

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-525459

(P2014-525459A)

(43) 公表日 平成26年9月29日(2014.9.29)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07F 9/40 (2006.01)	C07F 9/40	C S P Z 4 C076
A61K 47/34 (2006.01)	A61K 47/34	4 C084
A61K 47/32 (2006.01)	A61K 47/32	4 C085
A61K 47/36 (2006.01)	A61K 47/36	4 C086
A61K 47/28 (2006.01)	A61K 47/28	4 C206

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-528613 (P2014-528613)	(71) 出願人	595181003 マリンクロッド エルエルシー
(86) (22) 出願日	平成24年8月30日 (2012.8.30)		アメリカ合衆国 ミズーリ 63042, セント ルイス, マクドネル ブール バード 675
(85) 翻訳文提出日	平成26年4月24日 (2014.4.24)	(74) 代理人	100107489 弁理士 大塙 竹志
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/053211	(72) 発明者	ロジャーズ, トーマス イー. アメリカ合衆国 ミズーリ 63021, ボールウイン, トロゴ クリーク ド ライブ 755
(87) 國際公開番号	W02013/033450	(72) 発明者	クアン, カー チオン アメリカ合衆国 ミズーリ 63011- 3710, ボールウイン, ロック ド ライブ 123
(87) 國際公開日	平成25年3月7日 (2013.3.7)		
(31) 優先権主張番号	61/529,665		
(32) 優先日	平成23年8月31日 (2011.8.31)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

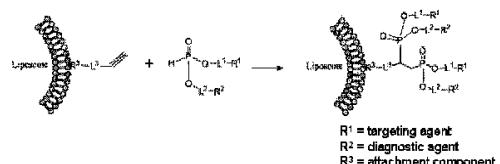
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 H-ホスホネート-エン／H-ホスホネート-インヒドロホスホニル化反応を用いた標的化ナノ粒子のリモートアセンブリ

(57) 【要約】

本発明は、例えば、標的化薬物送達用途のためのナノ粒子を改変する能力を高めることを可能にするために、ホスホン酸化合物および前記ホスホン酸化合物を調製する方法を提供する。本発明のホスホン酸化合物およびそれらの作製方法は、多数の独自の態様を薬物送達および画像診断の領域に提供する。例えば、本発明は、非標的化ナノ粒子の標的化ナノ粒子への変換を容易にすることができる化合物を作製するためのロバストかつ簡便な方法を提供する。

FIG. 1



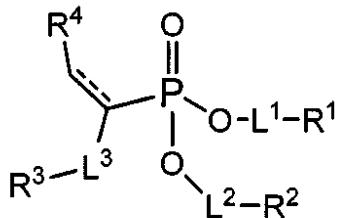
R¹ = targeting agent
R² = diagnostic agent
R³ = attachment component

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 2 8】



10

(式中、

【化 2 9】

によって特定される結合は、単結合または二重結合であり；

L¹、L²およびL³はそれぞれ、結合または連結基であり；R¹、R²およびR³はそれぞれ、独立して、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され；R⁴は、Hおよび-P(=O)(OL¹-R¹)(OL²-R²)からなる群より選択されるメンバーであり、R⁴がH以外である場合、

20

【化 3 0】

によって特定される結合は、単結合である)の化合物。

【請求項 2】

L¹、L²およびL³の少なくとも1つが、親水性非免疫原性水溶性連結基である、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項 3】

前記親水性非免疫原性水溶性連結基が、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリカルボキシラート、多糖およびデキストランからなる群より選択される、請求項2に記載の化合物。

【請求項 4】

前記標的化剤がアブタマーである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

前記診断剤が、放射性作用物質、蛍光剤または造影剤である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 6】

前記ステルス剤が、ポリエチレングリコール、デンドリマー、ポリビニルアルコール、ポリカルボキシラート、多糖およびヒドロキシアルキルデンプンからなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項 7】

R³が、脂質およびコレステロールからなる群より選択される結合成分である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 8】

L¹およびL²がそれぞれ結合であり、R¹およびR²がそれぞれ、脂質およびコレステロールからなる群より選択される結合成分である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 9】

L¹およびL²がそれぞれ結合であり、R¹およびR²がそれぞれ、飽和または不飽和C₁₀-₂₄アルキル基、および置換された飽和または不飽和C₁₀-₂₄アルキル基からなる群より独立して選択される結合成分である、請求項1に記載の化合物。

50

【請求項 10】

R^1 および R^2 がそれぞれ、独立して、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され； R^3 がナノ粒子またはナノ粒子に結合した結合成分であり； R^4 がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 11】

L^3 が連結基であり、 R^3 がステルス剤である、請求項1に記載の化合物。

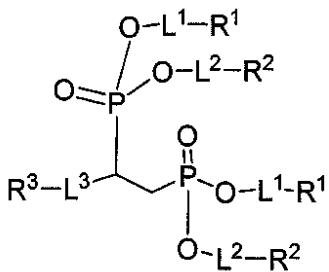
【請求項 12】

前記ステルス剤が、PEG₅₀₀、PEG₁₀₀₀、PEG₂₀₀₀およびPEG₅₀₀₀からなる群より選択される、請求項11に記載の化合物。

【請求項 13】

式：

【化31】



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ、飽和または不飽和C₁₀₋₂₄アルキル基、置換された飽和または不飽和C₁₀₋₂₄アルキル基、およびコレステロールから選択される結合成分であり； L^1 および L^2 はそれぞれ結合である)を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項 14】

R^3 が、PEG₅₀₀、PEG₁₀₀₀、PEG₂₀₀₀およびPEG₅₀₀₀からなる群より選択されるステルス剤である、請求項13に記載の化合物。

【請求項 15】

R^3 が標的化剤であり、 L^3 が親水性非免疫原性水溶性連結基である、請求項13に記載の化合物。

【請求項 16】

R^3 が診断剤であり、 L^3 が親水性非免疫原性水溶性連結基である、請求項13に記載の化合物。

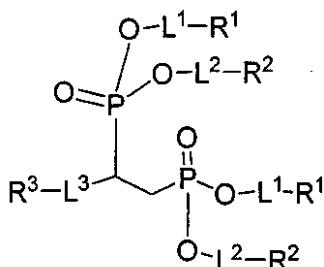
【請求項 17】

R^3 がステルス剤であり、 L^3 が親水性非免疫原性水溶性連結基である、請求項13に記載の化合物。

【請求項 18】

式：

【化32】



(式中、 R^3 は、飽和または不飽和C₁₀₋₂₄アルキル基、置換された飽和または不飽和C₁₀₋₂₄アルキル基、およびコレステロールから選択される結合成分であり； R^1 および R^2 はそれぞれ、独立して、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選

10

20

30

40

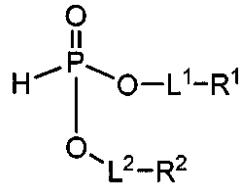
50

択される)を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項19】

ホスホン酸化合物を調製する方法であつて、式：

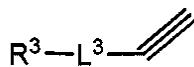
【化33】



10

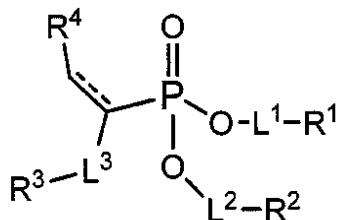
を有するH-ホスホン酸化合物、および式：

【化34】



を有するアルキン化合物を触媒の存在下で結合させて、式：

【化35】



20

(式中、

【化36】

――

によって特定される結合は、単結合または二重結合であり；

L^1 、 L^2 および L^3 はそれぞれ連結基であり；

R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、独立して、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され；

R^4 は、Hおよび- $\text{P}(\text{O})(\text{O}\text{L}^1-\text{R}^1)(\text{O}\text{L}^2-\text{R}^2)$ からなる群より選択されるメンバーであり、 R^4 がH以外である場合、

【化37】

――

によって特定される結合は、単結合である)を有するホスホン酸化合物を形成する工程を含む、方法。

【請求項20】

R^3 が、飽和または不飽和 C_{10-24} アルキル基、置換された飽和または不飽和 C_{10-24} アルキル基、およびコレステロールから選択される結合成分である、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

R^3 がナノ粒子に結合している、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

R^1 および R^2 がそれぞれ、飽和または不飽和 C_{10-24} アルキル基、置換された飽和または不飽和 C_{10-24} アルキル基、およびコレステロールから独立して選択される結合成分である、請求項19に記載の方法。

【請求項23】

R^1 および R^2 がナノ粒子に結合している、請求項22に記載の方法。

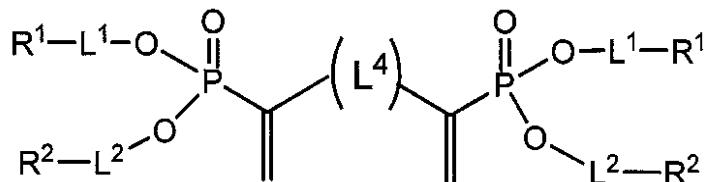
40

50

【請求項 2 4】

式 :

【化 3 8】



(式中、

10

 L^1 および L^2 はそれぞれ、結合または連結基であり； R^1 および R^2 はそれぞれ、独立して、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され； L^4 は、アルキレン、アリーレンまたはこれらの組み合わせからなる群より選択される連結骨格である)の化合物。

【請求項 2 5】

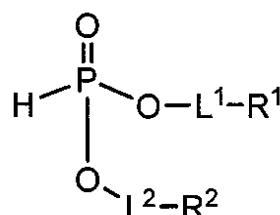
 R^1 および R^2 がそれぞれ、飽和または不飽和 C_{10-24} アルキル基、置換された飽和または不飽和 C_{10-24} アルキル基、およびコレステロールから選択される結合成分である、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

ホスホン酸化合物を調製する方法であって、式：

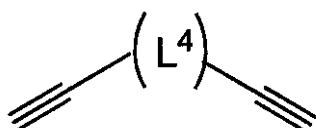
20

【化 3 9】

を有する H - ホスホン酸化合物、および式：

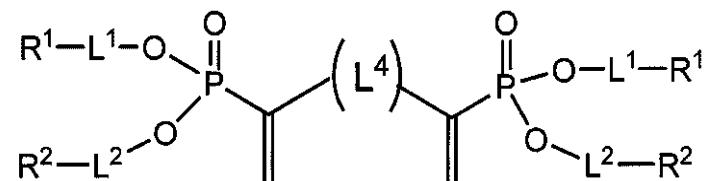
30

【化 4 0】



を有するアルキン化合物を触媒の存在下で結合させて、式：

【化 4 1】



40

(式中、 L^1 および L^2 はそれぞれ、結合または連結基であり； R^1 および R^2 はそれぞれ、独立して、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され； L^4 は、アリーレン、アルキレンまたはこれらの組み合わせからなる群より選択される)を有するホスホン酸化合物を形成する工程を含む、方法。

【請求項 2 7】

前記 H - ホスホン酸化合物および前記アルキン化合物をそれぞれ 2 : 1 のモル比で結合さ

50

せる、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

請求項 1 および 24 に記載の化合物を含む標的化送達組成物であって、R¹ および R² の少なくとも 1 つが標的化剤であり、R³ がナノ粒子またはナノ粒子に結合した結合成分である、標的化送達組成物。

【請求項 29】

前記ナノ粒子がリポソームであり、前記結合成分が、前記リポソームの二重層に結合した脂質またはコレステロールである、請求項 28 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 30】

請求項 1 および 24 に記載の化合物を含む標的化送達組成物であって、R¹ および R² がそれぞれ、ナノ粒子に結合した結合成分であり、R³ が、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択される、標的化送達組成物。

【請求項 31】

前記ナノ粒子がリポソームであり、前記結合成分が、前記リポソームの二重層に結合した脂質である、請求項 30 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 32】

被験体におけるがん状態を処置または診断するための方法であって、請求項 28 または 30 に記載の標的化送達組成物を前記被験体に投与する工程を含み、前記標的化送達組成物は、前記状態を処置または診断するのに十分な治療剤または診断剤を含む、方法。

【請求項 33】

前記ナノ粒子がリポソームであり、前記治療剤が前記リポソームに封入されているか、前記リポソームに包埋されているか、または前記リポソームに係留されている、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記治療剤が、ドキソルビシン、シスプラチニン、オキサリプラチニン、カルボプラチニン、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン (gemcitabine) およびタキサンからなる群より選択される抗がん剤である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】

標的化治療処置についての被験体の適性を判定する方法であって、請求項 28 または 30 に記載の標的化送達組成物を前記被験体に投与する工程、および前記被験体をイメージングして前記診断剤を検出する工程を含み、R¹、R² または R³ が診断剤であるか、または前記ナノ粒子が診断剤を含む、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、本願は、2011年8月31日に出願された米国仮特許出願第 61/529,665 号への優先権の利益を主張し、この米国仮特許出願の全体の内容は、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

政府支援の研究開発下でなされた発明に対する権利に関する陳述

適用なし。

【0003】

コンパクトディスクで提出した「配列表」、表、またはコンピュータプログラムリストの付録への参照

該当なし

【背景技術】

【0004】

現在のところ、大部分の治療剤および診断剤は、患者に全身投与される。残念なことに、現在の送達方法はいくつかの不利な点を有することがあり、例えば、薬物が患者の非標

10

20

30

40

50

的部位で活性化することによる治療薬の有効性の低下および副作用が挙げられる。これらの欠点のいくつかに対処しようとして、診断剤および治療剤に結合したナノ粒子の標的化送達は、有望かつ新たな薬物送達様式を提示する。一部の薬物送達法では、リポソームなどのナノ粒子は、リポソーム表面に結合した標的化剤を使用して、細胞表面の受容体を標的とすることができる。例えば、v 3 インテグリン受容体は、一般的には、活性化内皮細胞上でアップレギュレーションされており、適切な RGD リガンドをナノ粒子表面に組み込むことによって標的化することができる（非特許文献 1）。

近年、標的化薬物送達法の開発にいくつかの進歩が見られるが、さらなる改良の必要性が依然としてある。例えば、ナノ粒子を標的化ナノ粒子に変換するための方法は限定されており、前記方法が提供するナノ粒子改変の柔軟性は、一般に、不十分である。加えて、例えば、ナノ粒子の表面特性または診断適性を変化させるために、ナノ粒子を改変するのに使用され得る化合物は、十分な範囲の官能性を許容しない。本発明は、これらのおよび他の必要性に対処する。

10

20

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献 1】 Dubey ら、「RGD-modified liposomes for tumor targeting」 in Amiji, M. M., Ed. Nanotechnology for Cancer Therapy, CRC Press (2007), pp. 643 - 661

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

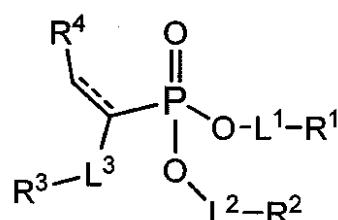
発明の簡単な概要

本発明は、例えば、標的化薬物送達用途のためのナノ粒子を改変する能力を高めることを可能にするために、ホスホン酸化合物 (phosphonate compound) および前記ホスホン酸化合物を調製する方法を提供する。

【0007】

本発明の一態様では、本発明の化合物は、式：

【化 1】



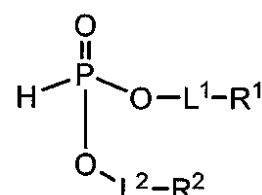
（式中、R¹、R²、R³、R⁴、L¹、L² および L³ はそれぞれ、以下により詳細に記載される）の化合物を含むことができる。

【0008】

40

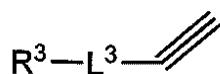
別の態様では、本発明は、ホスホン酸化合物を調製する方法を含み、この方法は、式：

【化 2】



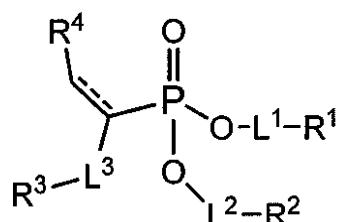
を有する H - ホスホン酸化合物、および式：

【化3】



を有するアルキン化合物を触媒の存在下で結合させ (combine) て、式：

【化4】



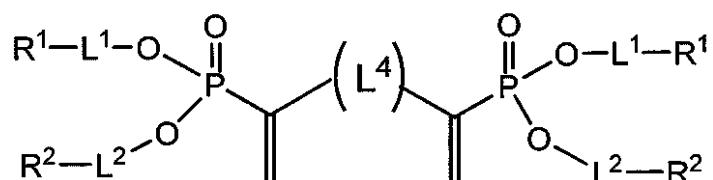
10

を有するホスホン酸化合物を形成する工程を含み、前記H-ホスホン酸化合物、アルキン化合物および本発明のホスホン酸化合物は、以下により詳細に記載される。

【0009】

さらに別の態様では、本発明の化合物は、式：

【化5】



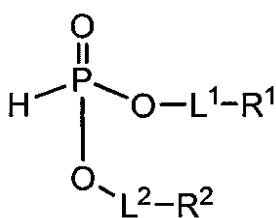
20

(式中、L¹、L²、L⁴、R¹およびR²はそれぞれ、以下により詳細にさらに記載される)の化合物を含むことができる。

【0010】

さらに別の態様では、本発明は、連結骨格を有するホスホン酸化合物を調製する方法を含み、この方法は、式：

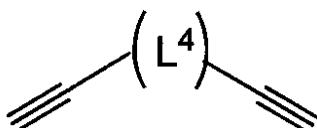
【化6】



30

を有するH-ホスホン酸化合物、および式：

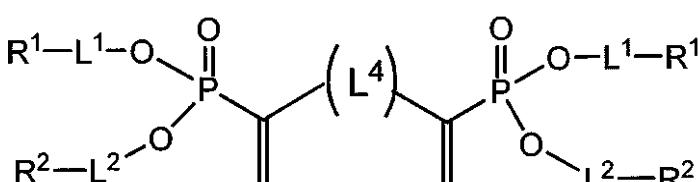
【化7】



40

を有するアルキン化合物を触媒の存在下で結合させて、式：

【化8】



50

を有するホスホン酸化合物を形成する工程を含み、前記 H - ホスホン酸化合物、アルキン化合物、および連結骨格を有する本発明のホスホン酸化合物は、以下により詳細に記載される。

【0011】

本発明のホスホン酸化合物およびそれらの作製方法は、多数の独自の態様を薬物送達および画像診断の領域に提供する。例えば、本発明は、非標的化ナノ粒子の標的化ナノ粒子への変換を容易にすることができる化合物を作製するためのロバストかつ簡便な方法を提供する。加えて、種々の標的化剤、ステルス剤、および / または診断剤のいくつかの組み合わせを、リポソームなどの様々なナノ粒子に組み込むことができる。改変ナノ粒子を作製する際のこの柔軟性は、例えば、特定の治療用途および / または診断用途に適合されたナノ粒子であって、患者への投与後に長期の *in vivo* 半減期を有することもできるナノ粒子にすることができる。

10

【0012】

本明細書および図面の他の部分を参照することによって、本発明の本質および利点についてのさらなる理解を実現することができる。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】図1は、本発明の例示的な実施形態にしたがって、アルキン化合物を含むナノ粒子を用いてホスホン酸化合物を作製する合成方法を示す。

20

【0014】

【図2】図2は、本発明の例示的な実施形態にしたがって、H - ホスホン酸化合物を含むナノ粒子を用いてホスホン酸化合物を作製する合成方法を示す。

【0015】

【図3】図3は、本発明の例示的な実施形態にしたがって、ジオクタデシルオクタ - 1 - エン - 2 - イルホスホネートを調製するための一般的な反応スキームを示す。

【0016】

【図4】図4は、本発明の例示的な実施形態にしたがって、5 - (ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘキサ - 5 - エン酸を調製するための一般的な反応スキームを示す。

30

【0017】

【図5】図5は、本発明の例示的な実施形態にしたがって、5 - (ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘキサ - 5 - エン酸を P E G ₁₀₀₀ - N H ₂ とカップリングするための一般的な反応スキームを示す。

【0018】

【図6】図6は、本発明の例示的な実施形態にしたがって、*tert* - ブチル 5 - (ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘキサ - 5 - エノエートを作製する方法を示す。

【0019】

【図7】図7は、本発明の例示的な実施形態にしたがって、5, 7 - ビス(ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘプタン酸を作製する方法を示す。

【0020】

【図8】図8は、本発明の例示的な実施形態にしたがって、5, 7 - ビス(ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘプタン酸と P E G ₁₀₀₀ - N H ₂ との一般的な反応を提供する。

