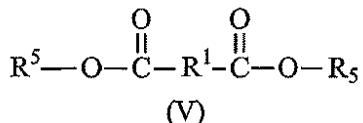
【化 1 1】



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 (VII) のポリマーを提供する工程；および

必要に応じて式(Ⅳエ)のポリマーを精製する工程を包含する、方法。

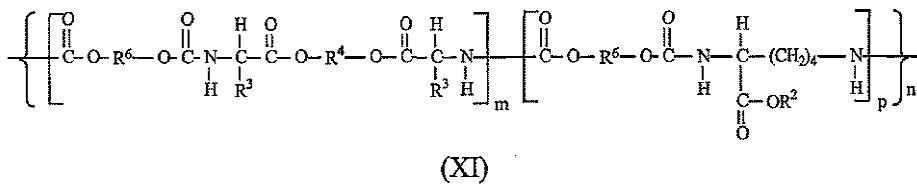
【請求項13】 各々のR¹が、独立して、(CH₂)₄、(CH₂)₈、または(CH₂)₁₂であり、各々のR²が、独立して、水素またはベンジルであり、各々のR³が、独立して、イソブチルまたはベンジルであり、各々のR⁴が、独立して、(CH₂)₄、(CH₂)₆、(CH₂)₈、または(CH₂)₁₂であり、そして各々のR⁵が、p-ニトロフェニルであり；mが、約0.25～約0.75であり、pが、約0.75～約0.25である、請求項12に記載の方法。

【請求項 14】 式(II)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(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、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リジカルボキシレートである、請求項12に記載の方法。

【請求項 15】 前記塩基がトリエチルアミンであり、前記溶媒がN,N-ジメチルアセトアミドであり、前記接触工程が、約50～約100で行われ、そして前記接触工程が、約10時間～約24時間行われる、請求項12に記載の方法。

【請求項 16】 式(XI)：

【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1.1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 ～ C_{10})アリール(C_1 ～ C_6)アルキルであり；

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

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

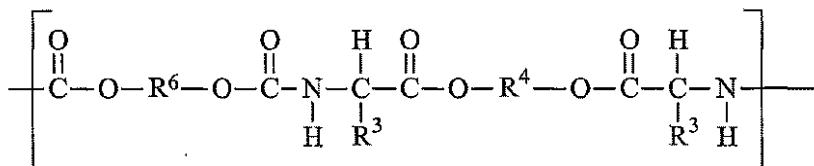
各々の R^6 は、独立して、(C_2 ～ C_{20})アルキルまたは(C_2 ～ C_8)アルキルオキシ(C_2 ～ C_{20})アルキルである、ポリマー。

【請求項17】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16に記載のポリマー。

【請求項18】 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16に記載のポリマー。

【請求項19】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】



(VIII)

(式中、

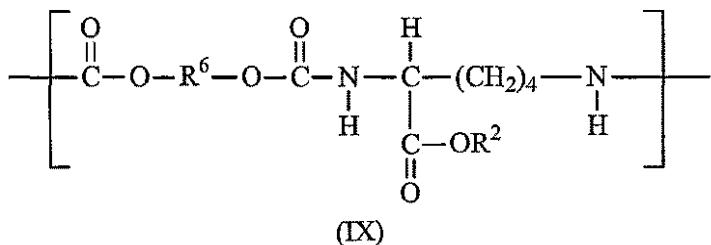
各々の R^3 は、独立して、水素、(C_1 ～ C_6)アルキル、(C_2 ～ C_6)アルケニル、(C_2 ～ C_6)アルキニル、または(C_6 ～ C_{10})アリール(C_1 ～ C_6)アルキルであり；そして

R^4 は、独立して、(C_2 ～ C_{20})アルキルであり；

R^6 は、独立して、(C_2 ～ C_{20})アルキルまたは(C_2 ～ C_8)アルキルオキシ(C_2 ～ 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】



(式中、

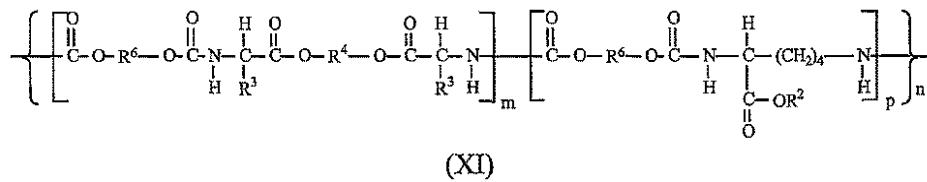
R^2 は、独立して、水素、または ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$) アリール ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルである)

