

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7545393号
(P7545393)

(45)発行日 令和6年9月4日(2024.9.4)

(24)登録日 令和6年8月27日(2024.8.27)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	9/127(2006.01)	A 6 1 K	9/127
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/28 (2006.01)	A 6 1 K	47/28
請求項の数 15 (全112頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-543280(P2021-543280)	(73)特許権者	521324735
(86)(22)出願日	令和2年1月24日(2020.1.24)		アルゼカ バイオサイエンス、エルエ
(65)公表番号	特表2022-523056(P2022-523056		ルシー
	A)		アメリカ合衆国 7 7 0 5 7 テキサス、
(43)公表日	令和4年4月21日(2022.4.21)		ヒューストン、ベーリング ドライブ 1
(86)国際出願番号	PCT/US2020/014995		8 0 0、スウィート 8 5 0
(87)国際公開番号	WO2020/154623	(74)代理人	110000855
(87)国際公開日	令和2年7月30日(2020.7.30)		弁理士法人浅村特許事務所
審査請求日	令和5年1月24日(2023.1.24)	(72)発明者	アンナブラガダ、アナンス ブイ、
(31)優先権主張番号	62/796,186		アメリカ合衆国、テキサス、マンベル、
(32)優先日	平成31年1月24日(2019.1.24)		スプリング リッジ ドライブ 3 1 1 4
(33)優先権主張国・地域又は機関		(72)発明者	ニルソン、ペーテル
	米国(US)		スウェーデン王国、リンショーピング、
(31)優先権主張番号	62/796,189		ヘムマンスガータン 1 0 6
(32)優先日	平成31年1月24日(2019.1.24)	(72)発明者	メディチ、カルロ
最終頁に続く		最終頁に続く	

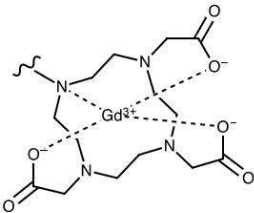
(54)【発明の名称】 誤って折りたたまれたタンパク質を画像化するための機能化リポソーム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

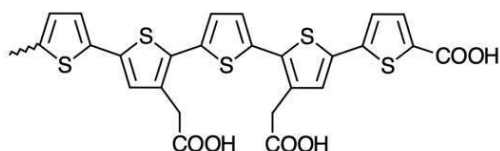
第1のリン脂質；
コレステロールまたは脂肪酸を含む安定化賦形剤；
第1のポリマーで誘導体化される第2のリン脂質；
下記：

【化G d】



を含むガドリニウム系造影剤；及び
第2のポリマーで誘導体化される第3のリン脂質であって、当該第2のポリマーが標的化リガンドと結合しており、当該標的化リガンドが：
下記：

【化 S】

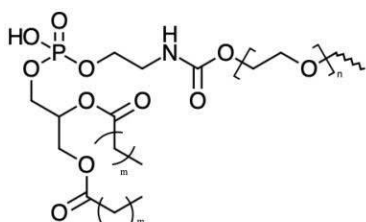


またはその塩によって表わされ、

第 2 のポリマーで誘導体化される当該第 3 のリン脂質が：

下記：

【化 P】



またはその塩によって表わされ、変数 n は、約 70 から約 90 の任意の整数であり、変数 m は、12、13、14、15、16、17、または 18 のうちの 1 つである、前記の第 3 のリン脂質、

を含む、リポソーム組成物であって、

リポソーム組成物が、遊離の標的化リガンドによって示されるアミロイドベータフィブリルに関する結合定数 (K_b) よりも小さい、アミロイドベータフィブリルに関する K_b を示す、前記のリポソーム組成物。

【請求項 2】

第 1 のリン脂質が、1, 2-ジヘキサデカノイル- s_n -グリセロ-3-ホスホコリン (「DPPC」) を含む、請求項 1 に記載のリポソーム組成物。

【請求項 3】

安定化賦形剤が、コレステロールを含む、請求項 1 に記載のリポソーム組成物。

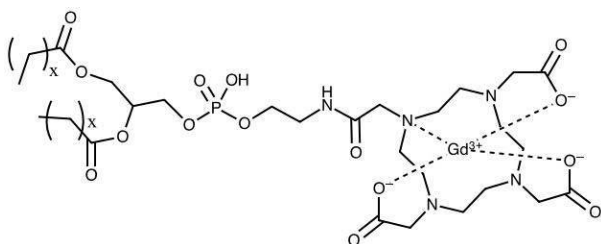
【請求項 4】

第 1 のポリマーで誘導体化される第 2 のリン脂質が、1, 2-ジステアロイル- s_n -グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-2000] (「DSPA-mPEG2000」) を含む、請求項 1 に記載のリポソーム組成物。

【請求項 5】

ガドリニウム系造影剤が、第 4 のリン脂質と結合しており、下記：

【化 P-Gd】



またはその塩であって変数 x は 16 であるもの (結合体「Gd(III)-DOTA-DSPA」) を含む、請求項 1 に記載のリポソーム組成物。

【請求項 6】

第 1 のリン脂質が、D P P C を含み；
 安定化賦形剤が、コレステロールを含み；
 第 1 のポリマーで誘導体化される第 2 のリン脂質が、D S P E - m P E G 2 0 0 0 を含み；
 ガドリニウム系造影剤が、第 4 のリン脂質と結合しており、G d (I I I) - D O T A - D S P E を含む、請求項 1 に記載のリポソーム組成物。

【請求項 7】

成分のモル比が、D P P C : 約 3 2 ; コレステロール : 約 4 0 ; 第 2 のポリマーで誘導体化される第 3 のリン脂質 : 約 0 . 5 ; G d (I I I) - D O T A - D S P E : 約 2 5 ;
 及び D S P E - m P E G 2 0 0 0 : 約 2 . 5 である、請求項 6 に記載のリポソーム組成物。

【請求項 8】

リポソーム組成物が、遊離の標的化リガンドによって示される α -シヌクレインフィブリルに関する解離定数 (K d) よりも小さい、 α -シヌクレインフィブリルに関する K d を示す、請求項 1 に記載のリポソーム組成物。

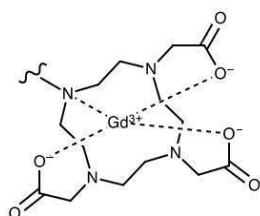
【請求項 9】

対象において誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質を画像化するための方法で使用するための、請求項 1 に記載のリポソーム組成物。

【請求項 10】

第 1 のリン脂質；
コレステロールまたは脂肪酸を含む安定化賦形剤；
 第 1 のポリマーで誘導体化される第 2 のリン脂質；
 下記：

【化 G d】

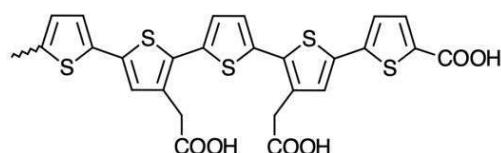


を含むガドリニウム系造影剤；及び

第 2 のポリマーで誘導体化される第 3 のリン脂質であって、当該第 2 のポリマーが標的化リガンドと結合しており、当該標的化リガンドが：

下記：

【化 S】

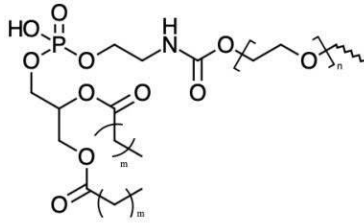


またはその塩によって表わされ、

第 2 のポリマーで誘導体化される当該第 3 のリン脂質が：

下記：

【化 P】



またはその塩によって表わされ、変数 n は、約 70 から約 90 の任意の整数であり、変数 m は、12、13、14、15、16、17、または 18 のうちの 1 つである、前記の第 3 のリン脂質、

を含むリポソーム組成物を含む、キットであって、
リポソーム組成物が、遊離の標的化リガンドによって示されるアミロイドベータフィブ
リルに関する結合定数 (K_b) よりも小さい、アミロイドベータフィブリルに関する K_b
を示す、前記のキット。

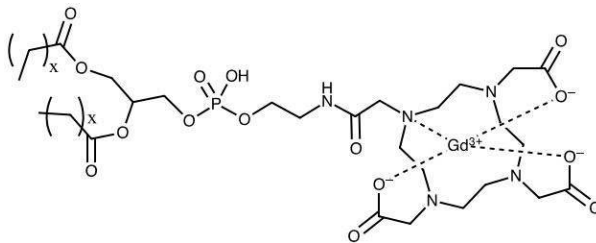
【請求項 11】

第 1 のポリマーで誘導体化される第 2 のリン脂質が、1,2-ジステアロイル- s_n -
グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-
2000] (DSPE-mPEG2000) を含む、請求項 10 に記載のキット。

【請求項 12】

ガドリニウム系造影剤が、第 4 のリン脂質と結合しており、下記：

【化 P-Gd】



またはその塩であって変数 x は 16 であるもの（結合体「Gd(III)-DOTA-DSPE」）を含む、請求項 10 に記載のキット。

【請求項 13】

リポソーム組成物が、遊離の標的化リガンドによって示される α -シヌクレインフィブリ
ルに関する解離定数 (K_d) よりも小さい、 α -シヌクレインフィブリンに関する K_d を
示す、請求項 10 に記載のキット。

【請求項 14】

第 1 のリン脂質が、DPPC を含む；

安定化賦形剤が、コレステロールを含む；

第 1 のポリマーで誘導体化される第 2 のリン脂質が、DSPE-mPEG2000 を含
み；

ガドリニウム系造影剤が、第 4 のリン脂質と結合しており、Gd(III)-DOTA-
DSPE を含む、請求項 10 に記載のキット。

【請求項 15】

成分のモル比が、DPPC：約 32；コレステロール：約 40；第 2 のポリマーで誘導体
化される第 3 のリン脂質：約 0.5；Gd(III)-DOTA-DSPE：約 25；及
び DSPE-mPEG2000：約 2.5 である、請求項 14 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

この出願は、2019年4月3日に提出された米国仮特許出願No. 62/828, 669; 2019年1月24日に提出された米国仮特許出願No. 62/796, 186; 2019年1月24日に提出された米国仮特許出願No. 62/796, 189; 2019年1月24日に提出された米国仮特許出願No. 62/796, 193; 2019年1月24日に提出された米国仮特許出願No. 62/796, 196; 2019年1月24日に提出された米国仮特許出願No. 62/796, 198; および2019年1月24日に提出された米国仮特許出願第62/796, 201号の優先権を主張し、それらの開示全体は、参照により本明細書に完全に組み込まれる。

10

【背景技術】

【0002】

背景

タンパク質ミスフォールディング（誤って折りたたまれた）障害（PMD）には、例えば、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、2型糖尿病、ハンチントン病（HD）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、全身性アミロイドーシス、プリオン病などが含まれる。誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質が形成され、蓄積する可能性がある。誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質は、他の影響の中でもとりわけ、細胞機能障害および組織損傷を誘発する可能性がある。たとえば、ADにはベータアミロイド（ $A\beta$ ）の誤った折り畳みと凝集が含まれ、 $A\beta$ プラークの形成につながる可能性がある。また、PDには、フィブリルを形成するための α シヌクレイン（ αS ）の凝集が含まれる場合がある。ADとPDの両方に、フィブリルを形成するためのタウの誤った折り畳みと凝集が含まれる場合がある。このようなPMDは、他の影響の中でもとりわけ、細胞機能障害および組織損傷を誘発し、進行性の神経学的損傷、認知症、および死につながる可能性がある。

20

【0003】

現在、PMDは、典型的には、死後の組織病理学的分析によってのみ決定的に診断される。生きている被験者の診断は、認知障害を検出するために主に臨床精神医学的検査に依存している。しかし、ADの主要な神経病理学的特徴である細胞外 $A\beta$ プラーク沈着と細胞内神経原線維変化は、臨床症状が識別できるずっと前に現れる。 $A\beta$ 沈着物はまた、出血性脳卒中の主要な危険因子を表している。

30

【0004】

アミロイドプラークに特異的に結合する様々な陽電子放出断層撮影（PET）造影剤は、調査中であるか、または最近FDAによって承認されており、アミロイドプラークの検出に使用することができる。ただし、PETモダリティの空間分解能は5~10mmのオーダーであり、画像によって提供できる解剖学的構造固有の情報が制限される。Moses, W., Nucl Instrum Methods Phys Res A. 648 Supplement 1: S236-S240 (2011)を参照。PETイメージングでは、放射性同位元素の使用と、それに伴うすべての放射線関連のリスクも必要である。典型的な頭部CTは約2mSvでも良いため、アミロイドスキャンは被験者を約7mSvの放射線量に曝すと推定される。これは数回のCTスキャンとほぼ同等である。放射性PET剤の半減期が短いことも、その利用可能性を制限する。非放射性アミロイド造影剤は非常に興味深いものであり、現在のPET造影剤の分布の課題と放射線量の懸念の両方に対処する。

40

【0005】

非放射性アミロイド標的化MRI剤の開発に関するこれまでの努力は、主に、プロトンT2（酸化鉄ナノ粒子のT2緩和能を使用）、または ^{19}F イメージング（内因性Fシグナルの不存在のために達成可能な高い信号対雑音比を使用）のいずれかに焦点を合わせてきた。T2緩和能が高いと、信号全体が抑制され、固有の低強度領域からの検出と区別が困難になり、画像の定量化が信頼できなくなる。さらに、 ^{19}F イメージングの場合、内因性のMR可視フッ素が存在しないということは、 ^{19}F イメージの解剖学的ランドマー

50

クがないことを意味する。

【0006】

他の以前の研究は、チオフラビン類似体メトキシーXO4などのリガンドによってアミロイドプラークを標的とするリポソームが、血液脳関門（BBB）を貫通し、ADのAPP／PSEN1マウスモデルにおいてアミロイドプラークの大部分に首尾よく結合することを示した。ただし、メトキシーXO4を含む既存のアミロイド結合リガンドは著しく疎水性である。リポソーム製剤では、この疎水性はリポソームの脂質二重層を妨害する。MRI T1コントラスト用のGdキレートをロードすると、メトキシーXO4を標的としたリポソームは、高Gdキレート内部濃度によって作成された浸透圧勾配に対して不安定であり、不安定化された。したがって、アミロイド沈着物を形成するものなどの誤って折りたたまれたタンパク質を検出するための改良された造影剤の必要性が残っている。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

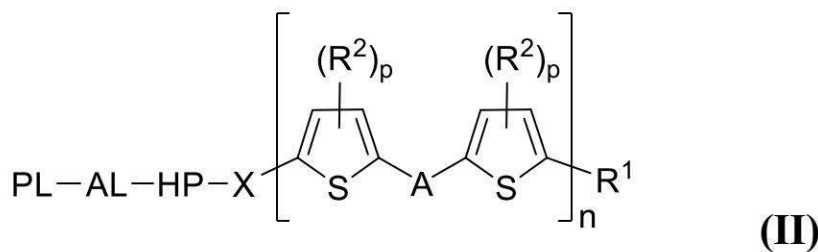
【0007】

概要

本発明は、改善された造影剤を提供する。一態様では、本発明は、リン脂質－ポリマー－芳香族結合体（conjugate）を提供する。リン脂質－ポリマー－芳香族結合体は、構造式IIまたはその薬学的に許容される塩で表すことができる。

【化II】

20



【0008】

30

構造式IIはさらに以下のように定義される。PLはリン脂質でも良い。ALは脂肪族結合でも良い。HPは親水性ポリマーでも良い。Xは、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{R}^i-\text{O}-$ 、 $-\text{R}^i-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{R}^i-\text{N}(\text{R}^{ii})-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{R}^i-\text{N}(\text{R}^{ii})(\text{C}=\text{O})-$ 、又は $-\text{R}^i-\text{N}(\text{R}^{ii})-$ でも良い。Rⁱは、1から6個の炭素原子を含む連結基であり得る。Rⁱⁱは、水素、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆アルコキシルアルキルでも良い。各pは、0、1、または2から独立して選択される整数であり得、nは、1、2、3、または4から選択される整数であり得る。各R¹は、H、アルキル、フェニル、およびチエニルから独立して選択され得る。H以外のR¹は、R⁴の1、2、または3個で場合により独立して置換することができる。各Aは、アルキレン、アルケニレン、A'-アルキレン、A'-アルケニレン、アルキレン-A'、アルケニレン-A'、アルキレン-A'-アルキレン、アルケニレン-A'-アルケニレン、およびA'から独立して選択され得る。各A'は、チエニレン、フェニレン、フルオレニレン、ベンゾチエニレン、エチレンジオキシチエニレン、ベンゾチアジアゾリレン、およびピニレンのいずれかでも良い。各Aは、独立して、場合によりR³の1つまたは2つで置き換えることができる。各R²、R³、およびR⁴は、下記のものから独立して選択できる：ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アリール、 $-\text{O}-$ アリールまたは $-(\text{O}-\text{アルキレン})_1-6$ （場合により、 $-\text{OH}$ またはハロゲンで置換されているもの）、アミノ、アミノアルキル、アミノジアルキル、カルボキシ、スルホニル、カルバモイル、グリコシル、ヒドロキシルアルコキシ、ヒドロキシルアルコキシルアルキル、ヒドロキシポリオキシルアルキレン、アルコキシ、アルコキシルアルキル、ポリオキシルアルキレン、カルボキシ、カルボキシルアルキ

50

ル、カルボキシアルコキシ、カルボキシアルコキシアルキル、カルボキシポリオキシアルキレン、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシアルキル、アルコキシカルボニルポリオキシアルキレン、アミノ、アミノアルキル、アミノジアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、アミノポリオキシアルキレン、アルキルアミノポリオキシアルキレン、ジアルキルアミノポリオキシアルキレン、アミノアルコキシアルキル、アルキルアミノアルコキシアルキル、ジアルキルアミノアルコキシアルキル、(アミノ)(カルボキシ)アルキル、(アルキルアミノ)(カルボキシ)アルキル、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)アルキル、(アミノ)(カルボキシ)アルコキシ、(アルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシ、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシ、(アミノ)(カルボキシ)アルコキシアルキル、(アルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシアルキル、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシアルキル、(アミノ)(カルボキシ)ポリオキシアルキレン、(アルキルアミノ)(カルボキシ)ポリオキシアルキレン、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)ポリオキシアルキレン、(アルコキシカルボニル)(アミノ)アルキル、(アルコキシカルボニル)(アルキルアミノ)アルキル、(アルコキシカルボニル)(ジアルキルアミノ)アルキル、(アルコキシカルボニル)(アミノ)アルコキシ、(アルコキシカルボニル)(アルキルアミノ)アルコキシ、(アルコキシカルボニル)(ジアルキルアミノ)アルコキシ、(アルコキシカルボニル)(アミノ)アルコキシアルキル、(アルコキシカルボニル)(アルキルアミノ)アルコキシアルキル、(アルコキシカルボニル)(ジアルキルアミノ)アルコキシアルキル、(アルコキシカルボニル)(アミノ)ポリオキシアルキレン、(アルコキシカルボニル)(アルキルアミノ)ポリオキシアルキレン、(アルコキシカルボニル)(ジアルキルアミノ)ポリオキシアルキレン、アシルアミノ、アシルアミノアルキル、アシルアミノアルコキシ、アシルアミノアルコキシアルキル、アシルアミノポリオキシアルキレン、アシルアルキルアミノ、アシルアルキルアミノアルキル、アシルアルキルアミノアルコキシ、アシルアルキルアミノアルコキシアルキル、アシルアルキルアミノポリオキシアルキレン、ヒドラジノカルボニル、ヒドラジノカルボニルアルキル、ヒドラジノカルボニルアルコキシ、ヒドラジノカルボニルアルコキシアルキル、ヒドラジノカリボニルポリオキシアルキレン、ニトロ、ニトロアルキル、ニトロアルコキシ、ニトロアルコキシアルキル、ニトロポリオキシアルキレン、シアノ、シアノアルキル、シアノアルコキシ、シアノアルコキシアルキル、シアノポリオキシアルキレン、スルホ、スルホアルキル、スルホアルコキシ、スルホアルコキシアルキルおよびスルホポリオキシアルキレン。同じチオフエン環に結合した2つのR²は、一緒にアルキレンジオキシを表し得、場合によりスルホアルキル、スルホアルコキシ、スルホアルコキシアルキルまたはスルホポリオキシアルキレンで置換され得る。構造式ⅠⅠまたはその中の変動で表される各アルキルまたはアルキレン基は、C₁ - C₆アルキルまたはC₁ - C₆アルキレンから独立して選択することができる。構造式ⅠⅠまたはその中の変動に表される各アルケニルまたはアルケニレン基は、C₂ - C₆アルケニルまたはC₂ - C₆アルケニレンから独立して選択することができる。構造式ⅠⅠまたはその中の変動で表される各NH₂は、ビオチニルで置換されているか又はtert-ブチルカルバメート、ベンジルカルバメートまたは9-フルオレニルメチルカルバメートから選択される基によって、場合によりかつ独立して、保護され得る。

【0009】

別の態様では、リボソーム組成物が提供される。リボソーム組成物は、膜を含み得る。膜は、構造式ⅠⅠまたはその薬学的に許容される塩によって表されるリン脂質-ポリマー-芳香族結合体を含み得る。

10

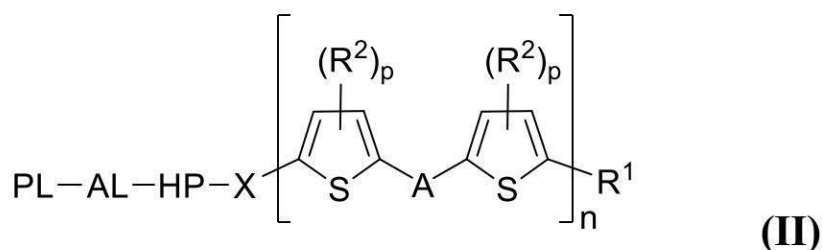
20

30

40

50

【化ⅠⅠ】



10

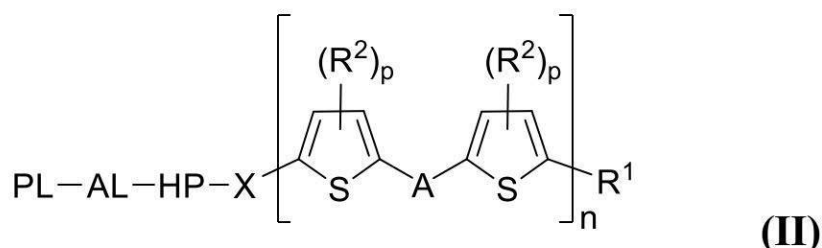
構造式ⅠⅠでは、変数 R^1 、 R^2 、 p 、 n 、 A 、 X 、 HP 、 AL 、および PL は、本明細書の構造式ⅠⅠについて説明した対応する値から独立して選択することができる。

【0010】

本発明の別の態様は、対象において1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質を画像化するための方法である。この方法は、検出可能な量のリポソーム組成物を対象に導入することを含み得る。この方法は、リポソーム組成物が1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質と関連するのに十分な時間を与えることを含み得る。この方法は、1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質に関連するリポソーム組成物を検出することを含み得る。この方法のリポソーム組成物は、膜を含み得る。膜は、構造式ⅠⅠまたはその薬学的に許容される塩によって表されるリン脂質-ポリマー-芳香族結合体を含み得る。

20

【化ⅠⅠ】



30

構造式ⅠⅠでは、変数 R^1 、 R^2 、 p 、 n 、 A 、 X 、 HP 、 AL 、および PL は、本明細書に記載の対応する値から独立して選択することができる。

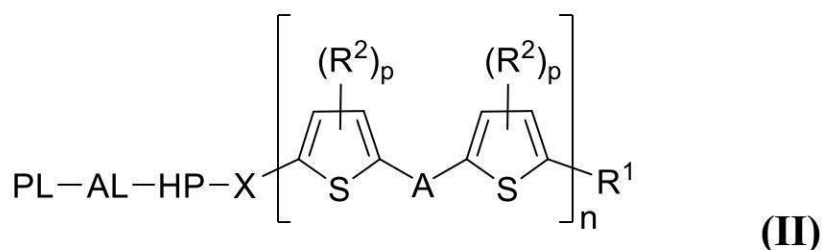
【0011】

別の実施形態では、リポソーム組成物は、対象において1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質を画像化するための方法で使用するために提供される。この方法は、検出可能な量のリポソーム組成物を対象に導入することを含み得る。この方法は、リポソーム組成物が1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質と関連するのに十分な時間を与えることを含み得る。この方法は、1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質に関連するリポソーム組成物を検出することを含み得る。この方法のリポソーム組成物は、膜を含み得る。膜は、構造式ⅠⅠまたはその薬学的に許容される塩によって表されるリン脂質-ポリマー-芳香族結合体を含み得る。

40

50

【化ⅠⅠ】



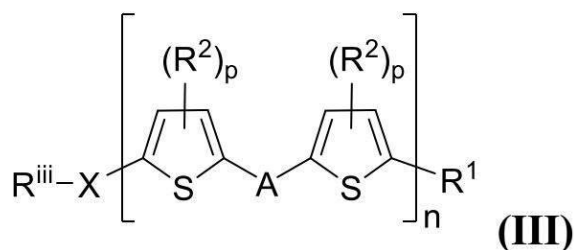
10

構造式ⅠⅠでは、変数 R^1 、 R^2 、 p 、 n 、 A 、 X 、 HP 、 AL 、および PL は、本明細書に記載の対応する値から独立して選択することができる。

【0012】

別の態様では、構造式ⅠⅠⅠまたはその薬学的に許容される塩によって表される結合リガンドが提供される。

【化ⅠⅠⅠ】



20

【0013】

構造式ⅠⅠⅠでは、 R^{iii} は水素、ヒドロキシル、 H-R^{i} 、 HO-R^{i} 、 $\text{H-R}^{\text{i}}\text{-N}(\text{R}^{\text{ii}})\text{-}$ 、または $\text{HO-R}^{\text{i}}\text{-N}(\text{R}^{\text{ii}})$ でも良い。 R^{i} は、例えばアルキレンおよびアルコキシアルキレンのうちの1つなどの、1から6個の炭素原子を含む連結基であり得る。 R^{ii} は、ゼロ、1つまたは複数のヒドロキシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、および $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキルで置換できる。 R^{ii} は、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、または $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシアルキルでも良い。水素以外の R^{ii} は、以下のゼロ、1つまたは複数で独立して置換できる：ハロゲン； -OH ；アルキル、 -O-アルキル 、アリール、 -O-アリール または -(O-アルキレン)_{1-6} （場合により OH またはハロゲンで置換されている）； NH_2 ； -NH-アルキル ； -N-ジアルキル ；カルボキシル；スルホニル；カルバモイル；およびグリコシル。構造式ⅠⅠⅠでは、変数 R^1 、 R^2 、 p 、 n 、 A 、および X は、本明細書の構造式ⅠⅠについて説明した対応する値から独立して選択することができる。

30

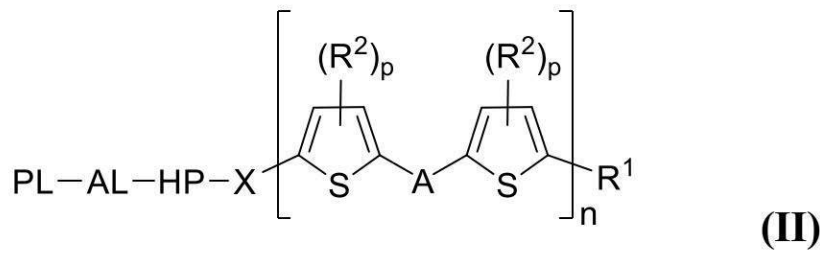
【0014】

一実施形態では、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、対象において1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質を画像化するための方法で使用するために提供される。この方法は、検出可能な量のリポソーム組成物を対象に導入することを含み得る。この方法は、リポソーム組成物が1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質と関連するのに十分な時間を与えることを含み得る。この方法は、1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質に関連するリポソーム組成物を検出することを含み得る。膜は、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体を含み得る。リン脂質-ポリマー-芳香族結合体の芳香族部分は、構造式ⅠⅠまたはその薬学的に許容される塩で表すことができる。

40

50

【化ⅠⅠ】



10

構造式ⅠⅠでは、変数 R^1 、 R^2 、 p 、 n 、 A 、 X 、 HP 、 AL 、および PL は、本明細書の構造式ⅠⅠについて説明した対応する値から独立して選択することができる。

【0015】

本発明の方法、化合物、結合体、およびリポソームは、ヒトにおいてBBBを通過することを容易に促進すると考えられている。ADおよびMCI患者で実施されたMRI研究から、BBBが実際に危険にさらされている可能性があり、危険の程度はアミロイド負荷とは無関係でも良いことが知られている。また、DCE-MRIを使用した最近の研究では、老化したヒト海馬のBBBが分解し、透過性になることが確認された。したがって、本発明の方法、リガンド、結合体およびリポソームは、ヒトにおいて機能し得る。

20

【0016】

記載されたMRI画像化は、可用性の向上、コストの削減、および解像度の向上を含む、PET画像化などの現在の非侵襲的画像化技術に勝る多くの実質的な利益を提供し得る。アミロイドブラークの画像化のための既知の承認されたPET剤の利用可能性は制限され、大規模な学術医療センターに制限される可能性がある。対照的に、ここで説明する作業は、世界中で利用できる可能性がある。さらに、T1エージェントは、その正の信号のために非常に魅力的である可能性があり、信号解釈の信頼性が高まる。ここで説明する作業は、人間のイメージング用の最先端のMRIスキャナーと一致する低磁場（1-3 T）スキャナーでの使用を対象としている。

【0017】

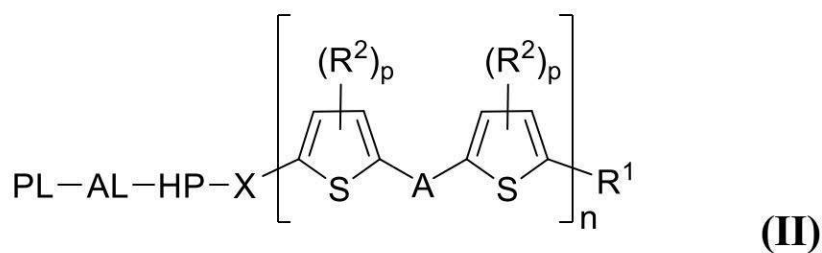
30

別の態様では、対象において1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質を画像化するためのキットが提供される。キットには、説明書（指示）とリポソーム組成物が含まれ得る。説明書は、検出可能な量のリポソーム組成物を対象に導入するようにユーザーに指示することができる。説明書は、リポソーム組成物が1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質と関連するのに十分な時間を与えるようにユーザーに指示し得る。説明書は、1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質に関連するリポソーム組成物を検出するようにユーザーに指示することができる。キットのリポソーム組成物は、膜を含み得る。膜は、構造式ⅠⅠまたはその薬学的に許容される塩によって表されるリン脂質-ポリマー-芳香族結合体を含み得る。

40

50

【化 I I】



10

【0018】

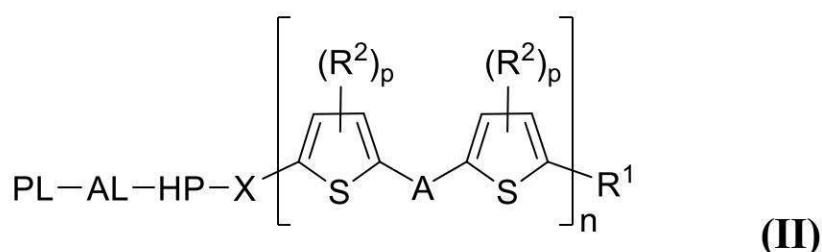
構造式 I I では、変数 R^1 、 R^2 、 p 、 n 、 A 、 X 、 HP 、 AL 、および PL は、本明細書の構造式 I I について説明した対応する値から独立して選択することができる。

【0019】

別の実施形態では、対象において1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質を画像化するためのキットが提供される。キットには、構造式 I I またはその薬学的に許容される塩で表されるリン脂質－ポリマー－芳香族結合体を含み得る。

【化 I I】

20



30

構造式 I I では、変数 R^1 、 R^2 、 p 、 n 、 A 、 X 、 HP 、 AL 、および PL は、本明細書の構造式 I I について説明した対応する値から独立して選択することができる。キットは、リポソーム組成物を形成するために構造式 I I によって表されるリン脂質－ポリマー－芳香族結合体を使用するようにユーザーに指示する指示を含み得る。指示は、検出可能な量のリポソーム組成物を対象に導入するようにユーザーに指示することができる。指示は、リポソーム組成物が1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質と関連するのに十分な時間を与えるようにユーザーに指示し得る。指示は、1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質に関連するリポソーム組成物を検出するようにユーザーに指示することができる。