40

【0021】

【図9】図9は、本発明の例示的な実施形態にしたがって、テトラオクタデシルヘプタン - 1, 3 - ジイルジホスホネートの調製を示す。

【0022】

【図10】図10は、本発明の例示的な実施形態にしたがって、ジオクタデシル 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 - デカオキサトリトリアコンタ - 31 - エン - 31 - イルホスホネートを調製するための一般的な反応スキームを示す。

【0023】

50

【図11】図11は、本発明の例示的な実施形態にしたがって、テトラオクタデシル2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサトリトリアコンタン-32,33-ジイルジホスホネットを調製するための一般的な反応スキームを示す。

【0024】

【図12】図12は、本発明の例示的な実施形態にしたがって、テトラオクタデシル1,1'-(1,3-フェニレン)ビス(エテン-1,1-ジイル)ジホスホネットを調製するための一般的な反応スキームを示す。

【0025】

【図13】図13は、ジオクタデシル1-シクロヘキセニルビニルホスホネットおよび(E,Z)-ジオクタデシル(2-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ビニル)ホスホネットを調製するための反応スキームを示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0026】

発明の詳細な説明

I. 定義

本明細書において使用される場合、記号

【化9】

「—」

20

は単結合を意味し、

【化10】

「=」

は二重結合を意味し、

【化11】

「≡」

は三重結合を意味し、

【化12】

「---」

30

は単結合または二重結合を意味する。

【0027】

本明細書において使用される場合、用語「アルキル」は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、特に明記しない限り、指定された数の炭素原子(すなわち、C₁₀-₂₄は、10個～24個の炭素を意味する)を有する直鎖状または分岐鎖状の炭化水素ラジカルを意味する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1個～36個の炭素の範囲であり得る。ある特定の実施形態では、アルキル基は、10個～24個の炭素の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、アルキル基は、飽和しているものでもよいし不飽和のものでもよく、置換されているものでもよいし非置換のものでもよい。

40

【0028】

本明細書において使用される場合、用語「置換された」は、親分子または基に結合している基を指す。例えば、メチル置換基を有するアルキル基は、メチル置換アルキル基である。適切な置換基としては、限定されないが、ハロ、シアノ、アルキル、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、およびアミドが挙げられる。

【0029】

本明細書において使用される場合、用語「H-ホスホン酸化合物」は、H-P(O)(OL¹-R¹)(OL²-R²)の一般式を有する化合物を指し、本明細書においてさらに記載される。

【0030】

50

本明細書において使用される場合、用語「アルキン化合物」は、一般に、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する化合物を指す。ある特定の実施形態では、本発明に使用されるアルキン化合物は、第一級アルキンを有する。本発明のアルキン化合物は、本明細書においてさらに記載される。

【0031】

本明細書において使用される場合、用語「標的化送達組成物」は、本発明のホスホン酸化合物に結合したナノ粒子組成物を指し、この詳細は、本明細書においてさらに記載される。本発明の組成物は、治療組成物として、診断組成物として、または治療組成物および診断組成物の両方として使用することができる。ある特定の実施形態では、前記組成物は、本明細書においてさらに記載されるように、被験体または試験試料内の特定の標的に標的化することができる。

10

【0032】

本明細書において使用される場合、用語「触媒」は、本発明のある特定のホスホン酸化合物の合成を容易にするために化学反応で使用される試薬を指す。ある特定の実施形態では、触媒は、本明細書においてさらに記載されるように、ヒドロホスホニル化反応に使用することができる。適切な触媒としては、限定されないが、シス- $PdMe_2(PPh_2Me)_2$ 、シス- $PdMe_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd(CH_2=CH_2)(PPh_3)_2$ 、 $Pt(CH_2=CH_2)(PPh_3)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pt(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OAc)_2$ を挙げることができる。

20

【0033】

本明細書において使用される場合、用語「ナノ粒子」は、様々なサイズ、形状、種類、および用途の粒子を指し、これらは、本明細書においてさらに記載される。当業者によつて認識されるように、ナノ粒子の特性、例えば、サイズは、ナノ粒子の種類および/または用途、ならびに当技術分野において一般に周知の他の要因に依存し得る。一般に、ナノ粒子は、約1nm～約1000nmのサイズの範囲であり得る。他の実施形態では、ナノ粒子は、約10nm～約200nmのサイズの範囲であり得る。さらに他の実施形態では、ナノ粒子は、約50nm～約150nmのサイズの範囲であり得る。ある特定の実施形態では、ナノ粒子は、腎排泄限界よりサイズが大きく、例えば、直径が約6nmより大きい。他の実施形態では、ナノ粒子は、肝臓による血流からのクリアランスを回避するのに十分小さく、例えば、直径が1000nmより小さい。ナノ粒子としては、球体、円錐体、スフェロイド、および当技術分野において一般に公知の他の形状を挙げることができる。ナノ粒子は、中空（例えば、コアの外側が中実（solid）で、コアの内側が中空）でもよいし中実でもよく、中空層と中実層または様々な中実層とで多層化されていてもよい。例えば、ナノ粒子は、中実コア領域および中実外側封入領域を含むことができ、これらの両方を架橋することができる。ナノ粒子は、脂質、ポリマー、磁性材料、またはシリカ、金、および酸化鉄などの金属材料などを含む様々な物質の中の1つの物質または任意の組み合わせから構成され得る。脂質としては、脂肪、ワックス、ステロール、コレステロール、脂溶性ビタミン、モノグリセリド、ジグリセリド、リン脂質、スフィンゴ脂質、糖脂質、カチオン性脂質またはアニオン性脂質、誘導体化脂質、およびカルジオリピンなどを挙げることができる。ポリマーとしては、一般にブロックコポリマー、ポリ（乳酸）、ポリ（乳酸-*c*o-グリコール酸）、ポリエチレングリコール、アクリル酸ポリマー、カチオン性ポリマー、ならびにナノ粒子を作製するのに使用するための当技術分野において公知の他のポリマーを挙げることができる。いくつかの実施形態では、ポリマーは、生分解性および/または生体適合性であり得る。ナノ粒子としては、リポソーム、ミセル、リポタンパク質、脂質コーティングバブル、ブロックコポリマーミセル、ポリマーソーム、ニオソーム、量子ドット、酸化鉄粒子、金粒子、デンドリマー、またはシリカ粒子を挙げることができる。ある特定の実施形態では、脂質単層または脂質二重層は、脂質によってコーティングされ得る材料から構成されるナノ粒子、例えば、ポリマーナノ粒子を完全または部分的にコーティングすることができる。いくつかの実施形態では、リポソームとしては、多層ベシクル（MLV）、大单層ベシクル（LUV）、および小单層ベシクル（

30

40

50

SUV)を挙げることができる。

【0034】

本明細書において使用される場合、用語「治療剤」は、有効量で存在する場合、それを必要とする被験体に所望の治療効果を生じさせる化合物または分子を指す。本発明は、本明細書においてさらに記載されるように、広い範囲の治療剤、ならびにナノ粒子およびホスホン酸化合物と併せたこれらの使用を意図する。

【0035】

本明細書において使用される場合、用語「診断剤」は、被験体または試験試料に検出することができる成分を指し、本明細書においてさらに記載される。

【0036】

本明細書において使用される場合、用語「連結基」は、化合物の一部分を連結するホスホン酸化合物の一部を指す。例えば、連結基 L^1 は、 R^1 (例えば、標的化剤) を、ホスホン酸化合物のリンに結合した酸素に連結することができる。調製されるホスホン酸化合物、および化合物に望まれる特性に応じて、容易に入手可能なモノマー成分から連結基をアセンブルして、標的化剤と、例えばナノ粒子に結合され得るホスホン酸化合物の他の部分との適切な分離を実現することができる。

【0037】

本明細書において使用される場合、用語「標的化剤」は、標的に対して特異的である分子を指す。ある特定の実施形態では、標的化剤としては、標的リガンドの低分子模倣体 (例えば、ペプチド模倣リガンド)、標的リガンド (例えば、RGDペプチド含有ペプチド、もしくは葉酸アミド)、または特定の標的に特異的な抗体もしくは抗体断片を挙げることができる。標的化剤は、疾患の特定の発症段階と関連し得る器官、組織、細胞、細胞外マトリックス成分、および/または細胞内コンパートメントにおける標的を含む多種多様な標的に結合することができる。いくつかの実施形態では、標的としては、がん細胞、特にがん幹細胞を挙げることができる。標的としては、細胞表面の抗原、またはがん細胞に存在するかもしくは正常組織と比較してがん細胞ではより優勢な抗原である腫瘍マーカーをさらに挙げることができる。ある特定の実施形態では、標的化剤としては、葉酸誘導体、B-12誘導体、インテグリンRGDペプチド、RGD模倣体、NGR誘導体、ソマトスタチン受容体に結合するソマトスタチン誘導体またはペプチド、例えば、オクトレオチドおよびオクトレオテートなどをさらに挙げることができる。いくつかの実施形態では、標的化剤は、核酸 (例えば、DNAまたはRNA) またはペプチドから構成され、特定の標的に結合するアプタマーであり得る。標的化剤は、受容体標的、特に、腫瘍に関連して発現される受容体標的に特異的または非特異的に結合するように設計することができる。受容体標的の例としては、限定されないが、MUC-1、EGFR、クローディン4、MUC-4、CXCR4、CCR7、FOL1R、ソマトスタチン受容体4、Erbb-B2 (赤芽球性白血病発がん遺伝子相同体2) 受容体、CD44受容体、およびVEGF受容体-2キナーゼが挙げられる。

【0038】

本明細書において使用される場合、用語「ステルス剤」は、ナノ粒子の表面特性を改変することができる分子を指し、本明細書においてさらに記載される。

【0039】

本明細書において使用される場合、用語「に包埋された」は、ナノ粒子の表面の、またはその表面の近傍の薬剤の位置を指す。ナノ粒子に包埋された薬剤は、例えば、リポソームの二重層膜内に位置してもよいし、ナノ粒子の外側ポリマーシェル内に、そのシェル内に含まれるように位置してもよい。

【0040】

本明細書において使用される場合、用語「に封入された」は、ナノ粒子の内側に囲い込まれているかまたは完全に含まれている薬剤の位置を指す。リポソームの場合、例えば、治療剤および/または診断剤を、リポソームの水性内部に存在するように封入することができる。次いで、リポソームを不安定化するか、または封入された薬剤の放出を他の方法

で生じさせることを目的とするある特定の条件によって、このような封入された薬剤の放出を誘発することができる。

【0041】

本明細書において使用される場合、用語「に係留された」は、成分の1つまたは複数が空間内で自由に動き回ることができるような、ある成分の別の成分への結合を指す。ある特定の例示的な実施形態では、結合成分を、ナノ粒子周囲の溶液中で自由に動き回るようナノ粒子に係留することができる。いくつかの実施形態では、結合成分は、ナノ粒子の表面に係留され、表面から離れて伸長することができる。

【0042】

本明細書において使用される場合、用語「脂質」は脂質分子を指し、脂肪、ワックス、ステロール、コレステロール、コレステロール誘導体、脂溶性ビタミン、モノグリセリド、C₈ - C₃₆アルキル、ジグリセリド、リン脂質、スフィンゴ脂質、糖脂質、カチオン性脂質またはアニオン性脂質、および誘導体化脂質などを挙げることができる。脂質は、ミセル、単層、および二重層膜を形成することができる。ある特定の実施形態では、脂質は、リポソームに自己組織化することができる。他の実施形態では、脂質は、単層または二重層としてナノ粒子の表面を覆うことができる。

【0043】

本明細書において使用される場合、用語「アブタマー」は、特定の標的に特異的に結合する天然に存在しないオリゴヌクレオチド（典型的には、20～200ヌクレオチド）を指す。「天然に存在しない」は、天然のヌクレオチド（A、T、C、G、U）の天然に存在しない配列、ならびに天然に存在しないヌクレオチドまたは修飾ヌクレオチドを有するオリゴヌクレオチドを包含する。例えば、「S p i e g e l m e r s（登録商標）」は、鏡像核酸を有するアブタマー、すなわち、天然に存在するD立体配置の代わりにLキラル立体配置にあるアブタマーである。アブタマーは、分子内相互作用を介して、固有の三次元構造を形成し、かつ/または例えば、一次構造もしくは二次構造からの誘導適合機構を介して標的に結合すると構造を変化させることができる。標的へのアブタマーの結合は、従来の相補的核酸ハイブリダイゼーション、例えば、二重らせん形成または三重らせん形成によって媒介されないが、アブタマーの一部は、このようなハイブリダイゼーションに関与することができる。例えば、アブタマーは一般に、分子内ヘアピン構造および他の三次元構造を形成する。アブタマーは、任意の方法または方法の組み合わせによって選択することができる。指數関数的富化によるリガンドの系統的進化（S E L E X（商標））またはその変法は、この分野において一般に使用されている。基本のS E L E X（商標）法は、例えば、米国特許第5,567,588号明細書に記載されている。基本方法に対する多数の変法、例えば、米国特許出願公開第2010015041号明細書に記載されているin vivo S E L E X（商標）も使用することができる。MONOLEX（商標）は、例えば、N i t s c h eら、(2007) B M C B i o t e c h n o l o g y

7:48、および国際公開第02/29093号パンフレットに記載されている別の選択法である。腫瘍細胞内に注入される核酸ライブラリを使用するin vivo選択也可能である（例えば、M i ら、(2010) N a t . C h e m . B i o l . 1:22を参照のこと）。本発明に使用するためのアブタマーは、限定されないが、M U C - 1、E G F R、クローディン4、M U C - 4、C X C R 4、C C R 7、F O L 1 R、ソマトスタチン受容体4、E r b - B 2（赤芽球性白血病発がん遺伝子相同体2）受容体、C D 4 4受容体、V E G F受容体-2キナーゼ、およびヌクレオリンを含む様々な標的に結合するように設計することができる。

【0044】

本明細書において使用される場合、用語「被験体」は、寿命の任意の段階にある任意の哺乳動物、特にヒトを指す。

【0045】

本明細書において使用される場合、用語「投与する」、「投与された」、または「投すること」は、本発明の標的化送達組成物を投与する方法を指す。本発明の標的化送達組

10

20

30

40

50

成物は、局所投与、非経口投与、静脈内投与、皮内投与、筋肉内投与、結腸投与、直腸投与、または腹腔内投与を含む様々な方法で投与することができる。非経口投与および静脈内投与は、好ましい投与方法である。標的化送達組成物は、組成物または製剤の一部として投与することもできる。

【0046】

本明細書において使用される場合、状態、疾患、障害、または症候を「処置する」または状態、疾患、障害、または症候の「処置」という用語は、(i)疾患、障害、または症候を阻害すること、すなわち、その発達を停止すること；および(ii)疾患、障害、または症候を軽減すること、すなわち、疾患、障害、または症候の後退を引き起こすことを包含する。当技術分野において公知であるように、全身送達対局所送達、年齢、体重、全体的な健康、性別、食事、投与時間、薬物相互作用、および状態の重症度についての調整が必要であり得、当業者による通常の実験によって確認することができる。

10

【0047】

本明細書において使用される場合、用語「製剤」は、被験体に投与するための成分の混合物を指す。例えば、関節内(関節内)経路、静脈内経路、筋肉内経路、腫瘍内経路、皮内経路、腹腔内経路、ならびに皮下経路などによる非経口投与に適切な製剤は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および製剤を意図されたレシピエントの血液と等張性にする溶質を含有することができる水性および非水性の等張性滅菌注射液剤、ならびに懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、および保存剤を含むことができる水性滅菌懸濁剤および非水性滅菌懸濁剤を含む。注射液剤および懸濁剤は、滅菌粉末、顆粒、および錠剤からも調製することができる。標的化送達組成物の製剤は、単位用量または複数回用量の密閉容器、例えば、アンプルおよびバイアルで提供することができる。標的化送達組成物は、単独でまたは他の適切な成分と組み合わせて、口または鼻部を通じた吸入を介して投与されるエアロゾル製剤(すなわち、これらは、「噴霧する」ことができる)にすることができる。エアロゾル製剤は、加圧された許容され得る噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、および窒素などの中に入れることができる。直腸投与に適切な製剤としては、例えば、坐剤基剤とともに有効量の標的化送達組成物を含む坐剤が挙げられる。適切な坐剤基剤としては、天然または合成のトリグリセリドまたはパラフィン炭化水素が挙げられる。加えて、標的化送達組成物と、基剤(例えば、液体トリグリセリド、ポリエチレングリコール、およびパラフィン炭化水素が挙げられる)との組み合わせを含有するゼラチン直腸カプセルを使用することも可能である。ある特定の実施形態では、製剤は、局所投与することもできるし、点眼剤の形態で投与することもできる。

20

本発明の実施形態

I I . 概要

【0048】

本発明は、ホスホン酸化合物、ならびにH-ホスホン酸化合物およびアルキン化合物を含むヒドロホスホニル化反応を使用して前記ホスホン酸化合物を作製する方法を提供する。ある特定の実施形態では、本発明のホスホン酸化合物は、ナノ粒子の特性をえるのに使用することができる。例えば、ホスホン酸化合物は、非標的化ナノ粒子を標的化ナノ粒子に変換することができ、またはステルス剤を前記ナノ粒子に結合させて、例えば、患者への投与後に前記ナノ粒子のin vivo半減期を促進することができる。

30

【0049】

さらに、ホスホン酸化合物を作製するのに使用されるヒドロホスホニル化化学反応は、いくつかの独自の態様を提供する。例えば、ナノ粒子がH-ホスホン酸化合物の反応性部分をナノ粒子表面上にディスプレイするように、H-ホスホン酸化合物をナノ粒子に結合させることができる。それに続く反応工程は、例えば、標的化剤を含み、H-ホスホン酸化合物と反応してホスホン酸化合物を形成し、それにより、ナノ粒子を非標的化ナノ粒子から標的化ナノ粒子(これが、対象とする特定の標的に結合することができる標的化剤をディスプレイする)に変換するアルキン化合物を提供することができる。

40

【0050】

50

ホスホン酸化合物およびそれらの作製方法は、診断剤および/または治療剤を患者に送達するのに使用され得るナノ粒子または他の組成物を生成するための多種多様な選択肢を提供する。ある特定の実施形態では、ナノ粒子は、例えば、標的化剤および/またはステルス剤をナノ粒子表面に結合させるためのより安定なシステムをもたらすのに使用され得る例えば2つまたは4つの結合成分を有するホスホン酸化合物のアンカーアセンブリ（anchoring assembly）を含むことができる。あるいは、提示アセンブリ（presentation assembly）をナノ粒子表面上に生成することができ、前記提示アセンブリは、治療剤および/または診断剤の標的化送達を増強することができる例えば2つまたは4つの標的化剤を提示することができる。

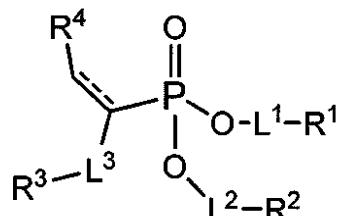
I I I . ホスホン酸化合物

10

【0051】

一態様では、本発明の化合物は、式：

【化13】



20

（式中、

【化14】

によって特定される結合は、単結合または二重結合であり；L¹、L²およびL³はそれぞれ、結合または連結基であり；R¹、R²およびR³はそれぞれ、独立して、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され；R⁴は、Hおよび-P(=O)(OL¹-R¹)(OL²-R²)からなる群より選択されるメンバーであり、R⁴がH以外である場合、

【化15】

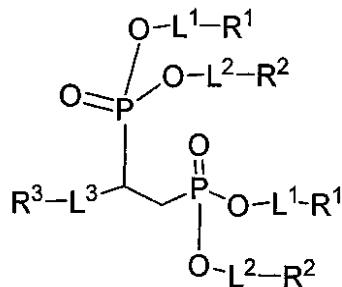
30

によって特定される結合は、単結合である）の化合物を含むことができる。

【0052】

別の態様では、本発明の化合物は、式：

【化16】



40

（式中、R¹およびR²はそれぞれ、結合成分である）を有する化合物を含むことができる。ある特定の実施形態では、結合成分は、飽和または不飽和C₁0-₂4アルキル基、置換された飽和または不飽和C₁0-₂4アルキル基、およびコレステロールから選択され；L¹およびL²はそれぞれ結合である。いくつかの実施形態では、これらの化合物は、ホスホン酸化合物が、ナノ粒子と結合することができる4つの結合成分（2×R¹およ

