



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007126802/04, 13.12.2005

(30) Конвенционный приоритет:
14.12.2004 US 11/011,818

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2009 Бюл. № 3

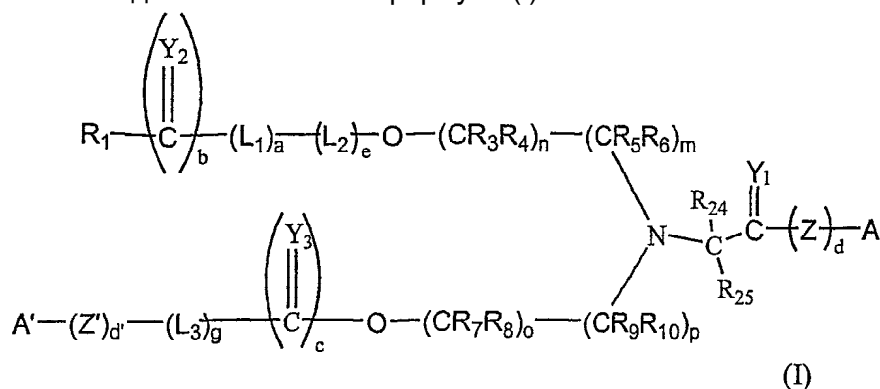
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
16.07.2007(86) Заявка РСТ:
US 2005/045467 (13.12.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/066020 (22.06.2006)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу

(71) Заявитель(и):
ЭНЗОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)(72) Автор(ы):
ЧЖАО Хун (US),
ГРИНУОЛД Ричард Б. (US)(54) РАСЩЕПЛЯЕМЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ КОНЬЮГАТЫ НА ОСНОВЕ АЛИФАТИЧЕСКИХ
БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ЛИНКЕРОВ

(57) Формула изобретения

1. Соединение согласно формуле (I):



где R₁ выбирается из группы, состоящей из по существу неантигенных полимерных остатков, C₁₋₆-алкильных, C₂₋₆-алкенильных, C₂₋₆-алкинильных, аралкильных и разветвленных концевых групп;

Z и Z' могут быть одинаковыми или различными и независимо выбираются из числа фрагментов, активно транспортируемых внутрь клетки-мишени, гидрофобных фрагментов, бифункциональных связывающих фрагментов и их комбинаций.

Y₁₋₃ могут быть одинаковыми или различными и выбираются из O, S или NR₁₁;

L₁ и L₃ представляют собой независимо бифункциональные линкеры;

R₃-R₁₁, R₂₄ и R₂₅ могут быть одинаковыми или различными и выбираются из группы,

состоящей из водорода, C₁₋₆-алкилов, C₂₋₆-алкенилов, C₂₋₆-алкинилов, разветвленных C₃₋₁₉-алкилов, C₃₋₈-циклоалкилов, замещенных C₁₋₆-алкилов, замещенных C₂₋₆-алкенилов, замещенных C₂₋₆-алкинилов, замещенных C₃₋₈-циклоалкилов, арилов, замещенных арилов, аралкилов, C₁₋₆-гетероалкилов, замещенных C₁₋₆-гетероалкилов, C₁₋₆-алкокси, фенокси и C₁₋₆-гетероалкокси;

L₂ представляет собой -C(O)(CR₃₀R₃₁)Y₁₅(CR₃₂R₃₃)C(O)NR₃₅- или -C(O)(CR₃₀R₃₁)(CR₃₂R₃₃)C(O)NR₃₅-,

где:

Y₁₅ выбирается из O, S, NR₃₄ или CH₂, и

R₃₀₋₃₅ могут быть одинаковыми или различными и выбираются из H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила или арила;

A и A' могут быть одинаковыми или различными и независимо выбираются из алкильных групп, уходящих групп, функциональных групп, диагностических агентов, таргеттирующих фрагментов, биологически активных фрагментов и OH;

a, g, e могут быть одинаковыми или различными и независимо означают 0 или положительное целое число приблизительно от 1 до приблизительно 5;

b, c, d и d' могут быть одинаковыми или различными и независимо означают 0 или 1; и

m, n, o и p могут быть одинаковыми или различными и независимо означают положительные целые числа приблизительно от 1 до приблизительно 6, при условии, что (a+e) больше или равно 1.

2. Соединение по п.1, в котором каждый из фрагментов R₃-R₁₀, R₂₄₋₂₅ и R₃₀₋₃₄ представляет собой водород.

3. Соединение по п.1, в котором каждое из чисел a, b, c, d, d', g, m, n, o и p равно 1.

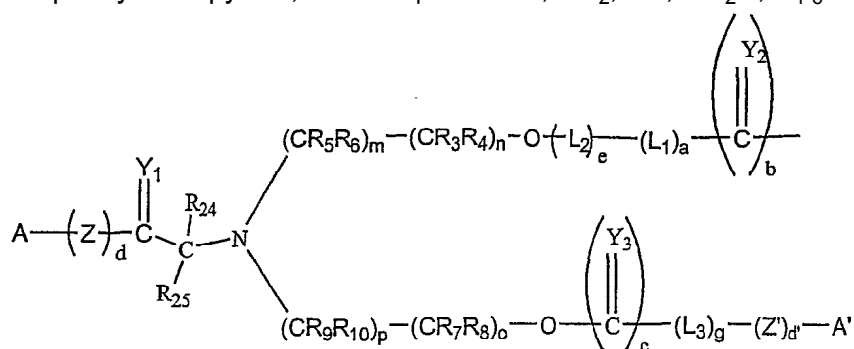
4. Соединение по п.1, в котором e равно 0, a равно 0, b равно 0 и c равно 0.

5. Соединение по п.1, в котором R₁ содержит полиалкиленоксид.