【図面の簡単な説明】

40

【0020】

図面の簡単な記述

添付の図では、化学式、化学構造、および実験データが与えられており、以下に提供される詳細な説明とともに、特許請求される発明の例示的な実施形態を説明している。

【0021】

【図1A】図1Aは、構造式 i ~ v i i i を示す化学図を提供する。

【0022】

【図1B】図1Bは、構造式 i x ~ x i v を示す化学図を提供する。

【0023】

【図2A】図2Aは、構造式 x v ~ x i i i を示す化学図を提供する。

50

【0024】

【図2B】図2Bは、構造式 $x_i x \sim x x i i$ を示す化学図を提供する。

【0025】

【図2C】図2Cは、構造式 $x x i i i - x x v i$ を示す化学図を提供する。

【0026】

【図3】図3は、結合体Aおよび結合体A'の構造を描いた化学図である。

【0027】

【図4A】図4Aは、例1に記載の化学反応を示す反応スキームである。

【0028】

【図4B】図4Bは、結合体Aについて見出された平均中性質量が5141.23であり、分子量5142.21 ($C_{23}H_{43}N_5O_{10}P_5S_5$) について計算されたことを示す質量スペクトルである。

10

【0029】

【図5A】図5Aは、遊離リガンドp-FTAAの標準曲線を示し、標準曲線を使用して、結合曲線アッセイで使用されて、結合体A-リポソームが定量された（上清中に>43%）、グラフである。

【0030】

【図5B】図5Bは、結合体A-リポソームおよび遊離リガンド、Aβ結合についてのp-FTAAの実験データおよび計算された適合線を示すグラフである。結合体A-リポソームの結合定数 (k_b) は2.0 nMであり、遊離リガンドであるp-FTAAの結合定数 (4 nM) の半分でであった。

20

【0031】

【図6】図6Aは、結合体A-リポソームが脳組織の深部に容易に侵入して、濃縮されたAβ沈着物を染色することを示す写真である。

【0032】

図6Bは、結合体A-リポソームが脳組織の深部に容易に侵入してタウのもつれを染色することを示す写真である。

【0033】

図6Cは、結合体A-リポソームが脳組織の深部に容易に侵入して神経炎性プラークを染色することを示す写真である。

30

【0034】

図6Dは、結合体A-リポソームが脳組織の深部に容易に侵入して、びまん性プラークを染色することを示す写真である。

【0035】

【図7A】図7Aは、α-シヌクレインの結合体A-リポソームの実験データおよび計算された適合線を示すグラフであり、そこから、結合体A-リポソームの解離定数 K_d 1.75 nMが決定された。

【0036】

【図7B】図7Bは、α-シヌクレインの遊離リガンドp-FTAAの実験データおよび計算された適合線を示すグラフであり、そこから、遊離リガンドp-FTAAについて3 nMの解離定数、 K_d が決定された。

40

【0037】

【図8】図8は、タウのリン酸化を確認するために実行されたSDS PAGEゲルの画像を提供する。

【0038】

【図9】図9Aは、p-FTAAのみの蛍光と比較した、タウフィブリルを有するp-FTAAの蛍光の増加を示すグラフであり、タウフィブリルへのp-FTAAの結合を示している。

【0039】

図9Bは、p-FTAAのみに対するタウフィブリル-p-FTAAの蛍光の比のグラフで

50

ある。

【発明を実施するための形態】

【0040】

詳細な説明

結合リガンドを含むリン脂質－ポリマー－芳香族結合体、リン脂質－ポリマー－芳香族結合体を含むリポソーム組成物、および誤って折りたたまれたタンパク質に対して親和性を有する結合リガンドが記載される。リポソーム組成物は、誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質の画像化に有用であり得る。

【0041】

リン脂質－ポリマー－芳香族結合体

一態様では、リン脂質－ポリマー－芳香族結合体が提供される。リン脂質－ポリマー－芳香族結合体は、構造式 I またはその薬学的に許容される塩で表すことができる。

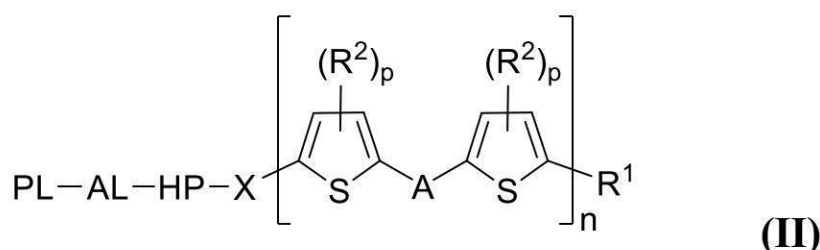
PL－AL－HP－X－BL (I)

PL はリン脂質である。AL は脂肪族結合である。HP は親水性ポリマーである。X は、リン脂質ポリマーと結合リガンドとの間の結合であり、これは単に結合であり得、BL は、多環芳香族化合物、特に 1 つ以上の誤って折りたたまれたタンパク質に対して親和性を有する多環芳香族化合物である結合リガンドである。

【0042】

いくつかの実施形態において、リン脂質－ポリマー－芳香族結合体は、構造式 II またはその薬学的に許容される塩による構造を有する。

【化 II】



X は、結合、-O-、-RⁱO-、-RⁱO(C=O)、Rⁱ-N(Rⁱⁱ)O(C=O)、Rⁱ-N(Rⁱⁱ)(C=O)-、又は、Rⁱ-N(Rⁱⁱ)-であり得る。Rⁱ は、1 から 6 個の炭素原子、例えば、アルキレンおよびアルコシアルキレンのうちの 1 つを含む連結基であり得る。Rⁱⁱ は、水素、C₁～C₆アルキル、または C₁～C₆アルコシアルキルでも良い。

【0043】

構造式 II において、n は、約 1 から約 12 の間、1 から約 8 の間、1 から約 4 の間の範囲、または、例えば、1、2、3 又は 4 から選択される整数から独立して選択され得る。各 p は、0、1、または 2 から独立して選択される整数であり得る。各 R¹ は、H、アルキル、フェニル、およびチエニルから独立して選択され得、H 以外の R¹ は、場合により独立して 1、2、または 3 個の R⁴ で置換され得る。各 A は、アルキレン、アルケニレン、A'-アルキレン、A'-アルケニレン、アルキレン-A'、アルケニレン-A'、アルキレン-A'-アルキレン、アルケニレン-A'-アルケニレン、および A' から独立して選択することができる。各 A' は、チエニレン、フェニレン、フルオレニレン、ベンゾチエニレン、エチレンジオキシチエニレン、ベンゾチアジアゾリレン、およびビニレンのいずれかでも良い。

【0044】

各 A は、独立して、場合により、R³ の 1 または 2 個で置換され得る。各 R²、R³、および R⁴ は、下記のものから独立して選択できる：ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、-O-アリール又は-(O-アルキレン)₁₋₆（場合によ

りOHまたはハロゲンで置換されている)、アミノ、アミノアルキル、アミノジアルキル、カルボキシ、スルホニル、カルバモイル、グリコシル、ヒドロキシアлкоキシ、ヒドロキシアлкоキシアルキル、ヒドロキシポリオキシアルキレン、アルコキシ、アルコキシアルキル、ポリオキシアルキレン、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアルコキシ、カルボキシアルコキシアルキル、カルボキシポリオキシアルキレン、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシアルキル、アルコキシカルボニルポリオキシアルキレン、アミノ、アミノアルキル、アミノジアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、アミノポリオキシアルキレン、アルキルアミノポリオキシアルキレン、ジアルキルアミノポリオキシアルキレン、アミノアルコキシアルキル、アルキルアミノアルコキシアルキル、ジアルキルアミノアルコキシアルキル、(アミノ)(カルボキシ)アルキル、(アルキルアミノ)(カルボキシ)アルキル、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)アルキル、(アミノ)(カルボキシ)アルコキシ、(アルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシ、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシ、(アミノ)(カルボキシ)アルコキシイアルキル、(アルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシアルキル、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシアルキル、(アミノ)(カルボキシ)ポリオキシアルキレン、(アルキルアミノ)(カルボキシ)ポリオキシアルキレン、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)ポリオキシアルキレン、(アルコキシカルボニル)(アミノ)アルキル、(アルコキシカルボニル)(アルキルアミノ)アルキル、(アルコキシカルボニル)(ジアルキルアミノ)アルキル、(アルコキシカルボニル)(アミノ)アルコキシ、(アルコキシカルボニル)(アルキルアミノ)アルコキシ、(アルコキシカルボニル)(ジアルキルアミノ)アルコキシ、(アルコキシカルボニル)(アミノ)アルコキシアルキル、(アルコキシカルボニル)(アルキルアミノ)アルコキシアルキル、(アルコキシカルボニル)(ジアルキルアミノ)アルコキシアルキル、(アルコキシカルボニル)(アミノ)ポリオキシアルキレン、(アルコキシカルボニル)(アルキルアミノ)ポリオキシアルキレン、(アルコキシカルボニル)(ジアルキルアミノ)ポリオキシアルキレン、アシルアミノ、アシルアミノアルキル、アシルアミノアルコキシ、アシルアミノアルコキシアルキル、アシルアミノポリオキシアルキレン、アシルアルキルアミノ、アシルアルキルアミノアルキル、アシルアルキルアミノアルコキシ、アシルアルキルアミノアルコキシアルキル、アシルアルキルアミノポリオキシアルキレン、ヒドラジノカルボニル、ヒドラジノカルボニルアルキル、ヒドラジノカルボニルアルコキシ、ヒドラジノカルボニルアルコキシアルキル、ヒドラジノカリボニルポリオキシアルキレン、ニトロ、ニトロアルキル、ニトロアルコキシ、ニトロアルコキシアルキル、ニトロポリオキシアルキレン、シアノ、シアノアルキル、シアノアルコキシ、シアノアルコキシアルキル、シアノポリオキシアルキレン、スルホ、スルホアルキル、スルホアルコキシ、スルホアルコキシアルキルおよびスルホポリオキシアルキレン。同じチオフェン環に結合した2つの R^2 は、一緒にアルキレンジオキシを表し得、場合により、スルホアルキル、スルホアルコキシ、スルホアルコキシアルキルまたはスルホポリオキシアルキレンで置換され得る。

【0045】

構造式IIまたはその中の変数で表される各アルキルまたはアルキレン基は、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキレンから独立して選択され得る。構造式IIまたはその中の変数で表される各アルケニルまたはアルケニレン基は、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルケニレンから独立して選択することができる。構造式IIまたはその中の変数で表される各 NH_2 は、場合によりかつ独立して、ビオチニルで置換されるか又はtert-ブチルカルバメート、ベンジルカルバメートまたは9-フルオレニルメチルカルバメートから選択される基によって保護され得る。

【0046】

様々な実施形態において、各アミンおよびヘテロ芳香族環窒素は、独立しておよび場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、

10

20

30

40

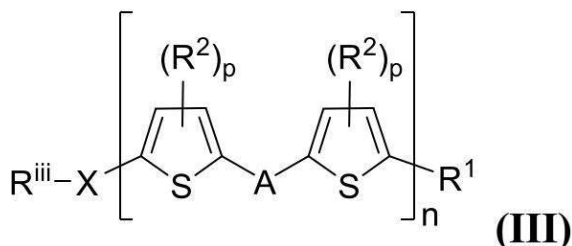
50

酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。例えば、各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、および場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

【0047】

いくつかの実施形態において、構造式ⅠⅠⅠ又はその薬学的に許容される塩によって表される芳香族化合物に対応する結合リガンドが提供される。

【化ⅠⅠⅠ】



構造式ⅠⅠⅠにおいて、 R^{III} は、水素、ヒドロキシル、 $H-R^I$ 、 $HO-R^I$ 、 $H-R^I-N(R^I)-$ 、又は $HO-R^I-N(R^I)-$ でも良い。いくつかの形態では、 R^{III} は、ヒドロキシル、 $H-R^I$ 、 $HO-R^I$ 、 $H-R^I-N(R^I)-$ 、または $HO-R^I-N(R^I)-$ でも良い。 R^I は、 $H-R^I$ 、 $HO-R^I$ 、 $H-R^I-N(R^I)-$ 、又は $HO-R^I-N(R^I)-$ でも良い。 R^I は、 $H-R^I$ 又は $H-R^I-N(R^I)-$ でも良い。 R^I は、 $HO-R^I$ または $HO-R^I-N(R^I)-$ でも良い。 R^I は、 $H-R^I$ 又は $HO-R^I$ でも良い。 R^I は、1から6個の炭素原子、例えば、アルキレンおよびアルコシアルキレンのうちの1つを含む連結基であり得る。 R^I は、ゼロ、1つまたは複数のヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ヒドロシアルキルで置換できる。 R^I は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコシアルキルでも良い。水素以外の R^I は、ゼロ、1つまたは複数の以下のもので独立して置換できる：ハロゲン； $-OH$ ；アルキル、 $-O$ -アルキル、アリール、 $-O$ -アリールまたは $-(O-アルキレン)_1-6$ （場合により OH またはハロゲンで置換されている）； $-NH_2$ ； $-NH$ -アルキル； $-N$ -ジアルキル；カルボキシル；スルホニル；カルバモイル；およびグリコシル。構造式ⅠⅠⅠでは、変数 R^1 、 R^2 、 p 、 n 、 A 、および X は、本明細書の構造式ⅠⅠについて説明した対応する値から独立して選択することができる。

【0048】

様々な実施形態において、結合体または結合リガンドは、本明細書に示される対応する化学構造における構造繰り返し単位に関して均一または不均一であり得る。たとえば、構造式ⅠⅠおよびⅠⅠⅠにはそれぞれ、繰り返し単位変数 n で示される括弧で囲まれた繰り返し単位が含まれている。本明細書に開示される他の構造は、様々な構造で示され、繰り返し単位変数 q および r によって示される括弧で囲まれたエチレンオキシド繰り返し単位などの繰り返し単位を開示する。本明細書に開示されるいくつかの構造は、繰り返し単位変数 s によって示される $-CH_2-$ 繰り返し単位を描写している。繰り返し単位変数 n 、 q 、 r 、および/または s を含む各構造について、当業者は、変数が特定の分子に対して整数値を有することを理解するであろう。当業者はまた、繰り返し単位変数 n 、 q 、 r 、および/または s を有する構造によって記述される分子の不均一な集合について、各変数が、独立して分子の非均一な集合の平均値でも良いこと、及び、整数間の小数値で表される平均値を持つ場合があることをも、理解するであろう。当業者はまた、分子の均一な集合が、整数値であるかまたは実質的に整数値である繰り返し単位変数 n 、 q 、 r 、および/または s で記述され得ることを認識するであろう。

【0049】

したがって、いくつかの実施形態では、構造式ⅠⅠまたはⅠⅠⅠによって表される結合

体または結合リガンドは、 n 、 q 、 r 、および／または s のうちの1つまたは複数に関して均一であり得る。構造式ⅠⅠまたはⅠⅠⅠによって表される結合体または結合リガンドは、 n 、 q 、 r 、および／または s の1つまたは複数に関して実質的に均一であり得る。いくつかの実施形態において、構造式ⅠⅠまたはⅠⅠⅠによって表される結合体または結合リガンドは、少なくとも2つの均一な結合体または結合リガンドの混合物を含み得る。

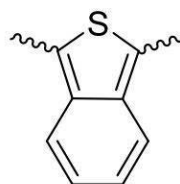
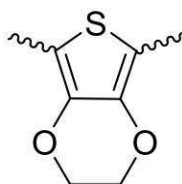
【0050】

いくつかの実施形態において、 n は、1から4；例えば1から3、たとえば1または2であり得る。そして各 p は独立して0-2；例えば0または1であり得る。各 A は、下記から独立して選択される部分であり得る：チエニレン、フェニレン、フルオレニレン、ベンゾチエニレン、エチレンジオキシチエニレン、ベンゾチアジアゾリレンおよびピニレン；例えば、チエニレン、フェニレン、およびエチレンジオキシチエニレン；または例えば、チエニレン。各 A は、本明細書に記載されるように、1つまたは2つの基 R^3 で場合により置換され得る。各 R^1 は、H、フェニルおよびチエニル、例えば、Hおよびチエニルから独立して選択され得る。各 R^1 は、本明細書に記載されるように、1-3個；例えば、1又は2個、又は1個の基 R^4 で場合により置き換えることができる。いくつかの実施形態では、各 A は非置換であり得る。

【0051】

いくつかの実施形態では、 A 中に存在する場合、チエニレン、エチレンジオキシチエニレン、またはベンゾチエニレンは、例えば、チエニル環に関して2，5結合されていることがある：

【化S】



【0052】

いくつかの実施形態において、フェニレンは、 A 中に存在する場合、1，4結合又はパラ結合され得る：

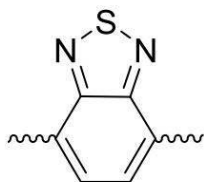
【化PH】



【0053】

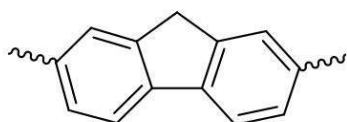
ベンゾチアジアゾリレンは、 A 中に存在する場合、4，7結合し得る：

【化SN】



フルオレニルは、 A 中に存在する場合、2，7結合し得る：

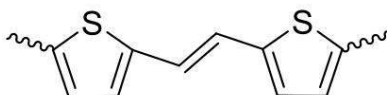
【化 F L】



【0054】

ビニレンは、A中に存在する場合、シスまたはトランス配置であり得る。例えば、ビニレンを介して結合されたチオフェン環は、トランス配置であり得る：

【化 S S】



【0055】

構造式 I I および I I I のいくつかの実施形態において、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、ゼロ、1 又は複数の下記のもので独立して置換され得る：F、Cl、Br、I、アルキル、アリール、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-O$ -アリール、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 $-N$ -ジアルキル、カルボキシル、スルホニル、カルバモイル、およびグリコシル。

【0056】

構造式 I I および I I I の様々な実施形態において、X は結合であり得る。X は $-O-$ 又は $-R^i-O-$ でも良い。X は、 $-R^i-O(C=O)-$ 、 $-R^i-N(R^{ii})-O(C=O)$ 、又は $-R^i-N(R^{ii})(C=O)-$ でも良い。X は、 $-R^i-N(R^{ii})-$ でも良い。 R^i は、ゼロ、1 つまたは複数の OH で置き換えることができる。 R^{ii} は、ゼロ、1 つまたは複数の $-OH$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、および 1 つまたは複数の $-OH$ で場合により置換されたアルキルであり得る。 R^{ii} は $C_1 - C_3$ アルキルまたはヒドロキシアルキルであり得る。

【0057】

いくつかの実施形態において、各 R^2 、 R^3 および R^4 は、下記のものから独立して選択され得る：ハロゲン、アルコキシ、アルコキシアルキル、ポリオキシアルキレン、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアルコキシ、カルボキシポリオキシアルキレン、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルポリオキシアルキレン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、アミノポリオキシアルキレン、アルキルアミノポリオキシアルキレン、ジアルキルアミノポリオキシアルキレン、(アミノ)(カルボキシ)アルキル、(アルキルアミノ)(カルボキシ)アルキル、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)アルキル、(アミノ)(カルボキシ)アルコキシ、(アルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシ、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシ、(アミノ)(カルボキシ)ポリオキシアルキレン、(アルキルアミノ)(カルボキシ)ポリオキシアルキレン、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)ポリオキシアルキレン、(アルコキシカルボニル)(アミノ)アルキル、(アルコキシカルボニル)(アルキルアミノ)アルキル、(アルコキシカルボニル)(ジアルキルアミノ)アルキル、(アルコキシカルボニル)(アミノ)アルコキシ、(アルコキシカルボニル)(アルキルアミノ)アルコキシ、(アルコキシカルボニル)(ジアルキルアミノ)アルコキシ、(アルコキシカルボニル)(アミノ)ポリオキシアルキレン、(アルコキシカルボニル)(アルキルアミノ)ポリオキシアルキレン、(アルコキシカルボニル)(ジアルキルアミノ)ポリオキシアルキレン、(アルコキシカルボニル)(アルキルアミノ)アルコキシ、(ア

ルコキシカルボニル) (ジアルキルアミノ) アルコキシ、およびスルホアルキル、スルホアルコキシアルキル、およびスルホポリオキシアルキレン。同じ環、例えばチエニルに結合した2つの R^2 は、一緒になってアルキレンジオキシを表し得、スルホアルキル、スルホアルコキシアルキルまたはスルホポリオキシアルキレンで場合により置換され得る。各 NH_2 は、場合により、tert-ブチルカルバメート、ベンジルカルバメートまたは9-フルオレニルメチルカルバメートとして保護され得るか、またはビオチニル部分で置換され得る。

【0058】

いくつかの実施形態において、各 R^2 、 R^3 および R^4 は、下記のものから独立して選択され得る：ハロゲン、アルコキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノアルキル、ジアミノアルコキシ、(アミノ)(カルボキシ)アルコキシアルキル、(アルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシアルキル、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシアルキル、(アルコキシカルボニル)(アミノ)アルコキシアルキル、(アルコキシカルボニル)(アルキルアミノ)アルコキシアルキル、(アルコキシカルボニル)(ジアルキルアミノ)アルコキシアルキル、およびスルホアルコキシアルキル。同じ環、例えばチエニル環に結合した2つの R^2 は、一緒になってアルキレンジオキシを表し得、スルホアルキル、スルホアルコキシ、スルホアルコキシアルキルまたはスルホポリオキシアルキレンで場合により置換され得る。各第一級アミノ基は、場合により、tert-ブチルカルバメート、ベンジルカルバメート、または9-フルオレニルメチルカルバメートとして保護することができる。

【0059】

いくつかの実施形態において、構造式IIのリン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下のうちの1つによって表され得る：

10

20

30

40

50

変数mは1～4；例えば1－3、または1または2；例えば1であり得る。各R²は、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノアルキル、（アミノ）（カルボキシ）アルコキシアルキル、（ジアルキルアミノ）（カルボキシ）アルコキシアルキル、（アミノ）（アルコキシカルボニル）アルコキシアルキルおよび（アミノ）（フェノキシカルボニル）アルコキシアルキルから独立して選択され得る。各R⁴は

、水素、ハロゲン、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノアルキル、(アミノ)(カルボキシ)アルコキシアルキル、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシアルキル、(アミノ)(アルコキシカルボニル)アルコキシアルキル、(アミノ)(フェノキシカルボニル)アルコキシアルキル、アシルアミノ、アシルアミノアルキル、アシルアルキルアミノおよびアシルアルキルアミノアルキルから独立して選択され得る。

【0061】

いくつかの実施形態において、各 R^2 は、カルボキシ、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、アミノメチル、(アミノ)(カルボキシ)エトキシエチル、(ジメチルアミノ)(カルボキシ)エトキシエチル、(アミノ)(メトキシカルボニル)エトキシエチルおよび(アミノ)(フェノキシカルボニル)エトキシエチルから独立して選択され得る。各 R^4 は、水素、ハロゲン、カルボキシ、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、アミノメチル、(アミノ)(カルボキシ)エトキシエチル、(ジメチルアミノ)(カルボキシ)エトキシエチル、(アミノ)(メトキシカルボニル)エトキシエチル、および(アミノ)(フェノキシカルボニル)エトキシエチルから独立して選択され得る。

【0062】

いくつかの実施形態では、すべての基 R^2 は同じであり得るか、またはすべての R^2 および R^4 基は同じであり得る。例えば、すべての R^2 基、またはすべての R^2 および R^4 基は、下記のものの中の同じものであり得る：—(C=O)OH またはその金属塩、例えば、—(C=O)O⁻M⁺、ここで、M⁺ は金属イオン、例えば、ナトリウムイオンなどのアルカリ金属イオンである；—(C=O)C₁—C₆アルキル、例えば—(C=O)OCH₃；—CH₂(C=O)OH またはその金属塩、例えば、—(C=O)O⁻M⁺、ここで、M⁺ は、金属イオン、例えば、ナトリウムイオンなどのアルカリ金属イオンである；—CH₂(C=O)C₁—C₆アルキル、例えば、—CH₂(C=O)OCH₃；—NH₂；—CH₂NH₂；—CH₂(CH)(NH₂)(C=O)OH；または—OCH₂(CH)(NH₂)(C=O)OH。—CH₂(CH)(NH₂)(C=O)OH である各 R^2 または R^4 は、独立して R または S であるか、同じ R および S でも良い。—OCH₂(CH)(NH₂)(C=O)OH である各 R^2 または R^4 は、独立して R または S である場合もあれば、同じ R および S である場合もある。

【0063】

様々な実施形態において、リン脂質—ポリマー—芳香族結合体は、図 1 A および 1 B に示される構造式 i ~ x i v のうちの 1 つによって表される。その中の各変数、例えば、P、L、AL、HP、X、Rⁱ、および Rⁱⁱ は、本明細書に記載されている通りであり得る。

【0064】

いくつかの実施形態において、構造式 I I のリン脂質—ポリマー—芳香族結合体は、以下によって表され得る：

10

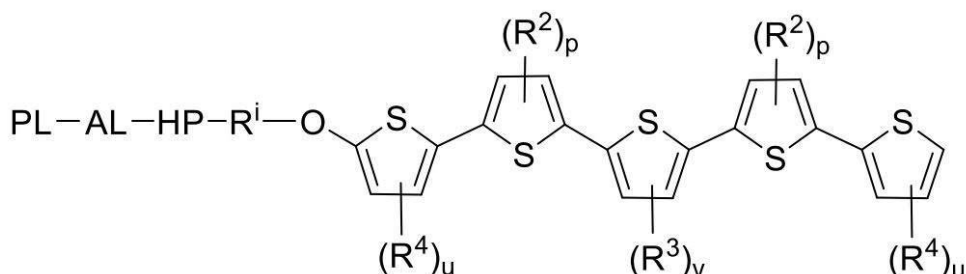
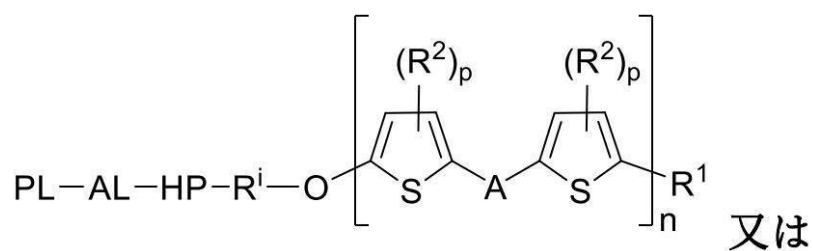
20

30

40

50

【化ⅠⅠ】



変数 p は、0、1、および 2 から独立して選択された任意の整数である。 v は、0、1、および 2 から独立して選択された任意の整数である。 u は、0、1、2、および 3 から独立して選択された任意の整数である。ただし、 p 、 v 、および u のすべてが同時に 0 であるとは限らない。

【0065】

同様に、構造式ⅠⅠⅠの結合リガンドは、以下によって表すことができる：

【化ⅠⅠⅠ】



【0066】

R^{iii} は、H、ヒドロキシル、 $\text{H-R}^i\text{-}$ 、 $\text{HO-R}^i\text{-}$ 、 $\text{H-R}^i\text{-N(R}^{ii}\text{)-}$ 、または $\text{HO-R}^i\text{-N(R}^{ii}\text{)-}$ であり得る。変数 p は、0、1、および 2 から独立して選択された任意の整数である。 v は、0、1、および 2 から独立して選択された任意の整数である。 u は、0、1、2、および 3 から独立して選択された任意の整数である。ただし、 p 、 v 、および u のすべてが同時に 0 であるとは限らない。いくつかの実施形態では、 R^{iii} はヒドロキシルであり得る。

【0067】

いくつかの実施形態において、構造式ⅠⅠのリン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

10

20

30

40

50

【0069】

同様に、構造式ⅠⅠⅠの結合リガンドは、以下によって表すことができる：

【化ⅠⅠⅠ】



10

【0070】

Rⁱⁱⁱは、水素またはヒドロキシルであり得る。Rⁱは、ゼロ、1つまたは複数の-OHで置き換えることができる。Rⁱⁱは、ゼロ、1つまたは複数の-OHで置換されたC₁~C₆アルキル、および場合により1つまたは複数の-OHで置換されたアルキルであり得る。例えば、Rⁱⁱは、C₁~C₃アルキルまたはヒドロキシアルキルであり得る。

【0071】

追加のリン脂質-ポリマー-芳香族結合体

様々な他の結合リガンドをリン脂質-ポリマーに連結して、構造式Ⅰに従って追加のリン脂質-ポリマー-芳香族結合体を提供することができる。いくつかの実施形態において、これらのリン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、構造式ⅠⅤまたはその薬学的に許容される塩によって表される。

20



PLはリン脂質でも良い。ALは脂肪族結合でも良い。HPは親水性ポリマーでも良い。Xは、結合、-O-, -R²O-, -R²O(C=O), R²-N(R³)O(C=O), R²-N(R³)(C=O)-, 又はR²-N(R³)-でも良い。R¹は、C₂~C₆アルキルまたはアルケニルでも良い。R²は、1から6個の炭素原子を含む連結基であり得る。R²には、アルキレンまたはアルコキシアルキレンのいずれかが含まれる場合がある。R³は、水素、C₁~C₆アルキル、またはC₁~C₆アルコキシアルキルでも良い。Arは単環式または多環式基でも良い。Arは、少なくとも1つの芳香族またはヘテロ芳香族環を含み得る。

【0072】

ヘテロアリール基(Het)の様々な異なる実施形態が本発明に含まれる。いくつかの実施形態において、Hetは、少なくとも2つの環ヘテロ原子を含む少なくとも1つのヘテロ芳香族環を含む融合多環式基であり得る。ここで、各環ヘテロ原子は窒素である。他の実施形態では、Hetは、少なくとも1つの環ヘテロ原子を含む少なくとも1つのヘテロ芳香族環を含む縮合多環式基であり得る。各ヘテロ原子は、酸素または硫黄である。いくつかの実施形態では、Hetの各環ヘテロ原子は酸素である。さらに他の実施形態では、Hetは、少なくとも2つの環ヘテロ原子を含む少なくとも1つのヘテロ芳香族環を含む縮合多環式基であり得る。少なくとも1つの環ヘテロ原子は窒素であり、少なくとも1つの環ヘテロ原子は酸素である。さらなる実施形態において、Hetは、少なくとも1つの環ヘテロ原子を含む少なくとも1つのヘテロ芳香族環を含む縮合多環式基であり得る。少なくとも1つの環ヘテロ原子は硫黄である。さらに別の実施形態では、Hetは、少なくとも2つの環ヘテロ原子を含む少なくとも1つのヘテロ芳香族環を含む縮合多環式基であり得る。少なくとも1つの環ヘテロ原子は窒素であり、少なくとも1つの環ヘテロ原子は硫黄である。

30

40

【0073】

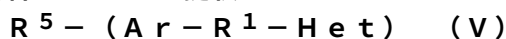
さらに、構造式ⅠⅤに関して、Xは、ArまたはHetのうちの1つに結合され得る。X、Ar、R¹、Het、およびR²およびR³などのその中の変数は、さらに置換され得る。例えば、R²は、ヒドロキシル、C₁~C₆アルキル、およびC₁~C₆ヒドロキシアルキルのうちのゼロ、1つまたは複数で置換され得る。水素以外のAr、Het、R¹、およびR³は、1、2、または3個のR⁶で独立して置換することができる。各R⁶は、下

50

記のものから独立して選択できる：－H；ハロゲン；場合によりアルキル化メチレンマロノニトリル；－OH；SH；アルキル；－O－アルキル；－S－アルキル；アリール；－O－アリールまたは－（O－アルキレン）₁₋₆（場合により－OHまたはハロゲンで置換されている）；－NH₂；－NH－アルキル；－N－ジアルキル；カルボキシル；スルホニル；カルバモイル；およびグリコシル。いくつかの実施形態では、R⁶は、－H、－OH、－SMe、または－Iであり得る。変数、例えば、X、Ar、R¹、Hetなどは、本明細書の構造式ⅠⅠについて記載されるのと同じ構造式ⅠⅤの部分を表すことができる。

【0074】

いくつかの実施形態では、構造式Ⅴまたはその薬学的に許容される塩によって表される結合リガンドが提供される：



ここで、変数、例えば、Ar、R¹、Het、R⁵などは、本明細書に記載のリン脂質－ポリマー－芳香族結合体の構造式ⅠⅤと同じ部分を表し得る。

【0075】

構造式Ⅴにおいて、R⁵は、水素、ヒドロキシル、H-R²-、HO-R²-、H-R²-N(R³)-、又はHO-R²-N(R³)-であり得る。いくつかの形態では、R⁵は、ヒドロキシル、H-R²-、HO-R²-、H-R²-N(R³)-、又はHO-R²-N(R³)-でも良い。R⁵は、H-R²-、HO-R²-、H-R²-N(R³)-、又はHO-R²-N(R³)-でも良い。R⁵は、H-R²-又はH-R²-N(R³)-でも良い。R⁵は、HO-R²-又はHO-R²-N(R³)-でも良い。R⁵は、H-R²-又はHO-R²-でも良い。

【0076】

構造式ⅠⅤおよびⅤの様々な実施形態において、R¹は、C₂アルキルまたはアルケニルであり得る。たとえば、R¹はC₂～C₆アルケニルでも良い。R¹は、トランスまたはシス配置、例えば、トランスのC₂～C₆アルケニルであり得る。R¹はトランス1，2－エテニルでも良い。