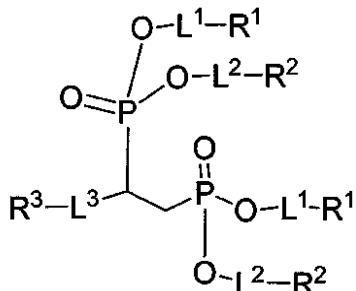
50

び $2 \times R^2$) を含むナノ粒子アンカーアンセンブリを提供することができる。例えば、4つの結合成分は、 R^3 がリポソーム表面上にディスプレイされ、例えば、標的化剤、診断剤またはステルス剤を提示することができるよう、リポソームの脂質二重層表面と相互作用することができる。

【0053】

さらに別の態様では、本発明の化合物は、式：

【化17】



10

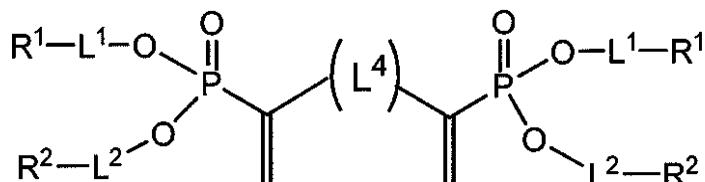
(式中、 R^3 は、結合成分である) を有する化合物を含むことができる。ある特定の実施形態では、結合成分は、飽和または不飽和 C_{10-24} アルキル基、置換された飽和または不飽和 C_{10-24} アルキル基、およびコレステロールから選択され得る。いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 はそれぞれ、独立して、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され得る。これらの実施形態では、前記化合物は、 R^3 が、例えば、脂質二重層と相互作用することができ、 R^1 および R^2 が、例えば、標的化剤、診断剤、ステルス剤またはこれらの組み合わせを提示するように選択され得る提示アセンブリを提供することができる。

20

【0054】

さらに別の態様では、本発明の化合物は、式：

【化18】



30

(式中、 L^1 および L^2 はそれぞれ、結合または連結基であり； R^1 および R^2 はそれぞれ、独立して、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され； L^4 は、アリーレン、アルキレンまたはこれらの組み合わせからなる群より選択される) を有する化合物を含むことができる。

40

【0055】

当業者によって認識されているように、上記アンカーアンセンブリおよび提示アセンブリはまた、

【化19】

—

によって特定される結合が単結合であり、 R^1 、 R^2 および R^3 の各1つが化合物中に存在する化合物に適用することができる。これらの実施形態では、2つの結合成分(例えば、 R^1 および R^2)は、化合物をナノ粒子に結合させるのに使用することができ、あるいは R^3 は、ナノ粒子に結合することができ、 R^1 および R^2 は、例えば、標的化剤、診断剤、ステルス剤またはこれらの組み合わせとして提示され得る。また、本明細書においてさらに記載されるように、 L^1 、 L^2 および L^3 は、本発明のホスホン酸化合物の所望の特徴または構造特性に応じて、結合または連結基であり得る。

50

ナノ粒子

【0056】

多種多様なナノ粒子を、本発明に使用することができる。当業者によって認識されるよう、ナノ粒子の特性、例えば、サイズは、ナノ粒子の種類および／または用途、ならびに当技術分野において一般に周知の他の要因に依存し得る。適切な粒子は、球体、スフェロイド、平型、板形状、管、立方体、立方形、長円形、橢円、円柱、円錐体または角錐であり得る。適切なナノ粒子は、最大寸法（例えば、直径）のサイズが約1nm～約1000nm、約10nm～約200nm、および約50nm～約150nmの範囲であり得る。

【0057】

適切なナノ粒子は、当技術分野において一般に公知の様々な材料で作製することができる。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、脂質、ポリマー、またはシリカ、金、および酸化鉄などの金属材料などを含む1つの物質または様々な物質の任意の組み合わせを含むことができる。ナノ粒子の例としては、限定されないが、リボソーム、ミセル、リボタンパク質、脂質コーティングバブル、ブロックコポリマーミセル、ポリマーソーム、ニオソーム、酸化鉄粒子、金粒子、シリカ粒子、デンドリマー、または量子ドットを挙げることができる。

【0058】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、飽和脂質または不飽和脂質から部分的または完全に構成されるリポソームである。適切な脂質としては、限定されないが、脂肪、ワックス、ステロール、コレステロール、コレステロール誘導体、脂溶性ビタミン、モノグリセリド、ジグリセリド、リン脂質、スフィンゴ脂質、糖脂質、および誘導体化脂質などを挙げることができる。いくつかの実施形態では、適切な脂質としては、両親媒性脂質、中性脂質、非カチオン性脂質、アニオン性脂質、カチオン性脂質、または疎水性脂質を挙げることができる。ある特定の実施形態では、脂質としては、細胞膜に典型的に存在する脂質、例えばリン脂質および／またはスフィンゴ脂質を挙げることができる。適切なリン脂質としては、限定されないが、ホスファチジルコリン（P C）、ホスファチジン酸（P A）、ホスファチジルエタノールアミン（P E）、ホスファチジルグリセロール（P G）、ホスファチジルセリン（P S）、およびホスファチジルイノシトール（P I）が挙げられる。適切なスフィンゴ脂質としては、限定されないが、スフィンゴシン、セラミド、スフィンゴミエリン、セレブロシド、スルファチド、ガングリオシド、およびフィトスフィンゴシンが挙げられる。他の適切な脂質としては、脂質抽出物、例えば、卵P C、心臓抽出物、脳抽出物、肝臓抽出物、およびダイズP Cを挙げることができる。いくつかの実施形態では、ダイズP Cとしては、ヒドロダイズP C（Hydro Soy P C）（HSPC）を挙げができる。カチオン性脂質としては、限定されないが、N,N-ジオレオイル-N,N-ジメチルアンモニウムクロリド（DODAC）、N,N-ジステアリル-N,N-ジメチルアンモニウムプロミド（DDAB）、N-(1-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル)-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド（DOTAP）、N-(1-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル)-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド（DOTMA）、およびN,N-ジメチル-2,3-ジオレオイルオキシ)プロピルアミン（DODMA）が挙げられる。非カチオン性脂質としては、限定されないが、ジミリストイルホスファチジルコリン（DMPC）、ジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）、ジオレオイルホスファチジルコリン（DOPC）、ジパルミトイールホスファチジルコリン（DPPC）、ジミリストイルホスファチジルグリセロール（DMPG）、ジステアロイルホスファチジルグリセロール（DSPG）、ジオレオイルホスファチジルグリセロール（DOPG）、ジパルミトイールホスファチジルグリセロール（DPPG）、ジミリストイルホスファチジルセリン（DMPS）、ジステアロイルホスファチジルセリン（DSPS）、ジオレオイルホスファチジルセリン（DOPS）、ジパルミトイールホスファチジルセリン（DPPS）、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（DOP E）、パルミトイールオレオイルホスファチジルコリン（POPC）、パルミトイール

10

20

30

40

50

オレオイル - ホスファチジルエタノールアミン (P O P E) 、およびジオレオイル - ホスファチジルエタノールアミン 4 - (N - マレイミドメチル) - シクロヘキサン - 1 - カルボキシラート (D O P E - m a l) 、ジパルミトイールホスファチジルエタノールアミン (D P P E) 、ジミリストイルホスホエタノールアミン (D M P E) 、ジステアロイル - ホスファチジル - エタノールアミン (D S P E) 、 1 6 - O - モノメチル P E 、 1 6 - O - ジメチル P E 、 1 8 - 1 - トランス P E 、 1 - ステアロイル - 2 - オレオイル - ホスファチジルエタノールアミン (phosphatidylethanolamine) (S O P E) 、 1 , 2 - ジエライドイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (phosphoethanolamine) (トランス D O P E) 、およびカルジオリピンが挙げられる。ある特定の実施形態では、脂質としては、 P E G 化脂質などの誘導体化脂質を挙げることができる。誘導体化脂質としては、例えば、 D S P E - P E G ₂₀₀₀ 、コレステロール - P E G ₂₀₀₀ 、 D S P E - ポリグリセロール、または当技術分野において一般に周知の他の誘導体を挙げることができる。

【 0 0 5 9 】

脂質の任意の組み合わせを、リポソームなどのナノ粒子を構築するのに使用することができる。ある特定の実施形態では、リポソームの脂質組成は、リポソームの特性、例えば、漏出速度、安定性、粒子サイズ、ゼータ電位、タンパク質結合性、 in vivo 循環、および / または腫瘍、肝臓、および脾臓などの組織への蓄積に影響を与えるように調整することができる。例えば、 D S P C および / またはコレステロールを使用して、リポソームからの漏出を減少させることができる。 D S P G および / または D O T A P などの負または正に荷電した脂質は、リポソームの表面電荷に影響を与えるように含めることができる。いくつかの実施形態では、リポソームは、約 10 種類以下の脂質、または約 5 種類以下の脂質、または約 3 種類以下の脂質を含むことができる。いくつかの実施形態では、存在する特定の種類の脂質のモル百分率 (m o l %) は、典型的には、リポソームなどのナノ粒子中に存在する総脂質の約 0 % ~ 約 10 % 、約 10 % ~ 約 30 % 、約 30 % ~ 約 50 % 、約 50 % ~ 約 70 % 、約 70 % ~ 約 90 % 、約 90 % ~ 100 % を含む。本明細書において記載される脂質はリポソームに含めることもできるし、または該脂質は、ポリマーナノ粒子などの本発明のナノ粒子をコーティングするのに使用することもできる。コーティングは、ナノ粒子を部分的または完全に囲むものでもよく、単層および / または二重層を含むことができる。

【 0 0 6 0 】

他の実施形態では、ナノ粒子の一部または全部は、ポリマー、例えば、プロックコポリマー、またはナノ粒子を作製するための技術分野で公知の他のポリマーを含むことができる。いくつかの実施形態では、ポリマーは、生分解性および / または生体適合性であり得る。適切なポリマーとしては、限定されないが、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリ酸無水物、ポリヒドロキシ酸、ポリプロピルフマレート (polypropylfumurate) 、ポリカプロラクトン、ポリアミド、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリエステル、ポリ (オルトエステル) 、ポリシアノアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリウレタン、ポリホスファゼン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリシアノアクリレート、ポリ尿素、ポリスチレン、ポリアミン、およびこれらの組み合わせを挙げることができる。いくつかの実施形態では、例示的な粒子としては、シェル架橋クネデル (shell cross-linked knedel) を挙げることができ、これは、以下の参考文献 : Becker ら、米国特許出願第 11 / 250830 号明細書 ; Thurnmond, K. B ら、 J. Am. Chem. Soc. , 119 (28) 6656 (1997) ; Wooley, K. L. , Chem. Eur. J. , 3 (9) : 1397 - 1399 (1997) ; Wooley, K. L. , J. Poly. Sci. : Part A : Polymer Chem. , 38 : 1397 - 1407 (2000) にさらに記載されている。他の実施形態では、適切な粒子としては、ポリ (乳酸 co - グリコール酸) (P L G A) を挙げることができる (Fu, K ら、 Pharm. Res. , 27 : 100 - 106 (2000)) 。

10

20

30

40

50

【0061】

さらに他の実施形態では、ナノ粒子は、シリカ、金、および酸化鉄などの本質的に金属である材料から部分的または完全に構成され得る。いくつかの実施形態では、シリカ粒子は、中空、多孔質、および/またはメソポーラスであり得る (*Slow i n g , I . I l a* 、 *A d v . D r u g D e l i v . R e v .* , 60 (11) : 1 2 7 8 - 1 2 8 8 (2 0 0 8))。金粒子は、以下の例示的な参考文献によって示されているように、当技術分野において一般に公知である : *B h a t t a c h a r y a , R . & M u k h e r j e e , P .* , *A d v . D r u g D e l i v . R e v .* , 60 (11) : 1 2 8 9 - 1 3 0 6 (2 0 0 8)。酸化鉄粒子または量子ドットも使用することができ、当技術分野において周知である (*v a n V l e r k e n , L . E . & A m i j i , M . M .* , *E x p e r t O p i n . D r u g D e l i v .* , 3 (2) : 2 0 5 - 2 1 6 (2 0 0 6))。ナノ粒子としては、限定されないが、ウイルス粒子およびセラミック粒子も挙げられる。

ナノ粒子との結合

【0062】

ある特定の実施形態では、結合成分は、ナノ粒子に存在する反応基に結合成分を共有結合させるのに使用され得る官能基を含むことができる。官能基は、例えば、結合成分の末端位置などの結合成分のどこにでも位置することができる。多種多様な官能基が当技術分野において一般に公知であり、いくつかのクラスの反応、例えば、限定されないが、求核置換 (例えば、アミンおよびアルコールのハロゲン化アシルまたは活性エステルとの反応) 、求電子置換 (例えば、エナミン反応) 、ならびに炭素 - 炭素および炭素 - ヘテロ原子多重結合への付加 (例えば、マイケル反応またはディールス - アルダー付加) の下で反応することができる。これらのおよび他の有用な反応は、例えば *M a r c h , A d v a n c e d O r g a n i c C h e m i s t r y* , 3 r d E d . , *J o h n W i l e y & Sons* , *N e w Y o r k* , 1 9 8 5 ; および *H e r m a n s o n , B i o c o n j u g a t e T e c h n i q u e s , A c a d e m i c P r e s s* , *S a n D i e g o* , 1 9 9 6 で考察されている。適切な官能基としては、例えば、(a) 限定されないが、N - ヒドロキシスクシンイミドエステル、N - ヒドロキシベンズトリアゾールエステル、酸ハロゲン化物、アシルイミダゾール、チオエステル、p - ニトロフェニルエステル、アルキル、アルケニル、アルキニル、および芳香族エステルを含むカルボキシル基およびこれらの種々の誘導体 ; (b) エステル、エーテル、アルデヒドなどに変換することができるヒドロキシル基 (c) ハロアルキル基であって、ハロゲン化物を、求核基、例えば、アミン、カルボキシラートアニオン、チオールアニオン、カルボアニオン、またはアルコキシドイオンなどで、後に置き換えることができ、それにより、ハロゲン原子の部位において新しい基の共有結合をもたらすハロアルキル基 ; (d) 例えば、マレイミド基などの、ディールス - アルダー反応に関与することができるジエノフィル基 ; (e) 例えば、イミン、ヒドラゾン、セミカルバゾン、もしくはオキシムなどのカルボニル誘導体の形成をして、またはグリニヤール付加もしくはアルキルリチウム付加などの反応を介して後続の誘導体化が可能であるようなアルデヒド基またはケトン基 ; (f) 例えば、スルホンアミドを形成するためのアミンとの後続の反応のためのハロゲン化スルホニル基 ; (g) ジスルフィドに変換することができるか、またはハロゲン化アシルと反応することができるチオール基 ; (h) 例えば、アシル化、アルキル化、または酸化され得るアミン基またはスルフヒドリル基 ; (i) 例えば、付加環化、アシル化、マイケル付加などを起こすことができるアルケン ; ならびに (j) 例えば、アミンおよびヒドロキシル化合物と反応することができるエポキシドを挙げることができる。いくつかの実施形態では、クリック化学ベースのプラットフォームを用いて、ナノ粒子に結合成分を結合させることができる (*K o l b , H . C . e t a l . M . G . F i n n a n d K . B . S h a r p l e s s , A n g e w . C h e m . I n t ' l . E d . 4 0 (11) : 2 0 0 4 (2 0 0 1)*)。いくつかの実施形態では、結合成分は、1つの官能基、またはナノ粒子との複数の共有結合をもたらす複数の官能基を含むことができる。

【0063】

10

20

30

40

50

表1は、本発明に使用され得る官能基のさらなる非限定的かつ代表的なリストを提供する。

表1. 共役化学反応についての例示的な官能基のペア

【表1】

官能基:	反応相手:
ケトン基およびアルデヒド基	アミノ、ヒドラジドおよびアミノオキシ
イミド	アミノ、ヒドラジドおよびアミノオキシ
シアノ	ヒドロキシ
アルキル化剤(ハロアルキル基およびマレイミド誘導体など)	チオール、アミノ、ヒドラジド、アミノオキシ
カルボキシル基(活性化カルボキシル基を含む)	アミノ、ヒドロキシル、ヒドラジド、アミノオキシ
活性化スルホニル基(スルホニルクロリドなど)	アミノ、ヒドロキシル、ヒドラジド、アミノオキシ
スルフヒドリル	スルフヒドリル
His-タグ(6-Hisタグ付きペプチドまたはタンパク質など)	ニッケルトリロ酢酸

【0064】

他の実施形態では、結合成分は、非共有結合性の相互作用によってナノ粒子に結合させることができ、これらとしては、限定されないが、親和性相互作用、金属配位、物理的吸着、疎水性相互作用、ファンデルワールス相互作用、水素結合相互作用、磁気相互作用、静電相互作用、双極子-双極子相互作用、抗体結合相互作用、および相補性DNA同士間のハイブリダイゼーション相互作用などを挙げることができる。いくつかの実施形態では、結合成分は、ナノ粒子の脂質二重層部分に存在してもよく、この場合、ある特定の実施形態では、ナノ粒子はリポソームである。例えば、結合成分は、脂質二重層の疎水性領域および/または親水性領域と部分的または完全に相互作用する脂質またはリン脂質(例えば、飽和しているものでもよいし不飽和のものでもよいC₈-C₃₆アルキル)であり得る。いくつかの実施形態では、結合成分は、ナノ粒子との非共有結合性相互作用を可能にする1つの基を含むことができるが、複数の基も意図される。例えば、複数のイオン電荷を使用することによって、結合成分とナノ粒子との間の十分な非共有結合性相互作用を生じさせることができる。代替の実施形態では、結合成分は、複数の脂質が、リポソームの二重層膜、またはナノ粒子上にコーティングされた二重層もしくは单層と相互作用するように、複数の脂質を含むことができる。ある特定の実施形態では、周囲の溶液の条件を改変して非共有結合性相互作用を破壊し、それにより、ナノ粒子から結合成分を解離させることができる。

【0065】

本明細書においてさらに記載されるように、本発明の化合物のいくつかは、結合成分としてR¹、R²および/またはR³を含むことができる。いくつかの実施形態では、結合成分は、飽和もしくは不飽和C₁₀-C₂₄アルキル基、置換された飽和もしくは不飽和C₁₀-C₂₄アルキル基、またはコレステロールを含むことができる。ある特定の例示的な実施形態では、結合成分は、結合成分と脂質二重層との結合を容易にするように選択

10

20

30

40

50

することができる。例えば、二重結合の長さ、部位および構造ならびに／またはアルキル基の置換は、脂質二重層との所望レベルの組み込みを提供して、例えば、標的化剤および／またはステルス剤などの他の成分をディスプレイするリポソームの表面特性の改変を可能にするように選択することができる。

【0066】

他の実施形態では、ホスホン酸化合物は、連結基 L^1 、 L^2 および／または L^3 によって、ナノ粒子に直接結合させることができる。これらの実施形態では、 R^1 、 R^2 および／または R^3 は、ナノ粒子であり得る。

連結基

【0067】

連結基は、本発明のホスホン酸化合物の別の特徴である。当業者であれば、様々な連結基が当技術分野において公知であり、例えば、以下の参考文献：Hermannson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, 2nd Ed., Academic Press, Inc. (2008) に見出し得ることを認識することができる。本発明の連結基を使用して、化合物の異なる部分間に間隔 (spacing) を提供するなど、さらなる特性を化合物に提供することができる。この間隔を使用して、例えば、ナノ粒子から離れて位置する標的化剤が標的に結合することができる場合に、例えば、ナノ粒子によって引き起こされる立体障害問題を克服することができる。いくつかの実施形態では、連結基を使用して、化合物の物理的特性を変化させることができる。

【0068】

いくつかの実施形態では、本発明のホスホン酸化合物は、それぞれが独立して連結基または結合であり得る L^1 、 L^2 、および L^3 を含む。ある特定の実施形態では、 L^1 、 L^2 、および L^3 はそれぞれ、独立して、親水性非免疫原性水溶性連結基であるように選択することができる。本発明の親水性非免疫原性水溶性連結基としては、限定されないが、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリカルボキシラート、多糖、およびデキストランを挙げることができる。当業者であれば、上で考察した間隔の検討事項などのある特定の用途のために、連結基の長さおよび／または化学特性を選択することができることを認識する。

