

【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 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 2 年 5 月 7 日 (2020.5.7)

【公開番号】特開 2018-68192 (P2018-68192A)

【公開日】平成 30 年 5 月 10 日 (2018.5.10)

【年通号数】公開・登録公報 2018-017

【出願番号】特願 2016-211067 (P2016-211067)

【国際特許分類】

C 1 2 N 5/071 (2010.01)

C 0 8 G 81/00 (2006.01)

C 0 8 G 65/332 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 5/071

C 0 8 G 81/00

C 0 8 G 65/332

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 3 月 27 日 (2020.3.27)

【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

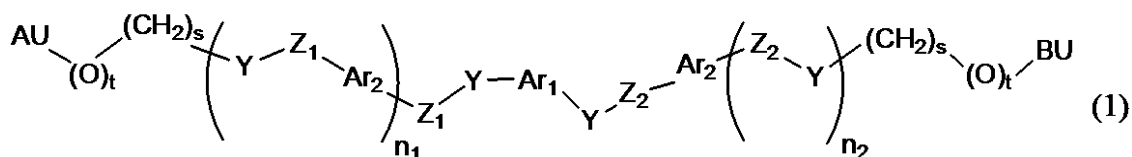
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下式 (1) で表される化合物を含む、細胞伸展・増殖調節剤。



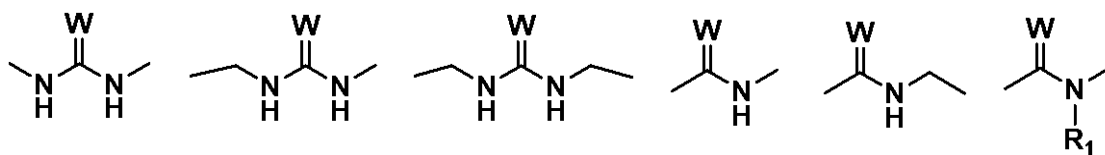
式中、

Ar₁は、少なくとも 1 つの基-R によって水素原子が置換されていてもよい、C_{6~18}アリーレン又はピリジレンを表し、

Ar₂は、少なくとも 1 つの基-R によって水素原子が置換されていてもよい、C_{6~18}アリーレン又はピリジレンを表し、Ar₂が複数存在するとき、Ar₂はそれぞれ同じでも異なってもよく、

Rは、水素原子、ハロゲン原子、又は C_{1~3}アルキル基を表し、

Yは、以下から選択される基を表し、Yはそれぞれ同じでも異なってもよく、



Wは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

R₁は、-(CH₂)_{m1}-N⁺A⁻又は-(CH₂)_{m1}-SO₃⁻M⁺を表し、

A⁻は、ハロゲン原子のアニオンを表し、

M⁺は、一価の金属原子のカチオンを表し、

m_1 は、1～5の整数を表し、

Z_1 及び Z_2 は、それぞれ、アルキレン、オキシアルキレン又は脂環式構造を表すか、或いは存在せず、

n_1 は、0又は1を表し、 n_1 が1のときは、 Z_1 は $C_{1\sim 2}$ アルキレンであるか存在せず、 Z_1 はそれぞれ同じでも異なってもよく、

n_2 は、0又は1を表し、 n_2 が1のときは、 Z_2 は $C_{1\sim 2}$ アルキレンであるか存在せず、 Z_1 はそれぞれ同じでも異なってもよく、

s は、0～3の整数を表し、

t は、0又は1の整数を表し、

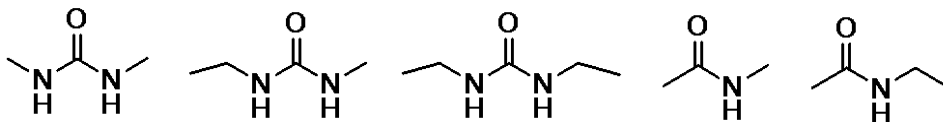
AUは、分子量500～100,000の親水性ブロックポリマー単位を表し、

BUは、分子量500～100,000の疎水性ブロックポリマー単位を表す。

【請求項2】

Ar_1 がフェニレンを表し、

Yが以下から選択される基を表し、

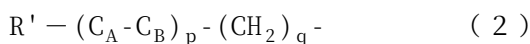


Rが水素原子を表す、

請求項1に記載の細胞伸展・増殖調節剤。

【請求項3】

親水性ブロックポリマー単位が、ポリエチレングリコール構造、ポリエチレンイミン構造、又は以下の式(2)により表される繰り返し構造を有する、請求項1又は2に記載の細胞伸展・増殖調節剤。



