

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4987719号
(P4987719)

(45) 発行日 平成24年7月25日(2012.7.25)

(24) 登録日 平成24年5月11日(2012.5.11)

(51) Int.Cl. F I
CO8G 65/08 (2006.01) CO8G 65/08
CO8L 71/02 (2006.01) CO8L 71/02

請求項の数 15 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2007-533676 (P2007-533676)	(73) 特許権者	510060464
(86) (22) 出願日	平成17年9月27日 (2005.9.27)		ドクター レディズ ラボラトリーズ (
(65) 公表番号	特表2008-514763 (P2008-514763A)		イーユー) リミテッド
(43) 公表日	平成20年5月8日 (2008.5.8)		イギリス国, エイチユー17 Oエルディ
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/034251		, イースト ヨークシャイヤー, ベヴァリ
(87) 国際公開番号	W02006/036825		ー, リバービュー ロード
(87) 国際公開日	平成18年4月6日 (2006.4.6)	(74) 代理人	100092783
審査請求日	平成20年7月11日 (2008.7.11)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	10/952, 198	(74) 代理人	100095360
(32) 優先日	平成16年9月28日 (2004.9.28)		弁理士 片山 英二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100110663
			弁理士 杉山 共永

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリエチレングリコール化合物と製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 $RO(C_2H_4O)_nY$

を有する置換ポリエチレングリコール化合物の調製方法であって、ここでRは C_{1-7} 炭化水素基を表し、nは600から2000の範囲の C_2H_4O 基の平均モル数を表し、Yは水素またはアルカリ金属を表し、該置換ポリエチレングリコール化合物は1から1.1の範囲において数平均分子量に対する重量平均分子量の比を有し、該置換ポリエチレングリコール化合物の重量平均分子量および数平均分子量がゲル透過クロマトグラフィーにより決定され、

(a) 式 $R(OCH_2CH_2)_{0-20}OH$ (式中、Rは C_{1-7} 炭化水素基を表す) により表されるアルコール、該アルコールのアルコキシド、およびポリエーテル溶媒を含む反応混合物を形成する工程であって、反応混合物が80 から140 の範囲の温度にあり、反応混合物の水分濃度が重量で10ppm未満であり、該アルコールに対する該アルコールのアルコキシドのモル比が0.01から100の範囲にある工程；および

(b) 酸化エチレンと該反応混合物とを接触させ、酸化エチレンが反応して置換ポリエチレングリコール化合物を形成する工程を含む方法。

【請求項 2】

該ポリエーテル溶媒がビス(2-メトキシエチル)エーテルである、請求項1記載の方法

【請求項 3】

該アルコールがジエチレングリコールモノメチルエーテルである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

該アルコールがジエチレングリコールモノメチルエーテルである、請求項 2 記載の方法。

【請求項 5】

該反応混合物の温度が90 から110 の範囲にある、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

工程 (b) の終点での該反応混合物中における該置換ポリエチレングリコール化合物の濃度が該反応混合物の20から80重量%である、請求項 4 記載の方法。

10

【請求項 7】

工程 (b) の終点での該反応混合物中における該置換ポリエチレングリコール化合物の濃度が反応混合物の40から60重量%である、請求項 4 記載の方法。

【請求項 8】

工程 (b) の終点での該反応混合物がまた、ポリエチレングリコールを含み、ポリエチレングリコールの量がポリエチレングリコールと置換ポリエチレン化合物の合計モル数の10モル%未満のポリエチレングリコール量であり、液体クロマトグラフィーによりポリエチレングリコール量が決定される、請求項 4 記載の方法。

【請求項 9】

工程 (b) の終点での該反応混合物がまた、ポリエチレングリコールを含み、ポリエチレングリコールの量がポリエチレングリコールと該置換ポリエチレン化合物の合計モル数の5モル%未満のポリエチレングリコール量であり、液体クロマトグラフィーにより該ポリエチレングリコール量が決定される、請求項 4 記載の方法。

20

【請求項 10】

工程 (b) の終点での該反応混合物がまた、ポリエチレングリコールを含み、ポリエチレングリコールの量がポリエチレングリコールと該置換ポリエチレン化合物の合計モル数の2加1/2モル%未満のポリエチレングリコール量であり、液体クロマトグラフィーによりポリエチレングリコール量が決定される、請求項 4 記載の方法。