【0077】

構造式ⅠⅤおよびⅤのいくつかの実施形態において、Arによって含まれるヘテロ芳香族環の1、2、3、または4つの環原子は、それぞれ独立して、N、O、またはSのうちの1つであり得る。Arは、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、ピロール、チアゾール、オキサゾール、ジアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、およびトリアゾールからなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ芳香族環を含み得る。Arは、例えば、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、ピロール、チアゾール、オキサゾール、ジアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、トリアゾール、ベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、チエノピリミジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサジアゾール、またはベンゾチアジアゾールのうちの1つを含み得る。Arには、フェニルまたはインドールのいずれかが含まれる場合がある。Hetは、イミダゾ[1，2-a]ピリジン、イミダゾ[1，5-a]ピリジン、ピラゾロ[1，5-a]ピリジン、ピロロ[1，2-a]ピリミジン、ピロロ[1，2-a]ピラジン、ピロロ[1，2-c]ピリミジン、ピロロ[1，2-b]ピリダジン、キナゾリン、キノキサリン、1，5-ナフチリジン、1，6-ナフチリジン、1，7-ナフチリジン、または1，8-ナフチリジンのいずれかであり得る。Hetは、キナゾリン、キノキサリン、1，5-ナフチリジン、1，6-ナフチリジン、1，7-ナフチリジン、または1，8-ナフチリジンのいずれかであり得る。Hetは、イミダゾ[1，2-a]ピリジン、イミダゾ[1，5-a]ピリジン、またはピラゾロ[1，5-a]ピリジンのいずれかであり得る。Hetは、ピロロ[1，2-a]ピリミジン、ピロロ[1，2-a]ピラジン、ピロロ[1，2-c]ピリミジン、またはピロロ[1，2-b]ピリダジンのいずれかであり得る。Hetはイミダゾ[1，2-a]ピリジンでも良い。

【0078】

構造式ⅠⅤおよびⅤの様々な実施形態において、各アミンおよびヘテロ芳香族環窒素は、独立しておよび場合によりアルキル化されて、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオ

10

20

30

40

50

ンなどの薬学的に許容される陰イオンを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。例えば、各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、および場合によりアルキル化されて、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどの薬学的に許容される陰イオンを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

【0079】

構造式ⅣおよびⅤのいくつかの実施形態において、ArおよびHetは、下記のゼロ、1つまたは複数で独立して置換され得る：F、Cl、Br、I、アルキル、アリール、-OH、-O-アルキル、-O-アリール、NH₂、-NH-アルキル、-N-ジアルキル、カルボキシル、スルホニル、カルバモイル、およびグリコシル。

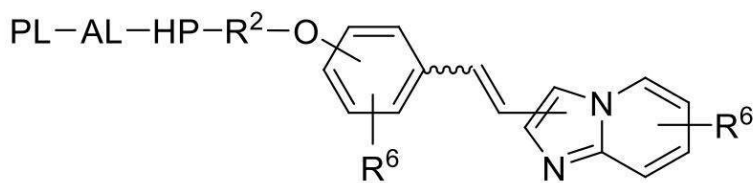
【0080】

構造式ⅣおよびⅤの様々な実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、PL-AL-HP-O-(Ar-R¹-Het)によって表され得る。化合物は、H-O-(Ar-R¹-Het)で表すことができる。Hetおよび／またはArは、-O-アルキルで置換できる。Hetおよび／またはArはメトキシで置換することができる。

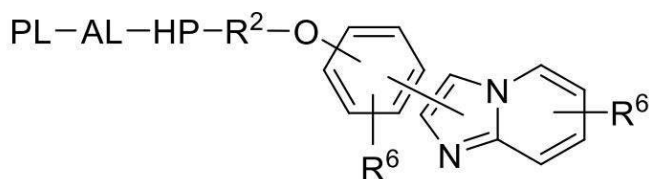
【0081】

Hetが、少なくとも2つの環ヘテロ原子を含む少なくとも1つのヘテロ芳香族環を含み、各環ヘテロ原子が窒素である、縮合多環式基である化合物の例を以下に示す。構造式Ⅳのいくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

【化Ⅳ】



又は



同様に、構造式Ⅴの化合物は次のように表すことができる。

10

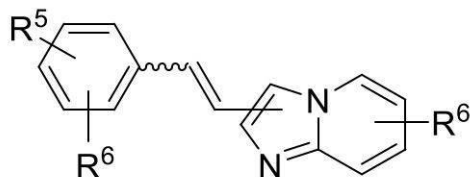
20

30

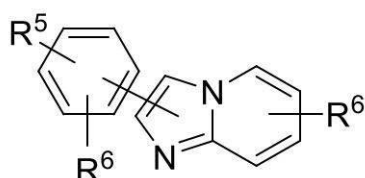
40

50

【化 V】



又は

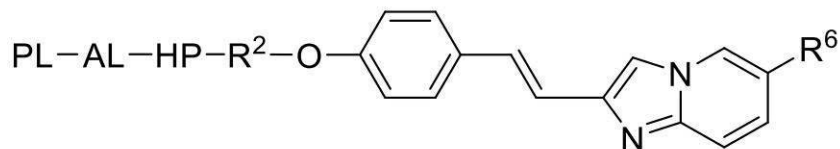


R^5 は、H、ヒドロキシル、 $H-R^2-$ 、 $HO-R^2-$ 、 $H-R^2-N(R^3)-$ 、または $HO-R^2-N(R^3)-$ のいずれかであり得る。 R^6 は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-NH_2$ 、または $-I$ であり得る。

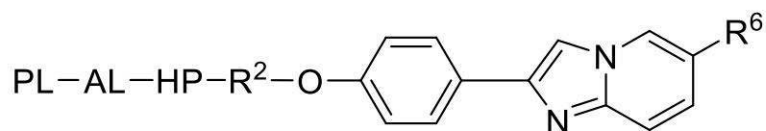
【0082】

いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

【化 PL】



又は



同様に、構造式 V の化合物は次のように表すことができる。

10

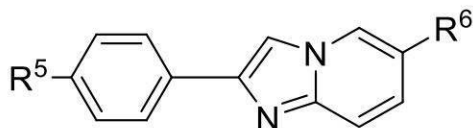
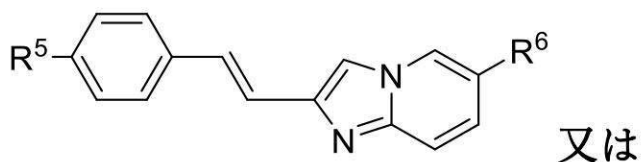
20

30

40

50

【化 V】



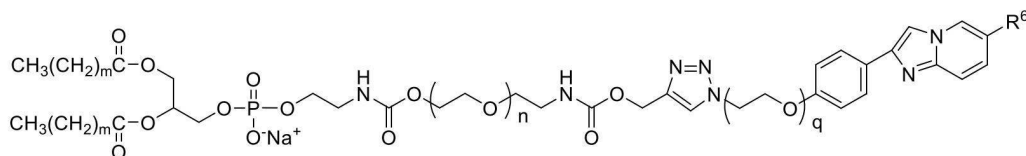
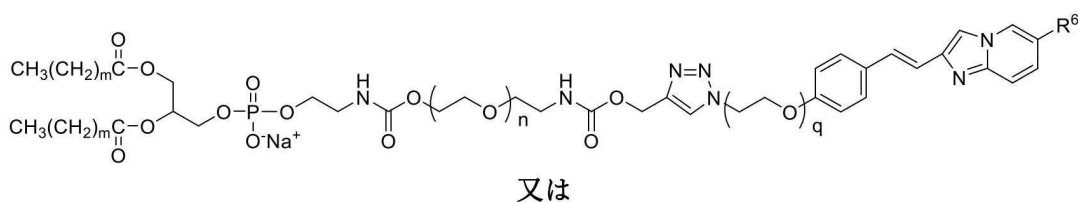
10

【0083】

R^5 は、H、ヒドロキシル、 $H-R^2$ 、 $HO-R^2$ 、 $H-R^2-N(R^3)$ 、又は $HO-R^2-N(R^3)$ でも良い。いくつかの実施形態において、 R^5 はヒドロキシルであり得る。各 R^6 は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-NH_2$ 、または $-I$ であり得る。いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

20

【化 P N】



30

変数 n は、約 10 から約 100、例えば、約 60 から約 100、約 70 から約 90、約 75 から約 85、約 77 などの任意の整数であり得る。変数 m は、12、13、14、15、16、17、または 18 のいずれかであり得る。変数 q は、約 1 から約 12 の間、約 1 から約 8 の間、または約 1 から約 4 の間、例えば、1、2、3、または 4 から独立して選択され得る。例えば、 n は 77 であり得、 q は 4 であり得、そして m は 14 であり得る。別の例において、 n は 77 であり得、 q は 1 であり得、そして m は 16 であり得る。各 R^6 は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-NH_2$ 、または $-I$ であり得る。

40

【0084】

様々な実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、 $PL-AL-HP-R^2-N(R^3)-(Ar-R^1-Het)$ によって表され得る。 Ar は非置換でもよい。 Ar は単環式でもよい。 Ar は、炭素環式芳香環を含み得、例えば、 Ar はフェニル環であり得る。 Ar はインドールでもよい。たとえば、 Ar は非置換の 1,4-フェニレンまたは非置換の 1,5-インドリルでもよい。 R^2 は、ゼロ、1 つまたは複数の $-OH$ で置き換えることができる。 R^3 は、ゼロ、1 つまたは複数の $-OH$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、および場合により 1 つまたは複数の $-OH$ で置換されたアルキルであり得る。例

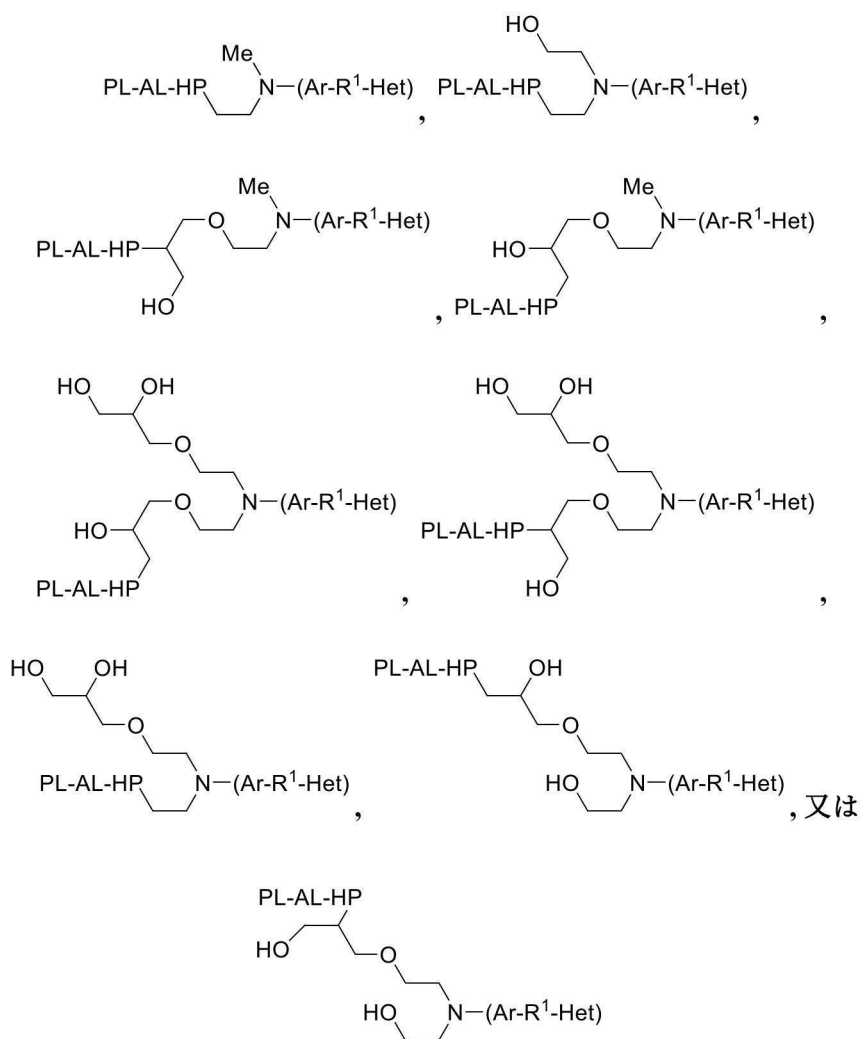
50

例えば、 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルまたはヒドロキシアルキルであり得る。

【0085】

いくつかの実施形態において、リン脂質－ポリマー－芳香族結合体は、以下によって表され得る：

【化PL】



【0086】

結合リガンド ($Ar-R^1-Het$) は、 Ar または Het 、例えば、 Ar によってリン脂質－ポリマー－芳香族結合体の残りの部分に結合することができる。

【0087】

構造式IVのいくつかの実施形態において、リン脂質－ポリマー－芳香族結合体は、以下によって表され得る：

10

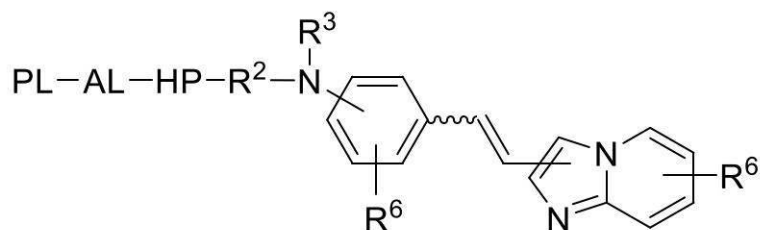
20

30

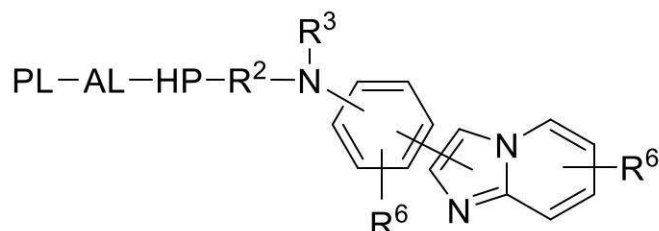
40

50

【化ⅠⅤ】

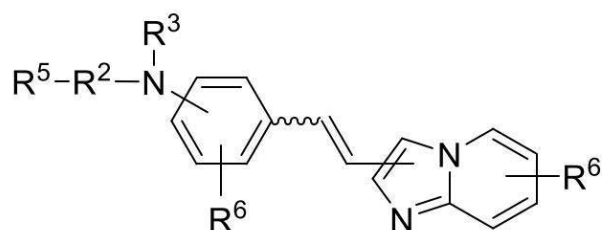


又は

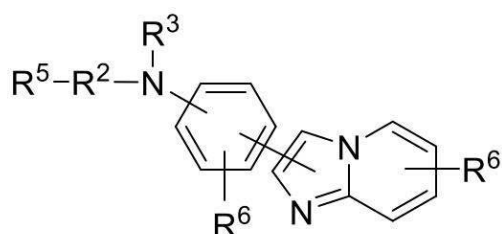


同様に、構造式Ⅴの化合物は次のように表すことができる。

【化Ⅴ】



又は



R^5 は、 H 、ヒドロキシル、 $H-R^2-$ 、 $HO-R^2-$ 、 $H-R^2-N(R^3)-$ 、または $HO-R^2-N(R^3)-$ のいずれかである。各 R^6 は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-NH_2$ 、または $-I$ であり得る。

【0088】

構造式Ⅴのいくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

10

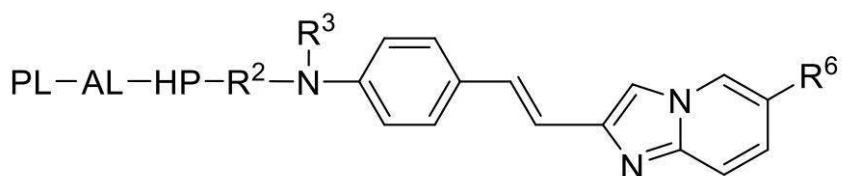
20

30

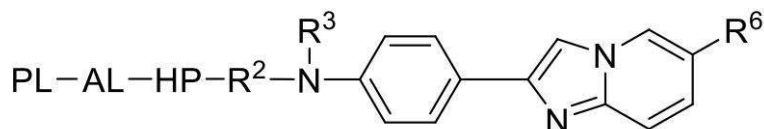
40

50

【化ⅠⅤ】

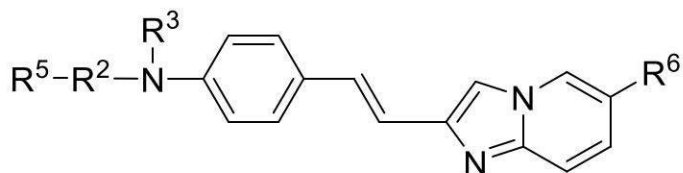


又は

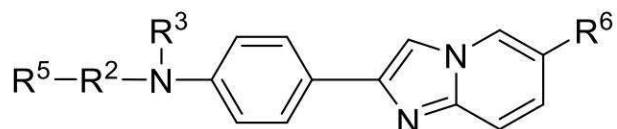


同様に、構造式Ⅴの化合物は次のように表すことができる。

【化Ⅴ】



又は



R^5 は、 H 、ヒドロキシル、 $\text{H}-\text{R}^2-$ 、 $\text{HO}-\text{R}^2-$ 、 $\text{H}-\text{R}^2-\text{N}(\text{R}^3)-$ 、または $\text{HO}-\text{R}^2-\text{N}(\text{R}^3)-$ のいずれかである。各 R^6 は、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{S}$ -アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、または $-\text{I}$ であり得る。

【0089】

いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下のうちの1つによって表され得る：

10

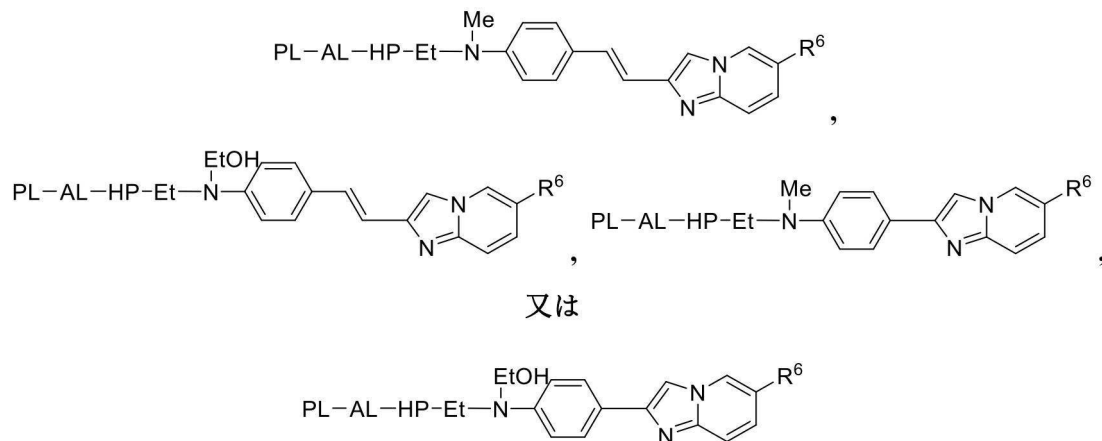
20

30

40

50

【化 P L】



10

【0090】

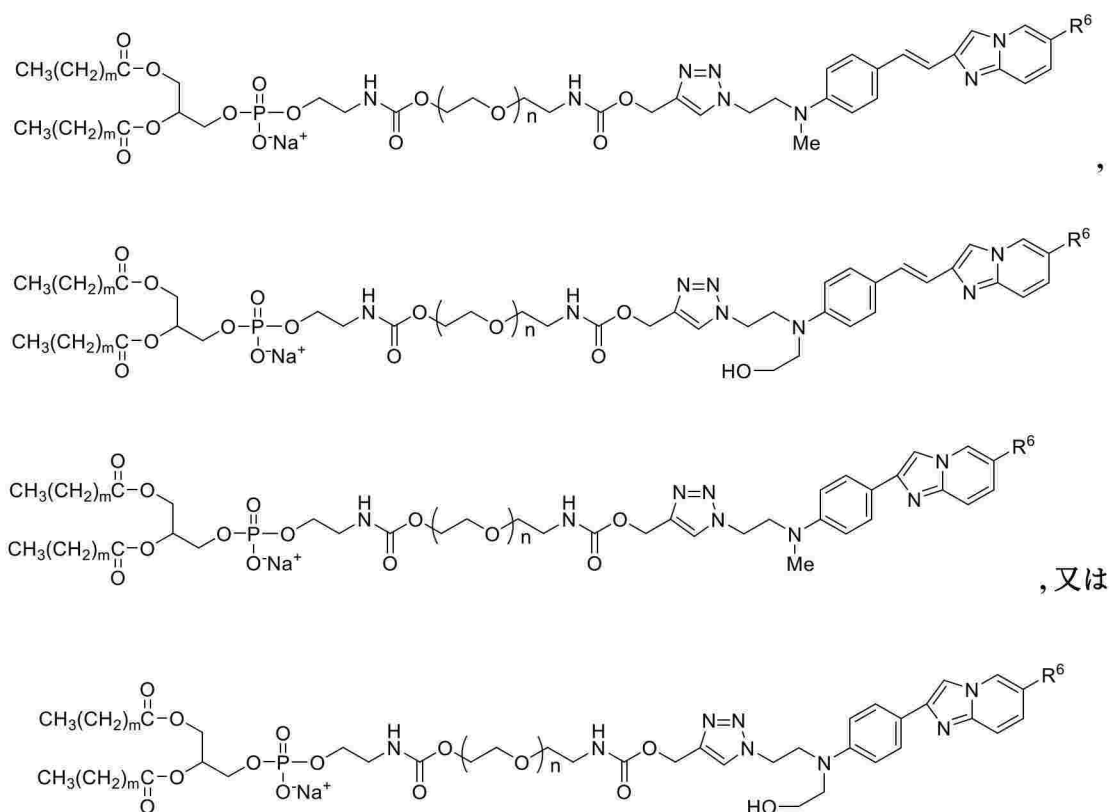
各 R^6 は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-NH_2$ 、または $-I$ であり得る。

【0091】

様々な実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下のうちの1つによって表され得る。

20

【化 P O】



30

40

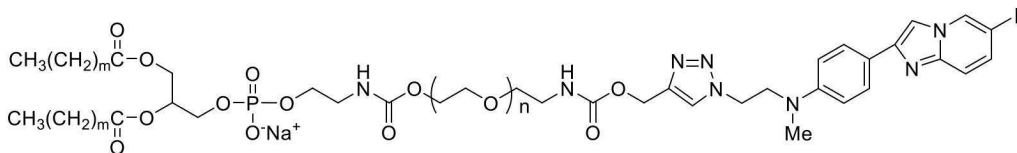
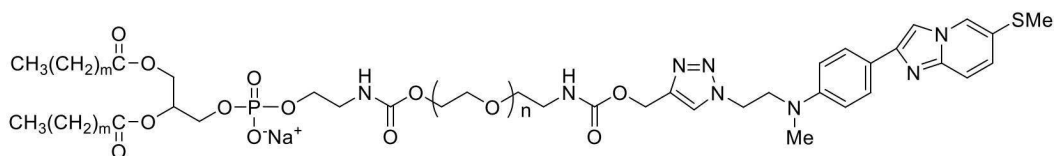
変数 n は、約 10 から約 100、例えば、約 60 から約 100、約 70 から約 90、約 75 から約 85、または約 77 の任意の整数であり得る。変数 m は、12、13、14、15、16、17、または 18 のうちの1つであり得る。例えば、 n は 77 であり、 m は 14 であり得る。別の例では、 n は 77 であり、 m は 16 であり得る。各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-NH_2$ 、または $-I$ であり得る。

【0092】

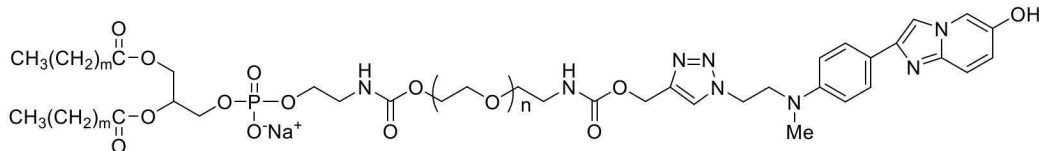
50

様々な実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下のうちの1つによって表され得る。

【化 P O】



or



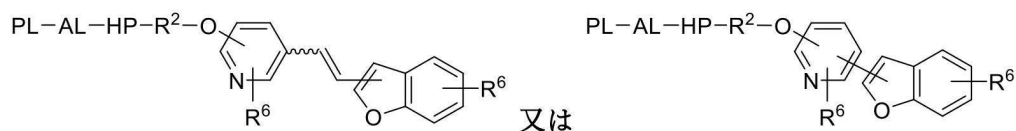
【0093】

変数 n は、約 10 から約 100、例えば、約 60 から約 100、約 70 から約 90、約 75 から約 85、または約 77 の任意の整数であり得る。変数 m は、12、13、14、15、16、17、または 18 のうちの 1 つであり得る。例えば、 n は 77 であり、 m は 14 であり得る。別の例では、 n は 77 であり、 m は 16 であり得る。

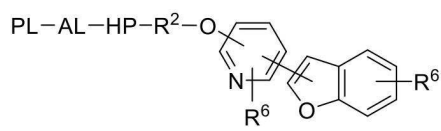
【0094】

Het が少なくとも 1 つの環ヘテロ原子を含む少なくとも 1 つのヘテロ芳香族環を含み、各ヘテロ原子が酸素または硫黄である縮合多環式基である結合体および結合リガンドの例を以下に提供する。いくつかの実施形態では、Het の各環ヘテロ原子は酸素である。構造式 IV のいくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

【化 I V】



又は



【0095】

同様に、構造式 V の結合リガンドは、以下によって表すことができる：

10

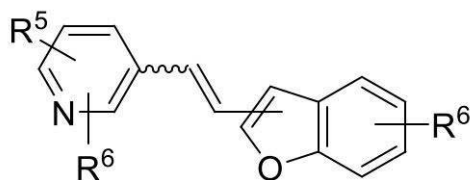
20

30

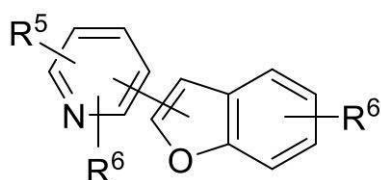
40

50

【化V】



又は



R^5 は、H、ヒドロキシル、 $H-R^2-$ 、 $HO-R^2-$ 、 $H-R^2-N(R^3)-$ 、または $HO-R^2-N(R^3)-$ のいずれかである。 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキル、 $-S-$ アルキル、 $-NH_2$ 、または $-F$ であり得る。

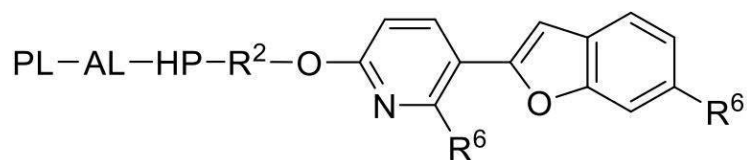
【0096】

いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

【化PL】



又は



同様に、構造式Vの化合物は次のように表すことができる。

10

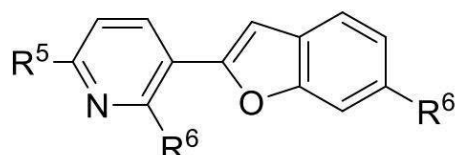
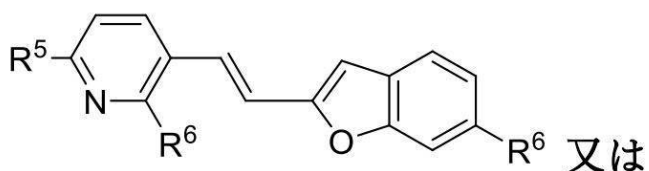
20

30

40

50

【化 V】



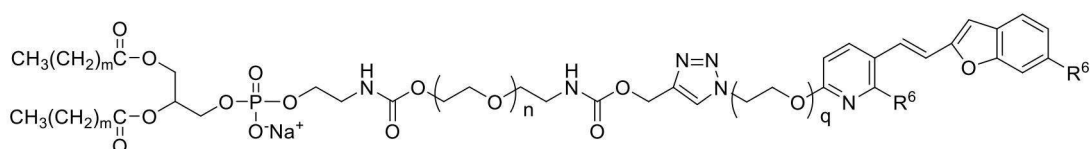
10

【0097】

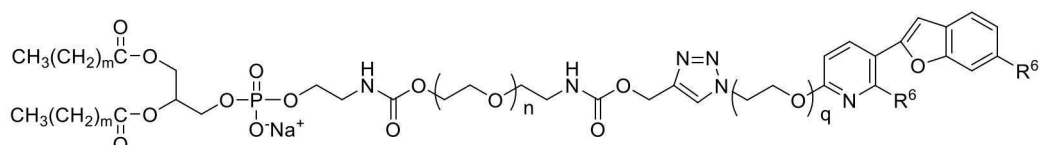
R^5 は、H、ヒドロキシル、 $H-R^2-$ 、 $HO-R^2-$ 、 $H-R^2-N(R^3)-$ 、または $HO-R^2-N(R^3)-$ であり得る。いくつかの実施形態において、 R^5 はヒドロキシルであり得る。各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-NH_2$ 、または $-F$ であり得る。いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

20

【化 P O】



又は



30

変数 n は、約 10 から約 100、例えば、約 60 から約 100、約 70 から約 90、約 75 から約 85、約 77 などの任意の整数であり得る。変数 m は、12、13、14、15、16、17、または 18 のいずれかであり得る。変数 q は、約 1 から約 12 の間、約 1 から約 8 の間、または約 1 から約 4 の間、例えば、1、2、3、または 4 から独立して選択され得る。例えば、 n は 77 であり得、 q は 4 であり得、そして m は 14 であり得る。別の例において、 n は 77 であり得、 q は 1 であり得、そして m は 16 であり得る。各 R^6 は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-NH_2$ 、または $-F$ であり得る。

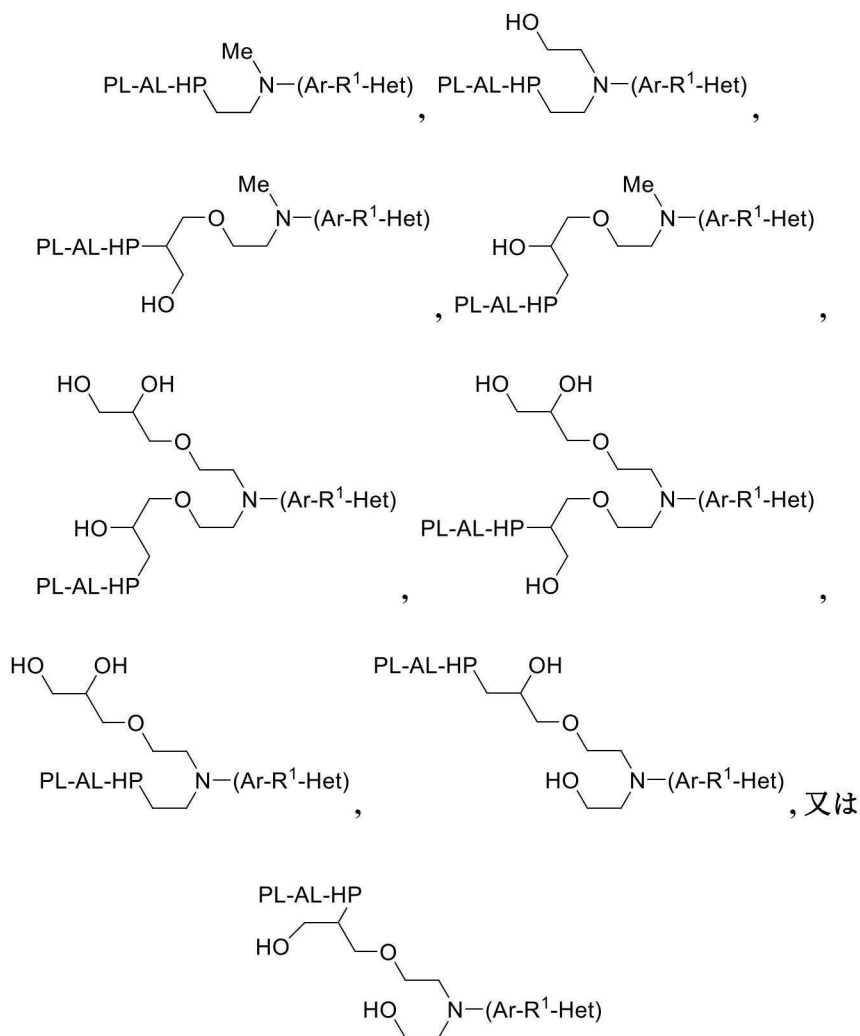
40

【0098】

いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

50

【化 P L】



10

20

30

【0099】

基 ($\text{Ar-R}^1\text{-Het}$) は、 Ar または Het によって、例えば、 Ar によって、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体の残りの部分に結合することができる。