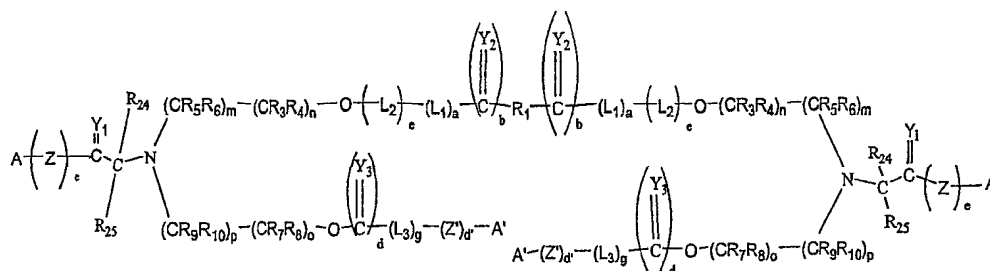
6. Соединение по п.1, в котором R₁ содержит полиэтиленгликоль.

7. Соединение по п.1, в котором A представляет собой активирующую группу, таргеттирующую группу или биологически активный фрагмент, а A' представляет собой алкильную группу, активирующую группу, таргеттирующую группу или диагностический агент.

8. Соединение по п.1, в котором R₁ дополнительно содержит блокирующую группу J, выбранную из группы, состоящей из OH, NH₂, SH, CO₂H, C₁₋₆-алкильных фрагментов и



9. Соединение по п.8 формулы:



10. Соединение по п.1, в котором R₁ выбирается из группы, состоящей из:

J-O-(CH₂CH₂O)_x-,

J-O-(CH₂CH₂O)_x-CH₂C(O)-O-,

J-O-(CH₂CH₂O)_x-CH₂CH₂NR₁₂-,

$J-O-(CH_2CH_2O)_x-CH_2CH_2S-$,
 $-OC(O)CH_2-O-(CH_2CH_2O)_x-CH_2C(O)-O-$,
 $-NR_{12}CH_2CH_2-O-(CH_2CH_2O)_x-CH_2CH_2NR_{12}-$ и
 $-SCH_2CH_2-O-(CH_2CH_2O)_x-CH_2CH_2S-$,
 где x представляет собой степень полимеризации;

R_{12} выбирается из группы, состоящей из
 водорода, C_{1-6} -алкилов, C_{2-6} -алкенилов, C_{2-6} -алкинилов, разветвленных C_{3-19} -алкилов, C_{3-8} -циклоалкилов, замещенных C_{1-6} -алкилов, замещенных C_{2-6} -алкенилов, замещенных C_{2-6} -алкинилов, замещенных C_{3-8} -циклоалкилов, арилов, замещенных арилов, аралкилов, C_{1-6} -гетероалкилов, замещенных C_{1-6} -гетероалкилов, C_{1-6} -алкокси, фенокси и C_{1-6} -гетероалкокси; и

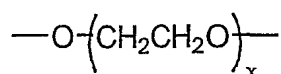
J представляет собой блокирующую группу.

11. Соединение по п.1, в котором R_1 выбирается из группы, состоящей из:

$CH_3-O-(CH_2CH_2O)_x-$,
 $CH_3-O-(CH_2CH_2O)_x-CH_2C(O)-O-$,
 $CH_3-O-(CH_2CH_2O)_x-CH_2CH_2NH-$ и
 $CH_3-O-(CH_2CH_2O)_x-CH_2CH_2S-$,

где x представляет собой степень полимеризации.

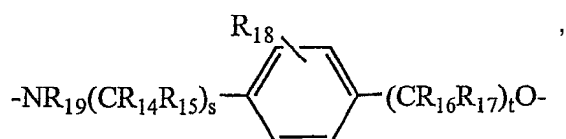
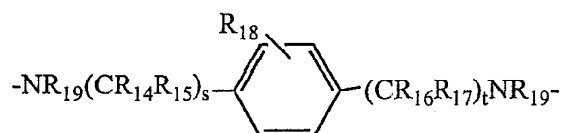
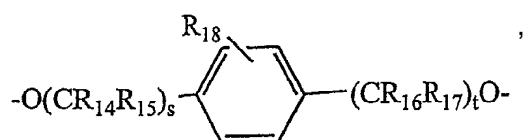
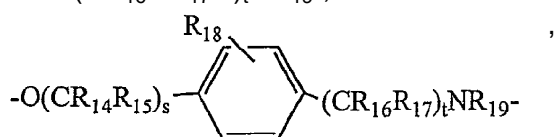
12. Соединение по п.1, в котором R_1 содержит полимерный остаток формулы



где x представляет собой степень полимеризации.

13. Соединение по п.1, в котором L_1 и L_3 независимо выбираются из группы, состоящей из:

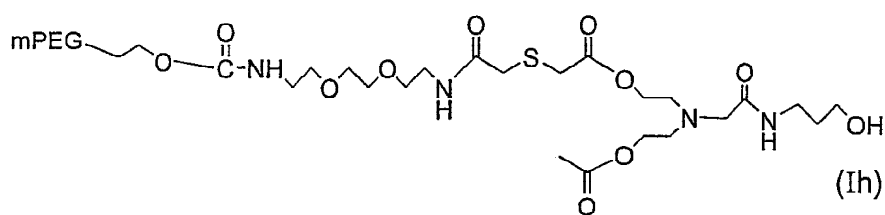
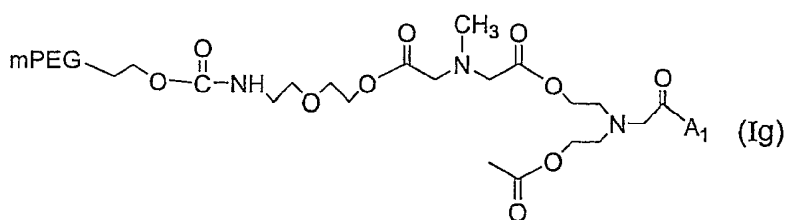
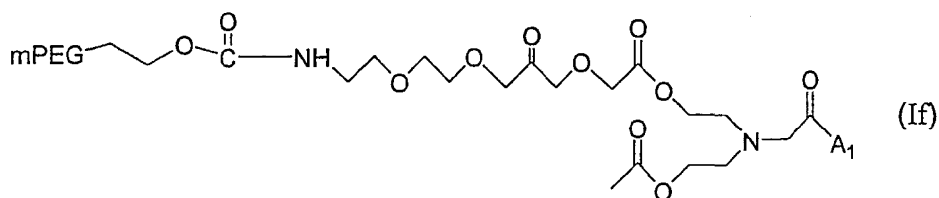
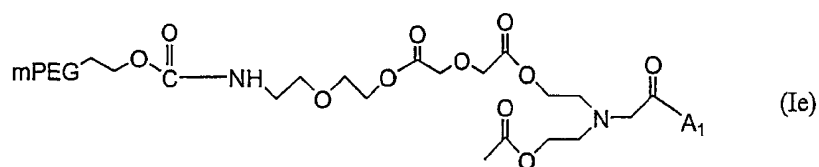
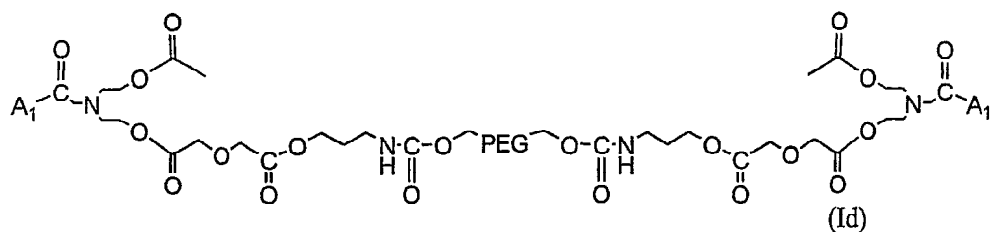
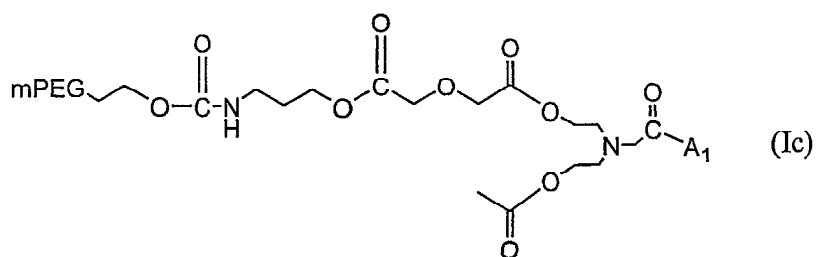
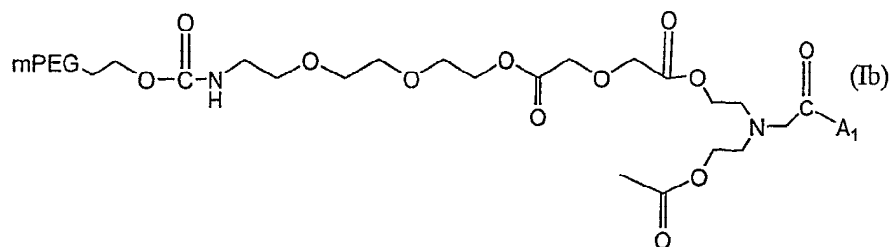
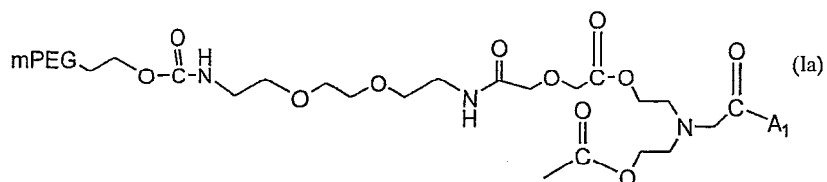
$-NR_{19}(CR_{14}R_{15})_tO-$,
 $-NR_{19}(CR_{14}R_{15})_t(CR_{16}CR_{17}O)_sNR_{19}-$,
 $-O(CR_{14}R_{15})_tNR_{19}-$,
 $-O(CR_{14}R_{15})_tO-$,
 $-NR_{19}(CR_{14}R_{15})_tNR_{19}-$,
 $-NR_{19}(CR_{14}R_{15})_t(CR_{16}CR_{17}O)_s-$,
 $-NR_{19}(CR_{16}CR_{17}O)_t-$,
 $-NR_{19}(CR_{16}CR_{17}O)_t(CR_{14}R_{15})_sNR_{19}-$,
 $-NR_{19}(CR_{16}CR_{17}O)_t-$,
 $-O(CR_{14}R_{15})_tNR_{19}-$,
 $-O(CR_{14}R_{15})_tNR_{19}-$,
 $-O(CR_{14}R_{15})_tO-$,
 $-O(CR_{16}CR_{17}O)_tNR_{19}-$,