【請求項 11】

工程 (b) の後、Yが水素であるように、該反応混合物に酸を添加する工程をさらに含む、請求項 1 記載の方法。

30

【請求項 12】

工程 (b) の後、該反応混合物を非極性溶媒と混合し、置換ポリエチレングリコール化合物を沈殿させる工程をさらに含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 13】

工程 (b) の後、該反応混合物を、非極性溶媒と酸とからなる反応混合物と混合し、Yが水素である該置換ポリエチレングリコール化合物を沈殿させる工程をさらに含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 14】

nが少なくとも700である、請求項 1 記載の方法。

40

【請求項 15】

該アルコールがポリエーテルアルコールである、請求項 1 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はポリエチレングリコール化合物およびそのような化合物の製造方法に関する。より特には、本発明は狭い分子量分布を有する高分子量ポリエチレングリコールおよびそのような化合物の製造方法に関する。本発明のポリエチレングリコール化合物は、生理活性物質の化学修飾に有用であり、その修飾された物質は例えば、薬剤送達システムに適用できる。

50

【背景技術】

【0002】

ポリオキシアルキレンとコンジュゲート (conjugate) した生物学的に活性のある化合物は、化合物に対してより一層の生物適合性を準備できる。例えば、米国特許第5,366,735号、および米国特許第6,280,745号を見よ。Bioconjugate Chem.、1995年、第6巻、p150-165のZalipskyによるこの問題の総説は、互換性のある溶解性、減少した毒性、改善された表面互換性、増加した循環時間および減少した免疫原性を有するコンジュゲートを作るために（薬剤、タンパク質、ペプチド、または酵素のような）生物学的活性化合物とコンジュゲートするような最良の生体適合性ポリマーの一つとしてポリエチレングリコールを同定した。

10

【0003】

ポリエチレングリコール (PEG) は、その末端がヒドロキシル基で終了し、一般的に式： $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ で表される直鎖状のポリオキシアルキレンである。バイオコンジュゲート・テクニック (Bioconjugate Techniques) (1996) の第15章においてHenmansonにより議論されているように、式： $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ で一般に表されるモノメトキシ・ポリエチレングリコール (mPEG) は、通常モノメトキシポリエチレングリコールの残留末端ヒドロキシル基を介して形成される生物学的活性化合物のアミン基と、(トリクロロ-s-トリアジン活性化mPEGのような) アミン受容誘導体間のカプリング反応を典型的には介して、生物学的活性化合物とポリエチレングリコールコンジュゲートを調製するために用いられる。

20

【0004】

つい最近、いわゆる「第二世代」PEGylation化学が、例えば、mPEGのジオール不純物のコンタミネーションの問題を最小化し、mPEGの分子量を増加し、コンジュゲートの安定性を増加するよう開発された、Robertsら、Advanced Drug Delivery Review 54 (2002) p459-4を見よ。(ここに十分に参照して取り込まれる) 米国特許第6,455,639号は、狭い分子量分布を有する増加分子量のmPEGについて述べている。しかし、'639特許に開示される最高分子量は20,861 (重量平均分子量) であった。そのような物質を生産するための方法とともに、より高分子量の、狭い分子量分布のmPEGが発見されたかのような技術にさらに進歩するだろう。

【0005】

発明の要約

本発明は、狭い分子量分布と低いジオール不純物のコンタミネーションと共に (例えば、40,000を超えるようなmPEG分子量が) 以前に得られたものよりも高い分子量を有する置換ポリエチレングリコール化合物である。本発明はまた、それらの物質を製造する方法でもある。

30

【0006】

より具体的には、本発明は式 $\text{RO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n\text{H}$ を有する置換ポリエチレングリコール化合物であり、ここでRは C_{1-7} 炭化水素基を表し、nは500から2000の範囲の $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ 基の平均モル数を表し、置換ポリエチレングリコール化合物は1から1.1の範囲において数平均分子量に対する重量平均分子量の比を有し、置換ポリエチレングリコール化合物の重量平均分子量および数平均分子量はゲル透過クロマトグラフィーにより決定される。

40

【0007】

別の具体例において、本発明は置換ポリエチレングリコール化合物とポリエチレングリコールとを含む混合物であり、該置換ポリエチレングリコール化合物は式 $\text{RO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n\text{H}$ を有し、ここでRは C_{1-7} 炭化水素基を表し、nは500から2000の範囲の添加された $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ 基の平均モル数を表し、置換ポリエチレングリコール化合物は1から1.1の範囲のゲル透過クロマトグラフィーにより決定される数平均分子量に対する重量平均分子量の比を有し、該置換ポリエチレングリコールの重量平均分子量および数平均分子量はゲル透過クロマトグラフィーにより決定され、ポリエチレングリコール量はポリエチレングリコールと置換ポリエチレングリコール化合物の合計モルの10モル%未満であり、ポリエチレングリコール濃度