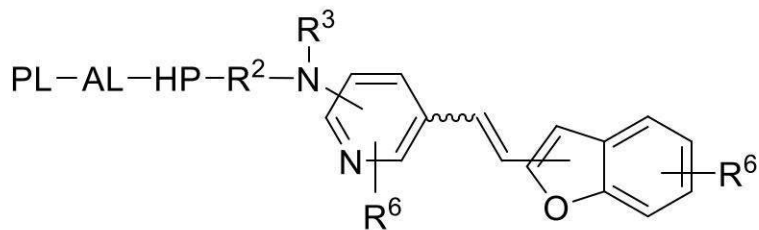
【0100】

構造式 IV のいくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

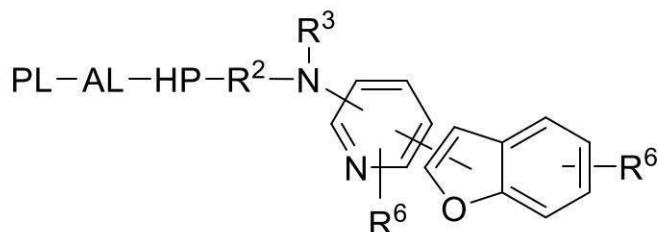
40

50

【化ⅠⅤ】

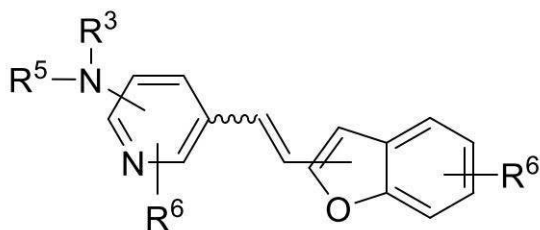


又は

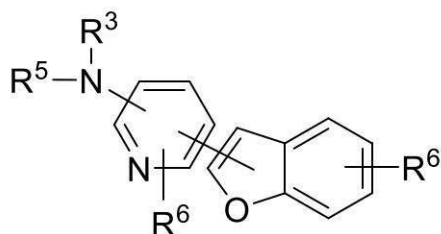


同様に、構造式Ⅴの化合物は次のように表すことができる。

【化ⅤⅢ】



又は



R^5 は、 H 、ヒドロキシル、 $H-R^2-$ 、 $HO-R^2-$ 、 $H-R^2-N(R^3)-$ 、または $HO-R^2-N(R^3)-$ のいずれかである。各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-NH_2$ 、または $-F$ であり得る。

【0101】

構造式ⅠⅤのいくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

10

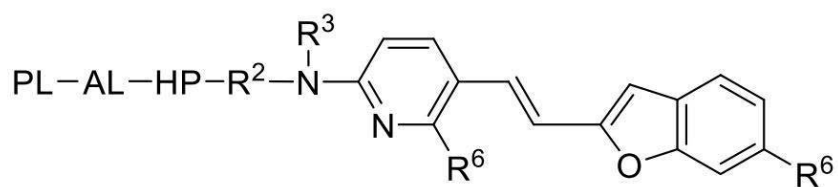
20

30

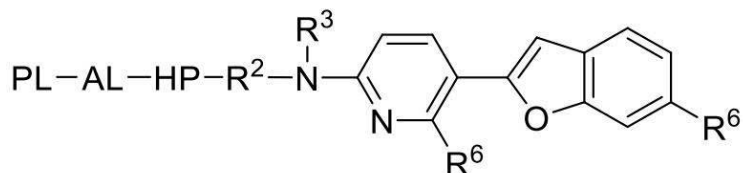
40

50

【化ⅠⅤ】

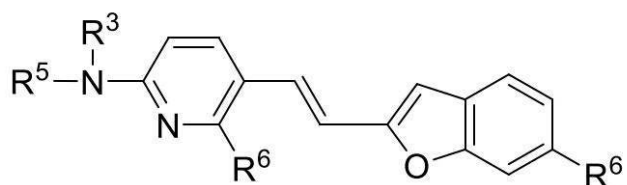


又は

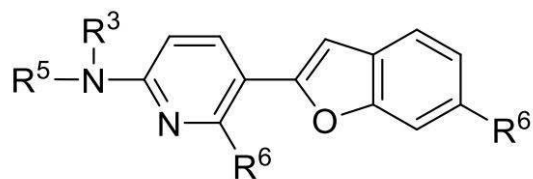


同様に、構造式Ⅴの結合リガンドは次のように表すことができる。

【化Ⅴ】



又は



R^5 は、 H 、ヒドロキシル、 $H-R^2-$ 、 $HO-R^2-$ 、 $H-R^2-N(R^3)-$ 、または $HO-R^2-N(R^3)-$ でも良い。各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-NH_2$ 、または $-F$ であり得る。

【０１０２】

いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下のうちの１つによって表され得る：

10

20

30

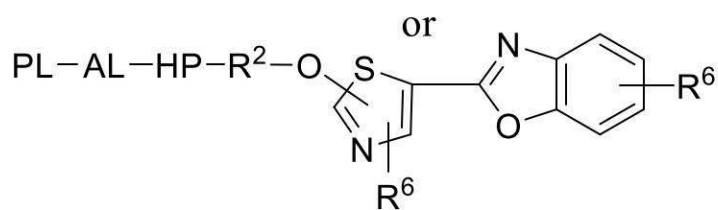
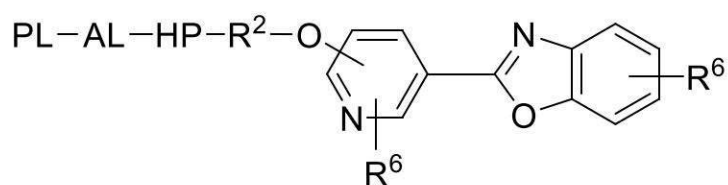
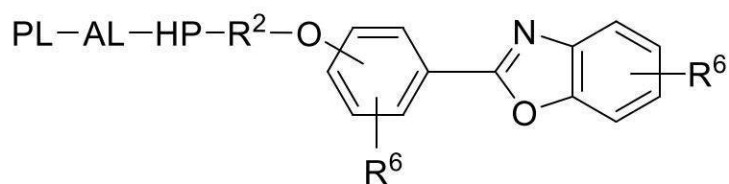
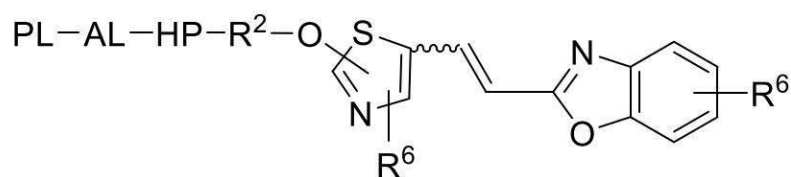
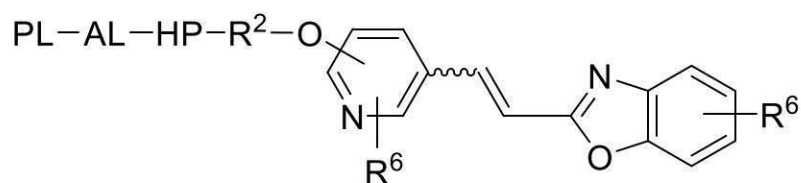
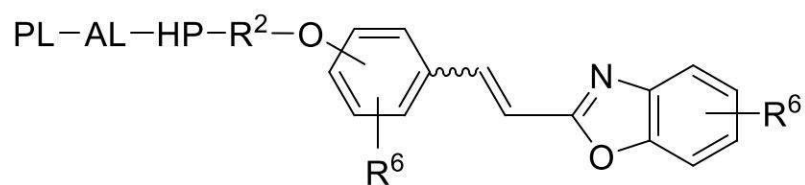
40

50

変数 n は、約 10 から約 100、例えば、約 60 から約 100、約 70 から約 90、約 75 から約 85、または約 77 の任意の整数であり得る。変数 m は、12、13、14、15、16、17、または 18 のうちの 1 つであり得る。例えば、n は 77 であり、m は 14 であり得る。別の例では、n は 77 であり、m は 16 であり得る。各 R⁶ は独立して、-H、-OH、-O-アルキル、-S-アルキル、-NH₂、または -F であり得る。例えば、結合体は、以下のいずれかであり得る。

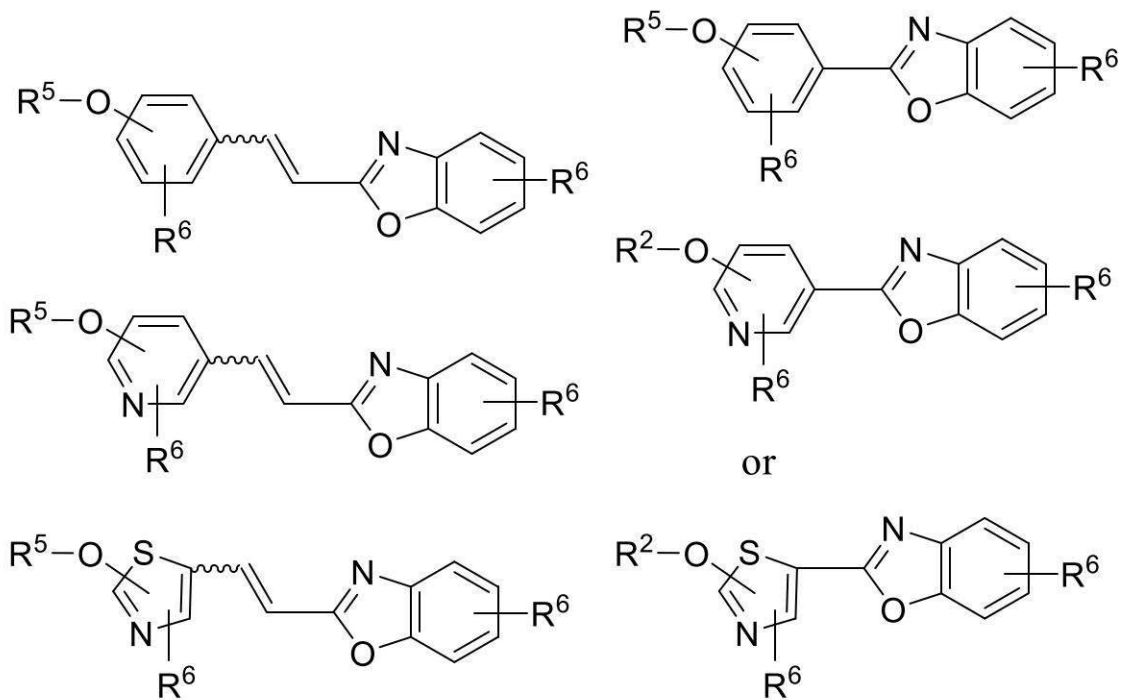
He t が少なくとも 2 つの環ヘテロ原子を含む少なくとも 1 つのヘテロ芳香族環を含み、少なくとも 1 つの環ヘテロ原子が窒素であり、少なくとも 1 つの環ヘテロ原子が酸素である結合体多環式基である結合体および結合リガンドの例を以下に提供する。構造式 I V のいくつかの実施形態において、リン脂質—ポリマー—芳香族結合体は、以下によって表され得る：

【化 I V】



同様に、構造式 V の化合物は次のように表すことができる。

【化 V】



10

20

R⁵は、H、ヒドロキシル、H-R²-、HO-R²-、H-R²-N(R³)-、またはHO-R²-N(R³)-でも良い。各R⁶は独立して、-H、-OH、アルキル、-O-アルキル、-Fまたは-O-フルオロアルキルであり得る。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

【0106】

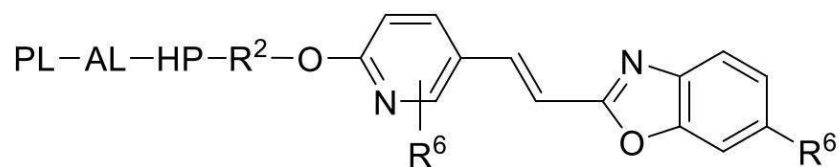
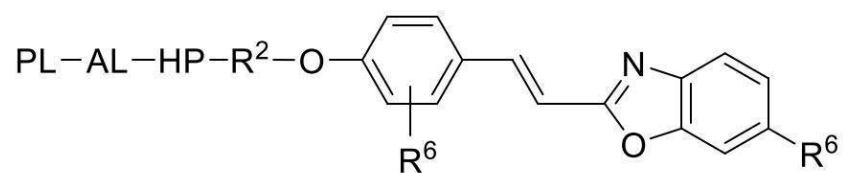
いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

30

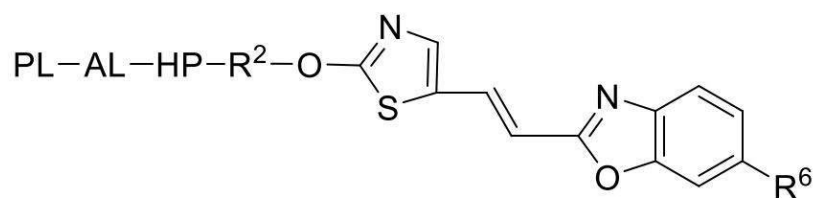
40

50

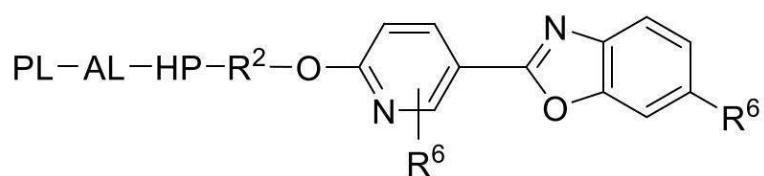
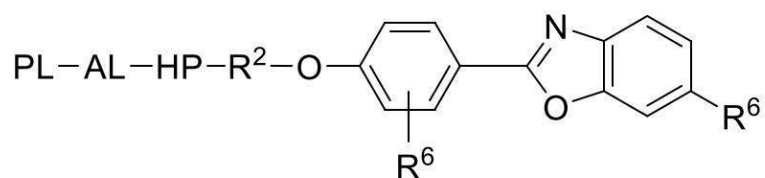
【化 P L】



10

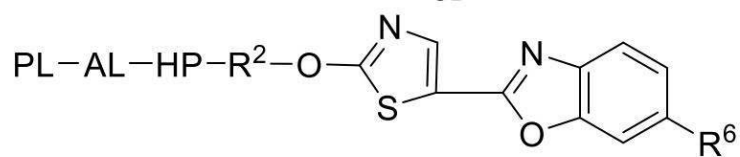


20



30

or

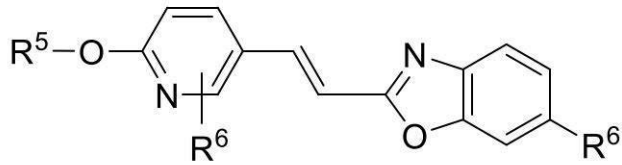
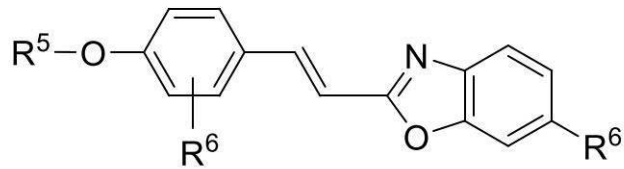


同様に、構造式 V の結合リガンドは次のように表すことができる。

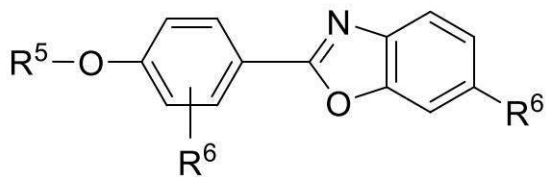
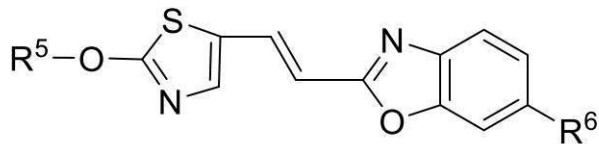
40

50

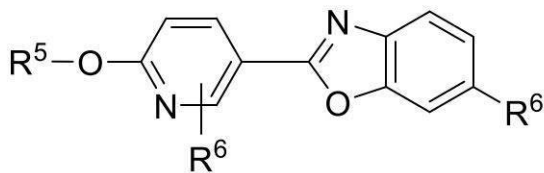
【化V】



10

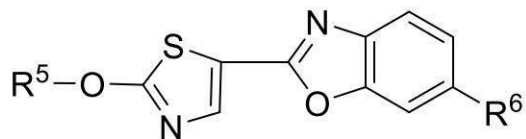


20



30

or



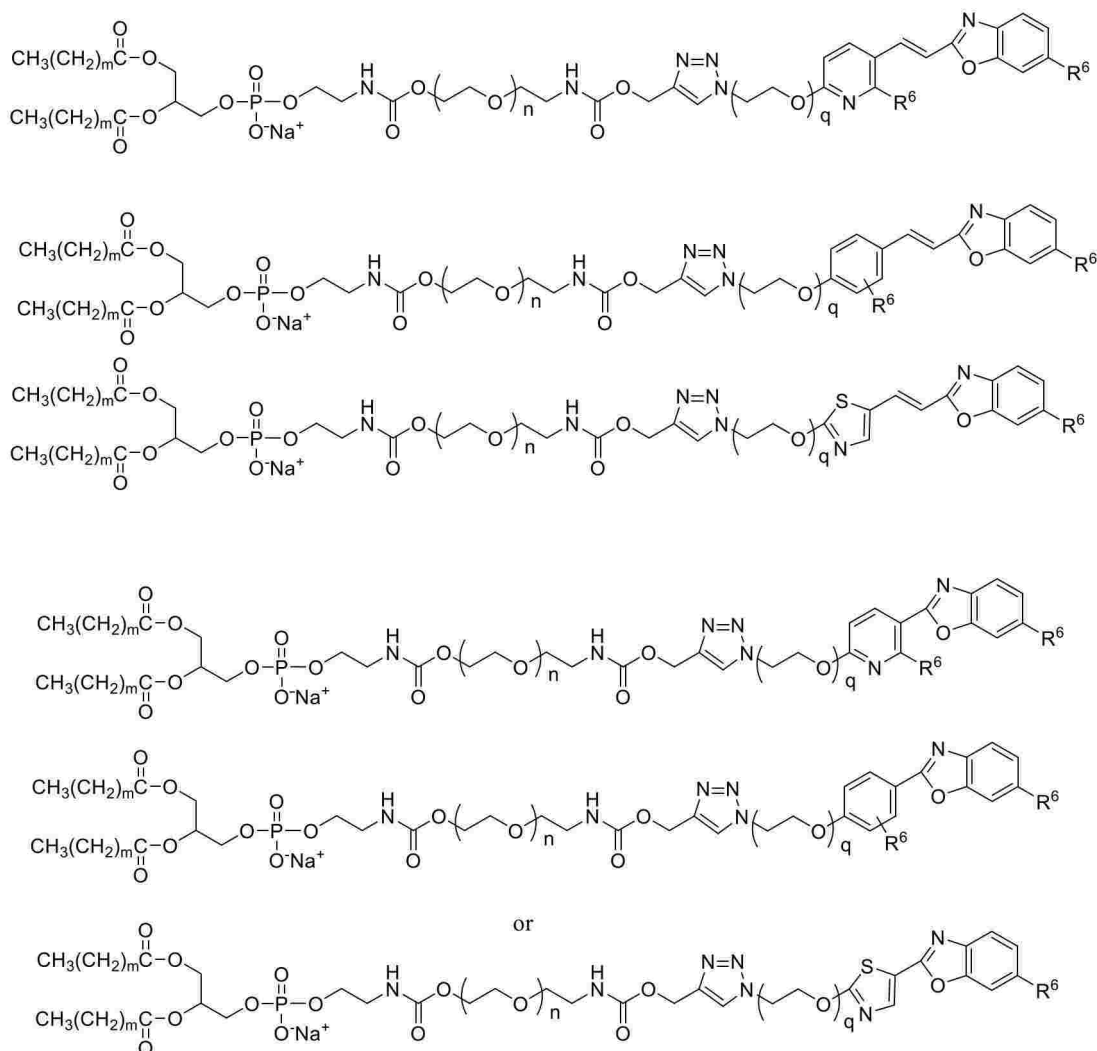
【0107】

R⁵は、H、ヒドロキシル、H-R²-、HO-R²-、H-R²-N(R³)-、またはHO-R²-N(R³)-でも良い。いくつかの実施形態において、R⁵はヒドロキシルであり得る。各R⁶は独立して、-H、-OH、アルキル、-O-アルキル、-Fまたは-O-フルオロアルキルであり得る。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

40

50

【化 P O】



10

20

30

変数 n は、約 10 から約 100、例えば、約 60 から約 100、約 70 から約 90、約 75 から約 85、約 77 などの任意の整数であり得る。変数 m は、12、13、14、15、16、17、または 18 のいずれかであり得る。変数 q は、約 1 から約 12 の間、約 1 から約 8 の間、または約 1 から約 4 の間、例えば、1、2、3、または 4 から独立して選択され得る。例えば、 n は 77 であり得、 q は 4 であり得、そして m は 14 であり得る。別の例において、 n は 77 であり得、 q は 1 であり得、そして m は 16 であり得る。各 R⁶ は、独立して、-H、-OH、-アルキル、-O-アルキル、-F、または-O-フルオロアルキルであり得る。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

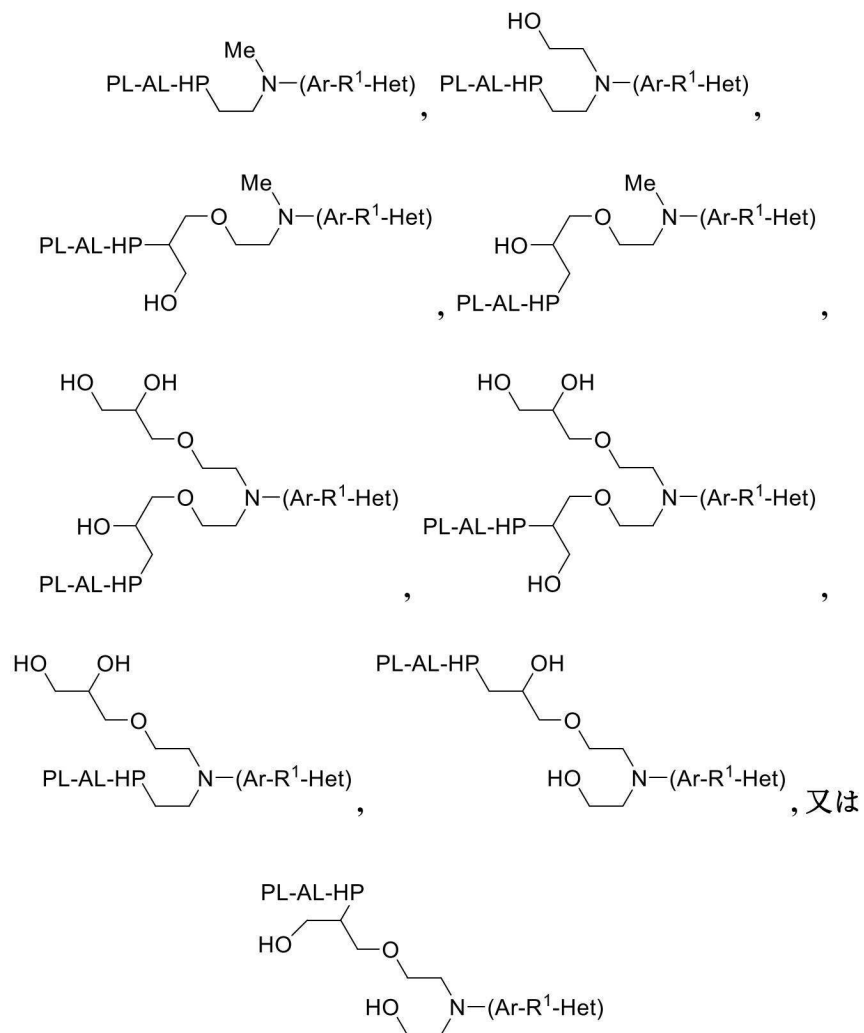
40

【0108】

いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

50

【化 P L】



10

20

【0109】

基 ($\text{Ar-R}^1\text{-Het}$) は、 Ar または Het 、例えば Ar によってリン脂質-ポリマー-芳香族結合体の残りの部分に結合することができる。

【0110】

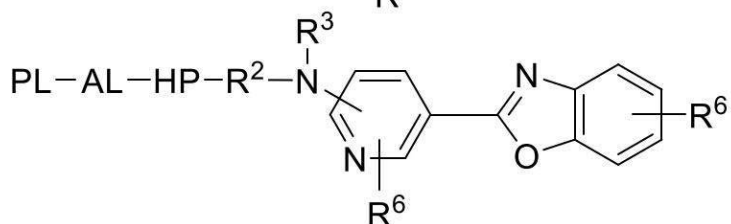
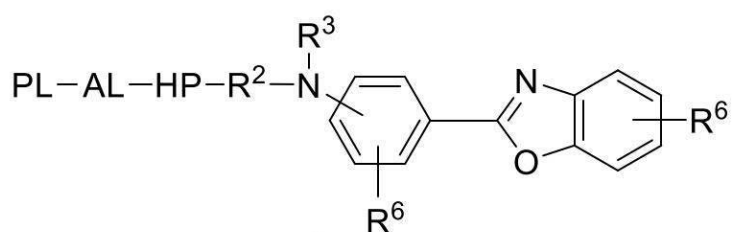
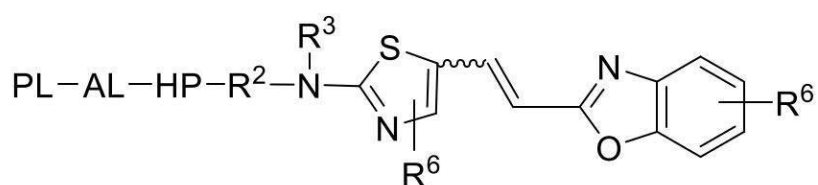
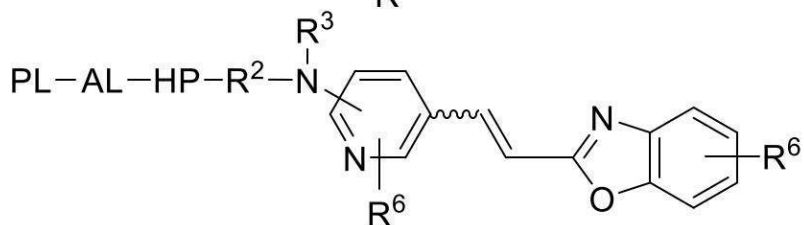
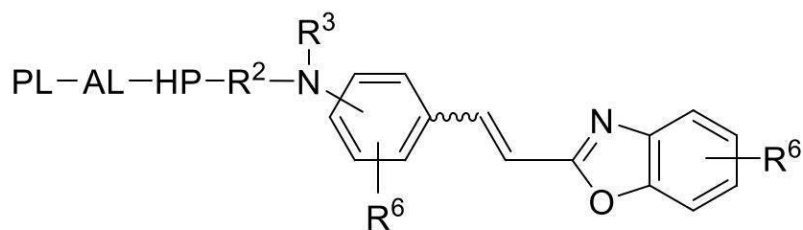
構造式 IV のいくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

30

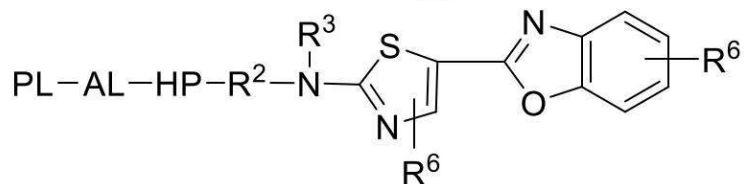
40

50

【化 I V】



or



同様に、構造式 V の化合物は次のように表すことができる：

10

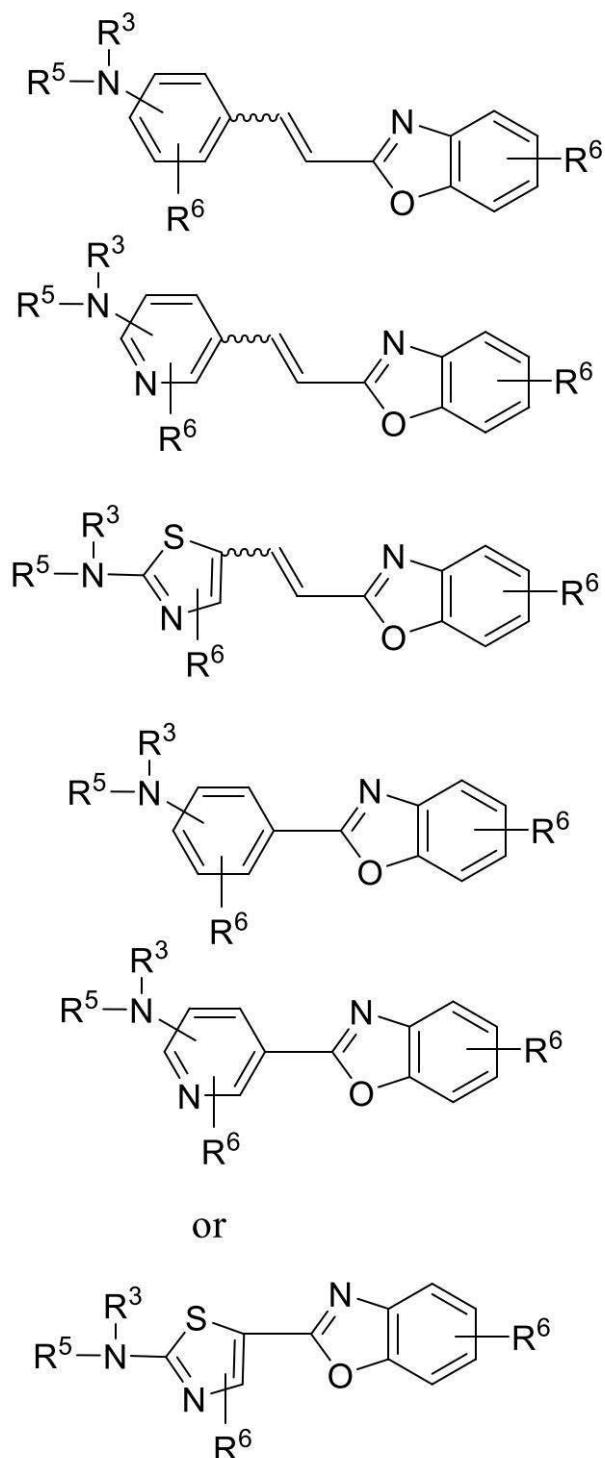
20

30

40

50

【化 V】



10

20

30

40

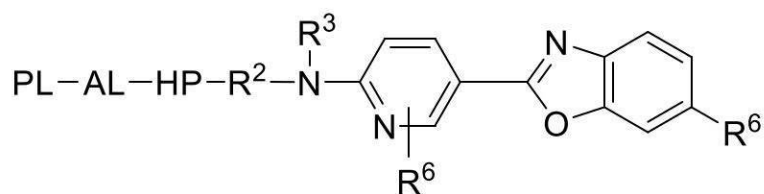
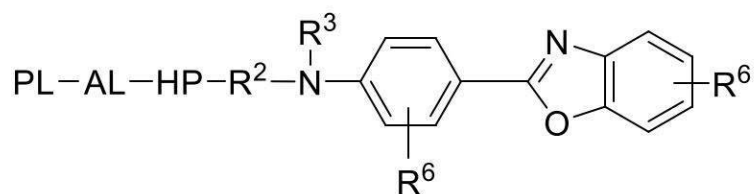
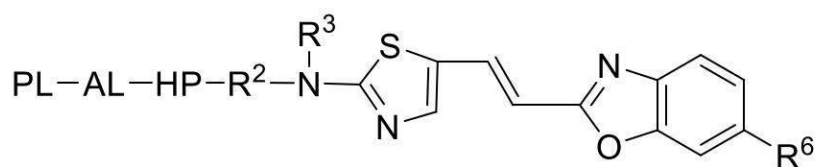
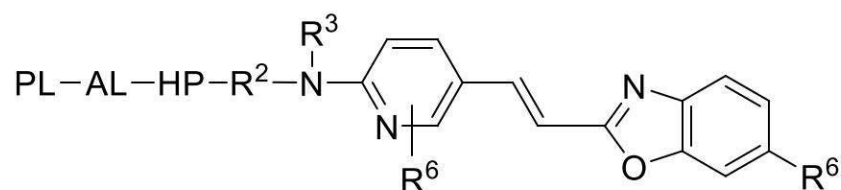
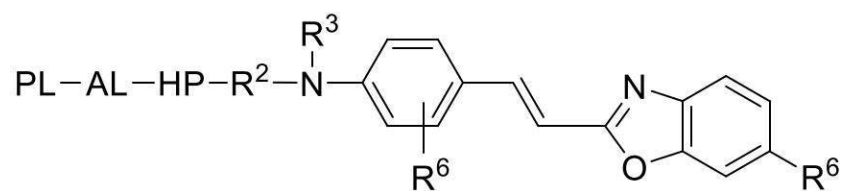
R^5 は、H、ヒドロキシル、 $H-R^2-$ 、 $HO-R^2-$ 、 $H-R^2-N(R^3)-$ 、または $HO-R^2-N(R^3)-$ でも良い。各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、 $-O$ アルキル、 $-F$ または $-O$ フルオロアルキルであり得る。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