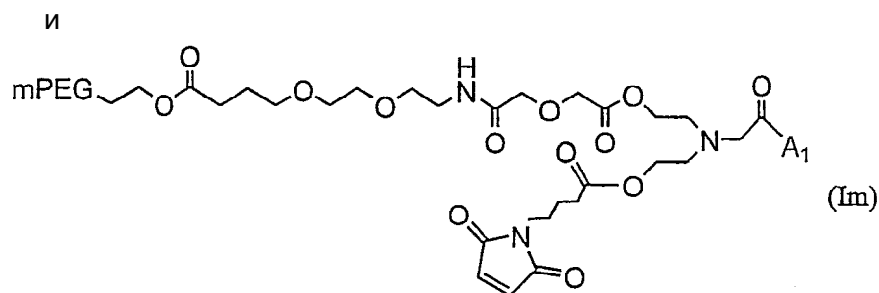
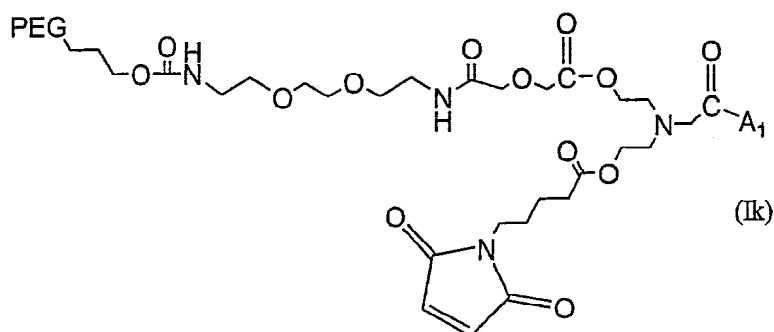
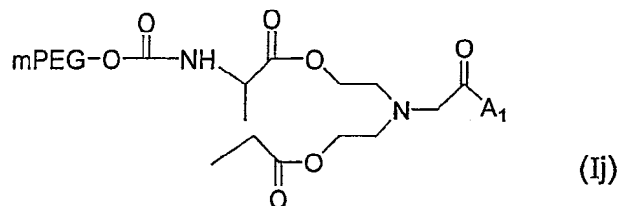
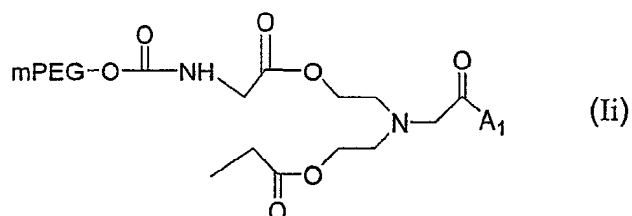


где R_{14} - R_{17} и R_{19} независимо выбираются из группы, состоящей из

(k) представляет собой положительное целое число приблизительно от 1 до приблизительно 6.

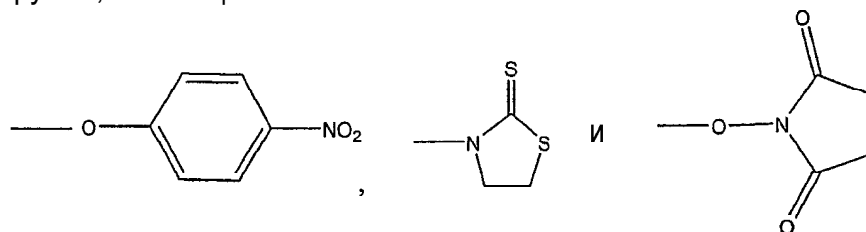
16. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:



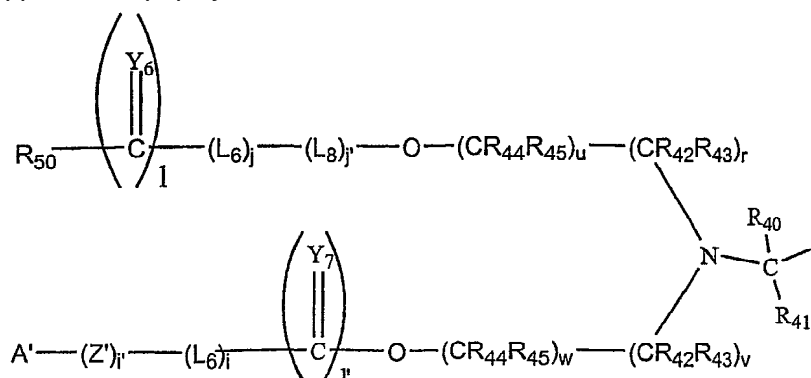


где A_1 представляет собой уходящую группу.

17. Соединение по п.1, где A_1 представляет собой уходящую группу, выбранную из группы, состоящей из:



18. Соединение по п.1, где указанная концевая разветвленная группа содержит фрагмент формулы:



где Y_6 и Y_7 независимо представляют собой O, S или NR_{46} ;

L_6 представляет собой бифункциональный линкер, выбираемый из той же группы, что и

L₁;

L₈ представляет собой бифункциональный линкер, выбираемый из той же группы, что и L₂;

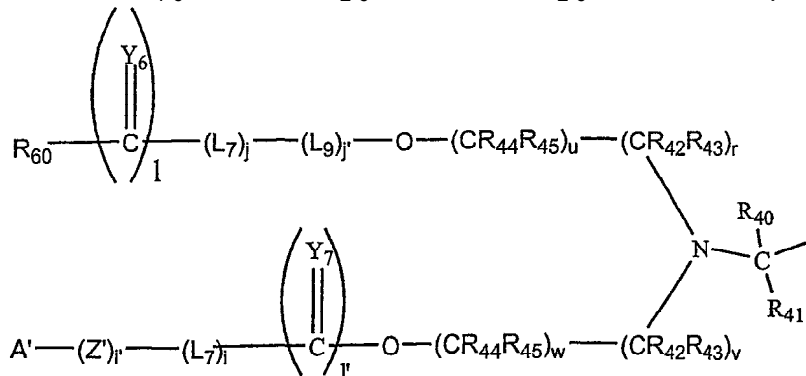
R₄₀-R₄₆ могут быть одинаковыми или различными и выбираются из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆-алкилов, C₂₋₆-алкенилов, C₂₋₆-алкинилов, разветвленных C₃₋₁₉-алкилов, C₃₋₈-циклоалкилов, замещенных C₁₋₆-алкилов, замещенных C₂₋₆-алкенилов, замещенных C₂₋₆-алкинилов, замещенных C₃₋₈-циклоалкилов, арилов, замещенных арилов, аралкилов, C₁₋₆-гетероалкилов, замещенных C₁₋₆-гетероалкилов, C₁₋₆-алкокси, фенокси и C₁₋₆-гетероалкокси;

j, j', i и i' каждый независимо означают 0 или положительное целое число;

i и i' независимо означают 0 или 1;

u, r, v и w представляют собой независимо положительные целые числа;