50

は厳密な条件下で液体クロマトグラフィーにより決定される。

【0008】

また別の具体例において、本発明は式 $RO(C_2H_4O)_nY$ を有する置換ポリエチレングリコール化合物の調製方法であり、ここでRは C_{1-7} 炭化水素基を表し、nは500から2000の範囲の C_2H_4O 基の平均モル数を表し、Yは水素またはアルカリ金属を表し、置換ポリエチレングリコール化合物は1から1.1の範囲において数平均分子量に対する重量平均分子量の比を有し、該置換ポリエチレングリコール化合物の重量平均分子量および数平均分子量がゲル透過クロマトグラフィーにより決定され、(a)式 $R(OCH_2CH_2)_{0-20}OH$ (式中、Rは C_{1-7} 炭化水素基を表す)により表されるアルコール、該アルコールのアルコキシド、および非プロトン性極性溶媒を含む反応混合物を形成する工程であって、反応混合物が約80 から約140 10
の範囲の温度にあり、反応混合物の水分濃度が重量で10ppm未満であり、該アルコールに対する該アルコールのアルコキシドのモル比が約0.01から約100の範囲にある工程；(b)酸化エチレンと該反応混合物とを接触させ、酸化エチレンが反応して置換ポリエチレングリコール化合物を形成する工程を含む。

【0009】

別の具体例において、本発明はまた、式 $RO(C_2H_4O)_nY$ を有する置換ポリエチレングリコール化合物の調製方法であり、ここでRは C_{1-7} 炭化水素基を表し、nは100から2000の範囲の C_2H_4O 基の平均モル数を表し、Yは水素またはアルカリ金属を表し、置換ポリエチレングリコール化合物は1から1.1の範囲において数平均分子量に対する重量平均分子量の比を有し、該置換ポリエチレングリコール化合物の重量平均分子量および数平均分子量がゲル透過 20
クロマトグラフィーにより決定され、(a)式 $R(OCH_2CH_2)_{0-20}OH$ (式中、Rは C_{1-7} 炭化水素基を表す)により表されるアルコール、該アルコールのアルコキシド、およびポリエーテル溶媒を含む反応混合物を形成する工程であって、反応混合物が約80 から約140 の範囲の温度にあり、反応混合物の水分濃度が重量で10ppm未満であり、該アルコールに対する該アルコールのアルコキシドのモル比が約0.01から約100の範囲にある工程；(b)酸化エチレンと該反応混合物とを接触させ、酸化エチレンが反応して置換ポリエチレングリコール化合物を形成する工程を含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明は、式 $RO(C_2H_4O)_nH$ を有する置換ポリエチレングリコール化合物であり、ここでR 30
 は C_{1-7} 炭化水素基を表し、nは500から2000の範囲の C_2H_4O 基の平均モル数を表し、置換ポリエチレングリコール化合物は1から1.1の範囲において数平均分子量に対する重量平均分子量の比を有し、該置換ポリエチレングリコール化合物の重量平均分子量および数平均分子量がゲル透過クロマトグラフィーにより決定される。上記の重量平均分子量および数平均分子量はクロマトグラムの全てのポリマーのピーク(選択されたその一部分ではない)に基づいて決定される。Rがメチルの場合、そのとき化合物はmPEGである。好ましくは、nは600から2000の範囲である。より好ましくは、nは700から1000の範囲である。

【0011】

別の具体例では、本発明は置換ポリエチレングリコール化合物とポリエチレングリコールを含む混合物であり、該置換ポリエチレングリコール化合物は式 $RO(C_2H_4O)_nH$ を有し、 40
 ここでRは C_{1-7} 炭化水素基を表し、nは500から2000の範囲の添加された C_2H_4O 基の平均モル数を表し、該ポリエチレングリコールはゲル透過クロマトグラフィーにより決定される場合、1から1.1の範囲において数平均分子量に対する重量平均分子量の比を有し、ポリエチレングリコール量はポリエチレングリコールと該置換ポリエチレングリコール化合物の合計モルの10モル%未満であり、ポリエチレングリコール濃度が厳密な条件下での液体クロマトグラフィーにより決定される。さらに、上記の重量平均分子量および数平均分子量は全体のクロマトグラム(選択されたその一部分ではない)に基づき決定される。好ましくは、nは600から2000の範囲である。より好ましくは、nは700から1000の範囲である。

