

【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 2 区分

【発行日】平成 21 年 1 月 29 日 (2009.1.29)

【公表番号】特表 2008-524338 (P2008-524338A)

【公表日】平成 20 年 7 月 10 日 (2008.7.10)

【年通号数】公開・登録公報 2008-027

【出願番号】特願 2007-548599 (P2007-548599)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/34

【手続補正書】

【提出日】平成 20 年 12 月 3 日 (2008.12.3)

【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】

以下：

P O L Y - [Y - S - W] _x

の構造を有する水溶性ポリマー試薬であって、ここで、

P O L Y は、水溶性ポリマーであり、

Y は、少なくとも 4 個の炭素原子を含有し、3 から 8 個の炭素原子の長さを有し、水素、低級アルキル、低級アルケニル、および非干渉性置換基から独立に選択される置換基を有する飽和または不飽和炭化水素骨格からなる二価の結合基であり、該骨格の異なる炭素原子上の 2 つの当該アルキルおよび / またはアルケニル置換基は、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはアリール基を形成するように結合することができ、

S は、Y の s p³ 混成炭素に結合している硫黄原子であり、

S - W は、チオール、保護チオールまたはチオール反応性チオール誘導体であり、

x は、1 ~ 25 であり、

P O L Y は、P O L Y が直鎖状ポリエチレングリコールであり、x = 1 であり、Y が直鎖状アルキル鎖である場合は、少なくとも 500 の分子量を有する、水溶性ポリマー試薬。

【請求項 2】

Y は、式 - (C R¹ R²)_n - を有し、ここで、n は、3 から 8 であり、R¹ および R² の各々は、水素、低級アルキル、低級アルケニルおよび非干渉性置換基から独立に選択され、異なる炭素原子上の 2 つの基 R¹ および R² は、シクロアルキルまたはアリール基を形成するように結合することができる、請求項 1 に記載の試薬。

【請求項 3】

x は、1 または 2 である請求項 1 に記載の試薬。

【請求項 4】

P O L Y は、ポリエチレングリコールである請求項 1 に記載の試薬。

【請求項 5】

S - W は、チオール反応性チオール誘導体である請求項 1 に記載の試薬。

【請求項 6】

S - W は、オルト - ピリジルジスルフィド (O P S S) である請求項 5 に記載の試薬。

【請求項 7】

前記ポリエチレングリコールは、148 から約 100000 ダルトンの分子量、および直鎖、分枝、二股および多腕から選択される形態を有する請求項 4 に記載の試薬。

【請求項 8】

Y は、C₄ ~ C₈ アルキレン、C₅ ~ C₈ シクロアルキレン、およびそれらの組合せからなる群より選択される請求項 1 に記載の試薬。

【請求項 9】

n は、3 から 6 であり、R¹ および R² の各々は、水素およびメチルから独立に選択される請求項 2 に記載の試薬。

【請求項 10】

R¹ および R² の各々は、前記硫黄原子に隣接する炭素上の R¹ を除いて水素であり、該 R¹ は、低級アルキルである請求項 2 に記載の試薬。

【請求項 11】

前記低級アルキルは、メチルまたはエチルである請求項 10 に記載の試薬。

【請求項 12】

前記低級アルキルは、メチルである請求項 11 に記載の試薬。

【請求項 13】

異なる炭素原子上の 2 つの基 R¹ および R² は、シクロアルキルまたはアリール基を形成するように結合している請求項 2 に記載の試薬。

【請求項 14】

Y は、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基を含む請求項 13 に記載の試薬。

【請求項 15】

前記非干渉性置換基は、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、ハロ、シアノ、低級アルコキシおよびフェニルからなる群より選択される請求項 1 に記載の試薬。