【0111】

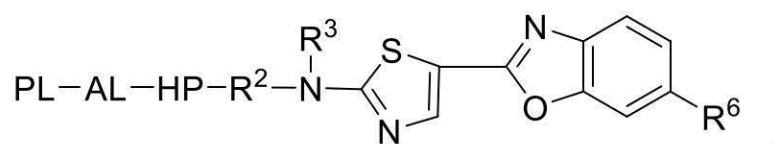
構造式 IV のいくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

50

【化ⅠⅤ】



or



同様に、構造式Ⅴの化合物は次のように表すことができる：

10

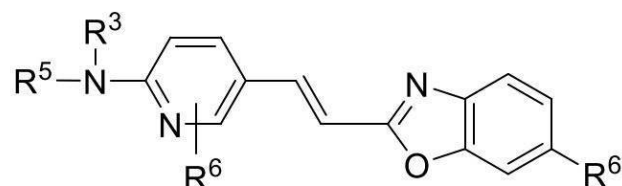
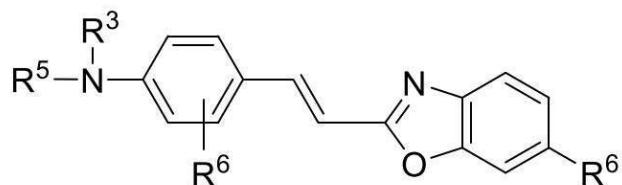
20

30

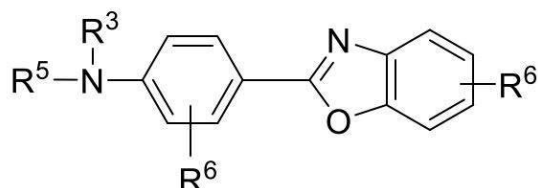
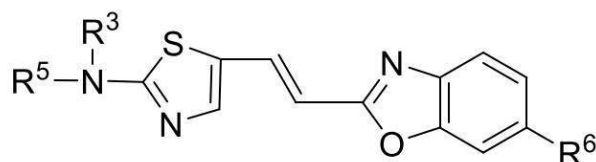
40

50

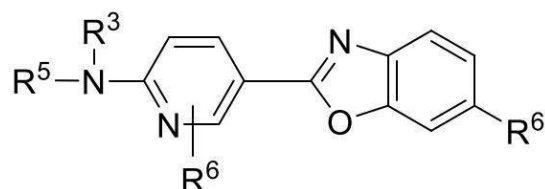
【化V】



10

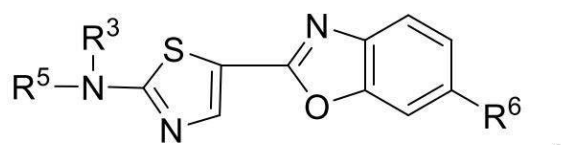


20



30

or



R^5 は、H、ヒドロキシル、 $H-R^2-$ 、 $HO-R^2-$ 、 $H-R^2-N(R^3)-$ 、または $HO-R^2-N(R^3)-$ でも良い。各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、 $-O$ −アルキル、 $-F$ または $-O$ −フルオロアルキルであり得る。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

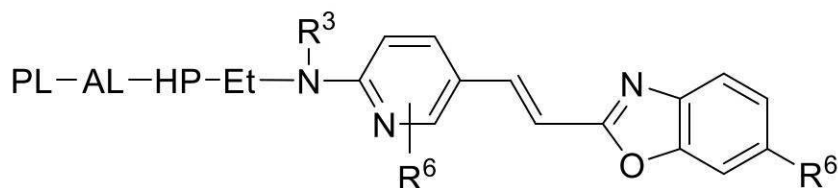
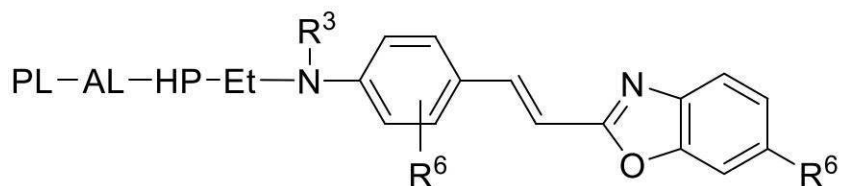
40

【0112】

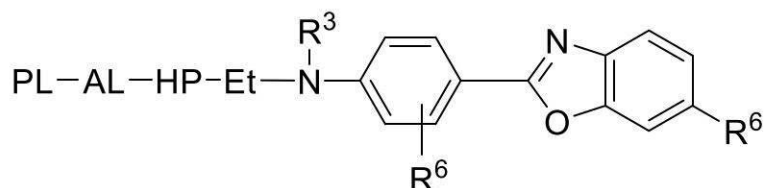
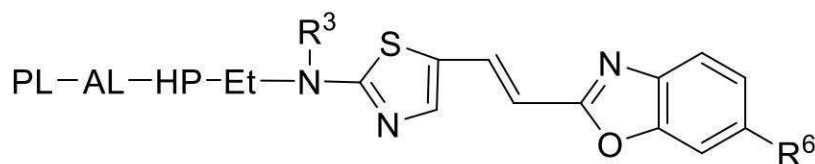
いくつかの実施形態において、リン脂質−ポリマー−芳香族結合体は、以下のうちの1つによって表され得る：

50

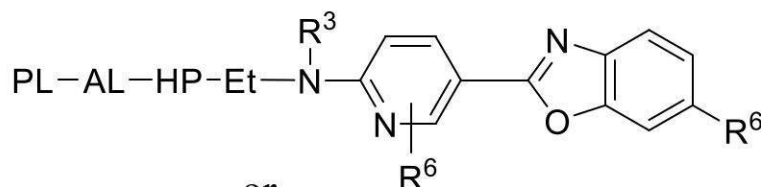
【化 P L】



10

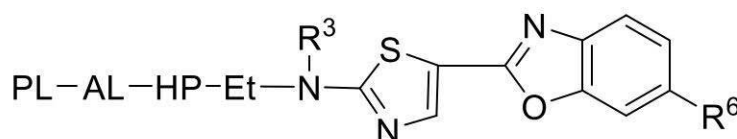


20



or

30



【0113】

各 R^6 は、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、アルキル、 $-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{F}$ 、または $-\text{O}-$ フルオロアルキルであり得る。各 R^3 は、独立して H 、 Me 、または EtOH でも良い。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

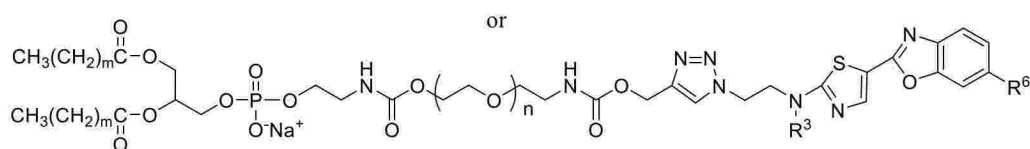
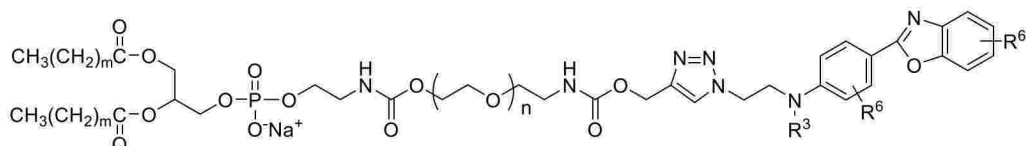
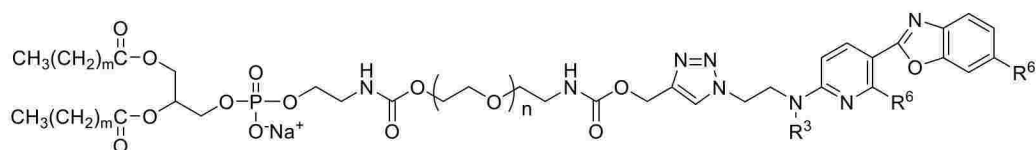
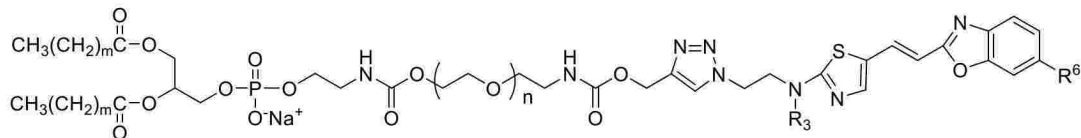
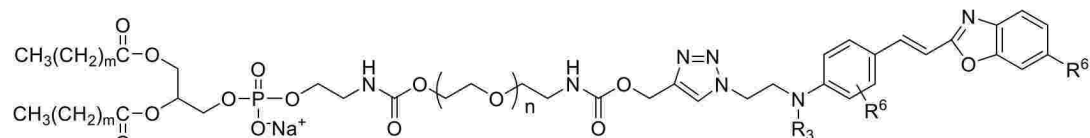
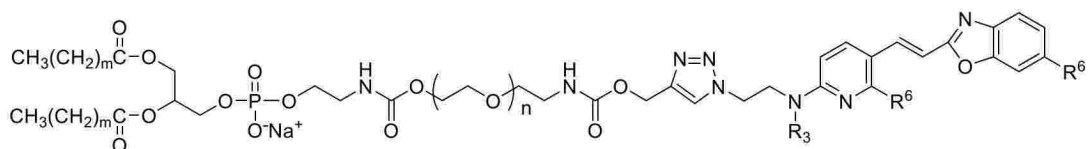
40

【0114】

様々な実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下のうちの1つによって表され得る。

50

【化 P】



or

変数 n は、約 10 から約 100、例えば、約 60 から約 100、約 70 から約 90、約 75 から約 85、または約 77 の任意の整数であり得る。変数 m は、12、13、14、15、16、17、または 18 のうちの 1 つであり得る。例えば、 n は 77 であり、 m は 14 であり得る。別の例では、 n は 77 であり、 m は 16 であり得る。各 R^6 は独立して $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、 $-O$ -アルキル、 $-F$ 、または $-O$ -フルオロアルキルであり得る。各 R^3 は、独立して H 、 Me 、または $EtOH$ でも良い。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。たとえば、結合体は次のいずれかになる。

10

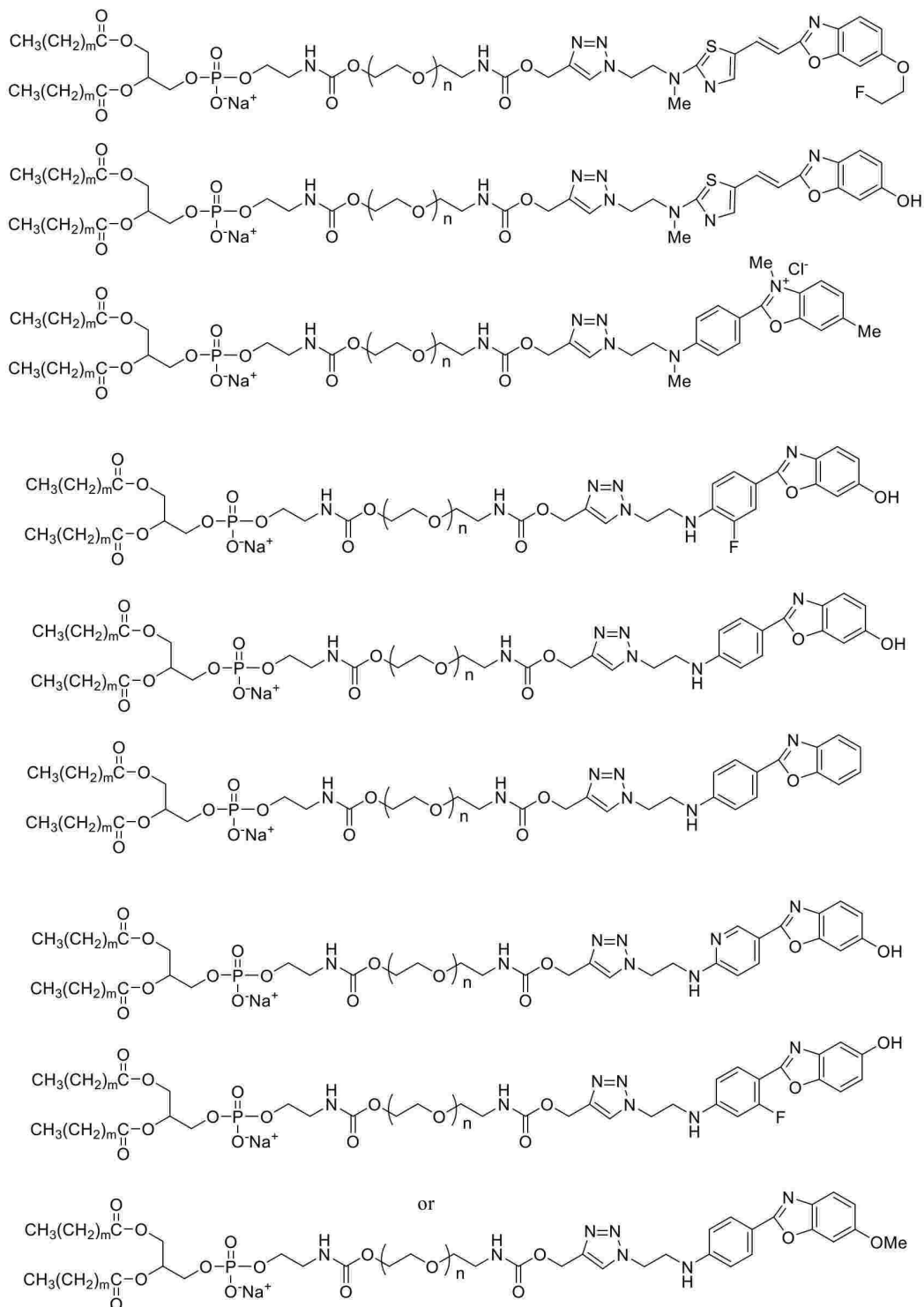
20

30

40

50

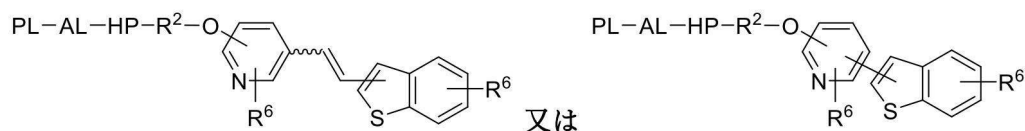
【化 P】



【0115】

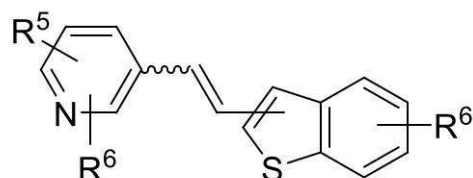
Hetが少なくとも1つの環ヘテロ原子を含む少なくとも1つのヘテロ芳香族環を含み、少なくとも1つの環ヘテロ原子が硫黄である縮合多環式基である結合体および結合リガンドの例を以下に提供する。構造式IVのいくつかの実施形態において、リン脂質—ポリマー—芳香族結合体は、以下によって表され得る：

【化ⅠⅤ】

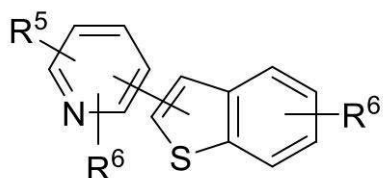


同様に、構造式Ⅴの化合物は次のように表すことができる：

【化Ⅴ】



又は

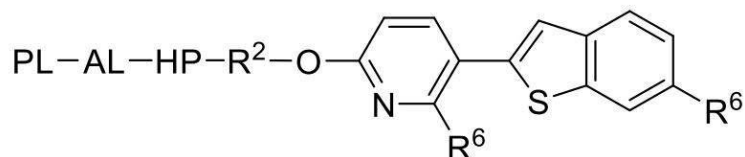


R^5 は、 H 、ヒドロキシル、 H-R^2 、 HO-R^2 、 $\text{H-R}^2\text{-N(R}^3\text{)-}$ 、または $\text{HO-R}^2\text{-N(R}^3\text{)-}$ でも良い。 R^6 は独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O-アルキル}$ 、 $-\text{S-アルキル}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、又は $-\text{F}$ でも良い。

【0116】

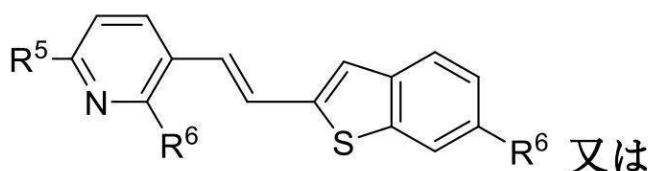
いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

【化PL】



同様に、構造式Ⅴの化合物は次のように表すことができる：

【化 V】



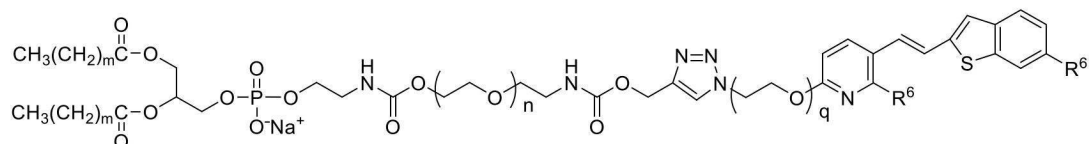
10

【0117】

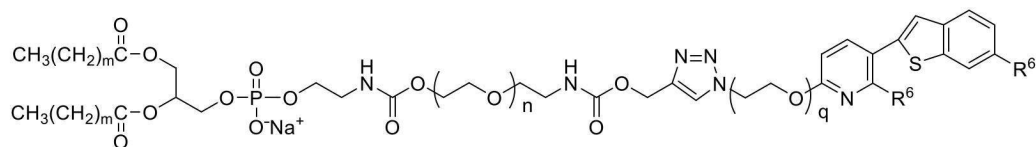
R^5 は、H、ヒドロキシル、 $H-R^2-$ 、 $HO-R^2-$ 、 $H-R^2-N(R^3)-$ 、または $HO-R^2-N(R^3)-$ でも良い。 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-NH_2$ 、又は $-F$ でも良い。いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

【化 P】

20



又は



30

変数 n は、約 10 から約 100、例えば、約 60 から約 100、約 70 から約 90、約 75 から約 85、約 77 などの任意の整数であり得る。変数 m は、12、13、14、15、16、17、または 18 のいずれかであり得る。変数 q は、約 1 から約 12 の間、約 1 から約 8 の間、または約 1 から約 4 の間、例えば、1、2、3、または 4 から独立して選択され得る。例えば、 n は 77 であり得る、 q は 4 であり得る、そして m は 14 であり得る。別の例において、 n は 77 であり得る、 q は 1 であり得る、 m は 16 でも良い。各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-NH_2$ 、又は $-F$ でも良い。

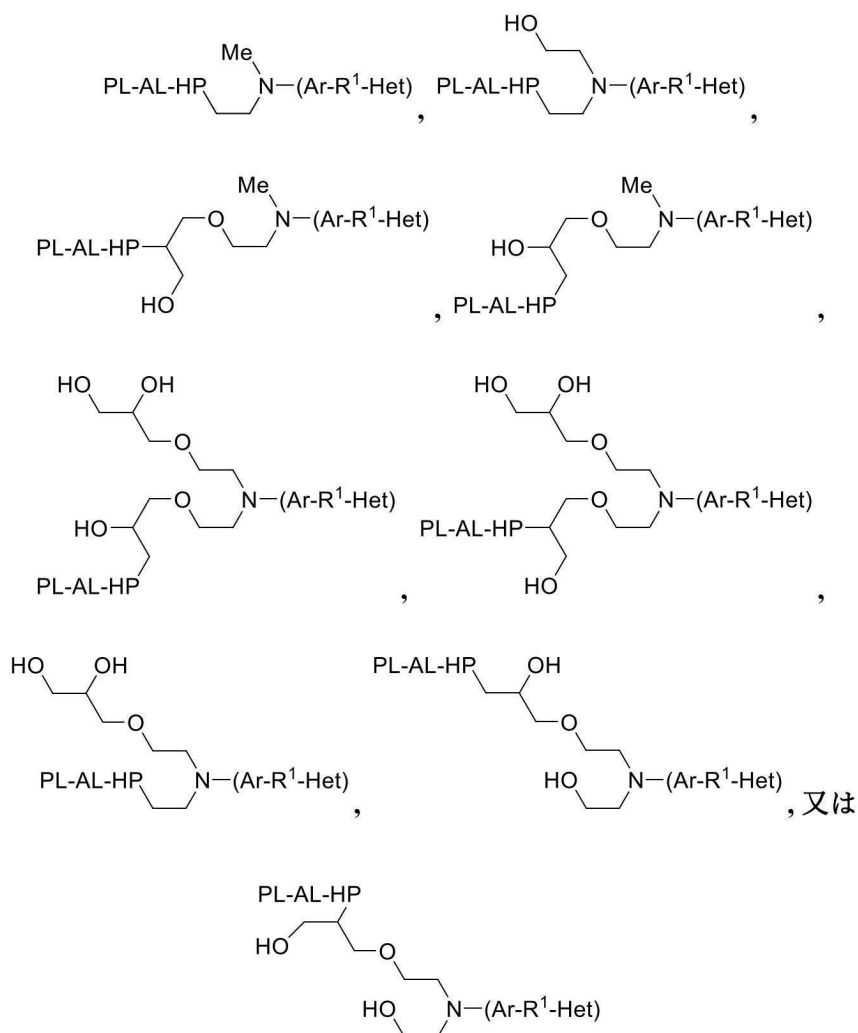
40

【0118】

いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

50

【化 P L】



10

20

30

【0119】

結合リガンド ($\text{Ar-R}^1\text{-Het}$) は、 Ar または Het によって、例えば、 Ar によって、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体の残りの部分に結合することができる。

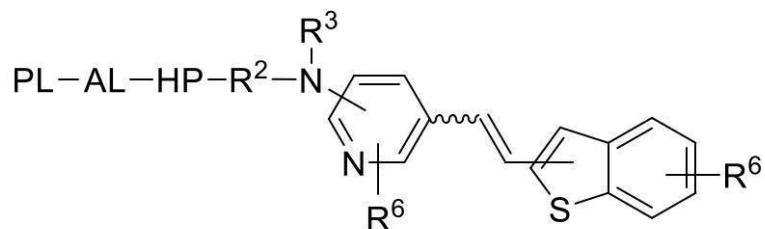
【0120】

構造式 IV のいくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

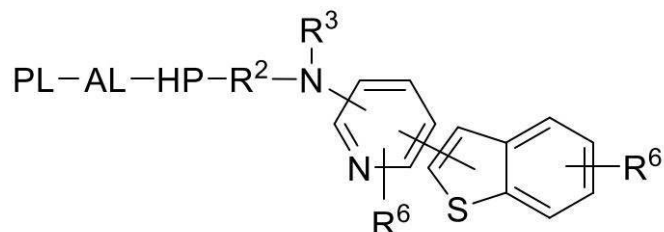
40

50

【化ⅠⅤ】

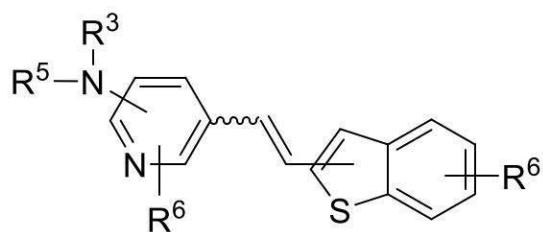


又は

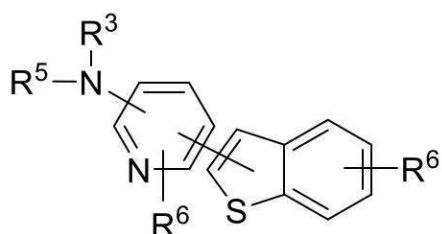


同様に、構造式Ⅴの化合物は次のように表すことができる：

【化Ⅴ】



又は



R^5 は、 H 、ヒドロキシル、 $H-R^2-$ 、 $HO-R^2-$ 、 $H-R^2-N(R^3)-$ 、または $HO-R^2-N(R^3)-$ でも良い。各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-NH_2$ 、又は $-F$ でも良い。

【0121】

構造式ⅠⅤのいくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

10

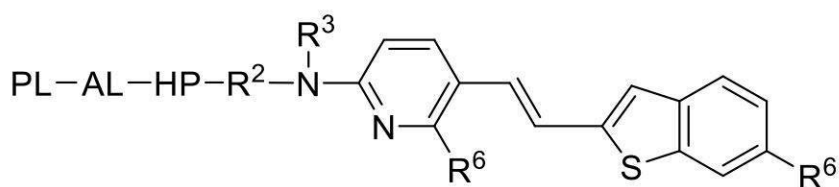
20

30

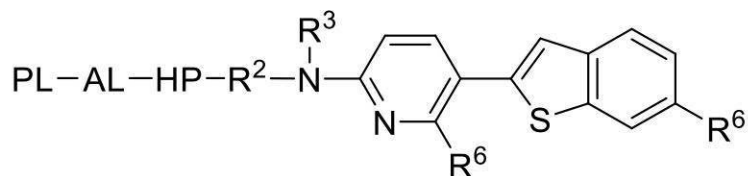
40

50

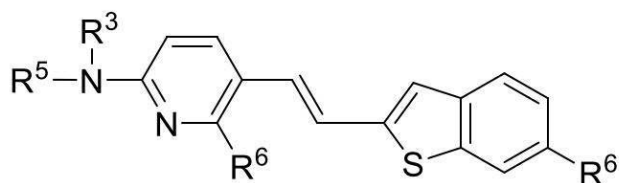
【化ⅠⅤ】



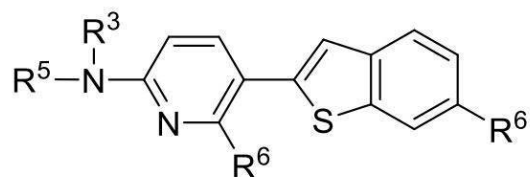
又は



同様に、構造式Ⅴの結合リガンドは次のように表すことができる：
【化Ⅴ】



又は



R^5 は、 H 、ヒドロキシル、 $\text{H-R}^2\text{-}$ 、 $\text{HO-R}^2\text{-}$ 、 $\text{H-R}^2\text{-N(R}^3\text{)-}$ 、または $\text{HO-R}^2\text{-N(R}^3\text{)-}$ でも良い。各 R^6 は独立して、 -H 、 -OH 、 -O-アルキル 、 -S-アルキル 、 -NH_2 、又は -F でも良い。

【0122】

いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下のうちの1つによって表され得る：

10

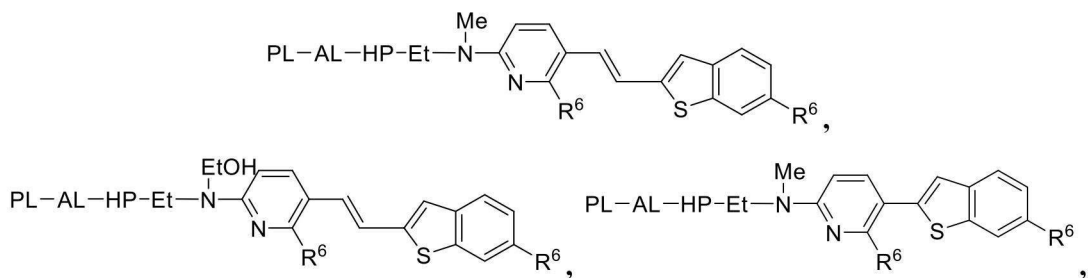
20

30

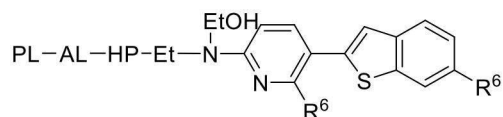
40

50

【化 P L】



又は



10

【0123】

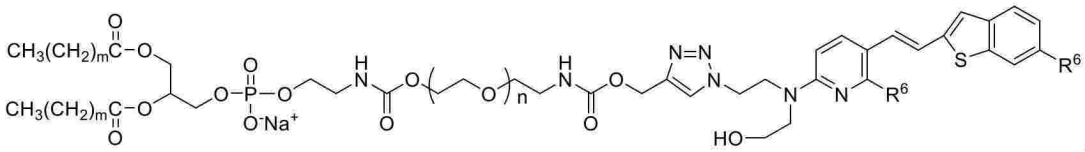
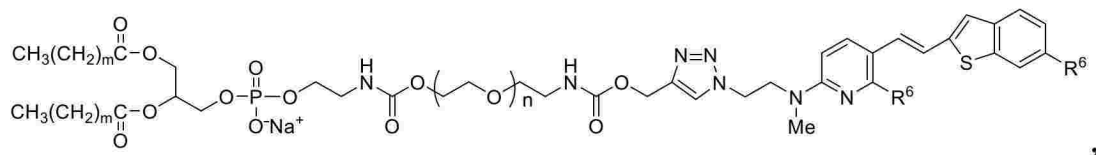
各 R^6 は独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{S}$ -アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、又は $-\text{F}$ でも良い。

【0124】

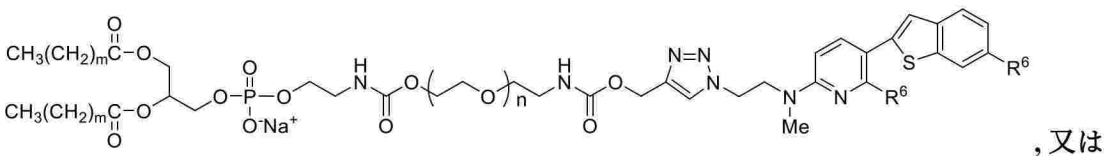
様々な実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下のうちの1つによって表され得る：

20

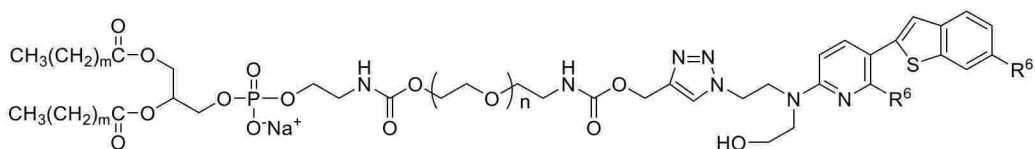
【化 P】



30



, 又は

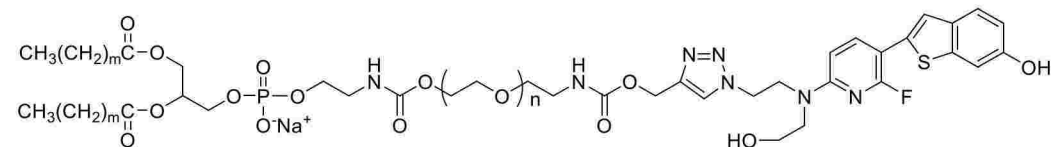
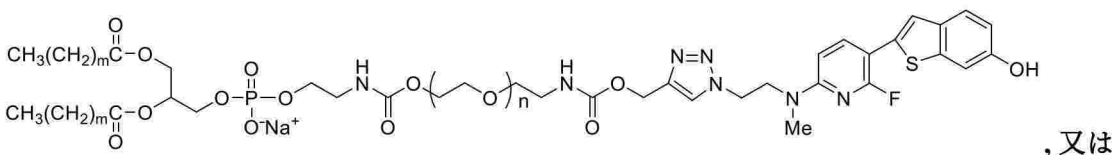
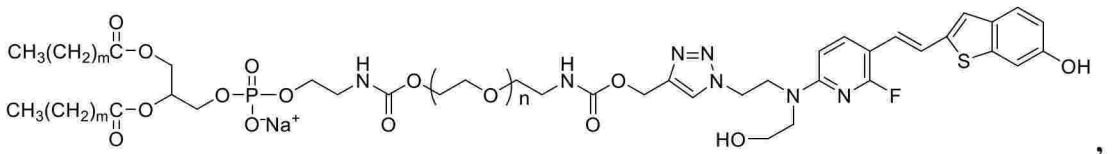
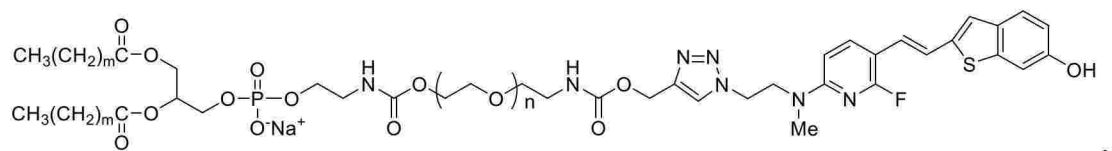