【0012】

好ましくは、ポリエチレングリコール量はポリエチレングリコールと置換ポリエチレン 50

グリコール化合物の総モルの5モル%未満である。より好ましくは、ポリエチレングリコール量はポリエチレングリコールと置換ポリエチレングリコール化合物の総モルのうちの2.5モル%未満である。ポリエチレングリコールの決定のための液体クロマトグラフィー法の特定の厳密な条件は以下に概略される。

【0013】

ある具体例において本発明の方法は式 $RO(C_2H_4O)_nY$ を有する置換ポリエチレングリコール化合物の調製方法であり、ここでRは C_{1-7} 炭化水素基を表し、nは500から2000の範囲の C_2H_4O 基の平均モル数を表し、Yは水素またはアルカリ金属を表し、置換ポリエチレングリコール化合物は1から1.1の範囲において数平均分子量に対する重量平均分子量の比を有し、該置換ポリエチレングリコール化合物の重量平均分子量および数平均分子量がゲル透過クロマトグラフィーにより決定され、(a)式 $R(OCH_2CH_2)_{0-20}OH$ (式中、Rは C_{1-7} 炭化水素基を表す)により表されるアルコール、該アルコールのアルコキシド、および非プロトン性極性溶媒を含む反応混合物を形成する工程であって、反応混合物が約80 から約140 の範囲の温度にあり、反応混合物の水分濃度が重量で10ppm未満であり、該アルコールに対する該アルコールのアルコキシドのモル比が約0.01から約100の範囲にある工程；(b)酸化エチレンと該反応混合物とを接触させ、酸化エチレンが反応して置換ポリエチレングリコール化合物を形成する工程を含む。

10

【0014】

別の具体例において本発明の方法は式 $RO(C_2H_4O)_nY$ を有する置換ポリエチレングリコール化合物の調製方法であり、ここでRは C_{1-7} 炭化水素基を表し、nは100から2000の範囲の C_2H_4O 基の平均モル数を表し、Yは水素またはアルカリ金属を表し、置換ポリエチレングリコール化合物は1から1.1の範囲において数平均分子量に対する重量平均分子量の比を有し、該置換ポリエチレングリコール化合物の重量平均分子量および数平均分子量がゲル透過クロマトグラフィーにより決定され、(a)式 $R(OCH_2CH_2)_{0-20}OH$ (式中、Rは C_{1-7} 炭化水素基を表す)により表されるアルコール、該アルコールのアルコキシド、およびポリエーテル溶媒を含む反応混合物を形成する工程であって、反応混合物が約80 から約140 の範囲の温度にあり、反応混合物の水分濃度が重量で10ppm未満であり、該アルコールに対する該アルコールのアルコキシドのモル比が約0.01から約100の範囲にある工程；(b)酸化エチレンと該反応混合物とを接触させ、酸化エチレンが反応して置換ポリエチレングリコール化合物を形成する工程を含む。

20

30

【0015】

ここでの定義では、非プロトン性極性溶媒は約8を超えるの誘電率を有する非プロトン性溶媒である。好ましくは、該非プロトン性極性溶媒は、ビス(2-メトキシエチル)エーテルのようなポリエーテル溶媒である。好ましくは、アルコールはエチレングリコールのメチルエーテルである。本発明における特に適当なアルコールはジエチレングリコールメチルエーテルである。好ましくは、本発明における反応温度は約90 から約110 (およびより好ましくは、約100)である。好ましくは、酸化エチレンは約2から約10気圧の範囲での圧力下、気体として反応混合物と接触する。好ましくは、工程(b)の終点における反応混合物中の置換ポリエチレングリコール化合物の濃度は、反応混合物の約20から約80重量%の範囲である。より好ましくは、工程(b)の終点における反応混合物中の置換ポリエチレングリコール化合物の濃度は、反応混合物の約40から約60重量%の範囲である。