式中、

C_A は、少なくとも1つの基 $-R_A$ によって水素原子が置換されている、鎖状又は環式の、飽和又は不飽和 $C_{1\sim 8}$ 脂肪族炭化水素基であって、当該脂肪族炭化水素基中の C_B に隣接する炭素原子以外の少なくとも1つの炭素原子がN、O又はSから選択されるヘテロ原子で置換されていてもよく、当該脂肪族炭化水素基中、少なくとも1つの水素原子が $C_{1\sim 3}$ アルキル基及び／又はハロゲン原子で更に置換されていてもよく、更に2つの水素原子が合わせて=Oで置換されていてもよい脂肪族炭化水素基を表し、

R_A は、 $-L-(R_a)_r$ を表し、

R_a は、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、スルホン基、ホスホン基、チオール基、グアニジル基、アミジル基、ピリジニウム基、ホスホニウム基、アンモニウム基、グアニジウム基、ホスホリルコリン基、 $-(CH_2CH_2O)_{x1}CH_3$ 、又は単糖類を表し、

$x1$ は、1～1000の整数を表し、

r は、1以上の整数を表し、 r が2以上のとき、 R_a はそれぞれ同じでも異なってもよく、

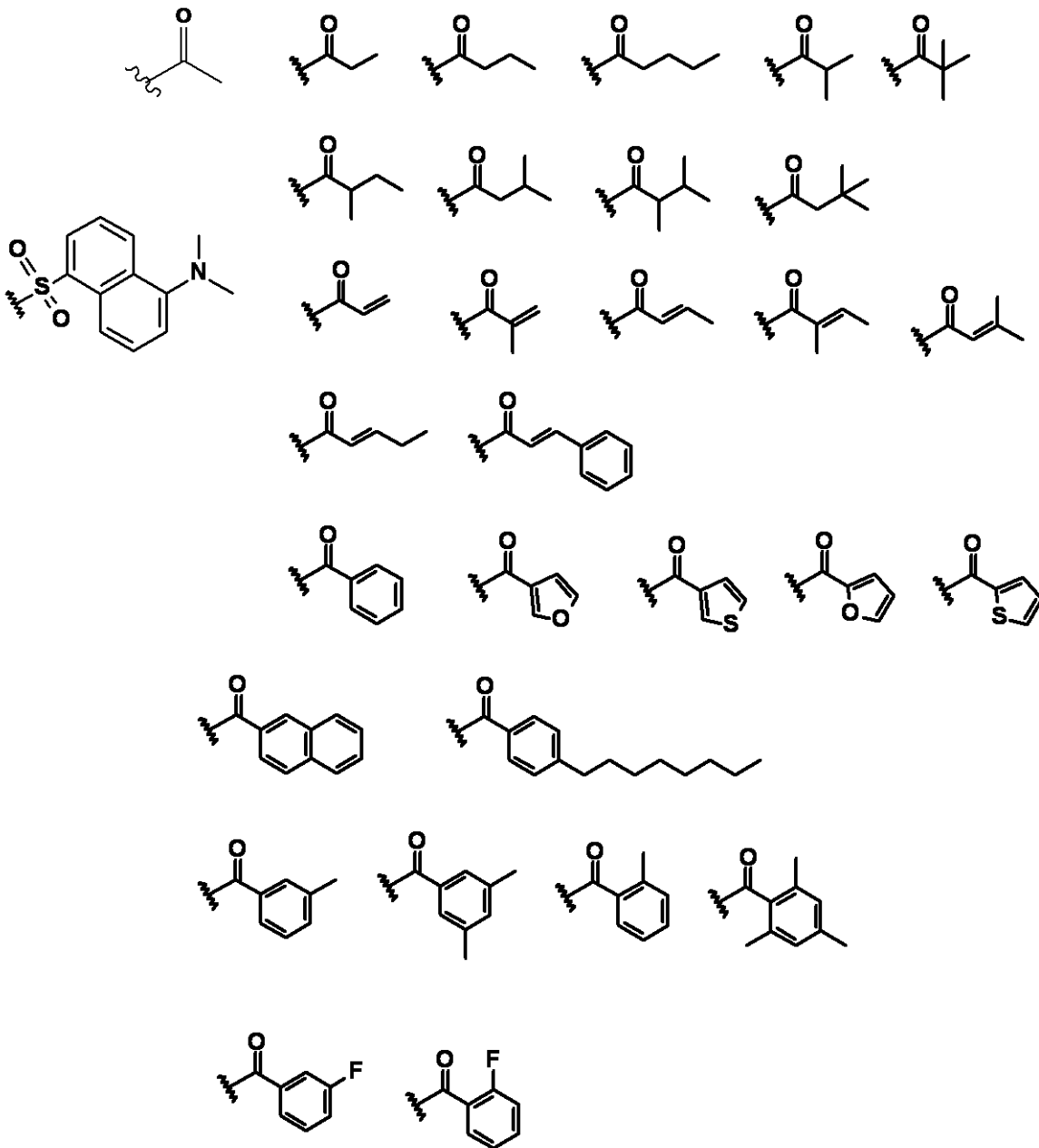
Lは、リンカーであり、アルキレン基、アリーレン基、トリアゾレン基、エーテル結合、チオエーテル結合、エステル結合、アミド結合、ウレタン結合及びウレア結合、並びにそれらの組み合わせを有する単位構造から選択され、