を含む、ポリマー。

【請求項 20】 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、 $(\text{CH}_2)_4$ 、 $(\text{CH}_2)_6$ 、 $(\text{CH}_2)_8$ 、または $(\text{CH}_2)_{12}$ であり、そして各々の R^6 が、独立して、 $(\text{CH}_2)_3$ または $(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2$ である、請求項 19 に記載のポリマー。

【請求項 21】 式 (XII) :

【化 16】



のポリマーである、請求項 19 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；

n は、約 50 ~ 約 150 であり；

各々の 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；

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；

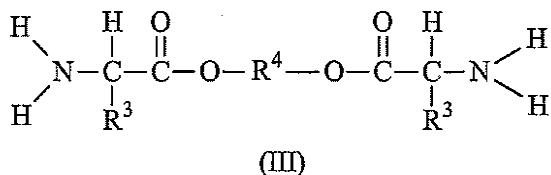
各々の R^4 は、独立して、($\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$) アルキルであり；

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

各々の R^6 は、独立して、($\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$) アルキルまたは ($\text{C}_2 \sim \text{C}_8$) アルキルオキシ ($\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$) アルキルである、ポリマー。

【請求項 22】 ポリマーであって、該ポリマーは、一定量の式 (III) :

【化 17】



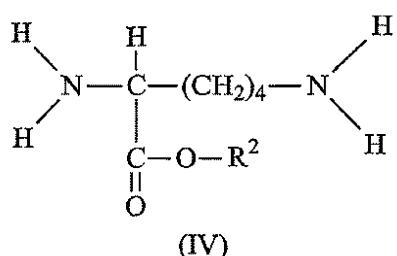
の 1 つ以上の化合物またはそれらの適切な塩

(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；

R^4 は、独立して、($C_2 \sim C_{20}$) アルキルである) ;
一定量の式 (IV) :

【化 1 8】



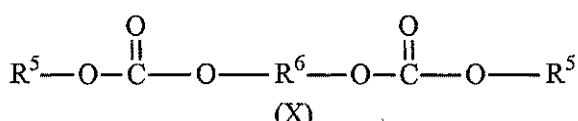
の1つ以上の化合物またはそれらの適切な塩：および

(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) ; および

一定量の式 (X) :

【化 19】



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) アリールであり；そして

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)

から形成される、ポリマー。

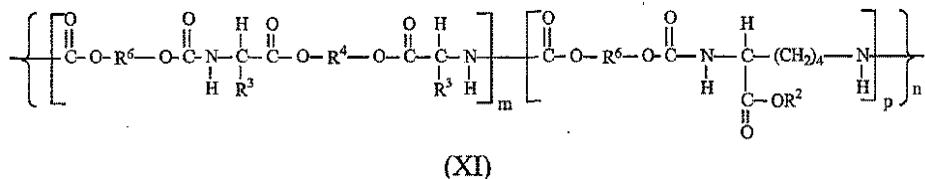
【請求項 23】 R^2 が、独立して、水素またはベンジルであり、各々の R^3 が、独立して、イソブチルまたはベンジルであり、各々の R^4 が、独立して、 $(CH_2)_4$ 、 $(CH_2)_6$ 、 $(CH_2)_8$ 、または $(CH_2)_1$ であり、各々の R^5 が、p-ニトロフェニルであり、そして各々の R^6 が、独立して、 $(CH_2)_3$ または $(CH_2)_2 - O - (CH_2)_2$ である、請求項 22 に記載のポリマー。

【請求項24】前記式(1-1)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22に記載のポリマー。

【請求項25】 式 (XI) :