【0069】

他の実施形態では、連結基は、例えば、 C_{1-30} アルキレン連結基または類似のヘテロアルキレン連結基（炭素鎖が、O、N および S から選択される 1 個～10 個のヘテロ原子によって中断されているアルキレン連結基）であり得る。あるいは、いくつかの実施形態では、連結基としては、フェニレン環またはヘテロアリールカウンターパートなどのアリール部分を挙げることができる。ある特定の実施形態では、連結基としては、結合成分について上に列挙した官能基を挙げることができる。官能基（例えば、カルボキシル基）は、別の作用物質（例えば、ステルス剤または標的化剤）をホスホン酸化合物に結合させるのに使用することができる。広い範囲の一般に周知の連結化学反応を用いて、当業者であれば、本明細書において記載される作用物質（例えば、ステルス剤）に結合させるために連結基を使用することができる無数の方法を認識するであろう。

【0070】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、例えば、本明細書においてさらに記載されるホスホン酸化合物に結合することができる連結骨格をさらに含むことができる。本発明の連結骨格は L^4 によって表され、アルキレン、アリーレンまたはこれらの組み合わせを挙げることができる。連結骨格としては、アルキレン連結骨格または類似のヘテロアルキレン連結骨格（炭素鎖が、O、N および S から選択される 1 個～10 個のヘテロ原子によって中断されているアルキレン連結基）を挙げることができる。連結骨格としては、アリーレン連結骨格（例えば、フェニレン）または類似のヘテロアリーレン連結骨格（芳香環中の炭素の少なくとも 1 つが、O、N および S から選択されるヘテロ原子で置換されているアリーレン連結骨格）も挙げることができる。いくつかの実施形態では、 L^4 としては、場合により、置換アルキレン、置換アリーレンまたはこれらの組み合わせを挙げるこ

10

20

30

40

50

とができる。例えば、アルキレンおよび／またはアリーレンは、アルキル、アミン、ニトリルおよびカルボン酸で置換され得る。

ステルス剤

【0071】

いくつかの実施形態では、ホスホン酸化合物は、少なくとも1つのステルス剤を含むことができる。例えば、ある特定の実施形態では、R¹、R²、およびR³は、独立して、ステルス剤であるように選択することができる。ステルス剤は、ナノ粒子が互いにおよび血液細胞または血管壁に粘着するのを防ぐことができる。ある特定の実施形態では、ステルスナノ粒子、例えばステルスリポソームは、ナノ粒子が被験体に投与される場合に、免疫原性および／または反応原性を減少させることができる。ステルス剤はまた、被験体でのナノ粒子の血液循環時間を増加させることができる。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、例えば、ナノ粒子がステルス剤から部分的にもしくは完全に構成されるか、またはナノ粒子がステルス剤でコーティングされるように、ステルス剤を含むことができる。本発明に使用するためのステルス剤としては、当技術分野において一般に周知のものを挙げることができる。適切なステルス剤としては、限定されないが、デンドリマー、ポリアルキレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリカルボキシラート、多糖、および／またはヒドロキシアルキルデンブンを挙げることができる。結合成分に関して上に記載したように、ステルス剤は、共有結合および／または非共有結合を介して、本明細書において記載されるホスホン酸化合物に結合させることができる。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書において記載されるホスホン酸化合物へのステルス剤の結合は、ステルス剤の末端官能基（例えば、アミノ基）と官能基（例えば、カルボキシル基）を末端に有する連結基との間の反応を伴うことができる。

10

20

30

40

【0072】

ある特定の実施形態では、ステルス剤としては、ポリアルキレンオキシド、例えば「ポリエチレングリコール」を挙げることができるが、これは当技術分野において周知であり、一般に、エチレンオキシドのオリゴマーまたはポリマーを指す。ポリエチレングリコール（PEG）は直鎖状でもよいし分岐状でもよく、分岐状のPEG分子は、中心コアから出るさらなるPEG分子を有することができ、かつ／または複数のPEG分子は、ポリマー骨格にグラフトすることができる。当技術分野において理解されているように、ポリエチレングリコールはある分子量分布で生成することができ、その分布を使用してPEGの種類を特定することができる。例えば、PEG₅₀₀は、当技術分野において一般に公知の方法によって測定した場合に約500g/molの平均分子量を有するPEG分子の分布によって特定される。あるいは、PEGは、以下の式：H-[O-(CH₂)₂]_n-OH（式中、nは、このポリマーに存在するモノマーの数である（例えば、nは、1～200の範囲であり得る））によって表すことができる。例えば、PEG₁₀₀の分布では、nが2に等しいPEGポリマーを挙げることができる。別の例では、PEG₁₀₀₀としては、nが24に等しいPEG分子を挙げることができる。あるいは、PEG₅₀₀₀としては、nが114に等しいPEG分子を挙げることができる。いくつかの実施形態では、上に示したように、PEGは、-OH基に代えてメチル基を末端に有することができる。

【0073】

ある特定の実施形態では、PEGとしては、低分子量または高分子量のPEG、例えばPEG₁₀₀、PEG₅₀₀、PEG₁₀₀₀、PEG₂₀₀₀、PEG₃₄₀₀、PEG₅₀₀₀、PEG₁₀₀₀₀、またはPEG₂₀₀₀₀を挙げることができる。いくつかの実施形態では、PEGは、PEG₁₀₀～PEG₁₀₀₀₀、またはPEG₁₀₀₀～PEG₁₀₀₀₀、またはPEG₁₀₀₀₀～PEG₅₀₀₀₀の範囲であり得る。ある特定の実施形態では、ステルス剤は、PEG₅₀₀、PEG₁₀₀₀、PEG₂₀₀₀、またはPEG₅₀₀₀であり得る。ある特定の実施形態では、PEGは、アミン、メチルエーテル、アルコール、またはカルボン酸を末端に有することができる。ある特定の実施形態では、ステルス剤としては、それぞれが連結基で互いに連結された少なくとも2つのP

50

EG分子を挙げることができる。連結基としては、上記のもの、例えばアミド結合(amide linkage)を挙げることができる。いくつかの実施形態では、PEG化脂質は、ナノ粒子、例えばリポソームの二重層に、ナノ粒子を「ステルス」にするのに十分な量で存在し、ここで、ステルスナノ粒子は、減少した免疫原性を示す。

治療剤

【0074】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、治療剤、診断剤、またはこれらの組み合わせを含むことができる。ある特定の実施形態では、治療剤および/または診断剤は、本発明のホスホン酸化合物と直接結合させることができる。例えば、治療剤および/または診断剤は、ホスホン酸化合物に共有結合させることができる。他の実施形態では、治療剤および/または診断剤は、本発明のホスホン酸化合物と結合したナノ粒子内、該ナノ粒子上、または該ナノ粒子周囲のどこにでも存在することができる。いくつかの実施形態では、治療剤および/または診断剤は、ナノ粒子に包埋するか、ナノ粒子に封入するか、またはナノ粒子に係留することができる。ある特定の実施形態では、ナノ粒子はリポソームであり、診断剤および/または治療剤は、該リポソームに封入されている。

10

【0075】

本発明に使用される治療剤は、被験体における状態を処置するように向けられた任意の薬剤を含むことができる。一般に、限定されないが、United States Pharmacopeia (U.S.P.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill, 2001; Katzung, Ed., Basic and Clinical Pharmacology, McGraw-Hill / Appleton & Lange, 8th ed., September 21, 2000; Physician's Desk Reference (Thomson Publishing; および/またはThe Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 18th ed., 2006, Beers and Berkow, Eds., Merck Publishing Group; または、動物の場合には、The Merck Veterinary Manual, 9th ed., Kahn Ed., Merck Publishing Group, 2005(これらの文献はすべて、参照により本明細書に組み込まれる)に列挙されている薬剤を含む当技術分野において公知の任意の治療剤を使用することができる。

20

【0076】

治療剤は、処置されることが所望される疾患の種類に応じて選択することができる。例えば、ある特定の種類のがんまたは腫瘍、例えば、癌、肉腫、白血病、リンパ腫、骨髄腫、および中枢神経系がん、ならびに固形腫瘍および混合腫瘍は、同じまたは場合により異なる治療剤の投与を伴い得る。ある特定の実施形態では、被験体におけるがん状態を処置するかまたは該がん状態に影響を与えるように治療剤を送達することができ、治療剤としては、化学療法剤、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、アントラサイクリン、アルカロイド、トポイソメラーゼ阻害剤、および他の抗がん剤を挙げることができる。いくつかの実施形態では、上記薬剤としては、アンチセンス剤、マイクロRNA剤、siRNA剤および/またはshRNA剤を挙げることができる。

30

【0077】

いくつかの実施形態では、治療剤としては、限定されないが、アバスチン、ドキソルビシン、シスプラチニン、オキサリプラチニン、カルボプラチニン、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン(gemcitabine)、またはタキサン、例えば、パクリタキセルおよびドセタキセルを含む抗がん剤または細胞傷害剤を挙げることができる。さらなる抗がん剤としては、限定されないが、20-epi-1,25ジヒドロキシビタミンD3, 4-イポメアノール、5-エチニルウラシル、9-ジヒドロタキソール、アビラテロン、アシビシン、アクラルビシン、アコダゾール塩酸塩、アクロニン、アシルフルベン、アデシペノール、アドゼレシン、アルデスロイキン、全ての-tkアンタゴニスト、アルトレタミン

40

50

、アンバムスチン、アンボマイシン、酢酸アメタントロン、アミドックス (a m i d o x) 、アミホスチン、アミノグルテチミド、アミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンドログラホリド、新脈管形成阻害剤、アンタゴニストD、アンタゴニストG、アンタレリクス (a n t a r e l i x) 、アントラマイシン、；抗背側形態形成タンパク質-1 (a n t i - d o r s a l i z i n g m o r p h o g e n e t i c p r o t e i n - 1) 、抗エストロゲン剤、アンチネオプラスチン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アフィディコリングリシネット、アポトーシス遺伝子モジュレーター、アポトーシス制御因子、アプリン酸、A R A - C D P - D L - P T B A 、アルギニンデアミナーゼ、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アスラクリン、アタメスタン、アトリムスチン、アキシナスタチン1、アキシナスタチン2、アキシナスタチン3、アザシチジン、アザセトロン、アザトキシン、アザチロシン、アゼテパ、アゾトマイシン、バッカチンII誘導体、バラノール、バチマスタッフ、ベンゾクロリン、ベンゾデパ、ベンゾイルスタウロスボリン、ベータラクタム誘導体、-アレチン、ベタクラマイシンB、ベツリン酸、B F G F 阻害剤、ビカルタミド、ビサントレン、ビサントレン塩酸塩、ビスアジリジニルスペルミン、ビスナフィド、ジメシル酸ビスナフィド、ビストラテンA、ビゼレシン、ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、B R C / A B L アンタゴニスト、ブレフレート、ブレキナルナトリウム、プロピリミン、ブドチタン、ブスルファン、ブチオニンスルホキシイミン、カクチノマイシン、カルシポトリオール、カルホスチンC、カルステロン、カンプトテシン誘導体、カナリアポックスIL-2、カペシタピン、カラセミド、カルベチマー、カルボプラチン、カルボキサミド-アミノ-トリアゾール、カルボキシアミドトリアゾール、カレストM3、カルムスチン、c a m 7 0 0 、軟骨由来阻害因子、カルビシン塩酸塩、カルゼレシン、カゼインキナーゼ阻害剤、カスタノスペルミン、セクロピンB、セデフィンゴール、セトロレリクス、クロラムブシル、クロリン、クロロキノキサリンスルホンアミド、シカプロスト、シロレマイシン、シスプラチン、c i s - ポルフィリン、クラドリビン、クロミフェン類似体、クロトリマゾール、コリスマイシンA、コリスマイシンB、コンブレタスタチンA4、コンブレタスタチン類似体、コナゲニン、クランベシジン816 (c r a m b e s c i d i n 8 1 6) 、クリスナトール、メシル酸クリスナトール、クリプトフィシン8、クリプトフィシンA誘導体、キュラシンA、シクロペンタアントラキノン、シクロホスファミド、シクロプラタム、シペマイシン、シタラビン、シタラビンオクホスフェート、細胞溶解因子、シトスタチン、ダカルバジン、ダクリキシマブ、ダクチノマイシン、ダウノルビシン塩酸塩、デシタビン、デヒドロジデムニンB、デスロレリン、デキシホスファミド、デキソルマプラチン、デクスラゾキサン、デクスベラパミル、デザグアニン、メシル酸デザグアニン、ジアジコン、ジデムニンB、ジドックス、ジエチルノルスペルミン、ジヒドロ-5-アザシチジン、ジオキサマイシン、ジフェニルスビロムスチン、ドセタキセル、ドコサノール、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、ドキソルビシン塩酸塩、ドロロキシフェン、クエン酸ドロロキシフェン、プロピオン酸ドロモスタノロン、ドロナビノール、ズアゾマイシン (d u a z o m y c i n) 、デュオカルマイシンSA、エブセレン、エコムスチン、エダトレキサート、エデルホシン、エドレコロマブ、エフロミチン、塩酸エフロミチン、エレメン、エルサミトルシン、エミテフール、エンロプラチン、エンプロメート、エピプロビジン、エピルビシン、エピルビシン塩酸塩、エプリステリド、エルブロゾール、赤血球遺伝子療法ベクターシステム、塩酸エソルビシン、エストラムスチン、エストラムスチン類似体、リン酸エストラムスチンナトリウム、エストロゲンアゴニスト、エストロゲンアンタゴニスト、エタニダゾール、エトボシド、リン酸エトボシド、エトプリン、エキセメスタン、ファドロゾール、塩酸ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フィルグラスチム、フィナステリド、フラボピリドール、フレゼラスチム、フロクスウリジン、フルアステロン、フルダラビン、リン酸フルダラビン、塩酸フルオロダウノルニシン、フルオロウラシル、フルオロシタビン、ホルフェニメクス、フォルメスタン、ホスキドン、ホストリエシン、ホストリエシンナトリウム、ホテムスチン、ガドリニウムテキサフィリン、硝酸ガリウム、ガロシタビン、ガニレリクス、ゼラチナーゼ阻害剤、ゲムシタビン、塩

10

20

30

40

50

酸ゲムシタピン、グルタチオン阻害剤、ヘプスルファム、ヘレグリン、ヘキサメチレンビスアセトアミド、ヒドロキシウレア、ヒペリシン、イバンドロン酸、イダルビシン、塩酸イダルビシン、イドキシフェン、イドラマントン、イホスファミド、イルモホシン、イロマstattt、イミダゾアクリドン、イミキモド、免疫賦活ペプチド、インスリン様増殖因子-1受容体阻害剤、インターフェロンアゴニスト、インターフェロンアルファ-2A、インターフェロンアルファ-2B、インターフェロンアルファ-N1、インターフェロンアルファ-N3、インターフェロンベータ-I A、インターフェロンガンマ-I B、インターフェロン、インターロイキン、イオベングアン、ヨードドキソルビシン、イプロプラチン、イリノテカン、塩酸イリノテカン、イロプラクト、イルソグラジン、イソベンガゾール、イソホモハリコンドリンB、イタセトロン、ジャスプラキノリド、カハラリドF、ラメラリン-Nトリアセテート、ランレオチド、酢酸ランレオチド、レイナマイシン、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レブトルスタチン、レトロゾール、白血病抑制因子、白血球アルファインターフェロン、酢酸ロイプロリド、ロイプロリド/エストロゲン/プロゲステロン、リュープロレリン、レバミゾール、リアロゾール、塩酸リアロゾール、直鎖ポリアミン類似体、親油性二糖ペプチド、親油性白金化合物、リッソクリナミド7(*lissoclinamide 7*)、ロバプラチン、ロンブリシン(*lombbricine*)、ロメトレキソール、ロメトレキソールナトリウム、ロムスチン、ロニダミン、ロソキサントロン、塩酸ロソキサントロン、ロバスタチン、ロキソリビン、ルルトテカン(*lurtotecan*)、ルテチウムテキサフィリン、リソフィリン、溶解性ペプチド、メイタンシン(*maitansine*)、マンノスタチンA、マリマstattt、マソプロコール、マスピn、マトリライシン阻害剤、マトリックスマタロプロテイナーゼ阻害剤、メイタンシン、塩酸メクロレタミン、酢酸メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、メルファラン、メノガリル、メルバロン、メルカプトプリン、メテレリン、メチオニナーゼ、メトトレキセート、メトトレキセートナトリウム、メトクロプラミド、メトプリン、メツレデバ、微細藻類プロテインキナーゼC阻害剤、MIF阻害剤、ミフェプリストン、ミルテホシン、ミリモスチム、ミスマッチニ本鎖RNA、ミチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトギリン、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトマルシン、マイトイマイシン、マイトイマイシン類似体、ミトナフィド、ミトスペル、ミトタン、マイトイキシン線維芽細胞増殖因子-サポリン、ミトキサントロン、塩酸ミトキサントロン、モファロテン、モルグラモスチム、モノクローナル抗体、ヒト緜毛性ゴナドトロピン、モノホスホリル脂質a/ミオバクテリウム細胞壁SK、モピダモール、多剤耐性遺伝子阻害剤、多発性腫瘍抑制因子1に基づく療法、マスター抗がん剤、ミカペルオキシドB、マイコバクテリア細胞壁抽出物、ミコフェノール酸、ミリアポロン、n-アセチルジナリン、ナファレリン、ナグレスチブ、ナロキソン/ペンタゾシン、ナバピン、ナフテルピン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ネモルビシン、ネリドロン酸、中性エンドペプチダーゼ、ニルタミド、ニサマイシン、一酸化窒素モジュレーター、窒素酸化物抗酸化剤、ニトルリン、ノコダゾール、ノガラマイシン、n-置換ベンズアミド、06-ベンジルグアニン、オクトレオチド、オキセノン、オリゴヌクレオチド、オナブリストン、オンダンセトロン、オラシン、経口サイトカイン誘導物質、オルマプラチン、オサテロン、オキサリプラチン、オキサウノマイシン、オキシスラン、パクリタキセル、パクリタキセル類似体、パクリタキセル誘導体、パラウアミン、パルミトイールリゾキシン、パミドロン酸、パナキシトリオール、パノミフェン、パラバクチン、パゼリップチン、ペグアスパラガーゼ、ペルデシン、ペリオマイシン、ペントタムスチン、ペントサンポリサルフェートナトリウム、ペントスタチン、ペントロゾール、硫酸ペプロマイシン、ペルフルブロン、ペルホスファミド、ペリリルアルコール、フェナジノマイシン、フェニルアセテート、ホスファターゼ阻害剤、ピシバニール、塩酸ピロカルピン、ピポブロマン、ピポスルファン、ピラルビシン、ピリトレキシム、塩酸ピロキサントロン、プラセチンA、プラセチンB、プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター、白金錯体、白金化合物、白金-トリアミン錯体、ブリカマイシン、プロメスタン、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニムスチン、塩酸プロカルバジン、プロピルビス-アクリドン、プロスタグラニンJ2、前立腺癌抗アンドロゲン