C_B は、カーボネート結合、エステル結合、エーテル結合、アミド結合、ウレタン結合及びウレア結合から選択されるか、或いは存在せず、

p は、2～2000の整数を表し、

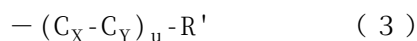
q は、0～20の整数を表し、

R' は、水素原子であるか、以下から選択される基を表す。



【請求項 4】

疎水性ブロックポリマー単位が、以下の式（3）により表される繰り返し構造を有する、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の細胞伸展・増殖調節剤。



式中、

C_X は、カーボネート結合、エステル結合又はカルボニル結合を表すか、或いは存在せず、

C_Y は、少なくとも 1 つの基 $-R_B$ によって水素原子が置換されていてもよい、鎖状又は環式の、飽和又は不飽和 C_{1-8} 脂肪族炭化水素基であって、当該脂肪族炭化水素基中の C_X に隣接する炭素原子以外の少なくとも 1 つの炭素原子が N、O 又は S から選択されるヘテロ原子で置換されていてもよく、当該脂肪族炭化水素基中、少なくとも 1 つの水素原子が C_{1-3} アルキル基及び／又はハロゲン原子で置換されていてもよく、更に 2 つの水素原子が合わせて =O で置換されていてもよい脂肪族炭化水素基を表し、

R_B は、 $-L-(R_b)_v$ を表し、

R_b は、アルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アルキルアリール基、脂環式構造、疎水性アミノ酸又は疎水ペプチドを表し、これらの基において、少なくとも 1 つの水

