(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5403826号
(P5403826)
(45)発行日　平成26年1月29日(2014.1.29)　(24)登録日　平成25年11月8日(2013.11.8)

(51)Int.Cl.　　F I
C08G 65/333 (2006.01)　C08G 65/333
C08G 69/40 (2006.01)　C08G 69/40
A61K 9/107 (2006.01)　A61K 9/107
A61K 47/34 (2006.01)　A61K 47/34

請求項の数 27　(全 173 頁)

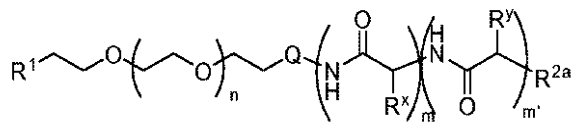
(21)出願番号　特願2010-506606 (P2010-506606)
(86)(22)出願日　平成20年4月30日(2008.4.30)
(65)公表番号　特表2010-526183 (P2010-526183A)
(43)公表日　平成22年7月29日(2010.7.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2008/062033
(87)国際公開番号　WO2008/134731
(87)国際公開日　平成20年11月6日(2008.11.6)
審査請求日　平成23年1月21日(2011.1.21)
(31)優先権主張番号　60/914,958
(32)優先日　平成19年4月30日(2007.4.30)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　508319174
インテザイン　テクノロジーズ,　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　フロリダ　３３６１２,　タンパ,　スペクトラム　ブールバード　３７２０,　スイート　１０４
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】疎水性薬物のカプセル化のために混合立体化学を有するハイブリッドブロックコポリマー

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化５２】



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、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Ｌ－アミノ酸側鎖基とＤ－アミノ酸側鎖基との混合物からなり；

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、または９～３０員クラウンエーテルであるか、あるいは、アルキル、アルケニル、アルキニル、５～８員のアリール環であって窒素、酸素もしく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員のアリール環、８～１０員のアリール２環式環であって窒素、酸素もしく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員のアリール２環式環、または検出可能な部分より選択される基であり；

Ｑは、原子価結合であるか、あるいは、２価の飽和または不飽和の直鎖または分枝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－によって置き換えられ、ここで：

－Ｃｙ－は、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール環であるか、あるいは、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール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、水素であるか、あるいは、アルキル、アルケニル、アルキニル、窒素、酸素もしく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員のアリール環、窒素、酸素もしく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員のアリール２環式環、または検出可能な部分より選択される基であり、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なって、窒素、酸素もしく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４～７員のアリール環を形成する）

のマルチブロックコポリマーを含むミセル。

【請求項２】

前記ミセルが、治療剤をカプセル化する、請求項１に記載のミセル。

【請求項３】

R^3がアルキル、アルケニル、またはアルキニル基である、請求項１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アルキル、アルケニル、またはアルキニル基である、請求項３に記載のミセル。

【請求項５】

R^3が、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有するアリール基である、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≡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１に記載のミセル。

【請求項８】

Ｑが原子価結合である、請求項１に記載のミセル。

【請求項９】

Ｑが、２価の飽和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）－によって置き換えられ、ここで－Ｃｙ－が、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール環であるか、あるいは、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール２環式環である、請求項１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１に記載のミセル。

【請求項１１】

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がアルキル、アルケニル、またはアルキニル基である、請求項４に記載のミセル。

【請求項１２】

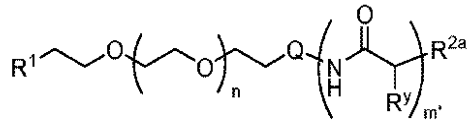
R^{2a}が－ＮＨR^4または－Ｎ（R^4）$_2$であり、ここで各R^4が独立して、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）エチル、ピリジン－２－イルジスルファニルメチル、メチルジスルファニルメチル、（４－アセチレニルフェニル）メチル、３－（メトキシカルボニル）－プロパ－２－イニル、メトキシカルボニルメチル、２－（Ｎ－メチル－Ｎ－（４－アセチレニルフェニル）カルボニルアミノ）－エチル、２－フタルイミドエチル、４－ブロモベンジル、４－クロロベンジル、４－フルオロベンジル、４－ヨードベンジル、４－プロパルギルオキシベンジル、２－ニトロベンジル、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、ブター３－エニル、－ＣＨ$_2$ＣＮ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＣＨ$_3$）$_2$、４－（ビスベンジルオキシメチル）フェニルメチル、－ＣＣ≡ＣＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨである、請求項１１に記載のミセル。

【請求項１３】

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５３】



I-a

（式中：

ｎは、１０～２５００であり；

ｍ’は、２～１０００であり；

Ｒ^{y}は、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Ｌ－アミノ酸側鎖基とｄ－アミノ酸側鎖基との混合物からなり；

Ｒ^{1}は、－Ｚ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｙ）$_p$（ＣＨ$_2$）$_t$Ｒ^{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、または９～３０員クラウンエーテルであるか、あるいは、アルキル、アルケニル、アルキニル、５～８員のアリール環であって窒素、酸素もしく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員のアリール環、８～１０員のアリール２環式環であって窒素、酸素もしく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員のアリール２環式環、または検出可能な部分より選択される基であり；

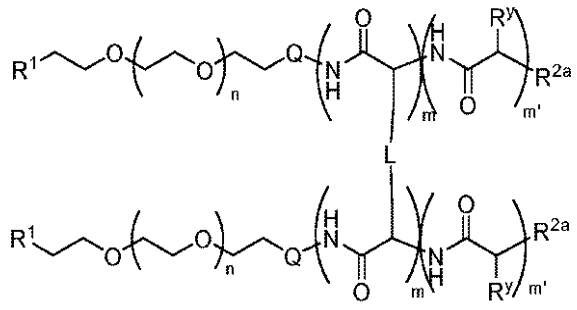
Ｑは、原子価結合であるか、あるいは、２価の飽和または不飽和の直鎖または分枝Ｃ$_{1-12}$炭化水素鎖であり、ここでＱの０～６個のメチレン単位は独立して、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－ＮＨＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$ＮＨ－、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－、または－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－によって置き換えられ、ここで：

－Ｃｙ－は、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール環であるか、あるいは、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール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^{4}Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^4）$_2$、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^4、または－ＮＲ^{4}ＳＯ$_2$Ｒ^{4}で

あり；
各Ｒ^{4}は独立して、水素であるか、あるいは、アルキル、アルケニル、アルキニル、窒素、酸素もしく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員のアリール環、窒素、酸素もしく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員のアリール２環式環、または検出可能な部分より選択される基であり、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なって、窒素、酸素もしく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４～７員の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１４】
前記マルチブロックポリマーが式ＩＩＩ：
【化５４】

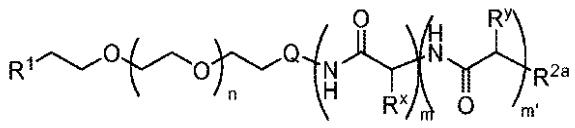


III

（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価の飽和または不飽和の直鎖または分枝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$_{2}$ＮＨ－、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－、または－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－によって置き換えられ、ここで：
－Ｍ－は２価の金属であり；
－Ｃｙ－は、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール環であるか、あるいは、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール２環式環であり；
Ｒ^{y}は、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Ｌ－アミノ酸側鎖基とＤ－アミノ酸側鎖基との混合物からなり；
Ｒ^{1}は、－Ｚ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｙ）$_{p}$（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$Ｒ^{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、または９～３０員クラウンエーテルであるか、あるいは、アルキル、アルケニル、アルキニル、５～８員のアリール環であって窒素、酸素もしく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員のアリール環、８～１０員のアリール２環式環であって窒素、酸素もしく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員のアリール２環式環、または検出可能な部分より選択される基であり；
Ｑは、原子価結合であるか、あるいは、２価の飽和または不飽和の直鎖または分枝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$_{2}$ＮＨ－、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－、または－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－によって置き換えられ、ここで：
－Ｃｙ－は、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール環であるか、あるいは、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール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^{4}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）$_{2}$、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、または－ＮＲ^{4}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}であり；
各Ｒ^{4}は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、窒素、酸素もしく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員のアリール環、窒素、酸素もしく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員のアリール２環式環、または検出可能な部分より選択される基であり、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なって、窒素、酸素もしく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４～７員の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１５】
式Ｉ：
【化５５】



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、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Ｌ－アミノ酸側鎖基とＤ－アミノ酸側鎖基との混合物からなり；

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、または９～３０員クラウンエーテルであるか、あるいは、アルキル、アルケニル、アルキニル、５～８員のアリール環であって窒素、酸素もしく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員のアリール環、８～１０員のアリール２環式環であって窒素、酸素もしく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員のアリール２環式環、または検出可能な部分より選択される基であり；

Ｑは、原子価結合であるか、あるいは、２価の飽和または不飽和の直鎖または分枝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－によって置き換えられ、ここで：

－Ｃｙ－は、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール環であるか、あるいは、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール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；

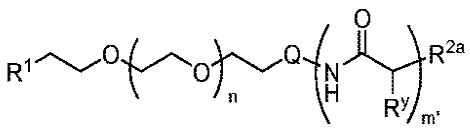
各R^4は独立して、水素であるか、あるいは、アルキル、アルケニル、アルキニル、窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～８員のアリール環、窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する８～１０員のアリール２環式環、または検出可能な部分より選択される基であり、あるいは；

同じ窒素原子上の２個のR^4は該窒素原子と一緒になって、窒素、酸素もしく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４～７員の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１６】

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５６】



I-a

（式中：

ｎは、１０～２５００であり；

ｍ’は、２～１０００であり；

R^yは、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Ｌ－アミノ酸側鎖基とＤ－アミノ酸側鎖基との混合物からなり；

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、または９～３０員クラウンエーテルであるか、あるいは、アルキル、アルケニル、アルキニル、５～８員のアリール環であって窒素、酸素もしく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員のアリール環、８～１０員のアリール２環式環であって窒素、酸素もしく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員のアリール２環式環、または検出可能な部分より選択される基であり；

Ｑは、原子価結合であるか、あるいは、２価の飽和または不飽和の直鎖または分枝$Ｃ_{1-12}$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－によって置き換えられ、ここで：

－Ｃｙ－は、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール環であるか、あるいは、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール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、水素であるか、あるいは、アルキル、アルケニル、アルキニル、窒素、酸素もしく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員のアリール環、窒素、酸素もしく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員のアリール２環式環、または検出可能な部分より選択される基であり、あるいは；

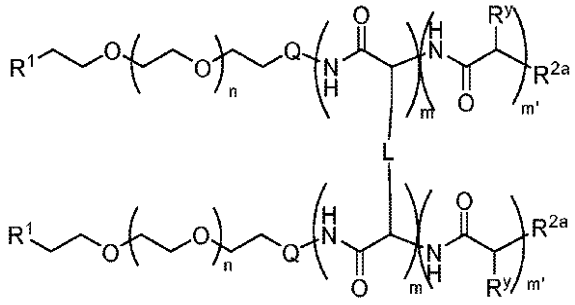
同じ窒素原子上の２個のR^4は該窒素原子と一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する４～７員のアリール環を形成する）

のマルチブロックコポリマーである、請求項１５に記載のマルチブロックコポリマー。

【請求項１７】

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ＩＩＩ：

【化５７】



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価の飽和または不飽和の直鎖または分枝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$_2$ＮＨ－、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－、または－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－によって置き換えられ、ここで：
－Ｍ－は２価の金属であり；
－Ｃｙ－は、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール環であるか、あるいは、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール２環式環であり；
Ｒ^{y}は、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Ｌ－アミノ酸側鎖基とＤ－アミノ酸側鎖基との混合物からなり；
Ｒ^{1}は、－Ｚ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｙ）$_p$（ＣＨ$_2$）$_t$Ｒ^{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、または９～３０員クラウンエーテルであるか、あるいは、アルキル、アルケニル、アルキニル、５～８員のアリール環であって窒素、酸素もしく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員のアリール環、８～１０員のアリール２環式環であって窒素、酸素もしく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員のアリール２環式環、または検出可能な部分より選択される基であり；
Ｑは、原子価結合であるか、あるいは、２価の飽和または不飽和の直鎖または分枝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$_2$ＮＨ－、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－、または－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－によって置き換えられ、ここで：

－Ｃｙ－は、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール環であるか、あるいは、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール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^{4}Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^4）$_2$、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^4、または－ＮＲ^{4}ＳＯ$_2$Ｒ^{4}であり；

各Ｒ^{4}は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、窒素、酸素もしく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員のアリール環、窒素、酸素もしく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員のアリール２環式環、または検出可能な部分より選択される基であり、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なって、窒素、酸素もしく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４～７員のアリール環を形成する）

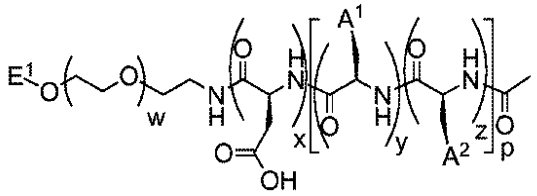
のマルチブロックコポリマーである、請求項１５に記載のマルチブロックコポリマー。

【請求項１８】

前記マルチブロックコポリマーが以下の表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。

ここで、以下の表１には、式：

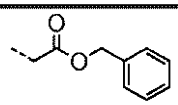
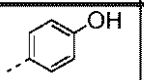
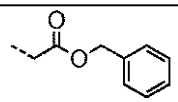
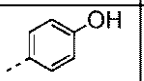
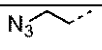
【化７】



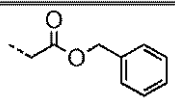
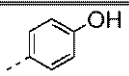
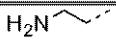
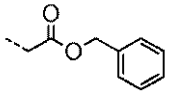
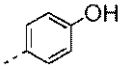
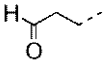
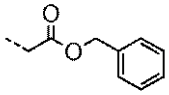
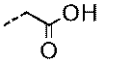
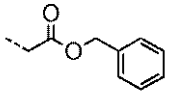
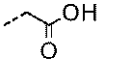
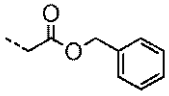
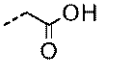
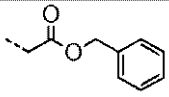
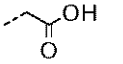
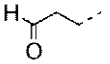
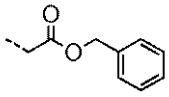
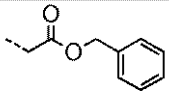
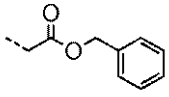
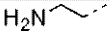
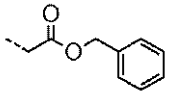
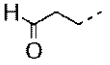
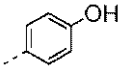
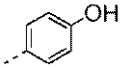
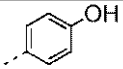
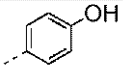
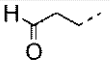
を有する化合物を示し、式中、ｗは５０～４００であり、ｘは０～３０であり、ｙは１～５０であり、ｚは１～５０であり、ｐはｙおよびｚの和である。

【表１－１】

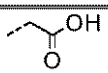
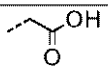
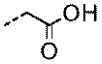
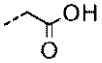
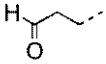
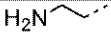
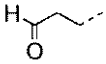
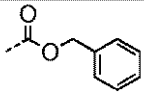
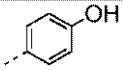
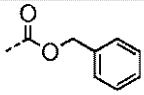
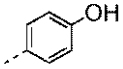
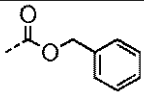
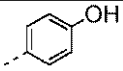
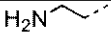
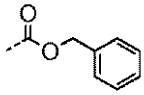
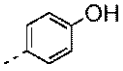
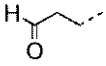
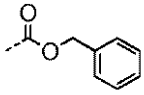
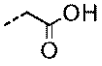
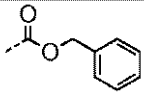
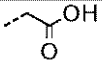
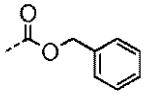
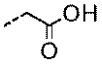
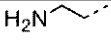
表1

化合物	A^1	A^2	E^1
1			
2			

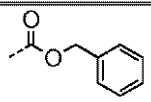
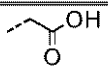
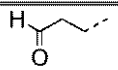
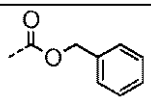
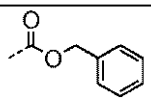
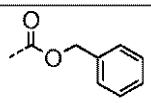
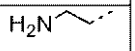
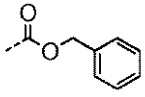
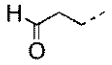
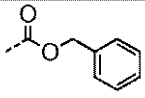
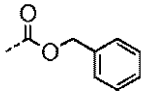
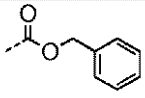
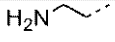
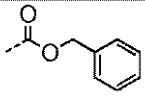
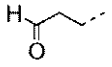
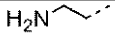
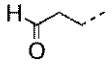
【表１－２】

化合物	A^1	A^2	E^1
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			

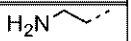
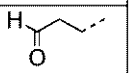
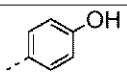
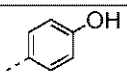
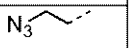
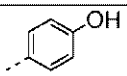
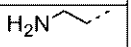
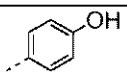
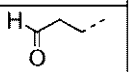
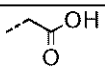
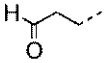
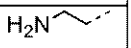
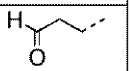
【表１－３】

化合物	A^1	A^2	E^1
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			

【表１－４】

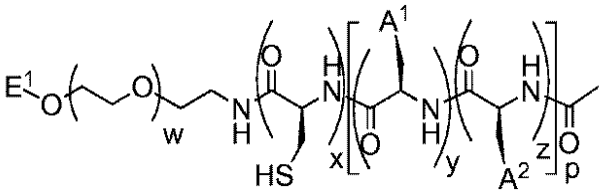
化合物	A^1	A^2	E^1
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			

【表１－５】

化合物	A^1	A^2	E^1
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			

ここで、以下の表２には、式：

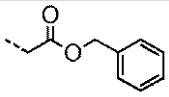
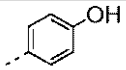
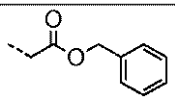
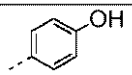
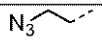
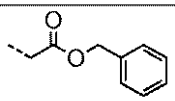
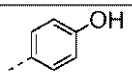
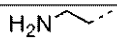
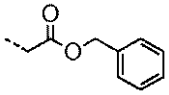
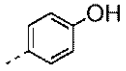
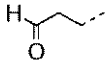
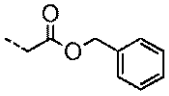
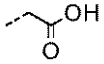
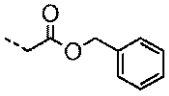
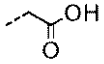
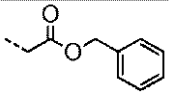
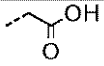
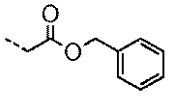
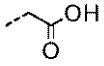
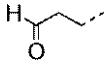
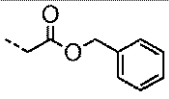
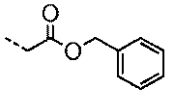
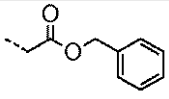
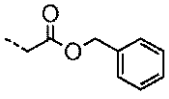
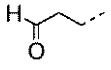
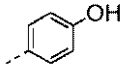
【化８】



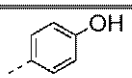
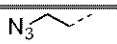
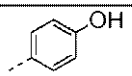
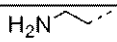
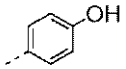
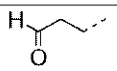
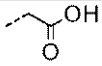
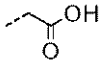
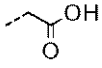
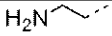
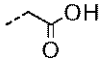
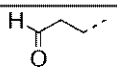
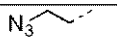
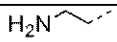
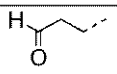
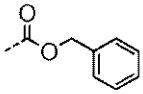
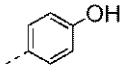
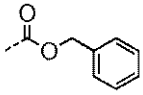
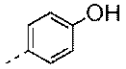
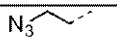
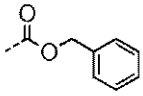
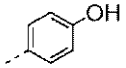
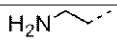
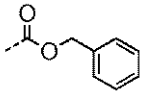
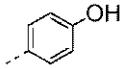
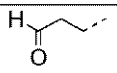
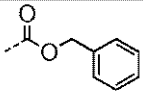
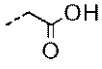
を有する化合物を示し、式中、ｗは５０～４００であり、ｘは０～３０であり、ｙは１～５０であり、ｚは１～５０であり、ｐはｙおよびｚの和である。

【表２－１】

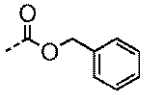
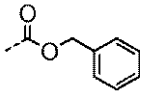
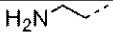
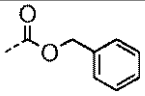
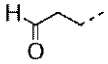
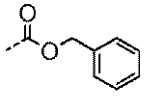
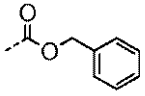
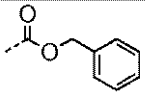
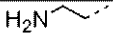
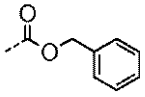
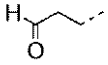
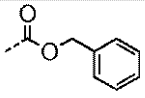
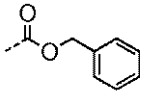
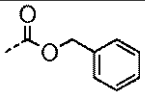
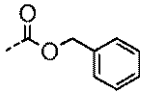
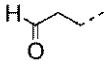
表2

化合物	A^1	A^2	E^1
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			

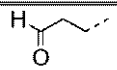
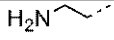
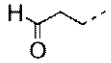
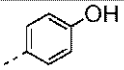
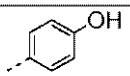
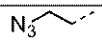
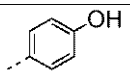
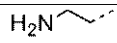
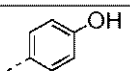
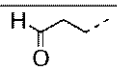
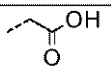
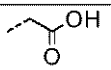
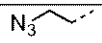
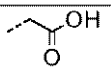
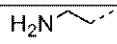
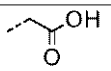
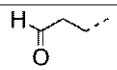
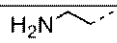
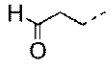
【表２－２】

化合物	A^1	A^2	E^1
74			
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			

【表２－３】

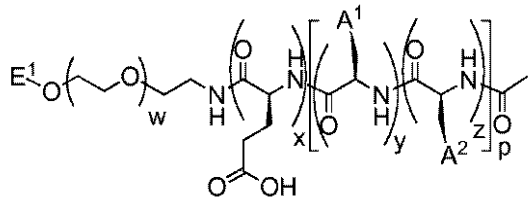
化合物	A^1	A^2	E^1
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			
101			
102			
103			

【表２－４】

化合物	A^1	A^2	E^1
104			
105			
106			
107			
108			
109			
110			
111			
112			
113			
114			
115			
116			
117			
118			
119			
120			

ここで、以下の表３には、式：

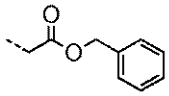
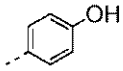
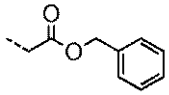
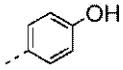
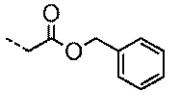
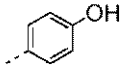
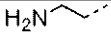
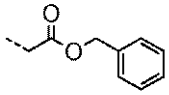
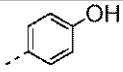
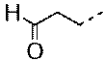
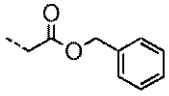
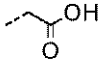
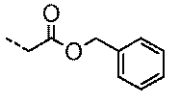
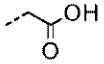
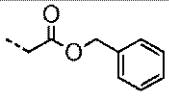
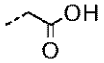
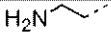
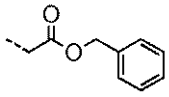
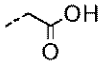
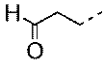
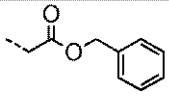
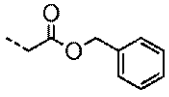
【化９】



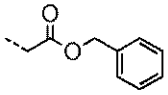
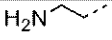
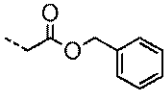
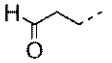
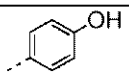
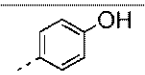
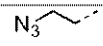
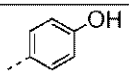
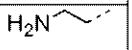
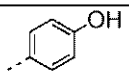
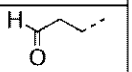
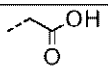
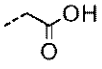
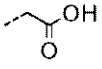
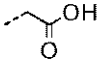
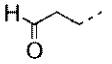
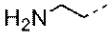
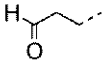
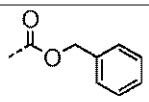
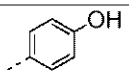
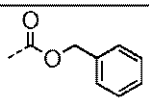
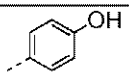
を有する化合物を示し、式中、ｗは５０～４００であり、ｘは０～３０であり、ｙは１～５０であり、ｚは１～５０であり、ｐはｙおよびｚの和である。

【表３－１】

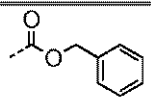
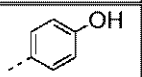
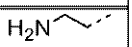
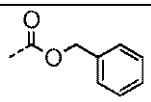
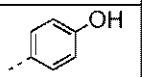
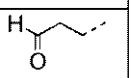
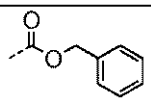
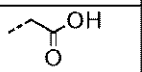
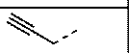
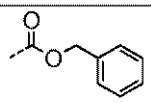
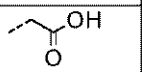
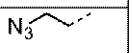
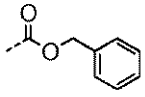
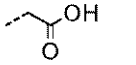
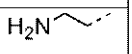
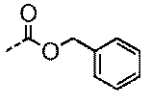
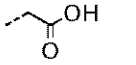
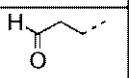
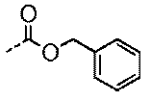
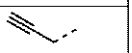
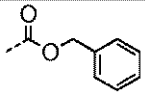
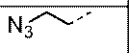
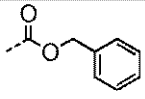
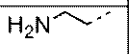
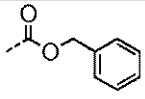
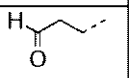
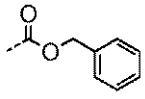
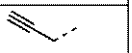
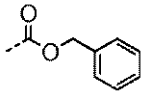
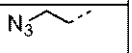
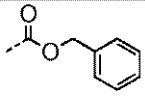
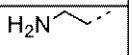
表3

化合物	A^1	A^2	E^1
121			
122			
123			
124			
125			
126			
127			
128			
129			
130			

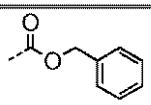
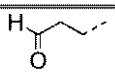
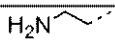
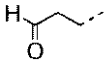
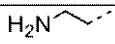
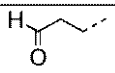
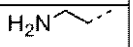
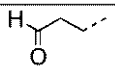
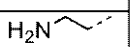
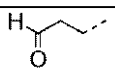
【表３－２】

化合物	A^1	A^2	E^1
131			
132			
133			
134			
135			
136			
137			
138			
139			
140			
141			
142			
143			
144			
145			
146			

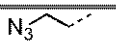
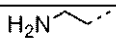
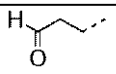
【表３－３】

化合物	A^1	A^2	E^1
147			
148			
149			
150			
151			
152			
153			
154			
155			
156			
157			
158			
159			

【表３－４】

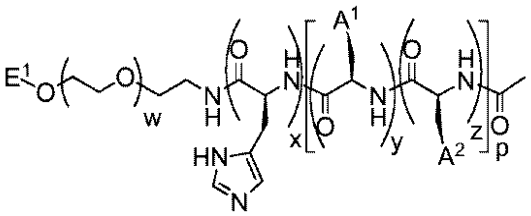
化合物	A^1	A^2	E^1
160			
161			
162			
163			
164			
165			
166			
167			
168			
169			
170			
171			
172			
173			
174			
175			
176			
177			

【表３－５】

化合物	A^1	A^2	E^1
178			
179			
180			

ここで、以下の表４には、式：

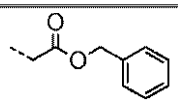
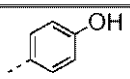
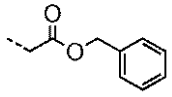
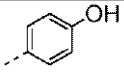
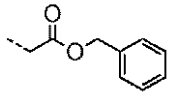
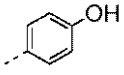
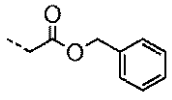
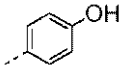
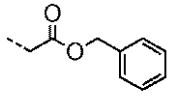
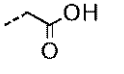
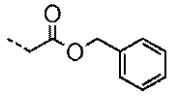
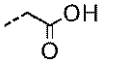
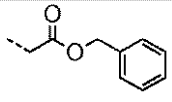
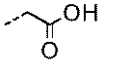
【化１０】



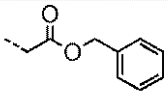
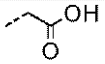
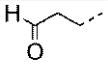
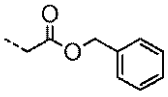
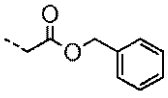
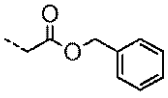
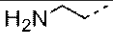
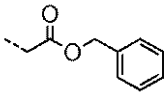
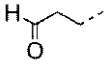
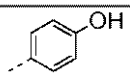
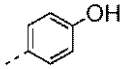
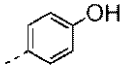
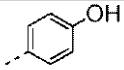
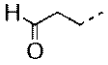
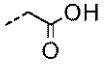
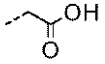
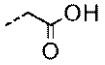
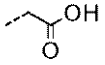
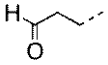
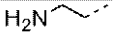
を有する化合物を示し、式中、ｗは５０～４００であり、ｘは０～３０であり、ｙは１～５０であり、ｚは１～５０であり、ｐはｙおよびｚの和である。

【表４－１】

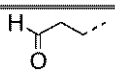
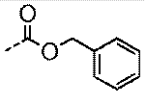
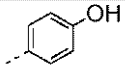
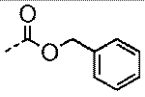
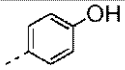
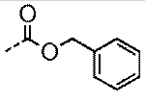
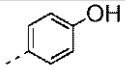
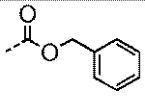
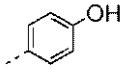
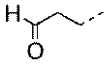
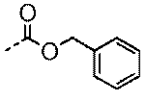
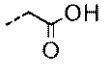
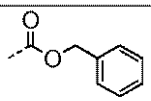
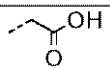
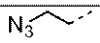
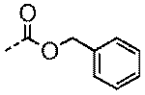
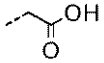
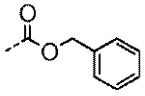
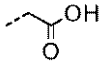
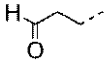
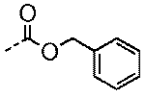
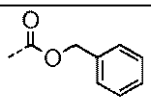
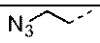
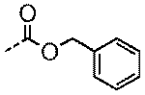
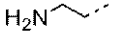
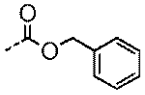
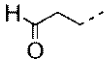
表4

化合物	A^1	A^2	E^1
181			
182			
183			
184			
185			
186			
187			

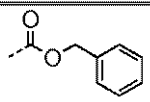
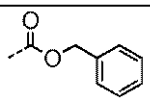
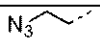
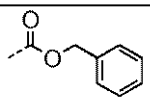
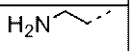
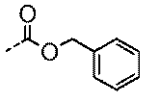
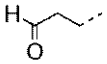
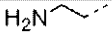
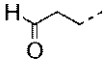
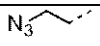
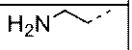
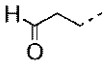
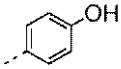
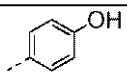
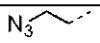
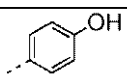
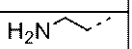
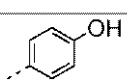
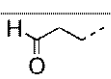
【表４－２】

化合物	A^1	A^2	E^1
188			
189			
190			
191			
192			
193			
194			
195			
196			
197			
198			
199			
200			
201			
202			
203			

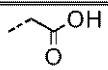
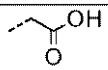
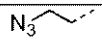
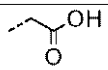
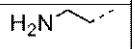
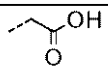
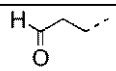
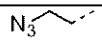
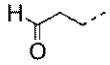
【表４－３】

化合物	A^1	A^2	E^1
204			
205			
206			
207			
208			
209			
210			
211			
212			
213			
214			
215			
216			

【表４－４】

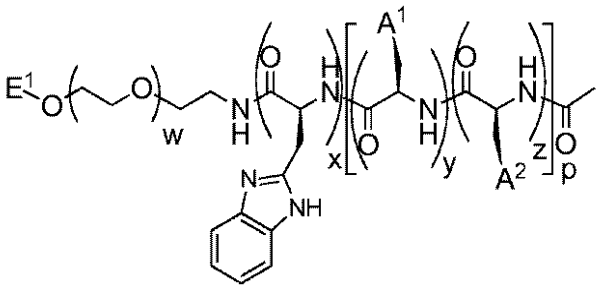
化合物	A^1	A^2	E^1
217			
218			
219			
220			
221			
222			
223			
224			
225			
226			
227			
228			
229			
230			
231			
232			

【表４－５】

化合物	A^1	A^2	E^1
233			
234			
235			
236			
237			
238			
239			
240			

ここで、以下の表５には、式：

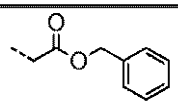
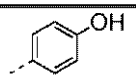
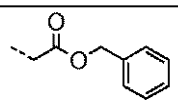
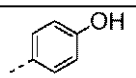
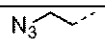
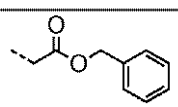
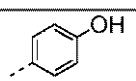
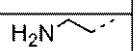
【化１１】



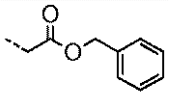
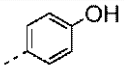
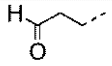
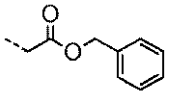
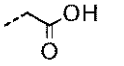
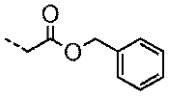
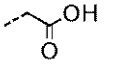
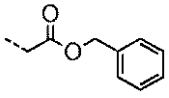
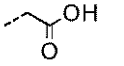
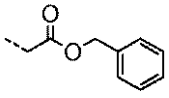
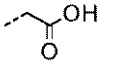
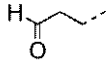
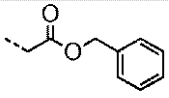
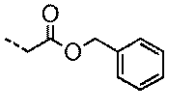
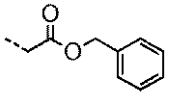
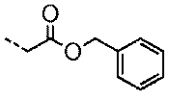
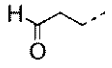
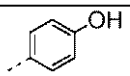
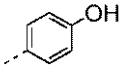
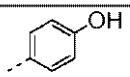
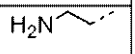
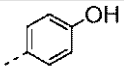
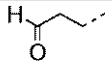
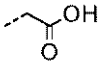
を有する化合物を示し、式中、ｗは５０～４００であり、ｘは０～３０であり、ｙは１～５０であり、ｚは１～５０であり、ｐはｙおよびｚの和である。

【表５－１】

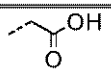
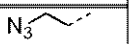
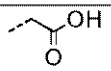
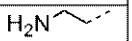
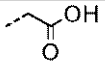
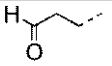
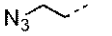
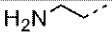
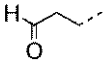
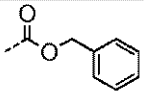
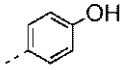
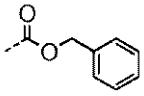
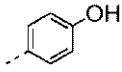
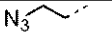
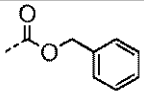
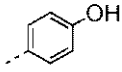
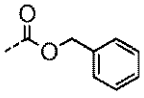
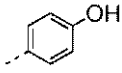
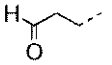
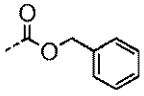
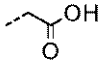
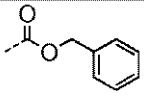
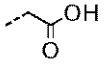
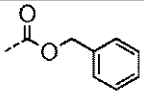
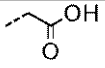
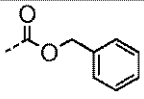
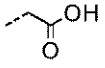
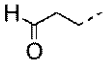
表5

化合物	A^1	A^2	E^1
241			
242			
243			

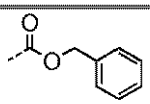
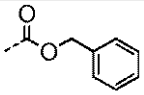
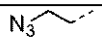
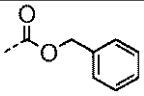
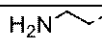
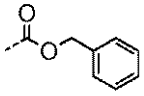
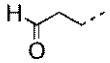
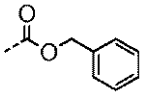
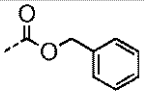
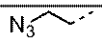
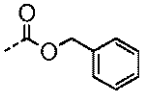
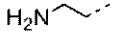
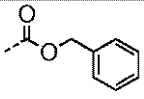
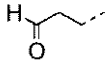
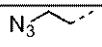
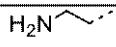
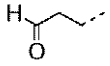
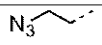
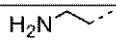
【表５－２】

化合物	A^1	A^2	E^1
244			
245			
246			
247			
248			
249			
250			
251			
252			
253			
254			
255			
256			
257			

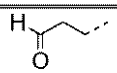
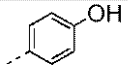
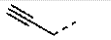
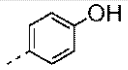
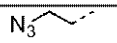
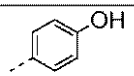
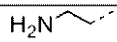
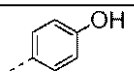
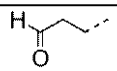
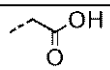
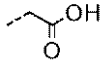
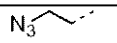
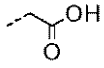
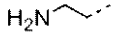
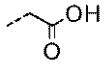
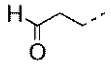
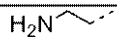
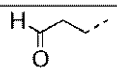
【表５－３】

化合物	A^1	A^2	E^1
258			
259			
260			
261			
262			
263			
264			
265			
266			
267			
268			
269			
270			
271			
272			

【表５－４】

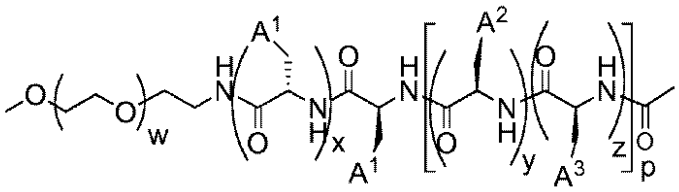
化合物	A^1	A^2	E^1
273			
274			
275			
276			
277			
278			
279			
280			
281			
282			
283			
284			
285			
286			
287			

【表５－５】

化合物	A^1	A^2	E^1
288			
289			
290			
291			
292			
293			
294			
295			
296			
297			
298			
299			
300			

ここで、以下の表６には、式：

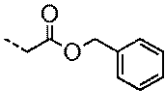
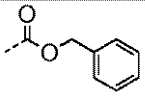
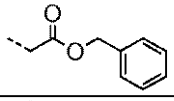
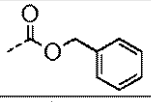
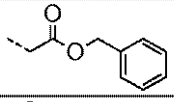
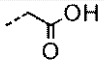
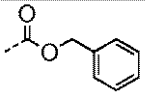
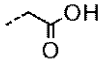
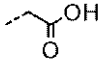
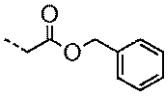
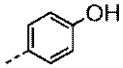
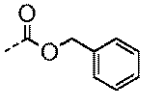
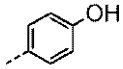
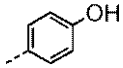
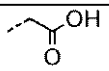
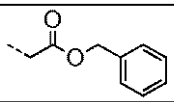
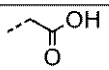
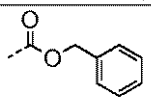
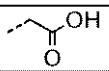
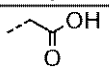
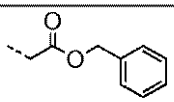
【化１２】



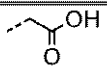
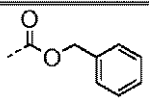
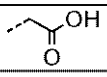
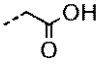
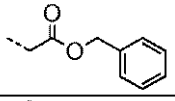
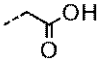
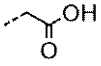
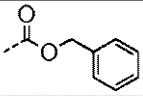
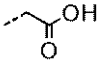
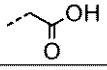
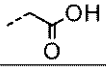
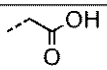
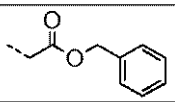
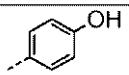
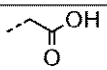
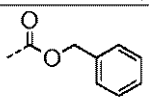
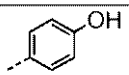
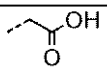
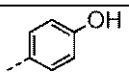
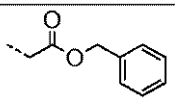
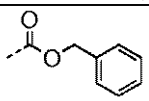
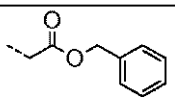
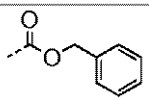
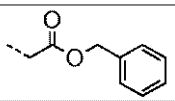
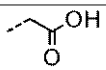
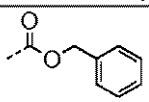
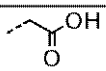
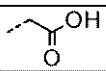
を有する化合物を示し、式中、ｗは５０～４００であり、ｘは０～３０であり、ｙは１～５０であり、ｚは１～５０であり、ｐはｙおよびｚの和である。

【表６－１】

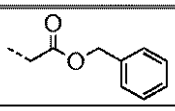
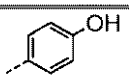
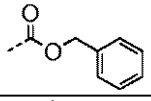
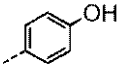
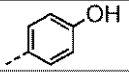
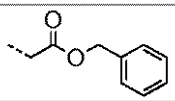
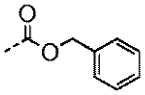
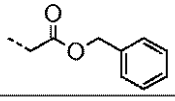
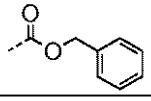
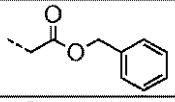
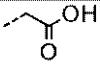
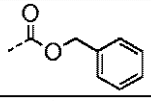
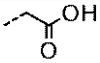
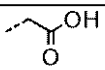
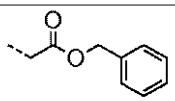
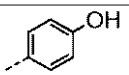
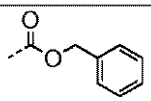
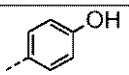
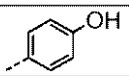
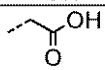
表6

化合物	A^1	A^2	A^3
301			
302			
303			
304			
305			
306			
307			
308			
309			
310			
311			
312			
313			
314			
315			
316			

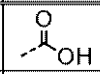
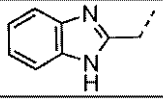
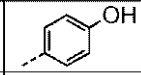
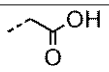
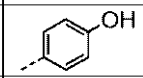
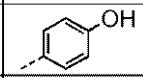
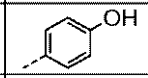
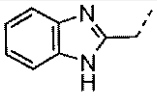
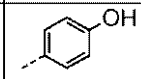
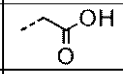
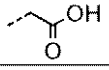
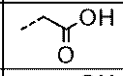
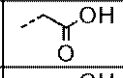
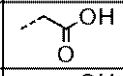
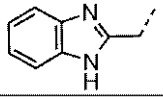
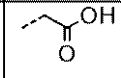
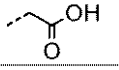
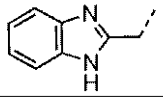
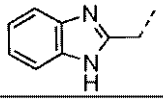
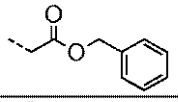
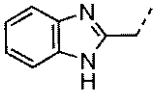
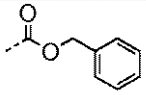
【表６－２】

化合物	A^1	A^2	A^3
317			
318			
319			
320			
321			
322			
323			
324			
325			
326			
327			
328			
329			
330			
331			
332			
333			

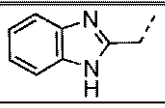
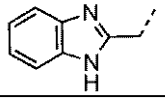
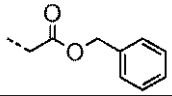
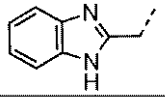
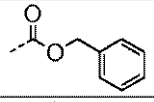
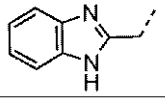
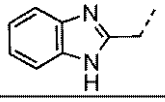
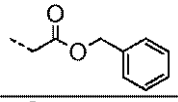
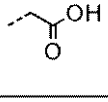
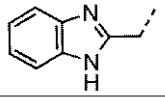
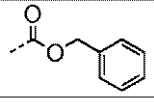
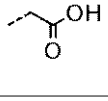
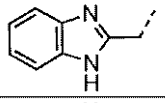
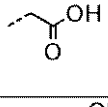
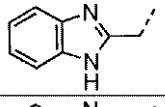
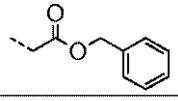
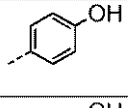
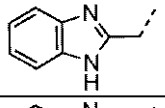
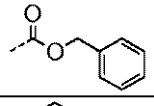
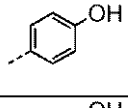
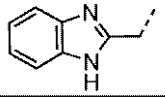
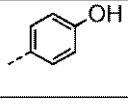
【表６－３】

化合物	A^1	A^2	A^3
334			
335			
336			
337			
338			
339			
340			
341			
342			
343			
344			
345			
346			
347			
348			
349			
350			
351			

【表６－４】

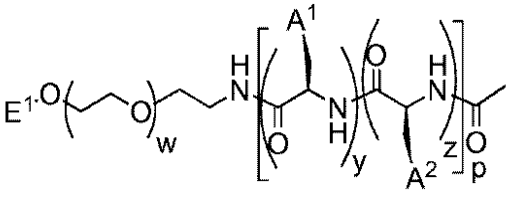
化合物	A^1	A^2	A^3
352			
353			
354			
355			
356			
357			
358			
359			
360			
361			
362			
363			
364			
365			
366			
367			
368			
369			
370			

【表６－５】

化合物	A^1	A^2	A^3
371			
372			
373			
374			
375			
376			
377			
378			
379			
380			

ここで、以下の表７には、式：

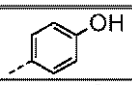
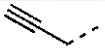
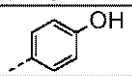
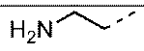
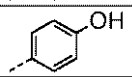
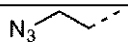
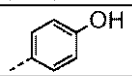
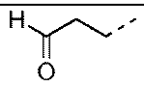
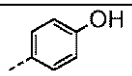
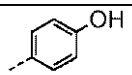
【化１４】



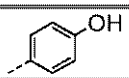
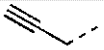
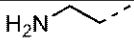
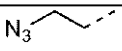
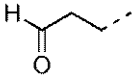
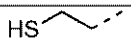
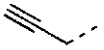
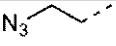
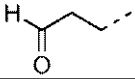
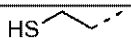
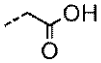
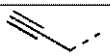
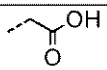
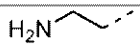
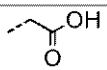
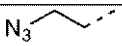
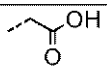
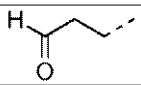
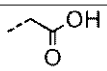
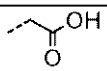
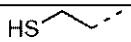
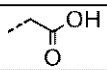
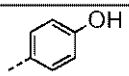
を有する化合物を示し、式中、ｗは５０～４００であり、ｙは１～５０であり、ｚは１～５０であり、ｐはｙおよびｚの和である。

【表７－１】

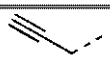
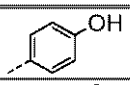
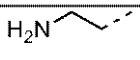
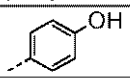
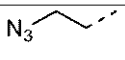
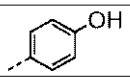
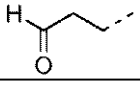
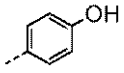
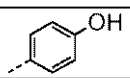
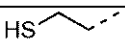
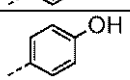
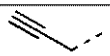
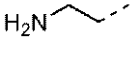
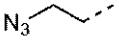
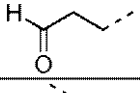
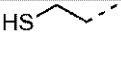
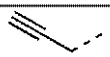
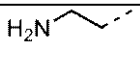
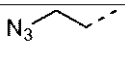
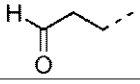
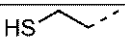
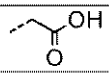
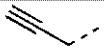
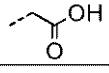
表7

化合物	E^1	A^1	A^2
381			
382			
383			
384			
385			
386			

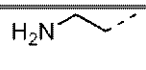
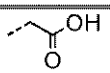
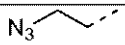
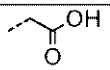
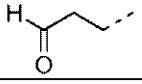
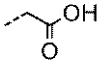
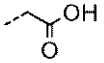
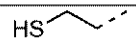
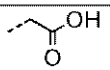
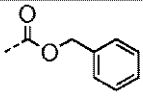
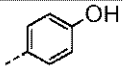
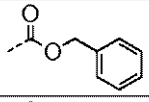
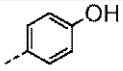
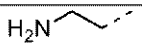
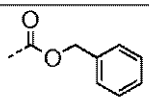
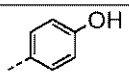
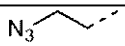
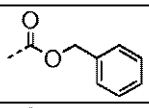
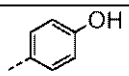
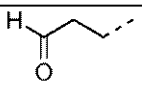
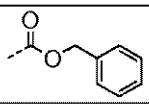
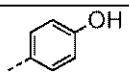
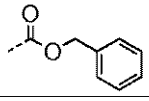
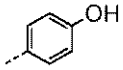
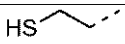
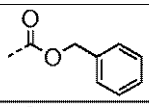
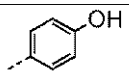
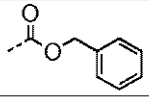
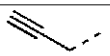
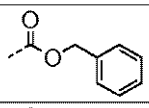
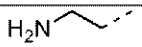
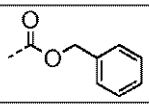
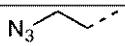
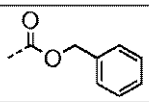
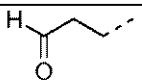
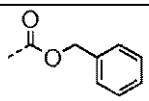
【表７－２】

化合物	E^1	A^1	A^2
387			
388			
381			
382			
383			
384			
385			
386			
387			
388			
389			
390			
391			
392			
393			
394			
395			
396			
397			
398			
399			
400			
401			