40

変数 n は、約 10 から約 100、例えば、約 60 から約 100、約 70 から約 90、約 75 から約 85、または約 77 の任意の整数であり得る。変数 m は、12、13、14、15、16、17、または 18 のうちの 1 つであり得る。例えば、 n は 77 であり、 m は 14 であり得る。別の例では、 n は 77 であり、 m は 16 であり得る。各 R^6 は独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{S}$ -アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、又は $-\text{F}$ でも良い。例えば、結合体は、以下のいずれかであり得る：

50

【化 P】



【0125】

H e t が、少なくとも 2 つの環ヘテロ原子を含む少なくとも 1 つのヘテロ芳香族環を含み、少なくとも 1 つの環ヘテロ原子が窒素であり、少なくとも 1 つの環ヘテロ原子が硫黄である縮合多環式基であり得る結合体および結合リガンドの例を以下に提供する。構造式 I V のいくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

10

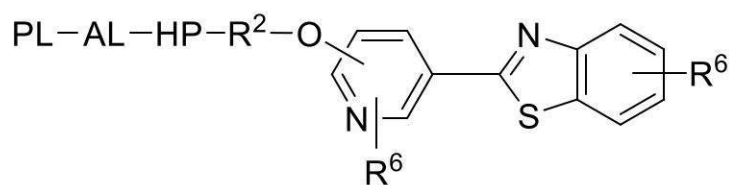
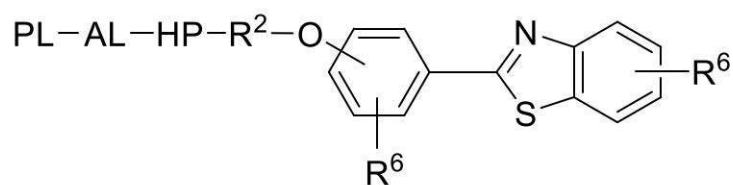
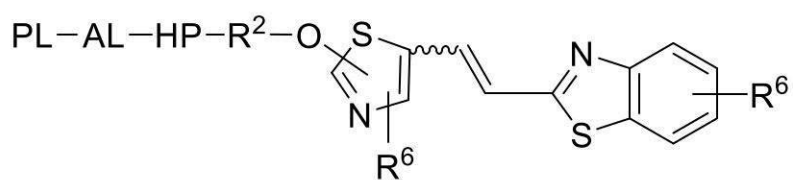
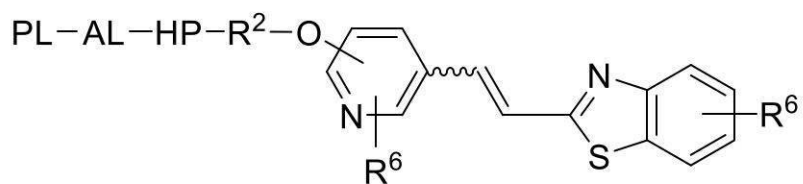
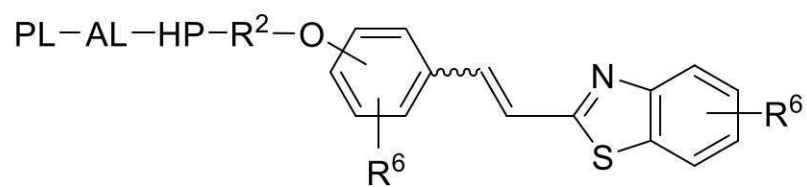
20

30

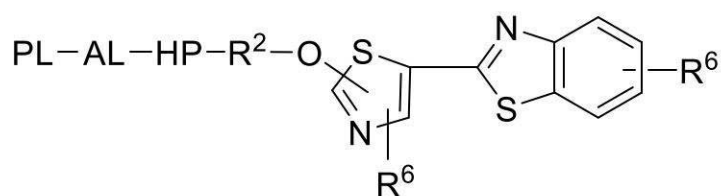
40

50

【化 P L】



or



同様に、構造式 V の化合物は次のように表すことができる：

10

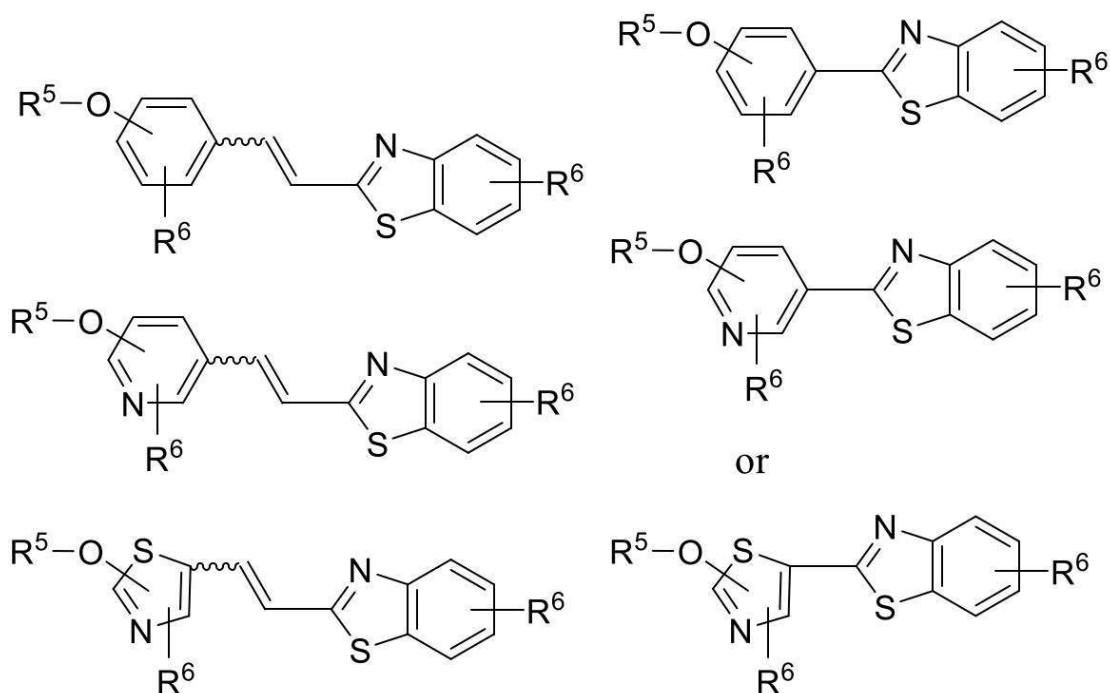
20

30

40

50

【化 V】



R^5 は、H、ヒドロキシル、 $H-R^2-$ 、 $HO-R^2-$ 、 $H-R^2-N(R^3)-$ 、または $HO-R^2-N(R^3)-$ でも良い。各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、 $-O$ -アルキル、 $-F$ 又は $-O$ -フルオロアルキルでも良い。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

【0126】

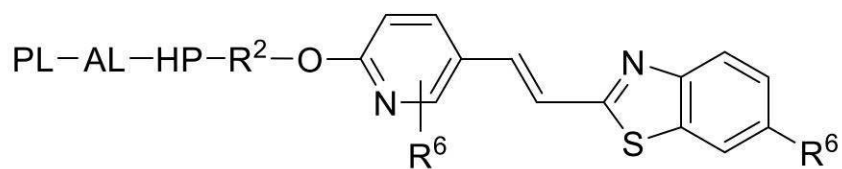
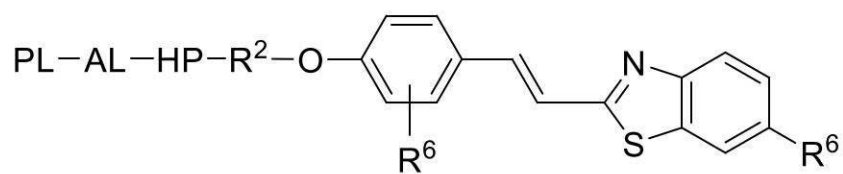
いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

30

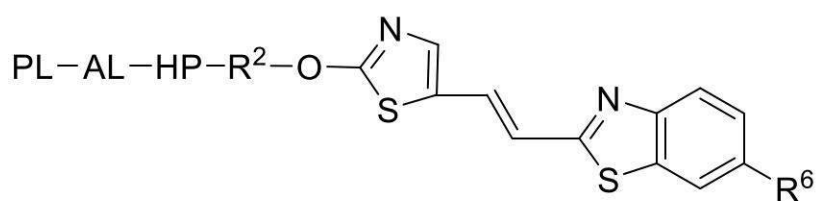
40

50

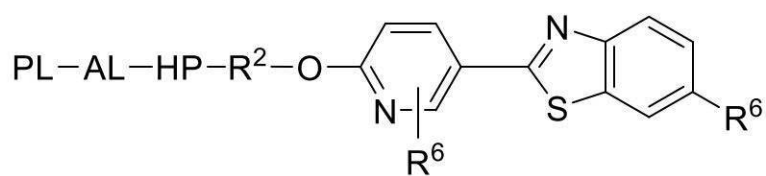
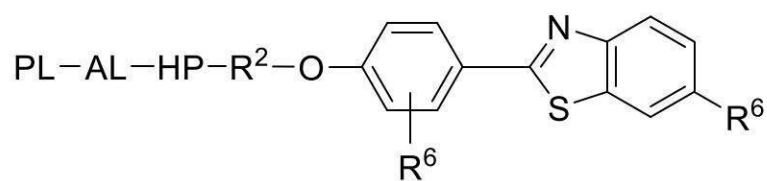
【化 P L】



10

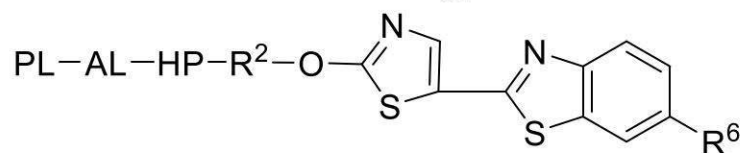


20



30

or

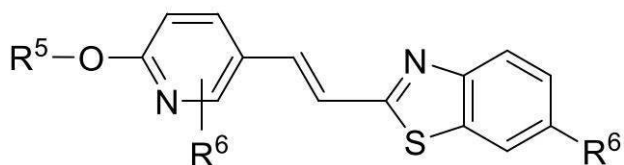
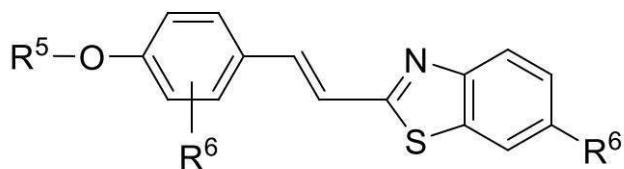


同様に、構造式 V の化合物は次のように表すことができる：

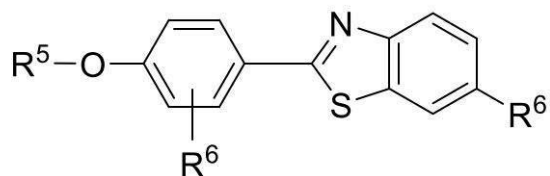
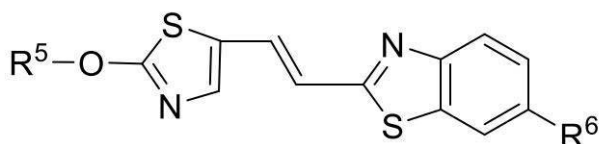
40

50

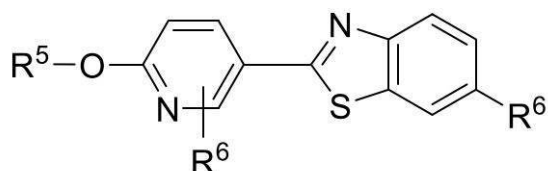
【化 V】



10

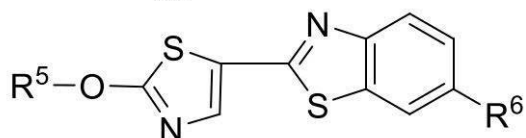


20



30

or



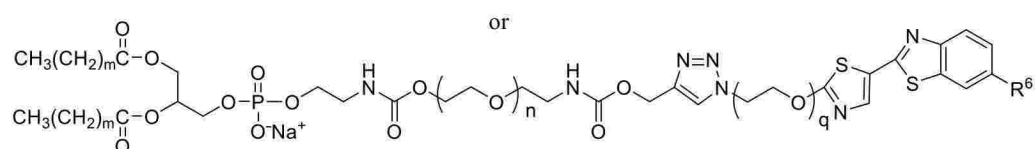
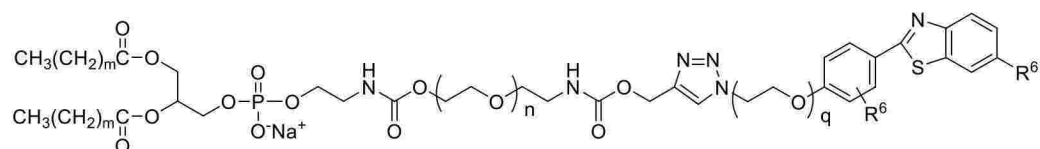
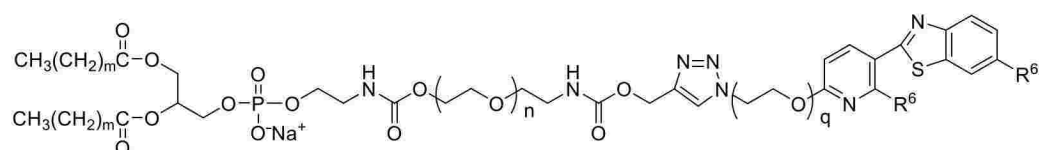
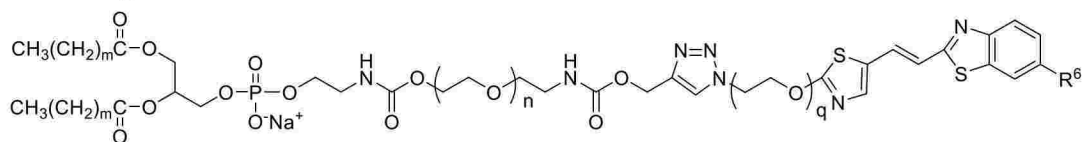
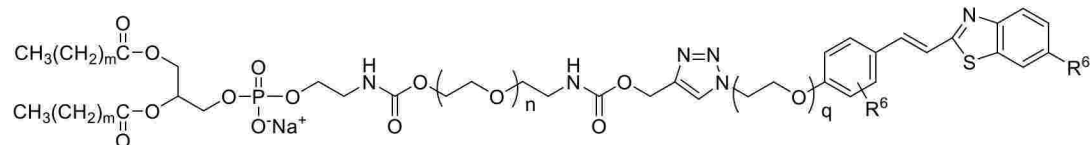
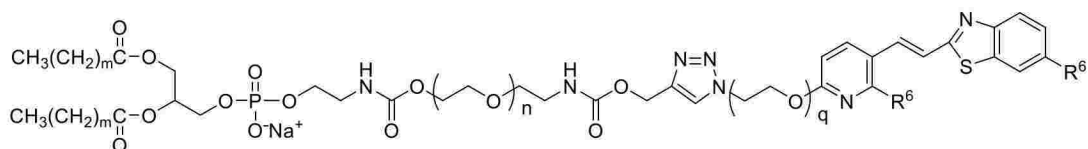
【0127】

R⁵は、H、ヒドロキシル、H-R²-、HO-R²-、H-R²-N(R³)-、またはHO-R²-N(R³)-でも良い。いくつかの形態では、R⁵は、ヒドロキシルでも良い。各R⁶は独立して、-H、-OH、アルキル、-O-アルキル、-F又は-O-フルオロアルキルでも良い。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

40

50

【化 P】



or

変数 n は、約 10 から約 100、例えば、約 60 から約 100、約 70 から約 90、約 75 から約 85、約 77 などの任意の整数であり得る。変数 m は、12、13、14、15、16、17、または 18 のいずれかであり得る。変数 q は、約 1 から約 12 の間、約 1 から約 8 の間、または約 1 から約 4 の間、例えば、1、2、3、または 4 から独立して選択され得る。例えば、 n は 77 であり得、 q は 4 であり得、そして m は 14 であり得る。別の例において、 n は 77 であり得、 q は 1 であり得、そして m は 16 であり得る。各 R^6 は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、 $-O$ -アルキル、 $-F$ 又は $-O$ -フルオロアルキルであり得る。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

【0128】

いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

10

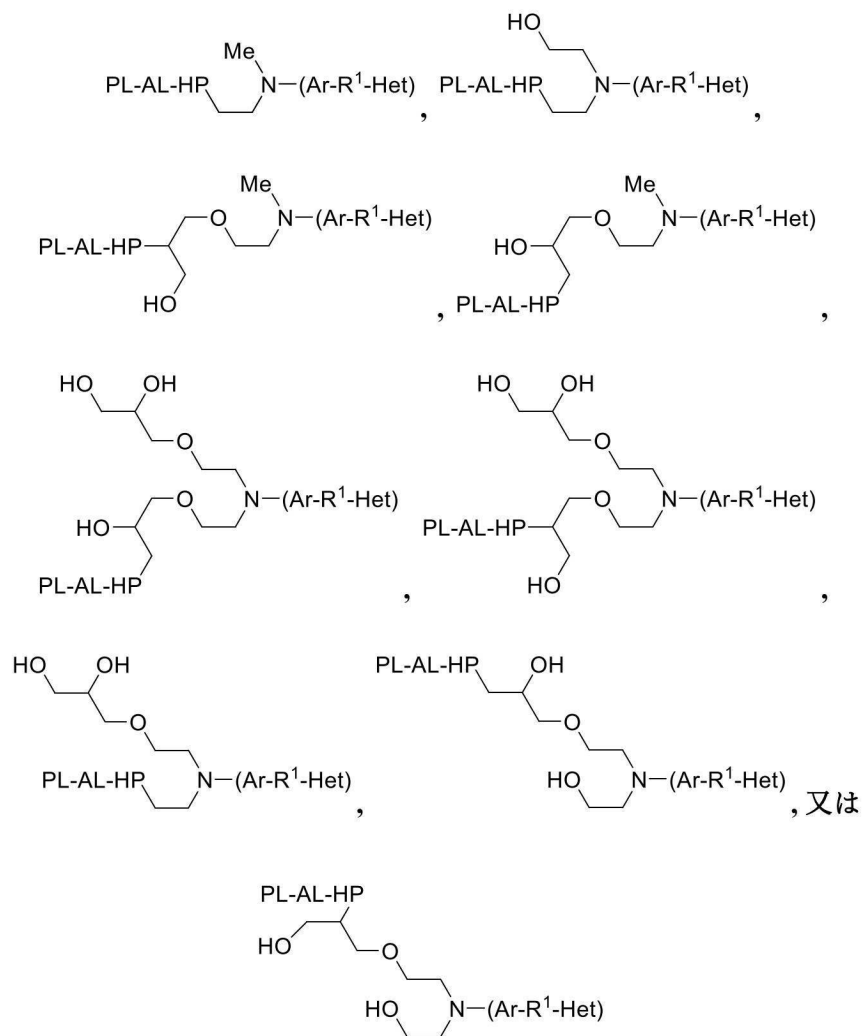
20

30

40

50

【化 P L】



10

20

30

【0129】

基 ($\text{Ar-R}^1\text{-Het}$) は、 Ar または Het 、たとえば Ar によってリン脂質-ポリマー-芳香族結合体の残りの部分に結合することができる。

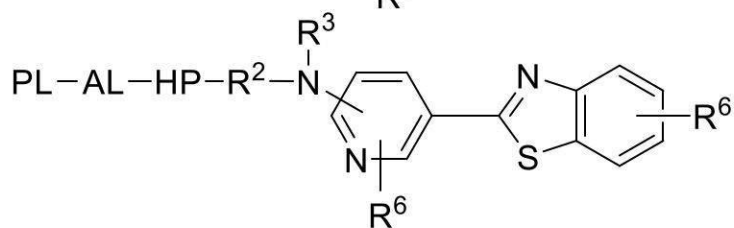
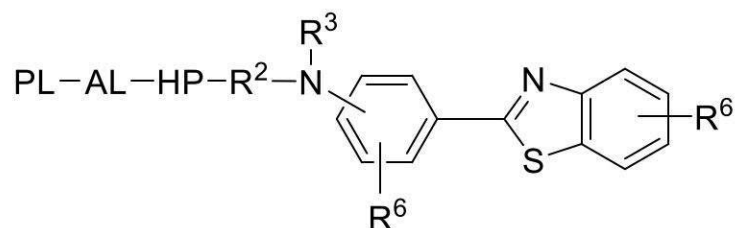
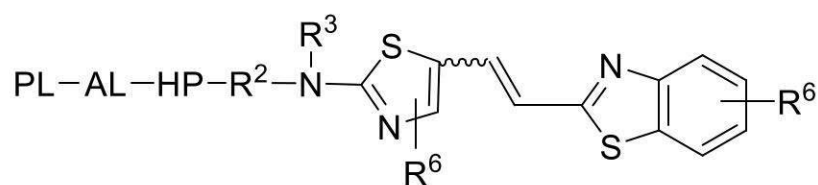
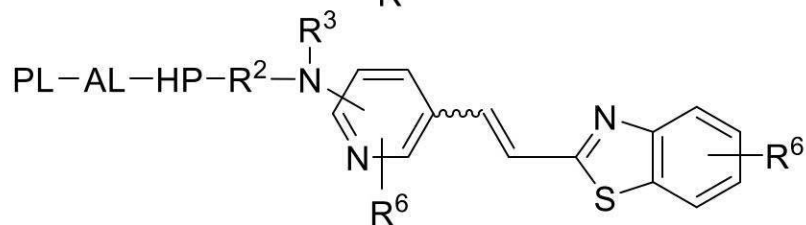
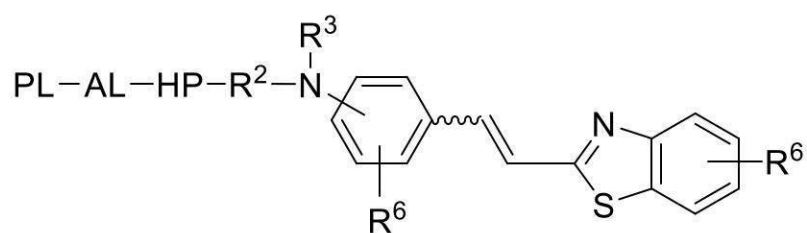
【0130】

構造式 IV のいくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

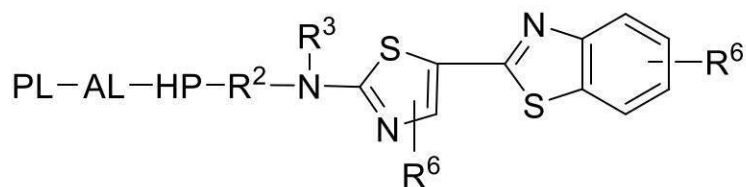
40

50

【化ⅠⅤ】



or



同様に、構造式Ⅴの化合物は次のように表すことができる：

10

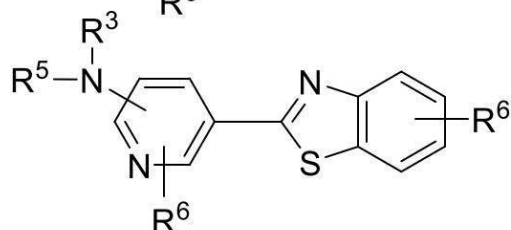
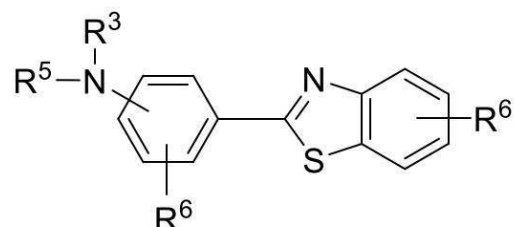
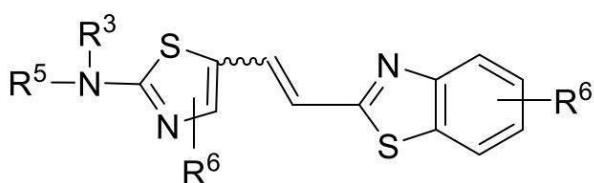
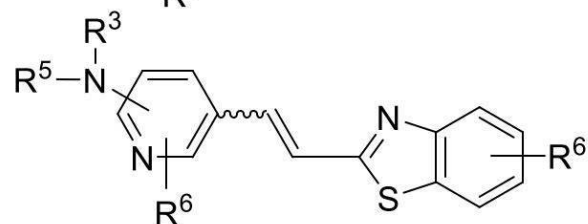
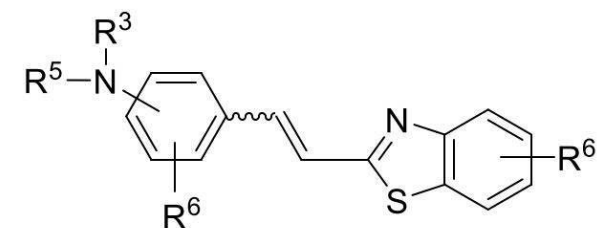
20

30

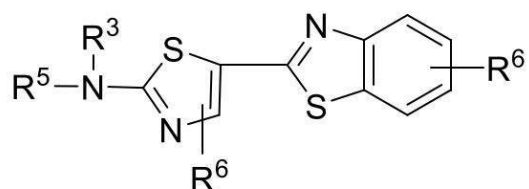
40

50

【化 V】



or

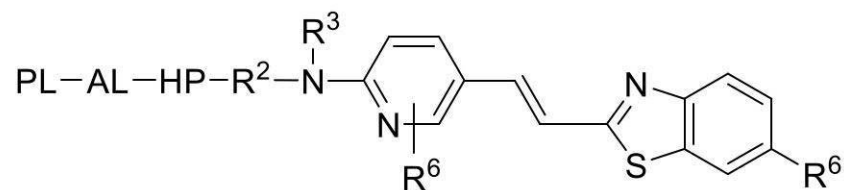
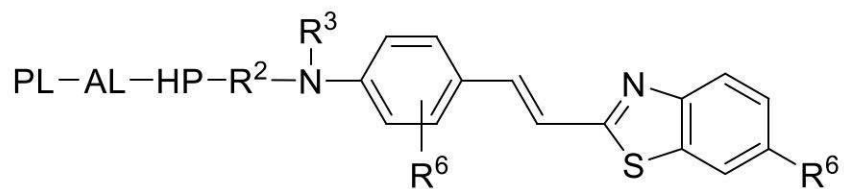


R^5 は、H、ヒドロキシル、 $H-R^2-$ 、 $HO-R^2-$ 、 $H-R^2-N(R^3)-$ 、または $HO-R^2-N(R^3)-$ でも良い。各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、 $-O$ -アルキル、 $-F$ 又は $-O$ -フルオロアルキルでも良い。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

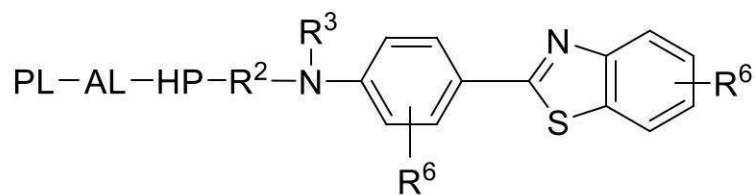
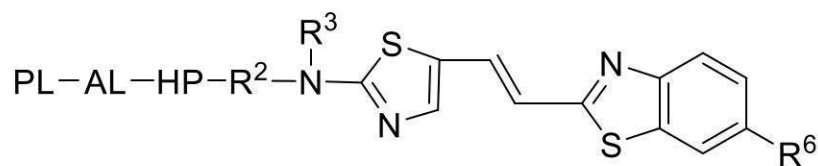
【0131】

構造式 IV のいくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

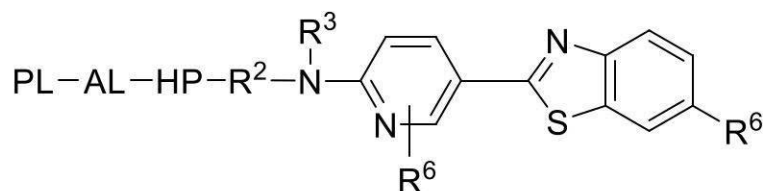
【化 I V】



10

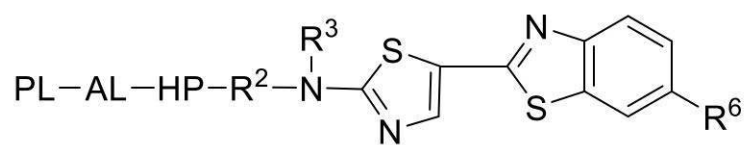


20



30

or

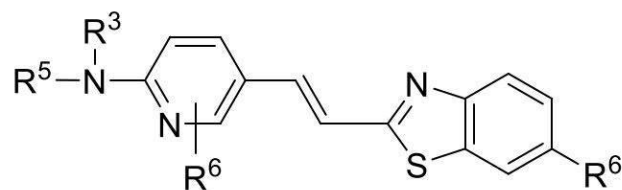
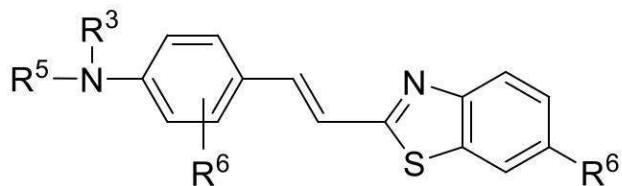


同様に、構造式 V の化合物は次のように表すことができる：

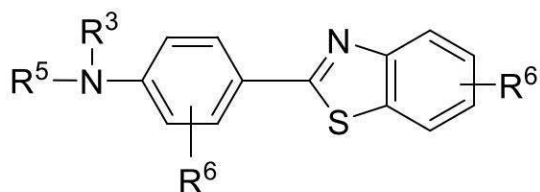
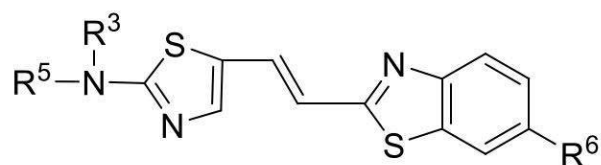
40

50

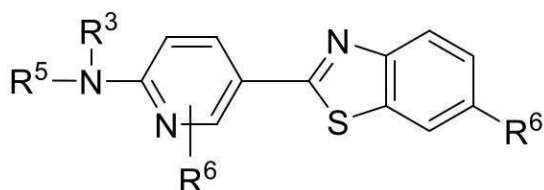
【化 V】



10

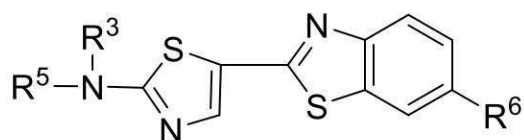


20



30

or



R^5 は、H、ヒドロキシル、 $H-R^2-$ 、 $HO-R^2-$ 、 $H-R^2-N(R^3)-$ 、または $HO-R^2-N(R^3)-$ でも良い。各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、 $-O$ −アルキル、 $-F$ 又は $-O$ −フルオロアルキルでも良い。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

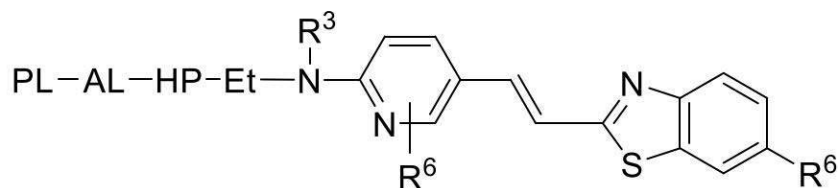
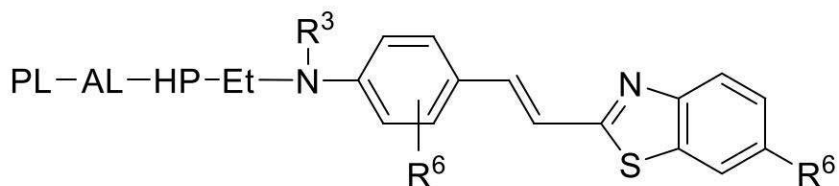
40

【0132】

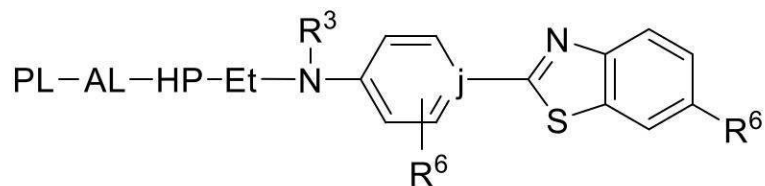
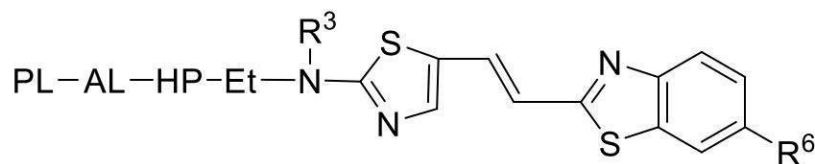
いくつかの実施形態において、リン脂質−ポリマー−芳香族結合体は、以下のうちの1つによって表され得る：