40

【0016】

工程(b)の終点における反応混合物は、ポリエチレングリコールを含むと思われる。しかし、本発明の方法において、工程(b)の終点における反応混合物は、ポリエチレングリコールと置換ポリエチレングリコール化合物の合計モルの10モル%未満の濃度でポリエチレングリコールを含む。より好ましくは、そのようなポリエチレングリコール濃度はポリエチレングリコールと置換ポリエチレングリコール化合物の合計モルの5モル%未満である。最も好ましくは、そのようなポリエチレングリコール濃度はポリエチレングリコールと置換ポリエチレングリコール化合物の合計モルのうちの2.5モル%未満である。

50

さらに、ポリエチレングリコール濃度は厳密な条件下で液体クロマトグラフィーにより決定される。

【0017】

上で議論したように、本発明の方法の工程(b)の終点において、該置換ポリエチレングリコール化合物はYが水素またはアルカリ金属である式 $RO(C_2H_4O)_nY$ を有する。式 $RO(C_2H_4O)_nY$ は実験に基づいた式であり、Yは水素とアルカリ金属の混合物であり、Yがアルカリ金属のとき、化合物が解離する。

【0018】

(ビス(2-メトキシエチル)エーテルのような)好ましいポリエーテル非プロトン性極性溶媒の使用および/または(ジエチレングリコール・メチルエーテルのような)好ましいポリエーテルアルコールの使用は、そのような溶媒およびアルコールがアルコールアルコキシドのアルカリ金属と複合体を形成しがちであるので、アルコールアルコキシドのその関連イオンへの分解を促進すると考えられる(しかしながら、出願人はそのような理論に拘束されなくてもよいと理解されるべきである)。(そのような理論に拘束されることなく)出願人が考える好ましいポリエーテル非プロトン性極性溶媒の使用の別の利点は、成長するポリマー鎖と関係する溶媒の類似な性質であり、それによりさらに高分子量のポリマーの獲得を促進する。

【0019】

分子量分布に関して、酸化エチレンのアニオン重合においてそのような溶媒とアルコールを用いることにより、初速度は生長速度に対してより速くなり、終了速度は生長速度に対して非常に小さいことが考えられる(しかしながら、出願人はそのような理論に拘束されなくてもよいと理解されるべきである)。典型的な酸化エチレンアニオン重合において、初速度は生長速度よりも遅く、分子量分布は広がることが予想される。しかし、錯カチオンを形成する能力のために、本発明の方法におけるポリエーテル溶媒とポリエーテルアルコールは、生長速度に対して初速度を増加し、置換ポリエチレングリコール化合物のより狭い分子量分布をそれゆえ促進することが理論化される。置換ポリエチレングリコール化合物の狭い分子量分布は上述のPEGylation用途に望まれる。

【0020】

ポリエチレングリコール(「ジオール」)を形成するため、水が酸化エチレンのポリメリゼーションを開始し、ジオールが本発明の置換ポリエチレングリコール化合物に望まれないので、本発明の方法の工程(b)の間の反応混合物の水濃度を最小にすることが有益である。水が反応初期に存在する場合、PEGの分子量は置換ポリエチレン化合物の分子量の約2倍大きい。溶媒、アルコールおよび酸化エチレン中の水；リアクターの外からリアクターに入る水、塩基中の水酸化物；およびポリエチレングリコールアルコールの脱水により生成される水を含む、潜在的な水の発生源がいくつか存在する。

【0021】

ポリメリゼーション溶媒は、例えば、活性化モレキュラーシーブの添加により乾燥される。このモレキュラーシーブは溶媒がポリメリゼーション・リアクターに添加される前に濾過により除去される。代替的にあるいは付加的に、ポリメリゼーション溶媒は、水および他のプロトン性不純物を除去するために活性化アルミナカラムを通されてもよい。さらに、活性化モレキュラーシーブのカラムがまた用いられる。ここでの定義により、用いられるアルコキシドのモル数は、アルコキシドを生産するために用いられる(アルカリ金属またはアルカリ金属水素化物のような)塩基のモル数に等しい。アルコキシド生成のための水素化カリウムの使用が好ましい。

【0022】

水分含量が重量で5 ppm未満の酸化エチレンが商業的に得られる。リアクター向きの窒素が好ましくは、例えばDrieriteガス乾燥システムを用いて、-100より低い露点まで乾燥される。リアクターへの添加は、大気水分によるコンタミネーションを排除する方法でなされるべきである。リアクター・システムは反応を実施し、最初のバッチを捨てることにより最も良く乾燥される。そのような最初のバッチの反応産物を除去するための乾燥溶