ン剤、プロテアソーム阻害剤、プロテインAに基づく免疫モジュレーター、プロテインキナーゼC阻害剤、タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤、ピューロマイシン、塩酸ピューロマイシン、ブルプリン、ピラゾフリン、ピラゾロアクリジン、ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレンコンジュゲート、R A F アンタゴニスト、ラルチトレキセド、ラモセトロン、R A S ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、R A S 阻害剤、R A S - G A P 阻害剤、脱メチル化レトリプチン、レニウムR E 1 8 6 エチドロネート、リゾキシン、リボプリン、リボザイム、R I I レチナミド、R N A i 、ログレチミド、ロヒツキン、ロムルチド、ロキニメクス、ルビギノンB 1 、ルボキシル、サフィンゴール、塩酸サフィンゴール、サイントピン、s a r c n u 、サルコフィトールA、サルグラモスチム、S D I 1 模倣体、セムスチン、老化由来阻害因子1 (s e n e s c e n c e d e r i v e d i n h i b i t o r 1) 、センスオリゴヌクレオチド、シグナル伝達阻害剤、シグナル伝達モジュレーター、シムトラゼン、単鎖抗原結合タンパク質、シゾフィラン (s i z o f u r a n) 、ソブゾキサン、ボロカブティトナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、ソルベロール、ソマトメジン結合タンパク質、ソネルミン、スバルホス酸ナトリウム、スバルホス酸、スバルソマイシン、スピカマイシンD、塩酸スピロゲルマニウム、スピロムスチン、スピロプラチン、スプレノペンチン、スポンギスタチン1、スクアラミン、幹細胞阻害剤、幹細胞分裂阻害剤、スチピアミド、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ストロメライシン阻害剤、スルフィノシン、スロフェヌル、超活性血管作用性腸ペプチドアンタゴニスト、スラジスタ、スラミン、スワインソニン、合成グリコサミノグリカン、タリソマイシン、タリムスチ 10
ン、タモキシフェンメチオジド、タウロムスチン、タザロテン、テコガランナトリウム、テガフル、テルラピリリウム、テロメラーゼ阻害剤、塩酸テロキサントロン、テモポルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テロキシロン、テストラクトン、テトラクロロデカオキシド、テトラゾミン、タリプラスチム、サリドマイド、チアミブリン、チオコラリン、チオグアニン、チオテパ、トロンボポエチン、トロンボポエチン模倣体、チマルファシン、サイモボエチン受容体アゴニスト、チモトリナン、甲状腺刺激ホルモン、チアゾフリン、スズエチルエチオプルブリン、チラバザミン、二塩化チタノセン、塩酸トポテカン、トプセンチン、トレミフェン、クエン酸トレミフェン、全能性幹細胞因子、翻訳阻害剤、酢酸トレストロン、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリシリビン、リン酸トリシリビン、トリメトレキセート、グルクロン酸トリメトレキセート、トリプトレリン、トロピセトロン、塩酸ツブロゾール、ツロステリド、チロシンキナーゼ阻害剤、チロホスチム (t y r p h o s t i n) 、U B C 阻害剤、ウベニメクス、ウラシルマスター、ウレデパ、尿生殖洞由来増殖阻害因子、ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト、バブレオチド、バリオリンB、ベラレソール、ベラミン、ベルジン、ベルテポルフィン、硫酸ビンプラスチ 20
ン、硫酸ビンクリスチム、ビンデシン、硫酸ビンデシン、硫酸ビネビジン、硫酸ビングリシネート、硫酸ビンロイロシン、ビノレルビン、酒石酸ビノレルビン、硫酸ビンロシジン、ビンキサルチム、硫酸ビンゾリジン、ビタキシン、ボロゾール、ザノテロン、ゼニプラチム、ジラスコルブ、ジノスタチム、ジノスタチンスチマラマー、またはゾルビシン塩酸塩を挙げることができる。 30
40

【 0 0 7 8 】

いくつかの実施形態では、治療剤は、2つ以上の治療剤の投与を含む薬剤カクテルの一部であり得る。例えば、シスプラチムおよびオキサリプラチムの両方を有するリポソームを投与することができる。加えて、治療剤は、免疫刺激アジュバント、例えば、アルミニウムゲルもしくはアルミニウム塩のアジュバント（例えば、リン酸アルミニウム（ a l u m i n i u m p h o s p h a t e ）または水酸化アルミニウム）、リン酸カルシウム、エンドトキシン、およびトール様受容体アジュバントなどの前、それらの後、またはそれらとともに送達することができる。

【 0 0 7 9 】

本発明の治療剤は、治療用途に使用するための放射性核種も含むことができる。例えば

、^{1 1 1} Inなどのオージェ電子のエミッターを、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)または^{1, 4, 7, 10}-テトラアザシクロドデカン-^{1, 4, 7, 10}-四酢酸(DOTA)などのキレートと結合させて、処置に使用するべき標的化送達組成物、例えばリポソームに含めることができる。他の適切な放射性核種および/または放射性核種-キレートの結合としては、限定されないが、ベータ放射性核種(¹⁷⁷Lu、¹⁵³Sm、^{88/90}Y)とDOTA、⁶⁴Cu-TETA、^{188/186}Re(CO)₃-IDA；^{188/186}Re(CO)トリアミン(環状または直鎖状)、^{188/186}Re(CO)₃-Enpy2、および^{188/186}Re(CO)₃-DTPAを挙げることができる。

【0080】

10

上記のように、本発明に使用される治療剤は、ナノ粒子に包埋するか、ナノ粒子に封入するか、またはナノ粒子に係留するなどの様々な方法でナノ粒子に結合させることができる。治療剤の充填は、例えば、以下の参考文献：de Villiers, M. Mら、Eds., Nanotechnology in Drug Delivery, Springer (2009)；Gregoriadis, G., Ed., Liposome Technology: Entrapment of drugs and other materials into liposomes, CRC Press (2006)に開示されている当技術分野において公知の様々な方法によって行うことができる。一実施形態群では、1つまたは複数の治療剤をリポソームに充填することができる。リポソームの充填は、例えば、能動的または受動的に行うことができる。例えば、治療剤がリポソーム内に封入されるように、溶液中のリポソームの自己組織化プロセスの間に治療剤を含めることができる。ある特定の実施形態では、治療剤は、リポソーム二重層に、または多重膜リポソームの複数の層内に包埋することもできる。代替の実施形態では、治療剤は、リポソームに能動的に充填することができる。例えば、治療剤を含有する溶液に対して二重層膜を透過性にするような条件(例えば、エレクトロポレーション)にリポソームを曝露し、それにより、治療剤がリポソームの内部体積に入ることを可能にすることができます。

20

診断剤

【0081】

30

本発明に使用される診断剤は、例えば、以下の参考文献：Armstrongら、Diagnostic Imaging, 5th Ed., Blackwell Publishing (2004)；Torchilin, V. P., Ed., Targeted Delivery of Imaging Agents, CRC Press (1995)；Vallabhanjosula, S., Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT, Springer (2009)に示されている当技術分野において公知の任意の診断剤を挙げることができる。ある特定の実施形態では、R¹、R²、およびR³は、独立して、診断剤であるように選択することができる。診断剤は、限定されないが、放射シグナル、放射性シグナル、エコー源性シグナル、光学シグナル、蛍光シグナル、吸収シグナル、磁気シグナル、または断層撮影シグナルを含む検出可能なシグナルを提供および/または増強する薬剤を含む様々な方法によって検出することができる。診断剤をイメージングするための技術としては、限定されないが、単光子放出コンピュータ断層撮影(SPECT)、磁気共鳴イメージング(MRI)、光学的イメージング、ポジトロン放出断層撮影(PET)、コンピュータ断層撮影(CT)、X線イメージング、および線イメージングなどを挙げることができる。

40

【0082】

50

いくつかの実施形態では、診断剤は、例えば、様々な画像診断技術に使用される金属イオンに結合するキレーターを含むことができる。例示的なキレーターとしては、限定されないが、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、[4-(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカ-1-イル)メチル]安息香酸(CPTA)、シクロヘキサンジアミン

四酢酸(CDTA)、エチレンビス(オキシエチレンニトリロ)四酢酸(EGTA)、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)、クエン酸、ヒドロキシエチルエチレンジアミン三酢酸(HEDTA)、イミノ二酢酸(IDA)、トリエチレンテトラアミン六酢酸(TTHA)、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ(メチレンホスホン酸)(DOTP)、1,4,8,11-テトラアザシクロドデカン-1,4,8,11-四酢酸(TETA)、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸(DOTA)、およびこれらの誘導体が挙げられる。

【0083】

放射性同位体は、本明細書において記載される診断剤のいくつかに組み込むことができ、放射性同位体としては、線、ポジトロン、粒子および粒子、ならびにX線を放出する放射性核種を挙げることができる。適切な放射性核種としては、限定されないが、²
²₅Ac、⁷₂As、²₁¹At、¹₁B、¹₂⁸Ba、²₁²Bi、⁷₅Br、⁷₇B
r、¹₄C、¹₀⁹Cd、⁶₂Cu、⁶₄Cu、⁶₇Cu、¹₈F、⁶₇Ga、⁶₈Ga
、³H、¹₂³I、¹₂⁵I、¹₃⁰I、¹₃¹I、¹₁¹In、¹₇⁷Lu、¹₃N、
¹₅O、³₂P、³₃P、²₁²Pb、¹₀³Pd、¹₈⁶Re、¹₈⁸Re、⁴₇Sc
、¹₅³Sm、⁸₉Sr、⁹₉^mTc、⁸₈Yおよび⁹₀Yが挙げられる。ある特定の実施形態では、放射性作用物質としては、¹₁¹In-DTPA、⁹₉^mTc(CO)₃-DTPA、⁹₉^mTc(CO)₃-ENPy2、⁶₂/₆⁴/₆⁷Cu-TETA、⁹₉^mTc(CO)₃-IDA、および⁹₉^mTc(CO)₃トリアミン(環状または直鎖状)を挙げることができる。他の実施形態では、作用物質としては、¹₁¹In、¹₇⁷Lu、¹₅₃Sm、⁸₈/₉₀Y、⁶₂/₆₄/₆₇Cu、または⁶₇/₆₈Gaを含むDOTAおよびその種々の類似体を挙げができる。いくつかの実施形態では、リポソームは、例えば、以下の参考文献: Phillipsら、Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, 1(1): 69-83 (2008); Torchilin, V. P. & Weissig, V., Eds. Liposomes 2nd Ed.: Oxford Univ. Press (2003); Elbayoumi, T. A. & Torchilin, V. P., Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 33: 1196- (2006); Moughin-Degraef, Mら、Int'l J. Pharmaceutics 344: 110-117 (2007)に示されているようなキレートに結合した脂質、例えばDTPA-脂質を組み込むことによって放射標識することができる。

【0084】

他の実施形態では、診断剤としては、光学剤、例えば、蛍光剤、リン光剤、および化学発光剤などを挙げることができる。多数の剤(例えば、色素、プローブ、標識、または指示薬)が当技術分野において公知であり、本発明に使用することができる。(例えば、Invitrogen, The Handbook - A Guide to Fluorescent Probes and Labeling Technologies, Tenth Edition (2005)を参照のこと)。蛍光剤としては、様々な有機および/もしくは無機の低分子、または様々な蛍光タンパク質、およびこれらの誘導体を挙げができる。例えば、蛍光剤としては、限定されないが、シアニン、フタロシアニン、ポルフィリン、インドシアニン、ローダミン、フェノキサジン、フェニルキサンテン、フェノチアジン、フェノセレナジン、フルオレセイン、ベンゾポルフィリン、スクアライン、ジピロロピリミドン、テトラセン、キノリン、ピラジン、コリン、クロコニウム、アクリドン、フェナントリジン、ローダミン、アクリジン、アントラキノン、カルコゲノピリリウム類似体、クロリン、ナフタロシアニン、メチン色素、インドレニウム色素、アゾ化合物、アズレン、アザアズレン、トリフェニルメタン色素、インドール、ベンゾインドール、インドカルボシアニン、ベンゾインドカルボシアニン、および4,4-ジフルオロ-4-ボラ-3a,4a-ジアザ-s-インダセンの一般構造を有するBODIPY(商標)誘導体、ならびに/またはこれらの任意のコンジュゲートおよび/もしくは誘導体

10

20

30

40

50

を挙げることができる。使用され得る他の剤としては、限定されないが、例えば、フルオレセイン、フルオレセイン-ポリアスパラギン酸コンジュゲート、フルオレセイン-ポリグルタミン酸コンジュゲート、フルオレセイン-ポリアルギニンコンジュゲート、インドシアニングリーン、インドシアニン-ドデカアスパラギン酸コンジュゲート、インドシアニン-ポリアスパラギン酸コンジュゲート、イソスルファンブルー、インドールジスルホネート、ベンゾインドールジスルホネート、ビス(エチルカルボキシメチル)インドシアニン、ビス(ベンチルカルボキシメチル)インドシアニン、ポリヒドロキシンドールスルホネート、ポリヒドロキシベンゾインドールスルホネート、リジッドヘテロ原子インドールスルホネート(rigid heteroatomic indole sulfonate)、インドシアニンビスプロパン酸、インドシアニンビスヘキサン酸、3,6-ジシアノ-2,5-[N,N,N',N'-テトラキス(カルボキシメチル)アミノ]ピラジン、3,6-[N,N,N',N'-テトラキス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピラジン-2,5-ジカルボン酸、3,6-ビス(N-アザテジノ)ピラジン-2,5-ジカルボン酸、3,6-ビス(N-ピペラジノ)ピラジン-2,5-ジカルボン酸、3,6-ビス(N-チオモルホリノ)ピラジン-2,5-ジカルボン酸、3,6-ビス(N-チオモルホリノ)ピラジン-2,5-ジカルボン酸S-オキシド、2,5-ジシアノ-3,6-ビス(N-チオモルホリノ)ピラジンS,S-ジオキシド、インドカルボシアニンテトラスルホネート、クロロインドカルボシアニン、および3,6-ジアミノピラジン-2,5-ジカルボン酸が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0085】

当業者であれば、使用される特定の光学剤が、励起に使用される波長、皮膚組織下の深さ、当技術分野において一般に周知の他の要因に依存し得ることを認識する。例えば、光学剤についての最適な吸収極大または、励起極大は、使用される剤に応じて変化し得るが、一般に、本発明の光学剤は、電磁スペクトルの紫外(UV)、可視、または赤外(IRD)範囲の光を吸収するか、またはこれらの光によって励起される。イメージングについては、近IRDで吸収および放出する色素(約700~900nm、例えば、インドシアニン)が好ましい。内視鏡的方法を使用する局所視覚化については、可視範囲で吸収する任意の色素が適切である。

【0086】

いくつかの実施形態では、本発明のプロセスにおいて使用される非イオン化放射線は、約350nm~約1200nmの波長の範囲であり得る。例示的な実施形態では、蛍光剤は、電磁スペクトルの可視部分の青色範囲の波長(約430nm~約500nm)を有する光によって励起することができ、電磁スペクトルの可視部分の緑色範囲の波長(約520nm~約565nm)で発光する。例えば、フルオレセイン色素は、約488nmの波長を有する光で励起することができ、約520nmの発光波長を有する。別の例として、3,6-ジアミノピラジン-2,5-ジカルボン酸は、約470nmの波長を有する光で励起することができ、約532nmの波長で蛍光を発する。別の実施形態では、光学剤の励起波長および発光波長は、電磁スペクトルの近赤外範囲に入り得る。例えば、インドシアニングリーンなどのインドシアニン色素は、約780nmの波長を有する光で励起することができ、約830nmの発光波長を有する。

【0087】

さらに他の実施形態では、診断剤は、限定されないが、例えば、ヨウ素系X線造影剤、超常磁性酸化鉄(SPIO)、およびガドリニウムまたはマンガンの錯体などを含む当技術分野において一般に周知の磁気共鳴(MR)造影剤およびX線造影剤を含むことができる。(例えば、Armstrongら、Diagnostic Imaging, 5th Ed., Blackwell Publishing (2004)を参照のこと)。いくつかの実施形態では、診断剤は、磁気共鳴(MR)イメージング剤を含むことができる。例示的な磁気共鳴剤としては、限定されないが、常磁性剤、および超常磁性剤などが挙げられる。例示的な常磁性剤としては、限定されないが、ガドペンテト酸、ガドテル酸、ガ

ドジアミド、ガドリニウム、ガドテリドール、マンガホジピル、ガドベルセタミド、クエン酸第二鉄アンモニウム、ガドベン酸、ガドブトロール、またはガドキセト酸を挙げることができる。超常磁性剤としては、限定されないが、超常磁性酸化鉄およびフェリステンを挙げることができる。ある特定の実施形態では、診断剤は、例えば、以下の参考文献：H. S. Thomsen, R. N. Muller and R. F. Mattrey, Eds., Trends in Contrast Media, (Berlin: Springer-Verlag, 1999); P. Dawson, D. Cosgrove and R. Grainger, Eds., Textbook of Contrast Media (ISIS Medical Media 1999); Torchilin, V. P., Curr. Pharm. Biotech. 1: 183-215 (2000) 10; Bogdanov, A. Aら、Adv. Drug Del. Rev. 37: 279-293 (1999); Sachse, Aら、Investigative Radiology 32 (1): 44-50 (1997) に示されているX線造影剤を挙げるができる。X線造影剤の例としては、限定されないが、イオバミドール、イオメプロール、イオヘキソール、イオペントール、イオプロミド、イオシミド、イオベルソール、イオトロラン、イオタスル、イオジキサノール、イオデシモール、イオグルカミド、イオグルニド、イオグラミド、イオサルコール、イオキシラン、イオバミロン、メトリザミド、イオビトリドール、およびイオシメノールが挙げられる。ある特定の実施形態では、X線造影剤としては、イオバミドール、イオメプロール、イオプロミド、イオヘキソール、イオペントール、イオベルソール、イオビトリドール、イオジキサノール、イオトロラン、およびイオシメノールを挙げができる。

【0088】

上記治療剤と同様に、診断剤は、例えば、ナノ粒子に包埋され、ナノ粒子に封入され、またはナノ粒子に係留される工程を含む様々な方法でナノ粒子に結合させることができる。同様に、診断剤の充填は、例えば、以下の参考文献：de Villiers, M. M. ら、Eds., Nanotechnology in Drug Delivery, Springer (2009); Gregoriadis, G., Ed., Liposome Technology: Entrapment of drugs and other materials into liposomes, CRC Press (2006) 30 に開示されている当技術分野において公知の様々な方法によって行うことができる。

○ 標的化剤

【0089】

いくつかの実施形態では、本発明のホスホン酸化合物は、少なくとも1つの標的化剤も含むことができる。例えば、ある特定の実施形態では、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、独立して、標的化剤であるように選択することができる。一般に、本発明の標的化剤は、器官、組織、細胞、細胞外マトリックス、または細胞内領域に関連した標的などの、対象とする任意の標的に結合することができる。ある特定の実施形態では、標的は、がん状態などの特定の疾患状態に関連し得る。あるいは、標的化剤は、例えば、細胞、組織、および/または被験体の特定の疾患および/または特定の状態を示す標的を有することができる1つまたは複数の特定の種類の細胞を標的にすることができる。いくつかの実施形態では、標的化剤は、受容体などの唯一の標的に特異的であり得る。適切な標的としては、限定されないが、DNA、RNAなどの核酸、またはこれらの改変誘導体を挙げることができる。適切な標的としては、限定されないが、タンパク質、例えば、細胞外タンパク質、受容体、細胞表面受容体、腫瘍マーカー、膜貫通タンパク質、酵素、または抗体も挙げができる。適切な標的としては、例えば、細胞表面に存在し得る单糖、二糖、または多糖などの炭水化物を挙げができる。ある特定の実施形態では、適切な標的としては、MUC-1およびMUC-4などのムチン、EGFRなどの増殖因子受容体、クローディン4、ヌクレオリンなどの核小体リンタンパク質、CCR7などのケモカイン受容体、ソマトスタチン受容体4、Erbb-B2（赤芽球性白血病発がん遺伝子相 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890

同体2)受容体、CD44受容体、ならびにVEGF受容体-2キナーゼなどの受容体を挙げることができる。

【0090】

ある特定の実施形態では、標的化剤としては、標的リガンドの低分子模倣体（例えば、ペプチド模倣リガンド）、標的リガンド（例えば、RGDペプチド含有ペプチド、もしくは葉酸アミド）、または特定の標的に特異的な抗体もしくは抗体断片を挙げることができる。いくつかの実施形態では、標的化剤としては、葉酸誘導体、B-12誘導体、インテグリンRGDペプチド、NGR誘導体、およびソマトスタチン受容体に結合するソマトスタチン誘導体またはペプチド、例えば、オクトレオチドおよびオクトレオテートなどをさらに挙げることができる。

10

【0091】

本発明の標的化剤としては、アプタマーも挙げることができる。アプタマーは、対象とする標的に結合する（associate）または結合する（bind）ように設計することができる。アプタマーは、例えば、DNA、RNA、および/またはペプチドから構成され得、アプタマーの特定の側面は、当技術分野において周知である。（例えば、Kussman, S., Ed., The Aptamer Handbook, Wiley-VCH (2006); Nissenbaum, E. T., Trends in Biotech. 26 (8): 442-449 (2008)を参照のこと）。本発明では、適切なアプタマーは、直鎖状であっても、環化されていてもよく、約150塩基未満（すなわち、約150mer未満）を有するオリゴヌクレオチドを含むことができる。アプタマーは、約100塩基～約150塩基または約80塩基～約120塩基の長さの範囲であり得る。ある特定の実施形態では、アプタマーは、約12塩基～約40塩基、約12塩基～約25塩基、約18塩基～約30塩基、または約15塩基～約50塩基の範囲であり得る。アプタマーは、適切な標的（これは疾患状態で存在または発現しており、限定されないが、本明細書において言及される標的部位を含む）とともに使用するためを開発することができる。