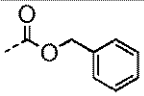
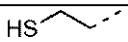
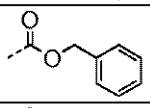
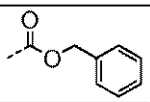
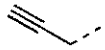
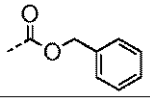
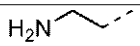
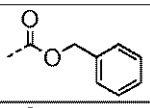
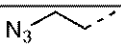
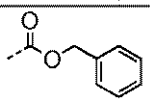
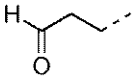
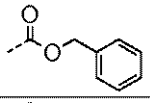
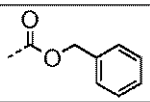
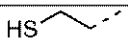
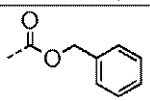
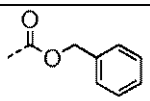
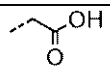
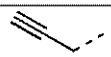
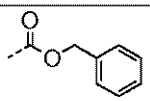
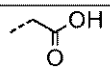
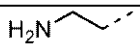
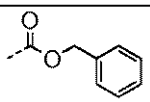
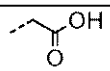
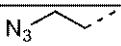
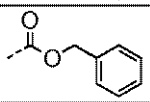
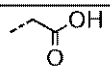
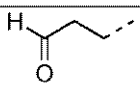
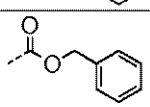
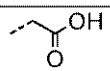
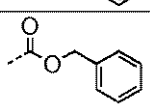
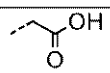
【表７－３】

化合物	E^1	A^1	A^2
402			
403			
404			
405			
406			
407			
408			
409			
410			
411			
412			
413			
414			
415			
416			
417			
418			
419			
420			
421			
422			
423			

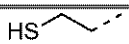
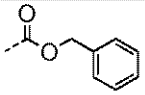
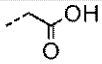
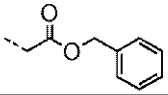
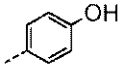
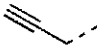
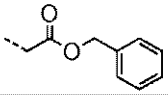
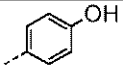
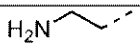
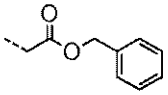
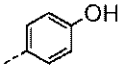
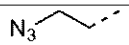
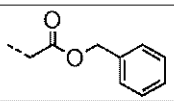
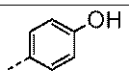
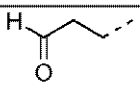
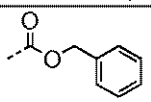
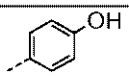
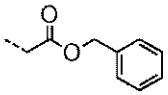
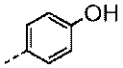
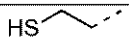
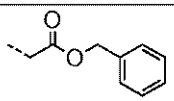
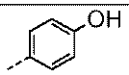
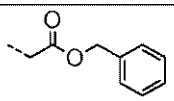
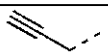
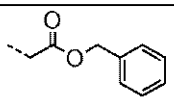
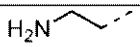
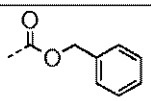
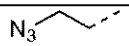
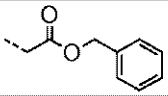
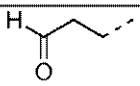
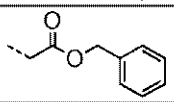
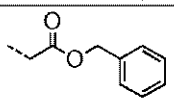
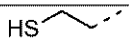
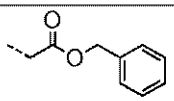
【表７－４】

化合物	E^1	A^1	A^2
424			
425			
426			
427			
428			
429			
430			
431			
432			
433			
434			
435			
436			
437			
438			
439			
440			

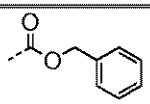
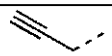
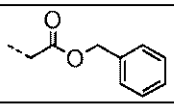
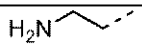
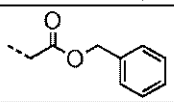
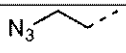
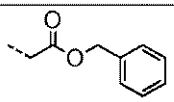
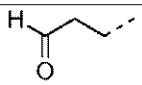
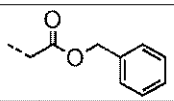
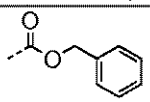
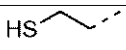
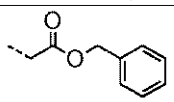
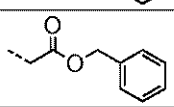
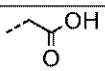
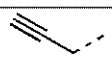
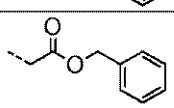
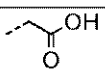
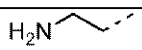
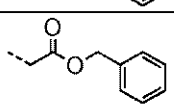
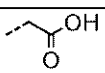
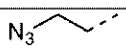
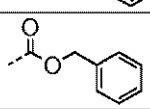
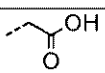
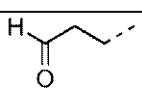
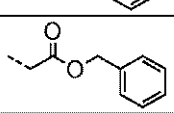
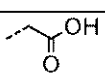
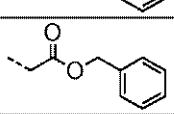
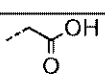
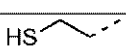
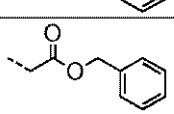
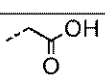
【表７－５】

化合物	E^1	A^1	A^2
441			
442			
443			
444			
445			
446			
447			
448			
449			
450			
451			
452			
453			
454			
455			

【表７－６】

化合物	E^1	A^1	A^2
456			
457			
458			
459			
460			
461			
462			
463			
464			
465			
466			
467			
468			
469			
470			

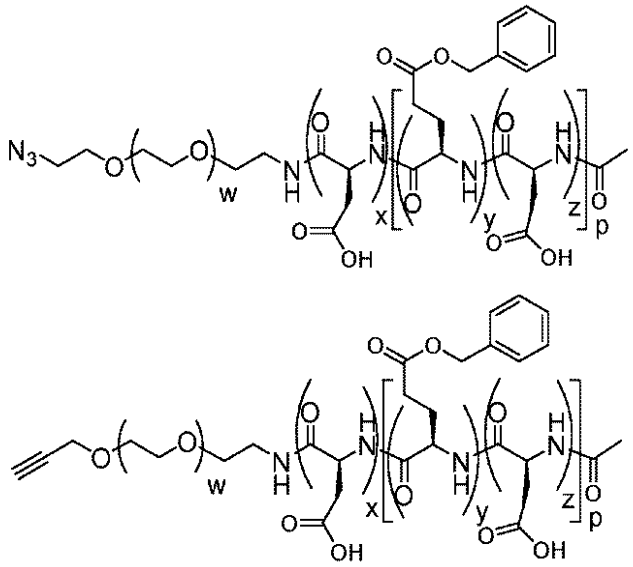
【表７－７】

化合物	E^1	A^1	A^2
471			
472			
473			
474			
475			
476			
477			
478			
479			
480			
481			
482			
483			
484			

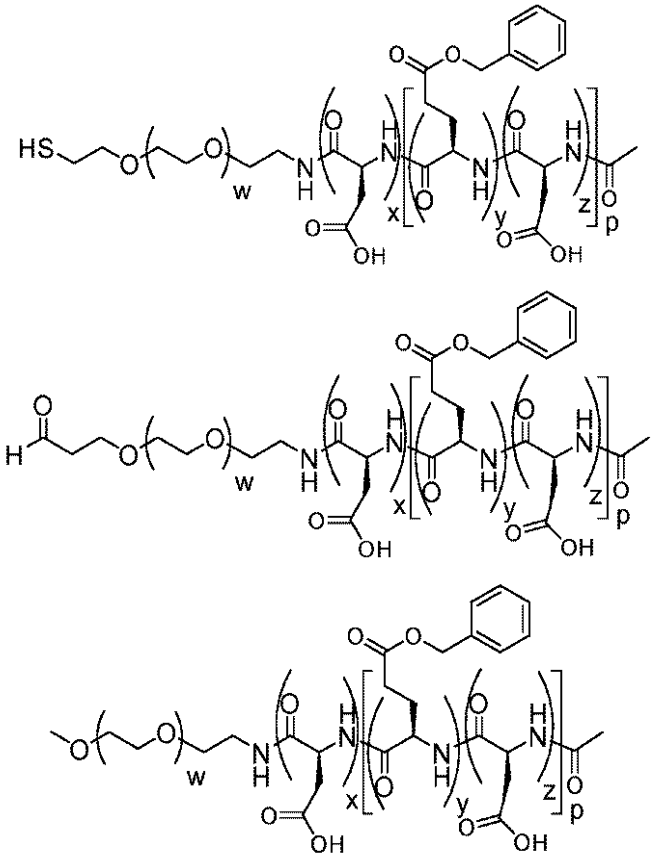
【請求項１９】

前記マルチブロックコポリマーが：

【化５８】



【化５９】



（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、請求項１に記載のミセル。

【請求項２０】

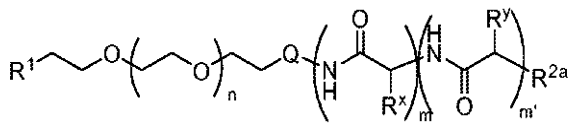
前記ミセルが該ミセル中にカプセル化された疎水性薬物を有する、請求項１に記載のミセル。

【請求項２１】

前記薬物が化学療法剤である、請求項２０に記載のミセル。

【請求項２２】

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２１に記載のミセル。
【請求項２３】
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１に記載のミセル。
【請求項２４】
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２５】
請求項２１に記載のミセル、または請求項２１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、もしくはビヒクルを含む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２６】
（ａ）式Ｉ：
【化６０】



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、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Ｌ－アミノ酸側鎖基とｄ－アミノ酸側鎖基との混合物からなり；
Ｒ[1]は、－Ｚ（ＣＨ[2]ＣＨ[2]Ｙ）[p]（ＣＨ[2]）[t]Ｒ[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、または９～３０員クラウンエーテルであるか、あるいは、アルキル、アルケニル、アルキニル、５～８員のアリール環であって、窒素、酸素もしく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員のアリール環、８～１０員のアリール２環式環であって、窒素、酸素もしく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員のアリール２環式環、または検出可能な部分より選択される基であり；
Ｑは、原子価結合であるか、あるいは、２価の飽和または不飽和の直鎖または分枝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$_2$ＮＨ－、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－、または－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－によって置き換えられ、ここで：

－Ｃｙ－は、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール環であるか、あるいは、窒素、酸素もしく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員の２価のアリール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^{4}Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^4）$_2$、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^4、または－ＮＲ^{4}ＳＯ$_2$Ｒ^{4}であり；

各Ｒ^{4}は独立して、水素であるか、あるいは、アルキル、アルケニル、アルキニル、窒素、酸素もしく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員のアリール環、窒素、酸素もしく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員のアリール２環式環、または検出可能な部分より選択される基であり、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なって、窒素、酸素もしく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４～７員の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；

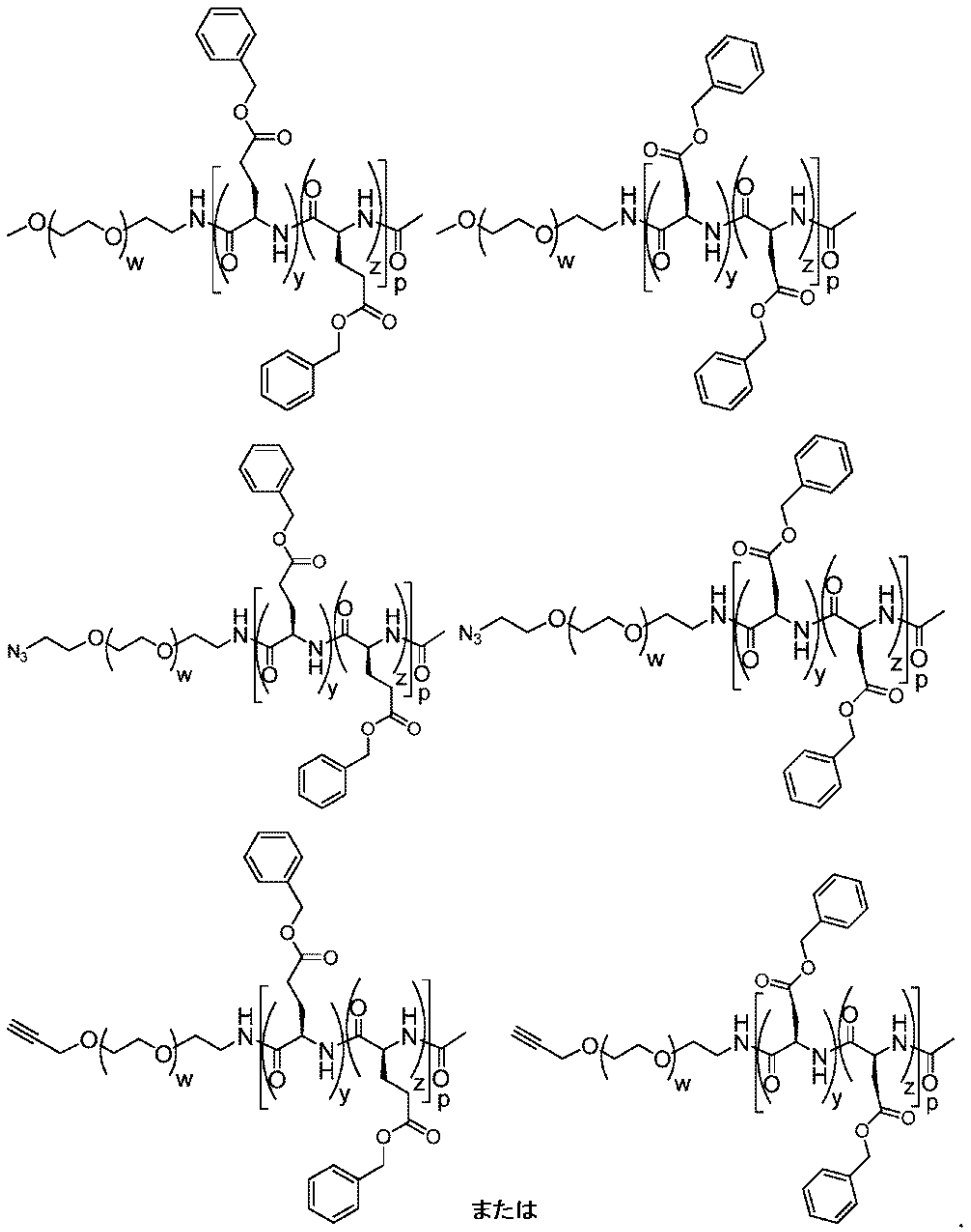
（ｃ）得られたミセルを架橋剤によって処理してＲ^{x}を架橋させるステップと；

を含む、請求項２に記載のミセルを調製する方法。

【請求項２７】

前記マルチブロックコポリマーが：

【化６１】



または

より選択される、請求項２６に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（関連出願への相互参照）

本願は、２００７年４月３０日に出願された米国仮特許出願第６０／９１４，９５８号への優先権を主張し、この米国仮特許出願の全体は、本明細書中に参考として援用される。

【０００２】

（発明の分野）

本発明は、ポリマー化学の分野に、さらに詳細にはマルチブロックコポリマーおよびその使用に関するものである。

【背景技術】

【０００３】

（発明の背景）

新たな治療剤の開発によって、多様な障害に罹患している患者の生活の質および生存率

が劇的に改善されてきた。しかし、これらの治療の成功率を改善するためには、薬物送達の技術革新が必要である。特に、治療剤の早期排泄および／または代謝を効果的に最小限に抑え、これらの薬剤を罹患細胞に特異的に送達してそれにより健常細胞に対するその毒性を低減する、送達系がなお必要とされている。

【０００４】

合理的に設計されたナノスケール薬物担体、すなわち「ナノベクター」は、多くの生物学的障壁を克服するその固有の能力のために、これらの目標を達成する有望な手法を与える。さらに、その多官能性により、細胞ターゲティング基、診断薬、および多数の薬物を単一の送達系に包含することが可能となる。官能性の両親媒性ブロックコポリマーの分子集合体によって形成されたポリマーミセルは、注目に値する一種の多官能性ナノベクターになる。

【０００５】

ポリマーミセルは、多様な薬物（たとえば小型分子、タンパク質、およびＤＮＡ／ＲＮＡ治療薬）の大きな負荷量を送達するその能力、他のコロイド担体（たとえばリポソーム）と比較して改善されたその生体内安定性、およびｅｎｈａｎｃｅｄ　ｐｅｒｍｅａｔｉｏｎ　ａｎｄ　ｒｅｔｅｎｔｉｏｎ（ＥＰＲ）効果によって固形腫瘍などの罹患組織への受動蓄積を可能にするそのナノスケールサイズのために特に魅力的である。適切な表面官能性を使用して、ポリマーミセルは罹患細胞を能動的にターゲティングして、細胞進入を補助する細胞ターゲティング基および浸透促進剤によってさらに修飾されて、細胞特異的送達の改善をもたらす。

【０００６】

自己集合はナノベクターのボトムアップ設計に好都合な方法となるが、ポリマーミセルの集合を開始および維持する力は、濃度依存的で本質的に可逆的である。臨床用途では、ポリマーミセルは投与後に迅速に希釈され、この可逆性はミセルを不安定にする血液構成成分（たとえばタンパク質、脂質、およびリン脂質）が高濃度であることと相まって、能動または受動ターゲティングが効果的に達成される前に薬物装荷ミセルの早期解離を引き起こすことが多い。ポリマーミセルがその細胞ターゲティングの潜在能力に十分に到達して、想定された多官能性を利用するためには、生体内循環時間を改善する必要がある。投与後希釈に対して無限に安定であり、生物学的障壁（たとえば細網内皮系（ＲＥＳ）取り込み）を回避することが可能であり、固形腫瘍などの罹患組織で遭遇する生理学的環境に応答して薬物を送達する、薬物送達ビヒクルが必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

（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。

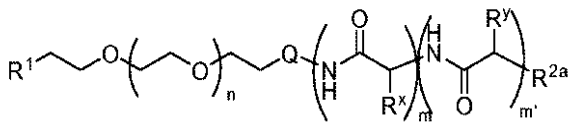
本発明は、例えば以下の項目を提供する。

（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５２】



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；
Ｒ^{1}は、－Ｚ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｙ）$_{p}$（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$Ｒ^{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$_{2}$－、－ＮＨＳＯ$_{2}$－、－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（Ｒ^{4}）$_{2}$、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）$_{2}$、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、または－ＮＲ^{4}ＳＯ$_{2}$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８～１０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なって、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）
Ｒ^{3}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≡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。

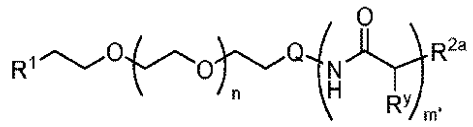
（項目９）
Ｑが、２価、飽和C_{1-12}アルキレン鎖であり、ここでＱの０～６個のメチレン単位が独立して、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または－Ｃ（Ｏ）－によって置換され、ここで－Ｃｙ－が、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する場合により置換された５～８員２価、飽和、部分不飽和、またはアリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する場合により置換された８～１０員２価飽和、部分不飽和、またはアリール２環式環である、項目２に記載のミセル。

（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

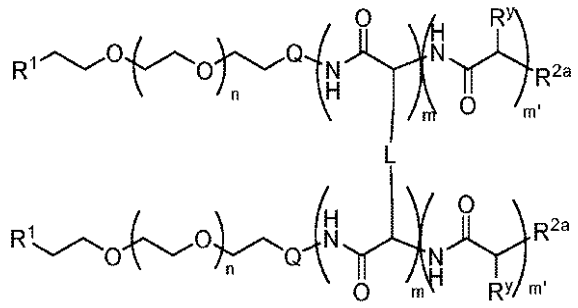
種以上の混合物より成る、項目１１に記載のミセル。
（項目１３）
Ｌ－親水性アミノ酸および疎水性Ｄ－疎水性側鎖基の混合物が、Ｌ－チロシンおよびＤ－ロイシン、Ｌ－チロシンおよびＤ－フェニルアラニン、Ｌ－セリンおよびＤ－フェニルアラニン、Ｌ－アスパラギン酸およびＤ－フェニルアラニン、Ｌ－グルタミン酸およびＤ－フェニルアラニン、Ｌ－チロシンおよびＤ－ベンジルグルタメート、Ｌ－チロシンおよびＤ－ベンジルアスパルテート、Ｌ－セリンおよびＤ－ベンジルグルタメート、Ｌ－セリンおよびＤ－ベンジルアスパルテート、Ｌ－アスパラギン酸およびＤ－ベンジルグルタメート、Ｌ－アスパラギン酸およびＤ－ベンジルアスパルテート、Ｌ－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１２に記載のミセル。
（項目１４）
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１５）
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－ブロモベンジル、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、－ＣＣ≡ＣＨ、－$CH_2C{\equiv}CH$、－$CH_2C{\equiv}CCH_3$、または－$CH_2CH_2C{\equiv}CH$である、項目１４に記載のミセル。
（項目１６）
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５３】



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）$_t$$R^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$_{2}$－、－ＮＨＳＯ$_{2}$－、－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^{4}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）$_{2}$、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、または－ＮＲ^{4}ＳＯ$_{2}$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８～１０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なって、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（$ＣＨ_2ＣＨ_2Ｙ）_p$（$ＣＨ_2）_t Ｒ^3$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；

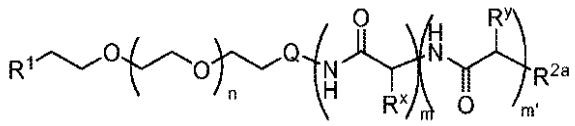
同じ窒素原子上の２個の$Ｒ^4$は該窒素原子と一緒になって、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する場合により置換された４～７員飽和、部分不飽和、またはアリール環を形成する）

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：

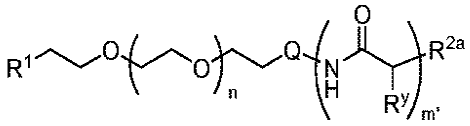
【化５５】



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；
Ｒ^{1}は、－Ｚ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｙ）$_{p}$（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$Ｒ^{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$_{2}$－、－ＮＨＳＯ$_{2}$－、－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^{4}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）$_{2}$、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、または－ＮＲ^{4}ＳＯ$_{2}$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８～１０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なって、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：

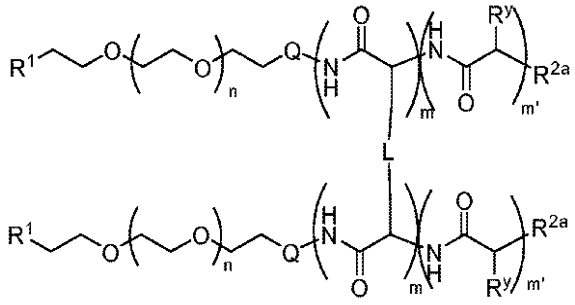
【化５６】



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$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｙ）$_{p}$（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$Ｒ^{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$_{2}$－、－ＮＨＳＯ$_{2}$－、－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^{4}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）$_{2}$、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、または－ＮＲ^{4}ＳＯ$_{2}$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８～１０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なって、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ＩＩＩ：

【化５７】



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$_2$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$_2$ＣＨ$_2$Ｙ）$_p$（ＣＨ$_2$）$_t$Ｒ^{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$_2$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^{4}Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、

－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）$_{2}$、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、または－ＮＲ^{4}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{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なって、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。

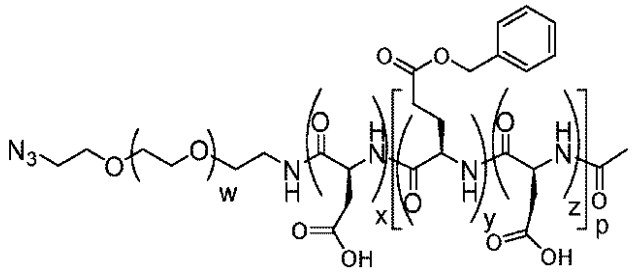
（項目２１）

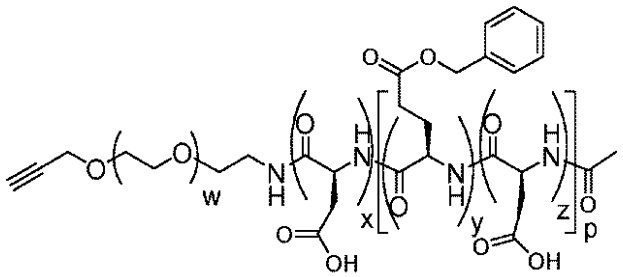
前記マルチブロックコポリマーが表１～７に示したいずれかより選択される、項目１に記載のミセル。

（項目２２）

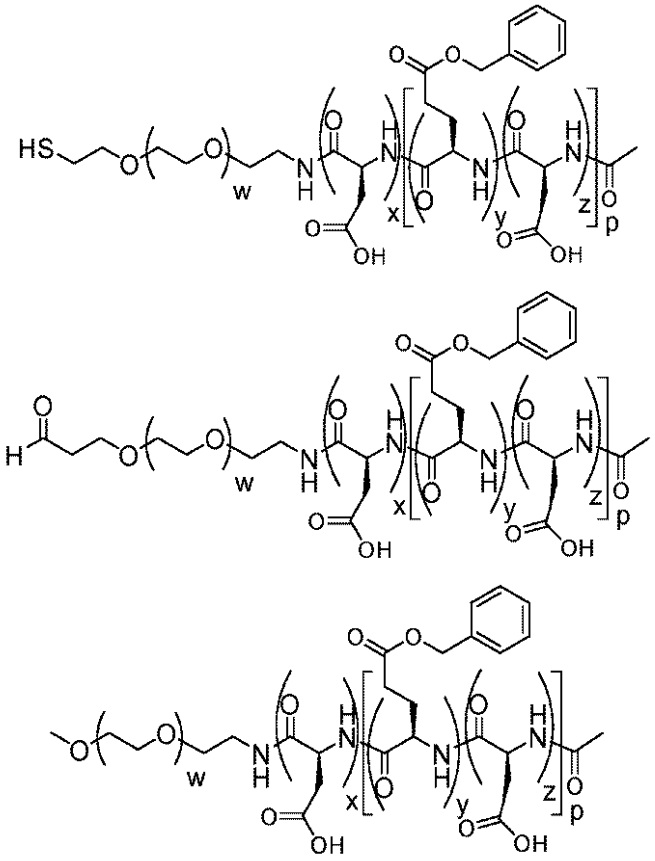
前記マルチブロックコポリマーが：

【化５８】





【化５９】



（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。

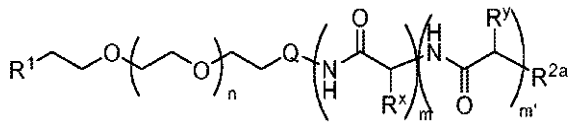
（項目２８）

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：

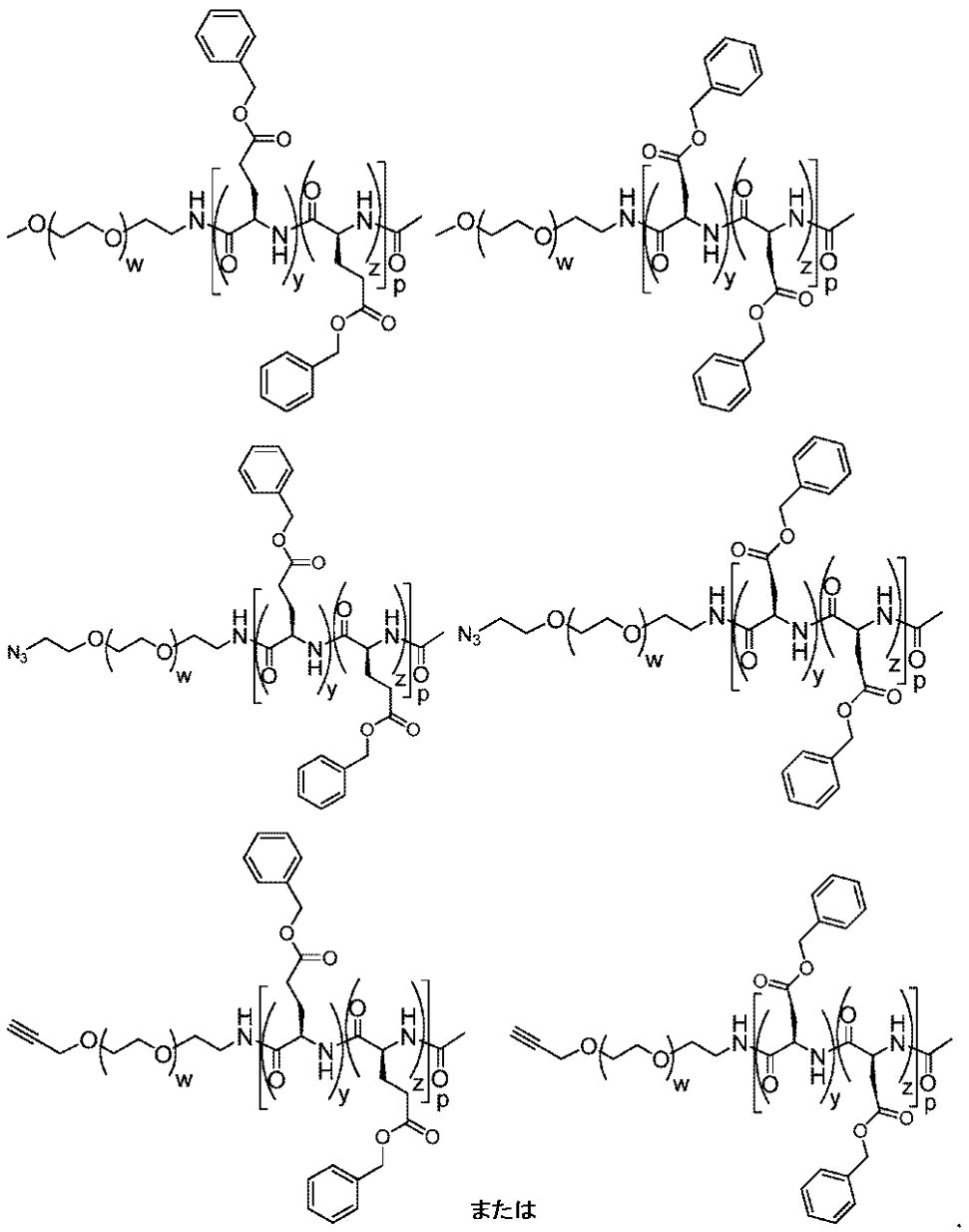
【化６０】



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；
Ｒ^{1}は、－Ｚ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｙ）$_{p}$（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$Ｒ^{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$_{2}$－、－ＮＨＳＯ$_{2}$－、－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^{4}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）$_{2}$、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、または－ＮＲ^{4}ＳＯ$_{2}$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８～１０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なって、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）
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。

【０００８】
「疎水性Ｄ，Ｌ－混合ポリ（アミノ酸）」ブロックは、本明細書に記載するように、ＤおよびＬエナンチオマーの混合物より成り、疎水性部分のカプセル化を促進する。単一の立体異性体より成るアミノ酸のホモポリマーおよびコポリマーは、α－らせんおよびβ－シートなどの２次構造を示しうることが十分に確認されている。α－Ａｍｉｎｏａｃｉｄ

－Ｎ－Ｃａｒｏｂｏｘｙ－Ａｎｈｙｄｒｉｄｅｓ ａｎｄ Ｒｅｌａｔｅｄ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ，Ｈ．Ｒ．Ｋｒｉｃｈｅｌｄｏｒｆ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，１９８７を参照。たとえばポリ（Ｌ－ベンジルグルタメート）は通例、α－らせん立体配座を示す；しかしこの２次構造は、溶媒または温度の変化によって破壊されることがある（Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ＸＶＩ，Ｐ．Ｕｒｎｅｓ ａｎｄ Ｐ．Ｄｏｔｙ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９６１を参照）。２次構造はβシート形成アミノ酸（たとえばプロリン）などの構造的に異なるアミノ酸の包含によって、または異なる立体配置を持つアミノ酸（たとえばＤおよびＬ立体異性体の混合物）の包含によっても破壊されることが可能であり、これによりランダムコイル立体配座を持つポリ（アミノ酸）を生じる。Ｓａｋａｉ，Ｒ．；Ｉｋｅｄａ；Ｓ．；Ｉｓｅｍｕｒａ，Ｔ．Ｂｕｌｌ Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｊａｐａｎ １９６９，４２，１３３２－１３３６，Ｐａｏｌｉｌｌｏ，Ｌ．；Ｔｅｍｕｓｓｉ，Ｐ．Ａ．；Ｂｒａｄｂｕｒｙ，Ｅ．Ｍ．；Ｃｒａｎｅ－Ｒｏｂｉｎｓｏｎ，Ｃ．Ｂｉｏｐｏｌｙｍｅｒｓ １９７２，１１，２０４３－２０５２，およびＣｈｏ，Ｉ．；Ｋｉｍ，Ｊ．Ｂ．；Ｊｕｎｇ，Ｈ．Ｊ．Ｐｏｌｙｍｅｒ ２００３，４４，５４９７－５５００を参照。

【０００９】

ポリ（アミノ酸）の２次構造に影響を及ぼす方法がしばらくの間公知であるが、ランダムコイル立体配座を持つブロックコポリマーが、らせんセグメントを持つ同様のブロックコポリマーと比較したときに、疎水性分子およびナノ粒子のカプセル化に特に有用であることが驚くべきことに見出されている。いずれの特定の理論にも束縛されることを望むものではないが、コイル－コイル立体配座を有する提供されたブロックコポリマーによって、ミセルコア内での疎水性部分の効率的な充填および装荷が可能となるのに対して、らせん含有ブロックコポリマーに対するロッド－コイル立体配座の立体配置に関する要求によってカプセル化の有効性が低くなることが考えられる。

【図面の簡単な説明】

【００１０】

【図１】Fe_2O_3カプセル化ミセルの動的光散乱の結果を示す。

【図２】Fe_2O_3カプセル化ミセルの動的光散乱の結果を示す。

【図３】ドセタキセルカプセル化ミセルの動的光散乱の結果を示す。

【図４】レトロゾールカプセル化ミセルの動的光散乱の結果を示す。

【図５】本発明のミセルに対する細胞傷害性アッセイの結果を示す。

【図６】N_3－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ａｓｐ）$_{10}$－ｂ－ポリ（Ｌ－Ｌｅｕ$_{13}$－ｃｏ－Ｌ－Ｔｙｒ$_{17}$）－Ａｃ（実施例２１）およびN_3－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ａｓｐ）$_{10}$－ｂ－ポリ（Ｄ－Ｌｅｕ$_{13}$－ｃｏ－Ｌ－Ｔｙｒ$_{17}$）－Ａｃ（実施例２２）のＣＭＣ曲線を示す。

【図７】N_3－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－Ｐ（Ｌ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）$_{30}$）－Ａｃ（実施例１７）およびN_3－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ｌ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）$_{15}$－ｃｏ－Ｄ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）$_{15}$）－Ａｃ（実施例１８）のＣＭＣ曲線を示す。

【図８】ＤＭＳＯ－d_6によるN_3－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－Ｐ（Ｌ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）$_{30}$）－Ａｃ（実施例１７）の溶液^{1}Ｈ ＮＭＲを示す。

【図９】ＤＭＳＯ－d_6によるN_3－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ｌ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）$_{15}$－ｃｏ－Ｄ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）$_{15}$）－Ａｃ（実施例１８）の溶液^{1}Ｈ ＮＭＲを示す。

【図１０】ＤＭＳＯ－d_6によるN_3－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ａｓｐ）$_{10}$－ｂ－ポリ（Ｌ－Ｌｅｕ$_{13}$－ｃｏ－Ｌ－Ｔｙｒ$_{17}$）－Ａｃ（実施例２１）の溶液^{1}Ｈ ＮＭＲを示す。

【図１１】ＤＭＳＯ－d_6によるN_3－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ａｓｐ）$_{10}$－ｂ－ポリ（Ｄ－Ｌｅｕ$_{13}$－ｃｏ－Ｌ－Ｔｙｒ$_{17}$）－Ａｃ（実施例２２）の溶液^{1}Ｈ ＮＭＲを示す。

【図１２】N_3－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－Ｐ（Ｌ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）$_{30}$）－Ａｃ（実施例１

７）およびN_3－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ｌ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）$_{15}$－ｃｏ－Ｄ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）$_{15}$）－Ａｃ（実施例１８）の円二色性スペクトルを示す。
【図１３】N_3－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ａｓｐ）$_{10}$－ｂ－ポリ（Ｌ－Ｌｅｕ$_{13}$－ｃｏ－Ｌ－Ｔｙｒ$_{17}$）－Ａｃ（実施例２１）およびN_3－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ａｓｐ）$_{10}$－ｂ－ポリ（Ｄ－Ｌｅｕ$_{13}$－ｃｏ－Ｌ－Ｔｙｒ$_{17}$）－Ａｃ（実施例２２）の円二色性スペクトルを示す。
【発明を実施するための形態】
【００１１】
２．定義：
本発明の化合物は、一般に上述した化合物を含み、さらに本明細書に開示する実施形態、下位実施形態、および種によって例証される。本明細書で使用するように、別途指摘しない限り、次の定義が適用されるものとする。本発明の目的では、化学元素はＰｅｒｉｏｄｉｃ Ｔａｂｌｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ，ＣＡＳ ｖｅｒｓｉｏｎ、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５th Ｅｄ．に従って同定される。加えて、有機化学の一般原理は“Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ：１９９９，および“Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，５th Ｅｄ．，Ｅｄ．：Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｊ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：２００１に記載されており、そのすべての内容は参照により本明細書に援用されている。
【００１２】
本明細書で使用するように、「逐次重合」という用語、およびその変形は、第１のモノマー（たとえばＮＣＡ、ラクタム、またはイミド）がポリマー中に包含され、それゆえアミノ酸「ブロック」が形成された後に、第２のモノマー（たとえばＮＣＡ、ラクタム、またはイミド）が反応物に添加されて第２のアミノ酸ブロックが形成され、このプロセスが同様の方法で継続されて、さらなるアミノ酸ブロックが得られたマルチブロックコポリマー中に包含される方法を指す。
【００１３】
本明細書で使用するように、「マルチブロックコポリマー」という用語は、１種の合成ポリマー部分と２種以上のポリ（アミノ酸）部分を含むポリマーを指す。このようなマルチブロックコポリマーは、形式Ｗ－Ｘ’－Ｘ”を有するマルチブロックコポリマーであり、式中、Ｗは合成ポリマー部分であり、ＸおよびＸ’は、ポリ（アミノ酸）鎖すなわち「アミノ酸ブロック」である。ある実施形態において、本発明のマルチブロックコポリマーは、トリブロックコポリマーである。本明細書に記載するように、アミノ酸ブロックの１つ以上は「混合ブロック」でもよく、これらのブロックがアミノ酸モノマーの混合物を含有可能であり、それにより本発明のマルチブロックコポリマーが形成されることを意味する。一部の実施形態において、本発明のマルチブロックコポリマーは混合アミノ酸ブロックを含み、テトラブロックコポリマーである。
【００１４】
本明細書で使用するように、「トリブロックコポリマー」という用語は、１種の合成ポリマー部分と２種のポリ（アミノ酸）部分を含むポリマーを指す。
【００１５】
本明細書で使用するように、「テトラブロックコポリマー」は、１種の合成ポリマー部分と、いずれか２種のポリ（アミノ酸）部分を含むポリマーを指し、ここで１種のポリ（アミノ酸）部分は混合ブロックまたは１種の合成ポリマー部分および３種のポリ（アミノ酸）部分を含むポリマーである。
【００１６】
本明細書で使用するように、「内部コア」は、本発明のミセルに適用されるように、疎水性Ｄ，Ｌ－混合ポリ（アミノ酸）ブロックによって形成されたミセルの中心を指す。本

発明により、内部コアは架橋されていない。例証のために、上述のような形式Ｗ－Ｘ’－Ｘ”のトリブロックポリマーにおいて、内部コアはＸ”ブロックに相当する。

【００１７】

本明細書で使用するように、「外部コア」は、本発明のミセルに適用されるように、第１のポリ（アミノ酸）ブロックによって形成された層を指す。外部コアは、内部コアと親水性シェルとの間に位置する。本発明により、外部コアは架橋性であるか、または架橋されている。例証のために、上述のような形式Ｗ－Ｘ’－Ｘ”のトリブロックポリマーにおいて、外部コアはＸ’ブロックに相当する。Ｘ’ブロックが混合ブロックでありうることが考慮される。

【００１８】

本明細書で使用するように、「薬物装荷」および「カプセル化」、ならびにその派生語は互換的に使用される。本発明により、「薬物装荷」ミセルは、ミセルのコア内に位置する薬物、または治療剤を有するミセルを指す。これはミセル内に「カプセル化」されている薬物、または治療剤も指す。

【００１９】

本明細書で使用するように、「ポリマー親水性ブロック」は、ポリ（アミノ酸）でないポリマーを指し、本来親水性である。このような親水性ポリマーは当分野で周知であり、ポリエチレンオキシド（ポリエチレングリコールまたはＰＥＧとも呼ばれる）、およびその誘導体、ポリ（Ｎ－ビニル－２－ピロリドン）、およびその誘導体、ポリ（Ｎ－イソプロピルアクリルアミド）、およびその誘導体、ポリ（ヒドロキシエチルアクリレート）、およびその誘導体、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）、およびその誘導体、ならびにＮ－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド（ＨＭＰＡ）のポリマー、およびその誘導体を含む。

【００２０】

本明細書で使用するように、「ポリ（アミノ酸）」または「アミノ酸ブロック」という用語は、各モノマーがアミノ酸単位である共有結合アミノ酸鎖を指す。このようなアミノ酸単位としては、天然および非天然アミノ酸が挙げられる。ある実施形態において、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）の各アミノ酸単位はＬ配置にある。このようなポリ（アミノ酸）としては、適切に保護された官能基を有するポリ（アミノ酸）が挙げられる。たとえば、アミノ酸モノマーは、必要に応じて適切なヒドロキシル保護基または適切なアミン保護基によって場合により保護されたヒドロキシルまたはアミノ酸部分を有することがある。そのような適切なヒドロキシル保護基および適切なアミン保護基は、以下でさらに詳細に記載する。本明細書で使用するように、アミノ酸ブロックは１種以上のモノマーまたは２種以上のモノマーのセットで構成される。ある実施形態において、アミノ酸ブロックは、ブロック全体が親水性であるように１種以上のモノマーで構成される。なお他の実施形態において、本発明のアミノ酸ブロックは、ランダムアミノ酸ブロック、すなわちアミノ酸残基の混合物を含むブロックを含む。

【００２１】

本明細書で使用するように、「Ｄ，Ｌ－混合ポリ（アミノ酸）ブロック」という用語は、ポリ（アミノ酸）がＤおよびＬ配置の両方のアミノ酸の混合物より成るポリ（アミノ酸）ブロックを指す。ある実施形態において、Ｄ，Ｌ－混合ポリ（アミノ酸）ブロックは疎水性である。他の実施形態において、構成しているポリ（アミノ酸）ブロック全体が疎水性であるように、Ｄ，Ｌ－混合ポリ（アミノ酸）ブロックは、Ｄ配置疎水性アミノ酸およびＬ配置親水性アミノ酸側鎖基の混合物より成る。

【００２２】

例示的なポリ（アミノ酸）としては、ポリ（ベンジルグルタメート）、ポリ（ベンジルアスパルテート）、ポリ（Ｌ－ロイシン－ｃｏ－チロシン）、ポリ（Ｄ－ロイシン－ｃｏ－チロシン）、ポリ（Ｌ－フェニルアラニン－ｃｏ－チロシン）、ポリ（Ｄ－フェニルアラニン－ｃｏ－チロシン）、ポリ（Ｌ－ロイシン－ｃｏアスパラギン酸）、ポリ（Ｄ－ロイシン－ｃｏ－アスパラギン酸）、ポリ（Ｌ－フェニルアラニン－ｃｏ－アスパラギン酸

）、ポリ（Ｄ－フェニルアラニン－ｃｏ－アスパラギン酸）、ポリ（Ｌ－ベンジルアスパルテート－ｃｏ－アスパラギン酸）、ポリ（Ｄ－ベンジルアスパルテート－ｃｏ－アスパラギン酸）、ポリ（Ｌ－ベンジルアスパルテート－ｃｏ－チロシン）、ポリ（Ｄ－ベンジルアスパルテート－ｃｏ－チロシン）が挙げられる。

【００２３】

本明細書で使用するように、「天然アミノ酸側鎖基」という句は、タンパク質中に自然に発生する２０種のアミノ酸のいずれの側鎖基も指す。このような天然アミノ酸としては、非極性、すなわち疎水性アミノ酸、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、およびプロリンが挙げられる。システインは非極性すなわち疎水性として分類されるときもあり、極性として分類されるときもある。天然アミノ酸としては、チロシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸（荷電しているときには、アスパルテートとしても公知）、グルタミン酸（荷電しているときには、グルタメートとしても公知）、アスパラギン、およびグルタミンなどの極性、すなわち親水性アミノ酸も挙げられる。ある極性、すなわち親水性アミノ酸は荷電側鎖を有する。このような荷電アミノ酸としては、リジン、アルギニン、およびヒスチジンが挙げられる。当業者は、極性すなわち親水性アミノ酸側鎖の保護によってそのアミノ酸を非極性にできることを認識するであろう。たとえば適切に保護されたチロシンヒドロキシル基は、ヒドロキシル基を保護することにより、そのチロシンを非極性および疎水性にすることができる。

【００２４】

本明細書で使用するように、「非天然アミノ酸側鎖基」という句は、上述のようなタンパク質中に自然に発生する２０種のアミノ酸のリストに含まれないアミノ酸を指す。このようなアミノ酸としては、２０種の天然発生型アミノ酸のいずれのＤ－異性体も挙げられる。非天然アミノ酸としては、ホモセリン、ＤＯＰＡ（レボドパまたは３，４－ジヒドロキシフェニルアラニンとも呼ばれる）、オルニチン、およびチロキシンが挙げられる。他の非天然アミノ酸側鎖は当業者に周知であり、非天然脂肪族側鎖を含む。他の非天然アミノ酸としては、Ｎ－アルキル化、環化、ホスホリル化、アセチル化、アミド化、アジド化、標識化されたなどのアミノ酸を含む修飾アミノ酸が挙げられる。

【００２５】

本明細書で使用するように、「立体規則性」という用語は、ポリ（アミノ酸）疎水性ブロックの立体配置を指す。単一の立体異性体（たとえばすべてＬ異性体）より成るポリ（アミノ酸）ブロックは、「アイソタクチック」と呼ばれる。ランダムに包含されたＤおよびＬアミノ酸モノマーより成るポリ（アミノ酸）は、「アタクチック」ポリマーと呼ばれる。交互立体配置（たとえばＤＬＤＬＤＬ…）を有するポリ（アミノ酸）は、「シンジオタクチック」ポリマーと呼ばれる。ポリマーの立体規則性は、“Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｐｏｌｙｍｅｒｉｚａｔｉｏｎ”，３ｒｄ Ｅｄ．，Ｇ．Ｏｄｉａｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：１９９１により詳細に記載されており、その内容全体は参照により本明細書に援用されている。

【００２６】

本明細書で使用するように、「リビングポリマー鎖端」という句は、さらなるモノマーまたは重合停止剤とさらに反応する能力を維持した、重合反応から生じる末端を指す。

【００２７】

本明細書で使用するように、「停止」という用語は、リビングポリマーと適切な化合物との反応によってポリマー鎖端に末端基が付着することを指す。あるいは、「停止」という用語は、末端基をポリマー鎖のアミンまたはヒドロキシル端、あるいはその誘導体に付着させることを指す場合がある。

【００２８】

本明細書で使用するように、「重合停止剤」という用語は、「重合停止剤」という用語と互換的に使用され、リビングポリマー鎖端と反応して末端基を持つポリマーを与える化合物を指す。あるいは、「重合停止剤」という用語は、ポリマー鎖のアミンまたはヒドロ

キシル端、あるいはその誘導体と反応して末端基を持つポリマーを与える化合物を指すことがある。

【００２９】

本明細書で使用するように、「重合開始剤」という用語は、所望のモノマーと、そのモノマーの重合を引き起こす方式で反応する化合物、あるいはそのアニオンまたは遊離塩基形を指す。ある実施形態において、重合開始剤は、アルキレンオキシドと反応してポリアルキレンオキシドブロックを与える化合物である。他の実施形態において、重合開始剤は本明細書に記載したアミン塩である。ある実施形態において、重合開始剤はトリフルオロ酢酸アミン塩である。

【００３０】

「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、本明細書で使用するように、直鎖（すなわち非分枝）、分枝、または環式（縮合、架橋、およびスピロ縮合多環式）であり、完全に飽和しているか、または１個以上の不飽和単位を有するが、芳香族ではない炭化水素部分を示す。別途規定しない限り、脂肪族基は、１～２０個の炭素原子を含有する。一部の実施形態において、脂肪族基は、１～１０個の炭素原子を含有する。他の実施形態において、脂肪族基は１～８個の炭素原子を含有する。なお他の実施形態において、脂肪族基は１～６個の炭素原子を含有し、また他の実施形態において、脂肪族基は１～４個の炭素原子を含有する。適切な脂肪族基は、これに限定されるわけではないが、直鎖または分枝アルキル、アルケニル、およびアルキニル基、ならびに（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルなどのそのハイブリッドを含む。

【００３１】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素の１種以上を意味する。これには窒素、硫黄、リン、またはケイ素のいずれの酸化形；いずれかの塩基性窒素の４級化形、あるいは；３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルにおけるような＝Ｎ－、ピロリジニルにおけるような－ＮＨ－、またはＮ置換ピロリジニルにおけるような＝Ｎ（Ｒ†）を含む複素環の置換可能な窒素が含まれる。

【００３２】

「不飽和」という用語は、本明細書で使用するように、部分が１個以上の不飽和単位を有することを意味する。

【００３３】

本明細書で使用するように、「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」という用語は、本明細書で定義するような直鎖または分枝である２価アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン鎖を指す。

【００３４】

単独であるいは「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリールオキシアルキル」におけるようにより大きい部分の一部として使用される「アリール」という用語は、合計５～１４個の環員を有する単環式、２環式、および３環式環系を指し、ここで系内の少なくとも１個の環は芳香族であり、ここで系内の各環は３～７環員を含有する。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と互換的に使用されることもある。

【００３５】

本明細書に記載するように、本発明の化合物は「場合により置換された」部分を含有することがある。一般に、「置換された」という用語は、「場合により」という用語が先行するかに否かにかかわらず、指定した部分の１個以上の水素が適切な置換基によって置換されていることを意味する。別途指摘しない限り、「場合により置換された」基は、基の各置換可能な位置に適切な置換基を有することができ、いずれかの構造において１個を超える位置が規定された基から選択される１個を超える置換基によって置換されうるとき、置換基は各位置において同じでも、異なっていてもよい。本発明により考えられる置換基の組合せは好ましくは、安定な、または化学的に実現可能な化合物の生成をもたらす組合せである。「安定な」という用語は、本明細書で使用するように、本明細書で開示される

