

【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24年3月8日 (2012.3.8)

【公表番号】特表2010-526183(P2010-526183A)

【公表日】平成22年7月29日 (2010.7.29)

【年通号数】公開・登録公報2010-030

【出願番号】特願2010-506606(P2010-506606)

【国際特許分類】

C 0 8 G 65/333 (2006.01)

A 6 1 K 9/107 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

【 F I 】

C 0 8 G 65/333

A 6 1 K 9/107

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 31/337

【手続補正書】

【提出日】平成23年1月21日 (2011.1.21)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 0 7 】

(発明の実施形態の詳細な説明)

1 . 一般的説明

一実施形態により、本発明は、ポリマー親水性ブロック、場合により架橋性のまたは架橋されたポリ(アミノ酸ブロック)と、疎水性 D , L - 混合ポリ(アミノ酸)ブロックとを含むマルチブロックコポリマーを含むミセルを提供し、前記ミセルは内部コアと、場合により架橋性のまたは架橋された外部コアと、親水性シェルとを有することを特徴とする。ポリマー親水性ブロックは親水性シェルに相当し、場合により架橋性のまたは架橋されたポリ(アミノ酸ブロック)が場合により架橋された外部コアに相当し、疎水性 D , L - 混合ポリ(アミノ酸)ブロックは内部コアに相当することが認識されるであろう。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

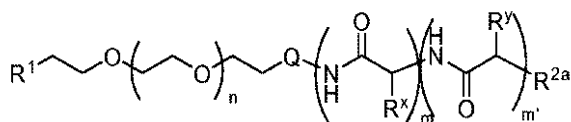
(項目 1)

ポリマー親水性ブロック、場合により架橋性のまたは架橋されたポリ(アミノ酸ブロック)と、疎水性 D , L - 混合ポリ(アミノ酸)ブロックとを含むマルチブロックコポリマーを含むミセルであって、該ミセルが内部コアと、場合により架橋性のまたは架橋された外部コアと、親水性シェルとを有することを特徴とする、ミセル。

(項目 2)

前記マルチブロックコポリマーが式 I :

【化 5 2】



I

(式中：

n は、10～2500であり；m は、0～1000であり；m' は、2～1000であり；R^x は、架橋可能である天然または非天然アミノ酸側鎖基であり；R^y は、疎水性 D, L - 混合ポリ(アミノ酸)ブロックを形成し；R¹ は、-Z(CH₂CH₂Y)_p(CH₂)_tR³であり、ここで：Z は、-O-、-S-、-C-C-、または-CH₂-であり；各 Y は独立して、-O-または-S-であり；p は0～10であり；t は0～10であり；

R³ は、水素、-N₃、-CN、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護アルデヒド、保護ヒドロキシル、保護カルボン酸、保護チオール、9～30員クラウンエーテル、あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～8員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～10員飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり；

Q は、原子価結合あるいは2価、飽和または不飽和、直鎖または分枝 C₁₋₁₂炭化水素鎖であり、ここでQの0～6個のメチレン単位は独立して、-Cy-、-O-、-NH-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-SO-、-SO₂-、-NH₂SO₂-、-SO₂NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-OC(O)NH-、または-NHC(O)O-によって置換され、ここで：

-Cy- は、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する場合により置換された5～8員の2価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する場合により置換された8～10員2価飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環であり；

R^{2a} は、モノ保護アミン、ジ保護アミン、-N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)R⁴、-NR⁴C(O)N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)OR⁴、または-NR⁴SO₂R⁴であり；

各 R⁴ は独立して、水素あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～8員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～10員飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり、あるいは；

同じ窒素原子上の2個の R⁴ は該窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する場合により置換された4～7員飽和、部分不飽和、またはアリール環を形成する)

のマルチブロックコポリマーである、項目1に記載のミセル。

(項目3)

R³ が場合により置換された脂肪族基である、項目2に記載のミセル。

(項目4)

R^3 が、 CN 、 N_3 、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、 t -ブチルジメチルシリル、 N -メチルプロピオールアミド、 N -メチル-4-アセチレニルアニリノ、 N -メチル-4-アセチレニルベンゾアミド、ビス-(4-エチニル-ベンジル)-アミノ、ジプロパルギルアミノ、ジ-ヘキサ-5-イニル-アミノ、ジ-ペンタ-4-イニル-アミノ、ジ-ブタ-3-イニル-アミノ、プロパルギルオキシ、ヘキサ-5-イニルオキシ、ペンタ-4-イニルオキシ、ジ-ブタ-3-イニルオキシ、 N -メチル-プロパルギルアミノ、 N -メチル-ヘキサ-5-イニル-アミノ、 N -メチル-ペンタ-4-イニル-アミノ、 N -メチル-ブタ-3-イニル-アミノ、2-ヘキサ-5-イニルジスルファニル、2-ペンタ-4-イニルジスルファニル、2-ブタ-3-イニルジスルファニル、または2-プロパルギルジスルファニルの1つ以上によって置換された脂肪族基である、項目3に記載のミセル。

(項目5)

R^3 が場合により置換されたアリール基である、項目4に記載のミセル。

(項目6)

R^3 が、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C \equiv CH$ 、 Br 、 I 、 F 、ビス-(4-エチニル-ベンジル)-アミノ、ジプロパルギルアミノ、ジ-ヘキサ-5-イニル-アミノ、ジ-ペンタ-4-イニル-アミノ、ジ-ブタ-3-イニル-アミノ、プロパルギルオキシ、ヘキサ-5-イニルオキシ、ペンタ-4-イニルオキシ、ジ-ブタ-3-イニルオキシ、2-ヘキサ-5-イニルオキシ-エチルジスルファニル、2-ペンタ-4-イニルオキシ-エチルジスルファニル、2-ブタ-3-イニルオキシ-エチルジスルファニル、2-プロパルギルオキシ-エチルジスルファニル、ビス-ベンジルオキシ-メチル、[1,3]ジオキソラン-2-イル、または[1,3]ジオキソラン-2-イルの1つ以上によって置換されたフェニルまたはピリジルである、項目5に記載のミセル。

(項目7)

R^3 がアジド含有基またはアルキン含有基である、項目2に記載のミセル。

(項目8)

Q が原子価結合である、項目2に記載のミセル。

(項目9)

Q が、2価、飽和 C_{1-12} アルキレン鎖であり、ここで Q の0~6個のメチレン単位が独立して、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-C(O)-$ によって置換され、ここで $-Cy-$ が、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する場合により置換された5~8員2価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0~5個のヘテロ原子を有する場合により置換された8~10員2価飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環である、項目2に記載のミセル。

(項目10)

R^x が、グルタミン酸側鎖、アスパラギン酸側鎖、システイン側鎖、セリン側鎖、アルデヒド含有側鎖、リジン側鎖、アルギニン側鎖、イミダゾール含有側鎖、ベンズイミダゾール含有側鎖、またはヒスチジン側鎖より選択される天然または非天然アミノ酸側鎖基である、項目2に記載のミセル。

(項目11)

R^y を含むポリ(アミノ酸)ブロック全体が疎水性であるように、 R^y がD-疎水性およびL-親水性アミノ酸側鎖基の混合物より成る、項目2に記載のミセル。

(項目12)

R^y が、D-ロイシン、D-フェニルアラニン、D-アラニン、D-ベンジルアスパルテート、またはD-ベンジルグルタメートより選択される疎水性アミノ酸側鎖基、およびL-チロシン、L-システイン、L-セリン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-DOPA、L-ヒスチジン、L-リジン、L-オルニチン、またはL-アルギニンの1種以上の混合物より成る、項目11に記載のミセル。

(項 目 1 3)