素原子がハロゲン原子で置換されていてもよく、

vは、1以上の整数を表し、vが2以上のとき、R_bはそれぞれ同じでも異なってもよく、

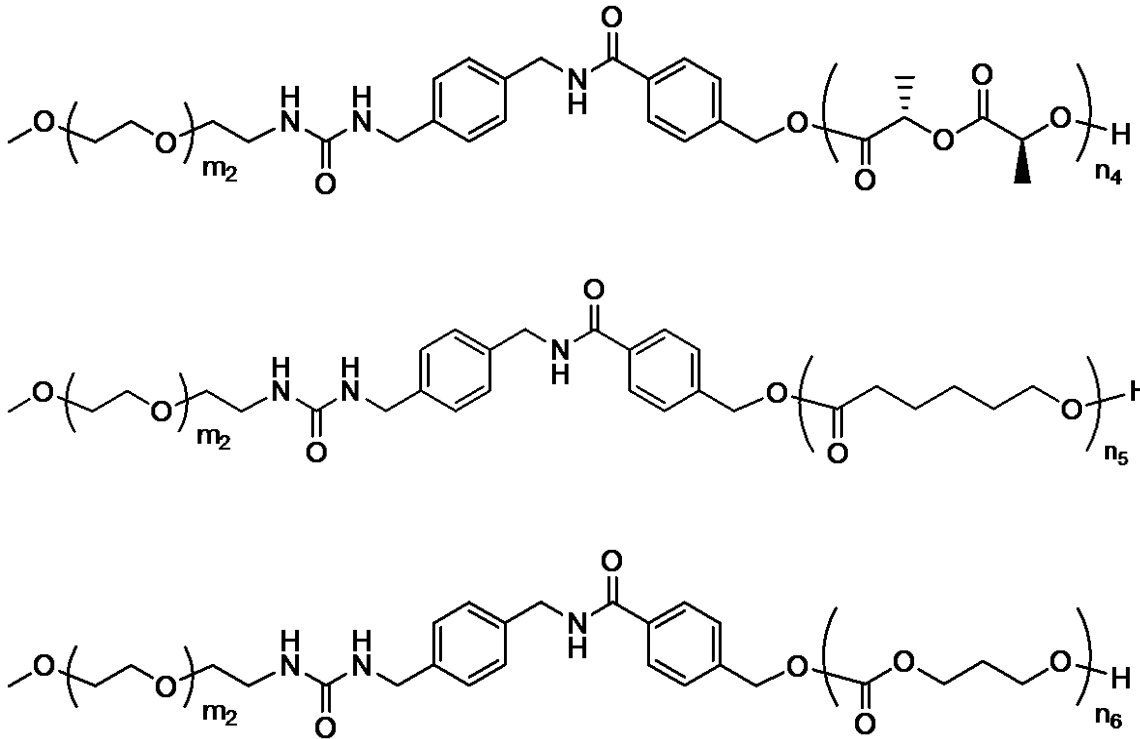
Lは、式(2)で定義されるものと同じ範囲のリンカーを表し、

R'は、式(2)で定義されるものと同じ範囲の基を表し、

uは、2～3000の整数を表す。

【請求項5】

式(1)で表される化合物が以下から選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の細胞伸展・増殖調節剤。



(式中、

n₄は、3～700を表し

n₅は、4～900を表し、

n₆は、5～1000を表し、

m₂は、10～2300を表す。)

【請求項6】

請求項1に記載の式(1)で表される化合物を含む培地中で細胞を培養することを含む、細胞の伸展及び／又は増殖を調節する方法。

【請求項7】

請求項1に記載の式(1)で表される化合物を備える、細胞培養用キット。

【請求項8】

請求項1に記載の式(1)で表される化合物を含む、細胞培養用培地。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

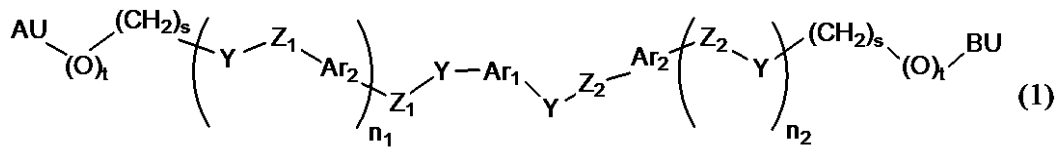
【補正の内容】

【0006】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、両親媒性ブロック共重合体のブロック間に芳香環と水素結合ユニットからなる構造を有する化合物が、細胞の増殖や形態制御に作用することを新たに見出した。本発明は、これらの新規な知見に基づいて

完成されたものである。

一実施態様において、本発明は、下式（１）で表される化合物を含む、細胞伸展・増殖調節剤に関する。



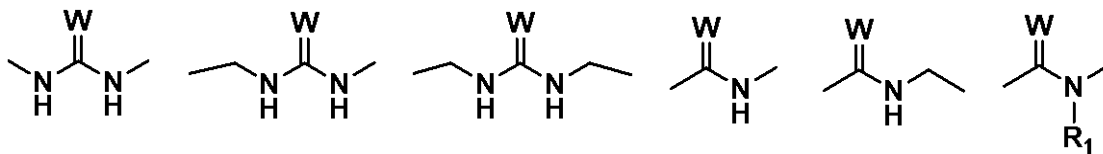
（式中、

Ar_1 は、少なくとも１つの基-Rによって水素原子が置換されていてもよい、 $\text{C}_{6\sim 18}$ アリーレン又はピリジレンを表し、

Ar_2 は、少なくとも１つの基-Rによって水素原子が置換されていてもよい、 $\text{C}_{6\sim 18}$ アリーレン又はピリジレンを表すか、又は存在せず、 Ar_2 が複数存在するとき、 Ar_2 はそれぞれ同じでも異なってもよく、

Rは、水素原子、ハロゲン原子、又は $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル基を表し、

Yは、以下から選択される基を表し、Yはそれぞれ同じでも異なってもよく、



Wは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

R_1 は、 $-(\text{CH}_2)_{m_1}-\text{N}^+\text{A}^-$ 又は $-(\text{CH}_2)_{m_1}-\text{SO}_3^-\text{M}^+$ を表し、