目的の１つ以上のために、その産生、検出、およびある実施形態においては、その回収、精製、ならびに使用を可能にする条件を受けさせたときに、実質的に変化しない化合物を指す。

【００３６】

「場合により置換された」基の置換可能な炭素原子に対する適切な１価置換基は独立して、ハロゲン；－（CH_2）$_{0-4}$Ｒ°；－（CH_2）$_{0-4}$ＯＲ°；－Ｏ－（CH_2）$_{0-4}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ°；－（CH_2）$_{0-4}$ＣＨ（ＯＲ°）$_2$；－（CH_2）$_{0-4}$ＳＲ°；Ｒ°によって置換されることがある、－（CH_2）$_{0-4}$Ｐｈ；Ｒ°によって置換されることがある、－（CH_2）$_{0-4}$Ｏ（CH_2）$_{0-1}$Ｐｈ；Ｒ°によって置換されることがある、－ＣＨ＝ＣＨＰｈ；－NO_2；－ＣＮ；－N_3；－（CH_2）$_{0-4}$Ｎ（Ｒ°）$_2$；－（CH_2）$_{0-4}$Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｓ）Ｒ°；－（CH_2）$_{0-4}$Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＮＲ°$_2$；－Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｓ）ＮＲ°$_2$；－（CH_2）$_{0-4}$Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＯＲ°；－Ｎ（Ｒ°）Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｎ（Ｒ°）Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＮＲ°$_2$；－Ｎ（Ｒ°）Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＯＲ°；－（CH_2）$_{0-4}$Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｃ（Ｓ）Ｒ°；－（CH_2）$_{0-4}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ°；－（CH_2）$_{0-4}$Ｃ（Ｏ）ＳＲ°；－（CH_2）$_{0-4}$Ｃ（Ｏ）ＯＳｉＲ°$_3$；－（CH_2）$_{0-4}$ＯＣ（Ｏ）Ｒ°；－ＯＣ（Ｏ）（CH_2）$_{0-4}$ＳＲ－、ＳＣ（Ｓ）ＳＲ°；－（CH_2）$_{0-4}$ＳＣ（Ｏ）Ｒ°；－（CH_2）$_{0-4}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ°$_2$；－Ｃ（Ｓ）ＮＲ°$_2$；－Ｃ（Ｓ）ＳＲ°；－ＳＣ（Ｓ）ＳＲ°、－（CH_2）$_{0-4}$ＯＣ（Ｏ）ＮＲ°$_2$；－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＲ°）Ｒ°；－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｃ（ＮＯＲ°）Ｒ°；－（CH_2）$_{0-4}$ＳＳＲ°；－（CH_2）$_{0-4}$Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ°；－（CH_2）$_{0-4}$Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＲ°；－（CH_2）$_{0-4}$ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｒ°；－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ°$_2$；－（CH_2）$_{0-4}$Ｓ（Ｏ）Ｒ°；－Ｎ（Ｒ°）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ°$_2$；－Ｎ（Ｒ°）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ°；－Ｎ（ＯＲ°）Ｒ°；－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ°$_2$；－Ｐ（Ｏ）$_2$Ｒ°；－Ｐ（Ｏ）Ｒ°$_2$；－ＯＰ（Ｏ）Ｒ°$_2$；－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ°）$_2$；ＳｉＲ°$_3$；－（C_{1-4}直鎖または分枝アルキレン）Ｏ－Ｎ（Ｒ°）$_2$；あるいは－（C_{1-4}直鎖または分枝アルキレン）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｎ（Ｒ°）$_2$であり、ここで各Ｒ°は、以下で定義するように置換されることがあり、独立して、水素、C_{1-6}脂肪族、－CH_2Ｐｈ、－Ｏ（CH_2）$_{0-1}$Ｐｈ、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和、またはアリール環であり、あるいは上の定義にかかわらず、Ｒ°の独立した２回の出現は、その（複数の）介在原子と一緒になって、以下で定義するように置換されることがある、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３～１２員飽和、部分不飽和、またはアリール単環または２環を形成する。

【００３７】

Ｒ°（またはＲ°の独立した２回の出現を介在原子とひとまとめにして形成された環）での適切な１価置換基は独立して、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-2}$Ｒ●、－（ハロＲ●）、－（CH_2）$_{0-2}$ＯＨ、－（CH_2）$_{0-2}$ＯＲ●、－（CH_2）$_{0-2}$ＣＨ（ＯＲ●）$_2$；－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－N_3、－（CH_2）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ●、－（CH_2）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－（CH_2）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－（CH_2）$_{0-2}$ＳＲ●、－（CH_2）$_{0-2}$ＳＨ、－（CH_2）$_{0-2}$$NH_2$、－（$CH_2$）$_{0-2}$ＮＨＲ●、－（$CH_2$）$_{0-2}$ＮＲ●$_2$、－$NO_2$、－ＳｉＲ●$_3$、－ＯＳｉＲ●$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ●、－（$C_{1-4}$直鎖または分枝アルキレン）Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、または－ＳＳＲ●であり、ここで各Ｒ●は、非置換であるか、あるいは「ハロ」が先行する場合は１個以上のハロゲンによってのみ置換され、C_{1-4}脂肪族、－CH_2Ｐｈ、－Ｏ（CH_2）$_{0-1}$Ｐｈ、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和、またはアリール環より独立して選択される。Ｒ°の飽和炭素原子での適切な２価置換基としては、＝Ｏおよび＝Ｓが挙げられる。

【００３８】

「場合により置換された」基の飽和炭素原子での適切な２価置換基としては、以下：＝

Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮＲ＊$_2$、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）Ｒ＊、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ＊、＝ＮＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ＊、＝ＮＲ＊、＝ＮＯＲ＊、－Ｏ（Ｃ（Ｒ＊$_2$））$_{2-3}$Ｏ－、または－Ｓ（Ｃ（Ｒ＊$_2$））$_{2-3}$Ｓ－が挙げられ、ここでＲ＊の独立した各出現は、水素、以下で定義するように置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員飽和、部分不飽和、またはアリール環より選択される。「場合により置換された」基の隣接する置換可能な炭素に結合された適切な２価置換基としては：－Ｏ（ＣＲ＊$_2$）$_{2-3}$Ｏ－が挙げられ、ここでＲ＊の独立した各出現は、水素、以下で定義するように置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員飽和、部分不飽和、またはアリール環より選択される。「場合により置換された」基の隣接する置換可能なメチレン炭素に結合した適切な４価置換基は、それを持つメチレンと共に示したときに、

【００３９】

【化１－１】

によって表されるジコバルトヘキサカルボニルクラスタである。

【００４０】

Ｒ＊の脂肪族基での適切な置換基としては、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、または－ＮＯ$_2$が挙げられ、ここで各Ｒ●は、非置換であるか、あるいは「ハロ」が先行する場合は１個以上のハロゲンによってのみ置換され、独立してＣ$_{1-4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和、またはアリール環である。

【００４１】

「場合により置換された」基の置換可能な窒素での適切な置換基としては、－Ｒ†、－ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ†、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ†$_2$、－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ†$_2$、または－Ｎ（Ｒ†）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†が挙げられ；ここで各Ｒ†は独立して、水素、以下で定義するように置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族、非置換－ＯＰｈ、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員飽和、部分不飽和、またはアリール環であり、あるいは上の定義にもかかわらず、Ｒ†の２回の独立した出現は、その（複数の）介在原子と一緒になって、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３～１２員飽和、部分不飽和、またはアリール単環または２環を形成する。

【００４２】

Ｒ†の脂肪族基での適切な置換基としては独立して、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、または－ＮＯ$_2$であり、ここで各Ｒ●は、非置換であるか、あるいは「ハロ」が先行する場合は１個以上のハロゲンによってのみ置換され、独立してＣ$_{1-4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和、またはアリール環である。

【００４３】

保護ヒドロキシル基は当分野で周知であり、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３rd ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９に詳細に記載されたものを含み、その全体は参照により本明細書に援用されている。適切

に保護されたヒドロキシル基の例としてはさらに、これに限定されるわけではないが、エステル、カーボネート、スルホナートアリルエーテル、エーテル、シリルエーテル、アルキルエーテル、アリールアルキルエーテル、およびアルコキシアルキルエーテルが挙げられる。適切なエステルの例としては、ホルメート、アセテート、プロピオナート、ペンタノアート、クロトナート、およびベンゾアートが挙げられる。適切なエステルの特に詳細な例としては、ホルメート、ベンゾイルホルメート、クロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、ｐ－クロロフェノキシアセテート、３－フェニルプロピオナート、４－オキソペンタノアート、４，４－（エチレンジチオ）ペンタノアート、ピバロアート（トリメチルアセテート）、クロトナート、４－メトキシ－クロトナート、ベンゾアート、ｐ－ベニルベンゾアート、２，４，６－トリメチルベンゾアートが挙げられる。適切なカーボネートの例としては、９－フルオレニルメチル、エチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－（トリメチルシリル）エチル、２－（フェニルスルホニル）エチル、ビニル、アリル、およびｐ－ニトロベンジルカーボネートが挙げられる。適切なシリルエーテルの例としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリルエーテル、および他のトリアルキルシリルエーテルが挙げられる。適切なアルキルエーテルの例としては、メチル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、トリチル、ｔ－ブチル、およびアリルエーテル、またはその誘導体が挙げられる。アルコキシアルキルエーテルとしては、メトキシメチル、メチルチオメチル、（２－メトキシエトキシ）メチル、ベンジルオキシメチル、ベーター（トリメチルシリル）エトキシメチル、およびテトラヒドロピラン－２－イルエーテルなどのアセタールが挙げられる。適切なアリールアルキルエーテルの例としては、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル（ＭＰＭ）、３，４－ジメトキシベンジル、Ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、２－および４－ピコリルエーテルが挙げられる。

【００４４】

保護アミンは当分野で周知であり、Ｇｒｅｅｎｅ（１９９９）に詳細に記載されているものを含む。適切なモノ保護アミンとしてはさらに、これに限定されるわけではないが、アラルキルアミン、カルバメート、アリルアミン、アミドなどが挙げられる。適切なモノ保護アミノ部分の例としては、ｔ－ブチルオキシカルボニルアミノ（－ＮＨＢＯＣ）、エチルオキシカルボニルアミノ、メチルオキシカルボニルアミノ、トリクロロエチルオキシカルボニルアミノ、アリルオキシカルボニルアミノ（－ＮＨＡｌｌｏｃ）、ベンジルオキソカルボニルアミノ（－ＮＨＣＢＺ）、アリルアミノ、ベンジルアミノ（－ＮＨＢｎ）、フルオレニルメチルカルボニル（－ＮＨＦｍｏｃ）、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、ジクロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、フェニルアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、ベンズアミド、ｔ－ブチルジフェニルシリルなどが挙げられる。適切なジ保護アミンとしては、モノ保護アミンなどの上述した置換基より独立して選択される２個の置換基によって置換されたアミンが挙げられ、さらにフタルイミド、マレイミド、スクシンイミドなどの環式イミドが挙げられる。適切なジ保護アミンとしては、ピロールなど、２，２，５，５－テトラメチル－［１，２，５］アザジシロリジンなど、およびアジドも挙げられる。

【００４５】

保護アルデヒドは当分野で周知であり、Ｇｒｅｅｎｅ（１９９９）に詳細に記載されているものを含む。適切な保護アルデヒドとしてはさらに、これに限定されるわけではないが、非環式アセタール、環式アセタール、ヒドラゾン、イミンなどが挙げられる。このような基の例としては、ジメチルアセタール、ジエチルアセタール、ジイソプロピルアセタール、ジベンジルアセタール、ビス（２－ニトロベンジル）アセタール、１，３－ジオキサン、１，３－ジオキソラン、セミカルバゾン、およびその誘導体が挙げられる。

【００４６】

保護カルボン酸は当分野で周知であり、Ｇｒｅｅｎｅ（１９９９）に詳細に記載されて

いるものを含む。適切な保護カルボン酸としてはさらに、これに限定されるわけではないが、場合により置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族エステル、場合により置換されたアリールエステル、シリルエステル、活性化エステル、アミド、ヒドラジドなどが挙げられる。このようなエステル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ベンジル、およびフェニルエステルが挙げられ、各基は場合により置換される。さらに適切な保護カルボン酸としては、オキサゾリンおよびオルトエステルが挙げられる。

【００４７】

保護チオールは当分野で周知であり、Ｇｒｅｅｎｅ（１９９９）に詳細に記載されているものを含む。適切な保護チオールとしてはさらに、これに限定されるわけではないが、ジスルフィド、チオエーテル、シリルチオエーテル、チオエステル、チオカーボネート、およびチオカルバメートなどが挙げられる。このような基の例としては、これに限定されるわけではないが、いくつかを挙げると、アルキルチオエーテル、ベンジルおよび置換ベンジルチオエーテル、トリフェニルメチルチオエーテル、およびトリクロロエトキシカルボニルチオエステルが挙げられる。

【００４８】

「クラウンエーテル部分」は、クラウンエーテルのラジカルである。クラウンエーテルは、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－の反復単位で構成される単環式ポリエーテルである。クラウンエーテルの例としては、１２－クラウン－４、１５－クラウン－５、および１８－クラウン－６が挙げられる。

【００４９】

別途指摘しない限り、本明細書で示す構造は、構造のすべての異性体（たとえばエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何（または立体配座））形；たとえば各不斉中心のＲおよびＳ立体配置、ＺおよびＥ二重結合異性体、ならびにＺおよびＥ配座異性体も含むものである。したがって本発明の単一の立体化学異性体はもちろんのこと、エナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何（または立体配座）混合物も本発明の範囲内である。別途指摘しない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形は、本発明の範囲内である。加えて、別途指摘しない限り、本明細書で示す構造は、１個以上の同位体濃縮原子の存在のみが異なる化合物も含むものとする。たとえば二重水素または三重水素による水素の置換、あるいは^{13}Ｃ－または^{14}Ｃ－濃縮炭素による炭素の置換を除いて、本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物はたとえば、中性子散乱実験で、生物アッセイでの分析ツールまたはプローブとして有用である。

【００５０】

本明細書で使用するように、「検出可能な部分」という用語は、「標識」という用語と互換的に使用され、検出されることが可能ないずれの部分（たとえば１次標識および２次標識）にも関連する。「検出可能な部分」または「標識」は、検出可能な化合物のラジカルである。

【００５１】

「１次」標識としては、放射性同位体含有部分（たとえば^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{35}Ｓ、または^{14}Ｃを含有する部分）、質量タグ、および蛍光標識を含む、さらに修飾せずに検出可能であるシグナル発生レポータ基である。

【００５２】

他の１次標識は、放射性同位体（たとえば^{18}Ｆ）を含有する分子または放射性金属（たとえば^{62}Ｃｕ）と結合したリガンドを含む、陽電子断層撮影法に有用な１次標識が挙げられる。他の実施形態において、１次標識は、ガドリニウム、ガドリニウムキレート、または酸化鉄（たとえばＦｅ$_3$Ｏ$_4$およびＦｅ$_2$Ｏ$_3$）粒子などの磁気共鳴画像法用の造影剤である。同様に、半導体ナノ粒子（たとえばセレン化カドミウム、硫化カドミウム、テルル化カドミウム）は蛍光標識として有用である。他の金属ナノ粒子（たとえばコロイド金）も１次標識として作用する。

【００５３】

「２次」標識としては、検出可能なシグナルを生じるために第２の化合物が存在する必要がある、ビオチン、またはタンパク質抗原などの部分が挙げられる。たとえば、ビオチン標識の場合、第２の化合物としては、ストレプトアビジン－酵素コンジュゲートが挙げられる。抗原標識の場合、第２の化合物としては、抗体－酵素コンジュゲートが挙げられる。さらに、ある蛍光基は、非放射性蛍光共鳴エネルギー移動（ＦＲＥＴ）のプロセスでエネルギーを別の化合物または基に移動して、次に第２の化合物または基に検出されるシグナルを発生させることによって２次標識として作用することが可能である。

【００５４】

別途指摘しない限り、放射性同位体含有部分は、少なくとも１個の放射性同位体を含有する場合により置換された炭化水素基である。別途指摘しない限り、放射性同位体含有部分は、１～４０個の炭素原子および１個の放射性同位体を含有する。ある実施形態において、放射性同位体含有部分は、１～２０個の炭素原子および１個の放射性同位体を含有する。

【００５５】

「蛍光標識」、「蛍光基」、「蛍光化合物」、「蛍光染料」、および「フルオロフォア」という用語は、本明細書で使用するように、定義された励起波長で光エネルギーを吸収して、別の波長で光エネルギーを放出する化合物または部分を指す。蛍光化合物の例としては、これに限定されるわけではないが：アレクサフルオール染料（アレクサフルオール３５０、アレクサフルオール４８８、アレクサフルオール５３２、アレクサフルオール５４６、アレクサフルオール５６８、アレクサフルオール５９４、アレクサフルオール６３３、アレクサフルオール６６０およびアレクサフルオール６８０）、ＡＭＣＡ、ＡＭＣＡ－Ｓ、ボディピー染料（ボディピーＦＬ、ボディピーＲ６Ｇ、ボディピーＴＭＲ、ボディピーＴＲ、ボディピー５３０／５５０、ボディピー５５８／５６８、ボディピー５６４／５７０、ボディピー５７６／５８９、ボディピー５８１／５９１、ボディピー６３０／６５０、ボディピー６５０／６６５）、カルボキシローダミン６Ｇ、カルボキシ－Ｘ－ローダミン（ＲＯＸ）、カスケードブルー、カスケードイエロー、クマリン３４３、シアニン染料（Ｃｙ３、Ｃｙ５、Ｃｙ３．５、Ｃｙ５．５）、ダンシル、ダポキシル、ジアルキルアミノクマリン、４’，５’－ジクロロ－２’，７’－ジメトキシ－フルオレセイン、ＤＭ－ＮＥＲＦ、エオシン、エリスロシン、フルオレセイン、ＦＡＭ、ヒドロキシクマリン、ＩＲＤｙｅｓ（ＩＲＤ４０、ＩＲＤ７００、ＩＲＤ８００）、ＪＯＥ、リサミンローダミンＢ、マリーナブルー、メトキシクマリン、ナフトフルオレセイン、オレゴングリーン４８８、オレゴングリーン５００、オレゴングリーン５１４、パシフィックブルー、ＰｙＭＰＯ、ピレン、ローダミンＢ、ローダミン６Ｇ、ローダミングリーン、ローダミンレッド、ロードールグリーン、２’，４’，５’，７’－テトラ－ブロモスルホン－フルオレセイン、テトラメチル－ローダミン（ＴＭＲ）、カルボキシテトラメチルローダミン（ＴＡＭＲＡ）、テキサスレッド、テキサスレッド－Ｘが挙げられる。

【００５６】

「質量タグ」という用語は、本明細書で使用するように、質量分析法（ＭＳ）検出技法を使用してその質量に基づいて独自に検出されることが可能であるいずれの部分も指す。質量タグの例としては、Ｎ－［３－［４’－［（ｐ－メトキシテトラフルオロベンジル）オキシ］フェニル］－３－メチルグリセロニル］イソニペコチン酸、４’－［２，３，５，６－テトラフルオロ－４－（ペンタフルオロフェノキシル）］メチルアセトフェノン、およびその誘導体などのエレクトロフォア放出タグが挙げられる。これらの質量タグの合成および利用は、米国特許第４，６５０，７５０号、第４，７０９，０１６号、第５，３６０，８１９１号、第５，５１６，９３１号、第５，６０２，２７３号、第５，６０４，１０４号、第５，６１０，０２０号、および第５，６５０，２７０号に記載されている。質量タグの他の例としては、これに限定されるわけではないが、各種の長さおよび塩基組成のヌクレオチド、ジデオキシヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、オリゴペプチド、オリゴサッカライド、ならびに各種の長さおよびモノマー組成の他の合成ポリマーが挙げられる。適切な質量範囲（１００～２０００ダルトン）の中性または荷電（生体分子または

合成化合物）の両方の、広範囲にわたる有機分子も質量タグとして使用されることがある。

【００５７】

「基材」という用語は、本明細書で使用するように、ブロックコポリマーの官能化末端基が付着可能であるいずれの物質または巨大分子複合体も指す。一般に使用される基材の例としては、これに限定されるわけではないが、ガラス表面、シリカ表面、プラスチック表面、金属表面、金属または化学コーティングを含有する表面、膜（たとえばナイロン、ポリスルホン、シリカ）、マイクロビーズ（たとえばラテックス、ポリスチレン、または他のポリマー）、多孔性ポリマーマトリクス（たとえばポリアクリルアミドゲル、多糖類、ポリメタクリレート）、巨大分子複合体（たとえばタンパク質、多糖類）が挙げられる。

【００５８】

３．例示的な実施形態の説明：

Ａ．マルチブロックコポリマー

一般に上述したように、本発明の一実施形態は、ポリマー親水性ブロック、場合により架橋されることがあるポリ（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と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外部コアと、親水性シェルとを有することを特徴とする。

【００５９】

両親媒性マルチブロックコポリマーは、本明細書で記載するように、水溶液中で自己集合してナノおよびミクロンサイズの構造を形成することが可能である。水中では、これらの両親媒性マルチブロックコポリマーは、臨界ミセル濃度（ＣＭＣ）以上で溶液中に存在するときに多分子ミセル化によって集合する。いずれの特定の理論にも束縛されることを望むものではないが、コポリマーの疎水性ポリ（アミノ酸）部分すなわち「ブロック」は崩壊してミセルコアを形成するのに対して、親水性ＰＥＧブロックは周囲コロナを形成して、水溶性を付与することが考えられる。ある実施形態において、本発明によるマルチブロックコポリマーは、ミセルを形成する別々の疎水性セグメントおよび親水性セグメントを持つ。さらにこれらのマルチブロックポリマーは場合により、架橋に適切な官能性を含有するポリ（アミノ酸）ブロックを含む。この官能性が対応するアミノ酸側鎖に見出されることが認識されるであろう。

【００６０】

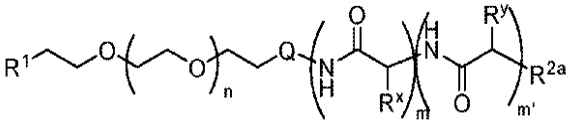
ある実施形態において、ＰＥＧブロックは約１０，０００Ｄａの分子量（２２５反復単位）を持ち、ポリ（アミノ酸）マルチブロックコポリマーの合成を開始するのに使用する少なくとも１個の末端アミン塩酸塩を含有する。他の実施形態において、ＰＥＧブロックは約１２，０００Ｄａの分子量（２７０反復単位）を持ち、ポリ（アミノ酸）マルチブロックコポリマーの合成を開始するのに使用する少なくとも１個の末端アミンジフルオロ酢酸（「ＤＦＡ」）塩を含有する。理論に束縛されることを望むものではないが、この特定のＰＥＧ鎖長によってミセルに十分な水溶性が付与され、比較的長い生体内循環時間が与えられると考えられる。

【００６１】

ある実施形態において、本発明は、式Ｉのマルチブロックコポリマーを含むミセルを提供する：

【００６２】

【化１－２】



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；
R^1は、$-Z-(CH_2CH_2Y)_p-(CH_2)_t-R^3$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－、$-SO_2-$、$-NHSO_2-$、$-SO_2NH-$、－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は前記窒素原子と一緒になって、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。

【００６３】
別の実施形態により、本発明は上述のような式Ｉの化合物を提供し、前記化合物は約１．０～約１．２の多分散性指数（「ＰＤＩ」）を有する。別の実施形態により、本発明は上述のような式Ｉの化合物を提供し、前記化合物は約１．０３～約１．１５の多分散性指数（「ＰＤＩ」）を有する。また別の実施形態により、本発明は上述のような式Ｉの化合物を提供し、前記化合物は約１．１０～約１．２０の多分散性指数（「ＰＤＩ」）を有する。他の実施形態により、本発明は、約１．１０未満のＰＤＩを有する式Ｉの化合物を提供する。

【００６４】
上で一般に定義したように、式Ｉのｎ基は１０～２５００である。ある実施形態において、本発明は、ｎが約２２５である、上述のような式Ｉの化合物を提供する。他の実施形態において、ｎは約２７０である。他の実施形態において、ｎは約３５０である。他の実

施形態において、ｎは約１０～約４０である。他の実施形態において、ｎは約４０～約６０である。他の実施形態において、ｎは約６０～約９０である。なお他の実施形態において、ｎは約９０～約１５０である。他の実施形態において、ｎは約１５０～約２００である。なお他の実施形態において、ｎは約２００～約２５０である。他の実施形態において、ｎは約３００～約３７５である。他の実施形態において、ｎは約４００～約５００である。なお他の実施形態において、ｎは約６５０～約７５０である。ある実施形態において、ｎは５０±１０より選択される。他の実施形態において、ｎは、８０±１０、１１５±１０、１８０±１０、２２５±１０、２７５±１０、３１５±１０、または３４０±１０より選択される。

【００６５】

ある実施形態において、式Ｉのｍ’基は約５～約５００である。ある実施形態において、式Ｉのｍ’基は約１０～約２５０である。他の実施形態において、ｍ’は約１０～約５０である。また別の実施形態により、ｍ’は約１５～約４０である。他の実施形態において、ｍ’は約２０～約４０である。また別の実施形態により、ｍ’は約５０～約７５である。他の実施形態により、ｍおよびｍ’は独立して約１０～約１００である。

【００６６】

一部の実施形態において、ｍは０である。ある実施形態において、ｍは５～５０である。他の実施形態において、ｍは５～２５である。ある実施形態において、ｍ’は５～５０である。他の実施形態において、ｍ’は５～１０である。他の実施形態において、ｍ’は１０～２０である。ある実施形態において、ｍおよびｍ’は合計して約３０～約６０である。なお他の実施形態において、ｍは１～２０の反復単位であり、ｍ’は１０～５０の反復単位である。

【００６７】

ある実施形態において、式ＩのＲ^{1}基のＲ^{3}部分は－Ｎ$_{3}$である。

【００６８】

他の実施形態において、式ＩのＲ^{1}基のＲ^{3}部分は－ＣＮである。

【００６９】

一部の実施形態において、式ＩのＲ^{1}基のＲ^{3}部分は水素である。

【００７０】

なお他の実施形態において、式ＩのＲ^{1}基のＲ^{3}部分は、モノ保護アミンまたはジ保護アミンである。

【００７１】

ある実施形態において、式ＩのＲ^{1}基のＲ^{3}部分は場合により置換された脂肪族基である。例としては、メチル、ｔ－ブチル、５－ノルボルネン－２－イル、オクタン－５－イル、アセチレニル、トリメチルシリルアセチレニル、トリイソプロピルシリルアセチレニル、およびｔ－ブチルジメチルシリルアセチレニルが挙げられる。一部の実施形態において、前記Ｒ^{3}部分は、場合により置換されたアルキル基である。他の実施形態において、前記Ｒ^{3}部分は、場合により置換されたアルキニルまたはアルケニル基である。前記Ｒ^{3}部分が置換脂肪族基であるとき、Ｒ^{3}の適切な置換基としては、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、および２－プロパルギルジスルファニルが挙げられる。ある実施形態において、Ｒ^{1}基は、２－（Ｎ－メチル－Ｎ－（エチニルカルボニル）アミノ）エトキシ、４－エチニルベンジルオキシ、または２－（４－エチ

ニルフェノキシ）エトキシである。

【００７２】

ある実施形態において、式ＩのＲ^{1}基のＲ^{3}部分は、場合により置換されたアリール基である。例としては、場合により置換されたフェニルおよび場合により置換されたピリジルが挙げられる。前記Ｒ^{3}部分が置換アリール基であるとき、Ｒ^{3}の適切な置換基としては、ＣＮ、Ｎ$_{3}$、ＮＯ$_{2}$、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$Ｎ$_{3}$、－ＣＨ＝ＣＨ$_{2}$、－Ｃ≡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、および［１，３］ジオキソラン－２－イルが挙げられる。

【００７３】

他の実施形態において、Ｒ^{3}部分は、適切に保護されたアミノ基によって置換されたアリール基である。別の態様により、Ｒ^{3}部分は、適切に保護されたアミノ基によって置換されたフェニルである。

【００７４】

他の実施形態において、式ＩのＲ^{1}基のＲ^{3}部分は保護されたヒドロキシル基である。ある実施形態において、Ｒ^{3}部分の保護されたヒドロキシルは、エステル、カーボネート、スルホナート、アリルエーテル、エーテル、シリルエーテル、アルキルエーテル、アリールアルキルエーテル、またはアルコキシアルキルエーテルである。ある実施形態において、エステルは、ホルメート、アセテート、プロピオナート、ペンタノアート、クロトナート、またはベンゾアートが挙げられる。例示的なエステルとしては、ホルメート、ベンゾイルホルメート、クロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、ｐ－クロロフェノキシアセテート、３－フェニルプロピオナート、４－オキソペンタノアート、４，４－（エチレンジチオ）ペンタノアート、ピバロアート（トリメチルアセテート）、クロトナート、４－メトキシ－クロトナート、ベンゾアート、ｐ－ベニルベンゾアート、２，４，６－トリメチルベンゾアートが挙げられる。例示的なカーボネートの例としては、９－フルオレニルメチル、エチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－（トリメチルシリル）エチル、２－（フェニルスルホニル）エチル、ビニル、アリル、およびｐ－ニトロベンジルカーボネートが挙げられる。適切なシリルエーテルの例としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリルエーテル、および他のトリアルキルシリルエーテルが挙げられる。例示的なアルキルエーテルの例としては、メチル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、トリチル、ｔ－ブチル、およびアリルエーテル、またはその誘導体が挙げられる。例示的なアルコキシアルキルエーテルとしては、メトキシメチル、メチルチオメチル、（２－メトキシエトキシ）メチル、ベンゾイルオキシメチル、ベーター（トリメチルシリル）エトキシメチル、およびテトラヒドロピラン－２－イルエーテルなどのアセタールが挙げられる。例示的なアリールアルキルエーテルの例としては、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル（ＭＰＭ）、３，４－ジメトキシベンジル、Ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、２－および４－ピコリルエーテルが挙げられる。

【００７５】

ある実施形態において、式ＩのＲ^{1}基のＲ^{3}部分は、モノ保護アミンまたはジ保護アミン基である。ある実施形態において、Ｒ^{3}はモノ保護アミンである。ある実施形態において、Ｒ^{3}は、アラルキルアミン、カルバメート、アリルアミン、またはアミドより選択されるモノ保護アミンである。例示的なモノ保護アミノ部分の例としては、ｔ－ブチルオキ

シカルボニルアミノ、エチルオキシカルボニルアミノ、メチルオキシカルボニルアミノ、トリクロロエチルオキシカルボニルアミノ、アリルオキシカルボニルアミノ、ベンジルオキソカルボニルアミノ、アリルアミノ、ベンジルアミノ、フルオレニルメチルカルボニル、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、ジクロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、フェニルアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、ベンズアミド、およびｔ－ブチルジフェニルシリルアミノが挙げられる。他の実施形態において、R^3はジ保護アミンである。例示的なジ保護アミンとしては、ジ－ベンジルアミン、ジ－アリルアミン、フタルイミド、マレイミド、スクシンイミド、ピロール、２，２，５，５－テトラメチル－［１，２，５］アザジシロリジン、およびアジドが挙げられる。ある実施形態において、R^3部分はフタルイミドである。他の実施形態において、R^3部分は、モノ－またはジ－ベンジルアミノあるいはモノ－またはジ－アリルアミノである。ある実施形態において、R^1基は２－ジベンジルアミノエトキシである。

【００７６】

他の実施形態において、式ＩのＲ^{1}基のＲ^{3}部分は保護されたアルデヒド基である。ある実施形態において、R^3の保護されたアルデヒド部分は、非環式アセタール、環式アセタール、ヒドラゾン、またはイミンである。例示的なＲ^{3}基としては、ジメチルアセタール、ジエチルアセタール、ジイソプロピルアセタール、ジベンジルアセタール、ビス（２－ニトロベンジル）アセタール、１，３－ジオキサン、１，３－ジオキソラン、およびセミカルバゾンが挙げられる。ある実施形態において、R^3は非環式アセタールまたは環式アセタールである。他の実施形態において、R^3はジベンジルアセタールである。

【００７７】

また他の実施形態において、式ＩのＲ^{1}基のＲ^{3}部分は保護されたカルボン酸基である。ある実施形態において、R^3の保護されたカルボン酸部分は、C_{1-6}脂肪族またはアリール、あるいはシリルエステル、活性化エステル、アミド、またはヒドラジドより選択される場合により置換されたエステルである。このようなエステル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ベンジル、およびフェニルエステルが挙げられる。他の実施形態において、R^3の保護されたカルボン酸部分は、オキサゾリンまたはオルトエステルである。このような保護されたカルボン酸部分の例としては、オキサゾリン－２－イルおよび２－メトキシ－［１，３］ジオキシン－２－イルが挙げられる。ある実施形態において、R^1基は、オキサゾリン－２－イルメトキシまたは２－オキサゾリン－２－イル－１－プロポキシである。

【００７８】

別の実施形態により、式ＩのＲ^{1}基のＲ^{3}部分は保護されたチオール基である。ある実施形態において、R^3の保護されたチオールは、ジスルフィド、チオエーテル、シリルチオエーテル、チオエステル、チオカーボネート、またはチオカルバメートである。このような保護されたチオールの例としては、トリイソプロピルシリルチオエーテル、ｔ－ブチルジメチルシリルチオエーテル、ｔ－ブチルチオエーテル、ベンジルチオエーテル、ｐ－メチルベンジルチオエーテル、トリフェニルメチルチオエーテル、およびｐ－メトキシフェニルジフェニルメチルチオエーテルが挙げられる。他の実施形態において、R^3は、アルキル、ベンジル、またはトリフェニルメチル、あるいはトリクロロエトキシカルボニルチオエステルより選択される場合により置換されたチオエーテルが挙げられる。ある実施形態において、R^3は、－Ｓ－Ｓ－ピリジン－２－イル、－Ｓ－ＳＢｎ、－Ｓ－SCH_3、または－Ｓ－Ｓ（ｐ－エチニルベンジル）である。他の実施形態において、R^3は－Ｓ－Ｓ－ピリジン－２－イルである。なお他の実施形態において、R^1基は２－トリフェニルメチルスルファニル－エトキシである。

【００７９】

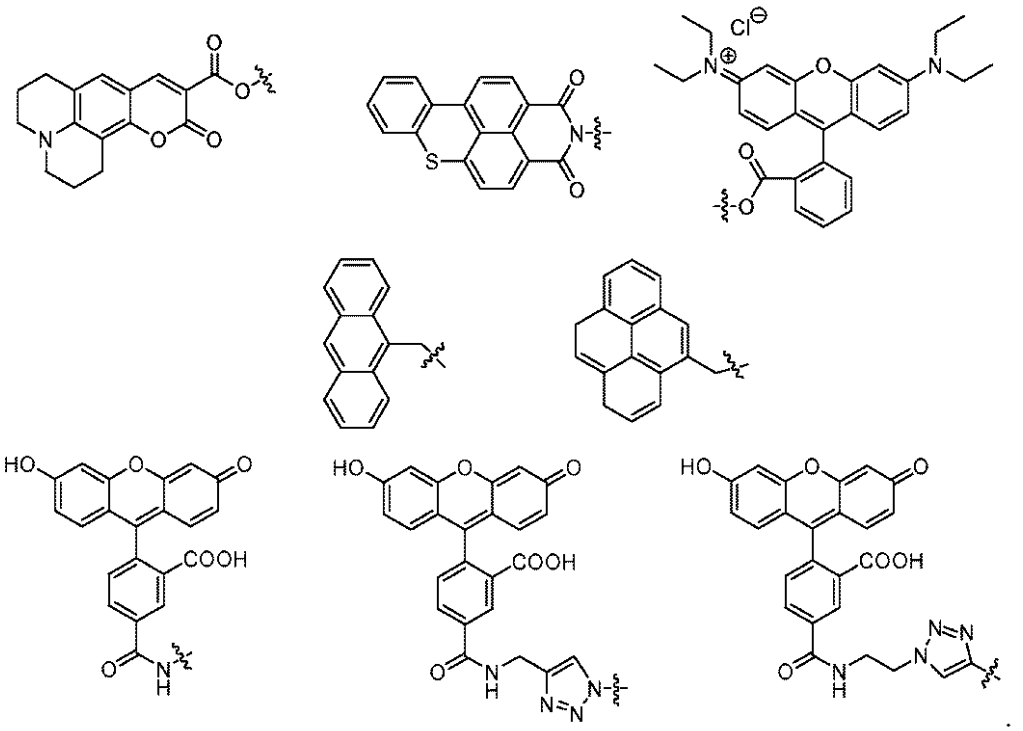
ある実施形態において、式ＩのＲ^{1}基のＲ^{3}部分はクラウンエーテルである。このようなクラウンエーテルの例としては、１２－クラウン－４、１５－クラウン－５、および１８－クラウン－６が挙げられる。

【００８０】

なお他の実施形態において、式ＩのＲ[1]基のＲ[3]部分は検出可能な部分である。本発明の一態様により、式ＩのＲ[1]基のＲ[3]部分は蛍光部分である。このような蛍光部分は、当分野で周知であり、いくつかを挙げるとクマリン、キノロン、ベンゾイソキノロン、ホスタゾル、およびローダミン染料が含まれる。Ｒ[1]のＲ[3]基の例示的な蛍光部分としては、アントラセン－９－イル、ピレン－４－イル、９－Ｈ－カルバゾール－９－イル、ローダミンＢのカルボキシラート、およびクマリン３４３のカルボキシラートが挙げられる。ある実施形態において、式ＩのＲ[1]基のＲ[3]部分は：

【００８１】

【化２】



より選択される検出可能な部分である。

【００８２】

ある実施形態において、式ＩのＲ[1]基のＲ[3]部分は、クリックケミストリに適切な基である。クリック反応は、明確に定義された反応座標を持つ高エネルギー（「バネ装荷」）試薬を含む傾向があり、広範囲の選択的な結合形成イベントを引き起こす。例としては、環歪み求電子試薬（エポキシド、アジリジン、アジリジニウムイオン、エピスルホニウムイオン）の求核トラッピング、ある形式のカルボニル反応性（たとえばアルデヒドおよびヒドラジンまたはヒドロキシアミン）、およびいくつかの種類の付加環化反応が挙げられる。アジド－アルキレン１，３－双極性付加環化は、このような反応の１つである。クリックケミストリは当分野で公知であり、当業者は、本発明のＲ[3]部分がクリックケミストリに適切であることを認識するであろう。

【００８３】

クリックケミストリに適切なＲ[3]部分を有する式Ｉの化合物は、いくつかを挙げるとタンパク質、ウイルスおよび細胞などの生体系または巨大分子に前記化合物をコンジュゲートするのに有用である。クリック反応は、生理学的条件下で迅速および選択的に進行することが公知である。対照的に、大半のコンジュゲーション反応は、タンパク質の１級アミン官能基（たとえばリジンまたはタンパク質末端基）を使用して実施される。大半のタンパク質は、多数のリジンおよびアルギニンを含有するので、このようなコンジュゲーションは、タンパク質の多くの部位で制御不能に発生する。このことは、リジンまたはアルギニンが酵素または他の生体分子の活性部位の周囲に位置するときに特に問題である。それゆえ本発明の別の実施形態は、クリックケミストリによって式Ｉの化合物のＲ[1]基を巨大

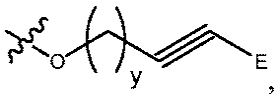
分子にコンジュゲートされる方法を提供する。本発明のまた別の実施形態は、R^1基によって式Ｉの化合物にコンジュゲートする巨大分子を提供する。

【００８４】

ある実施形態により、式ＩのR^1基のR^3部分はアジド含有基である。別の実施形態により、式ＩのR^1基のR^3部分はアルキン含有基である。ある実施形態において、式ＩのR^1基のR^3部分は末端アルキン部分である。他の実施形態において、式ＩのR^1基のR^3部分は、電子求引基を有するアルキン部分である。したがって、このような実施形態において、式ＩのR^1基のR^3部分は

【００８５】

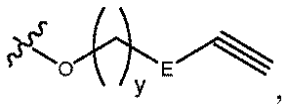
【化３】



であり、式中、Ｅは電子求引基であり、ｙは０～６である。このような電子求引基は当業者に公知である。ある実施形態において、Ｅはエステルである。他の実施形態において、式ＩのR^1基のR^3部分は

【００８６】

【化４】



であり、式中、Ｅは－Ｃ（Ｏ）Ｏ－基などの電子求引基であり、ｙは０～６である。

【００８７】

一般に上で定義したように、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環式環である。ある実施形態において、Ｑは原子価結合である。他の実施形態において、Ｑは、２価、飽和C_{1-12}アルキレン鎖であり、ここでＱの０～６個のメチレン単位は独立して、－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－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環式環である。

【００８８】

ある実施形態において、Ｑは－Ｃｙ－（すなわち、メチレン単位が－Ｃｙ－によって置換されたC_1アルキレン鎖）であり、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、またはアリール環である。本発明の一態様により、－Ｃｙ－は場合により置換された２価アリール基である。本発明の別の態様により、－Ｃｙ－は場合により置換された２価フェニル基である。他の実施形態において、－Ｃｙ－は場合により置換された５～８員２価飽和炭素環である。なお他の実施形態において、－Ｃｙは、窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される１～２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、飽和複素環である。例示的な－Ｃｙ－基としては、フェニル、ピリジル、

ピリミジル、シクロヘキシル、シクロペンチル、またはシクロプロピルより選択される２価環が挙げられる。

【００８９】

ある実施形態において、R^xは架橋性アミノ酸側鎖基である。このような架橋性アミノ酸側鎖基としては、チロシン、セリン、システイン、トレオニン、アスパラギン酸（荷電しているときには、アスパラギン酸塩としても公知）、グルタミン酸（荷電しているときには、グルタミン酸塩としても公知）、アスパラギン、ヒスチジン、リジン、アルギニン、グルタミン、またはベンズイミダゾール官能化アミノ酸が挙げられる。

【００９０】

上で定義したように、R^xは、架橋を形成することが可能である天然または非天然アミノ酸側鎖基である。これに限定されるわけではないが、カルボキシラート、ヒドロキシル、チオール、およびアミノ基を含む多様なアミノ酸側鎖官能基は、このような架橋が可能であることが認識されるであろう。架橋を形成可能である官能基を有するR^x部分の例としては、グルタミン酸側鎖、－CH_2C（Ｏ）ＯＨ、アスパラギン酸側鎖、－CH_2CH_2C（Ｏ）ＯＨ、システイン側鎖、－CH_2ＳＨ、セリン側鎖、－CH_2ＯＨ、アルデヒド含有側鎖、－CH_2C（Ｏ）Ｈ、リジン側鎖、－$(CH_2)_4NH_2$、アルギニン側鎖、－$(CH_2)_3NHC$（＝ＮＨ）NH_2、ヒスチジン側鎖、－CH_2－イミダゾール－４－イルが挙げられる。

【００９１】

上で定義したように、R^yは疎水性Ｄ，Ｌ－混合アミノ酸ブロックを形成する。このような疎水性アミノ酸側鎖基としては、適切に保護されたチロシン側鎖、適切に保護されたセリン側鎖、適切に保護されたトレオニン側鎖、フェニルアラニン、アラニン、バリン、ロイシン、トリプトファン、プロリン、ベンジルおよびアルキルグルタメート、またはベンジルおよびアルキルアスパルテートあるいはその混合物が挙げられる。当業者は、極性すなわち親水性アミノ酸側鎖の保護によってそのアミノ酸を非極性にできることを認識するであろう。たとえば適切に保護されたチロシンヒドロキシル基は、ヒドロキシル基を保護することにより、そのチロシンを非極性および疎水性にすることができる。R^xおよびR^yのヒドロキシル、アミノ、およびチオール、ならびにカルボキシラート官能基の適切な保護基は、本明細書に記載する通りである。

【００９２】

他の実施形態において、R^yを含むポリ（アミノ酸ブロック）全体が疎水性であり、Ｄ－およびＬ－配置アミノ酸の混合物であるように、R^yはＤ－疎水性およびＬ－親水性アミノ酸側鎖基より成る。アミノ酸側鎖基のこのような混合物としては、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－ロイシンが挙げられる。このようなアミノ酸の組合せの（Ｄ－疎水性のＬ－親水性に対する）比は、５～９５ｍｏｌ％に及ぶことが可能である。

【００９３】

ある実施形態において、R^yは、Ｄ－疎水性およびＬ－疎水性アミノ酸の混合物より成る。このような混合物としては、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が挙げられる。例示的な化合物は下で述べる。

【００９４】

上で一般に定義したように、式ＩのＲ^{2a}基は、モノ保護アミン、ジ保護アミン、－ＮＨＲ^{4}、－Ｎ（Ｒ^{4}）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{4}、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＲ^{4}、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）$_{2}$、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{4}、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ^{4}、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、－ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、または－ＮＲ^{4}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}であり、ここでＲ^{4}は独立して、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、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}は前記窒素原子と一緒になって、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。

【００９５】

ある実施形態において、式ＩのＲ^{2a}基は－ＮＨＲ^{4}または－Ｎ（Ｒ^{4}）$_{2}$であり、ここで各Ｒ^{4}は場合により置換された脂肪族基である。例示的なＲ^{4}基の１つは５－ノルボルネン－２－イル－メチルである。本発明のまた別の態様により、式ＩのＲ^{2a}基は、Ｒ^{4}がＮ$_{3}$によって置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基である－ＮＨＲ^{4}である。例としては、－ＣＨ$_{2}$Ｎ$_{3}$が挙げられる。一部の実施形態において、Ｒ^{4}部分は、場合により置換されたＣ$_{1-6}$アルキル基である。例としては、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－ブロモベンジル、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、および２－（２－ジプロパルギルアミノエトキシ）－エチルが挙げられる。他の実施形態において、Ｒ^{4}は、場合により置換されたＣ$_{2-6}$アルケニル基である。例としては、ビニル、アリル、クロチル、２－プロペニル、およびブタ－３－エニルが挙げられる。Ｒ^{4}基が置換された脂肪族基であるとき、Ｒ^{4}の適切な置換基としては、Ｎ$_{3}$、ＣＮ、およびハロゲンが挙げられる。ある実施形態において、Ｒ^{4}は、－ＣＨ$_{2}$ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＣＨ$_{3}$）$_{2}$、４－（ビスベンジルオキシメチル）フェニルメチルなどである。

【００９６】

本発明の別の態様により、式ＩのＲ^{2a}基は、Ｒ^{4}が場合により置換されたＣ$_{2-6}$アルキニル基である－ＮＨＲ^{4}である。例としては、－ＣＣ≡ＣＨ、－ＣＨ$_{2}$Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨ$_{2}$Ｃ≡ＣＣＨ$_{3}$、および－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃ≡ＣＨが挙げられる。

【００９７】

ある実施形態において、式ＩのＲ^{2a}基は－ＮＨＲ^{4}であり、ここでＲ^{4}は場合により置換された５～８員アリール環である。ある実施形態において、Ｒ^{4}は場合により置換されたフェニルまたは場合により置換されたピリジルである。例としては、フェニル、４－ｔ－ブトキシカルボニルアミノフェニル、４－アジドメチルフェニル、４－プロパルギルオキシフェニル、２－ピリジル、３－ピリジル、および４－ピリジルが挙げられる。ある実施形態において、Ｒ^{2a}は、４－ｔ－ブトキシカルボニルアミノフェニルアミノ、４－アジドメチルフェニルアミノ、４－プロパルギルオキシフェニルアミノである。

【００９８】

ある実施形態において、式ＩのＲ^{2a}基は－ＮＨＲ^{4}であり、ここでＲ^{4}は場合により

置換されたフェニル環である。R^4フェニル環の適切な置換基としては、ハロゲン；－$(CH_2)_{0-4}R°$；－$(CH_2)_{0-4}OR°$；－$(CH_2)_{0-4}CH(OR°)_2$；－$(CH_2)_{0-4}SR°$；$R°$によって置換されることがある－$(CH_2)_{0-4}Ph$；$R°$によって置換されることがある－$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$；$R°$によって置換されることが－CH＝CHPh；－$NO_2$；－CN；－$N_3$；－$(CH_2)_{0-4}N(R°)_2$；－$(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)R°$；－$N(R°)C(S)R°$；－$(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)NR°_2$；－$N(R°)C(S)NR°_2$；－$(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)OR°$；－$N(R°)N(R°)C(O)R°$；－$N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$；－$N(R°)N(R°)C(O)OR°$；－$(CH_2)_{0-4}C(O)R°$；－$C(S)R°$；－$(CH_2)_{0-4}C(O)OR°$；－$(CH_2)_{0-4}C(O)SR°$；－$(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR°_3$；－$(CH_2)_{0-4}OC(O)R°$；－$(CH_2)_{0-4}SC(O)R°$；－$(CH_2)_{0-4}C(O)NR°_2$；－$C(S)NR°_2$；－$(CH_2)_{0-4}OC(O)NR°_2$；－$C(O)N(OR°)R°$；－$C(O)C(O)R°$；－$(O)CH_2C(O)R°$；－$C(NOR°)R°$；－$(CH_2)_{0-4}SSR°$；－$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R°$；－$(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR°$；－$(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R°$；－$S(O)_2NR°_2$；－$(CH_2)_{0-4}S(O)R°$；－$N(R°)S(O)_2NR°_2$；－$N(R°)S(O)_2R°$；－$N(OR°)R°$；－$C(NH)NR°_2$；－$P(O)_2R°$；－$P(O)R°_2$；－$OP(O)R°_2$；$SiR°_3$が挙げられ；ここで$R°$の独立した出現はそれぞれ本明細書の上で定義されている通りである。他の実施形態において、式ⅠのR^{2a}基は－NHR^4であり、ここでR^4は、１個以上の場合により置換されたC_{1-6}脂肪族基によって置換されたフェニルである。なお他の実施形態では、R^4は、ビニル、アリル、アセチレニル、－CH_2N_3、－$CH_2CH_2N_3$、－$CH_2C≡CCH_3$、または－$CH_2C≡CH$によって置換されたフェニルである。

【００９９】

ある実施形態において、式ⅠのR^{2a}基は－NHR^4であり、ここでR^4は、N_3、$N(R°)_2$、$CO_2R°$、またはC（O）$R°$によって置換されたフェニルであり、ここで各$R°$は独立して、本明細書の上で定義された通りである。

【０１００】

ある実施形態において、式ⅠのR^{2a}基は－$N(R^4)_2$であり、ここで各R^4は独立して、脂肪族、フェニル、ナフチル、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５～６員アリール環、あるいは窒素、酸素、または硫黄より独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有する８～１０員２環式アリール環、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る。

【０１０１】

他の実施形態において、式ⅠのR^{2a}基は－$N(R^4)_2$であり、ここで２個のR^4基は前記窒素原子と一緒になって、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。別の実施形態により、２個のR^4基は一緒になって、１個の窒素を有する５～６員飽和または部分不飽和環を形成し、前記環は１または２個のオキソ基によって置換される。このようなR^{2a}基としては、これに限定されるわけではないが、フタルイミド、マレイミド、およびスクシンイミドが挙げられる。