R₅₀ выбирается из группы, состоящей из по существу неантигенных полимерных остатков, C₁₋₆-алкилов, C₂₋₆-алкенилов, C₂₋₆-алкинилов, аралкилов и

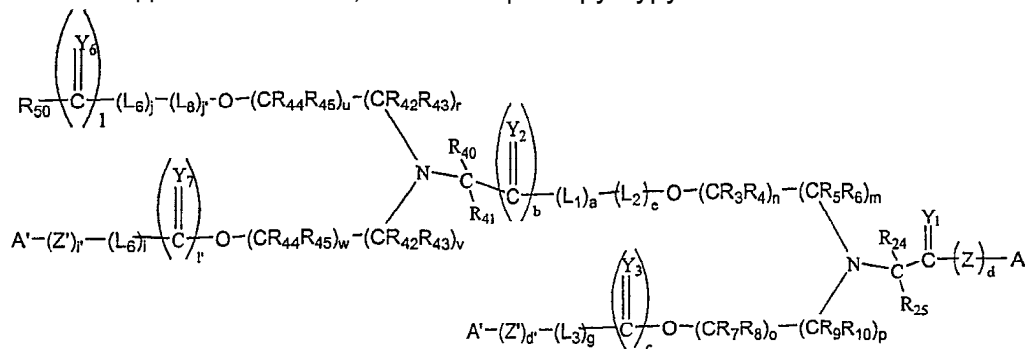


где L₇ представляет собой бифункциональный линкер, выбираемый из той же группы, что и L₁;

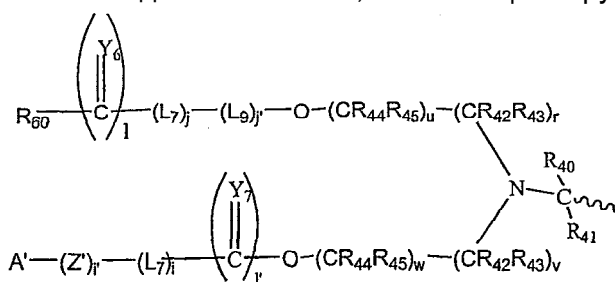
L₉ представляет собой бифункциональный линкер, выбираемый из той же группы, что и L₂;

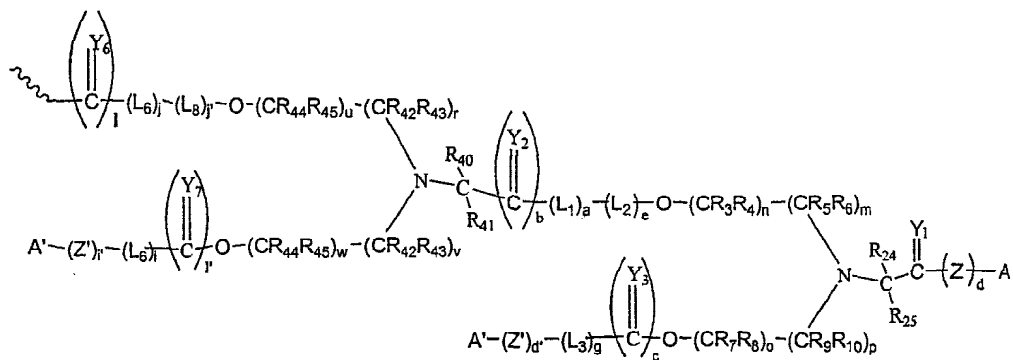
R₆₀ выбирается из группы, состоящей из по существу неантигенных полимерных остатков, C₁₋₆-алкилов, C₂₋₆-алкенилов, C₂₋₆-алкинилов, аралкилов.

19. Соединение по п.18, включающее структуру:

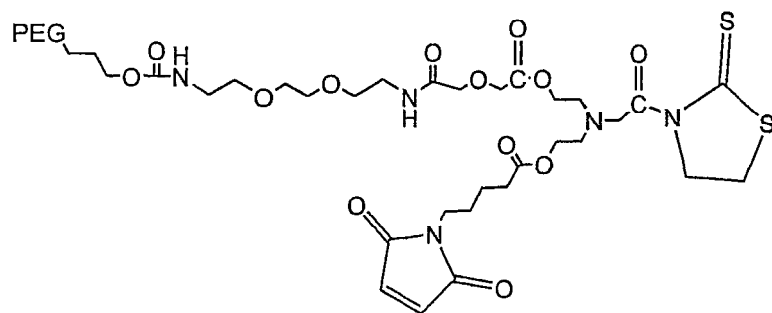
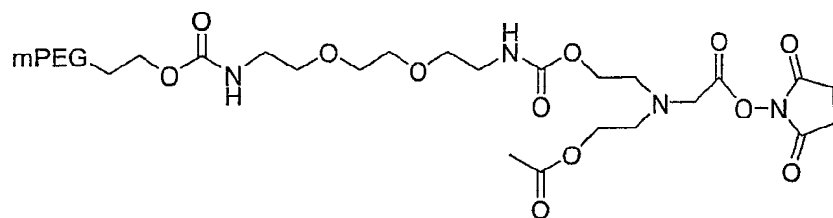
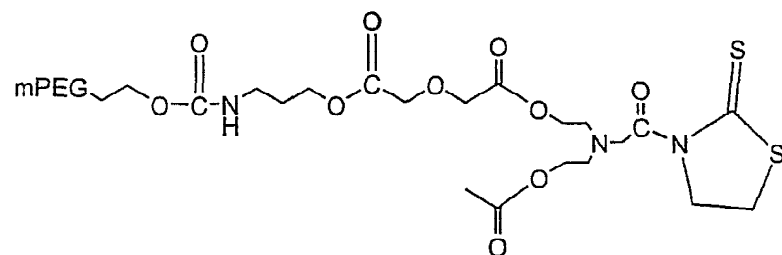
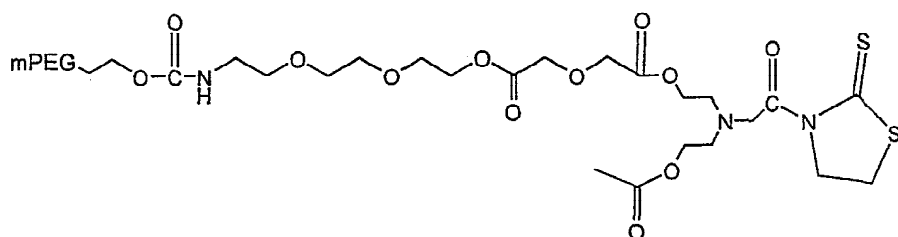
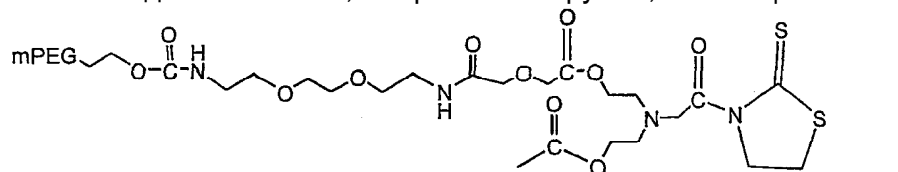


20. Соединение по п.19, включающее структуру:

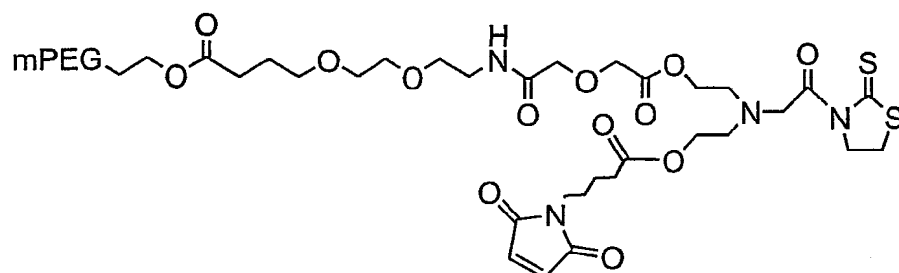




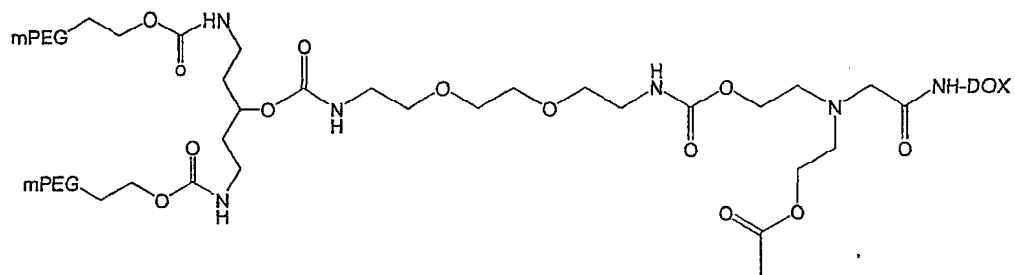
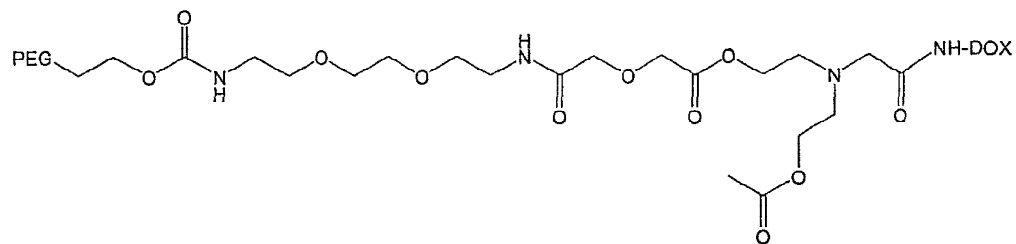
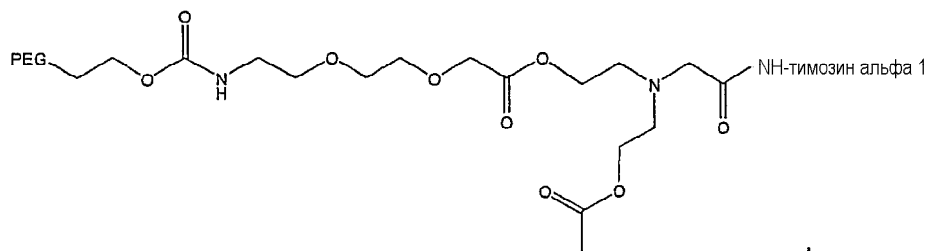
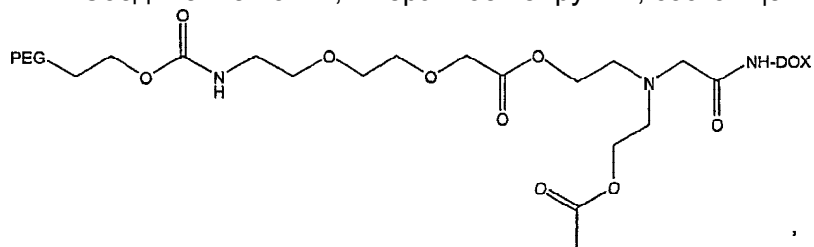
21. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из