L - 親水性アミノ酸および疎水性 D - 疎水性側鎖基の混合物が、L - チロシンおよび D - ロイシン、L - チロシンおよび D - フェニルアラニン、L - セリンおよび D - フェニルアラニン、L - アスパラギン酸および D - フェニルアラニン、L - グルタミン酸および D - フェニルアラニン、L - チロシンおよび D - ベンジルグルタメート、L - チロシンおよび D - ベンジルアスパルテート、L - セリンおよび D - ベンジルグルタメート、L - セリンおよび D - ベンジルアスパルテート、L - アスパラギン酸および D - ベンジルグルタメート、L - アスパラギン酸および D - ベンジルアスパルテート、L - グルタミン酸および D - ベンジルグルタメート、L - グルタミン酸および D - ベンジルアスパルテート、L - アスパラギン酸および D - ロイシン、ならびに L - グルタミン酸および D - ロイシンより選択される、項目 1 2 に記載のミセル。

(項 目 1 4)

R^{2a} が、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-NHR^4$ または $-N(R^4)_2$ であり、ここで各 R^4 が場合により置換された脂肪族基である、項目 4 に記載のミセル。

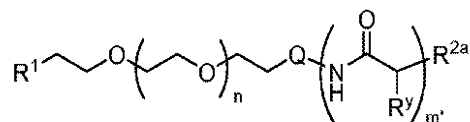
(項 目 1 5)

R^{2a} が $-NHR^4$ または $-N(R^4)_2$ であり、ここで各 R^4 が独立して、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ)エチル、ピリジン - 2 - イルジスルファニルメチル、メチルジスルファニルメチル、(4 - アセチレニルフェニル)メチル、3 - (メトキシカルボニル) - プロパ - 2 - イニル、メトキシカルボニルメチル、2 - (N - メチル - N - (4 - アセチレニルフェニル)カルボニルアミノ) - エチル、2 - フタルイミドエチル、4 - プロモベンジル、4 - クロロベンジル、4 - フルオロベンジル、4 - ヨードベンジル、4 - プロパルギルオキシベンジル、2 - ニトロベンジル、4 - (ビス - 4 - アセチレニルベンジル)アミノメチル - ベンジル、4 - プロパルギルオキシ - ベンジル、4 - ジプロパルギルアミノ - ベンジル、4 - (2 - プロパルギルオキシ - エチルジスルファニル)ベンジル、2 - プロパルギルオキシ - エチル、2 - プロパルギルジスルファニル - エチル、4 - プロパルギルオキシ - ブチル、2 - (N - メチル - N - プロパルギルアミノ)エチル、2 - (2 - ジプロパルギルアミノエトキシ) - エチル、ビニル、アリル、クロチル、2 - プロペニル、ブタ - 3 - エニル、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH(OCH_3)_2$ 、4 - (ビスベンジルオキシメチル)フェニルメチル、 $-CCCH_3$ 、 $-CH_2CCH_3$ 、 $-CH_2CCCH_3$ 、または $-CH_2CH_2CCH_3$ である、項目 1 4 に記載のミセル。

(項 目 1 6)

m が 0 であり、前記マルチブロックコポリマーが式 I - a :

【化 5 3】



I-a

(式 中 :)

n は、10 ~ 2500 であり；

m' は、2 ~ 1000 であり；

R^y は、疎水性 D, L - 混合ポリ(アミノ酸)ブロックを形成し；

R^1 は、 $-Z(CH_2CH_2Y)_p(CH_2)_tR^3$ であり、ここで：

Z は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、または $-CH_2-$ であり；

各 Y は独立して、 $-O-$ または $-S-$ であり；

p は 0 ~ 10 であり；

t は 0 ~ 10 であり；

R^3 は、水素、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護アルデヒド、保護ヒドロキシル、保護カルボン酸、保護チオール、9～30員クラウンエーテル、あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～8員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～10員飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり；

Q は、原子価結合あるいは2価、飽和または不飽和、直鎖または分枝 C_{1-12} 炭化水素鎖であり、ここでQの0～6個のメチレン単位は独立して、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、または $-NHC(O)O-$ によって置換され、ここで：

$-Cy-$ は、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する場合により置換された5～8員2価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する場合により置換された8～10員2価飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環であり；

R^{2a} は、モノ保護アミン、ジ保護アミン、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^4$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)OR^4$ 、または $-NR^4SO_2R^4$ であり；

各 R^4 は独立して、水素あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～8員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～10員飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり、あるいは；

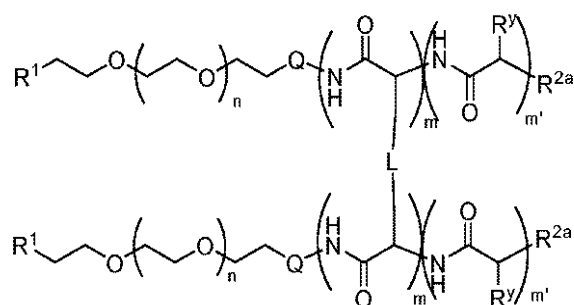
同じ窒素原子上の2個の R^4 は該窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する場合により置換された4～7員飽和、部分不飽和、またはアリール環を形成する）

のマルチブロックコポリマーである、項目2に記載のミセル。

(項目17)

マルチブロックポリマーが式III：

【化54】



III

(式中：

n は、10～2500であり；

m は、1～1000であり；

m' は、2～1000であり；

L は、2価、飽和または不飽和、直鎖または分枝 C_{1-12} 炭化水素鎖であり、ここでLの0～6個のメチレン単位は独立して、 $-M-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHSO$

$_{2}-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、または $-NHC(O)O-$ によって置換され、ここで：

$-M-$ は適切な 2 価金属であり；

$-Cy-$ は、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ～ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 5 ～ 8 員 2 価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ～ 5 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 8 ～ 10 員 2 価飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環であり；

R^y は、疎水性 D, L - 混合ポリ (アミノ酸) ブロックを形成し；

R^1 は、 $-Z(CH_2CH_2Y)_p(CH_2)_tR^3$ であり、ここで：

Z は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C-C-$ 、または $-CH_2-$ であり；

各 Y は独立して、 $-O-$ または $-S-$ であり；

p は 0 ～ 10 であり；

t は 0 ～ 10 であり；

R^3 は、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護アルデヒド、保護ヒドロキシル、保護カルボン酸、保護チオール、9 ～ 30 員クラウンエーテル、あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 8 員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 10 員飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり；

Q は、原子価結合あるいは 2 価、飽和または不飽和、直鎖または分枝 C_{1-12} アルキレン鎖であり、ここで Q の 0 ～ 6 個のメチレン単位は独立して、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、または $-NHC(O)O-$ によって置換され、ここで：

$-Cy-$ は、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ～ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 5 ～ 8 員 2 価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ～ 5 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 8 ～ 10 員 2 価飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環であり；

R^{2a} は、モノ保護アミン、ジ保護アミン、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^4$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)OR^4$ 、または $-NR^4SO_2R^4$ であり；

各 R^4 は独立して、水素、脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 8 員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 10 員飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり、あるいは；

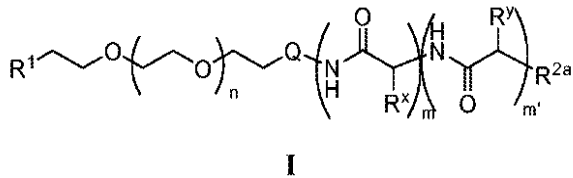
同じ窒素原子上の 2 個の R^4 は該窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 4 ～ 7 員飽和、部分不飽和、またはアリール環を形成する）

のマルチブロックポリマーである、項目 1 に記載のミセル。

(項目 18)

式 I：

【化 5 5】



(式中：

n は、10～2500であり；m は、0～1000であり；m' は、2～1000であり；R^x は、架橋可能である天然または非天然アミノ酸側鎖基であり；R^y は、疎水性 D, L - 混合ポリ(アミノ酸)ブロックを形成し；R¹ は、- Z (CH₂CH₂Y)_p (CH₂)_t R³ であり、ここで：Z は、- O -、- S -、- C - C -、または - CH₂ - であり；各 Y は独立して、- O - または - S - であり；p は 0～10であり；t は 0～10であり；

R³ は、水素、- N₃、- CN、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護アルデヒド、保護ヒドロキシル、保護カルボン酸、保護チオール、9～30員クラウンエーテル、あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～8員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～10員飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり；