【０１０２】

ある実施形態において、式ⅠのR^{2a}基は、モノ保護アミンまたはジ保護アミン基である。ある実施形態において、R^{2a}はモノ保護アミンである。ある実施形態において、R^{2a}は、アラルキルアミン、カルバメート、アリルアミン、またはアミドより選択されるモノ保護アミンである。例示的なモノ保護アミノ部分としては、ｔ－ブチルオキシカルボニルアミノ、エチルオキシカルボニルアミノ、メチルオキシカルボニルアミノ、トリクロロエチルオキシ－カルボニルアミノ、アリルオキシカルボニルアミノ、ベンジルオキソカルボニルアミノ、アリルアミノ、ベンジルアミノ、フルオレニルメチルカルボニル、ホル

ムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、ジクロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、フェニルアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、ベンズアミド、およびｔ－ブチルジフェニルシリルアミノが挙げられる。他の実施形態において、R^{2a}はジ保護アミンである。例示的なジ保護アミノ部分としては、ジ－ベンジルアミノ、ジ－アリルアミノ、フタルイミド、マレイミド、スクシンイミド、ピロロ、２，２，５，５－テトラメチル－［１，２，５］アザジシロリジノ、およびアジドが挙げられる。ある実施形態において、R^{2a}部分はフタルイミドである。他の実施形態において、R^{2a}部分は、モノ－またはジ－ベンジルアミノあるいはモノ－またはジ－アリルアミノである。

【０１０３】

ある実施形態において、式ＩのR^{2a}基はクリックケミストリに適切な基を含む。当業者は、本発明のあるR^{2a}基がクリックケミストリに適切であることを認識するであろう。

【０１０４】

クリックケミストリに適切なR^{2a}基を有する式Ｉの化合物は、いくつかを挙げるとタンパク質、ウイルスおよび細胞などの生体系に前記化合物をコンジュゲートするのに有用である。生体分子、薬物、細胞、基材などへのコンジュゲーションの後、式ＩのR^{1}部分に相当する他方の末端基官能基を使用して、これに限定されるわけではないが、蛍光染料を含む細胞特異的送達、表面への共有結合、およびハイドロゲルへの包含のためにターゲティング基を付着させることができる。それゆえ本発明の別の実施形態は、クリックケミストリによって式Ｉの化合物のR^{2a}基を蛍光染料、小型分子薬または巨大分子にコンジュゲートする方法を提供する。本発明のまた別の実施形態は、R^{2a}基によって式Ｉの化合物にコンジュゲートされる巨大分子を提供する。

【０１０５】

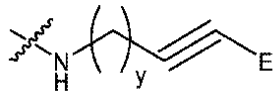
ある実施形態により、式ＩのR^{2a}基はアジド含有基である。別の実施形態により、式ＩのR^{2a}基はアルキン含有基である。

【０１０６】

ある実施形態において、式ＩのR^{2a}基は末端アルキン部分を有する。他の実施形態において、式ＩのR^{2a}基は、電子求引基を有するアルキン含有部分である。したがって、このような実施形態において、式ＩのR^{2a}基は

【０１０７】

【化５】

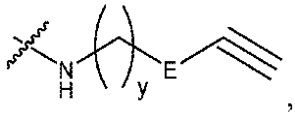


，

であり、式中、Ｅは電子求引基であり、ｙは０～６である。このような電子求引基は当業者に公知である。ある実施形態において、Ｅはエステルである。他の実施形態において、式ＩのR^{2a}基は

【０１０８】

【化６】



，

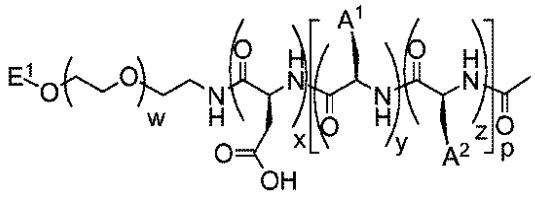
であり、式中、Ｅは－Ｃ（Ｏ）Ｏ－基などの電子求引基であり、ｙは０～６である。

【０１０９】

表１に、式：

【０１１０】

【化７】

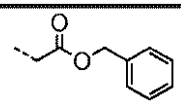
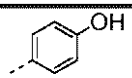
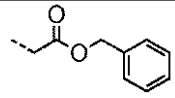
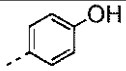


を有する本発明の例示的な化合物を示し、式中、ｗは５０～４００であり、ｘは０～３０であり、ｙは１～５０であり、ｚは１～５０であり、ｐはｙおよびｚの和である。

【０１１１】

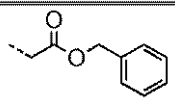
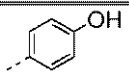
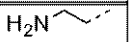
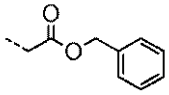
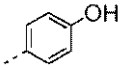
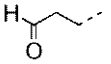
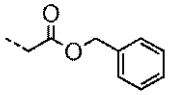
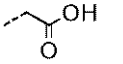
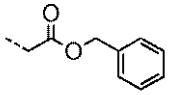
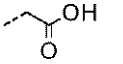
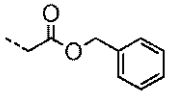
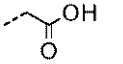
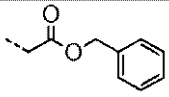
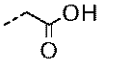
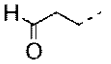
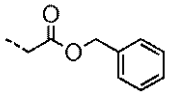
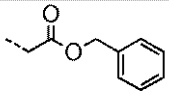
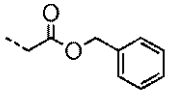
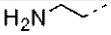
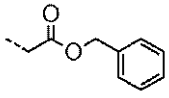
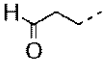
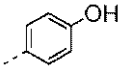
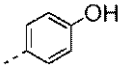
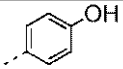
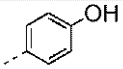
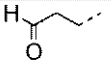
【表１－１】

表1

化合物	A^1	A^2	E^1
1			
2			

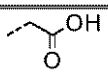
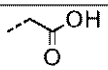
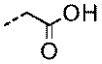
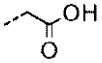
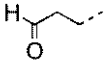
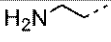
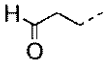
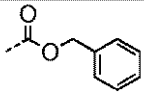
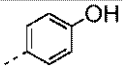
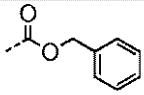
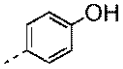
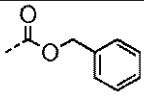
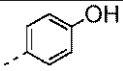
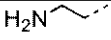
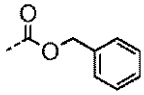
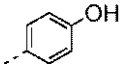
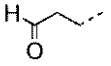
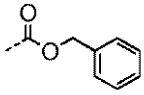
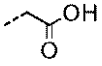
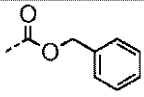
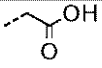
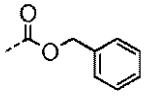
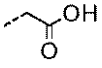
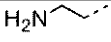
【０１１２】

【表１－２】

化合物	A^1	A^2	E^1
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			

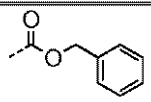
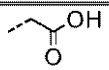
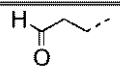
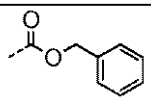
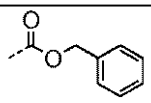
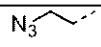
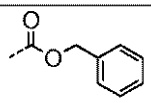
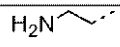
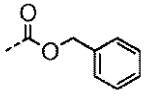
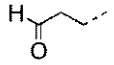
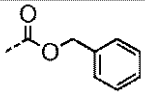
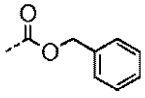
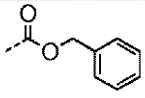
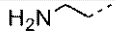
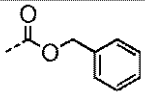
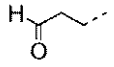
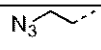
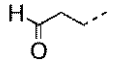
【０１１３】

【表１－３】

化合物	A^1	A^2	E^1
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			

【０１１４】

【表１－４】

化合物	A^1	A^2	E^1
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			

【０１１５】

【表１－５】

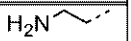
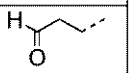
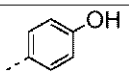
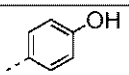
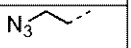
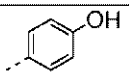
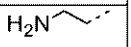
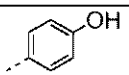
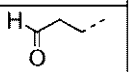
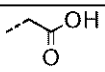
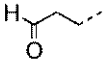
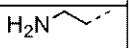
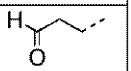
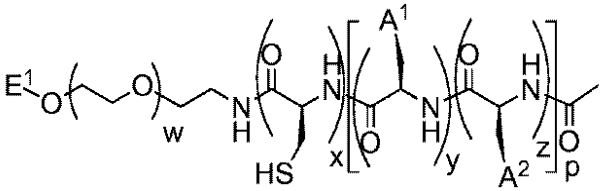
化合物	A^1	A^2	E^1
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			

表２に、式：

【０１１６】

【化８】

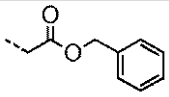
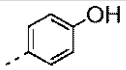
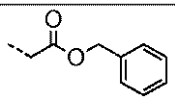
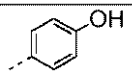
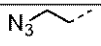
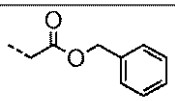
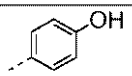
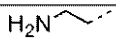
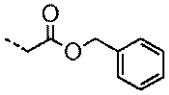
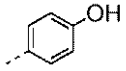
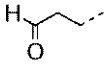
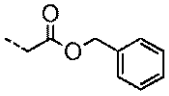
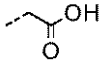
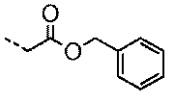
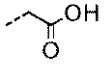
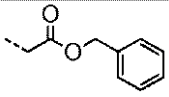
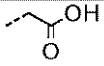
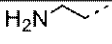
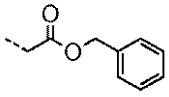
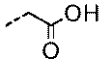
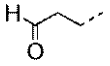
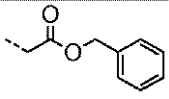
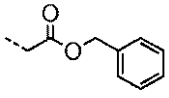
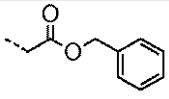
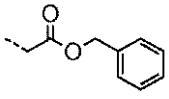
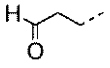
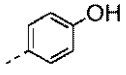


を有する本発明の例示的な化合物を示し、式中、ｗは５０～４００であり、ｘは０～３０であり、ｙは１～５０であり、ｚは１～５０であり、ｐはｙおよびｚの和である。

【０１１７】

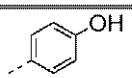
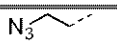
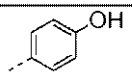
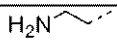
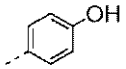
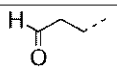
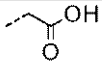
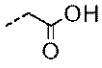
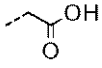
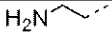
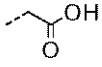
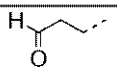
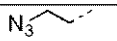
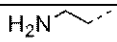
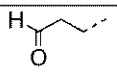
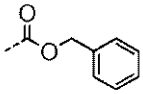
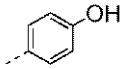
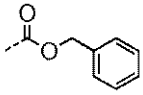
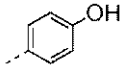
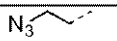
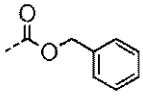
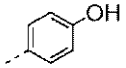
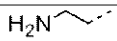
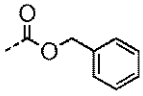
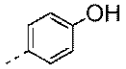
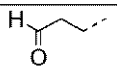
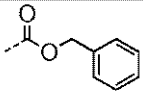
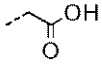
【表２－１】

表2

化合物	A^1	A^2	E^1
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			

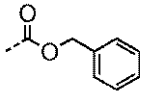
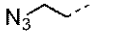
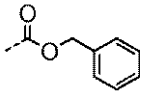
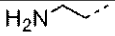
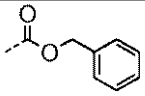
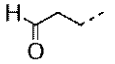
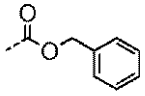
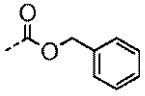
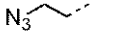
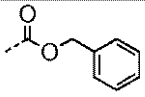
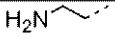
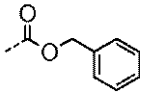
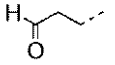
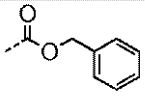
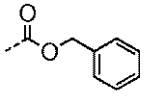
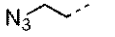
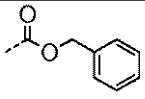
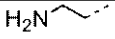
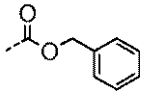
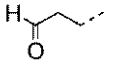
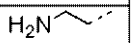
【０１１８】

【表２－２】

化合物	A^1	A^2	E^1
74			
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			

【０１１９】

【表２－３】

化合物	A^1	A^2	E^1
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			
101			
102			
103			

【０１２０】

【表２－４】

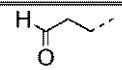
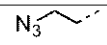
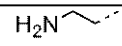
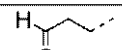
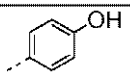
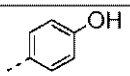
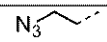
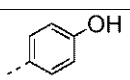
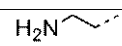
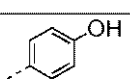
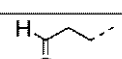
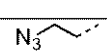
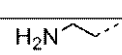
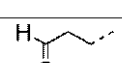
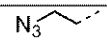
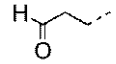
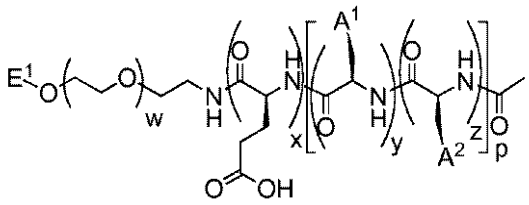
化合物	A^1	A^2	E^1
104			
105			
106			
107			
108			
109			
110			
111			
112			
113			
114			
115			
116			
117			
118			
119			
120			

表３に、式：

【０１２１】

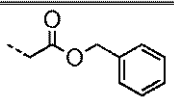
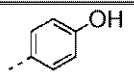
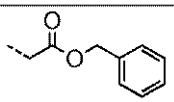
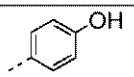
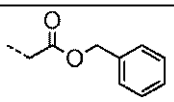
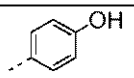
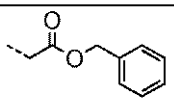
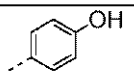
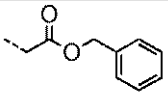
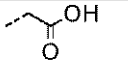
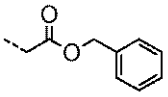
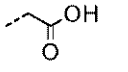
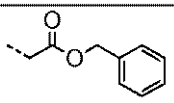
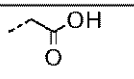
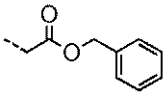
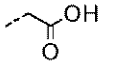
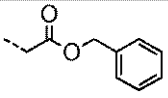
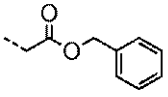
【化９】



を有する本発明の例示的な化合物を示し、式中、ｗは５０～４００であり、ｘは０～３０であり、ｙは１～５０であり、ｚは１～５０であり、ｐはｙおよびｚの和である。

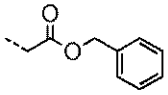
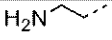
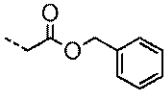
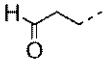
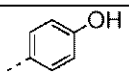
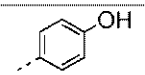
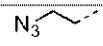
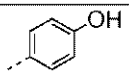
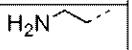
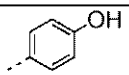
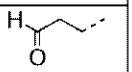
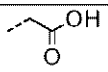
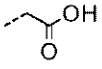
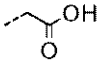
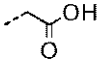
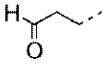
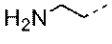
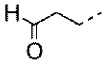
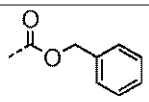
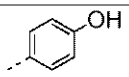
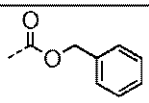
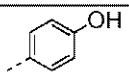
【０１２２】
【表３－１】

表3

化合物	A^1	A^2	E^1
121			
122			
123			
124			
125			
126			
127			
128			
129			
130			

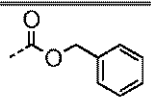
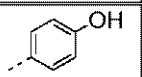
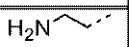
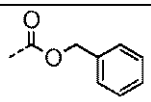
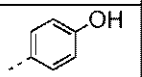
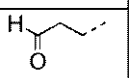
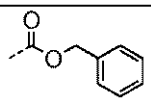
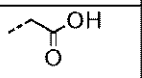
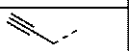
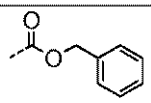
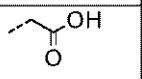
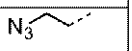
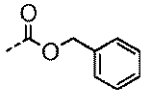
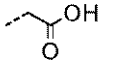
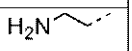
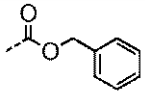
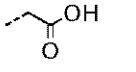
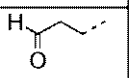
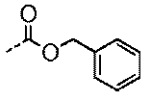
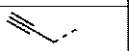
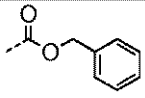
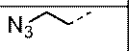
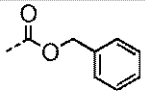
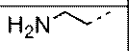
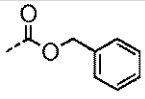
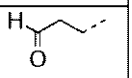
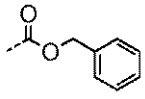
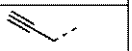
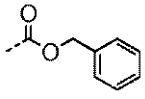
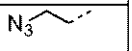
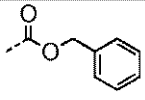
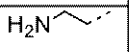
【０１２３】

【表３－２】

化合物	A^1	A^2	E^1
131			
132			
133			
134			
135			
136			
137			
138			
139			
140			
141			
142			
143			
144			
145			
146			

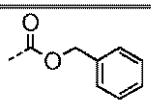
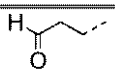
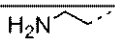
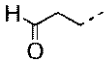
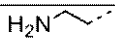
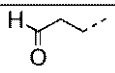
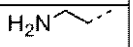
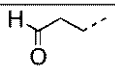
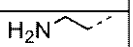
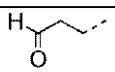
【０１２４】

【表３－３】

化合物	A^1	A^2	E^1
147			
148			
149			
150			
151			
152			
153			
154			
155			
156			
157			
158			
159			

【０１２５】

【表３－４】

化合物	A^1	A^2	E^1
160			
161			
162			
163			
164			
165			
166			
167			
168			
169			
170			
171			
172			
173			
174			
175			
176			
177			

【０１２６】

【表３－５】

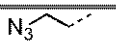
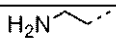
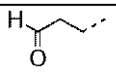
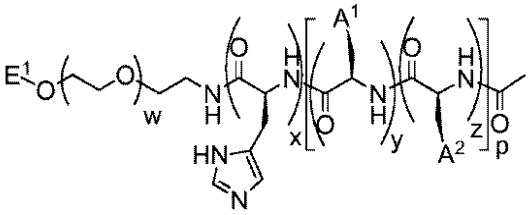
化合物	A^1	A^2	E^1
178			
179			
180			

表４に、式：

【０１２７】

【化１０】

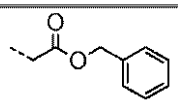
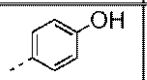
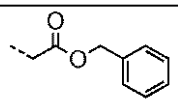
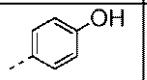
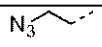
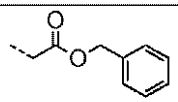
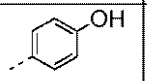
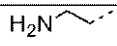
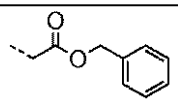
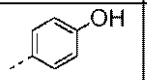
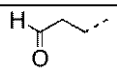
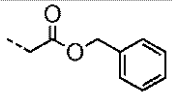
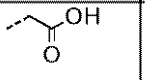
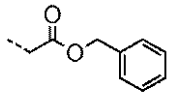
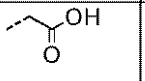
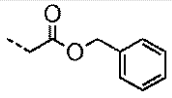
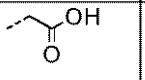
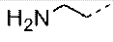


を有する本発明の例示的な化合物を示し、式中、ｗは５０～４００であり、ｘは０～３０であり、ｙは１～５０であり、ｚは１～５０であり、ｐはｙおよびｚの和である。

【０１２８】

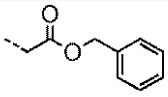
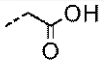
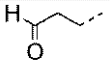
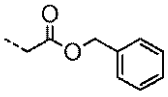
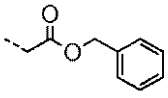
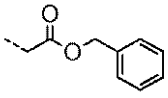
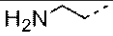
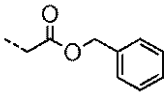
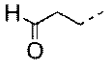
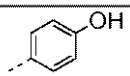
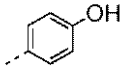
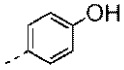
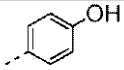
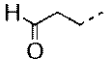
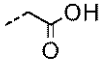
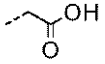
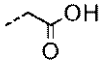
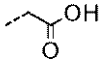
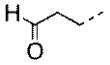
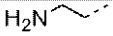
【表４－１】

表4

化合物	A^1	A^2	E^1
181			
182			
183			
184			
185			
186			
187			

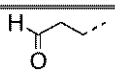
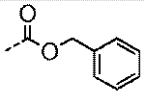
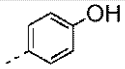
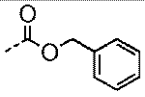
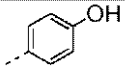
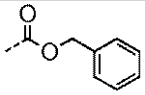
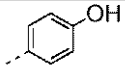
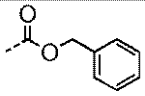
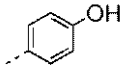
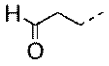
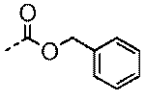
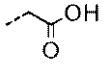
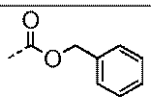
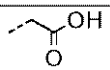
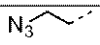
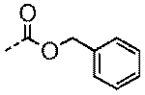
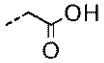
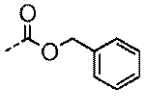
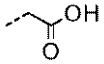
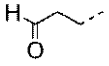
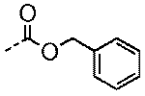
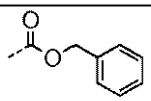
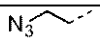
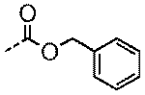
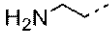
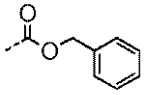
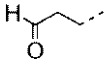
【０１２９】

【表４－２】

化合物	A^1	A^2	E^1
188			
189			
190			
191			
192			
193			
194			
195			
196			
197			
198			
199			
200			
201			
202			
203			

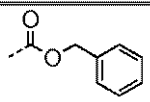
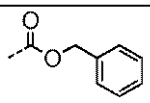
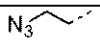
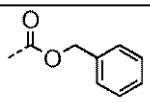
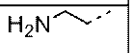
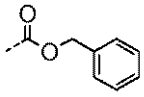
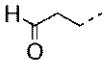
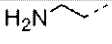
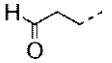
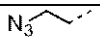
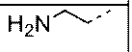
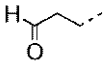
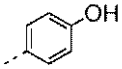
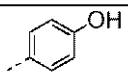
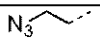
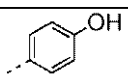
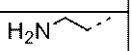
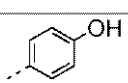
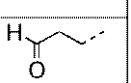
【０１３０】

【表４－３】

化合物	A^1	A^2	E^1
204			
205			
206			
207			
208			
209			
210			
211			
212			
213			
214			
215			
216			

【０１３１】

【表４－４】

化合物	A^1	A^2	E^1
217			
218			
219			
220			
221			
222			
223			
224			
225			
226			
227			
228			
229			
230			
231			
232			

【０１３２】

【表４－５】

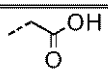
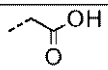
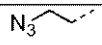
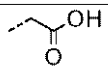
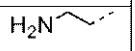
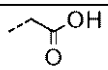
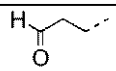
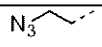
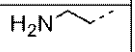
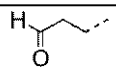
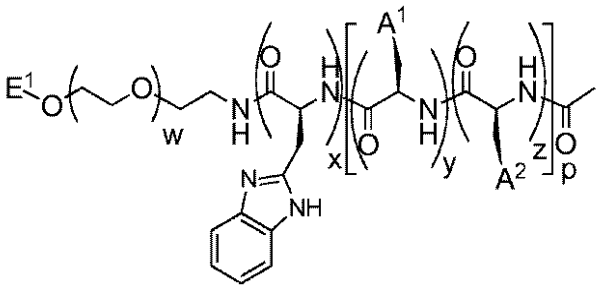
化合物	A^1	A^2	E^1
233			
234			
235			
236			
237			
238			
239			
240			

表５に、式：

【０１３３】

【化１１】

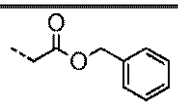
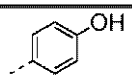
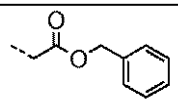
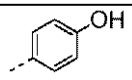
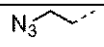
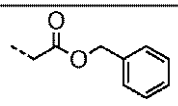
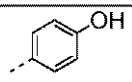
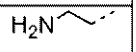


を有する本発明の例示的な化合物を示し、式中、ｗは５０～４００であり、ｘは０～３０であり、ｙは１～５０であり、ｚは１～５０であり、ｐはｙおよびｚの和である。

【０１３４】

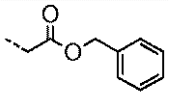
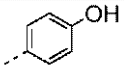
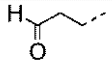
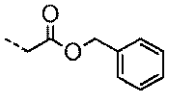
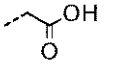
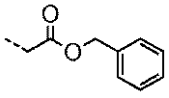
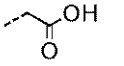
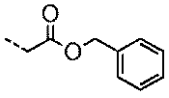
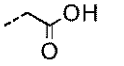
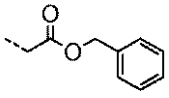
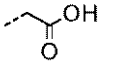
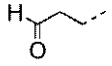
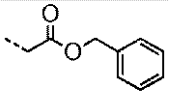
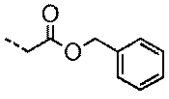
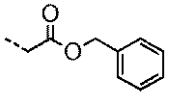
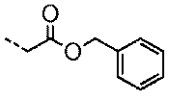
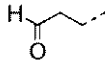
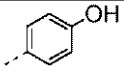
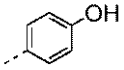
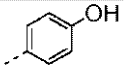
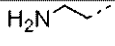
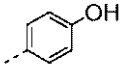
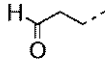
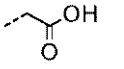
【表５－１】

表5

化合物	A^1	A^2	E^1
241			
242			
243			

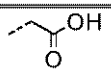
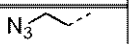
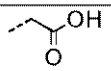
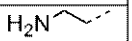
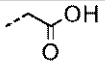
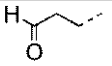
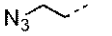
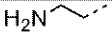
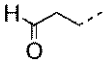
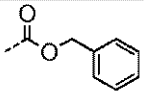
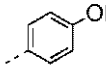
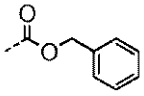
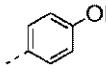
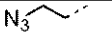
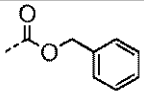
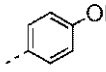
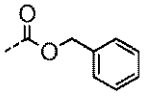
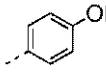
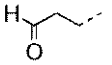
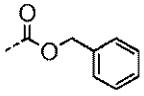
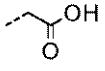
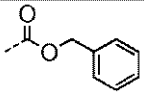
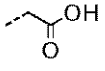
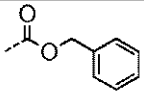
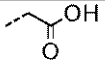
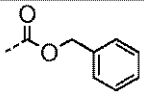
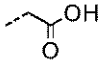
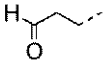
【０１３５】

【表５－２】

化合物	A^1	A^2	E^1
244			
245			
246			
247			
248			
249			
250			
251			
252			
253			
254			
255			
256			
257			

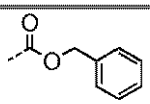
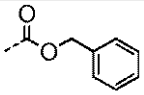
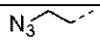
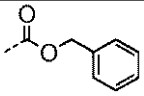
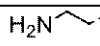
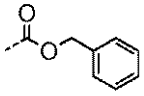
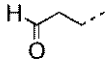
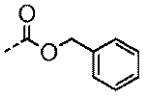
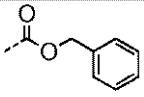
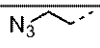
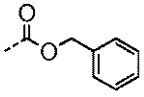
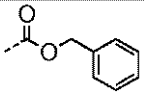
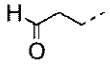
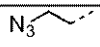
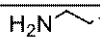
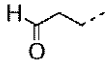
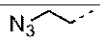
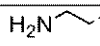
【０１３６】

【表５－３】

化合物	A^1	A^2	E^1
258			
259			
260			
261			
262			
263			
264			
265			
266			
267			
268			
269			
270			
271			
272			

【０１３７】

【表５－４】

化合物	A^1	A^2	E^1
273			
274			
275			
276			
277			
278			
279			
280			
281			
282			
283			
284			
285			
286			
287			

【０１３８】

【表５－５】

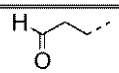
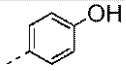
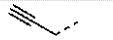
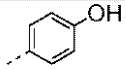
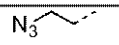
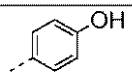
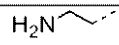
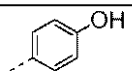
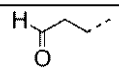
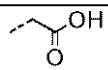
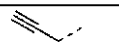
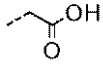
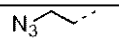
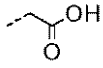
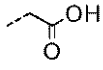
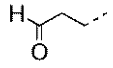
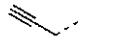
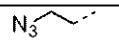
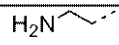
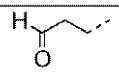
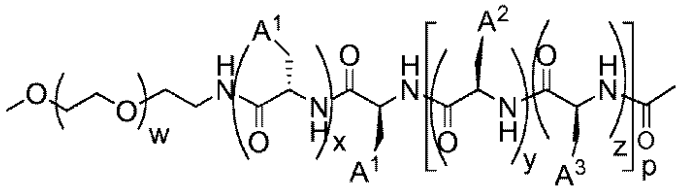
化合物	A^1	A^2	E^1
288			
289			
290			
291			
292			
293			
294			
295			
296			
297			
298			
299			
300			

表６に、式：

【０１３９】

【化１２】

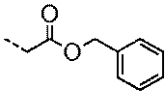
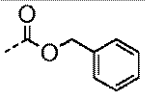
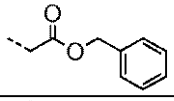
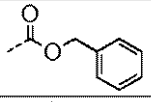
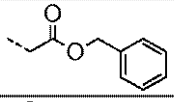
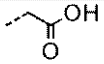
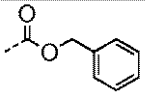
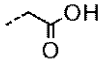
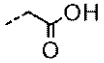
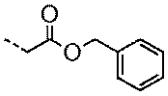
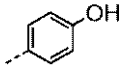
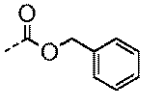
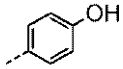
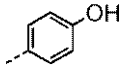
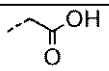
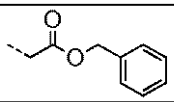
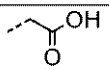
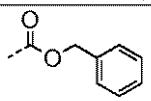
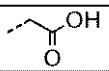
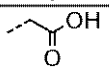
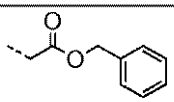


を有する本発明の例示的な化合物を示し、式中、ｗは５０～４００であり、ｘは０～３０であり、ｙは１～５０であり、ｚは１～５０であり、ｐはｙおよびｚの和である。

【０１４０】

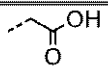
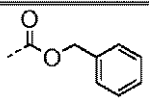
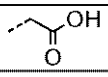
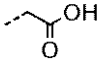
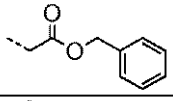
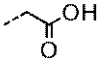
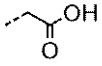
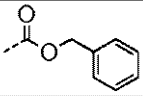
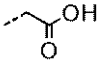
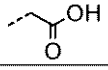
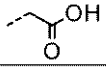
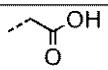
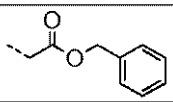
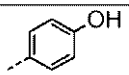
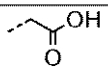
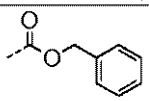
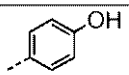
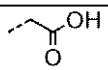
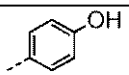
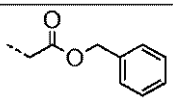
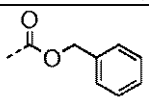
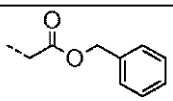
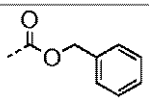
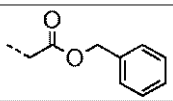
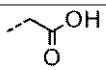
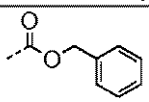
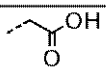
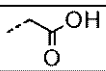
【表６－１】

表6

化合物	A^1	A^2	A^3
301			
302			
303			
304			
305			
306			
307			
308			
309			
310			
311			
312			
313			
314			
315			
316			

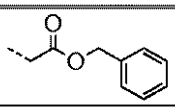
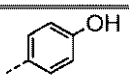
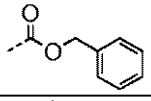
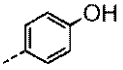
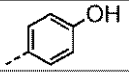
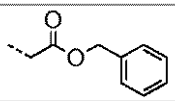
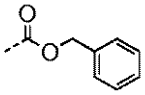
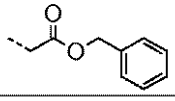
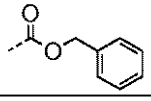
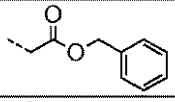
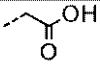
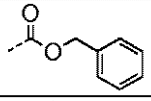
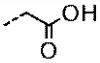
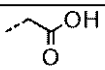
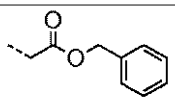
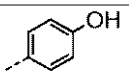
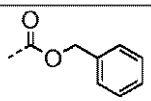
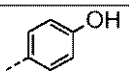
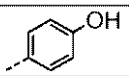
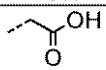
【０１４１】

【表６－２】

化合物	A^1	A^2	A^3
317			
318			
319			
320			
321			
322			
323			
324			
325			
326			
327			
328			
329			
330			
331			
332			
333			

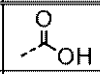
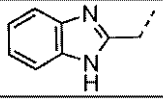
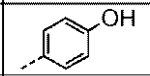
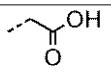
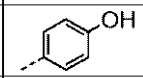
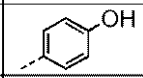
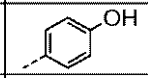
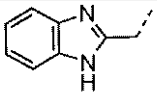
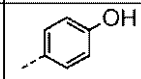
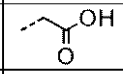
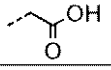
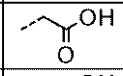
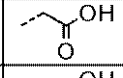
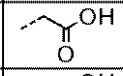
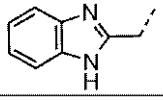
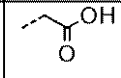
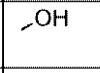
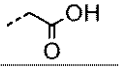
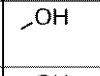
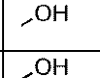
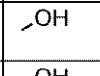
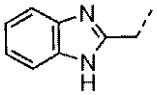
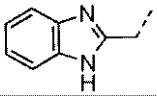
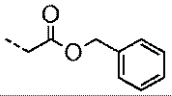
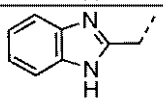
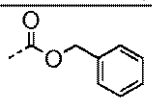
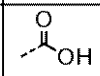
【０１４２】

【表６－３】

化合物	A^1	A^2	A^3
334			
335			
336			
337			
338			
339			
340			
341			
342			
343			
344			
345			
346			
347			
348			
349			
350			
351			

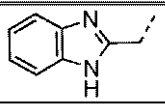
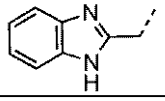
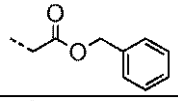
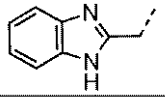
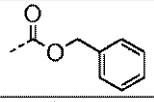
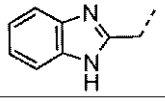
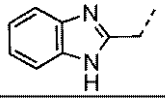
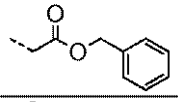
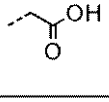
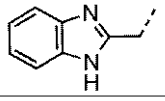
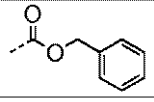
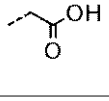
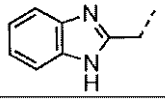
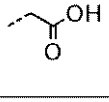
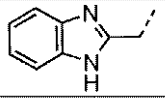
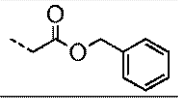
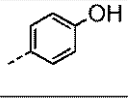
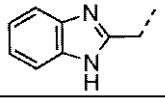
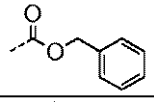
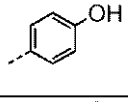
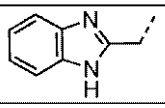
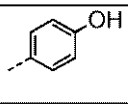
【０１４３】

【表６－４】

化合物	A^1	A^2	A^3
352			
353			
354			
355			
356			
357			
358			
359			
360			
361			
362			
363			
364			
365			
366			
367			
368			
369			
370			

【０１４４】

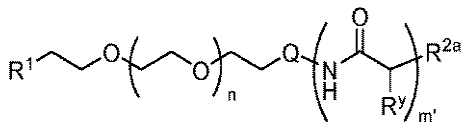
【表６－５】

化合物	A^1	A^2	A^3
371			
372			
373			
374			
375			
376			
377			
378			
379			
380			

ある実施形態において、本発明は、式Ｉのマルチブロックコポリマーを含むミセルを提供し、式中、ｍは０であり、それゆえ式Ｉ－ａの化合物を形成する：

【０１４５】

【化１３】



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－、$－ＳＯ_2－$、$－ＮＨＳＯ_2－$、$－ＳＯ_2ＮＨ－$、－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$Ｒ^4$は前記窒素原子と一緒になって、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し、

ここで$Ｒ^1$、ｎ、ｍ’、$Ｒ^y$、および$Ｒ^{2a}$のそれぞれは単独でまたは組合されて、本明細書に記載した通りである。

【０１４６】

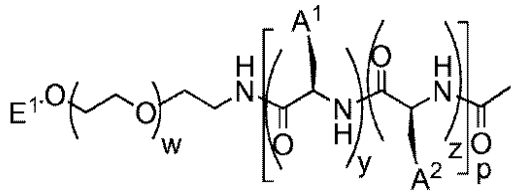
別の実施形態により、本発明は上述のような式Ｉ－ａの化合物を提供し、前記化合物は約１．０～約１．２の多分散性指数（「ＰＤＩ」）を有する。別の実施形態により、本発明は上述のような式Ｉ－ａの化合物を提供し、前記化合物は約１．０３～約１．１５の多分散性指数（「ＰＤＩ」）を有する。また別の実施形態により、本発明は上述のような式Ｉ－ａの化合物を提供し、前記化合物は約１．１０～約１．２０の多分散性指数（「ＰＤＩ」）を有する。他の実施形態により、本発明は、約１．１０未満のＰＤＩを有する式Ｉ－ａの化合物を提供する。

【０１４７】

表７に、式：

【０１４８】

【化１４】

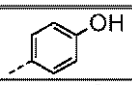
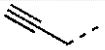
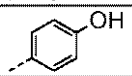
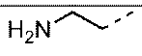
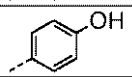
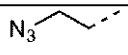
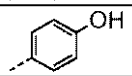
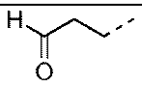
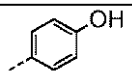
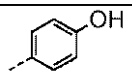


を有する本発明の例示的な化合物を示し、式中、ｗは５０～４００であり、ｙは１～５０であり、ｚは１～５０であり、ｐはｙおよびｚの和である。

【０１４９】

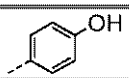
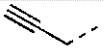
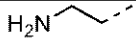
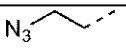
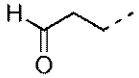
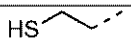
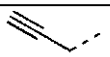
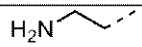
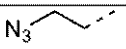
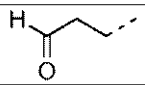
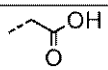
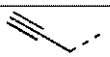
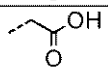
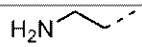
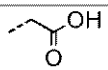
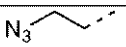
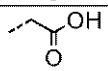
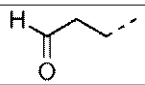
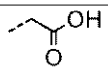
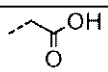
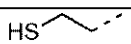
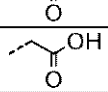
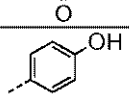
【表７－１】

表7

化合物	E^1	A^1	A^2
381			
382			
383			
384			
385			
386			

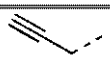
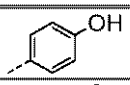
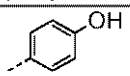
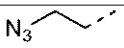
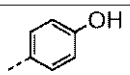
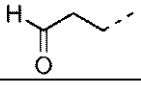
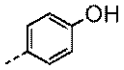
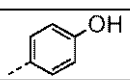
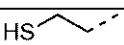
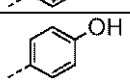
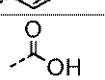
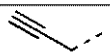
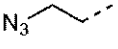
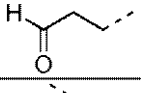
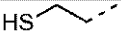
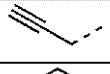
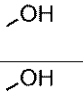
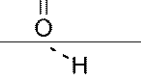
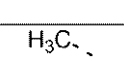
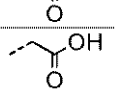
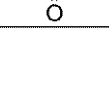
【０１５０】

【表７－２】

化合物	E^1	A^1	A^2
387			
388			
381			
382			
383			
384			
385			
386			
387			
388			
389			
390			
391			
392			
393			
394			
395			
396			
397			
398			
399			
400			
401			

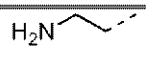
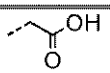
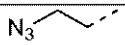
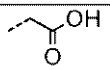
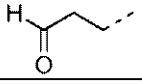
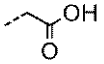
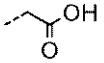
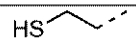
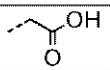
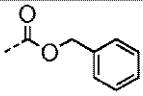
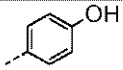
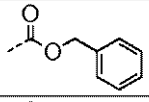
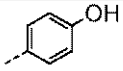
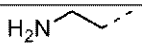
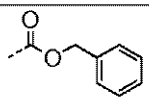
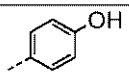
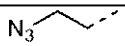
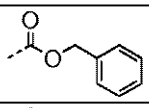
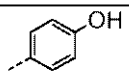
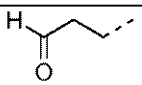
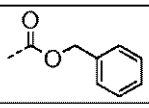
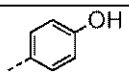
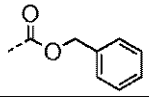
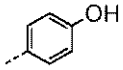
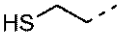
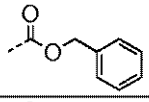
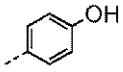
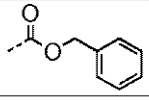
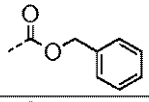
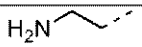
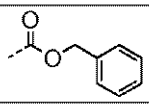
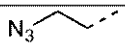
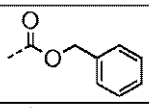
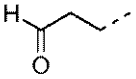
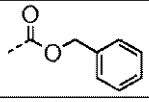
【０１５１】

【表７－３】

化合物	E^1	A^1	A^2
402			
403			
404			
405			
406			
407			
408			
409			
410			
411			
412			
413			
414			
415			
416			
417			
418			
419			
420			
421			
422			
423			

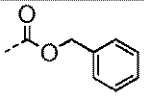
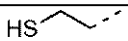
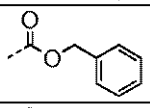
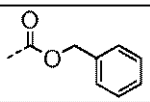
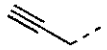
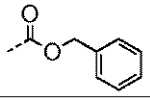
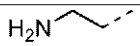
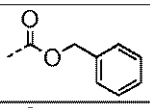
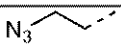
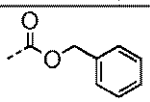
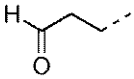
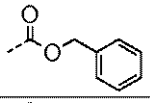
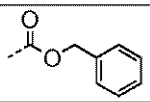
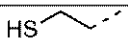
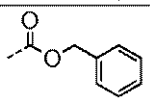
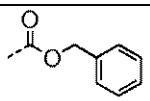
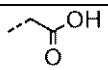
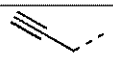
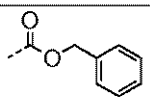
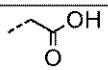
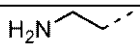
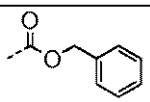
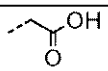
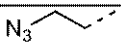
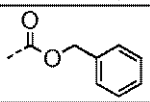
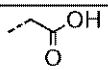
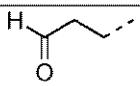
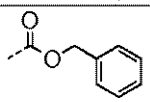
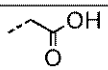
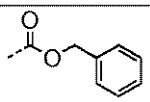
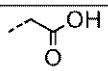
【０１５２】

【表７－４】

化合物	E^1	A^1	A^2
424			
425			
426			
427			
428			
429			
430			
431			
432			
433			
434			
435			
436			
437			
438			
439			
440			

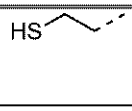
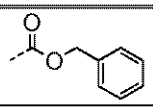
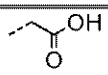
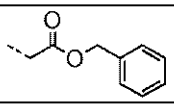
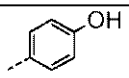
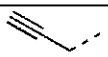
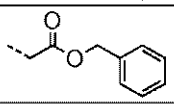
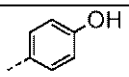
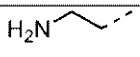
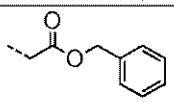
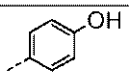
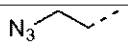
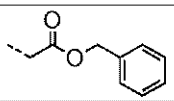
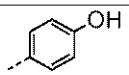
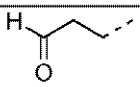
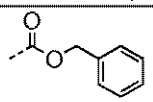
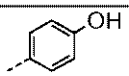
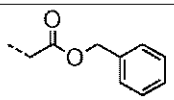
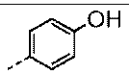
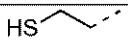
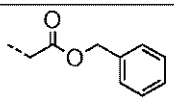
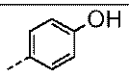
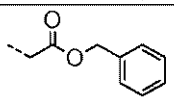
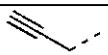
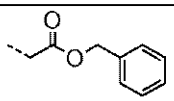
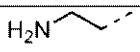
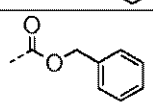
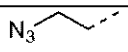
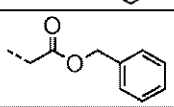
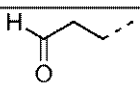
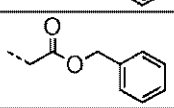
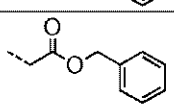
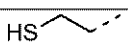
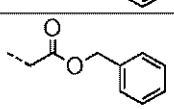
【０１５３】

【表７－５】

化合物	E^1	A^1	A^2
441			
442			
443			
444			
445			
446			
447			
448			
449			
450			
451			
452			
453			
454			
455			

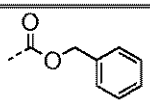
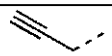
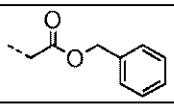
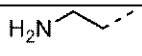
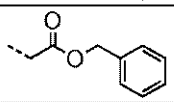
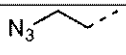
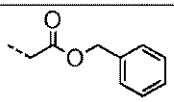
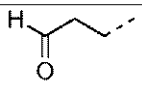
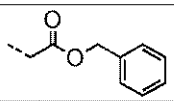
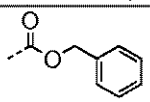
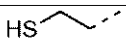
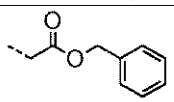
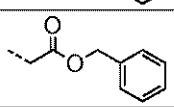
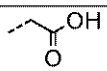
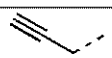
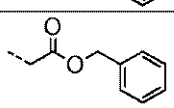
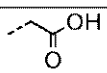
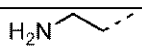
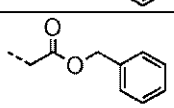
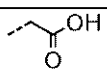
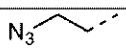
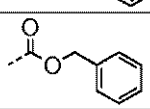
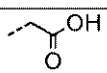
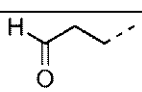
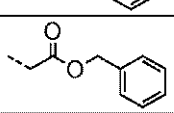
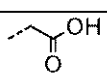
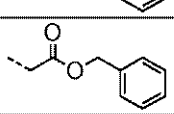
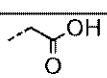
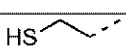
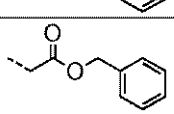
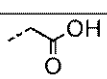
【０１５４】

【表７－６】

化合物	E^1	A^1	A^2
456			
457			
458			
459			
460			
461			
462			
463			
464			
465			
466			
467			
468			
469			
470			

【０１５５】

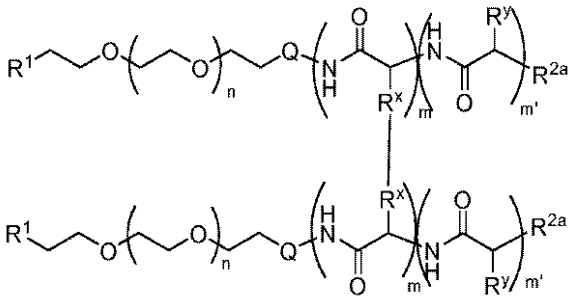
【表７－７】

化合物	E^1	A^1	A^2
471			
472			
473			
474			
475			
476			
477			
478			
479			
480			
481			
482			
483			
484			