20

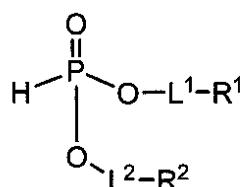
I V. ホスホン酸化合物および関連成分を調製する方法

【0092】

ホスホン酸化合物は、様々な方法で生成することができる。一態様では、本発明は、ホスホン酸化合物を調製する方法を含み、この方法は、式：

30

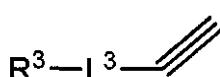
【化20】



を有するH-ホスホン酸化合物、および式：

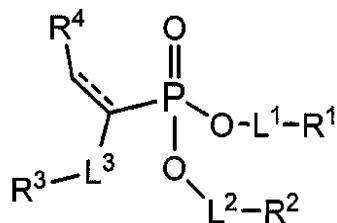
【化21】

40



を有するアルキン化合物を触媒の存在下で結合させて、式：

【化22】



(式中、

【化23】

10

によって特定される結合は、単結合または二重結合であり；L¹、L²およびL³はそれぞれ連結基であり；R¹、R²およびR³はそれぞれ、独立して、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され；R⁴は、Hおよび-P(=O)(OL¹-R¹)(OL²-R²)からなる群より選択されるメンバーであり、R⁴がH以外である場合、

【化24】

20

によって特定される結合は、単結合である)を有するホスホン酸化合物を形成する工程を含む。

【0093】

本明細書において提供されるように、H-ホスホン酸化合物およびアルキン化合物を用いる反応を使用して、結合成分、標的化剤、診断剤、治療剤、ステルス剤またはこれらの組み合わせを含むことができる多種多様な化合物を生成することができる。さらに、これらの化合物を作製する方法をナノ粒子と組み合わせて、出発物質の1つ(例えば、アルキン化合物)をナノ粒子に結合させながら、化合物の合成を可能にすることができる。

【0094】

当業者であれば、本発明のホスホン酸化合物を生成するのに使用され得る様々な合成方法を認識するであろう。例えば、図1に示されているように、アルキン化合物をそれぞれリポソームに結合させ、H-ホスホン酸化合物と結合させて、ホスホン酸化合物をリポソーム表面上に合成することにより、例えば、標的化剤および/またはステルス剤を提示することができる。図1に示されているように、結合成分R³を用いて、アルキン化合物をリポソームに結合させる。続いて、例えば、2つのH-ホスホン酸化合物と反応させることにより、2つの標的化剤(R¹)および2つの診断剤(R²)がリポソーム表面上に提示されている図1に示される提示アセンブリを生成することができる。

【0095】

あるいは、図2の例に示されているように、H-ホスホン酸化合物をナノ粒子に結合させ、次いでアルキン化合物と結合させて、本発明のホスホン酸化合物をナノ粒子表面上に生成することができる。例えば、図2に示されているように、R¹およびR²は、リポソームの脂質二重層に結合する結合成分であり得る。次いで、H-ホスホン酸化合物を有する調製したリポソームを、アルキン化合物(例えば、標的化剤が挙げられる)と結合させることができる。続いて、ヒドロホスホニル化反応の後、標的化剤がリポソーム表面上にディスプレイされることにより、リポソームを標的化リポソームに変換することができる。図2のアンカーアセンブリは、それぞれ2つおよび4つの結合成分を脂質二重層内に埋するのを可能にすることによって、さらなる安定性を提供する。上により詳細に記載したように、連結L¹、L²およびL³は、独立して、所望の間隔もしくは特定用途に望ましい他の特性を可能にすることによって、連結基または結合として選択することができる。

【0096】

40

50

ヒドロホスホニル化反応は、本発明のホスホン酸化合物をナノ粒子上に生成するためのいくつかの利点を提供するが、他の方法を使用して化合物を作製することができる。例えば、H-ホスホン酸化合物およびアルキン化合物を一緒に反応させて、本発明のホスホン酸化合物を形成することができる。続いて、ホスホン酸化合物をナノ粒子に結合させることができる。いくつかの実施形態では、最初に、標準的な方法（例えば、押し出し）を使用してリポソームを生成し、続いて、ホスホン酸化合物をリポソームに結合させることによって、ホスホン酸化合物をリポソームに組み込むことができる。他の実施形態では、リポソームの形成中に、例えば、ホスホン酸化合物および脂質成分と一緒に乾燥し、次いで混合物を水溶液中に再懸濁して、二重層に結合したホスホン酸化合物を有するリポソームを形成することによって、ホスホン酸化合物をリポソーム二重層に組み込むことができる。

10

[0 0 9 7]

他の合成手順を使用して、ホスホン酸化合物を生成することができるこども意図される。例えば、図1に示されているようにR³およびL³を含むアルキン化合物を、R¹およびR²を含有しないH-ホスホン酸塩と反応させることができる。このような実施形態では、L¹は、R¹および/またはR²（例えば、標的化剤、ステルス剤または診断剤を挙げることができる）への結合のための官能基を含む連結基であり得る。したがって、R¹および/またはR²をL¹の官能基と反応させて、最終ホスホン酸化合物を生成することができる。当業者であれば、本発明のホスホン酸化合物を生成するための他の可能な合成順序がいくつがあることを認識するであろう。例えば、L³は、H-ホスホン酸化合物をアルキン化合物と反応させた後にR³と後で反応させることができる官能基を有することができる。ある特定の実施形態では、R¹およびR²は同じものでもよく、したがって例えば、R¹およびR²が標的化剤である場合、L¹およびL²はそれぞれ、標的化剤と反応して本発明のホスホン酸化合物を生成することができる官能基を含有することができる。

20

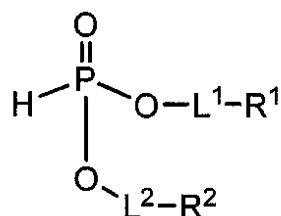
[0 0 9 8 1]

本発明はさらに、例えば、本明細書においてさらに記載されるH-ホスホン酸化合物に結合することができる連結骨格を含む化合物を提供する。本明細書においてさらに記載される連結骨格はL⁴によって表され、アルキレン、アリーレンまたはこれらの組み合わせを挙げることができる。

30

[0 0 9 9]

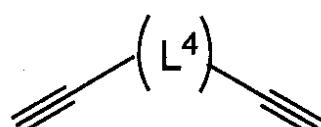
一態様では、本発明は、ホスホン酸化合物を調製する方法を含み、この方法は、式：【化25】



40

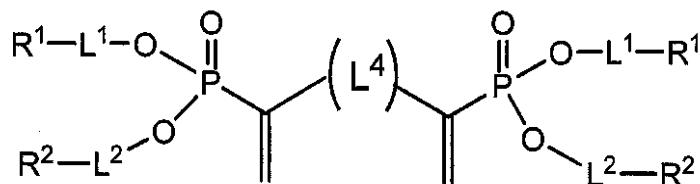
を有するH-ベンズベンゾ酸化合物 および式：

【化 2 6】



を有するアルキン化合物を触媒の存在下で結合させて、式(1)の反応式によ

【化27】



(式中、 L^1 および L^2 はそれぞれ、結合または連結基であり； R^1 および R^2 はそれぞれ、独立して、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され； L^4 は、アリーレン、アルキレンまたはこれらの組み合わせからなる群より選択される) を有するホスホン酸化合物を形成する工程を含む。ある特定の実施形態では、H-ホスホン酸化合物およびアルキン化合物をそれぞれ 2 : 1 のモル比で結合させる。

10

ナノ粒子

【0100】

本明細書において提供されるように、本発明は、当技術分野において一般に公知の様々な方法によって生成することができるナノ粒子の使用を含み、このようなナノ粒子を作製する方法は、所望される特定のナノ粒子に依存し得る。当技術分野において利用可能な任意の測定技術を使用して、標的化送達組成物およびナノ粒子の特性を決定することができる。例えば、動的光散乱、X線光電子顕微鏡法、粉末X線回折、走査電子顕微鏡法 (SEM)、透過型電子顕微鏡法 (TEM)、および原子間力顕微鏡法 (AFM) などの技術を使用して、ナノ粒子および/または標的化送達組成物の平均サイズおよび分散度を決定することができる。

20

【0101】

本発明に使用されるリポソームは、当技術分野において一般に周知の様々な技術を使用して作製することができる。(例えば、Williams, A. P., Liposomes: A Practical Approach, 2nd Edition, Oxford Univ. Press (2003); Lasic, D. D., Liposomes in Gene Delivery, CRC Press LLC (1997) を参照のこと)。例えば、リポソームは、限定されないが、例えば、押し出し、攪拌、超音波処理、逆相蒸発、水溶液中の自己組織化、電極ベースの形成技術、およびマイクロフルイディック指向型形成技術 (microfluidic directed formation techniques) などの技術によって生成することができる。ある特定の実施形態では、大単層ベシクル (LUV) および/または小単層ベシクル (SUV) を含むことができる、多層および/または単層であるリポソームを生成するための方法を使用することができる。溶液中のリポソームの自己組織化と同様に、ミセルは、両親媒性分子が、ミセルを形成するのに十分な溶液条件下で溶解される場合にミセルを形成するように、当技術分野において一般に周知の技術を使用して生成することができる。脂質コーティングバブルおよびリポタンパク質も、当技術分野において公知の方法を使用して構築することができる(例えば、Farook, U., J. R. Soc. Interface, 6 (32) : 271-277 (2009); Lackoら、Lipoprotein Nanoparticles as Delivery Vehicles for Anti-Cancer Agents in Nanotechnology for Cancer Therapy, CRC Press (2007) を参照のこと)。

30

【0102】

本発明に使用され得るポリマーナノ粒子を作製する方法は、当技術分野において一般に周知である(例えば、Sigmund, Wら、Eds., Particulate Systems in Nano- and Biotechnologies, CRC Press LLC (2009); Karnikら、Nano Lett., 8 (9) : 2906-2912 (2008) を参照のこと)。例えば、ブロックコポリマーが溶液中で自

40

50

己組織化してポリマーソームおよび／またはブロックコポリマーミセルを形成することができるよう、当技術分野において公知の合成方法を使用して、ブロックコポリマーを作製することができる。ニオソームは、当技術分野において公知であり、様々な技術および組成物を使用して作製することができる (Baillie A. J. ら、J. Pharm. Pharmacol., 38: 502-505 (1988))。磁性粒子および／または金属粒子は、当技術分野において公知の任意の方法、例えば、共沈、熱分解、およびマイクロエマルジョンを使用して構築することができる。(Nagarajan, R. & Hattton, T. A., Eds., Nanoparticles Synthesis, Stabilization, Passivation, and Functionalization, Oxford Univ. Press (2008) も参照のこと)。金粒子およびこれらの誘導体は、当技術分野において一般に公知の様々な技術、例えば、Turkevich法、Brust法、Perrault法、またはソノリシスを使用して作製することができる (Grzelczakら、Chem. Soc. Rev., 37: 1783-1791 (2008) も参照のこと)。いくつかの実施形態では、結合成分は、硫黄-金係留化学反応によって結合させることができる。量子ドットまたは半導体ナノ結晶は、コロイド合成技術などの当技術分野において公知の任意の方法を使用して合成することができる。一般に、量子ドットは、セレン化カドミウム、硫化カドミウム、ヒ化インジウム、およびリン化インジウムなどを含む半導体材料などの様々な材料から構成され得る。他の関連成分

10

20

【0103】

本明細書において記載されるように、本発明のホスホン酸化合物は、標的化剤、ステルス剤、診断剤、治療剤および結合成分などの成分を含むことができる。当業者であれば、種々の成分を生成するのに使用され得る一般に周知の標準的な技術を認識するであろう。例えば、結合成分に関して上に記載したように、標的化剤、ステルス剤、診断剤、治療剤は、共有結合および／または非共有結合を介して、本発明のホスホン酸化合物に結合させることができる。

30

【0104】

標的化剤に関して、ある特定の実施形態では、標的化剤は、アプタマーを含むことができる。特定の標的用のアプタマーを、当技術分野において公知の技術、例えば、限定されないが、SELLEX (商標) (指数関数的富化によるリガンドの系統的進化) もしくはMonolex (商標) 技術 (Aptares AGの1ラウンドのアプタマー単離手順)などのin vitro選択法、in vivo選択法、またはこれらの組み合わせを使用して同定することができる。(例えば、Ellington, A. D. & Szostak, J. W., Nature 346 (6287): 818-22; Bockら、Nature 355 (6360): 564-6 (1992) を参照のこと)。いくつかの実施形態では、本明細書において開示されるように、上記方法を使用して、対象とする特定の標的部位に結合させるのに使用され得る特定のDNA配列またはRNA配列を同定することができる。特定のアプタマーの配列が一旦同定されたら、ホスホロアミダイト合成などの当技術分野において公知の様々な方法でアプタマーを構築することができる。ペプチドアプタマーについては、様々な同定技術および製造技術を使用することができる(例えば、Colas, P., J. Biol. 7: 2 (2008); Woodman, R. ら、J. Mol. Biol. 352 (5): 1118-33 (2005) を参照のこと)。

40

【0105】

様々な方法によって、アプタマーをH-ホスホン酸化合物およびアルキン化合物に結合させることができる。例えば、H-ホスホン酸化合物およびアルキン化合物上の連結基L¹、L²またはL³をアプタマーの3'末端または5'末端と反応させることができる。代替の実施形態では、1つの核酸をH-ホスホン酸化合物およびアルキン化合物上の連結基L¹、L²またはL³に同時に付加することによって、アプタマーを連続合成することができる。

50

V. 標的化送達組成物を投与する方法

【0106】

本発明はまた、ホスホン酸化合物を含む標的化送達組成物を含む。一態様では、本発明は、本明細書において記載されるホスホン酸化合物を含む標的化送達組成物であって、R¹およびR²の少なくとも1つが標的化剤であり、R³が、ナノ粒子またはナノ粒子に結合した結合成分である標的化送達組成物を含む。上により詳細に記載したように、結合成分は、いくつかの方法でナノ粒子に結合することができ、例えば、結合成分は、リポソームの二重層と結合する脂質であり得る。

【0107】

本発明の標的化送達組成物および方法は、被験体に関連する任意の疾患、障害、および/または状態を処置および/または診断するのに使用することができる。一実施形態では、本発明の方法は、被験体におけるがん状態を処置または診断するための方法を含み、この方法は、本発明のホスホン酸化合物およびナノ粒子を含む標的化送達組成物であって、前記状態を処置または診断するのに十分な治療剤または診断剤も含む標的化送達組成物を前記被験体に投与する工程を含む。ある特定の実施形態では、がん状態としては、本発明の標的化送達組成物の標的化剤が標的とする受容体を十分に発現する（例えば、細胞表面上または血管系に）がんを挙げることができる。

10

【0108】

別の実施形態では、本発明の方法は、標的化治療処置についての被験体の適性を判定する方法であって、本明細書において記載されるナノ粒子およびホスホン酸化合物を含む標的化送達組成物であって、前記ホスホン酸化合物またはナノ粒子が診断剤を含む標的化送達組成物を前記被験体に投与すること、および前記被験体をイメージングして前記診断剤を検出する工程を含む方法を含む。

20

投与

【0109】

いくつかの実施形態では、本発明は、標的化送達組成物および生理学的に（すなわち、薬学的に）許容され得るキャリアを含むことができる。本明細書において使用される場合、用語「キャリア」は、治療剤などの薬物のための希釈剤またはビヒクルとして使用される典型的には不活性の物質を指す。この用語は、組成物に粘着性の品質を付与する典型的には不活性の物質も包含する。典型的には、生理学的に許容され得るキャリアは、液体形態で存在する。液体キャリアの例としては、生理食塩水、リン酸塩緩衝液、通常の緩衝食塩水（135～150 mMのNaCl）、水、緩衝水、0.4%食塩水、0.3%グリシン、および安定性を増強するための糖タンパク質（例えば、アルブミン、リポタンパク質、グロブリンなど）などが挙げられる。生理学的に許容され得るキャリアは、投与される特定の組成物によって、ならびに組成物を投与するのに使用される特定の方法によって部分的には決定されるので、本発明の医薬組成物の多種多様な適切な製剤が存在する（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., 1989を参照のこと）。

30

【0110】

本発明の組成物は、慣例的な周知の滅菌技術によって滅菌してもよいし、滅菌条件下で生成してもよい。水溶液は、使用のためにパッケージされ得るか、または無菌条件下でろ過し、凍結乾燥することができ、その凍結乾燥調製物は、投与前に滅菌水溶液と合わされる。組成物は、生理的条件に近づけるために、必要に応じて薬学的に許容され得る補助物質、例えば、pH調整剤および緩衝剤、張度調整剤、および湿潤剤など、例えば、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、モノラウリン酸ソルビタン、およびオレイン酸トリエタノールアミンを含有することができる。糖（例えば、凍結乾燥標的化送達組成物のための安定剤）も、組成物を安定化させるために含めることができる。

40

【0111】

選択された標的化送達組成物は、単独でまたは他の適切な成分と組み合わせて、吸入を介して投与されるエアロゾル製剤（すなわち、これらは、「噴霧する」ことができる）に

50

することができる。エアロゾル製剤は、加圧された許容され得る噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、および窒素などの中に入れることができる。

【0112】

直腸投与に適切な製剤としては、例えば、坐剤基剤とともに有効量のパッケージされた標的化送達組成物を含む坐剤が挙げられる。適切な坐剤基剤としては、天然または合成のトリグリセリドまたはパラフィン炭化水素が挙げられる。加えて、選択された標的化送達組成物と、例えば、液体トリグリセリド、ポリエチレングリコール、およびパラフィン炭化水素を含む基剤との組み合わせを含有するゼラチン直腸カプセルを使用することも可能である。

【0113】

例えば、関節内（関節内）経路、静脈内経路、筋肉内経路、腫瘍内経路、皮内経路、腹腔内経路、ならびに皮下経路などによる非経口投与に適切な製剤は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および製剤を意図されたレシピエントの血液と等張性にする溶質を含有することができる水性および非水性の等張性滅菌注射液剤、ならびに懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、および保存剤を含むことができる水性および非水性滅菌懸濁液を包含する。注射液剤および懸濁剤は、滅菌粉末、顆粒、および錠剤からも調製することができる。本発明の実施において、組成物は、例えば、静脈内注入によって、局所に、腹腔内に、囊内に、または髄腔内に投与することができる。非経口投与および静脈内投与は、好ましい投与方法である。標的化送達組成物の製剤は、単位用量または複数回用量の密閉容器、例えば、アンプルおよびバイアルで提供することができる。

10

20

【0114】

医薬調製物は、好ましくは、単位剤形である。このような形態では、調製物は、適切な量の活性成分、例えば、標的化送達組成物を含有する単位用量にさらに小分けされる。単位剤形は、パッケージされた調製物とすることができます、パッケージは、別々の量の調製物を含有する。組成物は、所望により、他の適合した治療剤も含有することができる。

【0115】

がんを処置するための治療用途において、本発明の医薬組成物に用いられる治療剤および/または診断剤を含む標的化送達組成物は、毎日約0.001mg/kg～約1000mg/kgの初期投与量で投与することができる。約0.01mg/kg～約500mg/kg、または約0.1mg/kg～約200mg/kg、または約1mg/kg～約100mg/kg、または約10mg/kg～約50mg/kgの1日量範囲を使用することができる。しかしながら、投与量は、患者の要求事項、処置される状態の重症度、および使用される標的化送達組成物に応じて変更することができる。例えば、投与量は、特定の患者において診断されたがんの種類および病期を考慮して経験的に決定することができる。患者に投与される用量は、本発明との関連において、経時的に患者における有益な治療応答に影響を与えるのに十分であるべきである。用量のサイズはまた、特定の患者における特定の標的化送達組成物の投与に付随する、あらゆる有害な副作用の存在、性質、および程度によって決定される。特定の状況に適切な投与量を決定することは、従事者の技量の範囲内である。一般に、処置は、標的化送達組成物の最適用量未満であるより少ない投与量で開始する。その後、投与量は、状況下で最適の効果に到達するまで、少しづつ増加させる。便宜上、所望により、総1日投与量を分割して、1日の間に一部ずつ投与することができる。

30

40

【0116】

いくつかの実施形態では、本発明の標的化送達組成物は、疾患、障害、および/または状態を診断するのに使用することができる。いくつかの実施形態では、標的化送達組成物は、被験体におけるがん状態、例えば、肺がん、乳がん、膵がん、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、結腸がん、肝がん、および食道がんなどを診断するのに使用することができる。いくつかの実施形態では、疾患状態を診断する方法は、標的化送達組成物を使用して、被験体の体内の腫瘍を物理的に検出および/または位置決定する工程を含むことができる。例えば、腫瘍は、本発明の標的化送達組成物の標的化剤が標的とする受容体を十分

50

に発現する（例えば、細胞表面に、または血管系に）がんに関するものであり得る。いくつかの実施形態では、標的化送達組成物は、がん以外の疾患、例えば、増殖性疾患、心血管疾患、胃腸疾患、尿生殖器疾患、神経疾患、筋骨格疾患、血液系疾患、炎症疾患、自己免疫疾患、および関節リウマチなどを診断するのにも使用することができる。