【請求項 16】

以下：



の構造を有する水溶性ポリマー試薬であって、ここで、

Y は、3 から 8 個の炭素原子の長さを有し、水素、低級アルキル、低級アルケニル、および本明細書に定められている非干渉性置換基から独立に選択される置換基を有する飽和または不飽和炭化水素骨格からなる二価の結合基であり、該骨格の異なる炭素原子上の 2 つの当該アルキルおよび / またはアルケニル置換基は、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはアリール基を形成するように結合することができ、

S は、Y の s p³ 混成炭素に結合している硫黄原子であり、

S - W は、チオール、保護チオールまたはチオール反応性チオール誘導体であり、

x は、1 ~ 25 であり、

P E G は、P E G が直鎖状であり、x が 1 であり、Y が直鎖状アルキル鎖である場合は少なくとも 500 の分子量を有する、水溶性ポリマー試薬。

【請求項 17】

Y は、式 - (C R¹ R²)_n - を有し、ここで、n は、3 から 8 であり、R¹ および R² の各々は、水素、低級アルキル、低級アルケニルおよび非干渉性置換基から独立に選択され、異なる炭素原子上の 2 つの基 R¹ および R² は、シクロアルキルまたはアリール基を形成するように結合することができる、請求項 16 に記載の試薬。

【請求項 18】

x は、1 または 2 である請求項 16 に記載の試薬。

【請求項 19】

S - W は、チオール反応性チオール誘導体である請求項 16 に記載の試薬。

【請求項 20】

S - Wは、オルト - ピリジルジスルフィド (O P S S) である請求項 19 に記載の試薬。

【請求項 21】

前記ポリエチレングリコールは、148 から約100000ダルトンの分子量、および直鎖、分枝、二股および多腕から選択される形態を有する請求項 16 に記載の試薬。

【請求項 22】

Y は、C₃ ~ C₈ アルキレン、C₅ ~ C₈ シクロアルキレン、およびそれらの組合せからなる群より選択される請求項 16 に記載の試薬。

【請求項 23】

n は、3 から 6 であり、R¹ および R² の各々は、水素およびメチルから独立に選択される請求項 17 に記載の試薬。

【請求項 24】

R¹ および R² の各々は、前記硫黄原子に隣接する炭素上の R¹ を除いて水素であり、該 R¹ は、低級アルキルである請求項 17 に記載の試薬。

【請求項 25】

前記低級アルキルは、メチルまたはエチルである請求項 24 に記載の試薬。

【請求項 26】

前記低級アルキルは、メチルである請求項 25 に記載の試薬。

【請求項 27】

x は、1 または 2 であり、n は、4 であり、S - W は、SH またはオルト - ピリジルジスルフィド (O P S S) である請求項 26 に記載の試薬。

【請求項 28】

x は、1 であり、PEG は、メトキシ末端ポリエチレングリコール (m P E G) である請求項 27 に記載の試薬。

【請求項 29】

x は、2 である請求項 27 に記載の試薬。

【請求項 30】

S - W は、オルト - ピリジルジスルフィド (O P S S) である請求項 28 に記載の試薬。

【請求項 31】

S - W は、オルト - ピリジルジスルフィド (O P S S) である請求項 29 に記載の試薬。

【請求項 32】

R¹ および R² の各々は、水素である請求項 23 に記載の試薬。

【請求項 33】

x は、1 または 2 であり、n は、4 であり、S - W は、SH またはオルト - ピリジルジスルフィド (O P S S) である請求項 32 に記載の試薬。

【請求項 34】

x は、1 であり、PEG は、メトキシ末端ポリエチレングリコール (m P E G) である請求項 33 に記載の試薬。

【請求項 35】

x は、2 である請求項 33 に記載の試薬。

【請求項 36】

- S - W は、オルト - ピリジルジスルフィド (O P S S) である請求項 34 に記載の試薬。

【請求項 37】

- S - W は、オルト - ピリジルジスルフィド (O P S S) である請求項 35 に記載の試薬。

【請求項 38】

x は、1 または 2 であり、Y は、 $-(CH_2CH_2CH(CH_3))-$ であり、S - W は、SH、またはオルト - ピリジルジスルフィド (OPSS) である請求項 16 に記載の試薬。