他の実施形態において、本発明は、式ＩＩのマルチブロックコポリマーを含むミセルを提供する：

【０１５６】

【化１５】

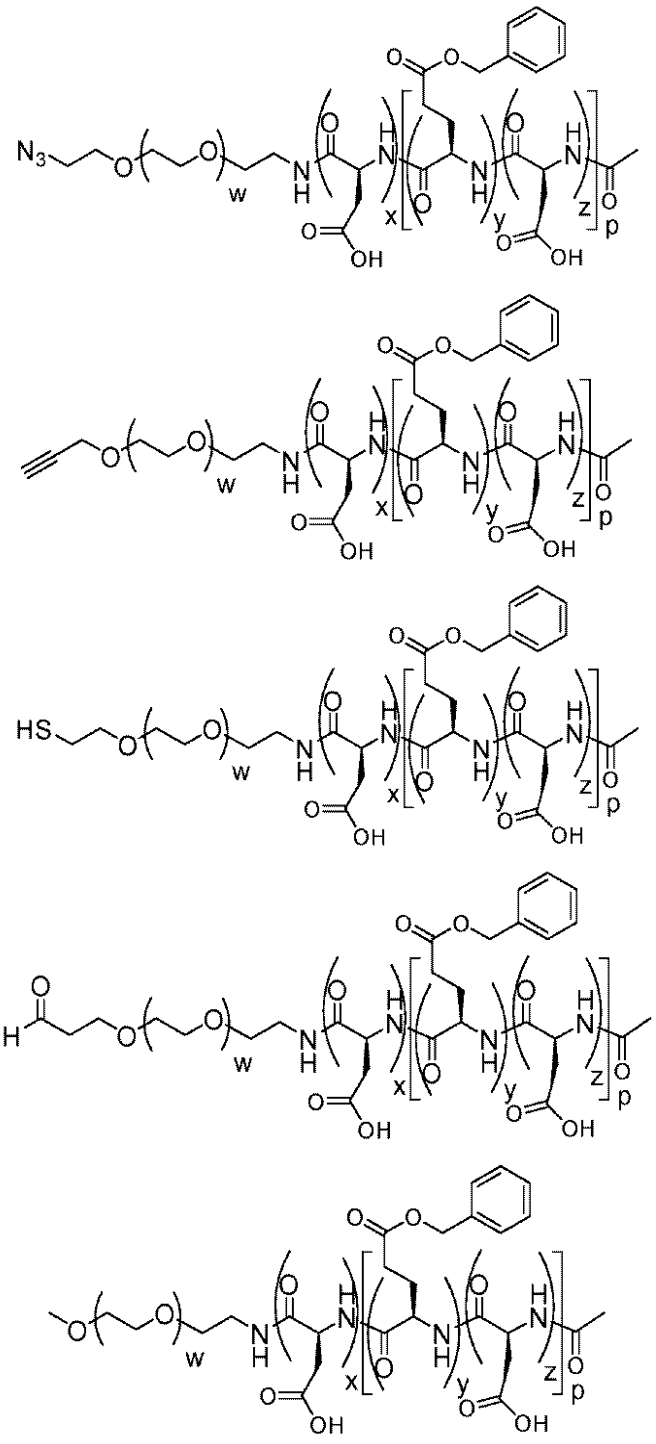


II

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（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｙ）$_{p}$（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$Ｒ^{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$_{1-12}$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$_{2}$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^{4}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）$_{2}$、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、または－ＮＲ^{4}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{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、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}は前記窒素原子と一緒になって、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し、
ここでＲ^{1}、ｎ、ｍ、ｍ’、Ｒ^{x}、Ｒ^{y}、およびＲ^{2a}のそれぞれは単独でまたは組合されて、本明細書に記載した通りである。

【０１５７】
別の実施形態により、本発明は上述のような式ＩＩの化合物を提供し、前記化合物は約１．０～約１．２の多分散性指数（「ＰＤＩ」）を有する。別の実施形態により、本発明は上述のような式ＩＩの化合物を提供し、前記化合物は約１．０３～約１．１５の多分散性指数（「ＰＤＩ」）を有する。また別の実施形態により、本発明は上述のような式ＩＩの化合物を提供し、前記化合物は約１．１０～約１．２０の多分散性指数（「ＰＤＩ」）を有する。他の実施形態により、本発明は、約１．１０未満のＰＤＩを有する式ＩＩの化合物を提供する。
【０１５８】
ある実施形態において、本発明は：
【０１５９】

【化１６】



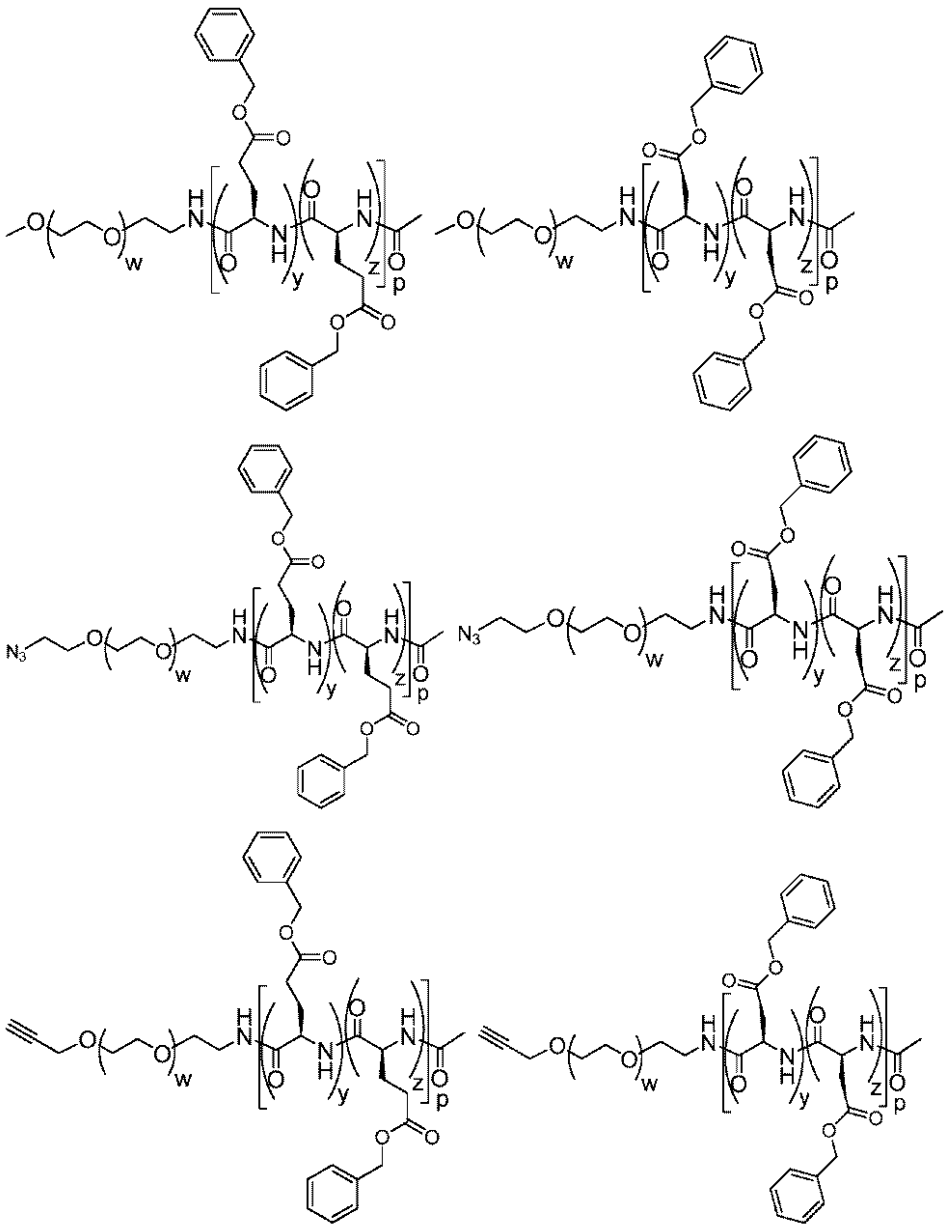
より選択される化合物を提供し、式中、各ｗは独立して、５０～４００であり、各ｘは独立して、０～３０であり、各ｙは独立して、１～５０であり、各ｚは独立して、１～５０であり、各ｐはｙおよびｚの和である。

【０１６０】

ある実施形態において、本発明は：

【０１６１】

【化１７】



より選択される化合物を提供し、式中、各ｗは独立して、５０～４００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。

【０１６２】

Ｂ．架橋化学作用

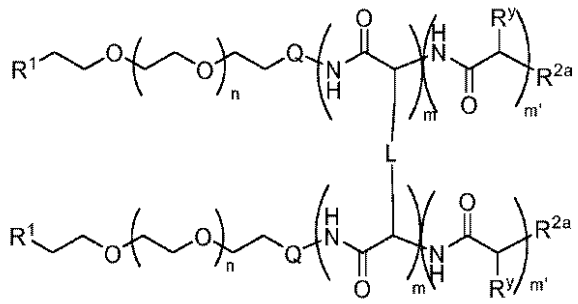
ある実施形態において、本発明は、ｐＨ７．４（血液）において疎水性またはイオン性治療剤を効果的にカプセル化するが、５．０（エンドソームｐＨ）～６．８（細胞外腫瘍ｐＨ）にわたるターゲット酸性ｐＨ値にて解離して、薬物を放出する、架橋ミセルを提供する。また他の実施形態において、ｐＨ値は４．０～７．４に調整可能である。これらのｐＨターゲットナノベクターは、化学治療剤の癌特異的送達を劇的に改善して、強力な化学治療薬で一般に遭遇する有害な副作用を最小限に抑えるであろう。加えて、一連のｐＨ値で解離するように調整可能である化学作用の利用によって、これらの薬物装荷ミセルは薬物耐性であった固形腫瘍および悪性腫瘍の治療に利用できるようになる。

【０１６３】

ある実施形態において、本発明のミセルは、式ＩＩＩの架橋マルチブロックポリマーを含み：

【０１６４】

【化１８】



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、または硫黄から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は前記窒素原子と一緒になって、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し、
ここでR^1、ｎ、ｍ、ｍ’、R^y、およびR^{2a}のそれぞれは単独でまたは組合されて、本明細書にクラスおよびサブクラスで記載した通りである。

【０１６５】
別の実施形態により、本発明は上述のような式ＩＩＩの化合物を提供し、前記化合物は約１．０～約１．２の多分散性指数（「ＰＤＩ」）を有する。別の実施形態により、本発明は上述のような式ＩＩＩの化合物を提供し、前記化合物は約１．０３～約１．１５の多分散性指数（「ＰＤＩ」）を有する。また別の実施形態により、本発明は上述のような式Ｉの化合物を提供し、前記化合物は約１．１０～約１．２０の多分散性指数（「ＰＤＩ」）を有する。他の実施形態により、本発明は、約１．１０未満のＰＤＩを有する式ＩＩＩの化合物を提供する。

【０１６６】
一般に上で定義したように、式ＩＩＩのＬ基は、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－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＳＯ－、－ＳＯ２－、－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環式環である。式ＩＩＩのＬ基が架橋アミノ酸側鎖基を表すことが認識されるであろう。ある実施形態において、架橋アミノ酸側鎖基は、本明細書に記載したような式Ｉおよびの化合物のR^x部分に相当する。ある実施形態において、式ＩＩＩのＬ基は、金属架橋アミノ酸側鎖基、ヒドラゾン架橋アミノ酸側鎖基、エステル架橋アミノ酸側鎖基、アミド架橋側鎖基、イミン（たとえばシッフ塩基）架橋側鎖基、またはジスルフィド架橋側鎖基を表す。

【０１６７】
ある実施形態において、式ＩＩＩのＬ基は－Ｍ－を含む。他の実施形態において、－Ｍ－は、亜鉛、カルシウム、鉄またはアルミニウムである。また他の実施形態において、－Ｍ－は、ストロンチウム、マンガン、パラジウム、銀、金、カドミウム、クロム、インジウム、または鉛である。

【０１６８】
他の実施形態において、式ＩＩＩのＬ基は、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２個のメチレン単位は独立して、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＮ－、－＝ＮＮＨＣ（Ｏ）－、－＝Ｎ－、－Ｎ＝－、－Ｍ－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｍ－によって置換される。別の実施形態により、式ＩＩＩのＬ基は、２価、飽和または不飽和、直鎖または分枝C_{1-6}炭化水素鎖であり、ここでＬの２個のメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－によって置換される。他の実施形態において、式ＩＩＩのＬ基は、少なくとも２個の飽和単位を有する、２価、飽和または不飽和、直鎖または分枝C_{1-12}炭化水素鎖である。また別の実施形態により、式ＩＩＩのＬ基は、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Ｌの２個のメチレン単位は－ＮＨ－によって置換される。また別の実施形態により、式ＩＩＩのＬ基は、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Ｌの２個のメチレン単位は－Ｃ（Ｏ）ＮＨＮによって置換される。

【０１６９】

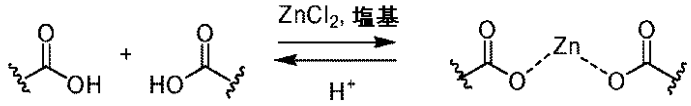
ある実施形態において、式ＩＩＩのＬ基の－Ｍ－部分は亜鉛である。他の実施形態において、Ｌは亜鉛－ジカルボキシラート架橋部分を形成する。ある実施形態において、架橋は、水中で実施される高い選択性でｐＨ感受性の反応である、カルボン酸の亜鉛介在カップリングを利用する。この反応は、咳止め口内錠用途で広く使用されており、亜鉛イオンとカルボン酸との塩基性ｐＨでの結合を含む。Ｂａｋａｒ，Ｎ．Ｋ．Ａ．；Ｔａｙｌｏｒ，Ｄ．Ｍ．；Ｗｉｌｌｉａｍｓ，Ｄ．Ｒ．Ｃｈｅｍ．Ｓｐｅｃ．Ｂｉｏａｖａｉｌ．１９９９，１１，９５－１０１；およびＥｂｙ，Ｇ．Ａ．Ｊ．Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ｃｈｅｍｏ．１９９７，４０，４８３－４９３を参照。これらの亜鉛－カルボキシラート結合は、酸の存在下でただちに解離する。

【０１７０】

スキーム１

【０１７１】

【化１９】



上のスキーム１は、ジカルボン酸亜鉛を形成するための、（たとえば塩化亜鉛からの）水性亜鉛イオンと適切なカルボン酸２当量との反応を示す。この反応は、わずかに塩基性のｐＨ環境にて迅速および非可逆的に起きるが、酸性化時には、ｐＨ４．０～６．８の調整可能な範囲内で可逆的であり、Ｘが共役塩基である$ＺｎＸ_{2}$を再形成する。当業者は、多様な天然および非天然アミノ酸側鎖が亜鉛または別の適切な金属によって架橋することが可能であるカルボン酸部分を有することを認識するであろう。

【０１７２】

ある実施形態において、Ｌは亜鉛によって架橋されたアスパラギン酸側鎖を表す。理論によって束縛されることを望むものではないが、アスパラギン酸亜鉛架橋は血液コンパートメント（ｐＨ７．４）中で安定であり、受動および能動ターゲティング機構によって固形腫瘍中の薬物装荷ミセルの有効な蓄積が可能となる。固形腫瘍において、または癌細胞の酸性小器官において一般に遭遇する乳酸濃度の存在下では、金属架橋の迅速な分解が、腫瘍部位でのミセル解離および薬物の放出を引き起こす。予備的な定性試験によって、架橋アスパラギン酸亜鉛セグメントがα－ヒドロキシ酸の存在下で可逆的であることが示された。

【０１７３】

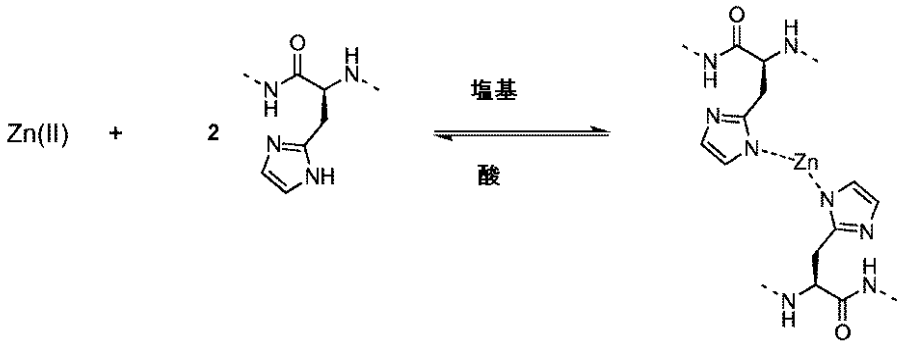
ある実施形態において、式ＩＩＩのＬ基の－Ｍ－部分は亜鉛である。一部の実施形態において、Ｌは亜鉛－イミダゾール架橋部分を形成する。ある実施形態において、架橋はイミダゾールの亜鉛介在カップリングを利用する。

【０１７４】

スキーム２

【０１７５】

【化２０】



上のスキーム２は、亜鉛－ヒスチジン複合体を形成するための、（たとえば塩化亜鉛または酢酸亜鉛からの）水性亜鉛（ＩＩ）イオンと適切なイミダゾール（たとえばヒスチジン）２当量との反応を示す。この反応はわずかに塩基性のｐＨ環境にて迅速に起こるが、６未満のｐＨへの酸性化時には可逆的である（Ｔｅｚｃａｎら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２００７，１２９，１３３４７－１３３７５）。

【０１７６】

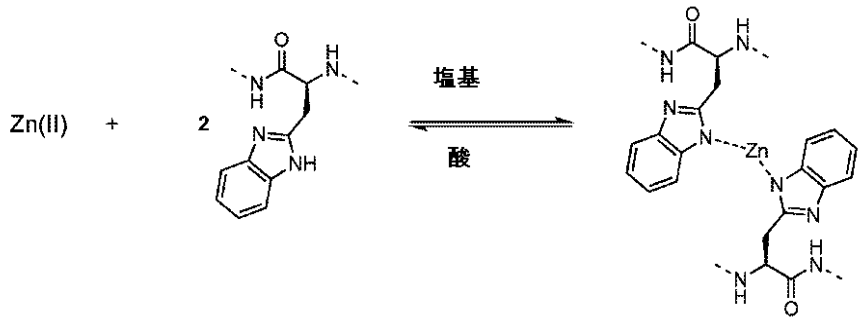
ある実施形態において、Ｒ^{x}は亜鉛によって架橋されたヒスチジン側鎖である。いずれの特定の理論によって束縛されることを望むものではないが、亜鉛－ヒスチジン架橋は血液コンパートメント（ｐＨ７．４）中で安定であり、受動および／または能動ターゲティング機構によって固形腫瘍中の治療薬装荷ミセルの有効な蓄積が可能となる。固形腫瘍において一般に遭遇する乳酸濃度の、または癌細胞の酸性小器官における塩酸の存在下では、金属架橋の迅速な分解によって、腫瘍部位でのミセル解離およびポリヌクレオチドの放出を引き起こされる。

【０１７７】

スキーム３

【０１７８】

【化２１】



上のスキーム３は、亜鉛－ベンズイミダゾール複合体を形成するための、（たとえば塩化亜鉛または酢酸亜鉛からの）水性亜鉛（ＩＩ）イオンと適切なイミダゾール（たとえばベンズイミダゾール）２当量との反応を示す。

【０１７９】

ある実施形態において、Ｒ^{x}は亜鉛によって架橋されたベンズイミダゾール側鎖を表す。いずれの特定の理論によって束縛されることを望むものではないが、亜鉛－ベンズイミダゾール架橋は血液コンパートメント（ｐＨ７．４）中で安定であり、受動および／または能動ターゲティング機構によって固形腫瘍中の治療薬装荷ミセルの有効な蓄積が可能となる。固形腫瘍において一般に遭遇する乳酸濃度の、または癌細胞の酸性小器官における塩酸の存在下では、金属架橋の迅速な分解によって、腫瘍部位でのミセル解離およびポリヌクレオチドの放出が引き起こされる。

【０１８０】

Ｒ^{x}基を包含しているために、式Ｉの化合物の調製中に与えられたマルチブロックコポ

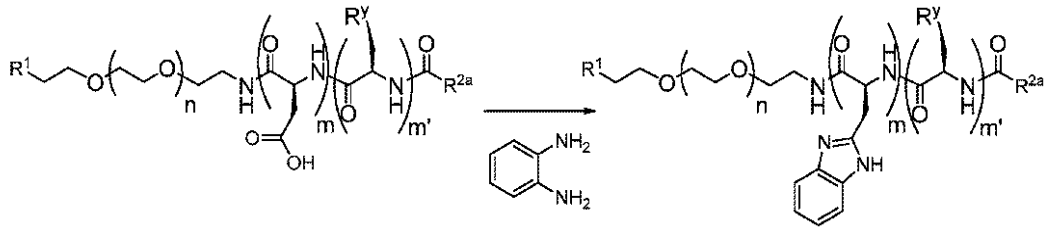
リマーにこのようなイミダゾールおよびベンズイミダゾール含有側鎖を包含させうることが認識されるであろう。あるいは重合の後に、すなわち重合後に、このようなイミダゾールおよびベンズイミダゾール含有側鎖を前記式Ｉの化合物に、包含させることが可能である。イミダゾールおよびベンズイミダゾール含有側鎖のこのような重合後包含を以下のスキーム４および５に示す。重合後修飾の他の方法は当業者に明らかになるであろう。

【０１８１】

スキーム４

【０１８２】

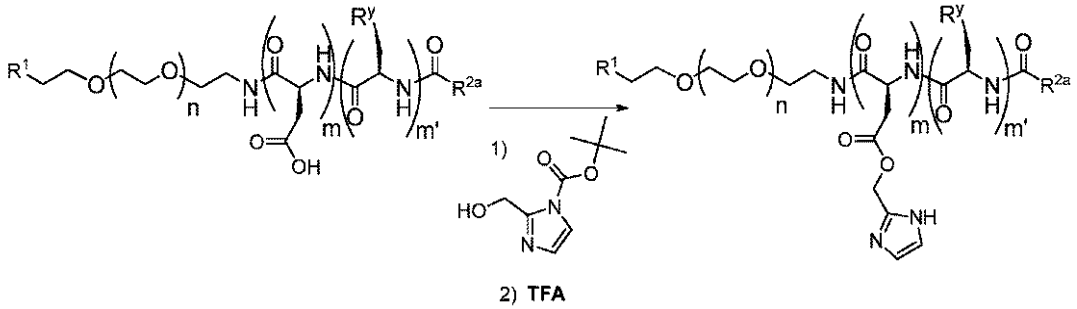
【化２２】



スキーム５

【０１８３】

【化２３】



架橋金属として亜鉛を選択することは、効果的なミセル架橋にとって好都合である。塩化亜鉛および乳酸亜鉛副生成物は一般に非毒性として認識され、他の安全上の懸念事項は予想されない。製薬グレードの塩化亜鉛は一般に、マウスウォッシュで、そして野菜の葉緑素安定剤として使用されるのに対して、乳酸亜鉛は練り歯磨きおよび薬物調製物で添加剤として使用される。反応は調整可能なｐＨ範囲内で可逆性であり、カルボン酸に対して選択的であり、カプセル化された化学療法剤を変化させるべきではない。亜鉛はミセル架橋のための例示的な金属として選択されているが、多くの他の金属がカルボン酸との酸感受性カップリングを受けることに注目すべきである。これらの金属は、いくつかを挙げると、カルシウム、鉄およびアルミニウムを含む。これらの金属の１種以上は亜鉛の代わりに使用できる。

【０１８４】

金属介在架橋の最終目標は、血液（ｐＨ７．４）中での希釈時にミセル安定性を確保して、癌細胞に見られるような有限のｐＨ変化に応答して迅速な溶解および薬物の放出が続くようにすることである。以前の報告では、使用したカルボン酸および形成された結合の数に応じて、亜鉛－酸結合に対する広範囲で変化する調整可能な解離ｐＨ（約２．０～７．０）が示唆されている。Ｃａｎｎａｎ，Ｒ．Ｋ．；Ｋｉｂｒｉｃｋ，Ａ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９３８，６０，２３１４－２３２０を参照。理論に束縛されることを望むものではないが、塩化亜鉛の濃度および架橋ブロック内のアスパラギン酸、または他のカルボン酸含有アミノ酸の反復単位の数によって完全なミセル分解が発生するｐＨが最終的に制御されることが考えられる。ブロックコポリマー設計の合成の融通性が好都合であるのは、１個以上の変数を調整すると所望のｐＨ可逆性が達成されるためである。塩化亜鉛／ポリマー化学量論を単に調整することによって、興味のあるｐＨ範囲でｐＨ可逆性

架橋が細かく調整される。たとえば、より高い亜鉛濃度によって亜鉛架橋がより多く生じ、解離するためにより高い酸濃度（すなわちより低いｐＨ）が必要となる。亜鉛／ポリマー化学量論の調整によって、所望のｐＨ可逆性が得られるが、必要ならば、ポリ（アスパラギン酸）ブロック長（すなわち１５～２５反復単位）の増加などの他の変数によって、可逆性架橋反応がさらに調整される。

【０１８５】

他の実施形態において、Ｌは架橋親水性アミノ酸側鎖基の混合物を含む。アミノ酸側鎖基のこのような混合物としては、カルボン酸官能基、ヒドロキシル官能基、チオール官能基、および／またはアミン官能基を有する混合物が挙げられる。Ｌが架橋親水性アミノ酸側鎖官能基の混合物を含むとき、ここで複数の架橋が生じうることが認識されるであろう。たとえば、Ｌはカルボン酸含有側鎖（たとえばアスパラギン酸またはグルタミン酸）およびチオール含有側鎖（たとえばシステイン）を含むとき、ここでアミノ酸ブロックは亜鉛架橋およびシステイン架橋（ジチオール）の両方を含有することができる。この種の混合架橋ブロックが罹患細胞の細胞質ゾルのへ治療薬の送達に好都合であるのは、薬物送達を可能にするための第２の刺激が存在しなければならないからである。たとえば、カルボン酸－亜鉛架橋およびシステインジチオール架橋の両方を持つミセルは、酸性環境（たとえば腫瘍）に進入することと、高濃度のグルタチオンの環境（たとえば細胞質中）に進入することとが要求される。Ｌがアミン含有側鎖（たとえばリジンまたはアルギニン）およびチオール含有側鎖（たとえばシステイン）を含むとき、ここでアミノ酸ブロックはイミン（たとえばシッフ塩基）架橋およびシステイン架橋（ジチオール）の両方を含有することができる。亜鉛およびエステル架橋カルボン酸官能基ならびにイミン（たとえばシッフ塩基）架橋アミン官能基は酸性小器官（すなわちエンドソーム、リソソーム）中で可逆性であるのに対して、ジスルフィドはグルタチオンまたは他の還元剤によって細胞質ゾル中で還元されて、細胞質中のみで薬物放出が引き起こされる。

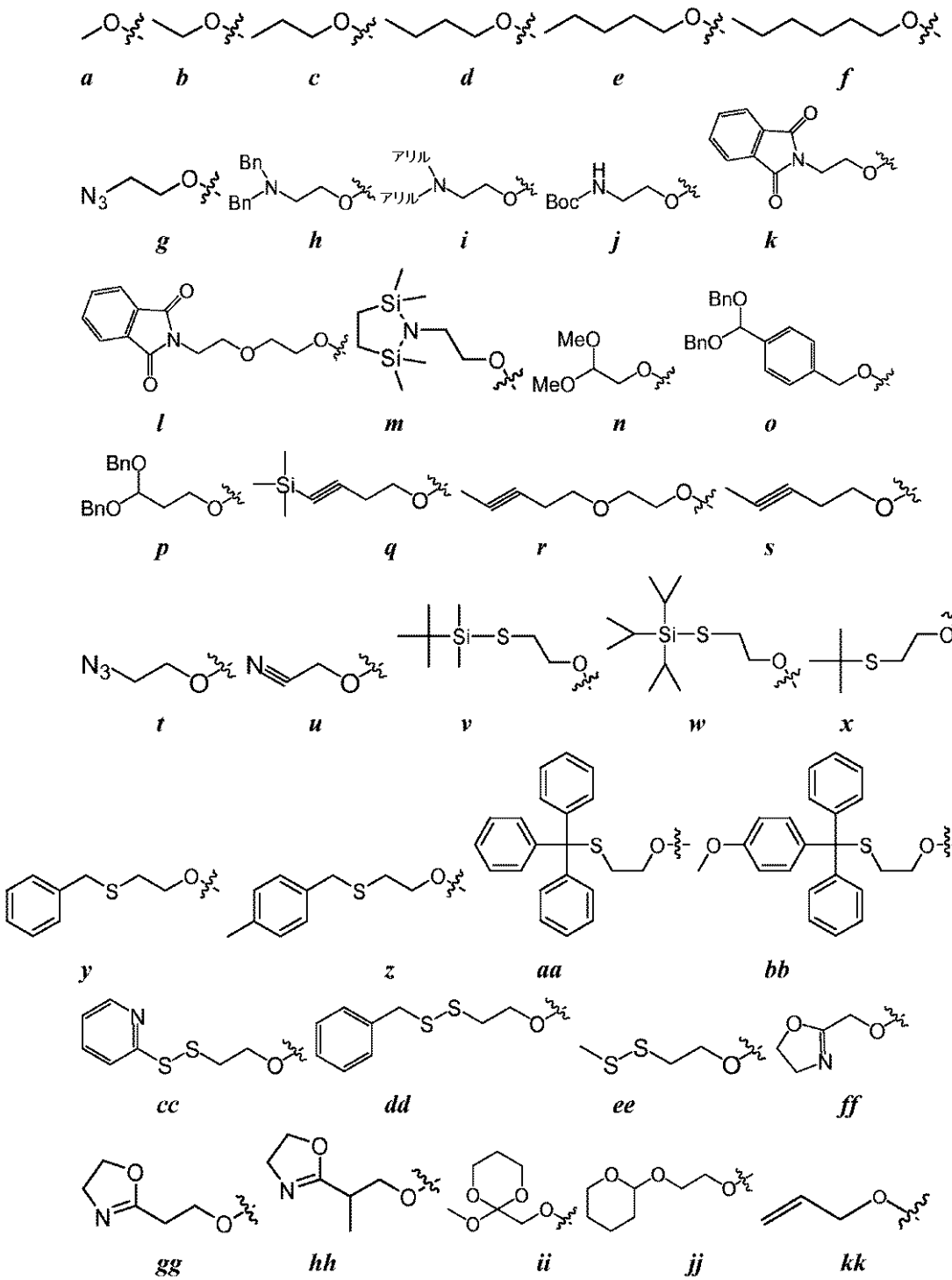
【０１８６】

式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれの例示的なＲ^{1}基も以下の表８に示す。

【０１８７】

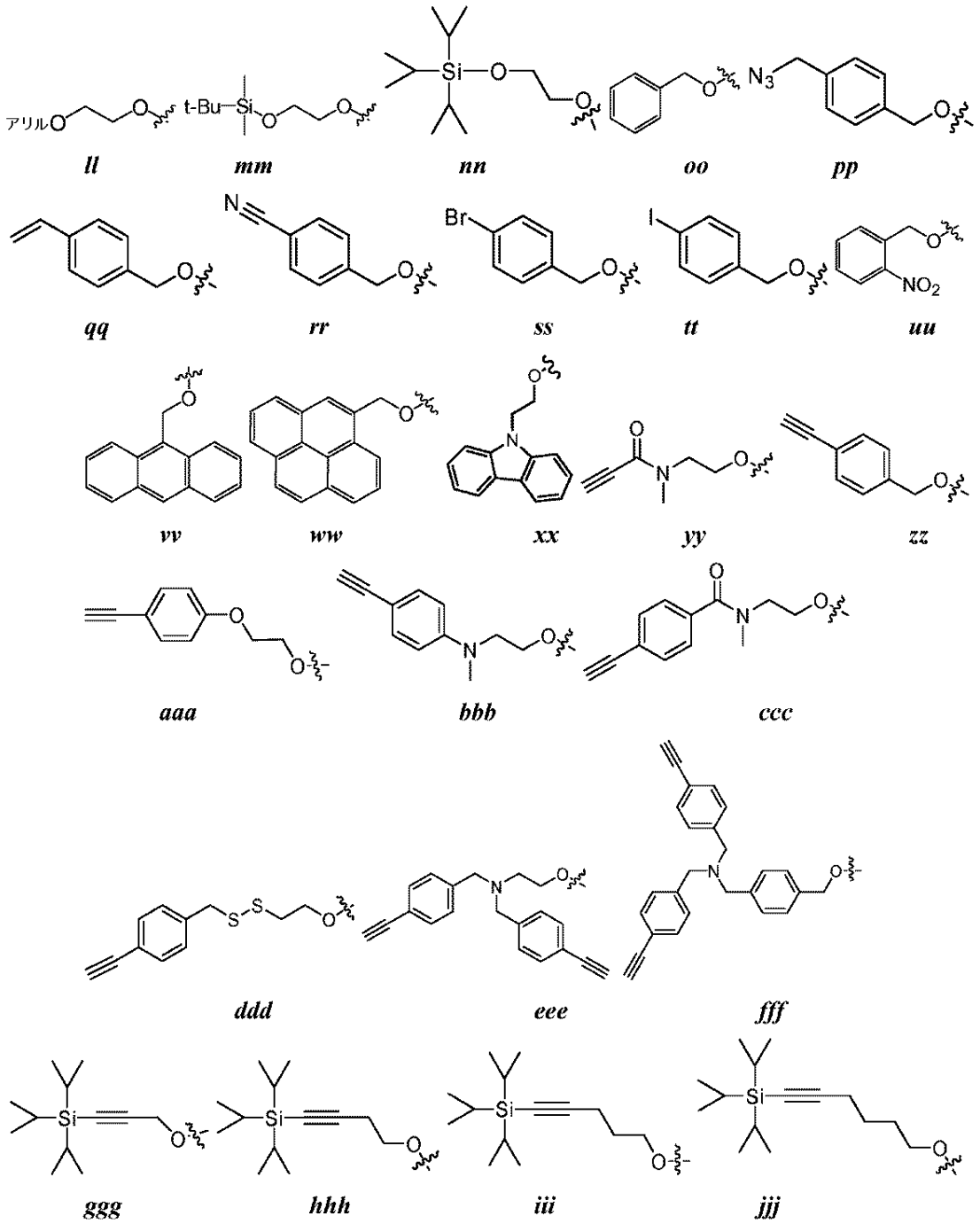
【表８－１】

表8：代表的なR[1]基



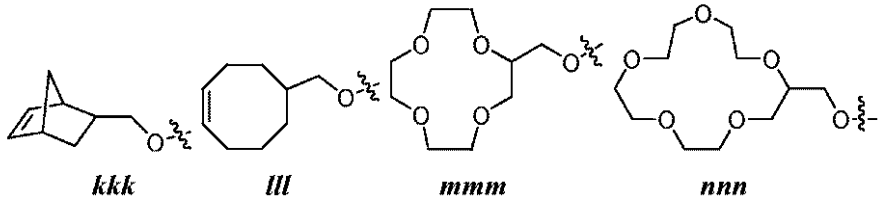
【０１８８】

【表８－２】

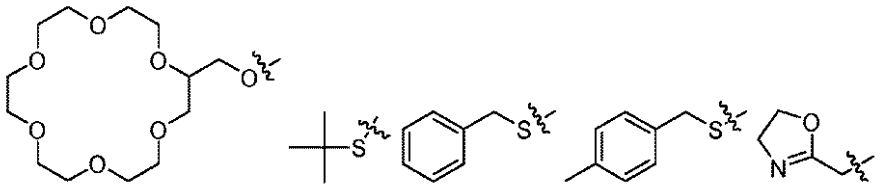

アリル
t-Bu
Si
N3
Br
I
NO2
N
O
ll
mm
nn
oo
pp
qq
rr
ss
tt
uu
vv
ww
xx
yy
zz
aaa
bbb
ccc
ddd
eee
fff
ggg
hhh
iii
jjj

【０１８９】

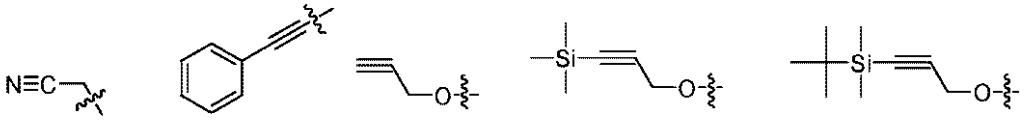
【表８－３】



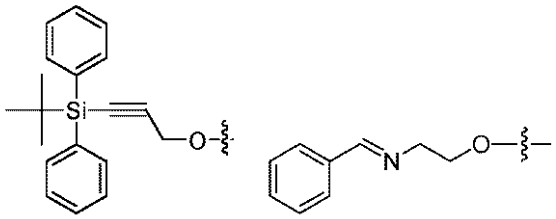
kkk *lll* *mmm* *nnn*



ooo *ppp* *qqq* *rrr* *sss*



ttt *uuu* *vvv* *www* *xxx*



yyy *zzz*

当業者は、表１～８に示すあるＲ[1]基が保護基、たとえば保護アミン基、保護ヒドロキシル基、保護チオール基、保護カルボン酸基、または保護アルキン基であることを認識するであろう。これらの保護基はそれぞれただちに脱保護される（たとえばＧｒｅｅｎを参照）。したがって、表８に示す保護基に相当する脱保護基も考慮される。別の実施形態により、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのＲ[1]基も表８の脱保護基より選択される。

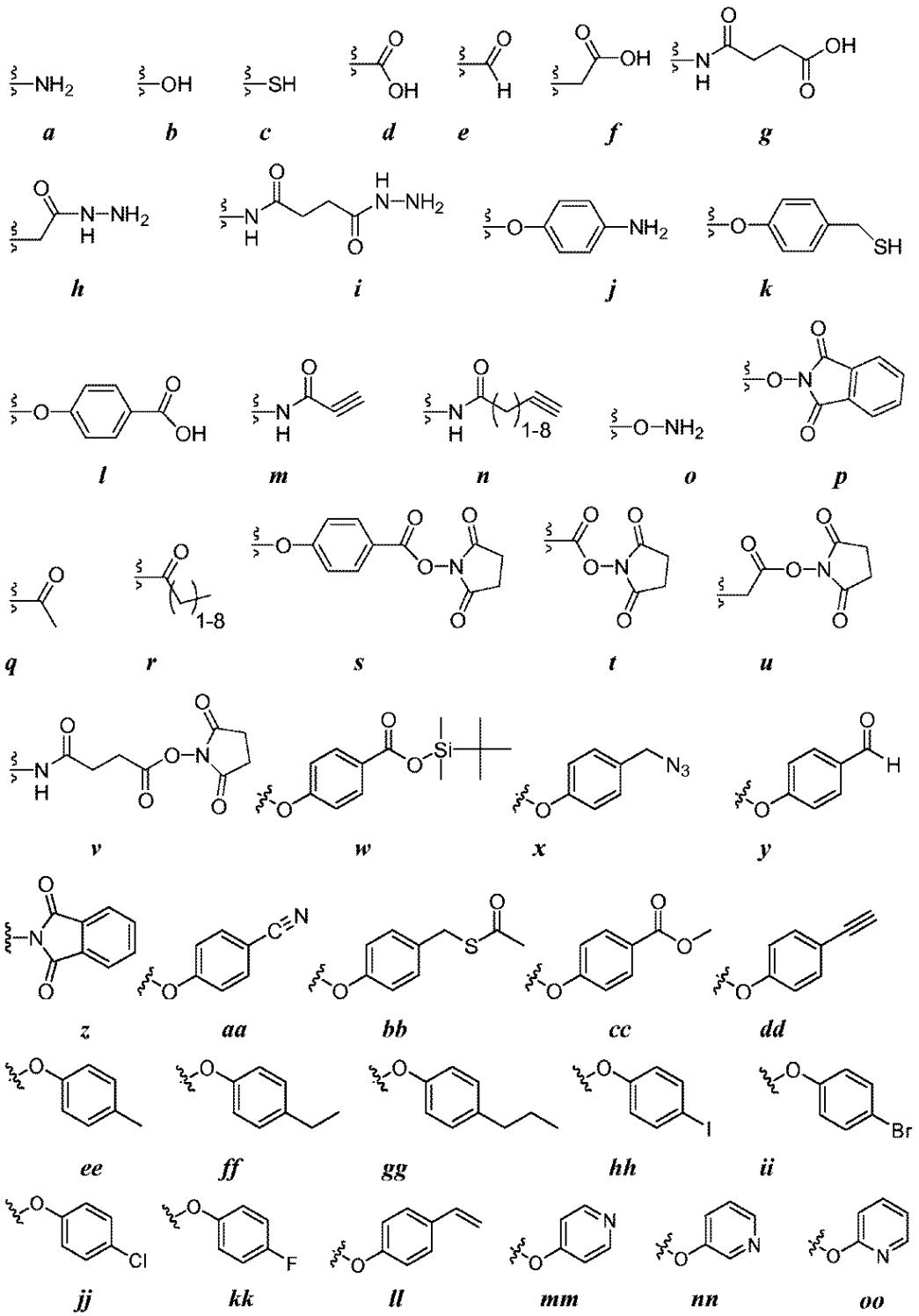
【０１９０】

式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれの例示的なＲ[1]基も以下の表８ａに示す。

【０１９１】

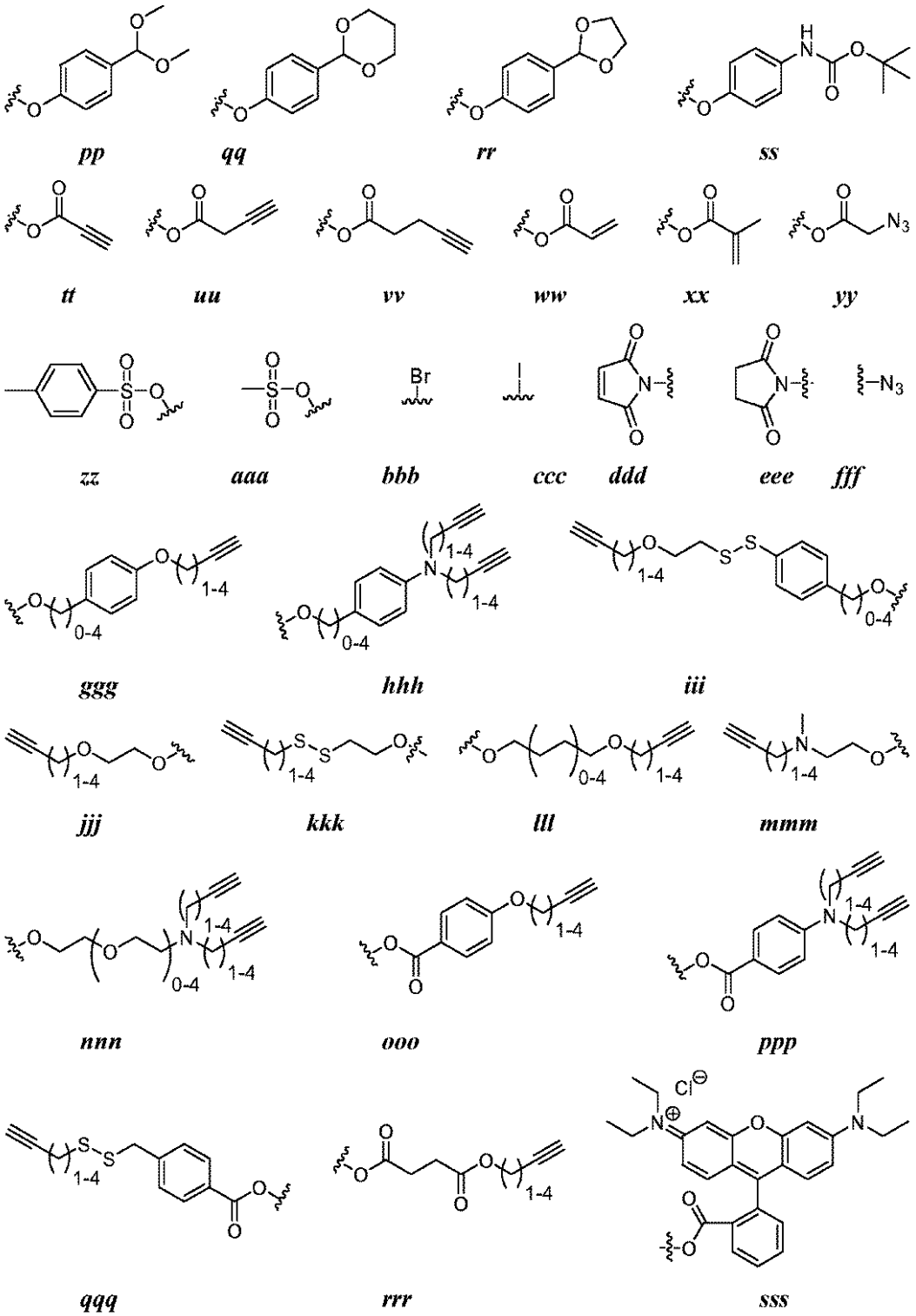
【表８－４】

表8a:代表的なR[1]基



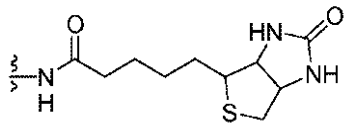
【０１９２】

【表８－５】


pp
qq
rr
ss
tt
uu
vv
ww
xx
yy
zz
aaa
bbb
ccc
ddd
eee
fff
ggg
hhh
iii
jjj
kkk
lll
mmm
nnn
ooo
ppp
qqq
rrr
sss

【０１９３】

【表８－６】



ttt

ある実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのＲ[1]基も上の表８に示したＲ[1]基のいずれかより選択される。他の実施形態では、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのＲ[1]基も、基ｋまたはｌである。また他の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのＲ[1]基も、ｎ、ｏ、ｃｃ、ｄｄ、ｅｅ、ｆｆ、ｈｈ、ｈ、ｉｉ、ｊｊ、ｌｌ、またはｕｕである。なお他の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのＲ[1]基も、ｈ、ａａ、ｙｙ、ｚｚ、またはａａａである。

【０１９４】

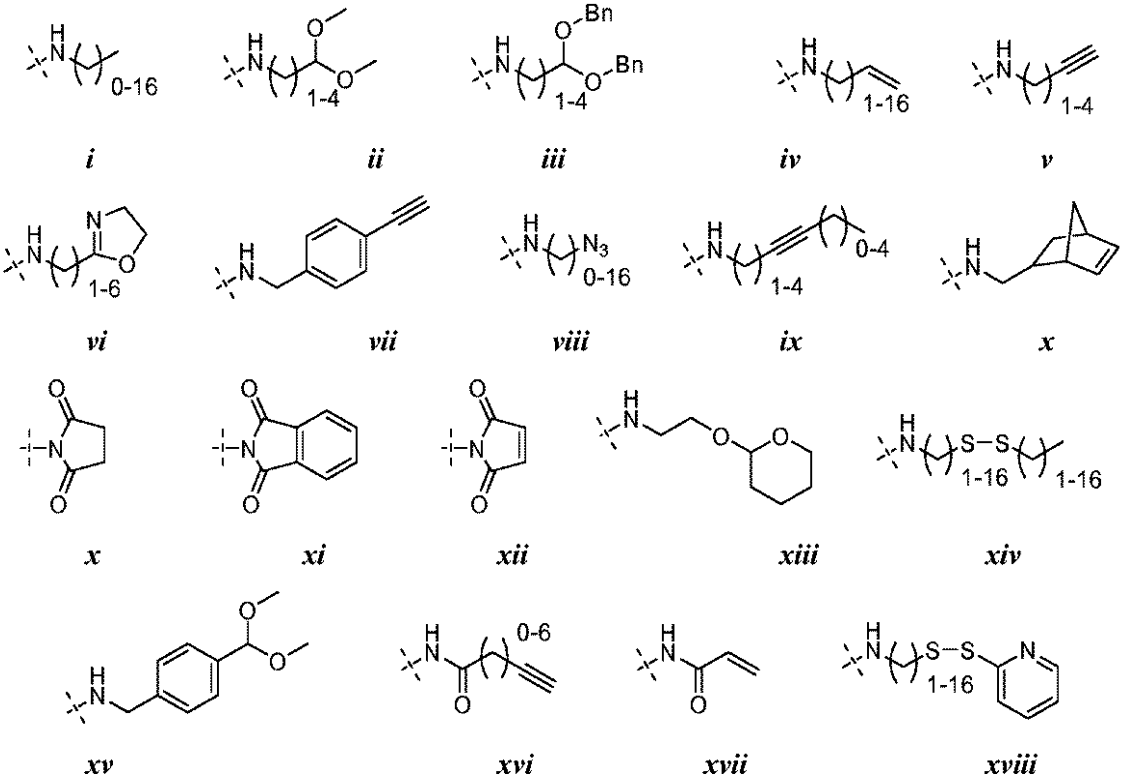
本発明の別の態様により、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのＲ[1]基も、ｑ、ｒ、ｓ、ｔ、ｗｗｗ、ｘｘｘ、またはｙｙｙである。