【化20】



のポリマーである、請求項22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；

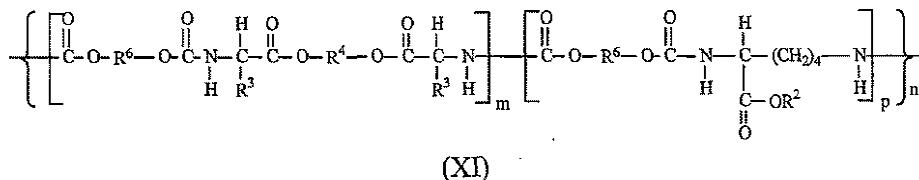
pは、約0.9～約0.1であり；

nは、約50～約150である、ポリマー。

【請求項26】 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25に記載のポリマー。

【請求項27】 式 (XI) :

【化21】



(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；

各々のR⁴は、独立して、(C₂～C₂₀)アルキルであり；

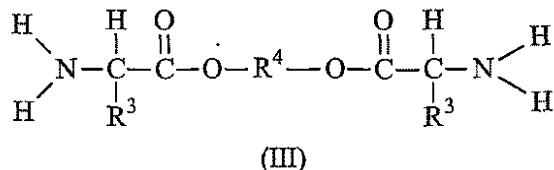
各々のR⁵は、独立して、必要に応じて1つ以上のニトロ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシで置換された(C₆～C₁₀)アリールであり；そして

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)

のポリマーを調製する方法であって、

一定量の式 (III) :

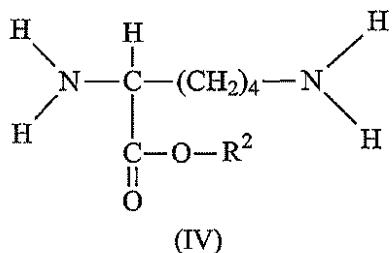
【化22】



の 1 つ以上の化合物またはその適切な塩；

一定量の式 (I V) :

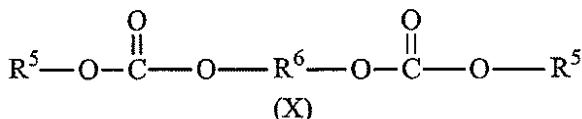
【化23】



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24】



の 1 つ以上の化合物またはその適切な塩、

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28】 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、各々のR⁴が、独立して、(CH₂)₄、(CH₂)₆、(CH₂)₈、または(CH₂)₁₂であり、各々のR⁵が、p-二トロフェニルであり、そして各々のR⁶が、独立して、(CH₂)₃または(CH₂)₂-O-(CH₂)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27に記載の方法。

【請求項 29】 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(X)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27に記載の方法。

【請求項30】 前記塩基がトリエチルアミンであり、前記溶媒がN,N-ジメチルアセトアミドであり、前記接触工程が、約50～約100で行われ、そして前記接触工程が、約10時間～約24時間行われる、請求項27に記載の方法。

【請求項 31】 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 1～11または16～26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32】 1つ以上の薬物に結合する、請求項1～11または16～26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、血液改变剤、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、ポリマー。

【請求項33】 前記ポリマーの残基が、前記薬物の残基と直接的に結合し、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、または直接結合を介して該薬物の残基と直接的に結合する、請求項32に記載のポリマー。

【請求項34】 前記ポリマーの残基が、リンカーを介して前記薬物の残基と結合してあり、該リンカーが、該ポリマーの残基と該薬物の残基とを約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ており、該ポリマーの残基が、該リンカーと結合しており、そして該リンカーが、該薬剤の残基と結合しており、該結合は、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、請求項32に記載のポリマー。

【請求項35】 請求項34に記載のポリマーであって、前記リンカーが、式W-A-Qの二価の基であり、

ここでAは、(C₁～C_{2,4})アルキル、(C₂～C_{2,4})アルケニル、(C₂～C_{2,4})アルキニル、(C₃～C₈)シクロアルキル、または(C₆～C₁₀)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)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S-S-、-N(R)-、-C(=O)-、または直接結合であり；ここで、各々のRは、独立して、Hまたは(C₁～C₆)アルキルである、ポリマー。

【請求項36】 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25アミノ酸を含む、請求項34に記載のポリマー。

【請求項37】 請求項36に記載のポリマーであって、前記ペプチドは、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-チロシンである、ポリマー。

【請求項38】 請求項1～11または16～26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、血液改变剤、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。

【請求項39】 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1～11、16～26、または32～37のいずれか1項に記載のポリマーを使用する方法。