【0117】

本明細書において開示されるように、本発明の標的化送達組成物は、本質的に検出可能な特性を有する診断剤を含むことができる。被験体における診断剤の検出において、標的化送達組成物、または標的化送達組成物である部分を有する粒子の集団を、被験体に投与することができる。次いで、診断剤をイメージングするための技術、例えば、単光子放出コンピュータ断層撮影（SPECT）、磁気共鳴イメージング（MRI）、光学的イメージング、ポジトロン放出断層撮影（PET）、コンピュータ断層撮影（CT）、X線イメージング、および 線イメージングなどを使用して被験体をイメージングすることができる。本明細書において記載されるイメージング技術はいずれも、他のイメージング技術を組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、イメージングのための放射性同位体を粒子に組み込むことにより、被験体において標的化送達組成物を in vivo で追跡することができる。例えば、標的化送達組成物の生体分布および/または排出を測定し、必要に応じて患者の処置を変更するのに使用することができる。例えば、患者の処置および/または診断を最適化するのに、より多くのまたはより少ない標的化送達組成物が必要となる場合がある。

標的化送達

【0118】

ある特定の実施形態では、本発明の標的化送達組成物は、治療剤または診断剤を標的化様式で放出するように被験体に送達することができる。例えば、標的化送達組成物が被験体における標的に送達されると、次いで、ナノ粒子などの標的化送達組成物に包埋されたか、該標的化送達組成物に封入されたか、または該標的化送達組成物に係留された治療剤が、標的近傍の溶液条件に基づいて送達されると。例えば、pH、および塩濃度などの溶液条件は、治療剤が標的近傍の領域に短期間または長期間にわたる放出を誘発することができる。あるいは、酵素は、標的化送達組成物から治療剤または診断剤を切断することによって、放出を開始することができる。いくつかの実施形態では、標的化送達組成物は、エンドサイトーシスによって細胞の内部領域に送達され、場合によりその後にリソームなどの細胞の内部コンパートメント内で分解されると。当業者であれば、治療剤または診断剤の標的化送達が、当技術分野において一般に公知の様々な方法を使用して行うことができることを認識する。

キット

【0119】

本発明はまた、疾患状態を処置および/または診断するために、被験体に標的化送達組成物を投与するためのキットを提供する。このようなキットは、典型的には、がん状態などの疾患状態を処置および/または診断するのに必要な2つ以上の構成要素を含む。構成要素としては、本発明の標的化送達組成物、試薬、容器、および/または器材（equipment）を挙げることができる。いくつかの実施形態では、キットにおける容器は、使用前に放射標識される放射性薬品を含む標的化送達組成物を含有することができる。キットは、標的化送達組成物を投与するのに必要な反応構成要素（reaction component）またはバッファーのいずれかをさらに含むことができる。さらに、標的化送達組成物を凍結乾燥形態にして、次いで投与前に再構成することができる。

【0120】

ある特定の実施形態では、本発明のキットは、患者の疾患状態を処置および/または診断するのに使用される1つまたは複数の構成要素を含むことができるパッケージングアセンブリを含むことができる。例えば、パッケージングアセンブリは、本明細書において記載される標的化送達組成物の少なくとも1つを収容する容器を含むことができる。個別の容器は、患者への投与前に標的化送達組成物と混合することができる他の賦形剤または剤

10

20

30

40

50

を含むことができる。いくつかの実施形態では、医師は、特定の患者に必要な処置または診断に応じて、ある特定の構成要素および／またはパッケージングアセンブリを選択および適合させることができる。

【0121】

本明細書において記載される実施形態は、例示目的のためのものにすぎず、当業者であれば、それらを踏まえて種々の改変または変更が示唆されるであろうし、該改変または変更は、本出願の精神および範囲、ならびに添付の特許請求の範囲内に含まれると理解されよう。本明細書において引用されるすべての刊行物、特許、および特許出願は、あらゆる目的のためにその全体が参考により本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【0122】

V I . 実施例

実施例 1

ジオクタデシルオクタ - 1 - エン - 2 - イルホスホネートの調製

【0123】

図3は、ジオクタデシルオクタ - 1 - エン - 2 - イルホスホネートを調製するため的一般的な反応スキームを示す。攪拌棒を備える蓋圧着 (c r i m p e d t o p) マイクロウェーブバイアル中で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.10 g, 0.09 mmol)、ホスホン酸ジオクタデシル (1.56 g, 2.66 mmol)、THF (6 mL) および 1 - オクチン (0.30 g, 2.69 mmol) をマイクロ波放射 (Biotope Initiator) に 110 で 90 分間供した。³¹ P

NMR (CDCl₃) によって薄茶色の反応混合物を検査し、反応が完了したと判断した。それをエバポレートさせ、ヘキサン - 酢酸エチル勾配 (15 分間かけて 0% ~ 10% 酢酸エチル、流量 4.8 mL / 分、ELSD 検出) を用いて順相フラッシュクロマトグラフィー (4.0 g シリカカラム) によって粗生成物を精製して、生成物ジオクタデシルオクタ - 1 - エン - 2 - イルホスホネート (1.61 g, 86.7%、90% エキソ異性体, A および 10% E - 異性体, B) を得た。エキソ異性体, A の ¹ H、¹³ C および ³¹ P NMR スペクトルは、所望の構造と一致したピークを示した。m/z 697.6571 ~ 697.6711 (エキソ異性体 A の [M + H]⁺ イオンに近い範囲) の抽出イオン液体クロマトグラムは、11.80 および 11.90 分付近でピークを示した。エキソ異性体, A のマススペクトルは、それぞれ 697.6627 m/z および 1394.3190 m/z で [M + H]⁺ および [2M + H]⁺ イオンのピークを示した。他の NMR、液体クロマトグラフおよび質量分析のデータは、所望の構造と一致していた。

実施例 2

【0124】

5 - (ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘキサ - 5 - エン酸の調製

【0125】

図4は、5 - (ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘキサ - 5 - エン酸を調製するため的一般的な反応スキームを示す。攪拌棒を備える蓋圧着マイクロウェーブバイアル中で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.11 g, 0.09 mmol)、ホスホン酸水素ジオクタデシル (dioctadecyl hydrogen phosphonate) (1.55 g, 2.64 mmol)、THF (6 mL) および 5 - ヘキシン酸 (0.30 g, 2.69 mmol) をマイクロ波放射 (Biotope Initiator) に 110 で 90 分間供した。³¹ P NMR (CDCl₃) によって黄色の反応混合物を検査し、反応が完了したと判断した。それをエバポレートさせ、ヘキサン - 酢酸エチル勾配 (10 分間かけて 0% ~ 100% 酢酸エチル、流量 4.8 mL / 分、ELSD 検出) を用いて順相フラッシュクロマトグラフィー (4.0 g シリカカラム) によって粗生成物を精製して、生成物 5 - (ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘキサ - 5 - エン酸 (0.98 g, 52.8%、96% エキソ異性体, C および 4% E - 異性体, D) を得た。エキソ異性体, C の ¹ H、¹³ C および ³¹ P NMR スペクト

10

20

30

40

50

ルは、所望の構造と一致したピークを示した。 m/z 699.5980 ~ 699.6120 (エキソ異性体 C の $[M + H]^+$ イオンに近い範囲) の抽出イオン液体クロマトグラムは、11.14 および 11.20 分付近でピークを示した。エキソ異性体 C のマススペクトルは、それぞれ 699.6050 m/z および 1398.2035 m/z で $[M + H]^+$ および $[2M + H]^+$ イオンのピークを示した。他の NMR、液体クロマトグラフおよび質量分析のデータは、所望の構造と一致していた。

実施例 3

【0126】

5 - (ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘキサ-5-エン酸とPEG₁₀₀₀-NH₂ (m-dPEG (登録商標)₂₄-アミン)とのカップリング

10

【0127】

図 5 は、5 - (ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘキサ-5-エン酸とPEG₁₀₀₀-NH₂ とをカップリングするための一般的な反応スキームを示す。m-dPEG (登録商標)₂₄-アミン (102.0 mg, 0.09 mmol)、5 - (ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘキサ-5-エン酸 (64.4 mg, 0.09 mmol)、トリエチルアミン (13.3 mg, 0.13 mmol)、DMF (2 mL) および CHCl₃ (1 mL) の 25 mL RBF 溶液をアルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。TBTU (35.7 mg, 0.11 mmol) を反応混合溶液に追加し、室温で 16 時間攪拌し続けた。ロータリーエバボレーションによって揮発物質を除去し、クロロホルム - メタノール勾配 (10 分間かけて 0% ~ 10% メタノール、流量 10 mL/分、ELS D 検出) を用いて順相フラッシュクロマトグラフィー (4 g シリカカラム) によって粗生成物を精製して、生成物ジオクタデシル (75 - オキソ-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, -29, 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 53, 56, 59, 62, 65, 68, 71 - テトラコサオキサ-74 - アザオクタコンタ-79 - エン-79 - イル) ホスホネート (58.1 mg, 35.0%) を得た。高分解能質量スペクトルは、所望の反応生成物と一致していた: C₉₁H₁₈₂NO₂₈P の (陽イオンモード) : 理論値 1769.2659、検出値 1769.2690。同様に、¹H および ³¹P NMR スペクトルは、所望の構造と一致していた: ³¹P NMR (202.3 MHz, CDCl₃) ppm : 19.3 および ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm) は、複数の一致ピークを示した。

20

実施例 4

【0128】

tert - ブチル 5 - (ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘキサ-5-エノエート, D の調製

30

【0129】

図 6 に示されているように、tert - ブチル 5 - (ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘキサ-5-エノエート (分子量 (MW) 755.2), D は、5 - ヘキシン酸に代えて tert - ブチル 5 - ヘキシノアートを使用することを除いて、実質的には実施例 2 に示した同じ条件および手順で作製することができる。

40

実施例 5

【0130】

tert - ブチル 5, 7 - ビス(ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘプタノアート, E の調製

【0131】

実質的には、Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 83 (1 - 4), 77 - 98 : 1993 に見られ、図 6 に概説した条件を使用して、ホスホン酸水素ジオクタデシルを、実施例 4 で調製した tert - ブチル 5 - (ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘキサ-5 - エノエート, D と反応させることができる。したがって、THF (30 mL) に溶解させたホスホン酸水素ジオクタデシル (分子量 (MW) 586.95, 1.56 g, 2.6

50

6 mmol) および水素化ナトリウム(95%、式量(FW)24.0、2.66mmol、0.064g)を不活性雰囲気下、室温(RT)で攪拌しながら反応させる。次いで、THF中のtert-ブチル5-(ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘキサ-5-エノエート(分子量(MW)1356.2、3.65g、2.69mmol)を追加し、反応が完了するまで不活性雰囲気下で反応させる。反応の進行は、TLC、¹H NMRによって追跡することができる。反応の完了時にエバポレーションによって溶媒を除去し、適切な溶媒系(例えば、ヘキサン-酢酸エチル勾配(ELSD検出))を使用して順相フラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、実質的に純粹な生成物を得ることができる。粗生成物はまた、逆相HPLC(例えば、C4、300A、および適切な溶媒勾配、例えば水；イソプロパノール)を使用して精製することができる。所望の生成物のMSは、M+H⁺1357.2、M+Na⁺1379.2である。10

実施例6

【0132】

5,7-ビス(ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘプタン酸、Gの調製

【0133】

tert-ブチルエステル、Eの酸Gへの変換を図7に概説する。tert-ブチル5,7-ビス(ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘプタノアートを、t-ブチルエステルが除去されるまで、トリフルオロ酢酸(TFA)またはジオキサン中の塩化水素で処理する。反応の進行は、¹H NMRによって追跡することができる。揮発物質を真空中で除去し、¹H NMR(例えば、C4、300Aカラム、水:i-プロパノールなどの適切な溶媒勾配を使用、およびELSD検出器を用いる)によって、所望の酸生成物を得る。所望の生成物の質量は、1306.1である。20

実施例7

【0134】

5,7-ビス(ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘプタン酸とPEG1000-NH₂(mPEG(登録商標)24-アミン)とのカップリング

【0135】

図8は、5,7-ビス(ビス(オクタデシルオキシ)ホスホリル)ヘプタン酸とPEG1000-NH₂との一般的な反応を示す。この反応は、実施例3に記載したのと同様の割合および条件を使用して行う。所望の生成物の質量は2370.4であり、M+H⁺2371.4およびM+Na⁺2394.4となる。30

実施例8

【0136】

テトラオクタデシルヘプタン-1,3-ジイルジホスホネート、Jの調製

【0137】

実質的にはPhosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 83(1-4), 77-98:1993.に見られる条件を使用して(図9を参照のこと)、ホスホン酸水素ジオクタデシルをジオクタデシルオクタ-1-エン-2-イルホスホネートと反応させて、テトラ-オクタデシルヘプタン-1,3-ジイルジホスホネート、Jを生成することができる。したがって、THF(6mL)に溶解させたホスホン酸水素ジオクタデシル(分子量(MW)586.95、1.56g、2.66mmol)および水素化ナトリウム(95%、式量(FW)24.0、2.66mmol、0.064g)を不活性雰囲気下、室温(RT)で攪拌しながら反応させる。あるいは、水素化ナトリウムは、モル当量の強塩基、例えばリチウムジ-イソプロピルアミドまたはナトリウムアルコキシドなどで代替することができる。次いで、ジオクタデシルオクタ-1-エン-2-イルホスホネート、A(分子量(MW)697.15、1.88g、2.69mmol)を追加し、反応が完了するまで不活性雰囲気下で反応させる。反応の進行は、TLC、¹H NMR(または³¹P NMR)によって追跡することができる。反応の完了時にエバポレーションによって溶媒を除去し、適切な溶媒40

10

20

30

40

50

系（例えば、ヘキサン-酢酸エチル勾配（E L S D 検出））を使用して順相フラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、実質的に純粋なテトラオクタデシルヘプタン-1,3-ジイルジホスホネートを得ることができる。粗生成物はまた、r p h p l c (C 4、3 0 0 A、および適切な溶媒勾配)を使用して精製することができる。所望の生成物の質量は、1 2 7 0 . 1 である。

実施例 9

【0 1 3 8】

ジオクタデシル2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサトリトリアコンタ-31-エン-31-イルホスホネート, Mの調製

【0 1 3 9】

図10は、ジオクタデシル2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサトリトリアコンタ-31-エン-31-イルホスホネートを調製するため的一般的な反応スキームを示す。

【0 1 4 0】

工程1. 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサルトリトリアコンタ-32-イン, Lの調製

【0 1 4 1】

2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサルトリトリアコンタ-31-イン, Lの合成は、Shen, R., Shen, X., Zhang, Z., Li, Y., Liu, S., Liu, H., Journal of the American Chemical Society (2010), 132(25), 8627-8634にしたがって行った。モノメトキシ-ポリエチレングリコール350(3.50 g、10 mmol)の無水THF(50 mL)溶液で丸底フラスコを満たした。頻繁にペントしながら、NaH(70重量%鉱油溶液、0.51 g、1.1 mmol)をこれに0で追加した。30分間攪拌した後、プロパルギルブロミド(トルエン中80%、1.31 g、1.1 mmol)をゆっくりと追加し、混合物を0で1時間攪拌し、次いで一晩還流した。この懸濁液をろ過し、次いで、減圧下でエバボレートさせることによってろ液を乾燥して、揮発物質を除去した。粗生成物を50 mLの水に溶解させ、ジクロロメタンで抽出した(3回)。この溶液を乾燥し、揮発物質を除去して、所望の生成物を得た。プロトンNMR(CDCl₃) : 2.42(s, 1 H), 3.38(s, 3 H), 4.20(s, 2 H), 3.64(t, 32 H)。

【0 1 4 2】

工程2 ジオクタデシル2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサトリトリアコンタ-31-エン-31-イルホスホネート, Mの調製

【0 1 4 3】

攪拌棒を備える蓋圧着マイクロウェーブバイアル中で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.11 g、0.09 mmol)、ホスホン酸水素ジオクタデシル(1.55 g、2.64 mmol)、THF(6 mL)および2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサトリトリアコンタ-32-イン(分子量(MW)466.56、1.26 g、2.69 mmol)をマイクロ波放射(Biotage Initiator)に110で90分間供することができる。反応は、³¹P NMR(CDCl₃)によって追跡することができる。反応が完了したら、それを冷却し、エバボレーションによって濃縮する。順相フラッシュクロマトグラフィー(適切な溶離溶媒、例えばヘキサン-酢酸エチル勾配(E L S D 検出)を使用)によって、またはr p h p l c (C 4、3 0 0 A、適切な溶媒プログラムおよびE L S D 検出を使用)によって粗生成物を精製して、所望の生成物ジオクタデシル2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサトリトリアコンタ-31-エン-31-イルホスホネートを得る。所望の生成物の質量スペクトルは、M + H⁺ 1054.5である。

実施例 10

【0 1 4 4】

10

20

30

40

50

テトラオクタデシル 2 , 5 , 8 , 11 , 14 , 17 , 20 , 23 , 26 , 29 - デカオキサトリトリアコンタン - 32 , 33 - ジイルジホスホネートの調製

【0145】

図11は、テトラオクタデシル 2 , 5 , 8 , 11 , 14 , 17 , 20 , 23 , 26 , 29 - デカオキサトリトリアコンタン - 32 , 33 - ジイルジホスホネートを調製するための一般的な反応スキームを示す。最初に、ジオクタデシル 2 , 5 , 8 , 11 , 14 , 17 , 20 , 23 , 26 , 29 - デカオキサトリトリアコンタ - 31 - エン - 31 - イルホスホネート, Mを調製する。実質的には Phosphorus, Sulfur and Silicium and the Related Elements, 83 (1-4), 77-98 : 1993 に見られる条件を使用して、ホスホン酸水素ジオクタデシルをジオクタデシル 2 , 5 , 8 , 11 , 14 , 17 , 20 , 23 , 26 , 29 - デカオキサトリトリアコンタ - 31 - エン - 31 - イルホスホネートと反応させることができる。したがって、THF (6 mL) に溶解させたホスホン酸水素ジオクタデシル (分子量 (MW) 586.95, 1.56 g, 2.66 mmol) および水素化ナトリウム (95%、式量 (FW) 24.0, 2.66 mmol, 0.064 g) を不活性雰囲気下、室温 (RT) で攪拌しながら反応させる。次いで、ジオクタデシル 2 , 5 , 8 , 11 , 14 , 17 , 20 , 23 , 26 , 29 - デカオキサトリトリアコンタ - 31 - エン - 31 - イルホスホネート (分子量 (MW) 1053.5, 2.83 g, 2.69 mmol) を添加し、反応が完了するまで不活性雰囲気下で反応させる。反応の進行は、TLC、¹H NMR によって追跡することができる。反応の完了時にエバボレーションによって溶媒を除去し、適切な溶媒系 (例えば、ヘキサン - 酢酸エチル勾配 (ELSD 検出)) を使用して順相フラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、実質的に純粋な生成物テトラオクタデシル 2 , 5 , 8 , 11 , 14 , 17 , 20 , 23 , 26 , 29 - デカオキサトリトリアコンタン - 32 , 33 - ジイルジホスホネートを得ることができる。粗生成物はまた、¹H NMR (例えは、C4、300 A、および適切な溶媒勾配、例えば水; イソプロパノール) を使用して精製することができる。所望の生成物のMSは、M + H⁺ 1655.5, M + Na⁺ 1677.5 である。

実施例 1 1

【0146】

図12は、テトラオクタデシル 1 , 1' - (1 , 3 - フェニレン) ビス (エテン - 1 , 1 - ジイル) ジホスホネートを調製するための一般的な反応スキームを示す。