Q は、原子価結合あるいは2価、飽和または不飽和、直鎖または分枝 C₁₋₁₂ 炭化水素鎖であり、ここで Q の 0～6 個のメチレン単位は独立して、- Cy -、- O -、- NH -、- S -、- OC(O) -、- C(O)O -、- C(O) -、- SO -、- SO₂ -、- NHSO₂ -、- SO₂NH -、- NHC(O) -、- C(O)NH -、- OC(O)NH -、または - NHC(O)O - によって置換され、ここで：

- Cy - は、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する場合により置換された5～8員2価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する場合により置換された8～10員2価飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環であり；

R^{2a} は、モノ保護アミン、ジ保護アミン、- N(R⁴)₂、- NR⁴C(O)R⁴、- NR⁴C(O)N(R⁴)₂、- NR⁴C(O)OR⁴、または - NR⁴SO₂R⁴ であり；

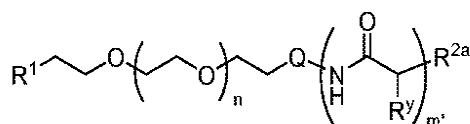
各 R⁴ は独立して、水素あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～8員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～10員飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり、あるいは；

同じ窒素原子上の2個の R⁴ は該窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する場合により置換された4～7員飽和、部分不飽和、またはアリール環を形成する) のマルチブロックコポリマー。

(項目19)

m が 0 であり、前記マルチブロックコポリマーが式 I - a：

【化 5 6】



I-a

(式中 :

n は、10 ~ 2500 であり ;m' は、2 ~ 1000 であり ;R^y は、疎水性 D, L - 混合ポリ (アミノ酸) ブロックを形成し ;R¹ は、- Z (CH₂ CH₂ Y)_p (CH₂)_t R³ であり、ここで :Z は、- O -、- S -、- C - C -、または - CH₂ - であり ;各 Y は独立して、- O - または - S - であり ;p は 0 ~ 10 であり ;t は 0 ~ 10 であり ;

R³ は、水素、- N₃、- CN、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護アルデヒド、保護ヒドロキシル、保護カルボン酸、保護チオール、9 ~ 30 員クラウンエーテル、あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり ;

Q は、原子価結合あるいは 2 価、飽和または不飽和、直鎖または分枝 C₁ - C₁₂ 炭化水素鎖であり、ここで Q の 0 ~ 6 個のメチレン単位は独立して、- Cy -、- O -、- NH -、- S -、- OC (O) -、- C (O) O -、- C (O) -、- SO -、- SO₂ -、- NH SO₂ -、- SO₂ NH -、- NHC (O) -、- C (O) NH -、- OC (O) NH -、または - NHC (O) O - によって置換され、ここで :

- Cy - は、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 5 ~ 8 員 2 価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 8 ~ 10 員 2 価飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環であり ;

R^{2a} は、モノ保護アミン、ジ保護アミン、- N (R⁴)₂、- NR⁴ C (O) R⁴、- NR⁴ C (O) N (R⁴)₂、- NR⁴ C (O) OR⁴、または - NR⁴ SO₂ R⁴ であり ;

各 R⁴ は独立して、水素あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり、あるいは ;

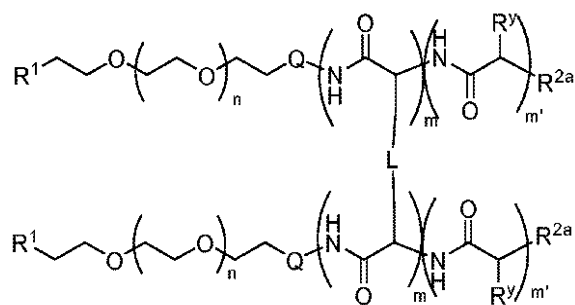
同じ窒素原子上の 2 個の R⁴ は該窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 4 ~ 7 員飽和、部分不飽和、またはアリール環を形成する)

のマルチブロックコポリマーである、項目 18 に記載のマルチブロックコポリマー。

(項目 20)

R^x が架橋されており、前記マルチブロックコポリマーが式 I I I :

【化 5 7】



III

(式中：

 n は、10～2500であり； m は、1～1000であり； m' は、2～1000であり；

L は、2価、飽和または不飽和、直鎖または分枝 C_{1-12} 炭化水素鎖であり、ここで L の0～6個のメチレン単位は独立して、 $-M-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-SO_2 NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、または $-NHC(O)O-$ によって置換され、ここで：

 $-M-$ は適切な2価金属であり；

$-Cy-$ は、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する場合により置換された5～8員2価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する場合により置換された8～10員2価飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環であり；

 R^y は、疎水性D，L-混合ポリ(アミノ酸)ブロックを形成し； R^1 は、 $-Z(CH_2CH_2Y)_p(CH_2)_tR^3$ であり、ここで： Z は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C-C-$ 、または $-CH_2-$ であり；各 Y は独立して、 $-O-$ または $-S-$ であり； p は0～10であり； t は0～10であり；

R^3 は、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護アルデヒド、保護ヒドロキシル、保護カルボン酸、保護チオール、9～30員クラウンエーテル、あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～8員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～10員飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり；

Q は、原子価結合あるいは2価、飽和または不飽和、直鎖または分枝 C_{1-12} アルキレン鎖であり、ここで Q の0～6個のメチレン単位は独立して、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-SO_2 NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、または $-NHC(O)O-$ によって置換され、ここで：

$-Cy-$ は、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する場合により置換された5～8員2価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する場合により置換された8～10員2価飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環であり；

 R^{2a} は、モノ保護アミン、ジ保護アミン、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^4$ 、

$-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)OR^4$ 、または $-NR^4SO_2R^4$ であり；

各 R^4 は独立して、水素、脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～8員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～10員飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり、あるいは；

同じ窒素原子上の2個の R^4 は該窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する場合により置換された4～7員飽和、部分不飽和、またはアリール環を形成する）

のマルチブロックコポリマーである、項目18に記載のマルチブロックコポリマー。

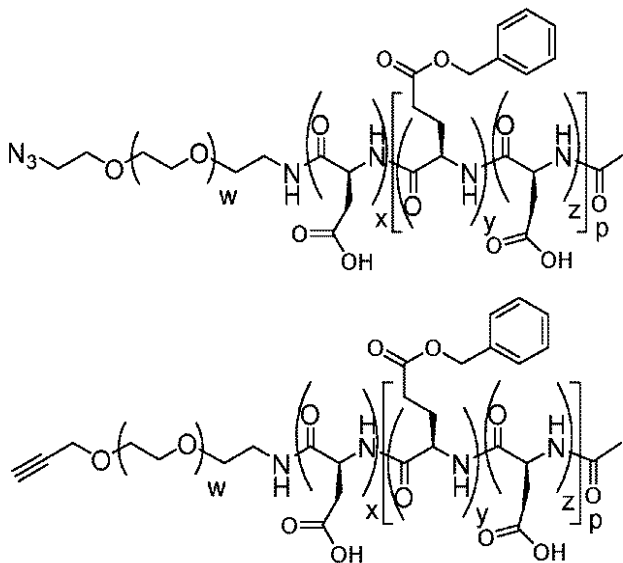
(項目21)