【請求項 39】

x は、1 であり、PEG は、メトキシ末端ポリエチレングリコール (mPEG) である請求項 38 に記載の試薬。

【請求項 40】

x は、2 である請求項 38 に記載の試薬。

【請求項 41】

- S - W は、オルト - ピリジルジスルフィド (OPSS) である請求項 39 に記載の試薬。

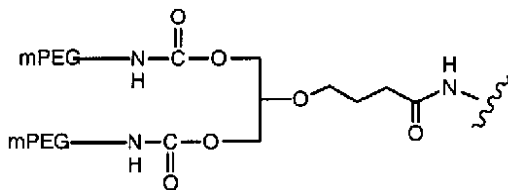
【請求項 42】

- S - W は、オルト - ピリジルジスルフィド (OPSS) である請求項 40 に記載の試薬。

【請求項 43】

x は、1 であり、Y は、 $-(CH_2)_4-$ であり、- S - W は、SH またはオルト - ピリジルジスルフィド (OPSS) であり、PEG は、以下：

【化 1】



の構造を末端とする請求項 16 に記載の試薬。

【請求項 44】

- S - W は、オルト - ピリジルジスルフィド (OPSS) である請求項 43 に記載の試薬。

【請求項 45】

PEG は、約 500 Da 以下の分子量を有する請求項 43 に記載の試薬。

【請求項 46】

PEG は、約 200 Da 以下の分子量を有する請求項 45 に記載の試薬。

【請求項 47】

図示されている末端構造における各 mPEG は、約 5 kDa から約 20 kDa の分子量を有する請求項 43 に記載の試薬。

【請求項 48】

以下：

POLY - [Y - S - W]_x

の構造を有する水溶性ポリマー試薬であって、ここで、

POLY は、水溶性ポリマーであり、

Y は、少なくとも 4 個の炭素原子を含有し、3 から 10 の炭素原子の長さを有し、水素、低級アルキル、低級アルケニル、および非干渉性置換基から独立に選択される置換基を有する飽和または不飽和炭化水素骨格からなる二価の結合基であり、該骨格の異なる炭素原子上の 2 つの当該アルキルおよび / またはアルケニル置換基は、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはアリール基を形成するように結合することができ、

S は、Y の sp³ 混成炭素に結合している硫黄原子であり、

x は、2 ~ 25 であり、

S - W は、チオール、保護チオールまたはチオール反応性チオール誘導体である、水溶性ポリマー試薬。

【請求項 49】

各 Y は、式 $-(CR^1R^2)_n-$ を有する直鎖または分枝状アルキレンであって、ここで、n は、3 から 10 であり、 R^1 および R^2 の各々は、水素および低級アルキルから独立に選択される、請求項 48 に記載の試薬。

【請求項 50】

n は、3 から 8 である請求項 49 に記載の試薬。

【請求項 51】

R^1 および R^2 の各々は、水素である請求項 49 に記載の試薬。

【請求項 52】

少なくとも 1 つの Y について、 R^1 および R^2 の各々は、前記硫黄原子に隣接する炭素上の R^1 を除いて水素であり、該 R^1 は、低級アルキルである請求項 49 に記載の試薬。

【請求項 53】

x は、2 である請求項 52 に記載の試薬。

【請求項 54】

以下：

PEG - [Y - S - W]_x

の構造を有する水溶性ポリマー試薬であって、ここで、

Y は、3 から 10 個の炭素原子の長さを有し、水素、低級アルキル、低級アルケニル、および本明細書に定められている非干渉性置換基から独立に選択される置換基を有する飽和または不飽和炭化水素骨格からなる二価の結合基であり、該骨格の異なる炭素原子上の 2 つの当該アルキルおよび / またはアルケニル置換基は、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはアリール基を形成するように結合することができ、