10

20

30

40

50

媒によるリンスに続き、リアクター・システムは次のバッチの準備のためにシールされる。

【0023】

工程(b)の間の温度は、約80 から約140 、好ましくは約90 から約110 の範囲である。アルコキシドのアルカリ金属は好ましくはカリウムである。リアクター圧力は、リアクターの圧力等級に適合するように選ばれるが、一般には、約15から100 psia未満である。酸化エチレンのアルカリ金属アルコキシドに対するモル比は、望みの分子量のポリマーを生産するために選択される。特定のアルコールが所望の末端基、典型的にはモノメチル基を準備するために選択される。該アルコールは、好ましくは、上で議論したように、開始速度を促進する、ジエチレングリコール・メチルエーテル(ダウアノール DM、ダウ・ケミカル社の商標名)のような、エチレングリコール単位を含む。

10

【0024】

ポリメリゼーション溶媒は、好ましくは容易に精製される、不活性な非プロトン性極性溶媒から選択される。ジグリム(ビス(2-メトキシエチル)エーテル)のようなグリコールエーテル溶媒が好ましい。用いられる溶媒量はポリメリゼーション粘度をコントロールするように調整され、20から80重量%の溶媒、あるいは典型的には40から60重量%を含む、置換ポリエチレングリコール化合物を準備する範囲であってよい。本発明の高分子量置換ポリエチレングリコール化合物は一般に、溶媒の与えられた濃度に対してより高度の粘性をもつ溶液を生産する。

【0025】

工程(b)の後、反応混合物は固形産物を沈殿させ、ポリメリゼーション溶媒を除去するためにヘプタンやヘキサンのような、例えば沈殿溶媒と混合される。酢酸のような酸がまた好ましくは中性産物を沈殿させるために添加される。

20

【0026】

厳密な条件下での液体クロマトグラフィーが、mPEG中のポリエチレングリコールを決定するために用いられている(例えば、Kazanski iら、ポリマー・サイエンス、シリーズ A、第42巻、第6号(2000年)、p.585-595を見よ)。しかし、ポリエチレングリコールのピークとmPEGピークとの分解能の程度は通常低い(Kazanski iらの文献の図2を見よ)。厳密な条件下での液体クロマトグラフィーにおけるポリエチレングリコールのピークとmPEGピークとの分解能の程度は、ポリエチレングリコールとmPEGを、例えば塩化ジニトロベンゾイルで誘導体化することにより著しく改善される。

30

【0027】

本発明のポリエチレングリコール量は、次の手順により決定される:(a)0.1グラムの化合物が150マイクロ当量の4-ジメチルアミノピリジンを含む1ミリリットルの乾燥アセトニトリルと150マイクロ当量の塩化ジニトロベンゾイルを含む1ミリリットルの乾燥アセトニトリルと混合し、その混合液を15分間100 で加熱し、その後3ミリリットルの水で急冷し、注射用の試料を作成した;(b)注入用の試料5マイクロリットルを52%Aおよび48%B(ここでAは水中47%アセトニトリルで、Bは水中43%アセトニトリル)の移動相に0.75ミリリットル/分の移動相流速で注入し、5マイクロメートルの直径のパッケージングZorbax(商標)SB300 C18逆相カラムをカラム温度32 で通過させ、該カラムは内径4.6ミリメートル、長さ150ミリメートルを有し、UV検出器(230ナノメートルでの吸収)によりクロマトグラムが作成される;(c)約2.5分でのピーク(主として過剰の塩化ジニトロベンゾイルに関する)、本発明の誘導体化置換ポリエチレン化合物の約4.5分でのピークおよび誘導体化ポリエチレングリコール(誘導体化ジオール)に対する約9.5分の十分に分離されたピークを有するクロマトグラム。ポリエチレングリコールと本発明の置換ポリエチレングリコール化合物との合計モルのうちのポリエチレングリコールのモル%量はここで、誘導体化ポリエチレングリコール・ピークの面積の1/2と本発明の誘導体化置換ポリエチレン化合物に対するピークの面積の1/2との合計で、誘導体化ポリエチレングリコール・ピーク面積の1/2を割り、100倍したものと定義される。

40

【0028】

50

上記の手順は特定の厳密な条件下で操作される特定の逆相カラムに関すること、および厳密な条件下での液体クロマトグラフィー技術分野で周知のとおり、おそらく別の特定のシステムに対しては厳密な条件を決定する必要があり、その厳密な条件は上記条件とは相違するが適切な実験により決定されることが、理解されるべきである。