前記マルチブロックコポリマーが表1～7に示したいずれかより選択される、項目1に記載のミセル。

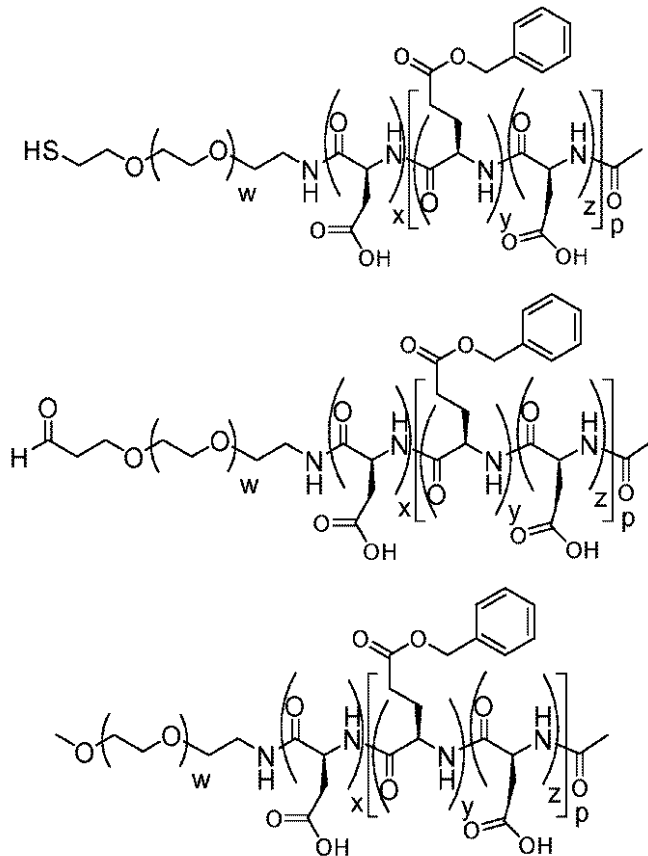
(項目22)

前記マルチブロックコポリマーが：

【化58】



【化 5 9】



(式中、各 w は独立して 50 ~ 400 であり、各 x は独立して 0 ~ 30 であり、各 y は独立して 1 ~ 50 であり、各 z は独立して 1 ~ 50 であり、各 p は y および z の和である) から成る群より選択される、項目 1 に記載のミセル。

(項目 23)

前記ミセルが該ミセル中にカプセル化された疎水性薬物を有する、項目 1 に記載のミセル。

(項目 24)

前記薬物が化学療法剤である、項目 23 に記載のミセル。

(項目 25)

前記化学療法剤がドセタキセル、タキソール、SN-38、イリノテカン、レトロゾール、またはドキソルビシンである、項目 24 に記載のミセル。

(項目 26)

R^1 が、1 次標識、染料、タンパク質、オリゴペプチド、抗体、単糖類、オリゴサッカライド、ビタミン、または他の小型生体分子より選択される基にコンジュゲートされている、項目 2 に記載のミセル。

(項目 27)

項目 1 に記載のミセル、および製薬的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む、製薬的に許容される組成物。

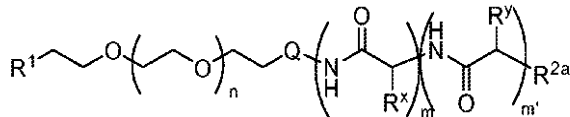
(項目 28)

項目 24 に記載のミセル、またはその製薬的に許容される組成物を投与するステップを含む、患者の癌を治療する方法。

(項目 27)

(a) 式 I :

【化 6 0】



I

(式中 :

n は、 1 0 ~ 2 5 0 0 であり ;m は、 1 ~ 1 0 0 0 であり ;m ' は、 2 ~ 1 0 0 0 であり ;R ˣ は、架橋可能である天然または非天然アミノ酸側鎖基であり ;R ʸ は、疎水性 D , L - 混合ポリ (アミノ酸) ブロックを形成し ;R ¹ は、 - Z (C H ₂ C H ₂ Y) p (C H ₂) t R ³ であり、ここで :Z は、 - O - 、 - S - 、 - C C - 、または - C H ₂ - であり ;各 Y は独立して、 - O - または - S - であり ;p は 0 ~ 1 0 であり ;t は 0 ~ 1 0 であり ;

R ³ は、水素、 - N ₃、 - C N、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護アルデヒド、保護ヒドロキシル、保護カルボン酸、保護チオール、9 ~ 3 0 員クラウンエーテル、あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 1 0 員飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり ;

Q は、原子価結合あるいは 2 価、飽和または不飽和、直鎖または分枝 C ₁ - ₁ ₂ 炭化水素鎖であり、ここで Q の 0 ~ 6 個のメチレン単位は独立して、 - C y - 、 - O - 、 - N H - 、 - S - 、 - O C (O) - 、 - C (O) O - 、 - C (O) - 、 - S O - 、 - S O ₂ - 、 - N H S O ₂ - 、 - S O ₂ N H - 、 - N H C (O) - 、 - C (O) N H - 、 - O C (O) N H - 、または - N H C (O) O - によって置換され、ここで :

- C y - は、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 5 ~ 8 員 2 価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 8 ~ 1 0 員 2 価飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環であり ;

R ² a は、モノ保護アミン、ジ保護アミン、 - N (R ⁴) ₂、 - N R ⁴ C (O) R ⁴、 - N R ⁴ C (O) N (R ⁴) ₂、 - N R ⁴ C (O) O R ⁴、または - N R ⁴ S O ₂ R ⁴ であり ;

各 R ⁴ は独立して、水素あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 1 0 員飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり、あるいは ;

同じ窒素原子上の 2 個の R ⁴ は該窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 4 ~ 7 員飽和、部分不飽和、またはアリール環を形成する)

のマルチブロックコポリマーを用意するステップと ;

(b) 該式 I の化合物を治療剤と組合せるステップと ;

(c) 得られたミセルを架橋剤によって処理して R ˣ を架橋させるステップと ;
を含む、項目 1 に記載のミセルを調製する方法。

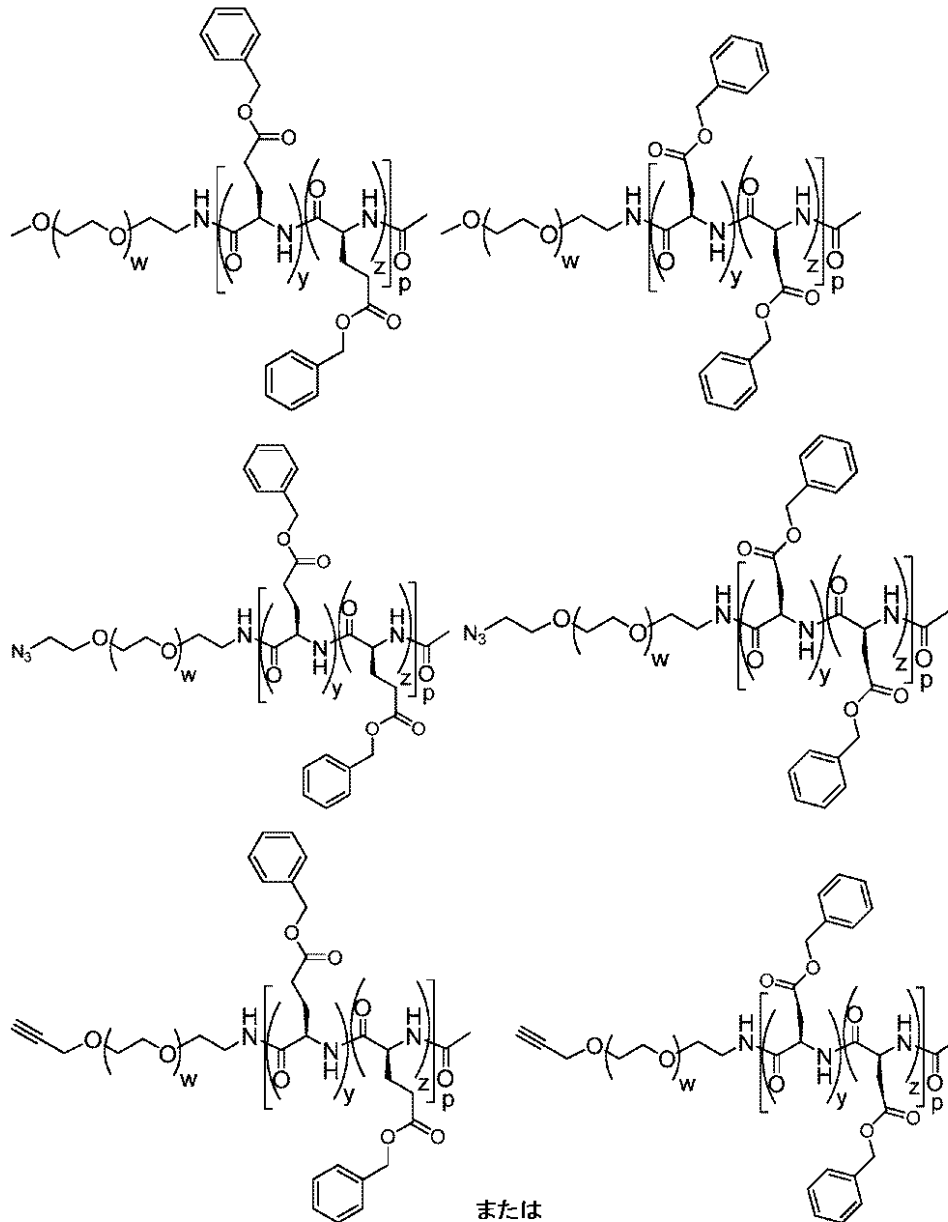
(項目 27)