S は、Y の sp^3 混成炭素に結合している硫黄原子であり、

x は、2 ~ 25 であり、

S - W は、チオール、保護チオールまたはチオール反応性チオール誘導体である、水溶性ポリマー試薬。

【請求項 55】

x は、2 である請求項 54 に記載の試薬。

【請求項 56】

各 Y は、 $-(CR^1R^2)_n-$ であって、ここで、n は、3 から 10 であり、 R^1 および R^2 の各々は、水素、低級アルキルおよび低級アルケニルから独立に選択される、請求項 54 に記載の試薬。

【請求項 57】

n は、3 から 8 である請求項 56 に記載の試薬。

【請求項 58】

R^1 および R^2 の各々は、水素およびメチルから独立に選択される請求項 57 に記載の試薬。

【請求項 59】

R^1 および R^2 の各々は、水素である請求項 58 に記載の試薬。

【請求項 60】

少なくとも 1 つの Y について、 R^1 および R^2 の各々は、前記硫黄原子に隣接する炭素上の R^1 を除いて水素であり、該 R^1 は、低級アルキルである請求項 56 に記載の試薬。

【請求項 61】

前記低級アルキルは、メチルまたはエチルである請求項 60 に記載の試薬。

【請求項 62】

n は、各 Y について 4 である請求項 59 に記載の試薬。

【請求項 63】

各 - S - W は、オルト - ピリジルスルフィド (OPS S) である請求項 59 に記載の試薬。

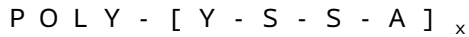
【請求項 64】

PEG は、1000 から 5000 Da の範囲の分子量を有する請求項 63 に記載の試薬

。

【請求項 65】

以下：



の構造を有するポリマー複合体であって、ここで、

POLY は、水溶性ポリマーであり、

Y は、3 から 10 の炭素原子の長さであり、水素、低級アルキル、低級アルケニル、および本明細書に定められている非干渉性置換基から独立に選択される置換基を有する飽和または不飽和の炭化水素骨格を有する結合基であり、該骨格の異なる炭素原子上の 2 つの当該アルキルおよび / またはアルケニル置換基は、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはアリール基を形成するように結合することができ、

S - S は、Y の sp^3 混成炭素に結合しているジスルフィド基であり、

A は、薬理的に活性な分子の共有結合残基であり、

x は、1 ~ 25 である、

ポリマー複合体。

【請求項 66】

水溶性である請求項 65 に記載の複合体。

【請求項 67】

Y は、 $-(CR^1R^2)_n-$ であって、ここで、n は 3 から 10 であり、 R^1 および R^2 の各々は、水素、アルキル、アルケニルおよび非干渉性置換基から独立に選択される、請求項 65 に記載の複合体。

【請求項 68】

n は、3 から 8 である請求項 67 に記載の複合体。

【請求項 69】

x は、1 または 2 である請求項 66 に記載の複合体。

【請求項 70】

Y は、少なくとも 4 個の炭素原子を有する請求項 66 に記載の複合体。

【請求項 71】

POLY は、ポリエチレングリコールである請求項 65 に記載の複合体。

【請求項 72】

前記ポリエチレングリコールは、148 から約 100000 ダルトンの分子量、および直鎖、分枝、二股および多腕から選択される形態を有する請求項 71 に記載の複合体。

【請求項 73】

Y は、式 $-(CR^1R^2)_n-$ を有する直鎖または分枝状アルキレンであり、 R^1 および R^2 の各々は、水素および低級アルキルから独立に選択される請求項 66 に記載の複合体。

【請求項 74】

R^1 および R^2 の各々は、水素およびメチルから独立に選択される請求項 73 に記載の複合体。

【請求項 75】

R^1 および R^2 の各々は、水素である請求項 74 の複合体。

【請求項 76】

R^1 および R^2 の各々は、前記硫黄原子に隣接する炭素上の R^1 を除いて水素であり、該 R^1 は、低級アルキルである請求項 73 に記載の複合体。

【請求項 77】

Y は、 $-(CR^1R^2)_n-$ であり、異なる炭素原子上の 2 つの基 R^1 および R^2 は、シクロアルキルまたはアリール基を形成するように結合する請求項 66 に記載の複合体。