A^- は、ハロゲン原子のアニオンを表し、

M^+ は、一価の金属原子のカチオンを表し、

m_1 は、１～５の整数を表し、

Z_1 及び Z_2 は、それぞれ、アルキレン、オキシアルキレン又は脂環式構造を表すか、或いは存在せず、

n_1 は、０又は１を表し、 n_1 が１のときは、 Z_1 は $\text{C}_{1\sim 2}$ アルキレンであるか存在せず、 Z_1 はそれぞれ同じでも異なってもよく、

n_2 は、０又は１を表し、 n_2 が１のときは、 Z_2 は $\text{C}_{1\sim 2}$ アルキレンであるか存在せず、 Z_2 はそれぞれ同じでも異なってもよく、

sは、０～３の整数を表し、

tは、０又は１の整数を表し、

AUは、分子量５００～１００，０００の親水性ブロックポリマー単位を表し、

BUは、分子量５００～１００，０００の疎水性ブロックポリマー単位を表す。）

【手続補正３】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００１４

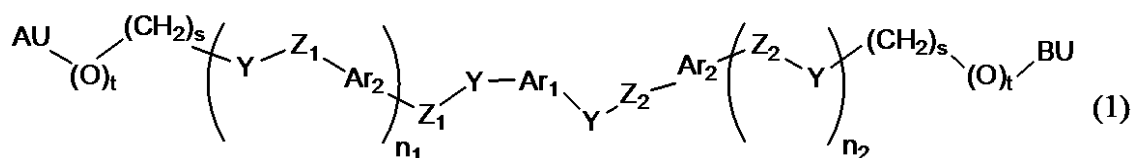
【補正方法】変更

【補正の内容】

【００１４】

以下、本発明について詳述する。

本発明において、細胞挙動を制御することのできる化合物は、以下の式（１）で表される（以下、本明細書において、式（１）で表される化合物を、「本発明ポリマー」という。）。



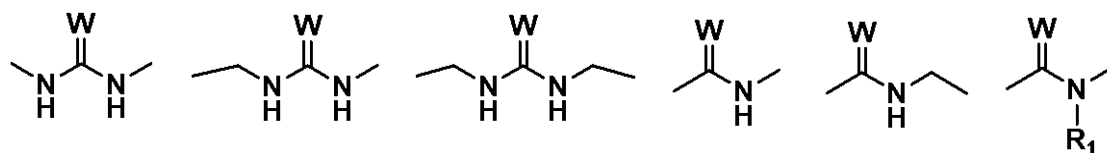
(式中、

Ar_1 は、少なくとも1つの基-Rによって水素原子が置換されているいてもよい、 $\text{C}_{6\sim 18}$ アリーレン又はピリジレンを表し、

Ar_2 は、少なくとも1つの基-Rによって水素原子が置換されているいてもよい、 $\text{C}_{6\sim 18}$ アリーレン又はピリジレンを表すか、又は存在せず、 Ar_2 が複数存在するとき、 Ar_2 はそれぞれ同じでも異なっているいてもよく、

Rは、水素原子、ハロゲン原子、又は $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル基を表し、

Yは、以下から選択される基を表し、Yはそれぞれ同じでも異なっているいてもよく、



Wは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

R_1 は、 $-(\text{CH}_2)_{m_1}-\text{N}^+\text{A}^-$ 又は $-(\text{CH}_2)_{m_1}-\text{SO}_3^-\text{M}^+$

A^- は、ハロゲン原子のアニオンを表し、

M^+ は、一価の金属原子のカチオンを表し、

m_1 は、1～5の整数を表し、

Z_1 及び Z_2 は、それぞれ、アルキレン、オキシアルキレン又は脂環式構造を表すか、或いは存在せず、

n_1 は、0又は1を表し、 n_1 が1のときは、 Z_1 は $\text{C}_{1\sim 2}$ アルキレンであるか存在せず、 Z_1 はそれぞれ同じでも異なっているいてもよく、

n_2 は、0又は1を表し、 n_2 が1のときは、 Z_2 は $\text{C}_{1\sim 2}$ アルキレンであるか存在せず、 Z_2 はそれぞれ同じでも異なっているいてもよく、

sは、0～3の整数を表し、

tは、0又は1の整数を表し、

AUは、分子量500～10万の親水性ブロックポリマー単位を表し、

BUは、分子量500～10万の疎水性ブロックポリマー単位を表す。))

なお、Yは2価の基であるが、表記されているとおりの向きだけでなく、表記されているのとは左右反対の向きで結合しているてもよい。