R³ が、D - ベンジルグルタメートおよび L - ベンジルグルタメート、D - ベンジルアスパルテートおよび L - ベンジルアスパルテート、D - ベンジルアスパルテートおよび L - ベンジルグルタメート、または D - ベンジルグルタメートおよび L - ベンジルアスパルテートより選択される、D - 疎水性および L - 疎水性アミノ酸の混合物より成る、項目 16 に記載のミセル。

(項目 28)

前記マルチブロックコポリマーが：

【化 61】



より選択される、項目 27 に記載のミセル。

【手続補正 2】

【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】

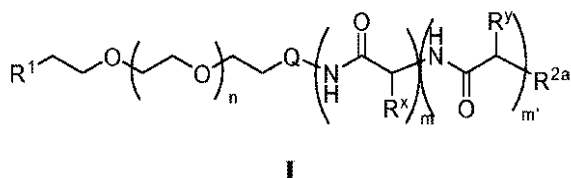
【請求項 1】

ポリマー親水性ブロック、場合により架橋性のまたは架橋されたポリ(アミノ酸ブロック)と、疎水性 D, L - 混合ポリ(アミノ酸)ブロックを含むマルチブロックコポリマーを含むミセルであって、該ミセルが内部コアと、場合により架橋性のまたは架橋された外部コアと、親水性シェルとを有することを特徴とする、ミセル。

【請求項 2】

前記マルチブロックコポリマーが式 I :

【化 5 2】



(式中：

n は、10 ~ 2500 であり；

m は、0 ~ 1000 であり；

m' は、2 ~ 1000 であり；

Rˣ は、架橋可能である天然または非天然アミノ酸側鎖基であり；

Rʸ は、疎水性 D, L - 混合ポリ(アミノ酸)ブロックを形成し；

R¹ は、-Z(CH₂CH₂Y)ₚ(CH₂)ₜR³ であり、ここで：

Z は、-O-、-S-、-C-C-、または-CH₂-であり；

各 Y は独立して、-O-または-S-であり；

p は 0 ~ 10 であり；

t は 0 ~ 10 であり；

R³ は、水素、-N₃、-CN、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護アルデヒド、保護ヒドロキシル、保護カルボン酸、保護チオール、9 ~ 30 員クラウンエーテル、あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり；

Q は、原子価結合あるいは 2 価、飽和または不飽和、直鎖または分枝 C₁ - ₁₂ 炭化水素鎖であり、ここで Q の 0 ~ 6 個のメチレン単位は独立して、-Cy-、-O-、-NH-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-SO-、-SO₂-、-NHSO₂-、-SO₂NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-OC(O)NH-、または-NHC(O)O- によって置換され、ここで：

-Cy- は、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 5 ~ 8 員の 2 価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 8 ~ 10 員 2 価飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環であり；

R²ᵃ は、モノ保護アミン、ジ保護アミン、-N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)R⁴、-NR⁴C(O)N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)OR⁴、または-NR⁴SO₂R⁴ であり；

各 R⁴ は独立して、水素あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり、あるいは；

同じ窒素原子上の 2 個の R^4 は該窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 4 ~ 7 員飽和、部分不飽和、またはアリール環を形成する)

のマルチブロックコポリマーである、請求項 1 に記載のミセル。

【請求項 3】

R^3 が場合により置換された脂肪族基である、請求項 2 に記載のミセル。

【請求項 4】

R^3 が、 CN 、 N_3 、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、 t -ブチルジメチルシリル、 N -メチルプロピオールアミド、 N -メチル-4-アセチレニルアニリノ、 N -メチル-4-アセチレニルベンゾアミド、ビス-(4-エチニル-ベンジル)-アミノ、ジプロパルギルアミノ、ジ-ヘキサ-5-イニル-アミノ、ジ-ペンタ-4-イニル-アミノ、ジ-ブタ-3-イニル-アミノ、プロパルギルオキシ、ヘキサ-5-イニルオキシ、ペンタ-4-イニルオキシ、ジ-ブタ-3-イニルオキシ、 N -メチル-プロパルギルアミノ、 N -メチル-ヘキサ-5-イニル-アミノ、 N -メチル-ペンタ-4-イニル-アミノ、 N -メチル-ブタ-3-イニル-アミノ、2-ヘキサ-5-イニルジスルファニル、2-ペンタ-4-イニルジスルファニル、2-ブタ-3-イニルジスルファニル、または 2-プロパルギルジスルファニルの 1 つ以上によって置換された脂肪族基である、請求項 3 に記載のミセル。

【請求項 5】

R^3 が場合により置換されたアリール基である、請求項 4 に記載のミセル。

【請求項 6】

R^3 が、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C \equiv CH$ 、 Br 、 I 、 F 、ビス-(4-エチニル-ベンジル)-アミノ、ジプロパルギルアミノ、ジ-ヘキサ-5-イニル-アミノ、ジ-ペンタ-4-イニル-アミノ、ジ-ブタ-3-イニル-アミノ、プロパルギルオキシ、ヘキサ-5-イニルオキシ、ペンタ-4-イニルオキシ、ジ-ブタ-3-イニルオキシ、2-ヘキサ-5-イニルオキシ-エチルジスルファニル、2-ペンタ-4-イニルオキシ-エチルジスルファニル、2-ブタ-3-イニルオキシ-エチルジスルファニル、2-プロパルギルオキシ-エチルジスルファニル、ビス-ベンジルオキシ-メチル、[1, 3]ジオキソラン-2-イル、または [1, 3]ジオキソラン-2-イルの 1 つ以上によって置換されたフェニルまたはピリジルである、請求項 5 に記載のミセル。

【請求項 7】

R^3 がアジド含有基またはアルキン含有基である、請求項 2 に記載のミセル。

【請求項 8】

Q が原子価結合である、請求項 2 に記載のミセル。

【請求項 9】

Q が、2 価、飽和 C_{1-12} アルキレン鎖であり、ここで Q の 0 ~ 6 個のメチレン単位が独立して、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-C(O)-$ によって置換され、ここで $-Cy-$ が、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 5 ~ 8 員 2 価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 8 ~ 10 員 2 価飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環である、請求項 2 に記載のミセル。

【請求項 10】

R^x が、グルタミン酸側鎖、アスパラギン酸側鎖、システイン側鎖、セリン側鎖、アルデヒド含有側鎖、リジン側鎖、アルギニン側鎖、イミダゾール含有側鎖、ベンズイミダゾール含有側鎖、またはヒスチジン側鎖より選択される天然または非天然アミノ酸側鎖基である、請求項 2 に記載のミセル。

【請求項 11】

R^y を含むポリ(アミノ酸)ブロック全体が疎水性であるように、 R^y が D -疎水性およ

び L - 親水性アミノ酸側鎖基の混合物より成る、請求項 2 に記載のミセル。

【請求項 1 2】

R^y が、D - ロイシン、D - フェニルアラニン、D - アラニン、D - ベンジルアスパルテート、または D - ベンジルグルタメートより選択される疎水性アミノ酸側鎖基、および L - チロシン、L - シスチン、L - セリン、L - アスパラギン酸、L - グルタミン酸、L - DOPA、L - ヒスチジン、L - リジン、L - オルニチン、または L - アルギニンの 1 種以上の混合物より成る、請求項 1 1 に記載のミセル。