【実施例】

【0029】

以前のバッチに続いて10 Kgのジグリムで2回洗浄された5ガロンのステンレススチールの反応器に、28.02 g (0.233モル)の無水ジ(エチレングリコール)メチルエーテル(ダウアノール DM、4 モレキュラーシープを通して保存)、3.21 g (0.024モル)の30%水素化カリウム、および7.32 Kgのジグリムがロードされた。該ジグリムは活性化アルミナの2" x 36" カラムに、続いて8-12メッシュの3オングストロームの活性化モレキュラーシープの2" x 36" カラムに、流速約0.08 Kg/分で通過させて反応器に移された。反応器を100 に加熱する。反応混合物の水分濃度は6.3 ppmであると決定される。酸化エチレン(E0)のダイレクトフィード(DF)タンクの圧力テストに続いて、DFタンクが7.480 Kg (170モル)のE0(水分含量<5 ppm)で充填される。5ガロンの反応器は約35 psia未満まで通気され、E0の添加が開始される。E0は100 の温度で、100 psia未満の圧力を維持する速度で添加され、7時間継続する。E0添加が完了した後、反応器は70 まで冷却され、真空にされる。封管による窒素の添加により圧力が1-2 psiaに調整される。パージが1時間継続され、その後真空バルブが閉じられる。反応器は約35 psiaまで圧力がかけられ、産物が底のバルブを通して5ガロンのステンレススチール缶に中身を出される。反応器は2回10 Kg部のジグリムでリンスされる。2度目のリンスの後、空の反応器は約15分間、底のバルブと反応器の上のベント・バルブから窒素パージを用いて、140 まで加熱される。反応器は次の反応のためにシールされ、冷却される。

【0030】

5.0 Kg部の該mPEG反応器産物が、50-Lのガラスの底ドレイン型丸底フラスコの上方に配置した12-Lのジャケット付きの底ドレイン型ガラス容器に充填される。12-Lフラスコの温度は再循環ウォーターバスを用いて65 に維持される。50-L容器への移送ラインはヒートテープを用いて、約70 まで加熱される。50-L容器に17.3 Kgのヘプタンおよび1.3 gの酢酸が充填される。暖かいmPEG溶液が63分かけて50-Lフラスコに移され、白色沈殿が形成される。50-L容器の温度は添加の間に大気温から36 まで引き上げられる。スラリーを一晩攪拌し、その後固体を真空濾過により分離する。濾過ケーキを3-Lのフリッター付きの漏斗で集め、8.5 Kgの新鮮なヘプタンでリンスする。湿潤固形物を乾燥トレイに移し、一定重量になるまで44時間にわたって真空下30 で乾燥した。得られたmPEG産物はGPC分析により分子量および多分散性(D)のようなポリマー特性を決定するように特徴付けられる。ピーク分子量(Mp)は28,613である。数平均分子量(Mn)は28,176である。重量平均分子量(Mw)は28,910である。分子量分散(Mw/Mn)は1.026である。PEGジオール含量は厳密な条件下で液体クロマトグラフィーにより決定される。

【0031】

追加例

以下の表1は、上記実施例に概略したシステムを用いた各種反応の処方(recipe)をあげたものである(バッチ4046は上記実施例である。)次の表2は表1の各種バッチに対する分析結果をあげたものである。

【0032】

10

20

30

40

【表 1】

バッチ	ダウアノール DM 重量 g	30% KH 重量 g	等量 塩基	ジグリム 重量 g	EO 重量 g	ポリマー 重量%	Rxn 時間 時間 (h)	EO 添加 速度 kg/h
3178	40.00	6.80	0.15	4800	7005	59.4	6.0	1.17
3179	40.10	6.70	0.15	4820	7000	59.3	5.1	1.37
3181	80.00	13.50	0.15	2400	3435	59.3	2.3	1.49
4006	40.05	4.52	0.10	4800	6860	58.9	7.4	0.92
4008	26.99	3.00	0.10	8100	6810	45.7	11.0	0.62
4012	40.01	4.45	0.10	4800	6860	58.9	10.0	0.69
4013	40.00	4.46	0.10	4800	7100	59.8	10.0	0.71
4018	40.01	4.46	0.10	4800	7110	59.8	5.8	1.24
4019	27.03	3.00	0.10	8120	7095	46.7	6.5	1.09
4024	15.01	1.68	0.10	9780	5060	34.2	5.5	0.92
4025	25.01	2.79	0.10	7500	6565	46.8	7.5	0.88
4028	18.04	2.01	0.10	8110	6760	45.5	10.0	0.68
4029	13.30	1.50	0.10	4840	5200	51.8	8.0	0.65
4034	80.02	8.91	0.10	2420	3490	59.5	4.5	0.78
4036	20.42	2.34	0.10	8020	7875	49.6	9.0	0.88
4039	40.02	4.54	0.10	4800	7120	59.8	8.0	0.89
4041	40.02	4.57	0.10	4820	7125	59.7	7.0	1.02
4042	20.01	2.35	0.11	8020	7875	49.6	12.0	0.66
4046	28.02	3.21	0.10	7320	7480	50.6	7.0	1.07
4047	20.00	2.35	0.11	8020	7870	49.6	9.5	0.83