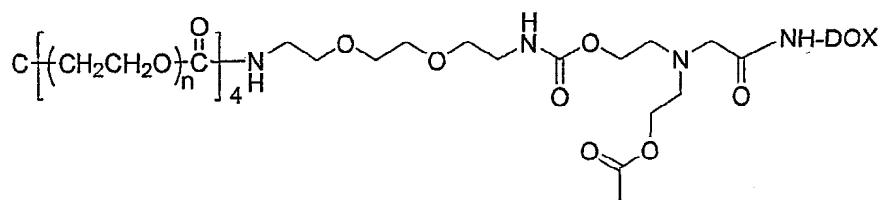
и



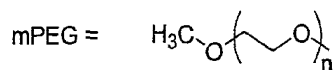
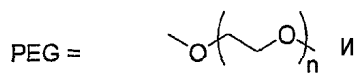
22. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:



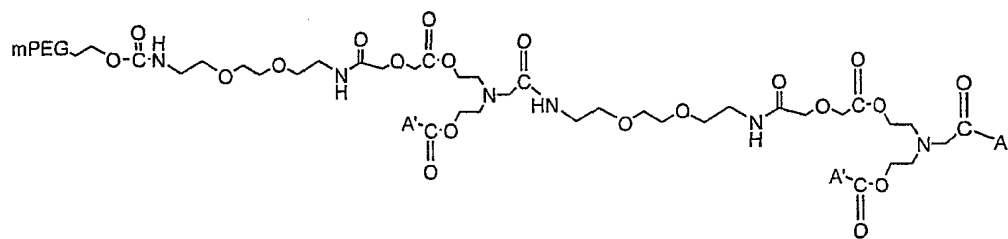
и

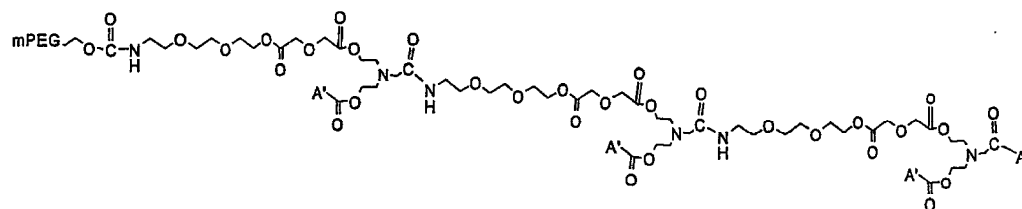
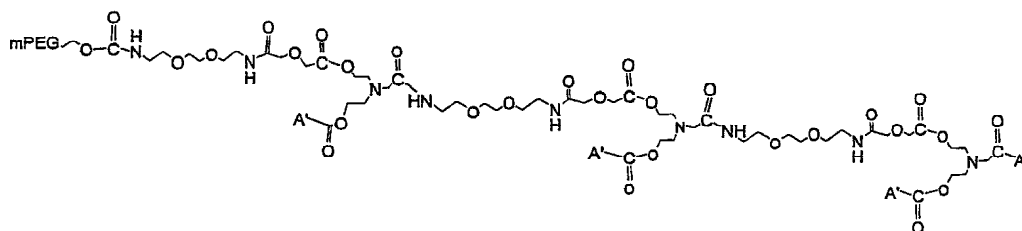
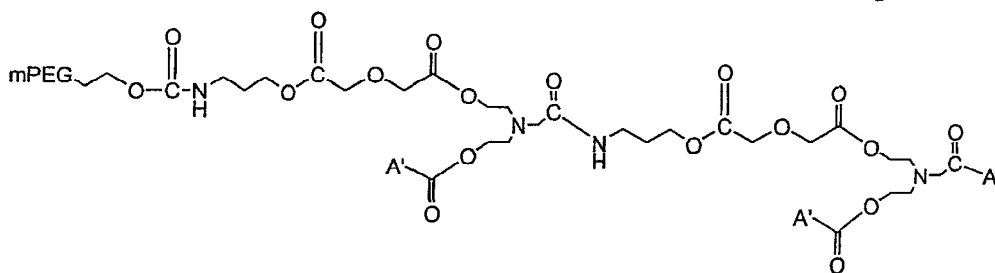
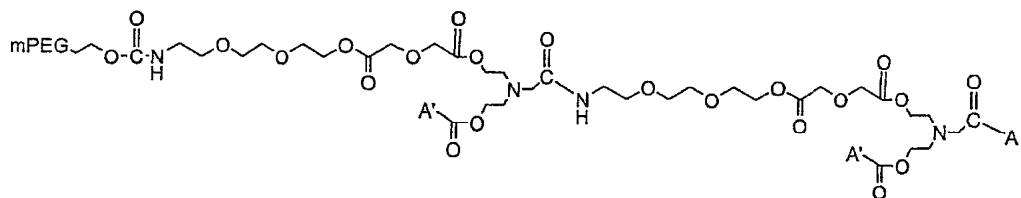