【請求項 1 3】

L - 親水性アミノ酸および疎水性 D - 疎水性側鎖基の混合物が、L - チロシンおよび D - ロイシン、L - チロシンおよび D - フェニルアラニン、L - セリンおよび D - フェニルアラニン、L - アスパラギン酸および D - フェニルアラニン、L - グルタミン酸および D - フェニルアラニン、L - チロシンおよび D - ベンジルグルタメート、L - チロシンおよび D - ベンジルアスパルテート、L - セリンおよび D - ベンジルグルタメート、L - セリンおよび D - ベンジルアスパルテート、L - アスパラギン酸および D - ベンジルグルタメート、L - アスパラギン酸および D - ベンジルアスパルテート、L - グルタミン酸および D - ベンジルグルタメート、L - グルタミン酸および D - ベンジルアスパルテート、L - アスパラギン酸および D - ロイシン、ならびに L - グルタミン酸および D - ロイシンより選択される、請求項 1 2 に記載のミセル。

【請求項 1 4】

R^{2a} が、-NHC(O)R⁴、-NHR⁴または-N(R⁴)₂であり、ここで各 R⁴ が場合により置換された脂肪族基である、請求項 4 に記載のミセル。

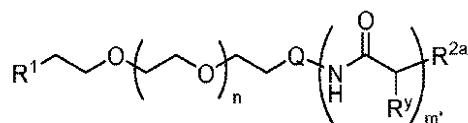
【請求項 1 5】

R^{2a} が-NHR⁴または-N(R⁴)₂であり、ここで各 R⁴ が独立して、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ)エチル、ピリジン - 2 - イルジスルファニルメチル、メチルジスルファニルメチル、(4 - アセチレニルフェニル)メチル、3 - (メトキシカルボニル) - プロパ - 2 - イニル、メトキシカルボニルメチル、2 - (N - メチル - N - (4 - アセチレニルフェニル)カルボニルアミノ) - エチル、2 - フタルイミドエチル、4 - プロモベンジル、4 - クロロベンジル、4 - フルオロベンジル、4 - ヨードベンジル、4 - プロパルギルオキシベンジル、2 - ニトロベンジル、4 - (ビス - 4 - アセチレニルベンジル)アミノメチル - ベンジル、4 - プロパルギルオキシ - ベンジル、4 - ジプロパルギルアミノ - ベンジル、4 - (2 - プロパルギルオキシ - エチルジスルファニル)ベンジル、2 - プロパルギルオキシ - エチル、2 - プロパルギルジスルファニル - エチル、4 - プロパルギルオキシ - ブチル、2 - (N - メチル - N - プロパルギルアミノ)エチル、2 - (2 - ジプロパルギルアミノエトキシ) - エチル、ビニル、アリル、クロチル、2 - プロペニル、ブタ - 3 - エニル、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH(OCH₃)₂、4 - (ビスベンジルオキシメチル)フェニルメチル、-CC(CH₃)₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₃、または-CH₂CH₂C(CH₃)₂CH₃である、請求項 1 4 に記載のミセル。

【請求項 1 6】

m が 0 であり、前記マルチブロックコポリマーが式 I - a :

【化 5 3】



I-a

(式中：

n は、10 ~ 2500 であり；

m' は、2 ~ 1000 であり；

R^y は、疎水性 D, L - 混合ポリ(アミノ酸)ブロックを形成し;

R^1 は、 $-Z(CH_2CH_2Y)_p(CH_2)_tR^3$ であり、ここで:

Z は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C-C-$ 、または $-CH_2-$ であり;

各 Y は独立して、 $-O-$ または $-S-$ であり;

p は 0 ~ 10 であり;

t は 0 ~ 10 であり;

R^3 は、水素、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護アルデヒド、保護ヒドロキシル、保護カルボン酸、保護チオール、9 ~ 30 員クラウンエーテル、あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり;

Q は、原子価結合あるいは 2 価、飽和または不飽和、直鎖または分枝 C_{1-12} 炭化水素鎖であり、ここで Q の 0 ~ 6 個のメチレン単位は独立して、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH_2SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、または $-NHC(O)O-$ によって置換され、ここで:

$-Cy-$ は、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 5 ~ 8 員 2 価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 8 ~ 10 員 2 価飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環であり;

R^{2a} は、モノ保護アミン、ジ保護アミン、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^4$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)OR^4$ 、または $-NR^4SO_2R^4$ であり;

各 R^4 は独立して、水素あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり、あるいは;

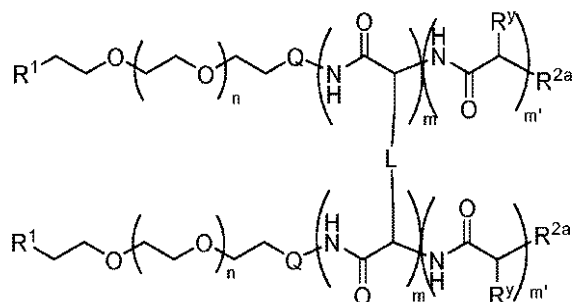
同じ窒素原子上の 2 個の R^4 は該窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 4 ~ 7 員飽和、部分不飽和、またはアリール環を形成する)

のマルチブロックコポリマーである、請求項 2 に記載のミセル。

【請求項 17】

マルチブロックポリマーが式 IIII:

【化 54】



IIII

(式中:

n は、10 ~ 2500 であり;

m は、1 ~ 1000 であり；

m' は、2 ~ 1000 であり；

L は、2 価、飽和または不飽和、直鎖または分枝 C_{1-12} 炭化水素鎖であり、ここで L の 0 ~ 6 個のメチレン単位は独立して、-M-、-Cy-、-O-、-NH-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-SO-、-SO₂-、-NH₂SO₂-、-SO₂NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-OC(O)NH-、または -NHC(O)O- によって置換され、ここで：

-M- は適切な 2 価金属であり；

-Cy- は、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 5 ~ 8 員 2 価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 8 ~ 10 員 2 価飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環であり；

R^y は、疎水性 D, L - 混合ポリ(アミノ酸)ブロックを形成し；

R¹ は、-Z(CH₂CH₂Y)_p(CH₂)_tR³ であり、ここで：

Z は、-O-、-S-、-C-C-、または -CH₂- であり；

各 Y は独立して、-O- または -S- であり；

p は 0 ~ 10 であり；

t は 0 ~ 10 であり；

R³ は、-N₃、-CN、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護アルデヒド、保護ヒドロキシル、保護カルボン酸、保護チオール、9 ~ 30 員クラウンエーテル、あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり；

Q は、原子価結合あるいは 2 価、飽和または不飽和、直鎖または分枝 C_{1-12} アルキレン鎖であり、ここで Q の 0 ~ 6 個のメチレン単位は独立して、-Cy-、-O-、-NH-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-SO-、-SO₂-、-NH₂SO₂-、-SO₂NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-OC(O)NH-、または -NHC(O)O- によって置換され、ここで：

-Cy- は、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 5 ~ 8 員 2 価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 8 ~ 10 員 2 価飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環であり；

R^{2a} は、モノ保護アミン、ジ保護アミン、-N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)R⁴、-NR⁴C(O)N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)OR⁴、または -NR⁴SO₂R⁴ であり；

各 R⁴ は独立して、水素、脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり、あるいは；

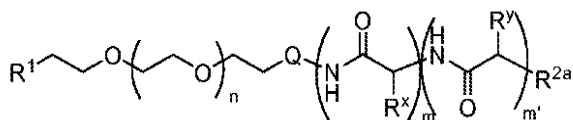
同じ窒素原子上の 2 個の R⁴ は該窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 4 ~ 7 員飽和、部分不飽和、またはアリール環を形成する)