10

20

30

【 0 0 3 3 】

【表 2】

バッチ	理論 MW	Mn	Mw	Mp	D	モル% ジオール	合計 水分 g	ppm 水分	
3181	5273	4619	4769	4739	1.032	0.54	0.065	10.9	
4034	5354	4729	4884	4837	1.033	0.63	0.076	12.7	
4006	20674	18735	19283	18852	1.029	2.89	0.174	14.9	10
4012	20695	19896	20389	20095	1.025	2.02	0.121	10.3	
3179	21068	20125	20829	20515	1.035	2.44	0.147	12.4	
3178	21135	16513	17350	16394	1.11	19.9	1.19	100.5	
4013	21420	19479	20098	19763	1.032	1.88	0.113	9.46	
4018	21445	23827	24501	24116	1.028	3.88	0.233	19.5	
4039	21469	20551	21127	20748	1.028	2.54	0.152	12.7	
4041	21484	19665	20046	20048	1.019	1.62	0.097	8.09	
4008	30398	28870	29903	29373	1.036	2.95	0.119	7.97	20
4019	31618	28118	28976	28707	1.031	3.11	0.126	8.27	
4025	31619	32227	33151	32837	1.029	3.60	0.134	9.51	
4046	32154	28176	28910	28613	1.026	2.23	0.094	6.32	
4024	40573	31945	32586	32469	1.02	3.37	0.076	5.12	
4028	45087	38713	39678	39586	1.025	3.84	0.104	6.99	
4036	46398	39574	40802	40506	1.031	5.19	0.159	9.99	
4029	47037	39015	40244	39711	1.032	4.04	0.081	8.06	30
4047	47340	41996	43669	42756	1.040	3.42	0.103	6.45	
4042	47346	40983	42457	41818	1.036	4.36	0.131	8.23	

【 0 0 3 4 】

上の表で、wtは重量；gはグラム；KHは水素化カリウム；Eqは等価；EOは酸化エチレン；Rxn時間は反応時間；kgはキログラム；Theor MWは理論上の分子量；Mnは数平均分子量；Mwは重量平均分子量；Mpはピーク分子量；Dは分子量分布の割合、すなわちMwをMnで割ったもの；MoI%はモルパーセント；およびppmは重量の百万分率。

【 0 0 3 5 】

結論として、本発明はその好ましい具体例に関して上述されているが、本発明はそれにより限定されず、以下の請求項により定義されるように、発明の範囲内に含まれる全ての代替物、修飾および等価物をカバーするように意図されることが理解されるべきことが、非常に明白であるはずである。

フロントページの続き

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ダウグス, エドワード, ディー.

アメリカ合衆国 ミシガン州 4 8 6 4 2, ミッドランド, エヌ. トゥペロ ドライブ 2 7 8
8

(72)発明者 アッペル, ロバート, ブルース

アメリカ合衆国 ミシガン州 4 8 6 4 0, ミッドランド, クレストウッド コート 1 2 0 0

(72)発明者 ヒップラー, ジェフリー, ジー.

アメリカ合衆国 ウェストバージニア州 2 5 3 0 9, サウス チャールストン, アイビーウッド
レーン 1 1 2 4

(72)発明者 ケーン, ブライアン, ティー.

アメリカ合衆国 ウェストバージニア州 2 5 1 5 6, チャールストン

審査官 久保 道弘

(56)参考文献 特開平 1 1 - 3 3 5 4 6 0 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 5 / 0 1 0 0 7 5 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C08G 65/00-65/48

C08L 1/00-101/14

CA/REGISTRY(STN)