【請求項 78】

前記分子は、その未結合形態に反応性チオール基を有し、タンパク質、ペプチドおよび小分子からなる群より選択される請求項 65 に記載の複合体。

【請求項 79】

A - S - S - Y - POLY - Y - S - S - A の構造を有する請求項 65 に記載の複合体。

【請求項 80】

前記 Y 基は、同一である請求項 79 に記載の複合体。

【請求項 81】

医薬賦形剤と組み合わされる請求項 65 に記載の複合体。

【請求項 82】

前記賦形剤は、水性担体である請求項 81 に記載の複合体。

【請求項 83】

以下：



の構造を有するポリマー複合体であって、ここで、

POLY_A および POLY_B の各々は、水溶性ポリマー部分であり、POLY_B は、10 KDa 以下の分子量を有し、POLY_A と POLY_B の分子量の合計は、少なくとも 3 KDa であり；各 Y は、独立に、3 から 10 の炭素原子の長さを有し、水素、低級アルキル、低級アルケニル、および本明細書に定められている非干渉性置換基から独立に選択される置換基を有する飽和または不飽和の炭化水素骨格からなる二価の結合基であり、該骨格の異なる炭素原子上の 2 つの当該アルキルおよび / またはアルケニル置換基は、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはアリール基を形成するように結合することができ、

L は、リンカー基であり、

各 S - S は、隣接する Y の sp³ 混成炭素に結合しているジスルフィド基であり、

A は、薬理学的に活性な分子の共有結合残基である、

ポリマー複合体。

【請求項 84】

各 Y は、独立に、- (CR¹R²)_n - であって、ここで、n は、3 から 10 であり、R¹ および R² の各々は、水素、アルキル、アルケニルおよび非干渉性置換基から独立に選択され、異なる炭素原子上の 2 つの基 R¹ および R² は、シクロアルキルまたはアリール基を形成するように結合することができる、請求項 83 に記載の複合体。

【請求項 85】

n は、3 から 8 である請求項 84 に記載の複合体。

【請求項 86】

POLY_A は、少なくとも 5 KDa の分子量を有する請求項 83 に記載の複合体。

【請求項 87】

前記 2 つの Y 基は、同一である請求項 84 に記載の複合体。

【請求項 88】

各 Y は、式 - (CR¹R²)_n - を有する直鎖または分枝状アルキレンであって、ここで、n は、3 から 8 であり、R¹ および R² の各々は、水素および低級アルキルから独立に選択される、請求項 84 に記載の複合体。

【請求項 89】

薬理学的に活性な分子を被験体に送達するための組成物であって、以下：



の構造を有する複合体を薬学的に許容可能な担体中に含有し、ここで、

POLY は、水溶性ポリマーであり、

Y は、3 から 10 の炭素原子の長さを有し、水素、低級アルキル、低級アルケニル、および本明細書に定められている非干渉性置換基から独立に選択される置換基を有する飽和または不飽和の炭化水素骨格からなる二価の結合基であり、該骨格の異なる炭素原子上の 2 つの当該アルキルおよび / またはアルケニル置換基は、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはアリール基を形成するように結合することができ、

S - S は、Y の sp³ 混成炭素に結合しているジスルフィド基であり、

x は、1 ~ 25 であり、

A は、該薬理学的に活性な分子の共有結合残基であり、該分子は、未結合形態の反応性チオール基を有する、

組成物。

【請求項 90】

x は、1 または 2 である請求項 89 に記載の組成物。

【請求項 91】

POLY は、ポリエチレングリコール (PEG) である請求項 90 に記載の組成物。

【請求項 92】

前記担体は、水性担体である請求項 90 に記載の組成物。