のマルチブロックポリマーである、請求項 1 に記載のミセル。

【請求項 18】

式 I：

【化 5 5】



I

(式中：

n は、10～2500であり；

m は、0～1000であり；

m' は、2～1000であり；

Rˣ は、架橋可能である天然または非天然アミノ酸側鎖基であり；

Rʸ は、疎水性 D, L - 混合ポリ(アミノ酸)ブロックを形成し；

R¹ は、-Z(CH₂CH₂Y)ₚ(CH₂)ₜR³であり、ここで：

Z は、-O-、-S-、-C-C-、または-CH₂-であり；

各 Y は独立して、-O-または-S-であり；

p は0～10であり；

t は0～10であり；

R³ は、水素、-N₃、-CN、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護アルデヒド、保護ヒドロキシル、保護カルボン酸、保護チオール、9～30員クラウンエーテル、あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～8員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～10員飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり；

Q は、原子価結合あるいは2価、飽和または不飽和、直鎖または分枝 C₁-₁₂炭化水素鎖であり、ここで Q の0～6個のメチレン単位は独立して、-Cy-、-O-、-NH-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-SO-、-SO₂-、-NH₂SO₂-、-SO₂NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-OC(O)NH-、または-NHC(O)O-によって置換され、ここで：

-Cy- は、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する場合により置換された5～8員2価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する場合により置換された8～10員2価飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環であり；

R²ᵃ は、モノ保護アミン、ジ保護アミン、-N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)R⁴、-NR⁴C(O)N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)OR⁴、または-NR⁴SO₂R⁴であり；

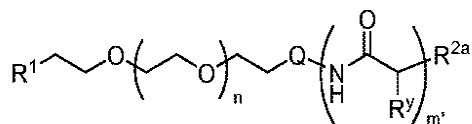
各 R⁴ は独立して、水素あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～8員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～10員飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり、あるいは；

同じ窒素原子上の2個の R⁴ は該窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する場合により置換された4～7員飽和、部分不飽和、またはアリール環を形成する)のマルチブロックコポリマー。

【請求項 19】

m が0であり、前記マルチブロックコポリマーが式 I - a：

【化 5 6】



I-a

(式中：

n は、10～2500であり；

m' は、2～1000であり；

R^y は、疎水性 D, L - 混合ポリ(アミノ酸)ブロックを形成し；R¹ は、-Z(CH₂CH₂Y)_p(CH₂)_tR³であり、ここで：Z は、-O-、-S-、-C-C-、または-CH₂-であり；

各 Y は独立して、-O-または-S-であり；

p は0～10であり；

t は0～10であり；

R³ は、水素、-N₃、-CN、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護アルデヒド、保護ヒドロキシル、保護カルボン酸、保護チオール、9～30員クラウンエーテル、あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～8員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～10員飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり；

Q は、原子価結合あるいは2価、飽和または不飽和、直鎖または分枝 C₁₋₁₂炭化水素鎖であり、ここでQの0～6個のメチレン単位は独立して、-Cy-、-O-、-NH-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-SO-、-SO₂-、-NH₂SO₂-、-SO₂NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-OC(O)NH-、または-NHC(O)O-によって置換され、ここで：

-Cy- は、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する場合により置換された5～8員2価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する場合により置換された8～10員2価飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環であり；

R^{2a} は、モノ保護アミン、ジ保護アミン、-N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)R⁴、-NR⁴C(O)N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)OR⁴、または-NR⁴SO₂R⁴であり；

各 R⁴ は独立して、水素あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～8員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～10員飽和、部分不飽和、またはアリール2環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり、あるいは；

同じ窒素原子上の2個の R⁴ は該窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する場合により置換された4～7員飽和、部分不飽和、またはアリール環を形成する)

のマルチブロックコポリマーである、請求項18に記載のマルチブロックコポリマー。

【請求項20】

R^x が架橋されており、前記マルチブロックコポリマーが式 I I I：

$$\begin{array}{c}
 R^1-CH_2CH_2-O-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-Q-\left(NH-C(=O)-CH(R^x)-N \right)_m-C(=O)-CH(R^y)-R^{2a}_{m'} \\
 | \\
 L \\
 R^1-CH_2CH_2-O-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-Q-\left(NH-C(=O)-CH(L)-N \right)_m-C(=O)-CH(R^y)-R^{2a}_{m'}
 \end{array}$$

R^{2a} は、モノ保護アミン、ジ保護アミン、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^4$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)OR^4$ 、または $-NR^4SO_2R^4$ で

あり；

各 R^4 は独立して、水素、脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり、あるいは；

同じ窒素原子上の 2 個の R^4 は該窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 4 ~ 7 員飽和、部分不飽和、またはアリール環を形成する)

のマルチブロックコポリマーである、請求項 18 に記載のマルチブロックコポリマー。

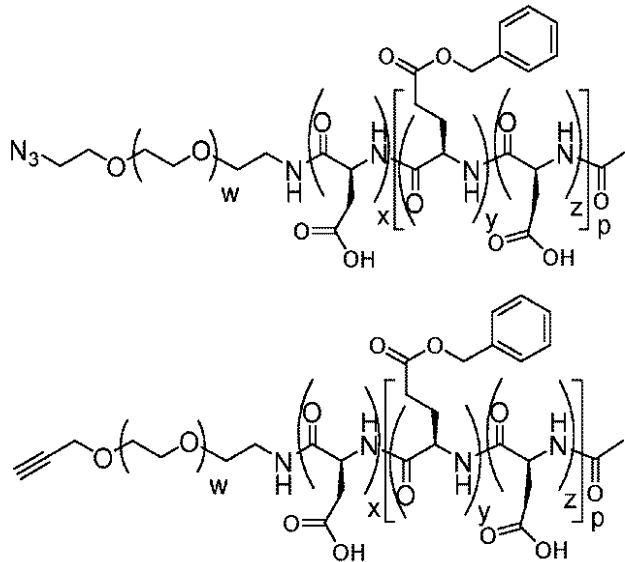
【請求項 21】

前記マルチブロックコポリマーが表 1 ~ 7 に示したいずれかより選択される、請求項 1 に記載のミセル。

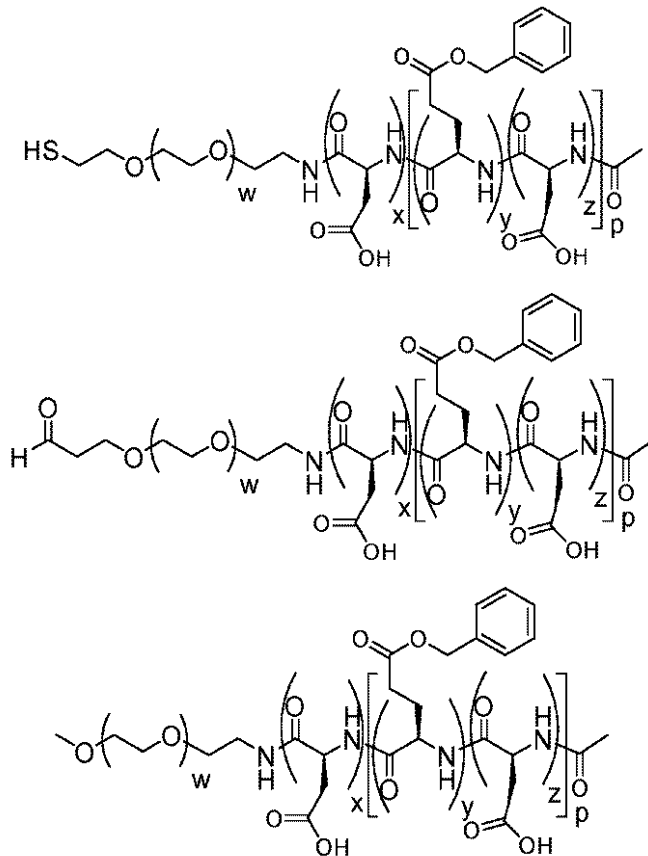
【請求項 22】

前記マルチブロックコポリマーが；

【化 58】



【化 5 9】



(式中、各 w は独立して $50 \sim 400$ であり、各 x は独立して $0 \sim 30$ であり、各 y は独立して $1 \sim 50$ であり、各 z は独立して $1 \sim 50$ であり、各 p は y および z の和である) から成る群より選択される、請求項 1 に記載のミセル。