式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれの例示的なＲ[2ａ]基も以下の表９に示す。

【０１９５】

【表９－１】

表9:代表的なR[2a] 基



i *ii* *iii* *iv* *v*

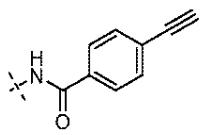
vi *vii* *viii* *ix* *x*

x *xi* *xii* *xiii* *xiv*

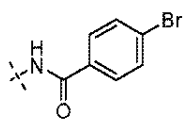
xv *xvi* *xvii* *xviii*

【０１９６】

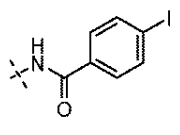
【表９－２】



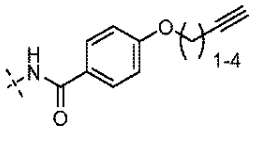
xix



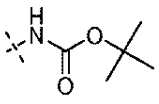
xx



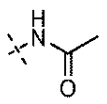
xxi



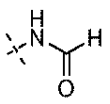
xxii



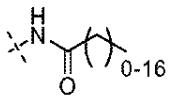
xxiii



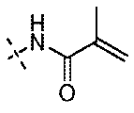
xxiv



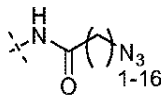
xxv



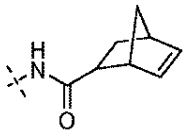
xxvi



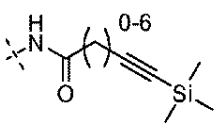
xxvii



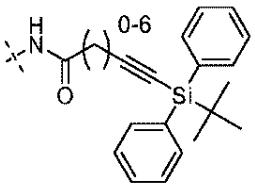
xxviii



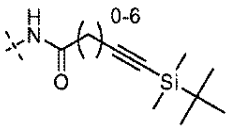
xxix



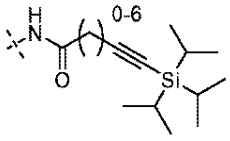
xxx



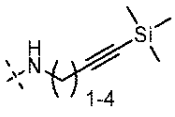
xxxi



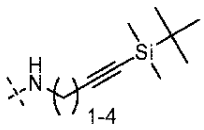
xxxii



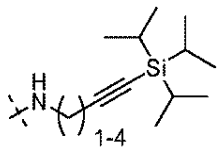
xxxiii



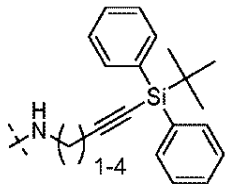
xxxiv



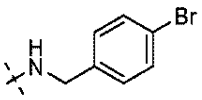
xxxv



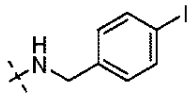
xxxvi



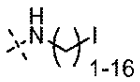
xxxvii



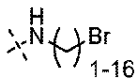
xxxviii



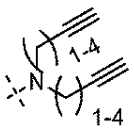
xxxix



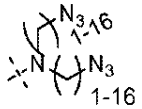
xl



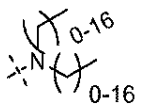
xli



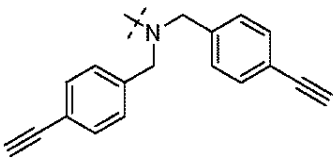
xlii



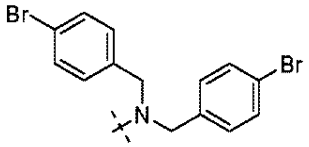
xliii



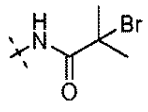
xliv



xlv



xlvi



xlvii

ある実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのＲ^{2a}基も上の表９に示したＲ^{2a}基のいずれかより選択される。他の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのＲ^{2a}基も、基ｖ、ｖｉｉｉ、ｘｖｉ、ｘｉｘ、ｘｘｉ、ｘｘｘ、ｘｘｘｉ、ｘｘｘｉｉ、ｘｘｘｉｉｉ、ｘｘｘｉｖ、ｘｘｘｖ、ｘｘｘｖｉ、ｘｘｘｖｉｉ、またはｘｌｉｉである。なお他の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのＲ^{2a}基も、ｘｖ、ｘｖｉｉｉ、ｘｘ、ｘｘｉ、ｘｘｘｖｉｉ、またはｘｘｘｉｘである。ある実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩ

ＩＩのいずれのＲ^{2a}基も、ｘｘｘｉｖである。

【０１９７】

当業者は、表９に示すあるＲ^{2a}基は保護基、たとえば保護アミン基、保護ヒドロキシル基、保護チオール基、保護カルボン酸基、または保護アルキン基であることを認識するであろう。これらの保護基はそれぞれただちに脱保護される（たとえばＧｒｅｅｎを参照）。したがって、表９に示す保護基に相当する脱保護基も考慮される。別の実施形態により、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのＲ^{2a}基も表９の脱保護基より選択される。

【０１９８】

ある実施形態において、本発明は、各変数が本明細書で定義する通りであるか、あるいは単独および組合せの両方でクラスおよびサブクラスで記載した通りである、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれの化合物も提供する。

【０１９９】

Ｃ．薬物装荷

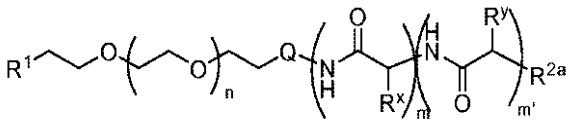
別の態様により、本発明は、ポリマー親水性ブロック、場合により架橋性のまたは架橋されたポリ（アミノ酸ブロック）と、疎水性Ｄ，Ｌ－混合ポリ（アミノ酸ブロック）とを含むマルチブロックコポリマーを含む薬物装荷ミセルを提供し、前記ミセルは薬物装荷内部コアと、場合により架橋した外部コアと、親水性シェルとを有することを特徴とする。本明細書に記載するように、本発明のミセルは、疎水性治療剤をカプセル化するのに特に有用である。

【０２００】

別の実施形態により、本発明は、式Ｉのマルチブロックコポリマーを含む薬物装荷ミセルを提供する：

【０２０１】

【化２４】



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；

Ｒ^{1}は、－Ｚ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｙ）$_p$（ＣＨ$_2$）$_t$Ｒ^{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$_2$－、

－ＮＨＳＯ$_2$－、－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^{4}Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^4）$_2$、－ＮＲ^{4}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^4、または－ＮＲ^{4}ＳＯ$_2$Ｒ^{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}は前記窒素原子と一緒になって、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。

【０２０２】

式ＩのＲ^1、Ｒ^{2a}、Ｑ、Ｒ^x、Ｒ^y、ｎ、ｍ、およびｍ’基のそれぞれに関する実施形態は、本明細書にて単独および組合せの両方で、各種のクラスおよびサブクラスで記載した通りである。

【０２０３】

ある実施形態において、本発明は、薬物がドセタキセルまたはタキソールである、本明細書に記載したような薬物装荷ミセルを提供する。

【０２０４】

ある実施形態において、本発明は、薬物がＳＮ－３８である、本明細書に記載したような薬物装荷ミセルを提供する。

【０２０５】

ある実施形態において、本発明は、薬物がイリノテカンである、本明細書に記載したような薬物装荷ミセルを提供する。

【０２０６】

ある実施形態において、本発明は、薬物がレトロゾールである、本明細書に記載したような薬物装荷ミセルを提供する。

【０２０７】

ある実施形態において、本発明は、薬物がドキソルビシンである、本明細書に記載したような薬物装荷ミセルを提供する。

【０２０８】

当業者は、Ｒ^{2a}部分がカプセル化薬と相互作用可能であることを認識するであろう。ある実施形態において、カプセル化薬が疎水性であるとき、Ｒ^{2a}部分は疎水性である。このような疎水性Ｒ^{2a}基としては、直鎖または分枝アルカンが挙げられる。

【０２０９】

いずれの特定の理論にも束縛されることを望むものではないが、本発明のミセル内に構造的に多様な治療剤を収容することは、疎水性Ｄ，Ｌ－混合ポリ（アミノ酸）ブロック、すなわちＲ^{y}を含むブロックを調整することによって行われると考えられる。上述のように、ＤおよびＬ立体異性体の疎水性混合物によって、ポリ（アミノ酸）ブロックにランダムコイル立体配座が与えられ、それにより疎水性薬物のカプセル化が促進される。

【０２１０】

ある実施形態において、本発明のミセルに疎水性薬物を装荷する。このような実施形態により、Ｒ^{y}は疎水性Ｄ，Ｌ－混合アミノ酸ブロックを形成する。このような疎水性アミ

ノ酸側鎖基としては、適切に保護されたチロシン側鎖、適切に保護されたセリン側鎖、適切に保護されたトレオニン側鎖、フェニルアラニン、アラニン、バリン、ロイシン、トリプトファン、プロリン、ベンジルおよびアルキルグルタメート、またはベンジルおよびアルキルアスパルテートあるいはその混合物が挙げられる。当業者は、極性すなわち親水性アミノ酸側鎖の保護によってそのアミノ酸を非極性にできることを認識するであろう。たとえば適切に保護されたチロシンヒドロキシル基は、ヒドロキシル基を保護することにより、そのチロシンを非極性および疎水性にすることができる。R^yのヒドロキシル、アミノ、およびチオールの適切な保護基、ならびにカルボキシラート官能基は、本明細書に記載する通りである。

【０２１１】

他の実施形態において、式ＩのＲ^{y}基は、Ｒ^{y}を含むポリ（アミノ酸）ブロックが疎水性であるように、Ｄ－疎水性およびＬ－親水性アミノ酸側鎖基の混合物を含む。アミノ酸側鎖基のこのような混合物としては、Ｄ－フェニルアラニン／Ｌ－チロシン、Ｄ－フェニルアラニン／Ｌ－セリン、Ｄ－ベンジルグルタメート／Ｌ－チロシン、Ｄ－ベンジルグルタメート／Ｌ－アスパラギン酸などが挙げられる。別の実施形態により、Ｒ^{y}は、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－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、またはＬ－オルニチンの１種以上である。

【０２１２】

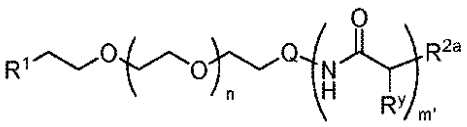
本発明のミセルに装荷するのに適切な疎水性小型分子薬物は当分野で周知である。ある実施形態において、本発明は、薬物が本明細書で後述する薬物より選択される疎水性薬物である、本明細書に記載したような薬物装荷ミセルを提供する。

【０２１３】

ある実施形態において、本発明は、式Ｉ－ａのジブロックコポリマーを含む薬物装荷ミセルを提供する：

【０２１４】

【化２５】



I-a

式中、式Ｉ－ａのＲ^1、Ｒ^{2a}、Ｑ、Ｒ^y、ｎ、およびｍ’基は、本明細書にて単独および組合せの両方で、各種のクラスおよびサブクラスで記載した通りである。

【０２１５】

ある実施形態において、式Ｉ－ａのＲ^{y}基は、Ｒ^{y}を含むポリ（アミノ酸）ブロックが疎水性であるように、疎水性および親水性アミノ酸側鎖基の混合物を含む。他の実施形態において、Ｒ^{y}はフェニルアラニンおよびチロシンの混合物を含む。他の実施形態において、Ｒ^{y}はベンジルグルタメートおよびアスパラギン酸の混合物を含む。また他の実施形態において、Ｒ^{y}はベンジルグルタメートおよびグルタミン酸の混合物を含む。一例として、この特定のコポリマーを使用して、ドセタキセル、ＣＰＴ、およびパクリタキセルの１種以上を疎水性ベンジルグルタメート／アスパラギン酸内部コアにカプセル化する。これらの薬物は水にはごくわずかしか溶解しないが、極性官能基（たとえばアミン、アルコールおよびフェノール）を所有し、それにより有効なカプセル化に好都合な極性アミノ酸である、アスパラギン酸を包含させる。この特定のコア組成を利用することによって比較的高いドセタキセル、ＣＰＴ、およびパクリタキセルの装荷が達成される。

【０２１６】

ある実施形態において、本発明は、ドセタキセル、ＣＰＴ、およびパクリタキセルが疎水性ベンジルグルタメート／アスパラギン酸内部コアにカプセル化されていることを特徴

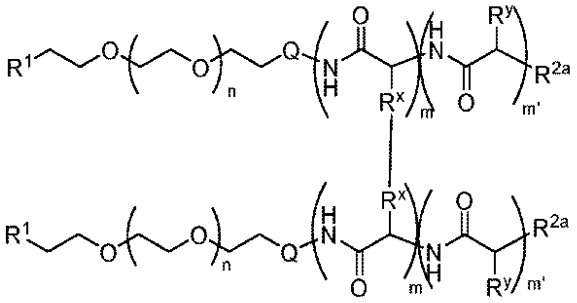
とする、式Ｉ－ａの化合物を含むミセルを提供する。なお他の実施形態において、ｍ’は１０～５０反復単位である。ある実施形態において、ｍ’のフェニルアラニン／チロシン比は４：１である。他の実施形態において、ｍ’のフェニルアラニン／チロシン比は９：１である。なお他の実施形態において、ｍ’のベンジルグルタメート／アスパラギン酸比は３：１である。他の実施形態において、R^yは４～８のアスパラギン酸反復単位および２０～３２のベンジルグルタメートを含む。なお他の実施形態において、R^yは２～４０のチロシンおよび１０～１００のベンジルグルタメート反復単位を含む。

【０２１７】

他の実施形態において、本発明は、式ＩＩのマルチブロックコポリマーを含む薬物装荷ミセルを提供する：

【０２１８】

【化２６】



II

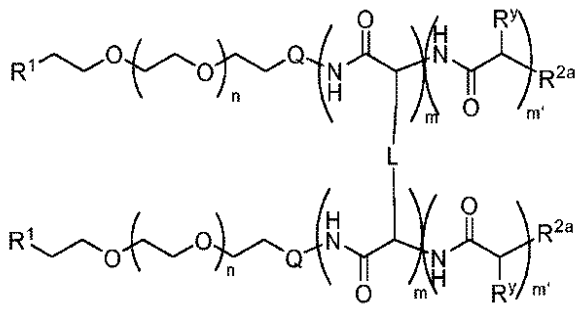
式中、式ＩＩのR^1、R^{2a}、Q、R^x、R^y、n、m、およびｍ’基は、本明細書にて単独および組合せの両方で、各種のクラスおよびサブクラスで記載した通りである。

【０２１９】

なお他の実施形態において、本発明は、式ＩＩＩのマルチブロックコポリマーを含む薬物装荷ミセルを提供する：

【０２２０】

【化２７】



III

式中、式ＩＩＩのR^1、R^{2a}、Q、R^x、R^y、n、m、L、およびｍ’基は、本明細書にて単独および組合せの両方で、各種のクラスおよびサブクラスで記載した通りである。

【０２２１】

他の実施形態において、式ＩＩＩのR^y基は、R^yを含むポリ（アミノ酸）ブロックが疎水性であるように、Ｄ－疎水性およびＬ－親水性アミノ酸側鎖基の混合物を含む。アミノ酸側鎖基のこのような混合物としては、Ｄ－フェニルアラニン／Ｌ－チロシン、Ｄ－フェニルアラニン／Ｌ－セリン、Ｄ－ベンジルグルタメート／Ｌ－チロシン、Ｄ－ベンジルグルタメート／Ｌ－アスパラギン酸などが挙げられる。別の実施形態により、R^yは、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－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、またはＬ－オルニチンの１種以上である。

【０２２２】

ある実施形態において、本発明は、ドセタキセル、ドキソルビシン、ＣＰＴ、およびパクリタキセルが疎水性フェニルアラニン／チロシン内部コアにカプセル化され、ポリ（アスパラギン酸）外部コアが亜鉛によって架橋されていることを特徴とする、式ＩＩＩの化合物を含むミセルを提供する。ある実施形態において、ｍおよびｍ’は合計して約３０～約６０である。なお他の実施形態において、ｍは１～２０の反復単位であり、ｍ’は１０～５０の反復単位である。ある実施形態において、ｍ’のフェニルアラニン／チロシン比は４：１である。他の実施形態において、ｍ’のフェニルアラニン／チロシン比は９：１である。なお他の実施形態において、ｍ’のフェニルアラニン／チロシン比は３：１である。他の実施形態において、R^yは４～８のチロシン反復単位および２０～３２のフェニルアラニンを含む。なお他の実施形態において、R^yは２～４０のチロシンおよび１０～１００のフェニルアラニン反復単位を含む。

【０２２３】

本発明のミセルに装荷するのに適切な疎水性小型分子薬物は当分野で周知である。ある実施形態において、本発明は本明細書に記載するような薬物装荷ミセルを提供し、ここで薬物は、鎮痛薬、抗炎症剤、駆虫薬、抗不整脈剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗凝血薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、抗真菌薬、抗痛風剤、降圧剤、抗マラリア薬、抗片頭痛剤、抗ムスカリン剤、抗悪性腫瘍剤、勃起障害改善剤、免疫抑制薬、抗原虫剤、抗甲状腺剤、抗不安剤、鎮静薬、催眠薬、神経弛緩薬、βブロッカ、心臓変力剤、副腎皮質ステロイド、利尿薬、抗パーキンソン剤、胃腸剤、ヒスタミン受容体拮抗薬、角質溶解薬、脂質調節剤、抗狭心症薬、Ｃｏｘ－２阻害薬、ロイコトリエン阻害薬、マクロライド、筋弛緩薬、栄養剤、オピオイド鎮痛薬、プロテアーゼ阻害薬、性ホルモン、刺激薬、筋弛緩薬、抗骨粗鬆症剤、抗肥満剤、認知増強剤、抗尿失禁剤、抗良性前立腺肥大剤、必須脂肪酸、非必須脂肪酸、およびその混合物より選択される疎水性薬物である。

【０２２４】

他の実施形態において、疎水性薬物は、１種以上の鎮痛薬、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、抗うつ薬、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、降圧剤、抗片頭痛剤、免疫抑制薬、抗不安剤、鎮静薬、催眠薬、神経弛緩薬、βブロッカ、胃腸剤、脂質調節剤、抗狭心症剤、Ｃｏｘ－２阻害薬、ロイコトリエン阻害薬、マクロライド、筋弛緩薬、オピオイド鎮痛薬、プロテアーゼ阻害薬、性ホルモン、認知増強剤、抗尿失禁剤、およびその混合物より選択される。

【０２２５】

一態様により、本発明は、エキセメスタン（アロマシン）、カンプトサール（イリノテカン）、エレンス（エピルビシン）、フェマーラ（レトロゾール）、グリベック（イマチニブメシラート）、レンタロン（ホルメスタン）、シタドレン／オリメテン（アミノグルテチミド）、テモダール、プロスカル（フィナステリド）、ビアデュール（ロイプロリド）、ネクサバール（ソラフェニブ）、カイトリル（グラニセトロン）、タキソテール（ドセタキセル）、タキソール（パクリタキセル）、カイトリル（グラニセトロン）、ベサノイド（トレチノイン）（レチンＡ）、ゼローダ（カペシタビン）、アリミデックス（アナストロゾール）、カソデックス／コスデックス（ビカルタミド）、ファスロデックス（フルベストラント）、イレッサ（ゲフィチニブ）、ノルバデックス、イスツバル、バロデックス（タモキシフェンシトーレート）、トムデックス（ラルチトレキセド）、ゾラデックス（ゴセレリンアセテート）、ロイスタチン（クラドリビン）、ベルケード（ボルテゾミブ）、マイロターグ（ゲムツズマブオゾガマイシン）、アリムタ（ペメトレキセド）、ジェムザール（ゲムシタビンヒドロクロライド）、リツキサン（リツキシマブ）、レブリミド（レナリドマイド）、サロミド（サリドマイド）、アルケラン（メルファラン）、およびその誘導体のいずれか１つより選択される疎水性薬物を装荷した、本明細書に記載するようなミセルを提供する。

【０２２６】
Ｄ．ポリマーコンジュゲーション
ポリマーミセルは、そのコアシェル形態に加えて、現在および将来の治療剤の恩恵を最大限にするために、受動または能動細胞ターゲティングが可能になるように修飾することができる。薬物装荷ミセルは通例２０ｎｍを超える直径を有するので、それらは最小限の腎クリアランスのために、単独薬と比較したときに循環時間の劇的な延長を示す。ナノベクターおよびポリマー薬のこの独自の特徴によって、ｅｎｈａｎｃｅｄ ｐｅｒｍｅａｔｉｏｎ ａｎｄ ｒｅｔｅｎｔｉｏｎ（「ＥＰＲ」）効果のために罹患組織、特に癌性組織への選択的蓄積が引き起こされる。ＥＰＲ効果は、腫瘍脈管構造の無秩序な性質の結果であり、腫瘍部位におけるポリマー治療薬の浸透性の向上および薬物保持をもたらす。ＥＰＲ効果による受動細胞ターゲティングに加えて、ミセルはターゲティング基のミセル周囲への化学的付着によって、腫瘍細胞を能動的にターゲティングするように設計されている。このような基の包含はたいてい、化学コンジュゲーション技法を使用した親水性ブロックの末端基官能化によって実施される。ウイルス粒子と同様に、ターゲティング基を用いて官能化されたミセルは、受容体－リガンド相互作用を利用して投与後のミセルの空間分布を制御して、治療剤の細胞特異的送達をさらに増強する。癌治療では、ターゲティング基は、葉酸、オリゴペプチド、糖、およびモノクローナル抗体などの、正常組織と比較して癌性組織で過剰発現する受容体と相互作用するように設計される。Ｐａｎ，Ｄ．；Ｔｕｒｎｅｒ，Ｊ．Ｌ．；Ｗｏｏｌｅｙ，Ｋ．Ｌ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．２００３，２４００－２４０１；Ｇａｂｉｚｏｎ，Ａ．；Ｓｈｍｅｅｄａ，Ｈ．；Ｈｏｒｏｗｉｔｚ，Ａ．Ｔ．；Ｚａｌｉｐｓｋｙ，Ｓ．Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ．Ｒｅｖ．２００４，５６，１１７７－１２０２；Ｒｅｙｎｏｌｄｓ，Ｐ．Ｎ．；Ｄｍｉｔｒｉｅｖ，Ｉ．；Ｃｕｒｉｅｌ，Ｄ．Ｔ．Ｖｅｃｔｏｒ．Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．１９９９，６，１３３６－１３３９；Ｄｅｒｙｃｋｅ，Ａ．Ｓ．Ｌ．；Ｋａｍｕｈａｂｗａ，Ａ．；Ｇｉｊｓｅｎｓ，Ａ．；Ｒｏｓｋａｍｓ，Ｔ．；Ｄｅ Ｖｏｓ，Ｄ．；Ｋａｓｒａｎ，Ａ．；Ｈｕｗｙｌｅｒ，Ｊ．；Ｍｉｓｓｉａｅｎ，Ｌ．；ｄｅ Ｗｉｔｔｅ，Ｐ．Ａ．Ｍ．Ｔ Ｊ．Ｎａｔ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．２００４，９６，１６２０－３０；Ｎａｓｏｎｇｋｌａ，Ｎ．，Ｓｈｕａｉ，Ｘ．，Ａｉ，Ｈ．，；Ｗｅｉｎｂｅｒｇ，Ｂ．Ｄ．Ｐ．，Ｊ．；Ｂｏｔｈｍａｎ，Ｄ．Ａ．；Ｇａｏ，Ｊ．Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２００４，４３，６３２３-６３２７；Ｊｕｌｅ，Ｅ．；Ｎａｇａｓａｋｉ，Ｙ．；Ｋａｔａｏｋａ，Ｋ．Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．２００３，１４，１７７－１８６；Ｓｔｕｂｅｎｒａｕｃｈ，Ｋ．；Ｇｌｅｉｔｅｒ，Ｓ．；Ｂｒｉｎｋｍａｎｎ，Ｕ．；Ｒｕｄｏｌｐｈ，Ｒ．；Ｌｉｌｉｅ，Ｈ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．２００１，３５６，８６７－８７３；Ｋｕｒｓｃｈｕｓ，Ｆ．Ｃ．；Ｋｌｅｉｎｓｃｈｍｉｄｔ，Ｍ．；Ｆｅｌｌｏｗｓ，Ｅ．；Ｄｏｒｎｍａｉｒ，Ｋ．；Ｒｕｄｏｌｐｈ，Ｒ．；Ｌｉｌｉｅ，Ｈ．；Ｊｅｎｎｅ，Ｄ．Ｅ．ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ．２００４，５６２，８７－９２；およびＪｏｎｅｓ，Ｓ．Ｄ．；Ｍａｒａｓｃｏ，Ｗ．Ａ．Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌ．Ｒｅｖ．１９９８，３１，１５３－１７０を参照。

【０２２７】
クリックケミストリに適切なＲ^{3}部分を有する式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれの化合物も、いくつかを挙げるとタンパク質、ウイルスおよび細胞などの生体系または巨大分子に前記化合物をコンジュゲートするのに有用である。クリック反応は、生理学的条件下で迅速および選択的に進行することが公知である。対照的に、大半のコンジュゲート反応は、タンパク質（たとえばリジンまたはタンパク質末端基）の１級アミン官能基を使用して実施する。大半のタンパク質は、多数のリジンおよびアルギニンを含有するので、このようなコンジュゲーションは、タンパク質の多くの部位で制御不能に発生する。このことは、リジンまたはアルギニンが酵素または他の生体分子の活性部位の周囲に位置するときに特に問題である。それゆえ本発明の別の実施形態は、クリックケミストリによって式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれの化合物のＲ^{1}基も巨大分子にコンジュゲートする方法を提供する。本発明のまた別の実施形態は、Ｒ^{1}基によって式Ｉ、Ｉ－ａ

、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれの化合物もコンジュゲートする巨大分子を提供する。

【０２２８】

ポリ（アミノ酸）ブロック部分を本発明のマルチブロックコポリマーに包含させて形式Ｗ－Ｘ－Ｘ’のマルチブロックコポリマーが生じた後、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれかのR^1部分に相当する他方の末端基官能基を使用して、これに限定されるわけではないが、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を含む細胞特異的送達のためのターゲティング基を付着させることが可能である。このようなターゲティング基としては、これに限定されるわけではないが、モノクローナルおよびポリクローナル抗体（たとえばＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＥ抗体）、糖（たとえばマンノース、マンノース－６－ホスフェート、ガラクトース）、タンパク質（たとえばトランスフェリン）、オリゴペプチド（たとえば環式および非環式ＲＧＤ含有オリゴペプチド）、およびビタミン（たとえば葉酸塩）が挙げられる。あるいは式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのR^1部分も生体分子、薬物、細胞、または他の適切な基材に結合される。

【０２２９】

他の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのR^1部分も細胞進入および／またはエンドソーム逃避を促進する生体分子に結合される。このような生体分子としては、これに限定されるわけではないが、ＨＩＶ　Ｔａｔペプチド配列（ＧＲＫＫＲＲＱＲＲＲ）またはオリゴアルギニン（ＲＲＲＲＲＲＲＲＲ）などのタンパク質導入ドメインを含有するオリゴペプチドが挙げられる。オリゴヒスチジン（ＨＨＨＨＨ）などのさまざまなｐＨ環境において立体配座変化を受けるオリゴペプチドも、細胞進入およびエンドソーム逃避を促進する。

【０２３０】

他の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのR^1部分も、蛍光染料あるいは放射性同位体（たとえば^{18}Ｆ）を含有する分子または放射性金属（たとえば^{62}Ｃｕ）が結合したリガンドを含む陽電子断層撮影法のための標識などの、検出可能な部分に結合される。他の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれかのR^1部分は、ガドリニウム、ガドリニウムキレート、または酸化鉄（たとえばFe_3O_4およびFe_2O_3）粒子などの磁気共鳴画像法用の造影剤に結合される。他の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのR^1部分も、セレン化カドミウム、硫化カドミウム、またはテルル化カドミウムなどの半導体ナノ粒子に結合されるか、あるいはコロイド金などの他の金属ナノ粒子に結合される。他の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれかのR^1部分も、天然または合成表面、細胞、ウイルス、染料、薬物、キレート剤に結合されるか、あるいはハイドロゲルまたは他の組織足場への包含のために使用される。

【０２３１】

一実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれかのR^1部分は、相補的アジド担持分子および生体分子との［３＋２］付加環化反応を受けることが可能であるアルキンまたは末端アルキン誘導体である。別の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれかのR^1部分は、相補的アルキン担持分子および生体分子との［３＋２］付加環化反応（すなわちクリックケミストリ）を受けることが可能であるアジドまたはアジド誘導体である。

【０２３２】

クリックケミストリは、生体媒質中でさえ、その高い反応性および選択性のためにバイオコンジュゲーションの一般的な方法となっている。Ｋｏｌｂ，Ｈ．Ｃ．；Ｆｉｎｎ，Ｍ．Ｇ．；Ｓｈａｒｐｌｅｓｓ，Ｋ．Ｂ．Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２００１，４０，２００４－２０２１；およびＷａｎｇ，Ｑ．；Ｃｈａｎ，Ｔ．Ｒ．；Ｈｉｌｇｒａｆ，Ｒ．；Ｆｏｋｉｎ，Ｖ．Ｖ．；Ｓｈａｒｐｌｅｓｓ，Ｋ．Ｂ．；Ｆｉｎｎ，Ｍ．Ｇ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２００３，１２５，３１９２－３１９３を参照。さらに、現在利用可能な組換え技法によって、アジドおよびアルキン含有非標準アミノ酸をタン

パク質、細胞、ウイルス、細菌、およびタンパク質より成るまたはタンパク質を提示する他の生物学的実体に導入することが可能となる。Ｌｉｎｋ，Ａ．Ｊ．；Ｖｉｎｋ，Ｍ．Ｋ．Ｓ．；Ｔｉｒｒｅｌｌ，Ｄ．Ａ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２００４，１２６，１０５９８－１０６０２；Ｄｅｉｔｅｒｓ，Ａ．；Ｃｒｏｐｐ，Ｔ．Ａ．；Ｍｕｋｈｅｒｊｉ，Ｍ．；Ｃｈｉｎ，Ｊ．Ｗ．；Ａｎｄｅｒｓｏｎ，Ｃ．；Ｓｃｈｕｌｔｚ，Ｐ．Ｇ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２００３，１２５，１１７８２－１１７８３を参照。

【０２３３】

別の実施形態において、アジドまたはアセチレン含有ナノベクターおよび相補的アジドまたはアセチレン担持生体分子の［３＋２］付加環化反応は、遷移金属に触媒される。「クリック」反応を触媒する銅含有分子としては、これに限定されるわけではないが、臭化銅（ＣｕＢｒ）、塩化銅（ＣｕＣｌ）、硫酸銅（$CuSO_4$）、ヨウ化銅（ＣｕＩ）、［Ｃｕ（ＭｅＣＮ）$_4$］（ＯＴｆ）、および［Ｃｕ（ＭｅＣＮ）$_4$］（PF_6）が挙げられる。有機および無機金属結合リガンドは、金属触媒と併せて使用可能であり、これに限定されるわけではないが、アスコルビン酸ナトリウム、トリス（トリアゾリル）アミンリガンド、トリス（カルボキシエチル）ホスフィン（ＴＣＥＰ）、およびスルホン化バソフェナントロリンリガンドを含む。

【０２３４】

別の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのR^1部分も、ヒドラゾン結合を形成するためにアルデヒドまたはケトンを含有する生体分子との反応を受けることが可能である、ヒドラジンまたはヒドラジド誘導体である。別の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれかのR^1部分は、ヒドラゾン結合を形成するためにヒドラジンまたはヒドラジド誘導体を含有する生体分子との反応を受けることが可能である、アルデヒドまたはケトン誘導体である。

【０２３５】

別の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのR^1部分も、アルデヒドまたはケトンを含有する生体分子との反応を受けることが可能である、ヒドロキシルアミン誘導体である。別の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのR^1部分も、ヒドロキシルアミン、またはヒドロキシルアミン誘導体を含有する生体分子との反応を受けることが可能である、アルデヒドまたはケトン誘導体である。

【０２３６】

また別の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのR^1部分も、イミン結合を形成するために１級または２級アミンを含有する生体分子との反応を受けることが可能である、アルデヒドまたはケトン誘導体である。別の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのR^1部分も、イミン結合を形成するためにアルデヒドまたはケトン官能基を含有する生体分子との反応を受けることが可能である、１級または２級アミンである。適切な還元剤（たとえば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなど）による処理によって、イミン結合が安定なアミン結合へさらに変換可能であることが認識されるであろう。

【０２３７】

また別の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのR^1部分も、アミドまたはエステル結合を形成するために活性化エステル（たとえば４－ニトロフェノールエステル、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド、ペンタフルオロフェニルエステル、またはオルト－ピリジルチオエステル）を含有する生体分子との反応を受けることが可能である、アミン（１級または２級）あるいはアルコールである。なお他の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのR^1部分も、アミドまたはエステル結合を形成するためにアミン（１級または２級）あるいはアルコールを持つ生体分子との反応を受けることが可能である活性化エステルである。

【０２３８】

なお他の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのR^1部分も、適切なカップリング剤を使用してカルボン酸官能基を持つ生体分子に結合するアミンま

たはアルコールである。なお他の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのＲ[1]部分も、適切なカップリング剤を使用してアミンまたはアルコール官能基を含有する生体分子に結合するカルボン酸官能基である。このようなカップリング剤としては、これに限定されるわけではないが、カルボジイミド（たとえば１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド（ＥＤＣ）、ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ）、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ））、アルミニウムまたはホスホニウム誘導体（たとえばＰｙＢＯＰ、ＰｙＡＯＰ、ＴＢＴＵ、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ）、あるいは１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）およびアルミニウムまたはホスホニウム誘導体の組合せが挙げられる。

【０２３９】

別の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのＲ[1]部分も、チオールまたはアミンを含有する生体分子との反応が可能である、マレイミド、マレイミド誘導体、またはブロモアセトアミド誘導体などの求電子試薬である。別の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのＲ[1]部分も、マレイミド、マレイミド誘導体、またはブロモアセトアミド誘導体などの求電子試薬官能基を含有する生体分子との反応が可能であるアミンまたはチオールなどの求核試薬である。

【０２４０】

なお他の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのＲ[1]部分もチオール官能基を含有する生体分子とのジスルフィド交換を受けるオルト－ピリジルジスルフィド部分である。なお他の実施形態において、式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩのいずれのＲ[1]部分も、オルト－ピリジルジスルフィド官能基を含有する生体分子とのジスルフィド交換を受けるチオールまたはチオール誘導体である。このような交換によって適切な還元剤（たとえばグルタチオン、ジチオスレイトール（ＤＴＴ）など）の存在下で可逆性であるジスルフィド結合が生じることが認識されるであろう。

【０２４１】

ある実施形態において、本発明のミセルは式Ｉ、Ｉ－ａ、ＩＩ、およびＩＩＩの１種以上の化合物を含む混合ミセルである。本明細書に記載するような異なるＲ[1]基を有する混合ミセルが複数の他の化合物および／または巨大分子にコンジュゲート可能であることが認識されるであろう。たとえば、本発明の混合ミセルは、クリックケミストリに適切な１つのＲ[1]基と、各種のカップリング反応による共有付着に適切な別のＲ[1]基を有することが可能である。このような混合ミセルは、これらの異なるＲ[1]基によって異なる化合物および／または巨大分子にコンジュゲートすることが可能である。このようなコンジュゲート反応は当業者に周知であり、本明細書に記載する反応を含む。

【０２４２】

４．本発明の化合物を提供するための一般的な方法

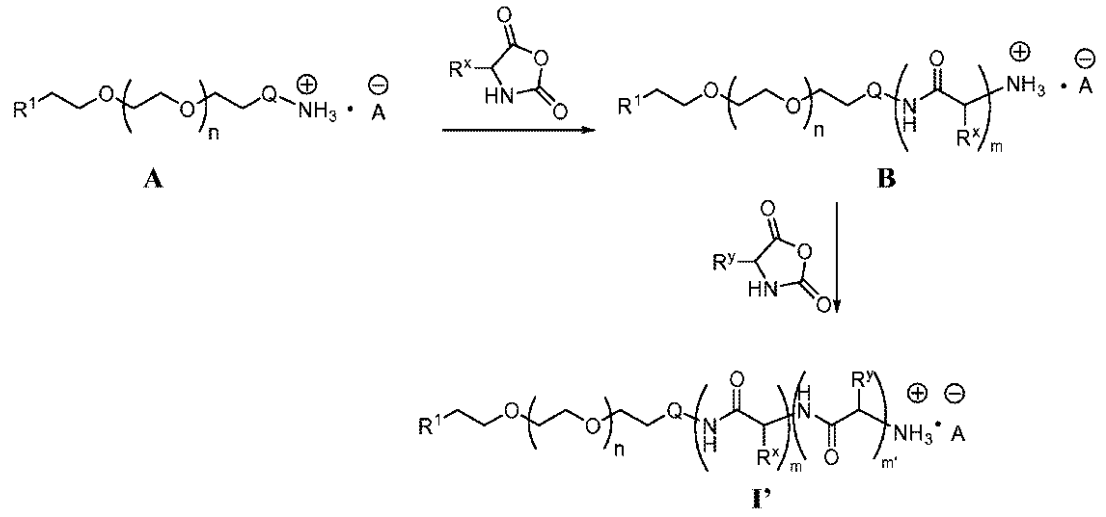
本発明のマルチブロックコポリマーは、当業者に公知の方法および参照によりその全体が本明細書に援用されている、２００６年１月４日に出願され、２００６年８月３日にＵＳ　２００６０１７２９１４として公開された米国特許出願番号１１／３２５，０２０で詳細に記載された方法によって調製される。一般に、このようなマルチブロックコポリマーは、１種以上の環式アミノ酸モノマーを、末端アミン塩を有する親水性ポリマーに逐次重合することによって調製され、前記重合は前記アミン塩によって開始される。ある実施形態において、前記重合は環式アミノ酸モノマーの開環重合によって行われる。他の実施形態において、環式アミノ酸モノマーは、アミノ酸ＮＣＡ、ラクタムまたはイミドである。

【０２４３】

スキーム６

【０２４４】

【化２８－１】



上のスキーム６は、本発明のマルチブロックポリマーを調製する一般的な方法を示す。式Ａのマクロ開始剤を第１のアミノ酸ＮＣＡによって処理すると、第１のアミノ酸ブロックを有する式Ｂの化合物が形成される。第２のアミノ酸ＮＣＡを式Ｂのリビングポリマーに添加すると、２種の異なるアミノ酸ブロックを有する式Ｉ’の化合物が形成される。スキーム６に示したＲ^{1}、Ａ、ｎ、Ｑ、Ｒ^{x}、Ｒ^{y}、ｍ、およびｍ’基は、本明細書にて単独および組合せの両方で、各種のクラスおよびサブクラスで定義および記載した通りである。

【０２４５】

式Ｉの化合物の調製における１ステップは、式Ｉ’の化合物のリビングポリマー鎖端を適切な重合停止剤によって終結させて式Ｉの化合物を得ることを含む。当業者は、重合停止剤によって式ＩのＲ^{2a}基が得られることを認識するであろう。したがって、上および本明細書で述べる式ＩのＲ^{2a}基に関する実施形態は、適切な重合停止剤自体にも関し、同様に上および本明細書で述べるような、適切な重合停止剤に関する実施形態は、式ＩのＲ^{2a}基にも関する。

【０２４６】

上述のように、式Ｉの化合物は、適切な停止剤による処理によって式Ｉ’の化合物から調製される。当業者は、式Ｉの化合物も式Ｉ’の化合物から直接、ただちに調製されることを認識するであろう。このような場合、そしてある実施形態において、式Ｉ’の化合物は塩基によって処理されて、適切な停止剤による処理の前、または処理と同時に遊離塩基化合物を形成する。たとえば、式Ｉ’の化合物が同じ反応において塩基および適切な停止剤によって処理されてその化合物の遊離塩基を形成することが考慮される。このような場合、塩基が反応媒体としても作用しうることも考慮される。

【０２４７】

当業者は、式Ｉの化合物を調製する上の方法が、リビングポリマー鎖端を利用して式ＩのＲ^{2a}基を包含する、式Ｉの化合物の「ワンポット」合成として実施されうることも認識するであろう。あるいは、式Ｉの化合物はマルチステップ方式で調製されていてもよい。たとえば、式Ｉ’の化合物のリビングポリマー鎖端を反応停止させてアミノ基を得て、次にこれを公知の方法に従ってさらに誘導体化して式Ｉの化合物を得てもよい。

【０２４８】

当業者は、多様な重合停止剤が本発明に適切であることを認識するであろう。このような重合停止剤としては、式Ｉの化合物を得るための、式Ｉ’の化合物のリビングポリマー鎖端と、または式Ｉ’の遊離塩基アミノ基と反応可能であるいずれのＲ^{2a}含有基も挙げられる。それゆえ、重合停止剤としては、無水物、および他のアシル化剤、ならびに求核置換を受ける適切な脱離基ＬＧを含有する基が挙げられる。

【０２４９】

あるいは、式Ｉ’の化合物は、カルボン酸含有基にカップリングしてそのアミドを形成することもある。それゆえ、式Ｉ’のアミン基またはその遊離塩基は、カルボン酸部分とカップリングされて、R^{2a}が－ＮＨＣ（Ｏ）R^{4}である式Ｉの化合物が得られることも考慮される。このようなカップリング反応は当分野で周知である。ある実施形態において、カップリングは適切なカップリング剤によって達成される。このような試薬は当分野で周知であり、たとえば特にＤＣＣおよびＥＤＣを含む。他の実施形態において、カルボン酸部分はカップリング反応で使用するために活性化される。このような活性化としては、アシルハライドの形成、向山試薬の使用などが挙げられる。これらの方法、および他の方法は当業者に公知であり、たとえば“Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，”Ｊｅｒｒｙ Ｍａｒｃｈ，５th Ｅｄ．，ｐｐ．３５１－３５７，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．を参照。

【０２５０】

「求核置換を受ける適切な脱離基」は、入来する所望の化学部分によってただちに置換される化学基である。適切な脱離基は当分野で周知であり、たとえばＭａｒｃｈを参照。このような脱離基としては、これに限定されるわけではないが、ハロゲン、アルコキシ、スルホニルオキシ、場合により置換されたアルキルスルホニルオキシ、場合により置換されたアルケニルスルホニルオキシ、場合により置換されたアリールスルホニルオキシ、およびジアゾニウム部分が挙げられる。適切な脱離基の例としては、クロロ、ヨード、ブロモ、フルオロ、メタンスルホニルオキシ（メシルオキシ）、トシルオキシ、トリフリルオキシ、ニトロ－フェニルスルホニルオキシ（ノシルオキシ）、およびブロモ－フェニルスルホニルオキシ（ブロシルオキシ）が挙げられる。

【０２５１】

代わりの実施形態により、適切な脱離基は、反応媒質中にてインサイチューで産生されることがある。たとえば脱離基はその化合物の前駆物質からインサイチューで産生されることがあり、前記前駆物質は前記脱離基によってインサイチューでただちに置換される基を含有する。

【０２５２】

あるいは、式ＩのR^{2a}基がモノまたはジ保護アミンであるとき、（複数の）保護基が除去され、その官能基は誘導体化されるか、または別の保護基によって誘導体化または保護されることがある。式ＩのR^{2a}基のいずれの保護基の除去も、その保護基に適切な方法によって実施されることが認識されるであろう。このような方法は、Ｇｒｅｅｎに詳細に記載されている。

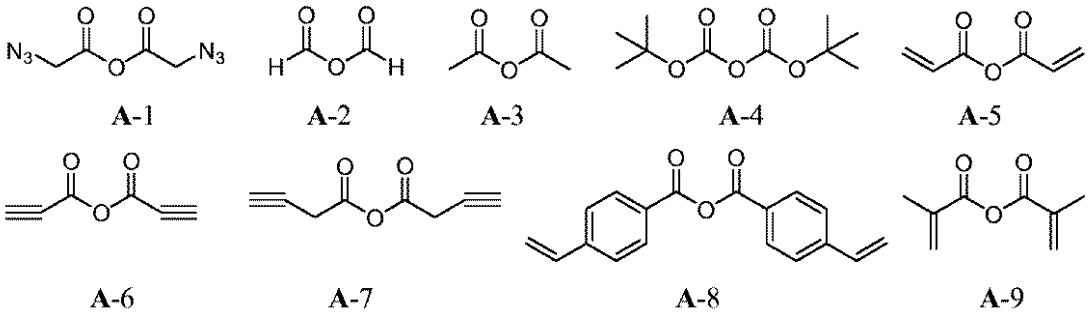
【０２５３】

他の実施形態において、式ＩのR^{2a}基は、場合により必要に応じた塩基の存在下での、無水物カップリングによる式Ｉ’のアミノ基、またはその遊離塩基の誘導体化によって包含される。当業者は、アジド、アルデヒド、ヒドロキシル、アルキン、および他の基、あるいはその保護形を含有する無水重合停止剤を使用して、前記アジド、前記アルデヒド、前記保護ヒドロキシル、前記アルキン、および他の基を式Ｉの化合物のR^{2a}基に包含させてもよいことを認識するであろう。このような無水重合停止剤が式Ｉ’の化合物、またはその遊離塩基のリビングポリマー鎖端を停止させるのにも適切であることも認識されるであろう。このような無水重合停止剤としては、これに限定されるわけではないが、以下の表１０に示すものが挙げられる。

【０２５４】

【表１０】

表10 代表的な無水重合停止剤

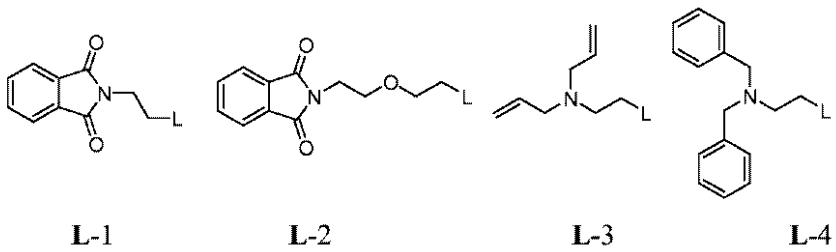


他の実施形態において、式ＩＩＩのＲ^{2a}基のＲ^{4}部分は、適切な脱離基を有する重合停止剤との反応による式Ｉ’のアミノ基、またはその遊離塩基の誘導体化によって包含される。このような重合停止剤が式Ｉ’の化合物、またはその遊離塩基のリビングポリマー鎖端を停止させるのにも適切であることも認識されるであろう。このような重合停止剤の例としては、これに限定されるわけではないが、以下の表１１に示すものが挙げられる。

【０２５５】

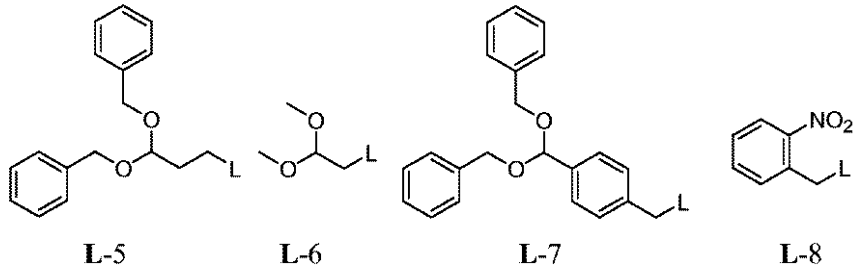
【表１１－１】

表11 代表的な重合停止剤

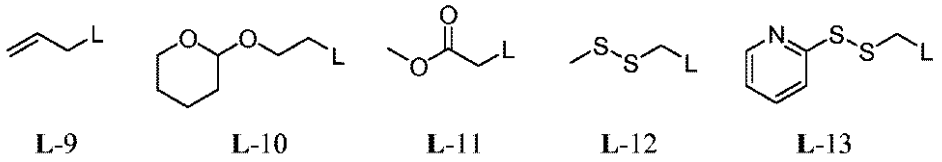


【０２５６】

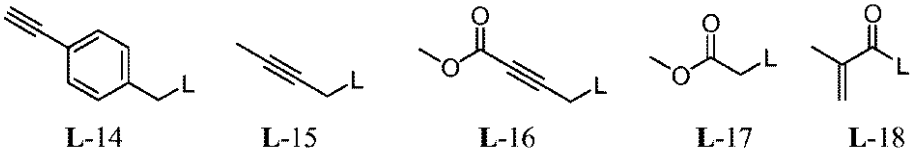
【表１１－２】



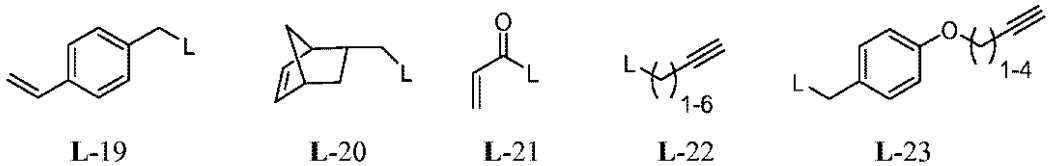
L-5 L-6 L-7 L-8



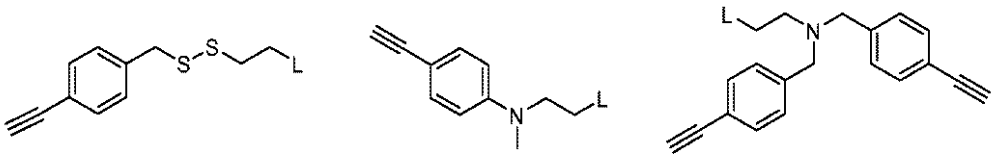
L-9 L-10 L-11 L-12 L-13



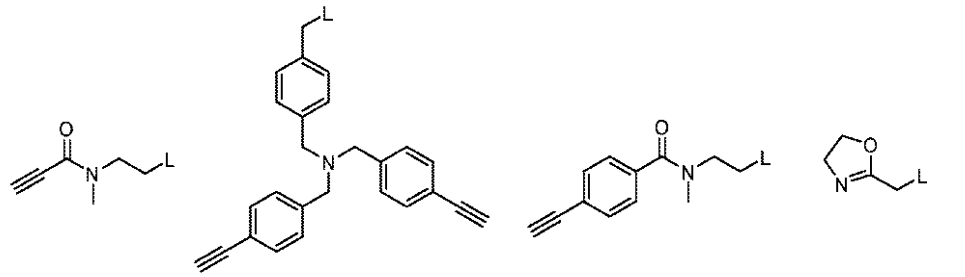
L-14 L-15 L-16 L-17 L-18



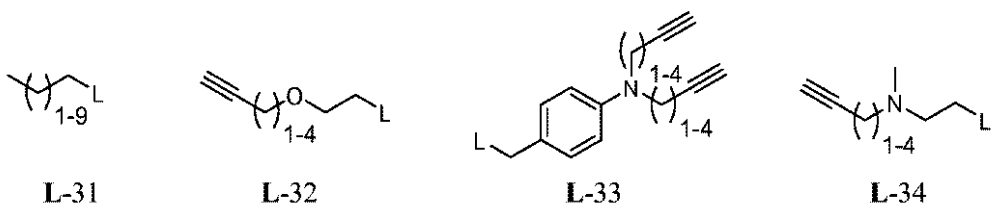
L-19 L-20 L-21 L-22 L-23



L-24 L-25 L-26



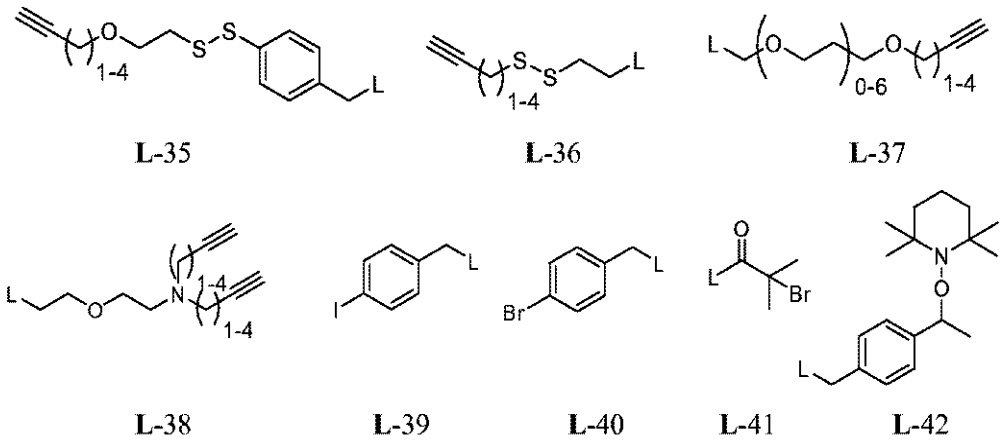
L-27 L-28 L-29 L-30



L-31 L-32 L-33 L-34

【０２５７】

【表１１－３】



式中、各Ｌは上で定義したような、そして上および本明細書で述べるようなクラスおよびサブクラスの適切な脱離基である。

【０２５８】

ある実施形態において、親水性ポリマーブロックは、末端アミン塩を有するポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）である（「ＰＥＧマクロ開始剤」）。このＰＥＧマクロ開始剤は、ＮＣＡの重合を開始して本発明のマルチブロックコポリマーを与える。末端アミン塩を有するこのようなポリマーは、末端アミンを有する合成ポリマーから調製されることがある。末端アミノ基を有するこのような合成ポリマーは当分野で公知であり、ＰＥＧ－アミンを含む。ＰＥＧ－アミンは、適切に保護されたＰＥＧ－アミンの脱保護によって得られることがある。このような適切に保護されたＰＥＧ－アミンの調製、およびそれを脱保護する方法は、参照によりその全体が本明細書に援用されている、２００５年１０月２４日に出願され、２００６年６月２９日にＵＳ ２００６０１４２５０６として公開された、米国特許出願番号１１／２５６，７３５で詳細に記載されている。