【0147】

攪拌棒を備える蓋圧着マイクロウェーブバイアル中で、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.071 g, 0.06 mmol) 、ホスホン酸ジオクタデシル (1.06 g, 1.80 mmol) 、1 , 3 - ジエチルベンゼン (0.076 g, 0.60 mmol) およびトルエン (1.5 mL) の混合物をマイクロ波放射 (Biotope Initiator, 100, 1 時間) に供した。³¹P NMR (CDCl₃) によって黄色の反応混合物を検査し、反応が完了したと判断した。反応混合物をエバボレートさせ、ヘキサン - 酢酸エチル勾配 (10 分間かけて 0% ~ 20% 酢酸エチル、流量 4.8 mL / 分、ELSD 検出) 、次いでアイソクラチック (10 分間かけて 20% 酢酸エチル) を用いて順相フラッシュクロマトグラフィー (40 g シリカカラム) によって粗生成物を精製して、生成物テトラオクタデシル 1 , 1' - (1 , 3 - フェニレン) ビス (エテン - 1 , 1 - ジイル) ジホスホネート (0.22 g, 9.3%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm) : 0.88 (t, 12 H), 1.26 - 1.31 (m, 120 H), 1.59 - 1.64 (m, 8 H), 3.95 - 4.09 (m, 8 H), 6.12 - 6.22 (d, 2 H), 6.32 - 6.37 (d, 2 H), 7.32 (t, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.68 (s, 1 H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) (ppm) : 14.09, 22.68, 25.52, 29.15, 29.36, 29.53, 29.59, 29.63, 29.66, 29.67, 29.71, 29.76, 30.38, 30.43, 31.92, 66.32, 66.37,

10

20

30

40

50

1 2 6 . 3 7 , 1 2 6 . 4 2 , 1 2 6 . 4 7 , 1 2 7 . 4 0 , 1 2 7 . 4 4 , 1 2 8 . 3
9 , 1 3 1 . 9 4 , 1 3 2 . 0 1 , 1 3 6 . 8 6 , 1 3 6 . 9 5 , 1 3 8 . 7 0 , 1 4 0
. 1 0 ; ^{31}P NMR (2 0 2 . 3 MHz , CDCl₃) ppm : 1 6 . 9 。

実施例 1 2

【 0 1 4 8 】

3 , 5 - ビス (1 - (ビス (オクタデシルオキシ) ホスホリル) ビニル) 安息香酸 (化学式 : C₈H₁₅O₈P₂ 、 分子量 : 1 3 4 4 . 0 7) の調製

【 0 1 4 9 】

実質的には実施例 1 1 の手順を使用することによって標題化合物を調製することができるが、 1 , 3 - ジエチニルベンゼンを 3 , 5 - ジエチニル安息香酸に替え、 モル比を維持する。所望の生成物の m / z は、 M + H⁺ 1 3 4 5 . 0 である。

実施例 1 3

【 0 1 5 0 】

図 1 3 は、 ジオクタデシル 1 - シクロヘキセニルビニルホスホネートおよび (E , Z) - ジオクタデシル (2 - (シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ビニル) ホスホネートを調製するための反応スキームを示す。

【 0 1 5 1 】

攪拌棒を備える蓋圧着マイクロウェーブバイアル中で、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 1 0 g 、 0 . 0 9 mmol) 、 ホスホン酸ジオクタデシル (1 . 5 0 g 、 2 . 6 6 mmol) 、 THF (1 2 mL) および 1 - エチニルシクロヘキサ - 1 - エン (0 . 2 7 g 、 2 . 5 7 mmol) の混合物をマイクロ波放射 (Biotope Initiator 、 1 1 0 、 1 . 5 時間) に供した。 ^{31}P NMR (CDCl₃) によって薄茶色の反応混合物を検査し、 反応が完了したと判断した。反応混合物をエバポレートさせ、 ヘキサン - 酢酸エチル勾配 (2 0 分間かけて 0 % ~ 2 0 % 酢酸エチル、 流量 4 8 mL / 分、 ELS D 検出) を用いて順相フラッシュクロマトグラフィー (4 0 g シリカカラム) によって粗生成物を精製して、 主として 1 - シクロヘキセニルビニル生成物、 ジオクタデシル (1 - (シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ビニル) ホスホネート (1 . 1 4 g 、 6 4 . 4 %) 、 ならびに E および Z - 2 - シクロヘキセニルビニル生成物 (0 . 0 8 g) を得た。 ジオクタデシル (1 - (シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ビニル) ホスホネートの NMR データ : ^1H NMR (5 0 0 MHz , CDCl₃) (ppm) : 0 . 8 8 (t , 6 H) , 1 . 2 6 - 1 . 3 3 (m , 6 0 H) , 1 . 5 4 , 1 . 7 1 (m , 8 H) , 2 . 1 7 (m , 4 H) , 3 . 9 4 - 4 . 0 5 (m , 4 H) , 5 . 8 1 - 5 . 9 0 (d , 1 H) , 6 . 0 0 - 6 . 0 4 (d , 1 H) , 6 . 3 1 (s , 1 H) ; ^{13}C NMR (1 2 5 . 7 MHz , CDCl₃) ppm : 1 4 . 1 2 , 2 1 . 8 3 , 2 2 . 7 0 , 2 5 . 6 5 , 2 5 . 7 6 , 2 5 . 9 5 , 2 6 . 3 9 , 2 9 . 2 0 , 2 9 . 3 8 , 2 9 . 4 5 , 2 9 . 5 8 , 2 9 . 6 1 , 2 9 . 6 3 , 2 9 . 6 8 , 2 9 . 7 2 , 3 0 . 4 2 , 3 0 . 4 7 , 3 1 . 9 4 , 3 2 . 8 4 , 6 3 . 1 2 , 6 5 . 9 3 , 6 5 . 9 8 , 1 2 6 . 7 7 , 1 2 6 . 8 4 , 1 3 0 . 2 0 , 1 3 0 . 2 5 , 1 3 2 . 4 6 , 1 3 2 . 5 5 , 1 3 9 . 2 8 , 1 4 0 . 6 2 ; ^{31}P NMR (2 0 2 . 3 MHz , CDCl₃) ppm : 1 8 . 9 。

10

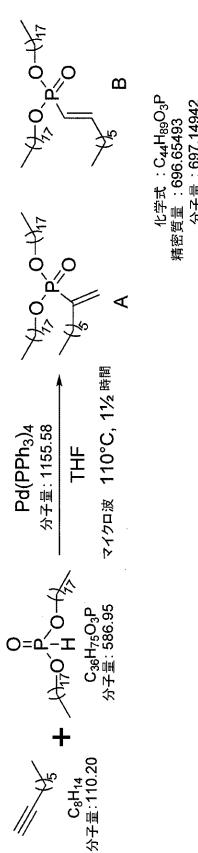
20

30

40

【図3】

FIG. 3



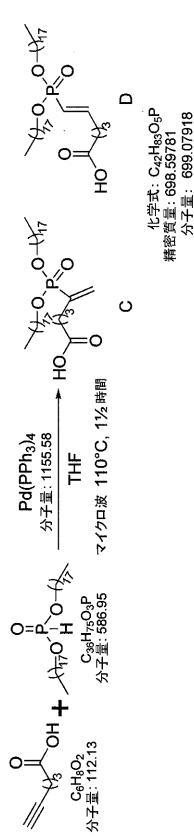
【図5】

FIG. 5



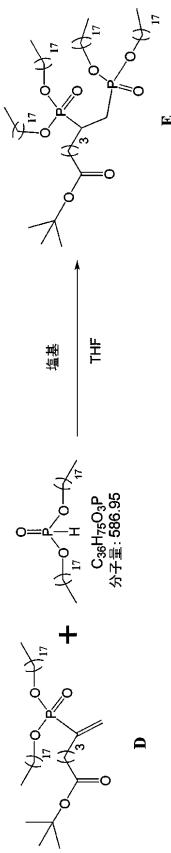
【図4】

FIG. 4

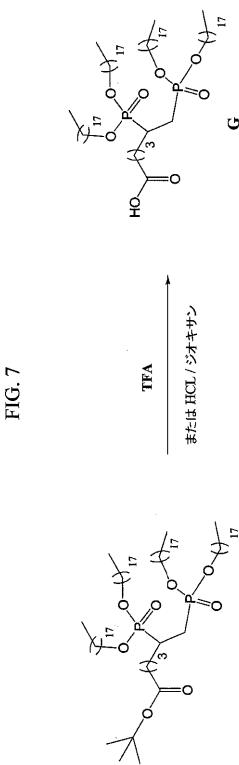


【図6】

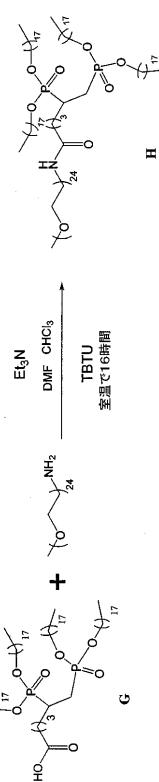
FIG. 6



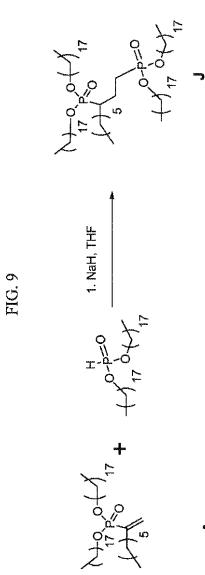
【圖 7】



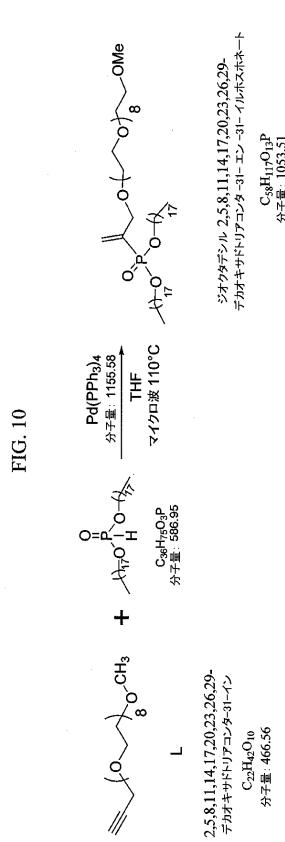
【 四 8 】



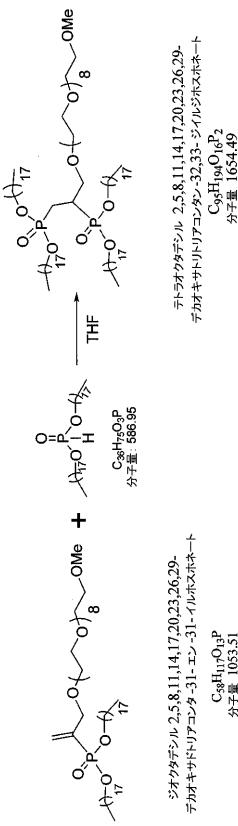
【 9 】



【 図 1 0 】



【 図 1 1 】



【 図 1 3 】

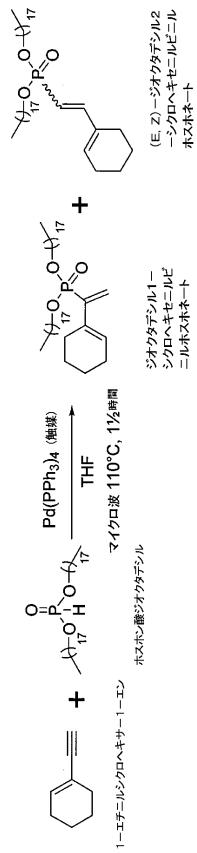


FIG. 13

【 図 1 2 】

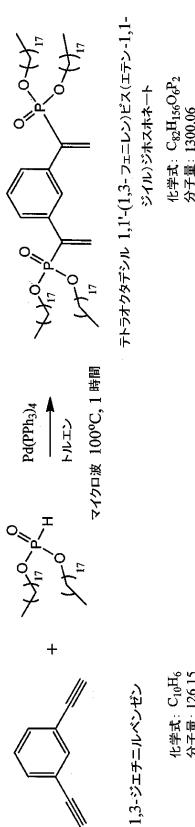
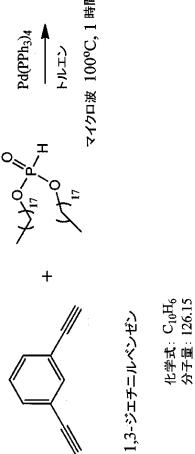
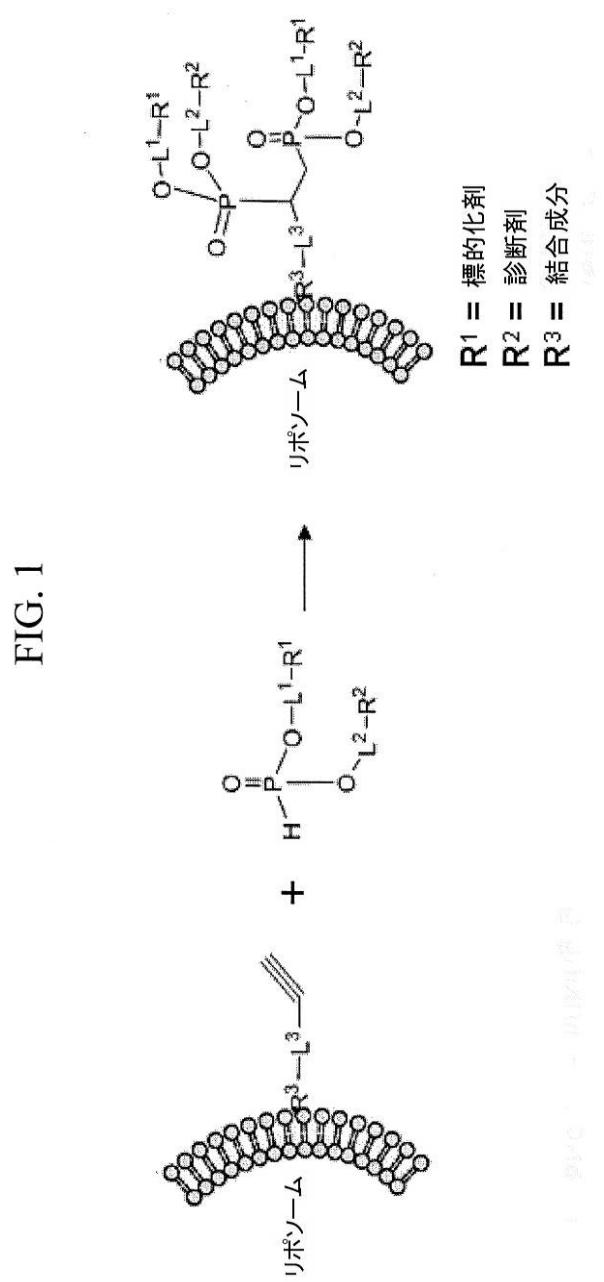


FIG. 12

化学式: C₁₀H₆
分子量: 126.15

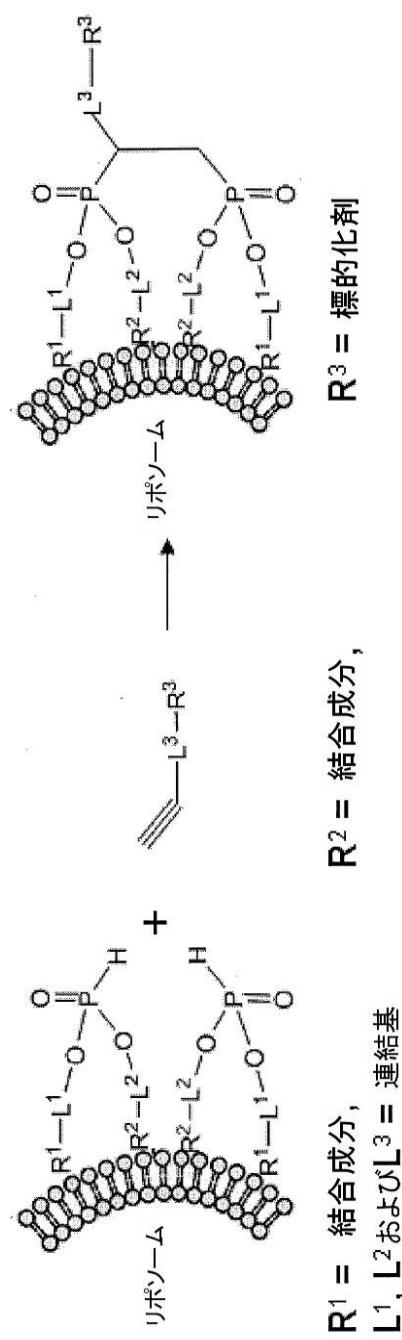


【図1】



【図2】

FIG. 2



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2012/053211

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K47/48 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 921 838 A1 (GUERBET SA [FR]) 10 April 2009 (2009-04-10) Claim 1; pages 16-24, examples 1-12 -----	1-18, 28-35
X	ABERDEEN A. J. ET AL.: "Synthesis and functional bisphosphonates via new palladium-catalyzed bis-hydrophosphorylation reactions", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 41, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 151-154, XP002687898, abstract, page 151 line 1, page 152 figure 2 -----	1,19,20
Y	----- -/-	1-18, 28-35
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
26 November 2012	22/07/2013	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentpoort 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bettio, Andrea	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/053211

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WANG LING ET AL: "A Biocompatible Method of Decoration: Bisphosphonate-Modified Magnetite Nanoparticles to Remove Uranyl Ions from Blood", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, ACS PUBLICATIONS, US, vol. 128, no. 41, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 13358-13359, XP002475442, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/JA0651355 Page 13358 Scheme 1. -----	1-18, 28-35
Y	CHOI ET AL: "Design of surface-modified poly(d,l-lactide-co-glycolide) nanoparticles for targeted drug delivery to bone", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 122, no. 1, 22 August 2007 (2007-08-22), pages 24-30, XP022208572, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/J.JCONREL.2007.06.003 Abstract, page 26, figure 1; page 8 second paragraph, page 12-13 -----	1-18, 28-35
Y	WO 2005/070952 A1 (MCS MICRO CARRIER SYSTEMS GMBH [DE]; GREB WOLFGANG [DE]; SHYHSKOV OLEG) 4 August 2005 (2005-08-04) Claims 1-6; page 7. paragraphs 4-6; page 8 second paragraph; pages 12-13 -----	1-18, 28-35
A	BALARAMAN E ET AL: "Hydrophosphonylation of activated alkenes and alkynes via fluoride ion activation in ionic liquid medium". TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 65, no. 36, 5 September 2009 (2009-09-05), pages 7603-7610, XP026437279, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/J.TET.2009.06.096 [retrieved on 2009-07-01] the whole document -----	1-23, 28-35
A	EP 0 023 173 A1 (ELF AQUITAINE [FR]) 28 January 1981 (1981-01-28) Example 8 page 14 -----	14,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/053211

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-23(completely); 28-35(partially)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2012/053211

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2921838	A1 10-04-2009	CN 101835498 A		15-09-2010
		DK 2205284 T3		11-03-2013
		EP 2205284 A2		14-07-2010
		ES 2400980 T3		15-04-2013
		FR 2921838 A1		10-04-2009
		JP 2010540605 A		24-12-2010
		KR 20100080784 A		12-07-2010
		US 2010215586 A1		26-08-2010
		WO 2009053596 A2		30-04-2009
WO 2005070952	A1 04-08-2005	AT 527277 T		15-10-2011
		DE 102004032781 A1		11-08-2005
		DK 1706415 T3		20-02-2012
		EP 1706415 A1		04-10-2006
		ES 2375060 T3		24-02-2012
		JP 4851946 B2		11-01-2012
		JP 2007518746 A		12-07-2007
		US 2007154537 A1		05-07-2007
		WO 2005070952 A1		04-08-2005
EP 0023173	A1 28-01-1981	DE 3065878 D1		19-01-1984
		EP 0023173 A1		28-01-1981
		ES 8406213 A1		01-11-1984
		JP 56485987 A		30-03-1989
		MA 18894 A1		01-04-1981
		OA 6577 A		31-07-1981

International Application No. PCT/ US2012/ 053211

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-23(completely); 28-35(partially)

Compounds according to the formula of present claim 1

2. claims: 24-27(completely); 28-35(partially)

Compounds according to the formula of present claim 24

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 H 0 3 9
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/02	4 H 0 5 0
A 6 1 K 49/04 (2006.01)	A 6 1 K 49/04	
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 K 33/24 (2006.01)	A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 47/48	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 9/127 (2006.01)	A 6 1 K 9/127	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 F 9/40	E
	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

F ターム(参考) 4C076 AA19 AA95 CC27 CC41 DD47 DD70 EE06 EE23 EE30
 4C084 AA17 MA05 MA24 NA13 ZB261
 4C085 HH03 HH05 HH07 HH11 JJ05 KA09 KA36 KB59 KB65 KB74
 KB79 KB92
 4C086 AA01 AA02 BC43 EA10 EA17 MA03 MA05 NA13 ZB26
 4C206 AA01 AA02 JB16 JB17 MA03 MA05 MA44 NA13 ZB26
 4H039 CA21 CF10
 4H050 AA01 AA02 AA03 AB20 AB28 BA17 BA48 WA12 WA26