где

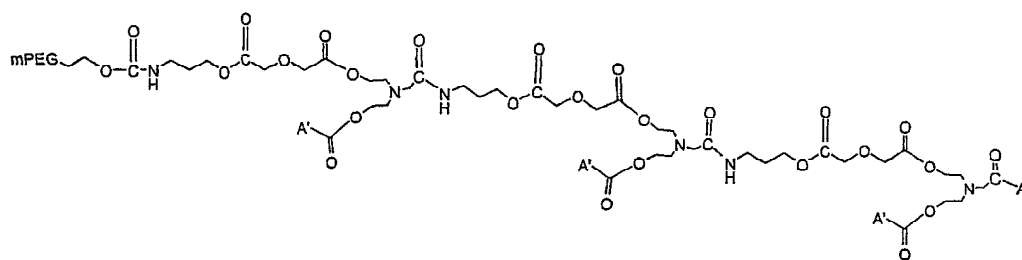


23. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:



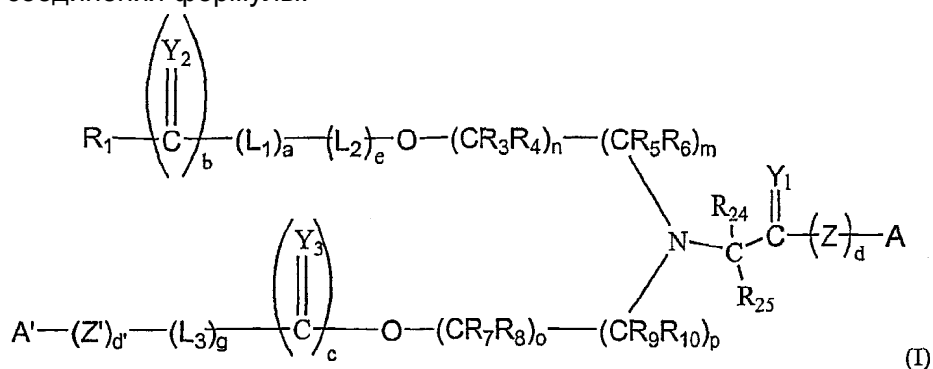


И



где A и A' представляют собой независимо уходящие группы.

24. Способ получения полимерного конъюгата, включающий в себя взаимодействие соединения формулы:

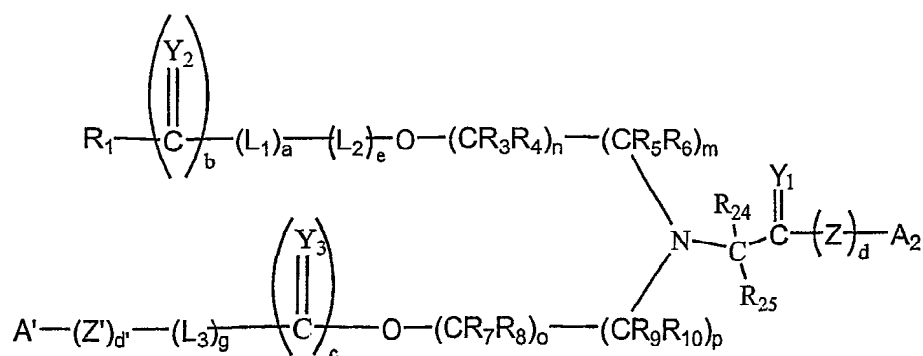


где A₁ представляет собой уходящую группу;

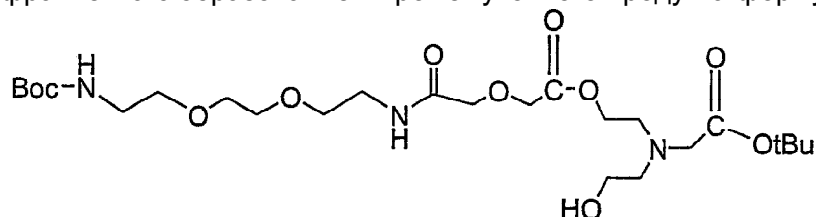
A' выбирается из группы, состоящей из алкильных групп, уходящих групп, функциональных групп, диагностических агентов, таргеттирующих фрагментов и OH;

R₁ выбирается из группы, состоящей из по существу неантигенных полимерных остатков, C₁₋₆-алкильных, C₂₋₆-алкенильных, C₂₋₆-алкинильных, аралкильных и разветвленных концевых групп;

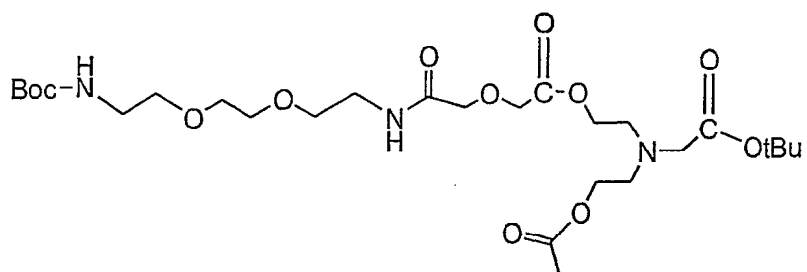
с биологически активным агентом в условиях, достаточных для образования



1) взаимодействие одного эквивалента расширенного блокированного бифункционального линкера с одним эквивалентом защищенного по кислоте бицинового фрагмента с образованием промежуточного продукта формулы:



2) взаимодействие полученного промежуточного продукта с ацилирующим агентом с образованием промежуточного продукта:



3) снятие блокировки с полученного промежуточного продукта и взаимодействие его с активированным полимером в условиях основного сочетания;

4) снятие защиты с бифениловой кислоты и дальнейшая активация кислоты подходящей активирующей группой в условиях реакции сочетания;

26. Способ лечения, включающий в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по п.1, в котором А' представляет собой алкильную группу, а А представляет собой биологически активный агент.