【０２５９】

ＵＳ ２００６０１４２５０６に記載されているように、適切に保護されたＰＥＧ－アミンは、適切に保護されたアミンを含有する停止剤によってＰＥＧのリビングポリマー鎖端を停止することによって形成される。適切に保護されたアミンは次に脱保護されて、遊離アミンによって停止されたＰＥＧが産生され、続いてこれが対応するＰＥＧ－アミン塩マクロ開始剤に変換されることがある。ある実施形態において、本発明のＰＥＧ－アミン塩マクロ開始剤は、前記保護されたアミンを酸で脱保護することによって、適切に保護されたＰＥＧ－アミンから直接調製される。したがって、他の実施形態において、停止剤は適切に保護されたアミノ基を有し、保護基には酸に不安定である。

【０２６０】

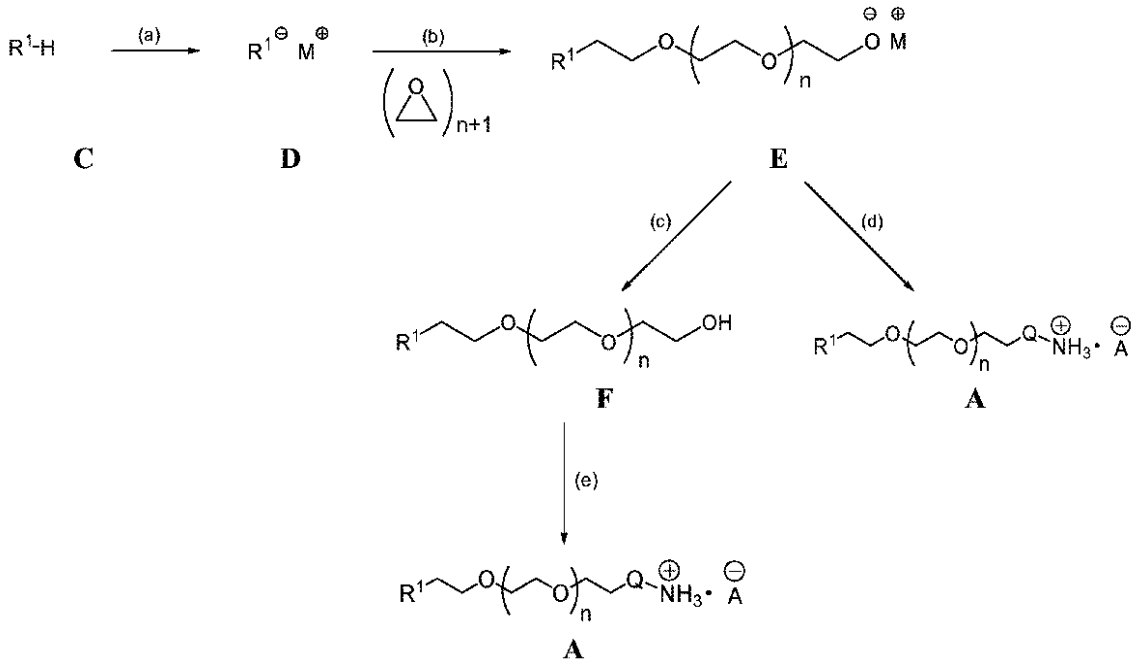
あるいは、末端アミン塩を有する適切な合成ポリマーは、公知の合成経路によってアミン塩に変換されうる末端官能基を含有する合成ポリマーから調製されることがある。ある実施形態において、末端官能基のアミン塩への変換は、単一の合成ステップで実施される。他の実施形態において、末端官能基のアミン塩への変換は、複数ステップのシーケンスによって達成される。アミン、アミン塩、または保護されたアミノ酸を与える官能基変換は当分野で周知であり、Ｌａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．，“Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，”Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９９に記載されているものを含む。

【０２６１】

スキーム７

【０２６２】

【化２８－２】



上のスキーム７は、本発明のマルチブロックコポリマーを調製するために使用される２官能性ＰＥＧを調製する例示的な一方法を示す。ステップ（ａ）では、重合開始剤を適切な塩基で処理して、Ｄが形成される。ステップ（ａ）の反応には多様な塩基が適切である。このような塩基としては、これに限定されるわけではないが、カリウムナフタレニド、ジフェニルメチルカリウム、トリフェニルメチルカリウム、および水素化カリウムが挙げられる。ステップ（ｂ）では、得られたアニオンをエチレンオキシドで処理して、ポリマーＥを形成する。ポリマーＥはステップ（ｄ）にて、式Ａの化合物を得るためにＥのリビングポリマー鎖端を適切な重合停止剤によって停止させることによって、式Ａの化合物に直接変換することが可能である。あるいは、ポリマーＥをステップ（ｃ）で反応停止させて、ヒドロキシル化合物Ｆを形成してもよい。化合物Ｆは次に、本明細書に記載する方法を含む当分野で公知の方法によって誘導体化されて、式Ａの化合物が得られる。スキーム７に示したＲ^{1}、Ａ、ｎ、およびＱ基はそれぞれ、本明細書にて単独および組合せの両方で、各種のクラスおよびサブクラスで定義および記載した通りである。

【０２６３】

ある例示的な実施形態を上および本明細書で表示および記載しているが、本発明の化合物は、一般に上で記載した方法に従って、当業者が一般に利用可能な方法によって適切な開始物質を使用して調製可能であることが認識されるであろう。さらなる実施形態を本明細書でさらに詳細に例示する。

【０２６４】

ミセルを調製する方法は当業者に公知である。ミセルは、いくつかの異なる溶解方法によって調製可能である。直接溶解法では、加熱を用いて、または用いずにブロックコポリマーを水性媒体に直接添加すると、溶解時にミセルが自発的に形成される。透析法は、ミセルが水溶性の低いコポリマーから形成されているときによく使用される。コポリマーをＮ－メチルピロリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、またはジメチルアセトアミドなどの水混和性有機溶媒に溶解させて、この溶液を次に水または他の水性媒体で透析する。透析の間に、ミセル形成が引き起こされて、有機溶媒が除去される。あるいは、ブロックコポリマーをＮ－メチルピロリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、またはジメチルアセトアミドなどの水混和性有機溶媒に溶解させて、水または別の水性媒体に滴加することが可能である。次にミセルを濾過または凍結乾燥によって単離することが可能である。

【０２６５】

ミセル形成には乳化法も利用可能である。たとえば、ブロックコポリマーを水混和性、揮発性溶媒（たとえばジクロロメタン）に溶解させて、激しく撹拌しながら水に添加する。蒸発によって溶媒を除去するときに、ミセルが自発的に形成する。次に調製されたミセルを濾過して、凍結乾燥によって単離することが可能である。

【０２６６】

一実施形態において、外部コアにカルボン酸官能基を持つ薬物装荷ミセルは、いずれの塩酸副生成物も中和するための少量の水酸化ナトリウムと同時の、塩化亜鉛のミセル溶液への添加によって架橋される。この塩基性ｐＨ環境において、塩化亜鉛とポリ（アスパラギン酸）架橋ブロックとの反応は、迅速および可逆性であるべきである。

【０２６７】

別の実施形態において、外部コアにアミン官能基を持つ薬物装荷ミセルは、ｐＨ可逆性イミン架橋を形成する２官能性、または多官能性アルデヒド含有分子の添加によって架橋される。別の実施形態において、外部コアにアルデヒド官能基を持つ薬物装荷ミセルは、ｐＨ可逆性イミン架橋を形成する２官能性、または多官能性アミン含有分子の添加によって架橋される。

【０２６８】

別の実施形態において、外部コアにアルコールまたはアミン官能基を持つ薬物装荷ミセルは、アミドまたはエステル架橋を形成する２官能性、または多官能性カルボン酸含有分子およびカップリング剤の添加によって架橋される。また別の実施形態において、外部コアにカルボン酸官能基を持つ薬物装荷ミセルは、アミドまたはエステル架橋を形成するための２官能性、または多官能性アミンまたはアルコール含有分子およびカップリング剤の添加によって架橋される。このようなカップリング剤としては、これに限定されるわけではないが、カルボジイミド（たとえば１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド（ＥＤＣ）、ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ）、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ））、アルミニウムまたはホスホニウム誘導体（たとえばＰｙＢＯＰ、ＰｙＡＯＰ、ＴＢＴＵ、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ）、あるいは１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）およびアルミニウムまたはホスホニウム誘導体の組合せが挙げられる。

【０２６９】

別の実施形態において、外部コアにアルデヒドまたはケトン官能基を持つ薬物装荷ミセルは、ｐＨ可逆性ヒドラゾン架橋を形成するための２官能性、または多官能性ヒドラジンまたはヒドラジド含有分子の添加によって架橋される。なお他の実施形態において、外部コアにヒドラジンまたはヒドラジド官能基を持つ薬物装荷ミセルは、ｐＨ可逆性ヒドラゾン架橋を形成するための２官能性、または多官能性アルデヒドまたはケトン含有分子の添加によって架橋される。

【０２７０】

別の実施形態において、外部コアにチオール官能基を持つ薬物装荷ミセルは、ジスルフィド架橋を形成するための酸化剤（たとえば金属酸化物、ハロゲン、酸素、過酸化物、オゾン、ペルオキシ酸など）の添加によって架橋される。ジスルフィド架橋は適切な還元剤（たとえばグルタチオン、ジチオスレイトール（ＤＴＴ）など）の存在下で可逆性である。

【０２７１】

なお別の実施形態において、外部コアにカルボン酸およびチオール官能基の両方を持つ薬物装荷ミセルは、ジスルフィド架橋を形成するための酸化剤（たとえば金属酸化物、ハロゲン、酸素、過酸化物、オゾン、ペルオキシ酸など）の添加と、続いてのいずれの塩酸副生成物も中和するための少量の重炭酸ナトリウムと同時の、塩化亜鉛の添加によって、二重架橋することが可能である。このような二重架橋ミセルは酸および還元剤（たとえばグルタチオン、ジチオスレイトール（ＤＴＴ）など）の存在下でのみで可逆性であることが認識されるであろう。

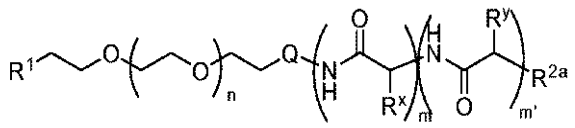
【０２７２】

別の態様により、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、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を調製する方法を提供し、前記方法は：

（ａ）式Ｉ：

【０２７３】

【化２９】



Ｉ

（式中、式ＩのＲ^{1}、Ｒ^{2a}、Ｑ、Ｒ^{x}、Ｒ^{y}、ｎ、ｍ、およびｍ’基は、本明細書にて単独および組合せの両方で、各種のクラスおよびサブクラスで記載した通りである）のマルチブロックコポリマーを用意するステップと；

（ｂ）前記式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。

【０２７４】

一実施形態において、コポリマー水溶液の分割量を包含される薬物に添加することによって、薬物はミセルの内部コアに装荷される。たとえば、極性有機溶媒による薬物の原液が作製され、蒸発させて、次にコポリマー／水溶液が添加される。別の実施形態において、薬物は水中油型エマルジョン技法を使用して包含される。この場合、薬物は有機溶媒に溶解されて、ミセル水溶液に滴加され、薬物は溶媒蒸発の間にミセル内に包含される。別の実施形態において、薬物は一般の極性有機溶媒にコポリマーと共に溶解されて、水または他の水性媒体で透析される。Ａｌｌｅｎ，Ｃ．；Ｍａｙｓｉｎｇｅｒ，Ｄ．；Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇ Ａ．Ｃｏｌｌｏｉｄ Ｓｕｒｆａｃｅ Ｂ １９９９，１６，３－２７を参照。

【０２７５】

なお別の実施形態において、薬物充填ミセルの装荷および架橋は、アセトンまたはエタノールなどの極性溶媒中に中性のドキソルビシン、カンプトテシン、ドセタキセル、またはパクリタキセルおよびブロックコポリマーを溶解させて、続いて水または緩衝溶液にゆっくり添加することによって実施される。これらの薬剤の水溶性が制限されているため、薬物はミセルのコア内に追い込まれ、薬物が効果的にカプセル化される。

【０２７６】

５．使用、方法、および組成物

本明細書に記載するように、本発明のミセルは、多種多様の疾患を治療するのに有用な多種多様の治療剤をカプセル化することが可能である。ある実施形態において、本発明は、本明細書に記載するような薬物装荷ミセルを提供し、ここで前記ミセルは、治療するための薬物が公知である障害を治療するために有用である。一実施形態により、本発明は、疼痛、炎症、不整脈、関節炎（リウマチまたは骨関節炎）、アテローム性動脈硬化、再狭窄、細菌感染、ウイルス感染、うつ病、糖尿病、てんかん、真菌感染、痛風、高血圧、マラリア、片頭痛、癌または他の増殖性疾患、勃起不全、甲状腺障害、神経障害およびホルモン関連疾患、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、アルツハイマー病、胃腸障害、アレルギー、喘息または乾癬などの自己免疫障害、骨粗鬆症、肥満および共存症、認知障害、ＡＩＤＳ関連認知症、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ、ルー・ゲーリック病）、多発性硬化症（ＭＳ）、統合失調症、不安、双極性障害、タウオパシー、脊髄または末梢神経傷害、心筋梗塞、心筋細胞肥大、緑内障、注意欠陥障害（ＡＤＤまたはＡＤＨＤ）、睡眠障害

、再灌流／虚血、血管新生障害、あるいは尿失禁より選択される１つ以上の障害を治療する方法であって、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を患者に投与するステップを含み、前記ミセルが薬物装荷内部コアと、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して、前記ミセルが前記障害を治療するのに適切な治療剤をカプセル化することを特徴とする、方法を提供する。

【０２７７】

他の実施形態において、本発明は、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝障害、精神障害、糖尿病、血管新生障害、タウロパシー、神経または神経変性障害、脊髄傷害、緑内障、脱毛症、または心血管疾患より選択される１つ以上の障害を治療する方法であって、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患者に投与するステップを含み、前記ミセルが薬物装荷内部コアと、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して、前記ミセルが前記障害を治療するのに適切な治療剤をカプセル化することを特徴とする、方法を提供する。

【０２７８】

ある実施形態において、本発明の薬物装荷ミセルは癌を治療するのに有用である。したがって、本発明の別の態様は、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）を含むマルチブロックコポリマーを患者に投与するステップを含み、前記ミセルが薬物装荷内部コアと、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して、前記ミセルが化学治療剤をカプセル化することを特徴とする、患者の癌を治療する方法を提供する。別の実施形態により、本発明は、乳癌、卵巣癌、子宮頸部、前立腺癌、精巣癌、尿生殖路癌、食道癌、喉頭癌、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、胃癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、類表皮癌、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌、骨癌、結腸癌、アデノーマ、膵臓癌、腺癌、甲状腺癌、濾胞腺癌、未分化癌、乳頭癌、精上皮腫、メラノーマ、肉腫、膀胱癌、肝癌および胆汁道癌、腎癌、骨髄障害、リンパ性障害、ホジキン病、毛様細胞、口前庭および咽頭（口腔）癌、口唇癌、舌癌、口腔癌、咽頭癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、脳腫瘍および中枢神経癌、ならびに白血病より選択される癌を治療する方法であって、本発明によるミセルを投与するステップを含み、前記ミセルが前記癌を治療するのに適切な化学療法剤をカプセル化する、方法に関する。

【０２７９】

Ｐ糖タンパク質（Ｐｇｐ、多剤耐性タンパク質とも呼ばれる）は、それがＡＴＰ加水分解によって引き起こされる疎水性分子の搬出に関与している高等真核生物の原形質膜に見出される。動物では、Ｐｇｐは環境有害物質の排出および環境有害物質からの保護で重要な役割を果たす；癌細胞の原形質膜中で発現されたときには、Ｐｇｐは疎水性化学療法薬が細胞内のそのターゲットに到達するのを防止することによって、化学療法の失敗を引き起こすこと可能性がある。実際に、Ｐｇｐは、腫瘍細胞から疎水性化学療法薬を送出することが公知である。一態様により、本発明は、疎水性化学療法薬が装荷された本発明のマルチブロックポリマーより成る薬物装荷ミセルを投与するステップを含む、疎水性化学療法薬を癌細胞に、その化学療法薬のＰｇｐによる排出を防止または減少させながら送達する方法を提供する。このような疎水性化学療法薬は当分野で周知であり、本明細書に記載するものを含む。

【０２８０】

組成物

別の実施形態により、本発明は、本発明のミセルまたはその製薬的に許容される誘導体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組成物を提供する。ある実施形態において、本発明の組成物は、このような組成物が必要な患者への投与のために調合される。他の実施形態において、本発明の組成物は、患者への経口投与のため

に調合される。

【０２８１】

「患者」という用語は、本明細書で使用するように、動物、好ましくは哺乳動物、および最も好ましくはヒトを意味する。

【０２８２】

「製薬的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクル」という用語は、それを用いて調合される化合物の薬理学的活性を破壊しない非毒性担体、アジュバント、またはビヒクルを指す。本発明の組成物に使用されうる製薬的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルとしては、これに限定されるわけではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの電解質、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。

【０２８３】

本発明の化合物の製薬的に許容される塩としては、製薬的に許容される無機および有機酸および塩基に由来する塩が挙げられる。適切な酸塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パルモエート、ペクチン酸塩（ｐｅｃｔｉｎａｔｅ）、過硫酸塩、３－フェニルプロピオナート、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレート、およびウンデカン酸が挙げられる。シュウ酸などの他の酸は、それ自体は製薬的に許容されないが、本発明の化合物およびその製薬的に許容される酸添加塩を得るための中間体として有用な塩の調製に利用されることがある。

【０２８４】

適切な塩基に由来する塩としては、アルカリ金属塩（たとえばナトリウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属塩（たとえばマグネシウム）、アンモニウム塩、およびＮ＋（Ｃ１－４アルキル）４塩が挙げられる。本発明は、本明細書で開示された化合物のいずれの塩基性窒素含有基の４級化も考える。水または油溶性あるいは分散性生成物は、そのような４級化によって得られることがある。

【０２８５】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーにより、局所的に、経直腸的に、経鼻的に、頬側に、経膣的に、または埋め込みリザーバによって投与されることがある。「非経口的な」という用語は、本明細書で使用するように、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液包内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病変内および頭蓋内の注射または輸液技法を含む。好ましくは、組成物は経口的に、腹腔内にまたは静脈内に投与される。本発明の組成物の滅菌注射形は、水性または油性懸濁剤でもよい。このような懸濁剤は、適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、当分野で公知の技法に従って調合してもよい。滅菌注射用調製物は、たとえば１，３－ブタンジオールによる溶液などの、非毒性非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用液剤または懸濁剤でもよい。利用できるであろう許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて滅菌固定油は、溶媒または懸濁媒体として慣習的に利用さ

れる。

【０２８６】

この目的で、合成モノまたはジグリセリドを含むいずれの無刺激性固定油も利用されうる。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の製薬的に許容される油と同様に、特にそのポリオキシエチル化形で、注射剤の調製に有用である。これらの油性液剤または懸濁剤は、乳剤および懸濁剤を含む製薬的に許容される投薬形の調合で一般に使用されるカルボキシメチルセルロースまたは同様の分散化剤などの、長鎖アルコール希釈剤または分散化剤も含有することがある。製薬的に許容される固体、液体、または他の投薬形の製造で一般に使用されるトウィーン、スパンなどの他の一般に使用される界面活性剤および他の乳化剤または生物学的利用能増強剤は、調合の目的にも使用されることがある。

【０２８７】

本発明の製薬的に許容される組成物は、これに限定されるわけではないが、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤または液剤を含むいずれの経口的に許容される投薬形で投与してもよい。経口使用のための錠剤の場合には、一般に使用される担体としてラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。マグネシウムステアラートなどの潤滑剤も通例添加される。カプセル形の経口投与では、有用な希釈剤としてはラクトースおよび無水コーンスターチが挙げられる。経口使用のために水性懸濁剤が必要なときは、活性成分を乳化剤または懸濁化剤と組合せる。所望ならば、ある甘味料、着香料または着色料を添加してもよい。ある実施形態において、本発明の製薬的に許容される組成物は腸溶コーティングされる。

【０２８８】

あるいは、本発明の製薬的に許容される組成物は、経直腸投与のために坐剤の形で投与されることがある。これらは薬剤と、室温では固体であるが、直腸温度では液体であり、それゆえ直腸内で溶融して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤とを混合することによって調製できる。このような物質としては、ココアバター、ミツロウおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

【０２８９】

本発明の製薬的に許容される組成物は、特に、眼、皮膚、または下部消化管の疾患を含む、治療ターゲットが局所投与によってただちにアクセス可能である範囲または臓器であるときに、局所的に投与されることもある。適切な局所調合物は、これらの範囲または臓器のそれぞれに対してただちに調製される。

【０２９０】

下部消化管用の局所利用は、直腸坐剤調合物（上を参照）または適切な浣腸調合物で実施可能である。局所経皮パッチも使用されることがある。

【０２９１】

局所利用では、製薬的に許容される組成物は、１種以上の担体に懸濁または溶解された活性成分を含有する適切な軟膏に調合されることがある。本発明の化合物の局所投与のための担体としては、これに限定されるわけではないが、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が挙げられる。あるいは、製薬的に許容される組成物は、１種以上の製薬的に許容される担体に懸濁または溶解された活性成分を含有する適切なローションまたはクリームに調合することが可能である。適切な担体としては、これに限定されるわけではないが、鉱油、ソルビタンモノステアラート、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられる。

【０２９２】

眼科用途では、製薬的に許容される組成物は、ベンジルアルコニウムクロライドなどの保存料を含むか、または含まないかのどちらかで、等張性、ｐＨ調整滅菌食塩水による微粉化懸濁剤として、または好ましくは等張性、ｐＨ調整滅菌食塩水による液剤として調合してもよい。あるいは、眼科利用では、製薬的に許容される組成物は、ワセリンなどの軟

膏に調合されることがある。

【０２９３】

本発明の製薬的に許容される組成物は、経鼻エアゾールまたは吸入によって投与してもよい。このような組成物は、製薬調合の分野で周知の技法に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存料、生物学的利用能を向上させるための吸収促進剤、フッ化炭素、および／または他の在来の可溶化剤または分散化剤を利用して、食塩水による溶液として調製してもよい。

【０２９４】

ある実施形態において、本発明の製薬的に許容される組成物は経口投与のために調合される。

【０２９５】

組成物を単回投薬形で産生するために担体材料と組合されうる本発明の化合物の量は、治療される対象、特定の投与方式に応じて変化するであろう。好ましくは、組成物は、これらの組成物を摂取する患者に０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ体重／日の薬物投薬量が投与できるように調合すべきである。

【０２９６】

カプセル化薬に通例利用される投薬量が本発明によって考慮されることが認識されるであろう。ある実施形態において、患者は、薬物の投薬量がその薬物に関して通例投与される投薬量に等しい本発明の薬物装荷ミセルを投与される。他の実施形態において、患者は、薬物の投薬量がその薬物に関して通例投与される投薬量より少ない本発明の薬物装荷ミセルを投与される。

【０２９７】

いずれの特定の患者のための具体的な投薬量および治療レジメンも、利用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物の組合せ、ならびに治療する医師の判定および治療されている特定の疾患の重症度を含む多様な因子に応じて変化するであろうことも理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量は、組成物中の特定の化合物によっても変化するであろう。

【０２９８】

本明細書に記載した発明をより十分に理解するために、次の実施例が記載される。これらの実施例は例証のみの目的であり、本発明を何らかの方法によって制限するとして解釈されるものではないことが理解されるであろう。

【実施例】

【０２９９】

本発明の２官能性ＰＥＧおよびマルチブロックコポリマーの調製

一般に上述したように、本発明のマルチブロックコポリマーは本明細書およびその全体が参照により本明細書に援用されている、２００５年１０月２４日に出願され、２００６年５月４日にＷＯ２００６／０４７４１９として公開され、２００６年６月２９日にＵＳ　２００６０１４２５０６として公開された米国特許出願１１／２５６，７３５に記載されているヘテロ２官能性ＰＥＧを使用して調製する。本発明によるマルチブロックコポリマーの調製は、その全体が参照により本明細書に援用されている、２００６年１月４日に出願され、２００６年７月１３日にＷＯ２００６／７４２０２として公開され、２００６年８月３日にＵＳ　２００６０１７２９１４として公開された米国特許出願１１／３２５，０２０で詳細に記載されている方法を含めて、当分野で公知の方法によって実現される。

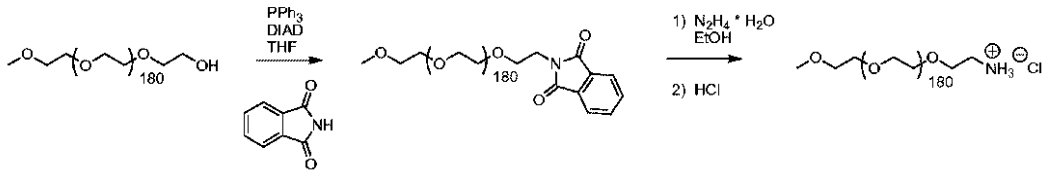
【０３００】

以下の各実施例では、アミノ酸、または対応するＮＣＡが「Ｄ」と呼ばれ、そしてそのアミノ酸、または対応するＮＣＡはＤ配置にある。このような名称が示されていない場合、そこでそのアミノ酸、または対応するＮＣＡはＬ配置にある。

【０３０１】

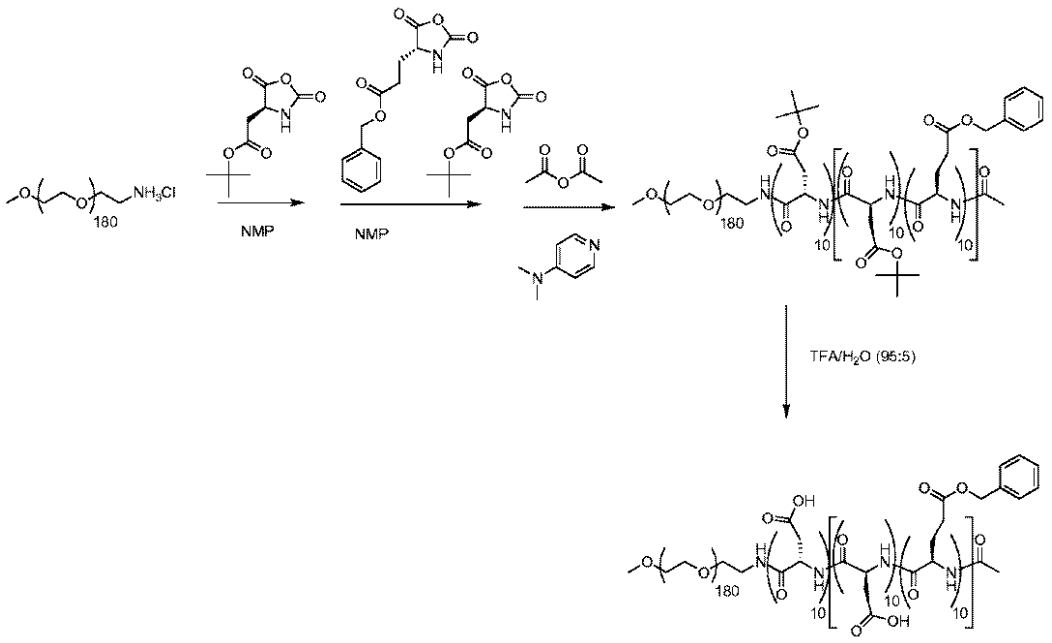
（実施例１）

【０３０２】
【化３０】



ｍＰＥＧ－ヒドロクロライドの合成－５００ｍＬ　２口丸底フラスコにｍＰＥＧ（４０ｇ、５ｍｍｏｌ）、フタルイミド（４．４１ｇ、３０ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（６．５５ｇ、２５ｍｍｏｌ）を添加した。試薬を無水ＴＨＦ（３００ｍＬ）に溶解させて、室温にて撹拌した。均質な溶液が存在してから、ＤＩＡＤ（４．０４ｇ、２０ｍｍｏｌ）を添加して、溶液を１６時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、残渣を固相抽出によって精製した（３％　ＭｅＯＨ、続いてＣＨＣｌ$_3$（１Ｌ）中１０％　ＭｅＯＨ、これはポリマー生成物を含有していた）。溶媒を除去して、得られた液体をエタノール（２００ｍＬ）およびヒドラジン水和物（１０ｍＬ）に溶解させた。溶液を還流下で１４時間撹拌して、冷却させ、次に濃ＨＣｌ（１５ｍＬ）を溶液に滴加した。溶液を濾過して、溶媒を蒸発させた。残渣を水に溶解させて、ポリマー生成物をＣＨＣｌ$_3$（４×５００ｍＬ）で抽出した。合せた有機層抽出物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過して、溶媒を蒸発させた。得られた液体をメタノールの最小量で希釈して、ジエチルエーテルで沈殿させた。濾過後に白色粉末（２８．２ｇ、７１％）を単離した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$, δ) 7.79 br-s, 3.7-3.3 br-m, 2.96 t. GPC (DMF, PEG standards) M_n=7,800;PDI=1.03.

（実施例２）
【０３０３】
【化３１】



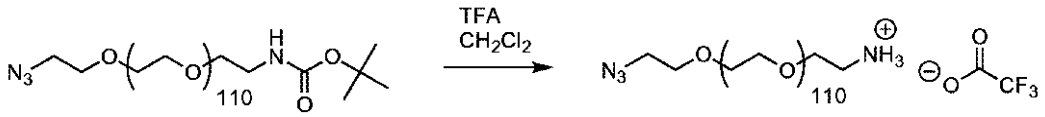
ｍＰＥＧ－ＰＡｓｐ－（ＰＡｓｐ－ｃｏ－ＤＢｚＧｌｕ）－Ａｃの合成－１００ｍＬ丸底フラスコにｍＰＥＧ－ヒドロクロライド（１．０ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルアスパラギン酸ＮＣＡ（０．２８ｇ、１．３ｍｍｏｌ）を添加した。試薬を真空下で１時間乾燥させて、次にＮＭＰ（１０ｍＬ）を添加した。溶液を真空下で脱気して、代わりにＮ$_2$を充填して、８０℃にて撹拌した。４８時間後、Ｄ－ベンジルグルタメートＮＣＡ（０．３４ｇ、１．３ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルアスパラギン酸ＮＣＡ（０．２８ｇ、１．３ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（５ｍＬ）に溶解させて、反応物に添加した。さらに４８時間の後、溶液を冷却させ、次にＤＭＡＰ（０．１６ｇ、１．３ｍｍｏｌ）および無水酢酸

（０．１３ｇ、１．３ｍｍｏｌ）を撹拌溶液に添加した。１時間後、溶液をジエチルエーテル／ヘキサン（３：２、３００ｍＬ）中に沈殿させた。濾過後に白色固体を回収して、これをＴＦＡ／H_2O（９５：５、４０ｍＬ）に溶解させて、室温にて４時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、残渣をエーテル（３００ｍＬ）中に沈殿させた。濾過後に白色粉末（０．７ｇ、収率５２％）を回収した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ) 12.37, 8.23, 7.97, 7.55, 7.34, 6.97, 5.06, 4.51, 4.27, 3.7-3.3, 3.19, 2.67,2.35, 2.01, 1.83.

（実施例３）

【０３０４】

【化３２】

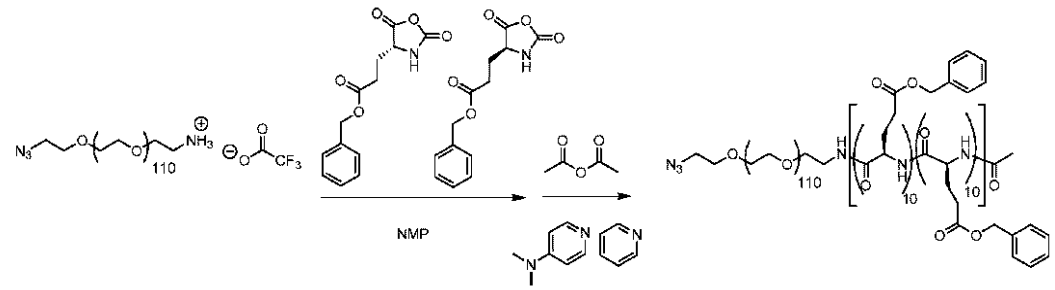


アジド－ＰＥＧ－ＴＦＡ塩の合成－アジド－ＰＥＧ－ＢＯＣを１：１　ＴＦＡ／CH_2Cl_2（１５ｍＬ）に溶解させて、室温にて１時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、残渣をエーテル中に沈殿させた。濾過によって白色粉末を回収して、これをメタノールの最小量（４０ｍＬ）に再溶解させて、再びエーテル中に沈殿させた。濾過後に白色粉末（２．６ｇ、収率８７％）を回収した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ) 7.72, 3.3-3.7, 2.98. GPC (DMF, PEG Standards) M_n=4,800; PDI=1.04.

（実施例４）

【０３０５】

【化３３】

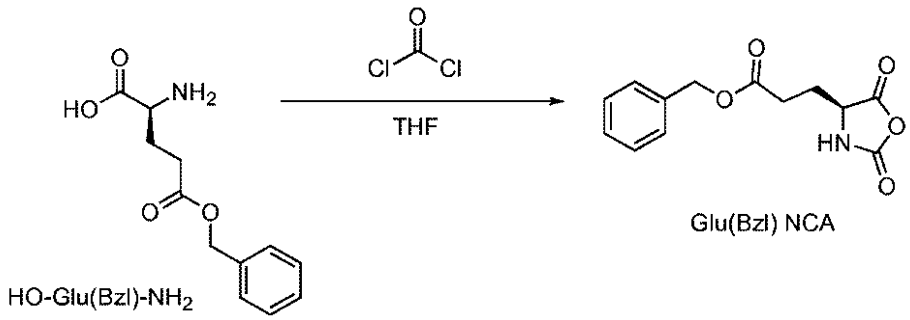


アジド－ＰＥＧ－Ｐ（Ｄ／ＬＢｚＧｌｕ）－Ａｃの合成－１００ｍＬ丸底フラスコに、アジド－ＰＥＧ－ＴＦＡ塩（１．８９ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、Ｄ－ベンジルグルタメートＮＣＡ（１ｇ、３．８ｍｍｏｌ）、およびＬ－ベンジルグルタメートＮＣＡ（１ｇ、３．８ｍｍｏｌ）を添加した。試薬を真空下で１時間乾燥させて、次にＮＭＰ（４０ｍＬ）を添加した。溶液を真空下で脱気して、代わりにN_2を充填して、６０℃にて撹拌した。２４時間後、溶液を冷却させ、次にＤＭＡＰ（０．１６ｇ、１．３ｍｍｏｌ）、ピリジン（１ｍＬ）および無水酢酸（１ｍＬ）を撹拌溶液に添加した。１時間後、溶液をジエチルエーテル／ヘキサン（３：２、３００ｍＬ）中に沈殿させた。濾過後に白色粉末（１．９ｇ、収率５４％）を回収した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ) 9.08, 8.01, 7.35, 5.08, 4.47, 4.23, 3.3-3.7, 2.68, 2.15, 1.81.

（実施例５）

【０３０６】

【化３４】

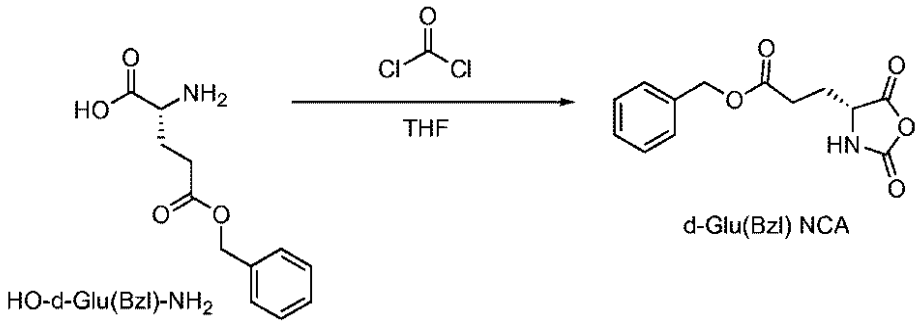


Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）ＮＣＡの合成－ＨＯ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）－ＮＨ$_2$（３０．０ｇ、１２６．０ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ　３００ｍＬに懸濁させて、５０℃まで加熱した。ホスゲン（トルエン中２０％）（８１．３ｍＬ、１６４．６ｍｍｏｌ）をアミノ酸懸濁物に注射器で添加して、約３０分間にわたってアミノ酸を溶解させると、透明溶液が形成された。溶液を回転蒸発によって濃縮して、無水ＴＨＦ～１５０ｍＬに溶解させて、三角フラスコに移した。ヘキサンを添加して、生成物を一晩結晶化させた。ＮＣＡを濾過によって単離して、真空中で乾燥させた。Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）ＮＣＡ　２９．８ｇ（収率９０％）を白色結晶性固体として単離した。^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 7.36 (5H),6.22 (1H), 5.14 (2H), 4.35 (1H), 2.61 (2H), 2.29 (1H), 2.14 (1H) ppm.

（実施例６）

【０３０７】

【化３５】

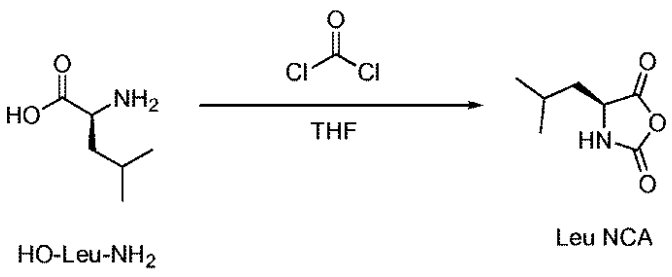


ｄ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）ＮＣＡの合成－ｄ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）ＮＣＡを実施例３に記載したように、ＨＯ－ｄ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）－ＮＨ$_2$（３０．７ｇ、１２９．２ｍｍｏｌ）およびホスゲン（トルエン中２０％）８３．１ｍＬ（１６８．０ｍｍｏｌ）から合成した。生成物３１．８ｇ（収率９４％）を白色結晶性固体として単離した。^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 7.36 (5H),6.22 (1H), 5.14 (2H), 4.35 (1H), 2.61 (2H), 2.29 (1H), 2.14 (1H) ppm.

（実施例７）

【０３０８】

【化３６】



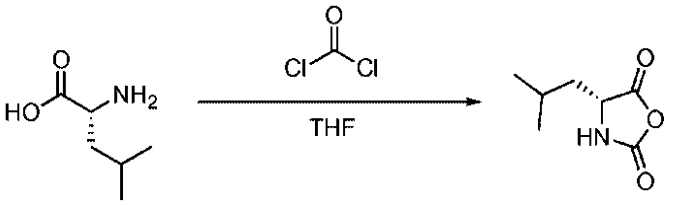
Ｌｅｕ　ＮＣＡの合成－ＨＯ－Ｌｅｕ－ＮＨ$_2$（１０．０ｇ、７６．２ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ　１５０ｍＬに懸濁させて、５０℃まで加熱した。ホスゲン（トルエン中２０％

）（７６．０ｍＬ、１５２．４ｍｍｏｌ）をアミノ酸懸濁物に添加した。約１時間にわたってアミノ酸を溶解させると、透明溶液が形成された。溶液を回転蒸発器で濃縮して、ビーカーに移し、ヘキサンを添加して生成物を沈殿させた。白色固体を濾過によって単離して、トルエンに溶解させた。溶液をセライト床で濾過して、いずれの不溶性物質も除去した。過剰量のヘキサンを濾液に添加して、生成物を沈殿させた。ＮＣＡを濾過によって単離して、真空中で乾燥させた。Ｌｅｕ　ＮＣＡ　９．０ｇ（収率７５％）を白色結晶性固体として単離した。^{1}H NMR (d_6-DMSO) d 9.13(1H), 4.44 (1H), 1.74 (1H), 1.55 (2H), 0.90 (6H) ppm.

（実施例８）

【０３０９】

【化３７】



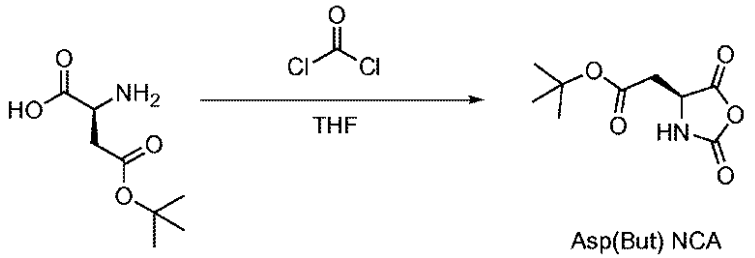
HO-d-Leu-NH_2　　d-Leu NCA

ｄ－Ｌｅｕ　ＮＣＡの合成－ｄ－Ｌｅｕ　ＮＣＡを実施例１に記載したように、ＨＯ－ｄ－Ｌｅｕ－ＮＨ$_2$（２０．０ｇ、１５２．５ｍｍｏｌ）およびホスゲン（トルエン中２０％）９９．３ｍＬ（１９８．３ｍｍｏｌ）から合成した。ＮＣＡ　１３．８ｇ（収率５８％）を白色結晶性固体として単離した。^{1}H NMR (d_6-DMSO) d 9.13(1H), 4.44 (1H), 1.74 (1H), 1.55 (2H), 0.90 (6H) ppm.

（実施例９）

【０３１０】

【化３８】



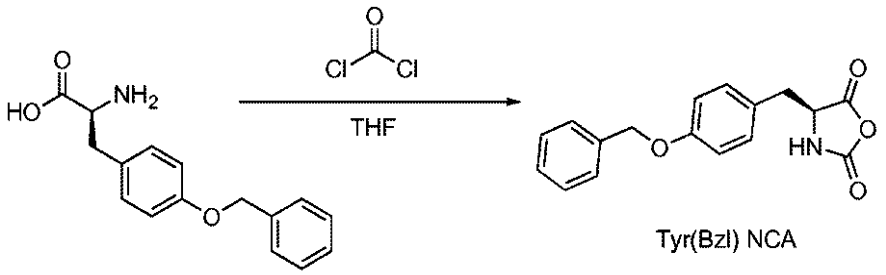
HO-Asp(But)-NH_2　　Asp(But) NCA

Ａｓｐ（Ｂｕｔ）ＮＣＡの合成－ＨＯ－Ａｓｐ（Ｂｕｔ）－ＮＨ$_2$（２０．０ｇ、１０５．７ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ　３００ｍＬに懸濁させて、５０℃まで加熱した。ホスゲン（トルエン中２０％）（１０５ｍＬ、２１１．４ｍｍｏｌ）をアミノ酸懸濁物に添加して、約１時間にわたってアミノ酸を溶解させると、透明溶液が形成された。溶液を回転蒸発によって濃縮して、ビーカーに移し、ヘキサンを添加して生成物を沈殿させた。白色固体を濾過によって単離して、無水ＴＨＦに溶解させた。溶液をセライト床で濾過して、いずれの不溶性物質も除去した。過剰量のヘキサンを濾液の上に添加して、２層溶液を冷凍庫に一晩放置した。ＮＣＡを濾過によって単離して、真空中で乾燥させた。Ａｓｐ（Ｂｕｔ）ＮＣＡ　１５．０ｇ（収率６６％）を白色結晶性固体として単離した。^{1}H NMR (d_6-DMSO) d 8.99(1H), 4.61 (1H), 2.93 (1H), 2.69 (1H), 1.38 (9H) ppm.

（実施例１０）

【０３１１】

【化３９】

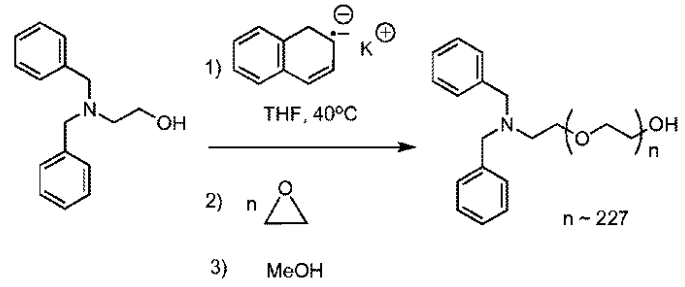


Ｔｙｒ（Ｂｚｌ）ＮＣＡの合成－ＨＯ－Ｔｙｒ（Ｂｚｌ）－ＮＨ$_2$（２０．０ｇ、１０５．７ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ　３００ｍＬに懸濁させて、５０℃まで加熱した。ホスゲン（トルエン中２０％）（７３．７ｍＬ、１４７．４ｍｍｏｌ）をアミノ酸懸濁物に添加した。約１時間にわたってアミノ酸を溶解させると、薄黄色溶液が形成された。溶液を回転蒸発器で濃縮して、ビーカーに移し、ヘキサンを添加して生成物を沈殿させた。オフホワイト色固体を濾過によって単離して、無水ＴＨＦに溶解させた。溶液をカーボンブラック上で撹拌して、続いてセライト床で一晩濾過した。過剰量のヘキサンを濾液に添加して、生成物を沈殿させた。ＮＣＡを濾過によって単離して、真空中で乾燥させた。Ｔｙｒ（Ｂｚｌ）ＮＣＡ　１４．３ｇ（収率６５％）をオフホワイト色固体として単離した。^{1}H NMR (d_6-DMSO) d 9.07(1H), 7.49-7.29 (5H), 7.12-7.07 (2H), 6.98-6.94 (2H), 5.06 (2H), 4.74 (1H),3.05-2.88 (2H) ppm.

（実施例１１）

【０３１２】

【化４０】

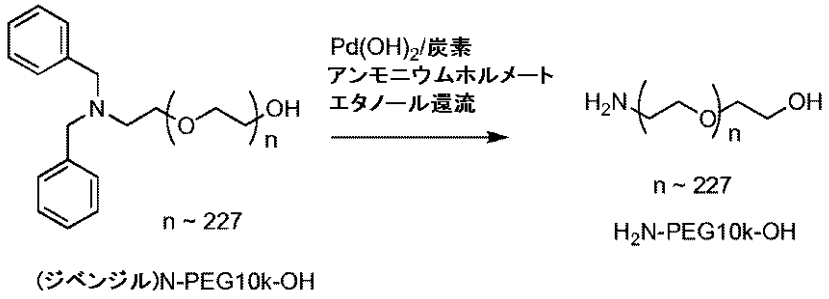


（ジベンジル）－Ｎ－ＰＥＧ１０Ｋ－ＯＨの合成－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－２－アミノエタノール（４．３ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）を乾燥器で乾燥させた２Ｌジャケット付き丸底フラスコ中に秤量した。乾燥器で乾燥させたジャケット付き添加漏斗を反応フラスコに取り付けて、設備に真空／アルゴンサイクルを３回受けさせた。無水テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１．２Ｌ）を、過剰圧のアルゴン下の溶媒精製システムから丸底フラスコに直接導入した。Ｎ，Ｎ－ジベンジル－２－アミノエタノールは、カリウムナフタレニド（ＴＨＦ中への０．２Ｍ溶液）によって暗緑色が溶液中で２、３秒間持続するまで滴定することにより、Ｎ，Ｎ－ジベンジル－２－アミノエトキシドに変換された。エチレンオキシド（１８４．０ｍｌ、４．０ｍｏｌ）をジャケット付き添加漏斗で－３０℃にて濃縮し、続いて－１０℃に冷却されていたアルコキシド溶液に添加した。反応装置をアルゴンによって加圧して密封し、次に１０℃まで加温して、４時間撹拌してから、次に２０℃まで加温して、１２時間撹拌し、さらに４０℃まで加温して、３日間撹拌した。メタノールの過剰量を使用して重合を停止させた。溶液を回転蒸発によって濃縮して、アミノ末端基の脱保護にそのまま使用した（実施例１２を参照）。^{1}H NMR (d_6-DMSO) d 7.4-7.2(10H), 4.55 (1H), 3.83-3.21 (910 H) ppm

（実施例１２）

【０３１３】

【化４１】

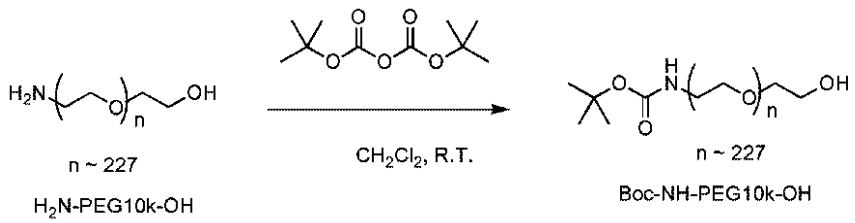


Ｈ$_2$Ｎ－ＰＥＧ１０Ｋ－ＯＨの合成－（Ｂｚｌ）$_2$－Ｎ－ＰＥＧ１０Ｋ－ＯＨ（１７６．０ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（３２．０ｇ、４５．６ｍｍｏｌ）、ギ酸アンモニウム（８０．０ｇ、１．３ｍｏｌ）、およびエタノール（１．２Ｌ）を２Ｌ丸底フラスコ内で合せ、８０℃まで加熱し、一晩撹拌した。反応物を室温まで冷却して、炭酸カリウム（５ｇ）を添加して、３０分間撹拌した。溶液をセライト床で濾過して、回転蒸発によって濃縮した。次に白色固体を５０／５０塩水／飽和炭酸カリウム混合物８００ｍｌに溶解させて、ジクロロメタンによって３回抽出した。ジクロロメタン画分を合せ、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させて、回転蒸発によって約８００ｍｌの量まで濃縮して、Ｂｏｃ保護のためにそのまま使用した（実施例１３を参照）。^{1}H NMR (d_6-DMSO) 4.55 (1H),3.83-3.21 (910 H), 2.96 (2H) ppm

（実施例１３）

【０３１４】

【化４２】

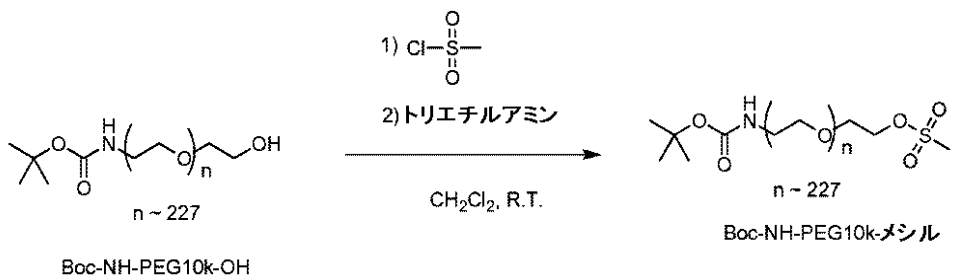


ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネートとＨ$_2$Ｎ－ＰＥＧ１０Ｋ－ＯＨとの反応－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（３８．４ｇ、１７６．０ｍｍｏｌ）をＨ$_2$Ｎ－ＰＥＧ１０Ｋ－ＯＨ（～１７５ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（～８００ｍＬ）による溶液に添加して、室温にて一晩撹拌した。得られた生成物を回転蒸発によって濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー（９７／３→８５／１５　ジクロロメタン／メタノール）で精製した。ＰＥＧ含有画分を合せ、回転蒸発によって濃縮し、ジエチルエーテルの１０倍過剰量中で沈殿させた。生成物は濾過によって単離して、真空中で乾燥させ、Ｂｏｃ－ＨＮ－ＰＥＧ１０Ｋ－ＯＨ　１０４ｇ（収率５９％）をオフホワイト色粉末として得た。^{1}H NMR (d_6-DMSO) d 6.75(1H), 4.55 (1H), 3.83-3.21 (910 H), 3.06 (2H), 1.37 (9H) ppm

（実施例１４）

【０３１５】

【化４３】

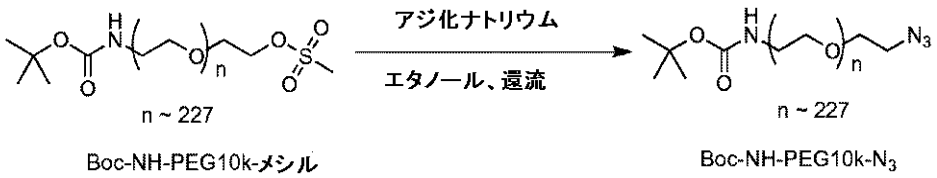


Ｂｏｃ－ＨＮ－ＰＥＧ１０Ｋ－メシラートの合成－ＢｏｃＨＮ－ＰＥＧ１０Ｋ－ＯＨ（１０４ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）をトルエンからの共沸蒸留によって乾燥させ、窒素下で無水ジクロロメタン６００ｍＬに溶解させた。溶液を氷／水浴を使用して０℃まで冷却し、メタンスルホニルクロライド（２．４ｍＬ、３１．２ｍｍｏｌ）を注射器で添加した。続いてトリエチルアミン（２．９ｍＬ、２０．８ｍｍｏｌ）を注射器によって添加して、反応物を室温まで加温して、一晩撹拌した。溶液を回転蒸発により乾燥まで蒸発させて、アジ化ナトリウム置換にそのまま使用した（実施例１１を参照）。^{1}H NMR (d_6-DMSO) d 6.75(1H), 4.36 (2H), 3.83-3.21 (910 H), 3.06 (2H), 1.37 (9H) ppm.