【請求項 2 3】

前記ミセルが該ミセル中にカプセル化された疎水性薬物を有する、請求項 1 に記載のミセル。

【請求項 2 4】

前記薬物が化学療法剤である、請求項 2 3 に記載のミセル。

【請求項 2 5】

前記化学療法剤がドセタキセル、タキソール、SN-38、イリノテカン、レトロゾール、またはドキソルビシンである、請求項 2 4 に記載のミセル。

【請求項 2 6】

R^1 が、1 次標識、染料、タンパク質、オリゴペプチド、抗体、単糖類、オリゴサッカライド、ビタミン、または他の小型生体分子より選択される基にコンジュゲートされている、請求項 2 に記載のミセル。

【請求項 2 7】

請求項 1 に記載のミセル、および製薬的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む、製薬的に許容される組成物。

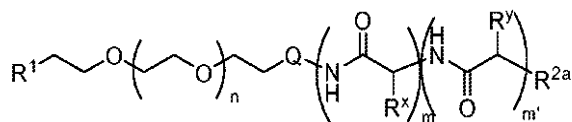
【請求項 2 8】

請求項 2 4 に記載のミセル、またはその製薬的に許容される組成物を含む、患者の癌を治療するための組成物。

【請求項 2 9】

(a) 式 I :

【化 6 0】



I

(式中 :

n は、10 ~ 2500 であり ;

m は、1 ~ 1000 であり ;

m' は、2 ~ 1000 であり ;

R^x は、架橋可能である天然または非天然アミノ酸側鎖基であり ;R^y は、疎水性 D, L - 混合ポリ (アミノ酸) ブロックを形成し ;R¹ は、- Z (CH₂CH₂Y)_p (CH₂)_t R³ であり、ここで :Z は、- O -、- S -、- C - C -、または - CH₂ - であり ;

各 Y は独立して、- O - または - S - であり ;

p は 0 ~ 10 であり ;

t は 0 ~ 10 であり ;

R³ は、水素、- N₃、- CN、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護アルデヒド、保護ヒドロキシル、保護カルボン酸、保護チオール、9 ~ 30 員クラウンエーテル、あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり ;

Q は、原子価結合あるいは 2 価、飽和または不飽和、直鎖または分枝 C₁ - C₁₂ 炭化水素鎖であり、ここで Q の 0 ~ 6 個のメチレン単位は独立して、- Cy -、- O -、- NH -、- S -、- OC (O) -、- C (O) O -、- C (O) -、- SO -、- SO₂ -、- NH SO₂ -、- SO₂ NH -、- NHC (O) -、- C (O) NH -、- OC (O) NH -、または - NHC (O) O - によって置換され、ここで :

- Cy - は、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 5 ~ 8 員 2 価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 8 ~ 10 員 2 価飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環であり ;

R^{2a} は、モノ保護アミン、ジ保護アミン、- N (R⁴)₂、- NR⁴ C (O) R⁴、- NR⁴ C (O) N (R⁴)₂、- NR⁴ C (O) OR⁴、または - NR⁴ SO₂ R⁴ であり ;

各 R⁴ は独立して、水素あるいは脂肪族、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員飽和、部分不飽和、またはアリール環、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員飽和、部分不飽和、またはアリール 2 環式環、あるいは検出可能な部分より選択される場合により置換された基であり、あるいは ;

同じ窒素原子上の 2 個の R⁴ は該窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換された 4 ~ 7 員飽和、部分不飽和、またはアリール環を形成する)

のマルチブロックコポリマーを用意するステップと ;

(b) 該式 I の化合物を治療剤と組合せるステップと ;

(c) 得られたミセルを架橋剤によって処理して R^x を架橋させるステップと ;

を含む、請求項 1 に記載のミセルを調製する方法。

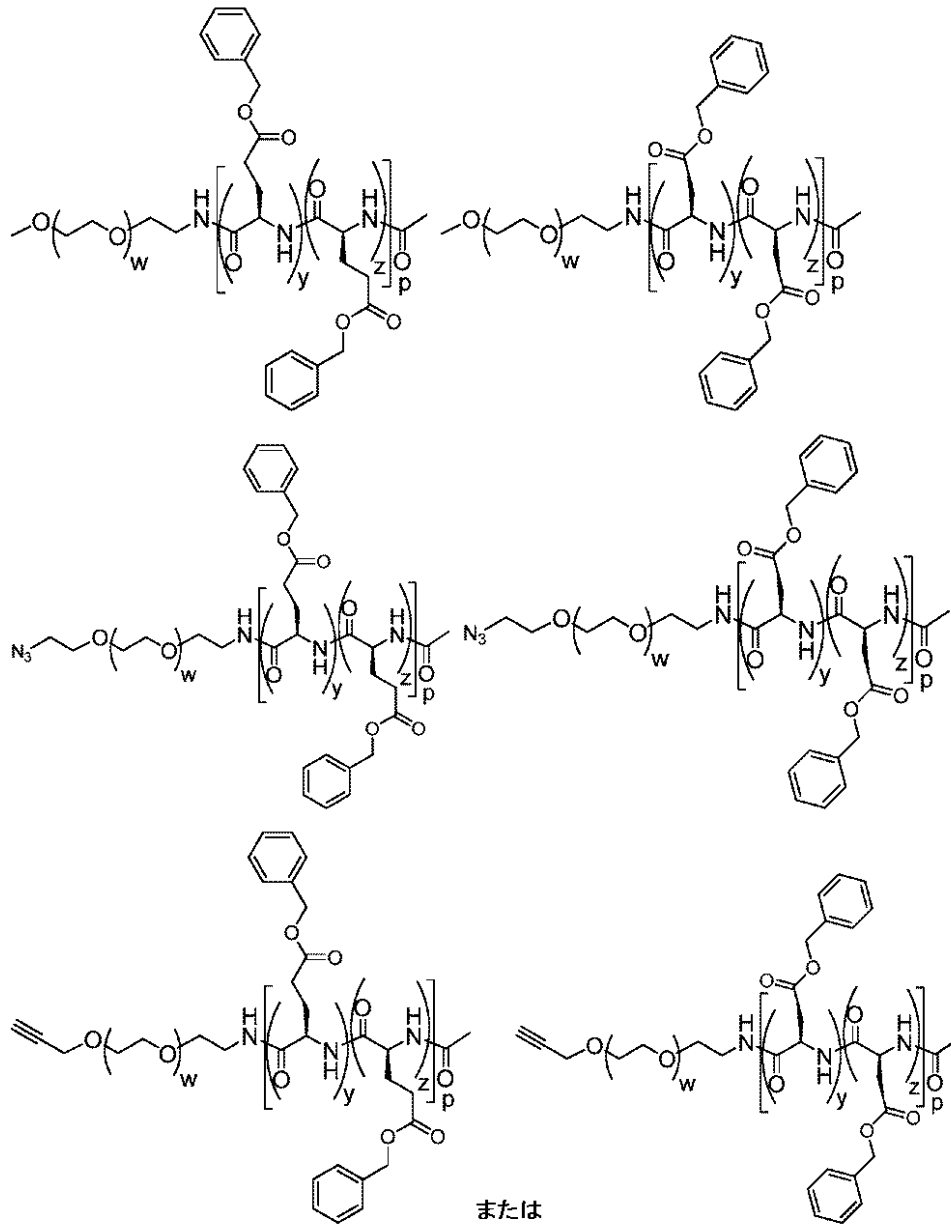
【請求項 30】

R^y が、D - ベンジルグルタメートおよび L - ベンジルグルタメート、D - ベンジルアスパルテートおよび L - ベンジルアスパルテート、D - ベンジルグルタメートおよび L - ベンジルグルタメート、または D - ベンジルグルタメートおよび L - ベンジルアスパルテートより選択される、D - 疎水性および L - 疎水性アミノ酸の混合物より成る、請求項 16 に記載のミセル。

【請求項 31】

前記マルチブロックコポリマーが：

【化 61】



より選択される、請求項 29 に記載のミセル。