（実施例１５）

【０３１６】

【化４４】

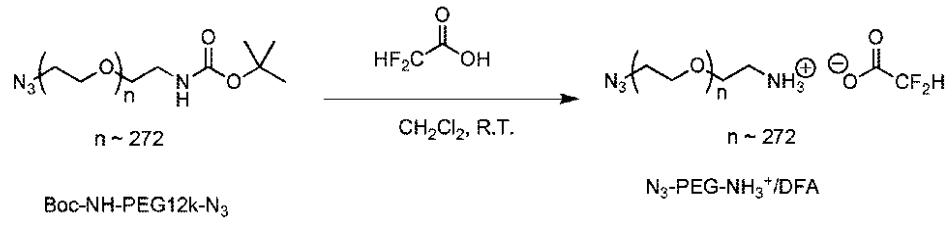


Ｂｏｃ－ＮＨ－ＰＥＧ１０Ｋ－Ｎ$_3$の合成－ＢｏｃＨＮ－ＰＥＧ１０Ｋ－メシラート（～１０４ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）およびアジ化ナトリウム（６．８ｇ、１０４．０ｍｍｏｌ）をエタノール８００ｍＬに溶解させて、８０℃まで加熱して、一晩撹拌した。室温まで冷却した後、内容物を回転蒸発によって乾燥まで濃縮して、ジクロロメタン２５０ｍＬに溶解させた。生成物は続いてシリカゲルクロマトグラフィー（９７／３→８５／１５ジクロロメタン／メタノール）によって精製した。ＰＥＧ含有画分を合せ、回転蒸発によって濃縮し、１０倍過剰量のジエチルエーテル中に沈殿させた。ポリマーを濾過により白色粉末（９０ｇ、収率８６％）として単離した。^{1}H NMR (d_6-DMSO) d 6.75(1H), 3.83-3.21 (910 H), 3.06 (2H), 1.37 (9H) ppm.

（実施例１６）

【０３１７】

【化４５】

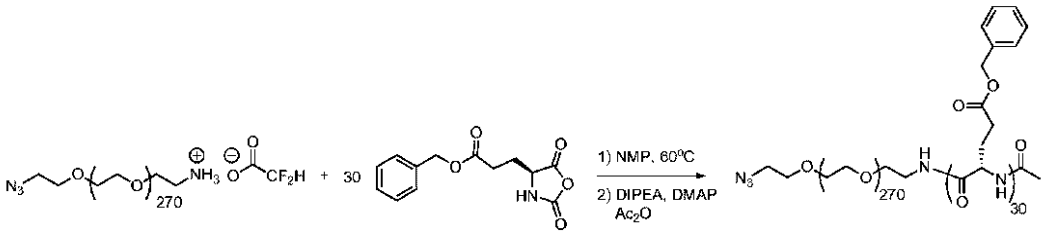


Ｎ$_3$－ＰＥＧ１２Ｋ－ＮＨ$_3$　ＤＦＡ塩の合成－Ｎ$_3$－ＰＥＧ１２Ｋ－ＮＨＢｏｃ（１５．０ｇ、１．３ｍｍｏｌ）をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＤＦＡ溶液（７０／３０）１００ｍＬに溶解させて、室温にて一晩撹拌した。生成物をジエチルエーテル中に沈殿させて、ジクロロメタンに溶解させ、ジエチルエーテル中に再沈殿させた。生成物は濾過によって単離して、真空中で乾燥させ、オフホワイト色粉末１３．５ｇ（収率９０％）を得た。^{1}H NMR (d_6-DMSO) 7.77 (3H),5.97 (1H), 3.83-3.21 (1050 H), 2.98 (2H) ppm

（実施例１７）

【０３１８】

【化４６】

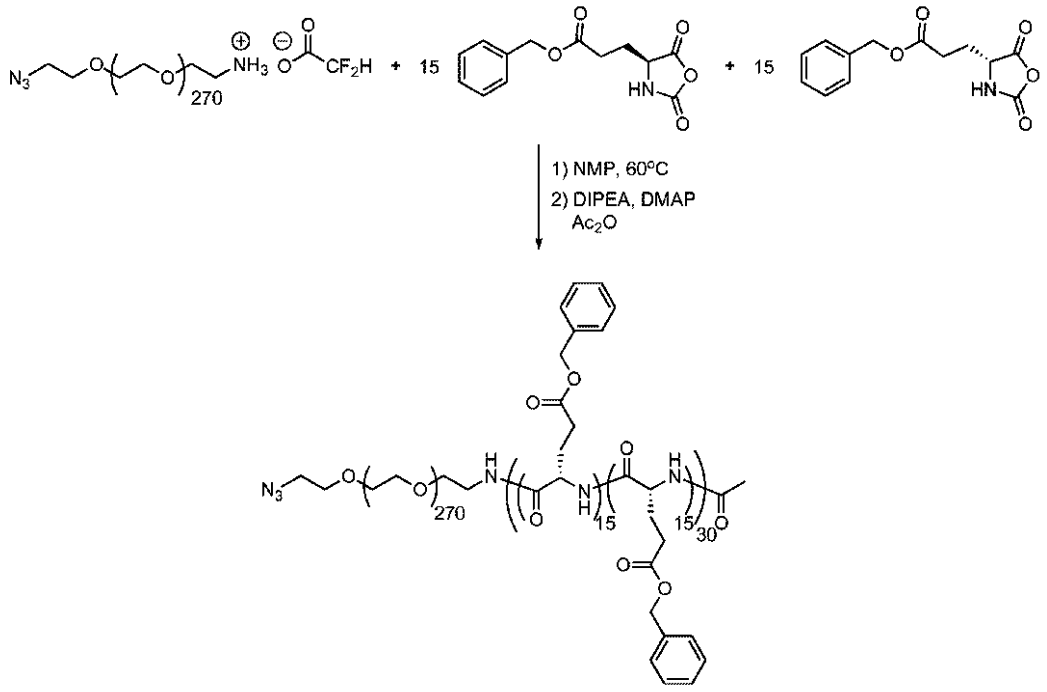


Ｎ３－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－Ｐ（Ｌ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）３０）－Ａｃ－Ｎ３の合成－ＰＥＧ－ＮＨ３　ＤＦＡ塩、１２ｋＤａ（５．０ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を乾燥器で乾燥させた丸底フラスコ内へ秤量して、トルエンに溶解させ、共沸蒸留によって乾燥させた。過剰量のトルエンを真空下で除去した。Ｌ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）ＮＣＡ（３．３ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）をフラスコに添加して、フラスコを減圧下で排気し、続いて窒素ガスを代わりに充填した。無水Ｎ－メチルピロリジン（ＮＭＰ）（４２．０ｍＬ）を注射器によって導入して、溶液を６０℃まで加熱した。反応混合物を６０℃、窒素下にて９６時間撹拌した。溶液を室温まで冷却して、ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（１．０ｍＬ）、ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）（１００ｍｇ）、および無水酢酸（１．０ｍＬ）を添加した。撹拌を室温にて１時間継続した。ポリマーをジエチルエーテル中に沈殿させて、濾過により単離した。次に固体をジクロロメタンに溶解させて、ジエチルエーテル中に再沈殿させた。生成物は濾過によって単離して、真空中で乾燥させ、ブロックコポリマー６．５ｇ（収率８６％）をオフホワイト色粉末として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,d) 7.9-8.4, 7.35, 5.04, 4.25, 3.10-3.90, 1.75-2.60 ppm.

（実施例１８）

【０３１９】

【化４７】



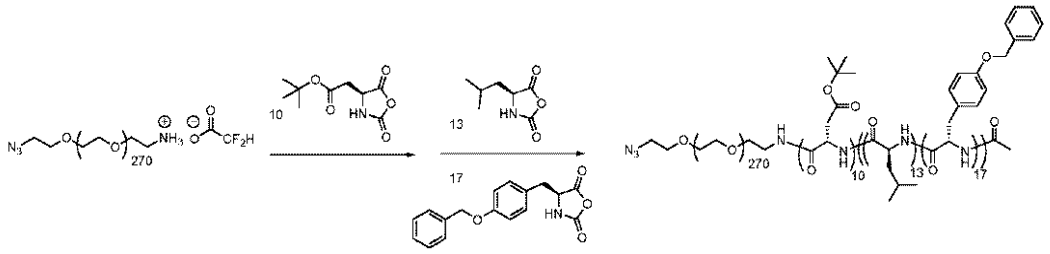
Ｎ３－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ｌ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）１５－ｃｏ－Ｄ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）１５）－Ａｃの合成－Ｎ３－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ｌ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）１５－ｃｏ－Ｄ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）１５）は実施例１３に記載したように、Ｎ３－ＰＥＧ－ＮＨ３　ＤＦＡ塩、１２ｋＤａ（５．０ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、Ｌ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）ＮＣＡ（１．７ｇ、６．３ｍｍｏｌ）、およびＤ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）ＮＣＡ（１．７ｇ、６．３ｍｍｏｌ）から合成した。ブロックコポリマー６．２ｇ（収率８２％）をオフホワイト

粉末として単離した。^{1}H NMR (d_6-DMSO) d 8.10,7.30, 5.03, 4.30, 3.30 - 3.70, 2.33, 1.75 - 2.00 ppm.

（実施例１９）

【０３２０】

【化４８】

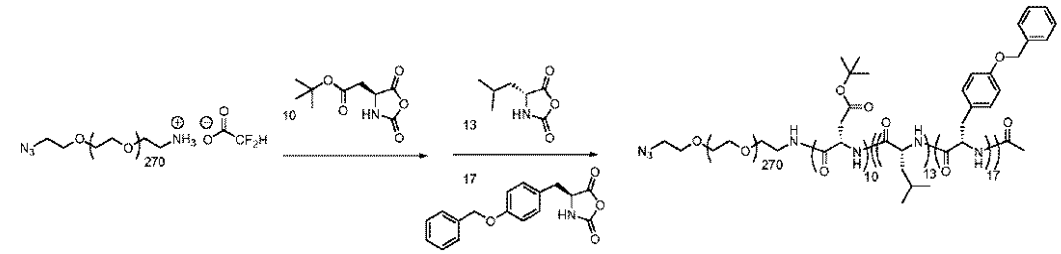


Ｎ$_3$－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ａｓｐ（Ｂｕｔ）$_{10}$）－ｂ－ポリ（Ｌ－Ｌｅｕ$_{13}$－ｃｏ－Ｌ－Ｔｙｒ（Ｂｚｌ）$_{17}$）－Ａｃの合成－Ｎ$_3$－ＰＥＧ－ＮＨ$_3$　ＤＦＡ塩、１２ｋＤａ（５．０ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を乾燥器で乾燥させた丸底フラスコ内へ秤量して、トルエンに溶解させ、共沸蒸留によって乾燥させた。過剰量のトルエンを真空下で除去した。Ａｓｐ（Ｂｕｔ）ＮＣＡ（０．９ｇ、４．２ｍｍｏｌ）をフラスコに添加して、フラスコを減圧下で排気し、続いて窒素ガスを代わりに充填した。無水ＮＭＰ（２９．０ｍＬ）を注射器によって導入して、溶液を６０℃まで加熱した。反応混合物を６０℃、窒素ガス下にて３６時間撹拌した。乾燥器で乾燥させた丸底フラスコ内で、Ｌ－Ｌｅｕ　ＮＣＡ（０．９ｇ、５．４ｍｍｏｌ）およびＴｙｒ（Ｂｚｌ）ＮＣＡ（２．１ｇ、７．１ｍｍｏｌ）を合せて、窒素ガス下にて無水ＮＭＰ　１５ｍｌに溶解させた。次に本溶液を注射器によって重合に移して、６０℃、窒素ガス下にてさらに７２時間撹拌した。溶液を室温まで冷却して、ＤＩＰＥＡ（１．０ｍＬ）、ＤＭＡＰ（１００ｍｇ）、および無水酢酸（１．０ｍＬ）を添加した。撹拌を室温にて１時間継続した。ポリマーをジエチルエーテル中に沈殿させて、濾過により単離した。次に固体をジクロロメタンに溶解させて、ジエチルエーテル中に再沈殿させた。生成物は濾過によって単離して、真空中で乾燥させ、ブロックコポリマー７．６ｇ（収率９４％）をオフホワイト色粉末として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,d) 7.80 - 8.40, 6.60 - 7.40, 4.95, 4.40, 3.2 - 3.7, 2.70, 1.36, 0.80 ppm.

（実施例２０）

【０３２１】

【化４９】

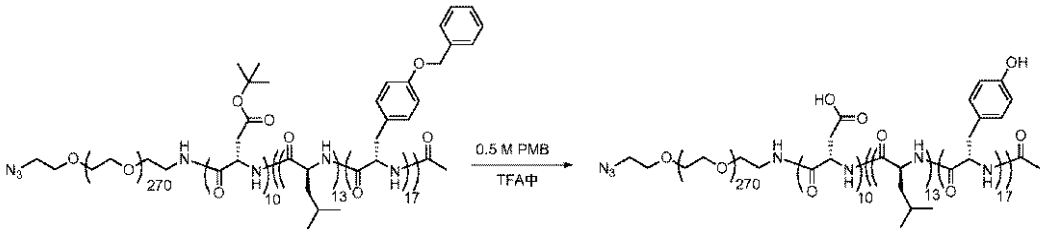


Ｎ$_3$－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－Ｐｏｌｙ（Ａｓｐ（Ｂｕｔ）$_{10}$）－ｂ－ポリ（Ｄ－Ｌｅｕ$_{13}$－ｃｏ－Ｌ－Ｔｙｒ（Ｂｚｌ）$_{17}$）－Ａｃの合成　Ｎ$_3$－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ａｓｐ（Ｂｕｔ））$_{10}$－ｂ－ポリ（Ｄ－Ｌｅｕ$_{13}$－ｃｏ－Ｌ－Ｔｙｒ（Ｂｚｌ）$_{17}$）を実施例１５に記載したように、Ｎ$_3$－ＰＥＧ－ＮＨ$_3$　ＤＦＡ塩、１２ｋＤａ（５．０ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、Ａｓｐ（Ｂｕｔ）ＮＣＡ（０．９ｇ、４．２ｍｍｏｌ）、Ｄ－Ｌｅｕ　ＮＣＡ（０．９ｇ、５．４ｍｍｏｌ）、およびＴｙｒ（Ｂｚｌ）ＮＣＡ（２．１ｇ、７．１ｍｍｏｌ）から合成した。ブロックコポリマー７．１ｇ（収率８８％）をオフホワイト粉末として単離した。^{1}H NMR (d_6-DMSO) d 7.70 -8.40, 7.35, 7.09, 6.82, 4.96, 4.50, 4.00 - 4.20, 3.20 - 3.7, 2.90, 2.70, 1.36,0.40 - 0.90 ppm.

（実施例２１）

【０３２２】

【化５０】

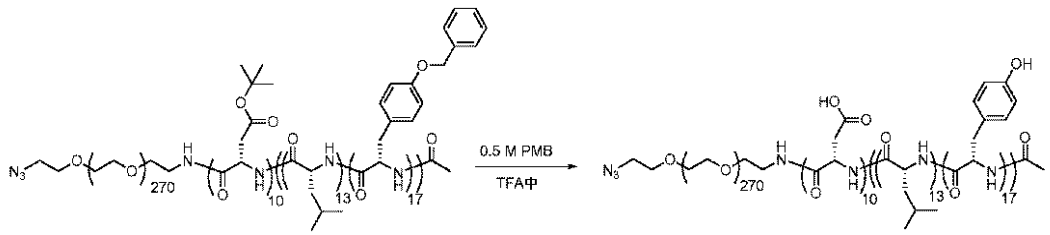


Ｎ$_3$－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ａｓｐ）$_{10}$－ｂ－ポリ（Ｌ－Ｌｅｕ$_{13}$－ｃｏ－Ｌ－Ｔｙｒ$_{17}$）－Ａｃの合成　Ｎ$_3$－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ａｓｐ（Ｂｕｔ）$_{10}$）－ｂ－ポリ（Ｌ－Ｌｅｕ$_{13}$－ｃｏ－Ｌ－Ｔｙｒ（Ｂｚｌ）$_{17}$）（７．５５ｇ）をトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）によるペンタメチルベンゼン（ＰＭＢ）の０．５Ｍ溶液８０ｍＬに溶解させた。反応物を室温にて２．５時間撹拌すると、約１時間後に沈殿が形成した。ポリマーをジエチルエーテル中に沈殿させて、濾過して、ジクロロメタンに溶解させ、ジエチルエーテル中に再沈殿させた。生成物は濾過によって単離して、真空中で乾燥させ、ブロックコポリマー５．３ｇ（収率７９％）をオフホワイト色粉末として得た。^{1}H NMR (d_6-DMSO) d 12.35,9.15, 7.60 - 8.60, 7.00, 6.60, 4.50, 3.20 - 3.70, 2.85, 1.40 - 2.00, 0.82ppm.

（実施例２２）

【０３２３】

【化５１】



Ｎ$_3$－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ａｓｐ）$_{10}$－ｂ－ポリ（Ｄ－Ｌｅｕ$_{13}$－ｃｏ－Ｌ－Ｔｙｒ$_{17}$）－Ａｃの合成　Ｎ$_3$－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ａｓｐ）$_{10}$－ｂ－ポリ（Ｄ－Ｌｅｕ$_{13}$－ｃｏ－Ｌ－Ｔｙｒ$_{17}$）を実施例１７に記載されているように、Ｎ$_3$－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ａｓｐ（Ｂｕｔ）$_{10}$）－ｂ－ポリ（Ｄ－Ｌｅｕ$_{13}$－ｃｏ－Ｌ－Ｔｙｒ（Ｂｚｌ）$_{17}$）（７．０５ｇ）およびＴＦＡによるペンタメチルベンゼン（ＰＭＢ）の０．５Ｍ溶液８０ｍＬから合成した。ブロックコポリマー５．９ｇ（収率９４％）をオフホワイト粉末として単離した。^{1}H NMR (d_6-DMSO) d 12.35,9.10, 7.60 - 8.60, 6.96, 6.60, 4.50, 4.40, 4.10 - 4.25, 3.20 - 3.70, 2.85, 2.70, 0.40 - 1.40 ppm.

（実施例２３）

Ｆｅ$_3$Ｏ$_4$のカプセル化－ＣＨＣｌ$_3$（１ｍＬ）に溶解させた４ｎｍ　Ｆｅ$_3$Ｏ$_4$ナノ粒子（２．５ｍｇ）（Ｓｕｎ，Ｓ．；Ｚｅｎｇ，Ｈ．“Ｓｉｚｅ－Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　ｏｆ　Ｍａｇｎｅｔｉｔｅ　Ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅｓ”Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２００２，１２４，８２０４－８２０５によって調製）およびｍＰＥＧ－ＰＡｓｐ－（ＰＡｓｐ－ｃｏ－ＤＢｚＧｌｕ）－Ａｃ（２５ｍｇ）より成る溶液を水（２０ｍＬ）を含有するボルテックスフラスコに滴加した。均質な溶液が形成されるまで混合物を渦攪拌した。均質な溶液を動的光散乱によって分析して（図１）、次に凍結乾燥させ、乾燥粉末を４℃にて貯蔵した。粉末のごく一部（５ｍｇ）を水（１ｍＬ）で再構成して、動的光散乱によって再度分析した（図２）。直径＝６０＋／－８．８ｎｍ凍結乾燥前、６５＋／－９．７ｎｍ凍結乾燥後。

【０３２４】
（実施例２４）
Fe_3O_4のカプセル化－$CHCl_3$（１ｍＬ）中の４ｎｍ Fe_3O_4ナノ粒子（１．２５ｍｇ）より成る溶液を、水（２０ｍＬ）に溶解させたｍＰＥＧ－ＰＡｓｐ－（ＰＡｓｐ－ｃｏ－ＤＢｚＧｌｕ）－Ａｃ（２５ｍｇ）を含有するボルテックスフラスコに滴加した。均質な溶液が形成されるまで混合物を渦攪拌した。均質な溶液を凍結乾燥させて、乾燥粉末を４℃にて貯蔵した。
【０３２５】
（実施例２５）
ドセタキセルのカプセル化－$CHCl_3$（１ｍＬ）に溶解させたドセタキセル（２．５ｍｇ）およびｍＰＥＧ－ＰＡｓｐ－（ＰＡｓｐ－ｃｏ－ＤＢｚＧｌｕ）－Ａｃ（２５ｍｇ）より成る溶液を、水（２０ｍＬ）を含有するボルテックスフラスコに滴加した。均質な溶液が形成されるまで混合物を渦攪拌した。均質な溶液を凍結乾燥させて、乾燥粉末を４℃にて貯蔵した。粉末のごく一部（５ｍｇ）を水で再構成して、動的光散乱によって再度分析した（図３）。直径＝３９＋／－７ｎｍ凍結乾燥後。
【０３２６】
（実施例２６）
ドセタキセルのカプセル化－$CHCl_3$中のドセタキセル（１．２５ｍｇ）より成る溶液を、水（２０ｍＬ）に溶解させたｍＰＥＧ－ＰＡｓｐ－（ＰＡｓｐ－ｃｏ－ＤＢｚＧｌｕ）－Ａｃ（２５ｍｇ）を含有するボルテックスフラスコに滴加した。均質な溶液が形成されるまで混合物を渦攪拌した。均質な溶液を凍結乾燥させて、乾燥粉末を４℃にて貯蔵した。
【０３２７】
（実施例２７）
Fe_3O_4のカプセル化－$CHCl_3$中の４ｎｍ Fe_3O_4ナノ粒子（１．２５ｍｇ）より成る溶液を、10^{-4} $ZnCl_2$水溶液（２０ｍＬ）に溶解させたｍＰＥＧ－ＰＡｓｐ－（ＰＡｓｐ－ｃｏ－ＤＢｚＧｌｕ）－Ａｃ（２５ｍｇ）を含有するボルテックスフラスコに滴加した。均質な溶液が形成されるまで混合物を渦攪拌した。均質な溶液を凍結乾燥させて、乾燥粉末を４℃にて貯蔵した。
【０３２８】
（実施例２８）
レトロゾールのカプセル化－$CHCl_3$中のレトロゾール（１．２５ｍｇ）より成る溶液を、水（２０ｍＬ）に溶解させたｍＰＥＧ－ＰＡｓｐ－（ＰＡｓｐ－ｃｏ－ＤＢｚＧｌｕ）－Ａｃ（２５ｍｇ）を含有するボルテックスフラスコに滴加した。均質な溶液が形成されるまで混合物を渦攪拌した。均質な溶液を凍結乾燥させて、乾燥粉末を４℃にて貯蔵した。粉末のごく一部（５ｍｇ）を水で再構成して、動的光散乱によって再度分析した（図４）。直径＝６３．１＋／－９．２ｎｍ凍結乾燥後。
【０３２９】
（実施例２９）
細胞培養－ＭＣＦ－７、ＢＴ４７４、ＬＮＣａＰ、およびＭＧ－６３細胞を、１０％ＦＢＳ、２ｍＭ Ｌ－グルタミン、１００ＩＵペニシリン／ｍＬおよび１００μｇ／ｍＬストレプトマイシン／ｍＬを添加したＲＰＭＩ １６４０中で維持した。ＭＤＡ－ＭＢ－２３１およびＳａｏｓ２細胞を、１０％ＦＢＳ、２ｍＭ Ｌ－グルタミン １００ＩＵペニシリン／ｍＬおよび１００μｇ／ｍＬストレプトマイシン／ｍＬを含むＤＭＥＭ中で維持した。ＭＣＦ１０Ａ細胞は、５％ ＦＢＳ、２ｍＭ Ｌ－グルタミン、１０ｎｇ／ｍＬ ＥＧＦ、５００ｎｇ／ｍＬヒドロコルチゾン、０．０１ｍｇ／ｍＬインスリン、１００ＩＵペニシリン／ｍＬおよび１００μｇ／ｍＬストレプトマイシン／ｍＬを添加したＤＭＥＭおよびＨａｍ’ｓ Ｆ１２の５０：５０混合物中で維持した。細胞は３７℃にて５％ CO_2を用いて維持して、毎週継代培養した。
【０３３０】

ポリマー細胞傷害性アッセイ－１．２×１０^{4} ＭＤＡ－ＭＢ－２３１細胞を９６ウェルプレートに播種した。２４時間後、培地を最終濃度０、１００、２５０、５００、７５０、１０００、２５００または５０００μｇ／ｍＬ ｍＰＥＧ－ＰＡｓｐ－（ＰＡｓｐ－ｃｏ－ＤＢｚＧｌｕ）－Ａｃで成長培地によって希釈したミセルと交換した。７２時間後、Ｃｅｌｌ－Ｔｉｔｅｒ Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ、マディソン、ウィスコンシン州）を製造者のプロトコルに従って使用して、細胞生存率を決定した。データは、プレートリーダを使用してルミネセンス検出（ＢＭＧ Ｌａｂｔｅｃｈ、ダーハム、ノースカロライナ州）によって収集した。実験は３回実施して、図５に示す。

【０３３１】

（実施例３０）

ＣＭＣの決定－ブロックコポリマーから調製したミセルのＣＭＣは、Ｅｉｓｎｂｅｒｇによって記載された方法（Ａｓｔａｆｉｅｖａ，Ｉ．；Ｚｈｏｎｇ，Ｘ．Ｆ．；Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇ，Ａ．“Ｃｒｉｔｉｃａｌ Ｍｉｃｅｌｌｉｚａｔｉｏｎ Ｐｈｅｎｏｍｅｎａ ｉｎ Ｂｌｏｃｋ Ｃｏｐｏｌｙｍｅｒ Ｐｏｌｙｅｌｅｃｔｒｏｌｙｔｅ Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ”Ｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌｅｓ １９９３，２６，７３３９－７３５２）を使用して決定した。これらの実験を実施するために、定濃度のピレン（５×１０$^{-7}$Ｍ）をリン酸緩衝食塩水中の可変濃度のブロックコポリマー（約２×１０^{2}～１×１０$^{-4}$ｍｇ／ｍＬ）によって、室温にて１６時間にわたって平衡にする。励起スペクトル（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ ＬＳ－５５分光光度計で、励起３２８～３４２ｎｍ、発光３９０ｎｍ、スリット幅２．５ｎｍ、スキャン速度１５ｎｍ／分を用いて記録）を各ポリマー濃度について記録して、蛍光強度は３３３および３３８ｎｍにて記録した。Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇは、ピレンの振動微細構造がその環境の極性に対して非常に感受性であることを示している。特に、ピレンの（０，０）励起バンドは水性環境の３３３ｎｍから疎水性環境の３３８．５ｎｍに移動するであろう。ピーク強度比（I_{338}/I_{333}）によってピレンを取り巻く環境の疎水性が明らかになる。～２．０の値はポリスチレンまたはポリ（ベンジルグルタメート）などの疎水性環境に相当するのに対して、～０．３５の値は水性環境に相当する。この比をブロックコポリマー濃度のｌｏｇに対してプロットすると、ＣＭＣ値のグラフによる解釈が可能となる。対数（ｙ＝ａｌｎ（ｘ）＋ｂ）回帰を、（～２および～０．３５における）２つの平坦部の間のデータ点に当てはめることによって、さらに定量的な数を得ることが可能である。ＣＭＣは、ｙ＝０．３５を設定して、ｘ（ｍｇ／ｍＬでの濃度）を解くことによって見出すことが可能である。図６および図７は、実施例１７、実施例１８、実施例２１、および実施例２２で見出されたポリマーの例示的なＣＭＣ曲線を示す。

N_3－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－Ｐｏｌｙ（Ａｓｐ）$_{10}$－ｂ－ポリ（Ｌ－Ｌｅｕ$_{13}$－ｃｏ－Ｌ－Ｔｙｒ$_{17}$）－ＡｃのＣＭＣ（実施例２１）＝０．００６１ｍｇ／ｍＬ＝３．４×１０$^{-7}$Ｍ

N_3－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ａｓｐ）$_{10}$－ｂ－ポリ（Ｄ－Ｌｅｕ$_{13}$－ｃｏ－Ｌ－Ｔｙｒ$_{17}$）－ＡｃのＣＭＣ（実施例２２）＝０．０２０７ｍｇ／ｍＬ＝１．２×１０$^{-6}$Ｍ

N_3－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－Ｐ（Ｌ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）$_{30}$）－ＡｃのＣＭＣ（実施例１７）＝０．００５４ｍｇ／ｍＬ＝２．８×１０$^{-7}$Ｍ

N_3－ＰＥＧ１２Ｋ－ｂ－ポリ（Ｌ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）$_{15}$－ｃｏ－Ｄ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）$_{15}$）－ＡｃのＣＭＣ（実施例１８）＝０．００６８ｍｇ／ｍＬ＝３．６×１０$^{-7}$Ｍ

ＣＭＣデータに加えて、コアの疎水性全体に関する情報はこれらのピレン蛍光実験より得ることが可能である。より高いI_{338}/I_{333}比はより疎水性のミセルコアに相当する。本データを表１２に示す。

【０３３２】

（実施例３１）

コア移動度の決定－ミセルコアの移動度および剛性は、Ｙａｍａｍｏｔｏ（Ｊ．Ｃｏｎｔ．Ｒｅｌ．，２００７，１２３，１１－１８）によって記載された方法を使用して決定

した。１，３－ビス（１－ピレニル）プロパン（ジピレン）は、分子周囲の雰囲気が十分に移動性であるときに分子内エキシマ複合体を形成する蛍光プローブである。４８０ｎｍにおけるエキシマ複合体発光と３９８ｎｍにおけるピレンモノマー発光との間の比によって移動度に関する情報が与えられ、非常に低い比（０．０～０．２）によって剛性で移動性の低いコアが表され、より高い比の値（０．４～０．７）によって可撓性で移動度のコアが表される。ブロックコポリマーをリン酸緩衝食塩水に５ｍｇ／ｍＬにて溶解させて、５．５×１０$^{-6}$Ｍジピレンによって１６時間にわたって平衡にさせた。蛍光発光スペクトル（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　ＬＳ－５５分光光度計で、発光３６０～５００ｎｍ、励起３３３ｎｍ、スリット幅５ｎｍ、スキャン速度１２０ｎｍ／分を用いて記録）を各サンプルについて記録して、ピーク強度は３９８および４８０ｎｍにて記録した。移動度は上述のI_{480}/I_{398}比より推測可能であり、表１２に記録した。

【０３３３】

（実施例３２）

ポリマーミセルの直径は動的光散乱によって決定した。凍結乾燥ポリマーをｐＨ７．４のリン酸緩衝食塩水に５ｍｇ／ｍＬにて溶解させ、一晩平衡にさせた。各サンプルはＰＳＳ　ＮＩＣＯＭＰ　３８０で９０度角にて６９０ｎｍレーザーを用いて解析した。体積加重ガウス分布を使用してＤＬＳサイジングデータを記録した。結果を表１２にまとめる。

【０３３４】

【表１２】

表12

ポリマー	CMC (ug/mL)	疎水性値 (I338/I333)	移動度 (I480/I398)	ミセル直径 (nm)
実施例17-アイソタクチック	5.4	2.02	0.23	87.3
実施例18-アタクチック	6.8	2.08	0.61	42.7
実施例21－アイソタクチック	6.1	1.83	0.33	40.1
実施例22-アタクチック	20.7	1.82	0.51	19.2

表１２にまとめた結果によって、すべてＬの立体化学のアイソタクチックポリマーによって形成されたミセルと混合された立体化学のアタクチックポリマーによって形成されたミセルの物理的特性の著しい相違が示されている。予想通り、コアの全体的な疎水性が両方の立体異性体で同様であるのは、化学組成が変わっていないためである。しかし、トリブロックコポリマーのＣＭＣ値の著しい相違があるだけではなく、両方の組のポリマーでの移動度とミセル直径の両方にも相違がある。ランダムな立体化学によってランダムコイル立体配座がもたらされて、より大きな自由度が許容され、それゆえコアの可動性が上昇することが考えられる。

【０３３５】

（実施例３３）

これらのポリマーの溶液^{1}Ｈ　ＮＭＲ解析は、Ｖａｒｉａｎ　ＶＮＭＲＳ　４００ＭＨｚ　ＮＭＲで実施した。サンプルは$DMSO-d_6$によって４０ｍｇ／ｍＬで調製した。スペクトル例を図８～１１に示す。ポリマー溶液の立体配座の相違がアイソタクチックポリマーとアタクチックポリマーとの間で見出すことが可能であるのは、すべてのＬ配置アイソタクチックポリマーが幅広ピーク形状を有するのに対して、アタクチックポリマーは明確な共鳴を有し、アタクチックポリマーのランダムコイル立体配座が再び示されているためである。

【０３３６】

（実施例３４）

円二色性（ＣＤ）分光法－ブロックコポリマーを０．１ｍｇ／ｍＬにてリン酸緩衝食塩水に溶解した。ＣＤ／ＵＶスペクトルをＡＶＩＶ　２１５分光光度計で記録した。ΔＡ（ミリ度）は１ｃｍキュベット内で２５℃にて２００～２５０ｎｍで記録して、データは３

回のスキャンを平均して、次にブランクサンプル３個の平均から引いた。ΔＡはＡＶＩＶソフトウェアおよびポリマー鎖当りのアミノ酸残基の数を使用してモル楕円率に変換した。データを図１３および図１４にプロットする。実施例１７および実施例２１に見られるアイソタクチックポリマーがらせん状２次構造に一致するＣＤスペクトルを示したのに対して、実施例１８および実施例２２のアタクチック混合立体化学ポリマーは、２次構造の崩壊と一致して、ＣＤ応答をほとんどまたは全く示さないことが見出された。

【０３３７】

（実施例３５）

薬物装荷効率－実施例１７、実施例１８、実施例２１、および実施例２２の薬物装荷効率をドセタキセル、イリノテカン、およびＳＮ－３８について評価した。ドセタキセルでは１０重量％のターゲット装荷を、イリノテカンでは１５重量％を、ＳＮ－３８では２重量％を試みた。薬物は次の一般的な手順によってカプセル化した：

$CHCl_3$中の所望の活性（たとえばドセタキセル１０ｍｇ、イリノテカン１５ｍｇ、またはＳＮ－３８　２ｍｇ）および所望のポリマー（約１００ｍｇ）より成る溶液を、水（２０ｍＬ）を含有するボルテックスフラスコに滴加した。均質溶液が形成されるまで、または有機相が完全に蒸発するまで、混合物を渦攪拌した。本溶液を０．２２μｍフィルタで濾過して、次に凍結乾燥し、乾燥粉末を４℃で貯蔵した。

実際の薬物装荷は、ＨＰＬＣによって次の方法を用いて決定した：

ドセタキセル装荷は、薬物装荷ミセル約１０～２０ｍｇを１０ｍＬ容量フラスコ内に秤量して、メタノール中０．５％酢酸を体積まで充填することによって決定した。本溶液１０μＬを、９９６フォトダイオードアレイ検出器およびＥＳ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ　Ｃｈｒｏｍｅｇａｂｏｎｄアルキル－フェニルカラム（３００ｍｍ）を装備したＷａｔｅｒｓ　２６９５　ＨＰＬＣに注入して、水中の３５％アセトニトリルによって１ｍＬ／分で溶離した。ドセタキセルはこれらの条件にて２０．５分で溶離させた。定量は、２２７ｎｍにて抽出したクロマトグラムによるドセタキセル標準注入の既知濃度から構築した較正曲線によって実施した。曲線下面積（ＡＵＣ）は、次の式を用いて濃度に変換することが可能である：

【０３３８】

【数１】

$$\frac{\mu g}{10\mu L}=\frac{AUC}{1100928}=\frac{mg}{10mL}$$

イリノテカン装荷は、薬物装荷ミセル約１０～２０ｍｇを１０ｍＬ容量フラスコ内に秤量して、ｐＨ３．１の１００ｍＭ酢酸ナトリウム緩衝液５ｍＬおよびアセトニトリル５ｍＬで体積まで充填することによって決定した。本溶液１０μＬを、９９６フォトダイオードアレイ検出器およびＥＳ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ　Ｃｈｒｏｍｅｇａｂｏｎｄアルキル－フェニルカラム（３００ｍｍ）を装備したＷａｔｅｒｓ　２６９５　ＨＰＬＣに注入して、４０％　１００ｍＭ酢酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ～３．１）および６０％アセトニトリルによって１ｍＬ／分で溶離した。イリノテカンはこれらの条件にて６．５分で溶離させた。定量は、２２７ｎｍにて抽出したクロマトグラムによるイリノテカン標準注入の既知濃度から構築した較正曲線によって実施した。曲線下面積（ＡＵＣ）は、次の式を用いて濃度に変換することが可能である：

【０３３９】

【数２】

$$\frac{\mu g}{10\mu L}=\frac{AUC}{3110806}=\frac{mg}{10mL}$$

ＳＮ－３８装荷は、薬物装荷ミセル約１０～２０ｍｇを１０ｍＬ容量フラスコ内に秤量して、ＤＭＳＯ　２ｍＬおよびアセトニトリル８ｍＬを体積まで充填することによって決定した。本溶液１０μＬを、９９６フォトダイオードアレイ検出器およびＥＳ　Ｉｎｄｕ

ｓｔｒｉｅｓ Ｃｈｒｏｍｅｇａｂｏｎｄアルキル－フェニルカラム（３００ｍｍ）を装備したＷａｔｅｒｓ ２６９５ ＨＰＬＣに注入して、５０％ ２５ｍＭリン酸二水素ナトリウム緩衝液（ｐＨ～３．１）および５０％アセトニトリルによって１ｍＬ／分で溶離した。ＳＮ－３８はこれらの条件にて４．０分で溶離させた。定量は、２６５ｎｍにて抽出したクロマトグラムによるＳＮ－３８標準注入の既知濃度から構築した較正曲線によって実施した。曲線下面積（ＡＵＣ）は、次の式を用いて濃度に変換することが可能である：

【０３４０】

【数３】

$$\frac{\mu g}{10\mu L} = \frac{AUC}{3936855} = \frac{mg}{10mL}$$

薬物装荷および薬物装荷効率を表１３に報告する。

【０３４１】

【表１３】

表13

ドセタキセル

ポリマー	供給%	最終%	%効率
実施例17-アイソタクチック	9.2	8.4	91.8
実施例18-アタクチック	9.2	8.5	92.2
実施例21－アイソタクチック	8.8	7.9	89.5
実施例22-アタクチック	8.9	8.3	94.0

イリノテカン

ポリマー	供給%	最終%	%効率
実施例17-アイソタクチック	13.1	1.6	12.2
実施例18-アタクチック	13.5	13.2	97.8
実施例21－アイソタクチック	13.1	8.0	61.1
実施例22-アタクチック	12.9	12.6	97.7

SN-38

ポリマー	供給%	最終%	%効率
実施例17-アイソタクチック	2.3	0.02	0.7
実施例18-アタクチック	2.1	0.02	0.8
実施例21－アイソタクチック	2.5	0.03	1.2
実施例22-アタクチック	2.0	0.03	1.2

我々は本発明の多くの実施形態を記載してきたが、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するために我々の基本的な実施例が変更されうることが明らかである。したがって本発明の範囲は、例示のために示された特定の実施形態によってよりもむしろ、添付請求項によって定義されることが認識されるであろう。

【図１】

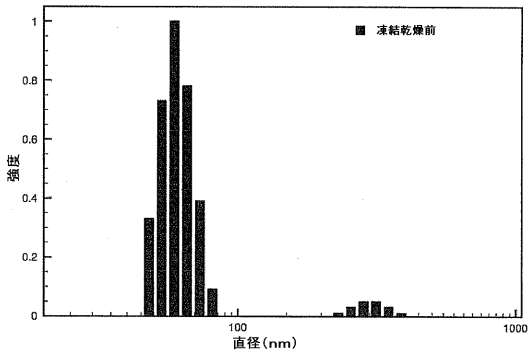


FIGURE 1

【図２】

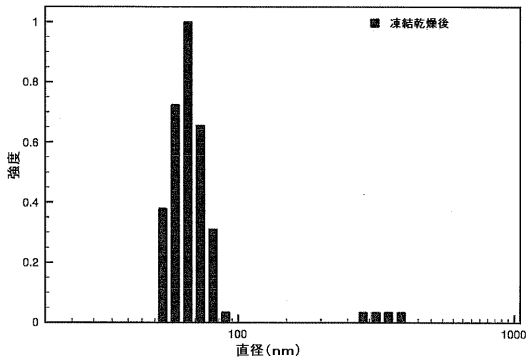


FIGURE 2

【図３】

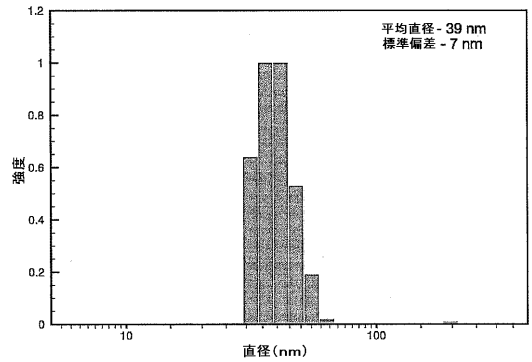


FIGURE 3

【図４】

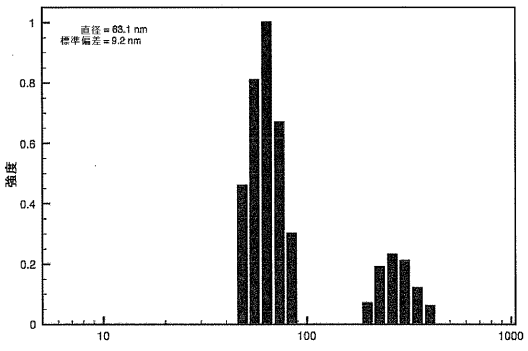


FIGURE 4

【図５】

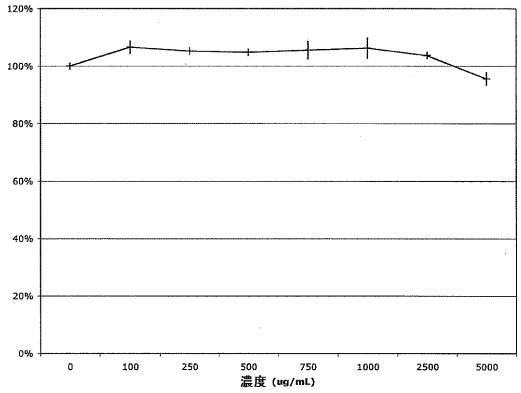


FIGURE 5

【図６】

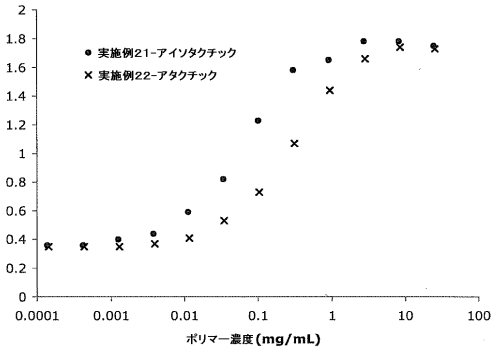


FIGURE 6

【図７】

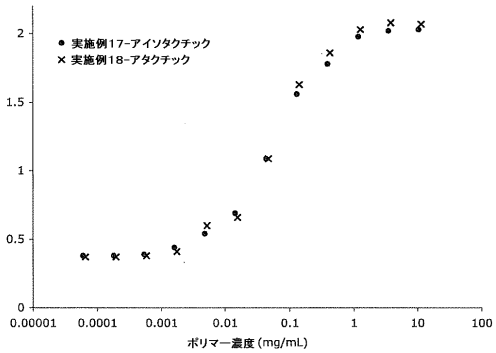


FIGURE 7

【図８】

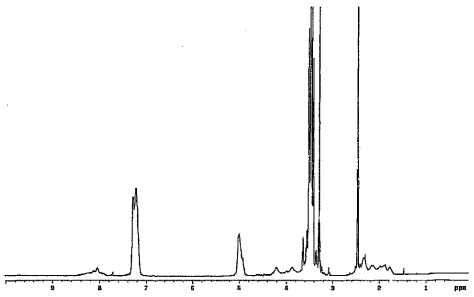


FIGURE 8

【図９】

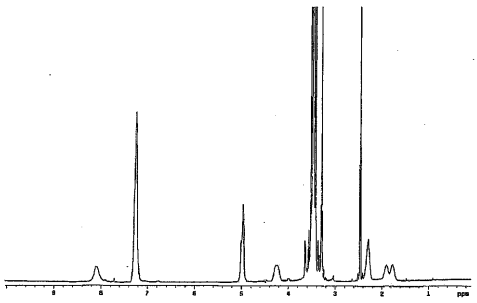


FIGURE 9

【図１０】

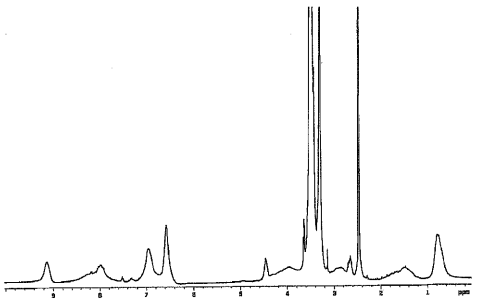


FIGURE 10

【図１１】

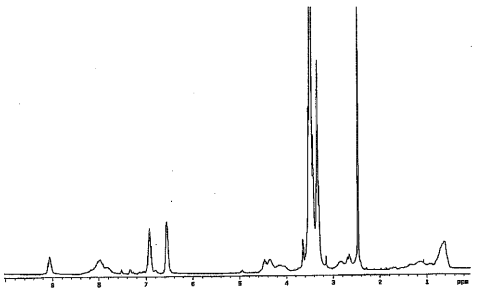


FIGURE 11

【図１２】

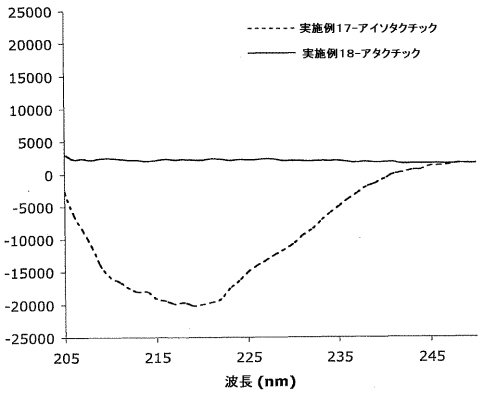


FIGURE 12

【図１３】

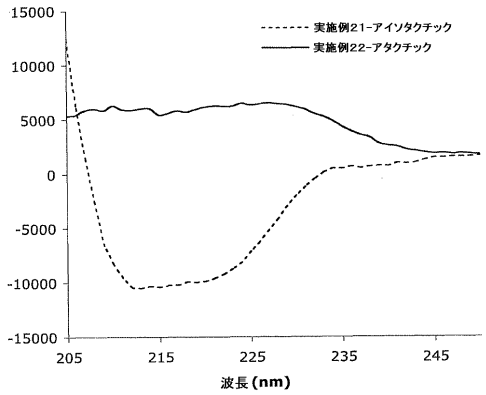


FIGURE 13

フロントページの続き

(72)発明者 シル, ケビン エヌ.
アメリカ合衆国 フロリダ ３３６４７, タンパ, パーム ランディング ウェイ １６６０２ アパートメント ８３４
(72)発明者 スカフ, ハビブ
アメリカ合衆国 フロリダ ３３６０９, タンパ, エス. マタンザス アベニュー ５０９ ナンバー３
(72)発明者 ブリーテンカンプ, カート
アメリカ合衆国 フロリダ ３３６４７, タンパ, パーム シャドー ウェイ ６００２ ナンバー１２３４

審査官 松本 淳

(56)参考文献 国際公開第２００６／０８６３２５（WO, A1）
国際公開第２００２／０２６２４１（WO, A1）
特開２００４－３５２９７２（ＪＰ, A）
国際公開第２００７／０４３４８６（WO, A1）
特表２００８－５１８０５３（ＪＰ, A）
国際公開第２００６／０７４２０２（WO, A1）
国際公開第２００６／１０７９０３（WO, A1）
特開２００３－２６７８７６（ＪＰ, A）
特開平０６－１０７５６５（ＪＰ, A）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０８Ｇ ６５／００－６７／０４
Ｃ０８Ｇ ６９／００－６９／５０
Ｃ０８Ｇ ８１／００－８５／００
Ａ６１Ｋ ９／００－ ９／７２
Ａ６１Ｋ ３１／３３－３３／４４
Ａ６１Ｋ ４７／００－４７／４８