50

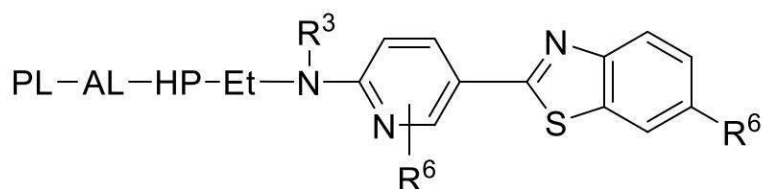
【化 P L】



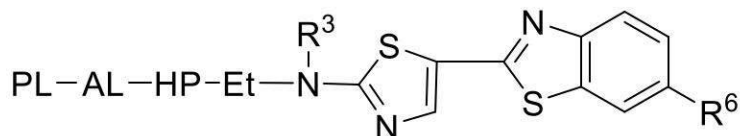
10



20



or



30

【0133】

各 R^6 は独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、アルキル、 $-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{F}$ 又は $-\text{O}-$ フルオロアルキルでも良い。各 R^3 は、独立して H 、 Me 、または EtOH でも良い。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

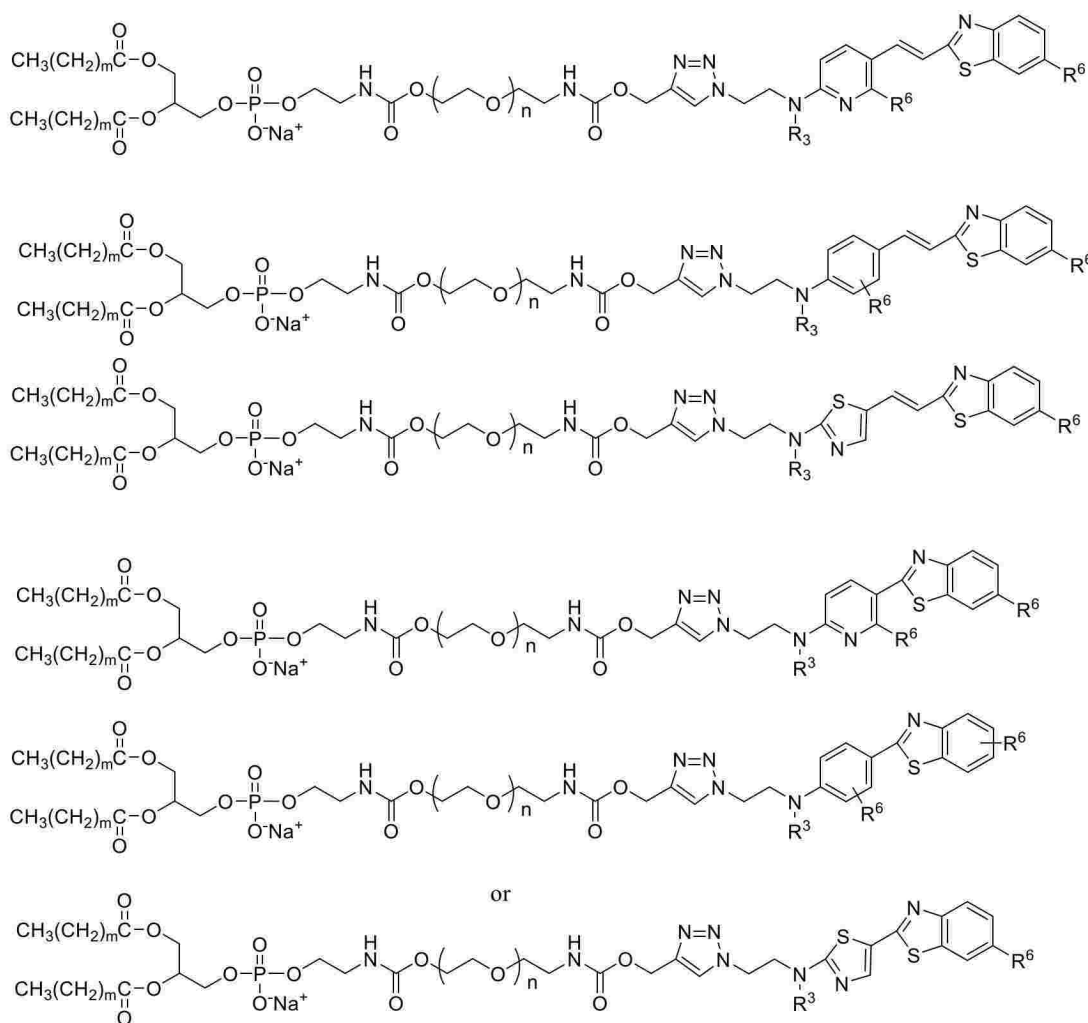
40

【0134】

様々な実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下のうちの1つによって表され得る。

50

【化 P】



変数 n は、約 10 から約 100、例えば、約 60 から約 100、約 70 から約 90、約 75 から約 85、または約 77 の任意の整数であり得る。変数 m は、12、13、14、15、16、17、または 18 のうちの 1 つであり得る。例えば、 n は 77 であり、 m は 14 であり得る。別の例では、 n は 77 であり、 m は 16 であり得る。各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、 $-O$ -アルキル、 $-F$ 又は $-O$ -フルオロアルキルでも良い。各 R^3 は、独立して H 、 Me 、または $EtOH$ でも良い。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。たとえば、結合体は次のいずれかになる。

10

20

30

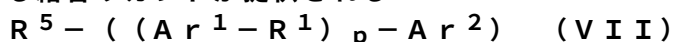
40

50

、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシアルキルでも良い。 Ar^1 は単環式または多環式基でも良い。 Ar^1 は、少なくとも1つの芳香族またはヘテロ芳香族環を含み得る。 Ar^2 は、縮合多環芳香族炭化水素でも良い。 X は Ar^1 または Ar^2 のいずれかに結合できる。 X 、 Ar^1 、 R^1 、 Ar^2 、および R^2 や R^3 などの変数をさらに置き換えることができる。例えば、 R^2 は、ゼロ、1つまたは複数のヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキルで置換され得る。水素以外の Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、および R^3 は、 R^6 の1、2、または3個で独立して置換することができる。各 R^6 は、下記のものから独立して選択できる：H；ハロゲン；場合によりアルキル化されたメチレンマロノニトリル； $-OH$ ； $-SH$ ；アルキル； $-O$ -アルキル； $-S$ -アルキル；アリール； $-O$ -アリールまたは $-(O\text{-アルキレン})_{1-6}$ （場合により $-OH$ またはハロゲンで置換されている）； $-NH_2$ ； $-NH$ -アルキル； $-N$ -ジアルキル；カルボキシル；スルホニル；カルバモイル；およびグリコシル。いくつかの実施形態において、各 R^6 は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、 $-O$ -アルキル、ハロゲン；1-（メチル）メチレンマロノニトリル；または $-O$ -フルオロアルキルであり得る。変数、例えば、 X 、 Ar^1 、 R^1 、 Ar^2 などは、本明細書に記載の構造式ⅠⅠと同じ部分を表すことができる。

【0136】

いくつかの実施形態では、構造式ⅤⅠⅠまたはその薬学的に許容される塩によって表される結合リガンドが提供される：



ここで、変数、例えば、 Ar^1 、 R^1 、 Ar^2 、 R^5 などは、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体の構造式ⅤⅠ、または本明細書に記載の結合リガンド。

【0137】

構造式ⅤⅠⅠにおいて、 R^5 は、水素、ヒドロキシル、 $H-R^2$ -、 $HO-R^2$ -、 $H-R^2-N(R^3)$ -、又は $HO-R^2-N(R^3)$ -であり得る。いくつかの形態では、 R^5 は、ヒドロキシル、 $H-R^2$ -、 $HO-R^2$ -、 $H-R^2-N(R^3)$ -、又は $HO-R^2-N(R^3)$ -でも良い。 R^5 は、 $H-R^2$ -、 $HO-R^2$ -、 $H-R^2-N(R^3)$ -、又は $HO-R^2-N(R^3)$ -でも良い。 R^5 は、 $H-R^2$ -又は $H-R^2-N(R^3)$ -でも良い。 R^5 は、 $HO-R^2$ -又は $HO-R^2-N(R^3)$ -でも良い。 R^5 は、 $H-R^2$ -又は $HO-R^2$ -でも良い。

【0138】

構造式ⅤⅠおよびⅤⅠⅠの様々な実施形態において、 R^1 は、 C_2 アルキルまたはアルケニルであり得る。たとえば、 R^1 は $C_2 \sim C_6$ アルケニルでも良い。 R^1 は、トランスまたはシス配置、例えば、トランスの $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり得る。 R^1 はトランス1，2-エテニルでも良い。

【0139】

構造式ⅤⅠおよびⅤⅠⅠのいくつかの実施形態では、 Ar^1 に含まれるヘテロ芳香族環の1つ、2つ、3つ、または4つの環原子は、それぞれ独立して、N、O、またはSのいずれかであり得る。 Ar^1 は、下記から選択された少なくとも1つのヘテロ芳香族環を含み得る：ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、ピロール、チアゾール、オキサゾール、ジアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、およびトリアゾール。 Ar^1 は、例えば、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、ピロール、チアゾール、オキサゾール、ジアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、トリアゾール、ベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、チエノピリミジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサジアゾール、またはベンゾチアジアゾールのうちの1つを含み得る。 Ar^1 には、フェニルまたはインドールのいずれかが含まれる場合がある。 Ar^1 には、フェニル、ピリジン、またはチアゾールが含まれる場合がある。

【0140】

Ar^2 は、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、1H-インデン、1H-シクロペンタ[b]ナフタレン、9H-フルオレン、1H-シクロペンタ[a]ナフタレン、1，5-ジヒドロ-s-インデン、または1，6-ジヒドロ-a-s-インデンの1つでも

良い。Ar²は、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、1H-インデン、または9H-フルオレンの1つでも良い。Ar²は、ナフタレンと1H-インデンのいずれかでも良い。Ar²はナフタレンでも良い。

【0141】

構造式VIおよびVIIのいくつかの実施形態において、Ar¹およびAr²は、下記のゼロ、1つまたは複数で独立して置換され得る：F、Cl、Br、I、1-（アルキル）メチレンマロノニトリル、アルキル、アリール、-OH、-O-アルキル、-O-アリール、-NH₂、-NH-アルキル、-N-ジアルキル、カルボキシル、スルホニル、カルバモイル、およびグリコシル。

【0142】

構造式VIおよびVIIの様々な実施形態において、各アミンおよびヘテロ芳香族環窒素は、独立しておよび場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。例えば、各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、かつ場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

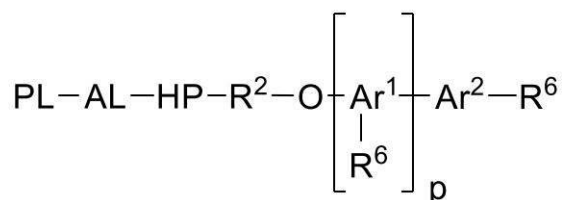
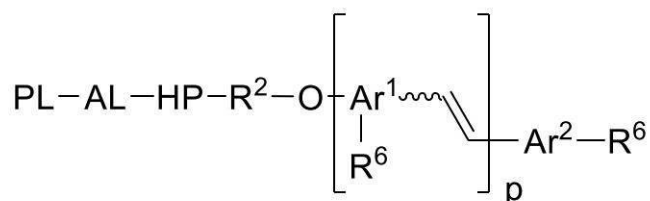
【0143】

構造式VIおよびVIIの様々な実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、PL-AL-HP-O-（（Ar¹-R¹）_p-Ar²）によって表され得る。化合物は、H-O-（（Ar¹-R¹）_p-Ar²）によって表され得る。Ar²及び／又はAr¹は、-O-アルキルによって置換され得る。Ar²及び／又はAr¹は、メトキシによって置換され得る。

【0144】

構造式VIのいくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

【化VI】



同様に、構造式VIIの結合リガンドは次のように表すことができる：

10

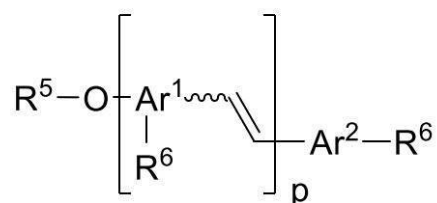
20

30

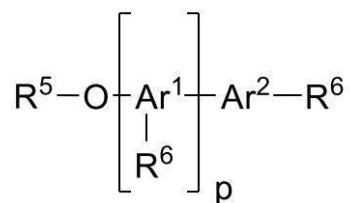
40

50

【化 V I I】



10



R^5 は、H、ヒドロキシル、 $H-R^2-$ 、 $HO-R^2-$ 、 $H-R^2-N(R^3)-$ 、または $HO-R^2-N(R^3)-$ でも良い。変数 p は、0 または 1 であり得る。各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、 $-O$ -アルキル、ハロゲン；1-(メチル)メチレンマロノニトリル；又は $-O$ -フルオロアルキルでも良い。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

20

【0145】

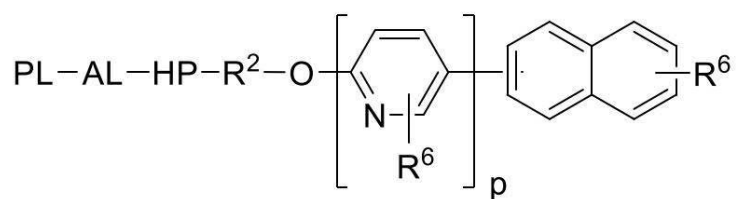
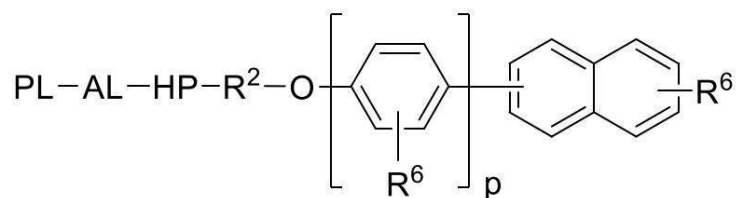
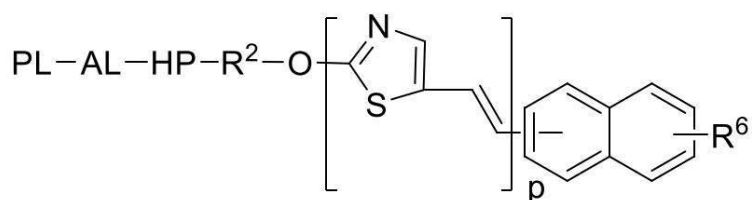
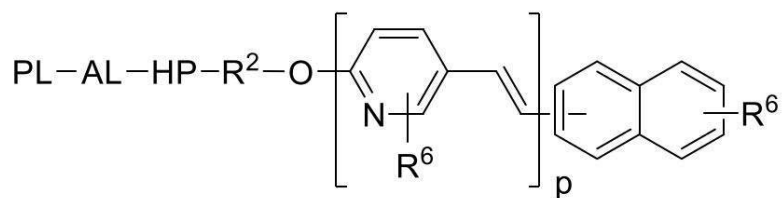
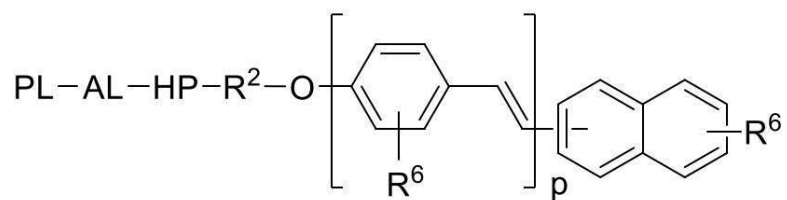
いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

30

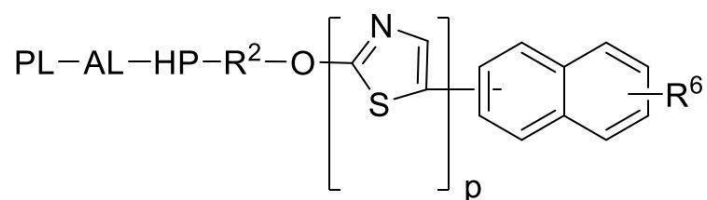
40

50

【化 P L】



or



同様に、構造式 V I I の化合物は次のように表すことができる：

10

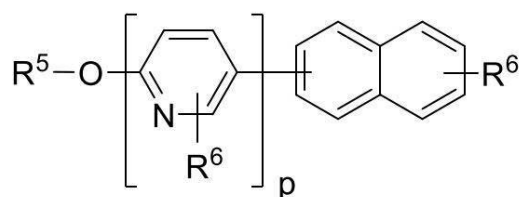
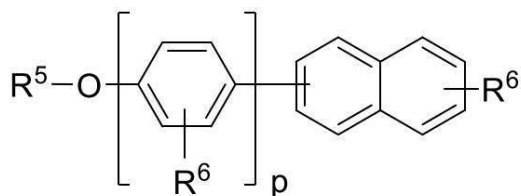
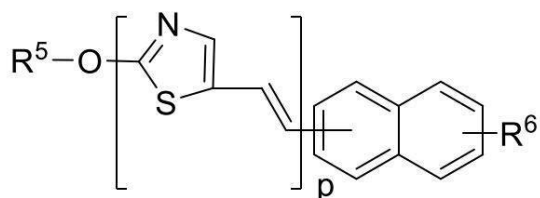
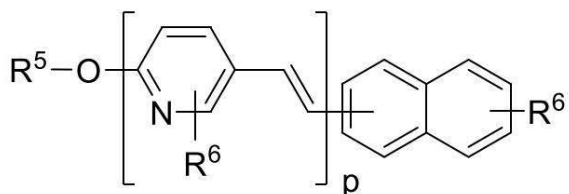
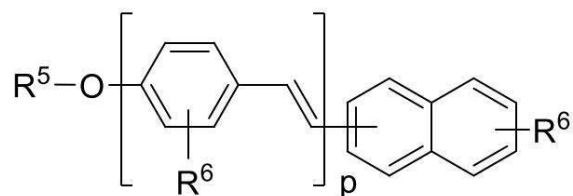
20

30

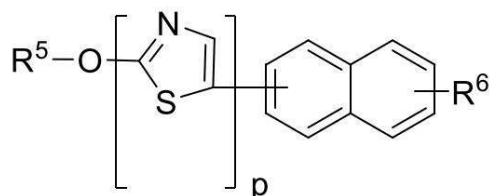
40

50

【化 V I I】



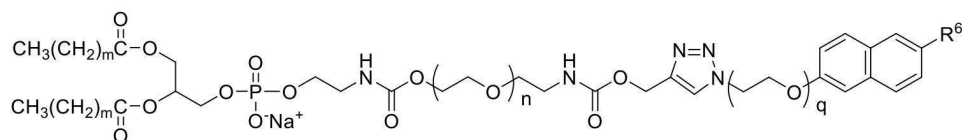
or



【0146】

R^5 は、H、ヒドロキシル、 $H-R^2-$ 、 $HO-R^2-$ 、 $H-R^2-N(R^3)-$ 、または $HO-R^2-N(R^3)-$ でも良い。いくつかの実施形態において、 R^5 はヒドロキシルであり得る。変数 p は、0 または 1 であり得る。各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、 $-O$ -アルキル、ハロゲン；1-(メチル)メチレンマロノニトリル；又は $-O$ -フルオロアルキルでも良い。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

【化 P】



変数 n は、約 10 から約 100、例えば、約 60 から約 100、約 70 から約 90、約 75 から約 85、約 77 などの任意の整数であり得る。変数 m は、12、13、14、15、16、17、または 18 のいずれかであり得る。変数 q は、約 1 から約 12 の間、約 1 から約 8 の間、または約 1 から約 4 の間、例えば、1、2、3、または 4 から独立して選択され得る。例えば、 n は 77 であり得、 q は 4 であり得る、そして m は 14 であり得る。別の例において、 n は 77 であり得る、 q は 1 であり得る、そして m は 16 であり得る。変数 p は 0 または 1 であり得る。各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、 $-O$ アルキル、ハロゲン；1-（メチル）メチレンマロノニトリル；又は $-O$ -フルオロアルキルでも良い。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

【0147】

いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

10

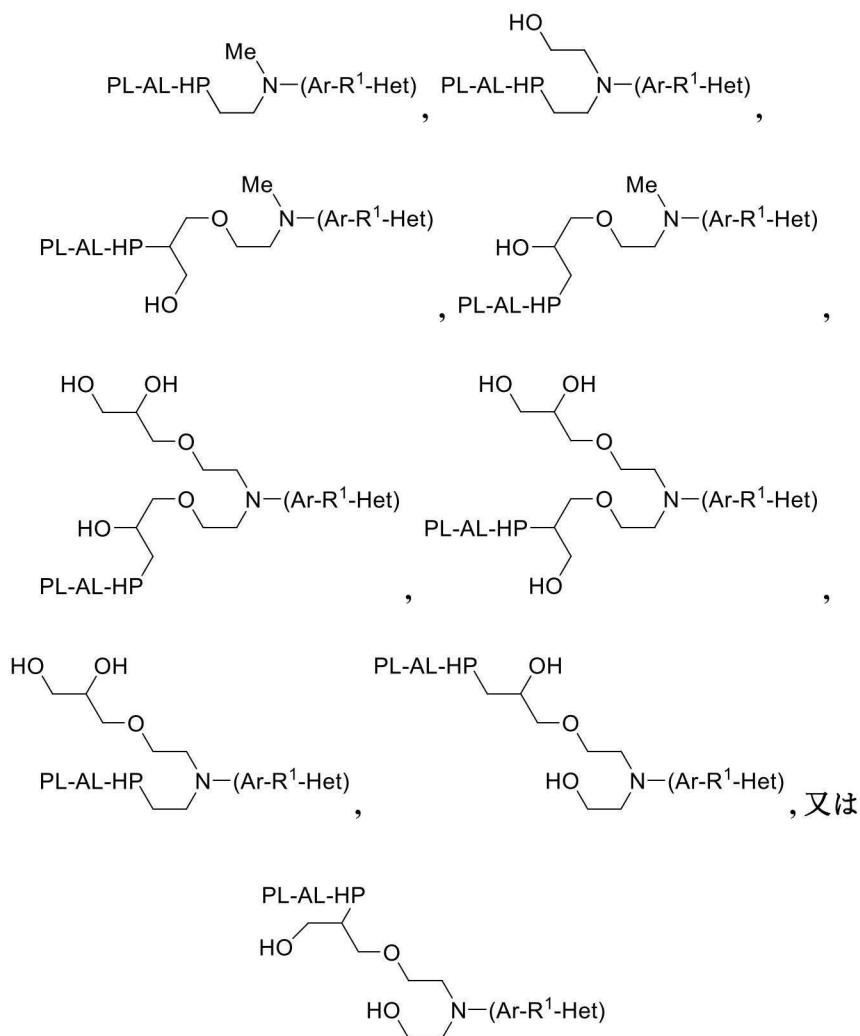
20

30

40

50

【化 P L】



10

20

30

【0148】

基 $((\text{Ar}^1 - \text{R}^1)_p - \text{Ar}^2)$ は、 Ar^1 又は Ar^2 、たとえば Ar^1 によってリン脂質-ポリマー-芳香族結合体の残りの部分に結合することができる。

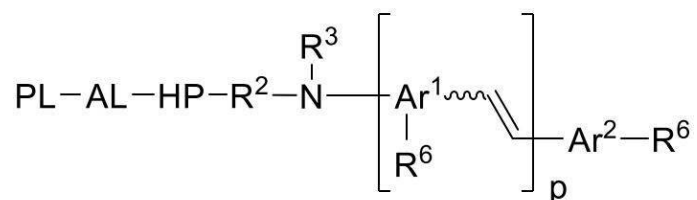
【0149】

構造式 VI のいくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

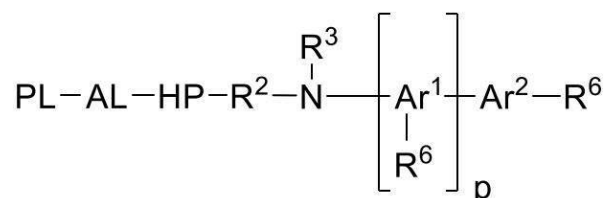
40

50

【化 V I】



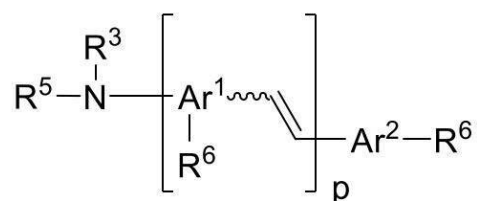
10



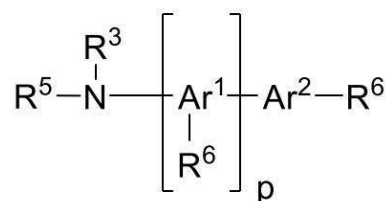
同様に、構造式 V I I の結合リガンドは次のように表すことができる：

【化 V I I】

20



30



R⁵は、H、ヒドロキシル、H-R²-、HO-R²-、H-R²-N(R³)-、またはHO-R²-N(R³)-でも良い。変数pは、0または1であり得る。各R⁶は独立して、-H、-OH、アルキル、-O-アルキル、ハロゲン；1-(メチル)メチレンマロノニトリル；又は-O-フルオロアルキルでも良い。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

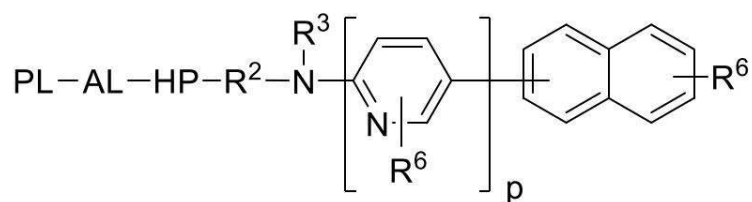
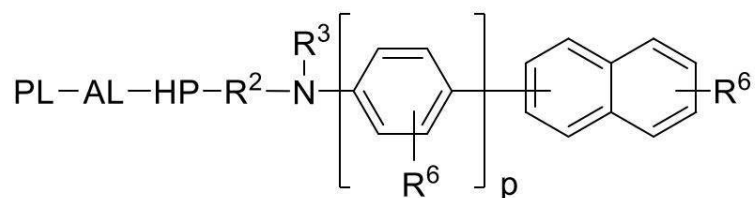
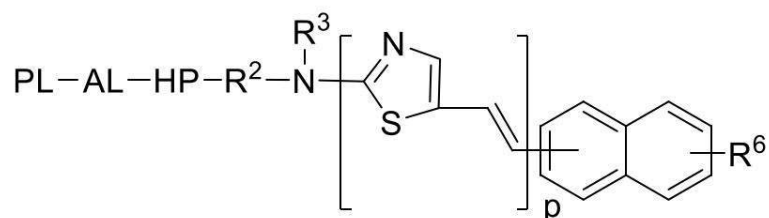
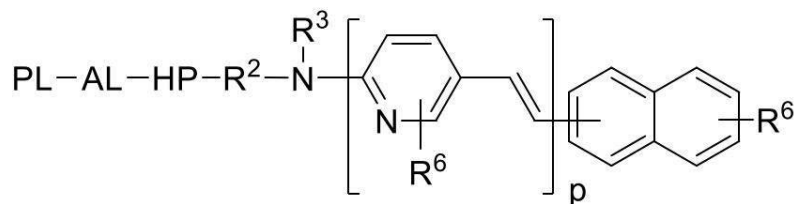
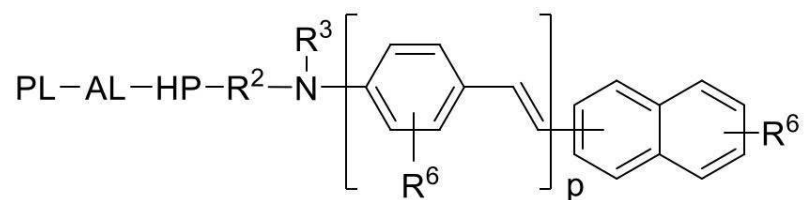
40

【0150】

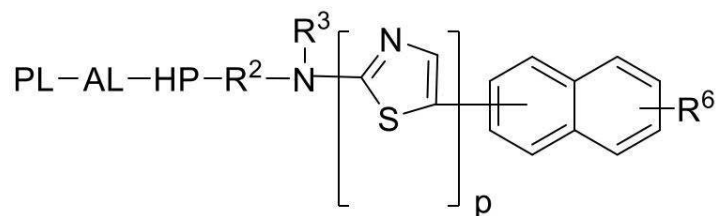
構造式 V I のいくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下によって表され得る：

50

【化 V I】



or



同様に、構造式 V I I の結合リガンドは次のように表すことができる：

10

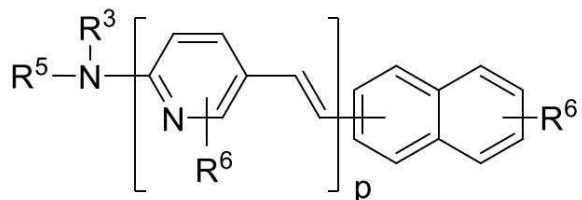
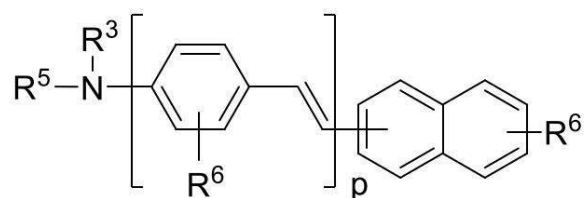
20

30

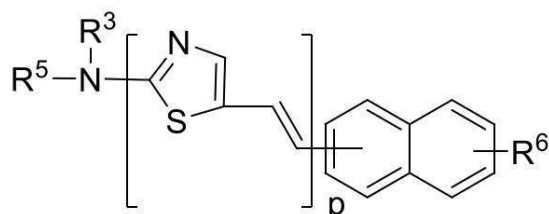
40

50

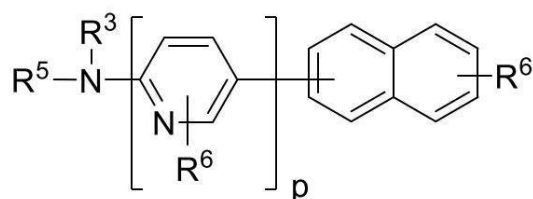
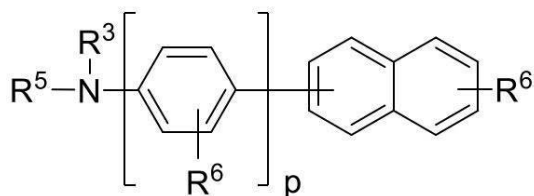
【化 V I I】



10

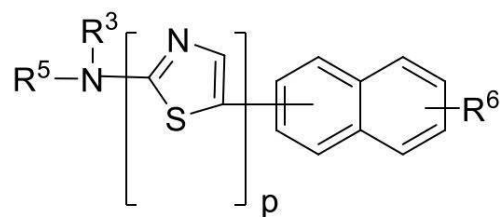


20



30

or



40

R^5 は、 H 、ヒドロキシル、 $H-R^2-$ 、 $HO-R^2-$ 、 $H-R^2-N(R^3)-$ 、または $HO-R^2-N(R^3)-$ でも良い。変数 p は、0 または 1 であり得る。各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、 $-O$ -アルキル、ハロゲン；1-(メチル)メチレンマロノニトリル；又は $-O$ -フルオロアルキルでも良い。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

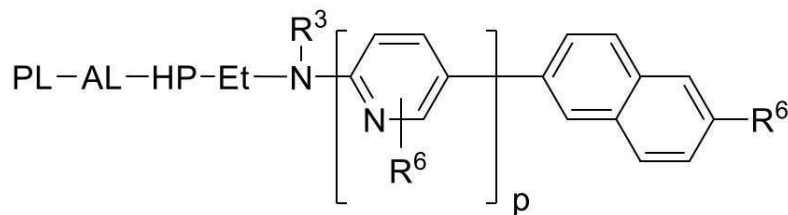
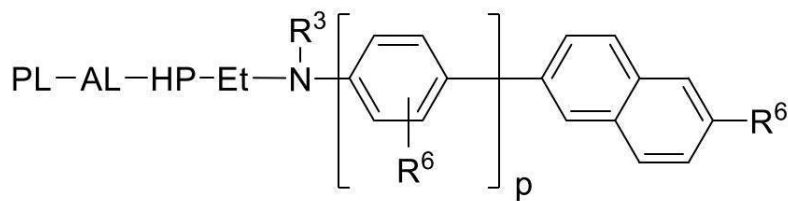
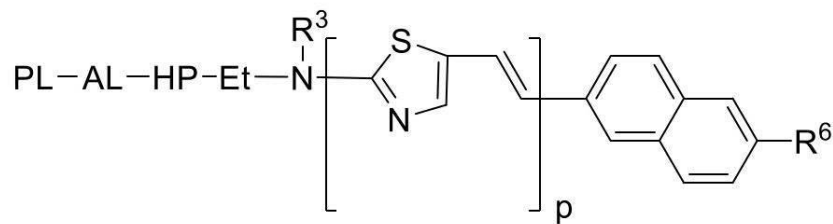
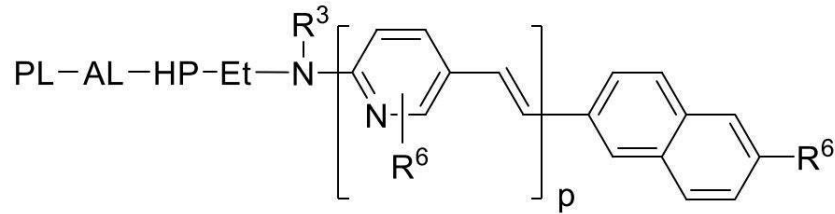
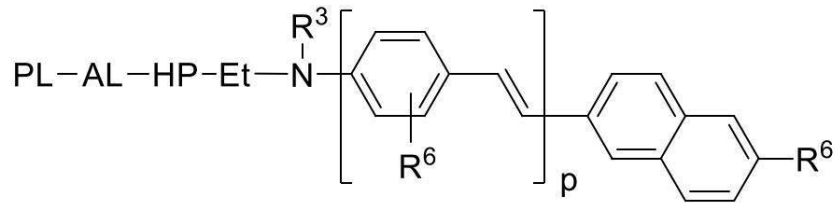
【0151】

いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下のうちの 1

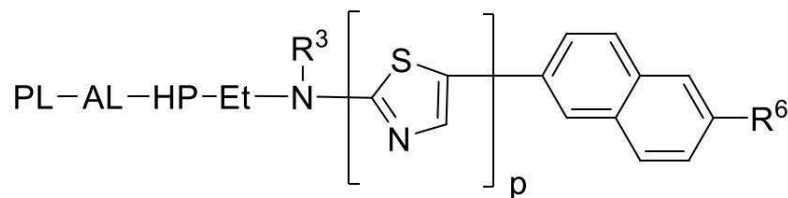
50

つによって表され得る：

【化 P L】



or



【0152】

各 R^6 は独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、アルキル、 $-\text{O}-$ アルキル、ハロゲン；1-（メチル）メチレンマロノニトリル；又は $-\text{O}-$ フルオロアルキルでも良い。変数 p は、0 または 1 であり得る。各 R^3 は独立して、 H 、 Me 、または EtOH でも良い。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。

【0153】

10

20

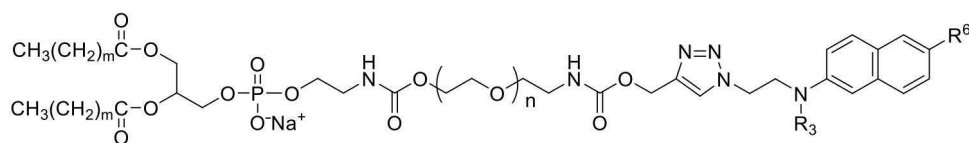
30

40

50

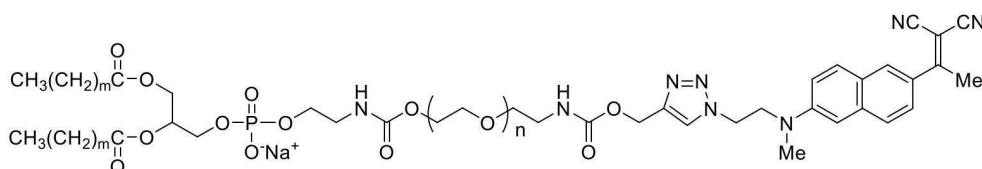
様々な実施形態において、リン脂質－ポリマー－芳香族結合体は、以下のうちの１つによって表され得る。

【化 P】



変数 n は、約 10 から約 100、例えば、約 60 から約 100、約 70 から約 90、約 75 から約 85、または約 77 の任意の整数であり得る。変数 m は、12、13、14、15、16、17、または 18 のうちの 1 つであり得る。例えば、 n は 77 であり、 m は 14 であり得る。別の例では、 n は 77 であり、 m は 16 であり得る。変数 p は 0 または 1 であり得る。各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、 $-O$ -アルキル、ハロゲン；1-（メチル）メチレンマロノニトリル；又は $-O$ -フルオロアルキルでも良い。各 R^3 は独立して、 H 、 Me 、または $EtOH$ でも良い。各アミン、チアゾール、およびベンゾチアゾール窒素は、独立して、場合によりアルキル化されて、薬学的に許容される陰イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、酢酸イオンなどを伴う第四級アンモニウムを形成し得る。たとえば、結合体は次のいずれかになる。

【化 P】

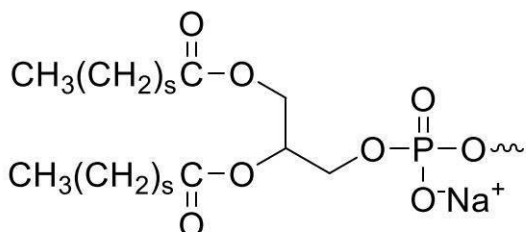


【0154】

ポリマーとリン脂質

リン脂質－ポリマー－芳香族結合体は、リポソーム中に存在するような膜への結合体の組み込みを容易にするリン脂質－ポリマー領域を含む。いくつかの実施形態において、リン脂質－ポリマー－芳香族結合体におけるリン脂質部分 PL は、以下の構造式によって表され得る：

【化 PL】



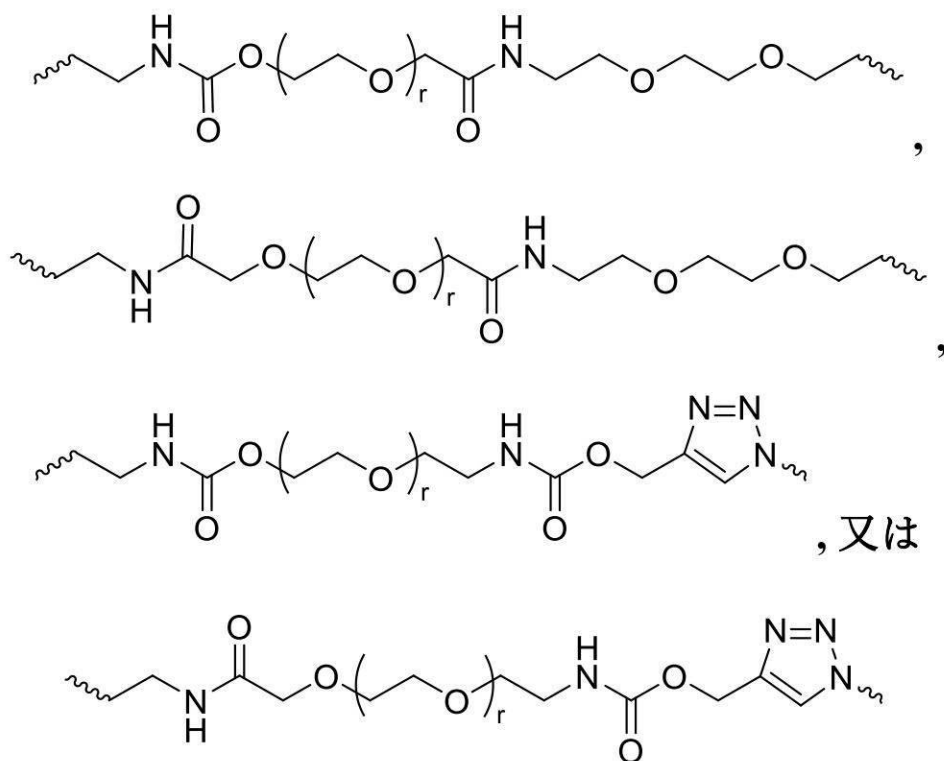
変数 s は、12、13、14、15、16、17、または 18 のうちの 1 つであり得る。例えば、 s は、14 または 16 であり得る。様々な実施形態において、リン脂質－ポリマー－芳香族結合体におけるリン脂質部分は、下記のいずれか 1 つであり得る：1，2-ジパルミトイル- s n-グリセロ-3-ホスホコリン（DPPC）、1，2-ジステアロイル- s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン（DSPE）、1，2-ジステアロイル- s n-グリセロ-3-ホスホコリン（DSPC）、または 1，2-ジパルミトイル- s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン（DPPE）。適切なリン脂質はまた、

本明細書に開示されるものを含み得、さらに、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Annpragadaらに発行された米国特許第7,785,568号に開示されるものを含み得る。適切なポリマー誘導体化リン脂質は、本明細書に開示されるものを含み得、さらに、その全内容が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7,785,568号に開示されるものを含み得る。

【0155】

いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体中のポリマー部分は、親水性ポリマー、例えば、ポリ(アルキレンオキシド)ポリマーを含み得る。親水性ポリ(アルキレンオキシド)は、約10から約100の繰り返し単位を含み得、例えば、500から10,000ダルトンの範囲の分子量を有し得る。親水性ポリ(アルキレンオキシド)は、例えば、ポリ(エチレンオキシド) (「PEG」)、ポリ(プロピレンオキシド) (「PPO」) などを含み得る。親水性ポリマーHPは、本明細書に記載されるように、アミドまたはカルバメート基を介してリン脂質部分に結合体され得る。リン脂質-ポリマー-芳香族結合体中のポリマー部分は、アミド、カルバメート、ポリ(アルキレンオキシド)、トリアゾール、それらの組み合わせなどを介して芳香族部分に結合体することができる。たとえば、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体中のポリマー部分は、次の構造式のいずれかで表すことができる。

【化P】



変数 r は、約10から約100の間、約60から約100の間、約70から約90の間、約75から約85の間の範囲、または約77から独立して選択され得る。

【0156】

いくつかの実施形態において、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体中のリン脂質-ポリマー部分PLE-HP-は、以下の構造式のうちの1つによって表され得る：

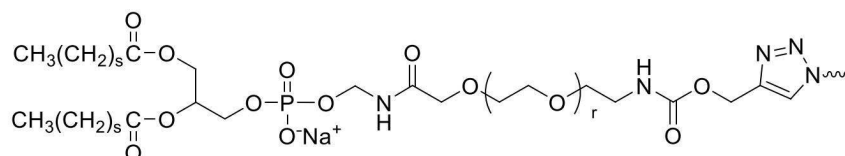
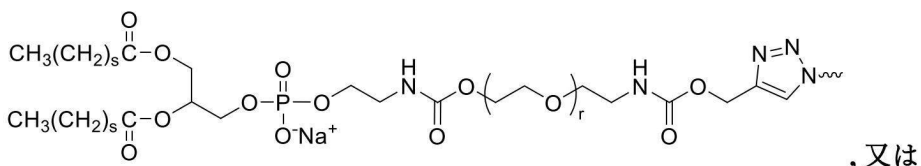
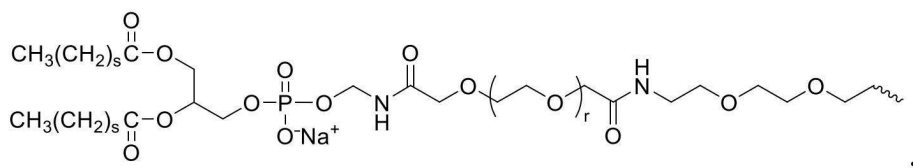
10

20

30

40

50

CCCCCCCCC(=O)OCCOP(=O)([Na+])OCCNC(=O)O(CCO)CCOC(=O)NCCOCCOCC

10

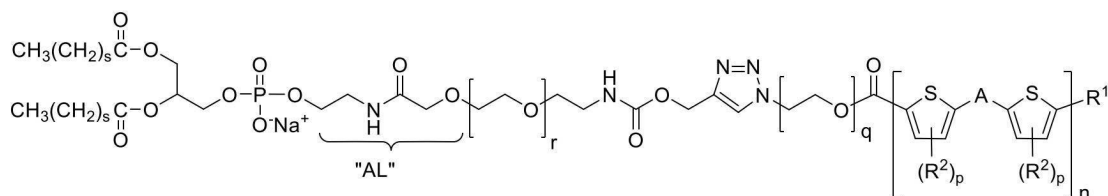
20

30

40

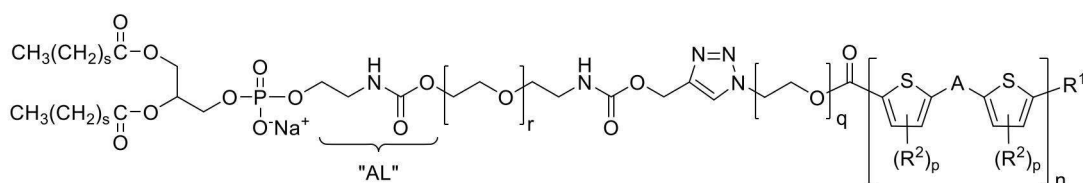
50

【化 P】



脂肪酸結合 A L、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ は、アミド部分を含む。さらに、例えば、以下の結合体において：

【化 P】



脂肪酸結合 A L、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ は、カルバメート部分を含む。A L は、コハク酸などのジカルボン酸に由来する脂肪酸結合を含み得、そして2つのアミド、2つのカルバメート、アミドおよびカルバメートなどを含み得る。

【0159】

このような脂肪酸結合は、リン脂質と親水性ポリマーとの間の結合について当技術分野で知られており、例えば、リン脂質-PEG化合物の商業的供給源、および代表され得る官能化リン脂質-PEG結合前駆体に見出され得る。PL-AL-PEG-NH₂、PL-AL-PEG-CO₂Hなどとして。当技術分野および商業的供給源において、脂肪酸結合の存在が暗示される場合、脂肪酸結合を参照せずにそのような化合物を省略形で参照することが一般的であることに留意されたい。例えば、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-2000] CAS No. 147867-65-0 (ここで、脂肪酸結合基は、アミド含有基 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}$ である)は、当技術分野では一般に「DSPE-mPEG-2000」と商業的に呼ばれている。「DSPE-mPEG-2000」などの従来の略語で本明細書に記載されている市販の材料は、対応する脂肪酸結合を含むと理解されるべきである。

【0160】

さらに、現在、様々な商業的供給源の間で、および同じ商業的供給源からの異なるロットでさえ、異なる脂肪酸リンカーを有する化合物の混合物、例えば、アミンおよびカルバメート脂肪酸リンカーを有する化合物の混合物を含み得るような化合物について見出された。例に記載された結果は、カルバメート、アミド、およびそれらの混合物を含む、A L との様々な異なる結合体を使用して類似していることが見出された。

【0161】

したがって、様々な実施形態において、A L によって表される脂肪酸リンカーは、カルバメートまたはアミドを含み得る。本明細書に記載のリポソーム、方法、および結合体は、リン脂質-ポリマー-芳香族化合物結合体を含み得、ここで、A L は、カルバメート、アミド、またはそのような結合体の混合物を含む。

【0162】

リポソーム組成物

様々な実施形態において、リポソーム組成物が提供される。当業者に知られているように、リポソームは、一般に水性コアを取り囲む膜を形成する少なくとも1つの脂質二重層を含むほぼ球形の小胞である。膜は、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる、リン

10

20

30

40

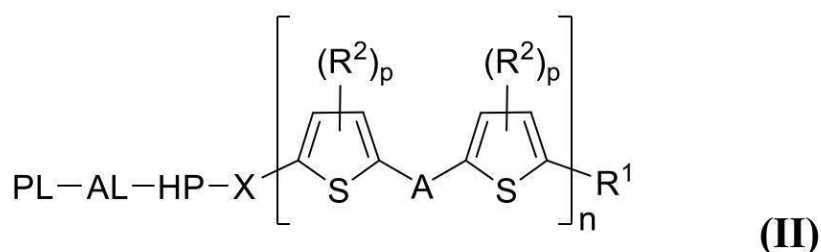
50

脂質－ポリマー－芳香族結合体またはその薬学的に許容される塩を含み得る。

【0163】

いくつかの実施形態において、リポソーム組成物の膜は、構造式Ⅰによって表されるリン脂質－ポリマー－芳香族結合体を含み得る。さらなる実施形態において、リポソーム組成物は、構造式ⅠⅠ、ⅠⅤ、またはⅠⅥによって表されるリン脂質－ポリマー－結合体を含み得る。いくつかの実施形態において、リポソーム組成物は、構造式ⅠⅠによるリン脂質－ポリマー結合体またはその薬学的に許容される塩を含む：

【化ⅠⅠ】



10

【0164】

リポソームを含む実施形態では、造影剤も含まれ得る。造影剤は、PET、SPECT、NMR、MRS、MRI、およびCATなどのインビボ造影に適した技術で検出可能な造影剤から選択することができる。例えば、造影剤は、非放射性磁気共鳴画像法（MRI）造影剤であり得る。造影剤は、膜によってカプセル化されているか、または膜に結合されているものの少なくとも1つであり得る。例えば、非放射性磁気共鳴画像法（MRI）造影剤は、例えば、二重造影剤リポソームを提供するために、膜によってカプセル化され、そして膜に結合され得る。リポソーム組成物は、約100,000、125,000、150,000、165,000、180,000、190,000、および200,000少なくとも約1つまたは複数である $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$ での粒子あたりの緩和能を特徴とし得る。リポソーム製剤の検出は、例えば、約1Tから約3.5Tの間、または約1.5から約3Tの間の磁場範囲で、磁気共鳴画像法を使用して検出することを含み得る。非放射性MRI造影剤は、ガドリニウムを含み得る。例えば、非放射性MRI造影剤は、（ジエチレントリアミン五酢酸）－ビス（ステアリルアミド）、ガドリニウム塩（Gd-DTPA-BSA）を含み得る。GdDTPA、GdDOTA、GdHPDO3A、GdDTPA-BMA、GdDTPA-BSAなどのガドリニウム常磁性キレートは既知のMRI造影剤である。Klaveness et al.に発行された米国特許第5,676,928号を参照されたい。これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

20

30

【0165】

いくつかの実施形態において、リポソーム組成物は、膜によってカプセル化されるかまたは膜に結合される少なくとも1つである放射性コントラスト増強剤を含み得る。放射性造影剤には、例えば、国立衛生研究所の分子イメージングおよび造影剤データベース（「MICAD」）におけるSPECTイメージングおよび／またはPETイメージングでの使用に適切であるとみなされる薬剤が含まれ得る。

40

【0166】

いくつかの実施形態において、膜は、1つ以上の安定化賦形剤を含み得る。1つまたは複数の安定化賦形剤は、ステロール、例えば、コレステロール、または脂肪酸を含み得る。

【0167】

いくつかの実施形態において、膜は、第1のリン脂質を含み得る。膜は、第2のリン脂質を含み得る。第2のリン脂質は、例えば、親水性ポリ（アルキレンオキシド）を含み得る親水性ポリマーで誘導体化され得る。親水性ポリ（アルキレンオキシド）は、約10から約100の繰り返し単位を含み得る。親水性ポリ（アルキレンオキシド）は、例えば、

50

ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（プロピレンオキシド）などを含み得る。本明細書で用いられる場合、「第1のリン脂質」、「第2のリン脂質」のそれぞれ中の、およびリン脂質-ポリマー-芳香族結合体中のリン脂質部分は、独立して選択され得る。

【0168】

様々な実施形態において、リポソーム組成物の膜は、以下を含み得る：DPPC；コレステロール；ジエチレントリアミン五酢酸）-ビス（ステアリルアミド）、ガドリニウム塩；および1，2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-〔メトキシ（ポリエチレングリコール）-2000〕（「DSPE-mPEG-2000」；CAS番号147867-65-0）。リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、図2A、2B、および2Cの構造式x v-x x v iまたはそれらの薬学的に許容される塩の1つで表すことができる。変数qは、約1から12、1から8、または1から4の間の繰り返し単位の範囲であり得る。rは、10から100、60から100、70から90、または75から85のうちの約1つの間の繰り返し単位の範囲内であり得る。sは、12、13、14、15、16、17、または18のうちの1つであり得る。いくつかの実施形態において、qは、1から8であり得る。rは70から90の間でも良い。sは、12、14、16、または18のうちの1つであり得る。いくつかの実施形態において、qは、1から4であり得る。rは約75から85の間でも良い。sは14または16のいずれかである。

10

【0169】

様々な実施形態において、リポソーム組成物の膜は、以下を含み得る：DPPC；コレステロール；ジエチレントリアミン五酢酸）-ビス（ステアリルアミド）、ガドリニウム塩；および1，2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-〔メトキシ（ポリエチレングリコール）-2000〕（「DSPE-mPEG-2000」；CAS番号147867-65-0）。リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、図3の結合体Aまたは結合体A'の一方または両方、例えば、結合体Aまたはその薬学的に許容される塩によって表すことができる。

20

【0170】

イメージング及び診断の方法

本発明の別の態様は、対象において1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質を画像化するための方法を提供する。この方法は、検出可能な量のリポソーム組成物を対象に導入することを含み得る。この方法は、リポソーム組成物が1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質に関連するのに十分な時間を与えることを含み得る。この方法は、1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質に関連するリポソーム組成物を検出することを含み得る。リポソームの膜は、構造式I、II、IV、またはVIまたはそれらの薬学的に許容される塩によって表されるリン脂質-ポリマー-芳香族結合体を含む。

30

【0171】

いくつかの実施形態では、検出は、磁気共鳴画像法を使用した検出を含み得る。別の例では、検出は、蛍光イメージング（FI）による検出を含み得る。検出は、SPECTイメージングおよび／またはPETイメージングによる検出を含み得、非放射性コントラスト増強剤は、放射性コントラスト増強剤と置き換えられ得る。放射性造影剤には、例えば、国立衛生研究所の分子イメージングおよび造影剤データベース（「MICAID」）におけるSPECTイメージングおよび／またはPETイメージングでの使用に適切であるとみなされる薬剤が含まれ得る。PETイメージングを含むがこれに限定されない、当業者によって知られている他の適切なタイプのイメージング方法論が企図される。

40

【0172】

いくつかの実施形態において、1つ以上の誤って折りたたまれたタンパク質は、プリオンタンパク質、ベータアミロイド（Aβ）、α-シヌクレイン（αS）、およびタウのうちの1つ以上を含み得る。例えば、1つ以上の誤って折りたたまれたタンパク質は、プリオンタンパク質を含み得る。1つまたは複数の誤って折りたたまれたタンパク質は、Aβ

50

タンパク質を含み得る。1つまたは複数の誤って折りたたまれたタンパク質は、A β およびタウタンパク質を含み得る。1つまたは複数の誤って折りたたまれたタンパク質は、 α Sタンパク質を含み得る。1つまたは複数の誤って折りたたまれたタンパク質は、 α Sおよびタウタンパク質を含み得る。

【0173】

様々な実施形態において、この方法は、A β およびタウの一方または両方を含む1つ以上の誤って折りたたまれたタンパク質に関連するリポソーム組成物を検出することに従って、アルツハイマー病を有する対象を診断することを含み得る。この方法は、 α Sおよびタウの一方または両方を含む1つまたは複数の誤って折りたたまれたタンパク質に関連するリポソーム組成物を検出することに従って、パーキンソン病の対象を診断することを含み得る。この方法は、プリオンタンパク質を含む1つまたは複数の誤って折りたたまれたタンパク質に関連するリポソーム組成物を検出することに従って、プリオン病を有する対象を診断することを含み得る。

10

【0174】

いくつかの実施形態において、方法は、1つ以上のアミロイド沈着物を含む1つ以上の誤って折りたたまれたタンパク質に関連するリポソーム組成物を検出することに従って、潜在的にアルツハイマー病を有するとして対象を特定することを含み得る。この方法は、例えば、開示されたリポソームを使用して、対象をタウの分析に供すること、または、例えば、タウ神経原線維変化のPET分析を使用して神経原線維変化を分析することを含み得る。この方法は、1つまたは複数のアミロイド沈着物に関連するリポソーム組成物の検出と併せて、誤って折りたたまれたタウまたはタウ神経原線維変化の存在を決定する際にアルツハイマー病の特許を診断することを含み得る。

20

【0175】

イメージングキット

本発明の別の態様は、対象において1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質を画像化するためのキットを提供する。キットは、説明書（指示）及びリポソーム組成物を含み得る。指示は、検出可能な量のリポソーム組成物を対象に導入するようにユーザーに指示することができる。指示は、リポソーム組成物が1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質と関連するのに十分な時間を与えるようにユーザーに指示し得る。指示は、1つまたは複数の誤って折りたたまれたおよび／または凝集したタンパク質に関連するリポソーム組成物を検出するようにユーザーに指示することができる。リポソームの膜は、構造式I、II、IV、またはVIによって表されるリン脂質-ポリマー-芳香族結合体を含み得る。

30

【0176】

キットはまた、キットを使用して、1つまたは複数の誤って折りたたまれたタンパク質を検出する方法を実行するための説明書（指示）を含むことができる。様々な実施形態では、指示は、本明細書に記載の方法ステップのいずれかを実行するようにユーザーに指示することができる。例えば、指示は、1つまたは複数のアミロイド沈着物に関連するリポソーム組成物を検出することに従って、アルツハイマー病の患者を診断するようにユーザーに指示することができる。キットに含まれている説明書は、梱包材に添付することも、添付文書として含めることもできる。指示は通常、書かれたまたは印刷された資料であるが、それらはそのようなものに限定されない。そのような命令（指示）を記憶し、それらをエンドユーザーに伝達することができる任意の媒体が、本開示によって企図される。そのような媒体には、電子記憶媒体（例えば、磁気ディスク、テープ、カートリッジ、チップ）、光学媒体（例えば、CDROM）などが含まれるが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、「指示」という用語は、指示を提供するインターネットサイトのアドレスを含むことができる。

40

【0177】

キットの構成要素は、異なる物理的状態にあってもよい。例えば、いくつかの成分は凍結乾燥され得、そしていくつかは水溶液中であり得る。一部は凍結している可能性がある

50

。個々の構成要素は、キット内に個別にパッケージ化できる。本発明の方法または関連する試験、治療、または較正を実施するための他の有用なツールもまた、磁気共鳴画像法（MRI）のための緩衝剤、酵素、蛍光試薬、増強剤（例えば常磁性イオン）、ゲル、プレート、検出可能なラベル、容器などを含むキットに含まれ得る。キットはまた、注射器または針などの対象から生物学的サンプルを取得するためのサンプリングデバイスを含み得る。

【0178】

リポソーム組成物、方法、方法で使用するためのリン脂質-ポリマー-芳香族結合体、方法で使用するためのリポソーム組成物、およびキットの様々な実施形態は、構造式Iによって表されるリン脂質-ポリマー-芳香族結合体を使用し得る。したがって、そのような各実施形態は、本明細書に記載されるように、構造式Iの各変数および値を明示的に企図する。さらに、構造式Iによって表される結合リガンドの様々な実施形態において、各変数および値は、構造式IIおよびIIIなどのより詳細な構造式について記載されたものを含むことができる。

10

【0179】

例えば、構造式IIおよびIIIの様々な実施形態において、Aは、C₂アルキルまたはアルケニルであり得る。たとえば、AはC₂~C₆アルケニルでも良い。Aは、トランスまたはシス配置、例えば、トランスのC₂~C₆アルケニルであり得る。Aはトランス1,2-エテニルでも良い。Aは、R³の0、1、または2個で置換された、チエニレン、ビニレン-チエニレン、チエニレン-ビニレン、またはビニレン-チエニレン-ビニレンのうちの1つであり得る。

20

【0180】

定義

「含む」または「含む」という用語が明細書または特許請求の範囲で使用される範囲において、「含む」という用語が、クレーム内の過渡的な単語として使用される時に解釈されるのと同様のやり方で包括的であることを意図している。さらに、「または」という用語が使用される限り（例えば、AまたはB）、それは「AまたはBまたはその両方」を意味することを意図している。「AまたはBのみで、両方ではない」という意味の場合、「AまたはBのみで、両方ではない」という用語が使用される。したがって、本明細書における「または」という用語の使用は包括的であり、排他的使用ではない。本明細書および特許請求の範囲で使用されるように、単数形「a」、「an」、および「the」は、複数形を含む。最後に、「約」という用語が数字と組み合わせて使用される場合、それは数字の±10%を含むことを意図している。たとえば、「約10」は9から11を意味し得る。

30

【0181】

本明細書で使用される場合、化学構造の末端要素として存在する場合、波状結合記号「~~~~」は、例えば、リン脂質-ポリマー-芳香族結合体の残りの部分に対する構造式Iによって表される芳香族部分の間の、別の記載または描写された構造への描写された構造の付着の位置を示す。化学構造内の接続要素として存在する場合、または定義されたグループを化学構造に接続する場合、波状結合記号「~~~~」は、考えられるすべての立体異性体または配置の可能性を含む結合を示す。例えば、対応する文脈において、「~~~~」は、二重結合でのシスまたはトランス配置、立体中心でのRまたはS配置などを示し得る。

40

【0182】

一般に、「置換された」は、そこに含まれる水素原子への1つまたは複数の結合が非水素または非炭素原子への結合によって置き換えられている、以下に定義される有機基（例えば、アルキル基）を指す。置換基には、炭素原子または水素原子への1つまたは複数の結合が、ヘテロ原子への二重結合または三重結合を含む1つまたは複数の結合で置き換えられている基も含まれる。したがって、置換基は、特に明記しない限り、1つまたは複数の置換基で置換される。いくつかの実施形態において、置換基は、1、2、3、4、5、

50

または6個の置換基で置換されている。置換基の例には、下記のものが含まれる：ハロゲン（すなわち、F、Cl、Br、およびI）；ヒドロキシル；アルコキシ、アルケノキシ、アリーロキシ、アラルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、およびヘテロシクリルアルコキシ基；カルボニル（オキシ）；カルボキシル；エステル；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコキシアミン；アラルコキシアミン；チオール；硫化物；スルホキシド；スルホン；スルホニル；スルホンアミド；アミン；N-オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；アミド；尿素；アミジン；グアニジン；エナミン；イミド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアン酸塩；イミン；ニトロ基；ニトリル（すなわち、CN）など。

【0183】

置換シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基などの置換環基はまた、水素原子への結合が炭素原子への結合で置き換えられる環および環系を含む。したがって、置換シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基はまた、以下に定義されるように、置換または非置換のアルキル、アルケニル、およびアルキニル基で置換され得る。

【0184】

アルキル基には、1から12個の炭素原子、典型的には1から10個の炭素、またはいくつかの実施形態では1から8、1から6、または1から4個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖アルキル基が含まれる。直鎖アルキル基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、およびn-オクチル基などの基が含まれる。分岐アルキル基の例には、これらに限定されないが、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチル、イソペンチル、および2,2-ジメチルプロピル基が含まれる。代表的な置換アルキル基は、上記のような置換基で1回以上置換することができ、ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシアルキル、チオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、カルボキシアルキルなどを含むがこれらに限定されない。

【0185】

シクロアルキル基は、環中に3から12個の炭素原子を有する単環式、二環式または三環式アルキル基、またはいくつかの実施形態では、3から10、3から8、または3から4、5または6個の炭素原子を含む。例示的な単環式シクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチル基が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は3から8個の環員を有するが、他の実施形態では、環炭素原子の数は3から5、3から6、または3から7の範囲である。二環式および三環式環系は、両方の架橋シクロアルキル基及び縮合環、例えば、ビスシクロ[2.1.1]ヘキサン、アダマンチル、デカリニルなどを含むがこれらに限定されない。置換シクロアルキル基は、上記で定義されたように、非水素および非炭素基で1回または複数回置換され得る。しかしながら、置換シクロアルキル基には、上記で定義された直鎖または分岐鎖アルキル基で置換された環も含まれる。代表的な置換シクロアルキル基は、一置換されていても複数回置換されていてもよく、例えば、2,2-, 2,3-, 2,4-, 2,5-または2,6-二置換シクロヘキシル基などであるが、これらに限定されず、上記のような置換基で置換することができる。

【0186】

アリール基は、ヘテロ原子を含まない環状芳香族炭化水素である。本明細書のアリール基には、単環式、二環式および三環式環系が含まれる。したがって、アリール基には、フェニル、アズレニル、ヘプタレニル、ビフェニル、フルオレニル、フェナントレニル、アントラセニル、インデニル、インダニル、ペンタレニル、およびナフチル基が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリール基は、6~14個の炭素を含み、他の実施形態では、基の環部分に6~12個、さらには6~10個の炭素原子を含

10

20

30

40

50

む。いくつかの実施形態において、アリール基は、フェニルまたはナフチルである。「アリール基」という句は、縮合芳香族脂肪族環系（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）などの縮合環を含む基を含むが、環部位の1つに結合したアルキルまたはハロ基などの他の基を有するアリール基は含まない。むしろ、トリルなどの基は、置換アリール基と呼ばれる。代表的な置換アリール基は、一置換または複数回置換され得る。例えば、一置換アリール基には、上記のような置換基で置換され得る、2-、3-、4-、5-、または6-置換フェニルまたはナフチル基が含まれるが、これらに限定されない。

【0187】

アラルキル基は、上記で定義されたアルキル基であり、アルキル基の水素または炭素結合が、上記で定義されたアリール基への結合で置き換えられている。いくつかの実施形態において、アラルキル基は、7から16個の炭素原子、7から14個の炭素原子、または7から10個の炭素原子を含む。置換されたアラルキル基は、基のアルキル、アリール、またはアルキル部分とアリール部分の両方で置換され得る。代表的なアラルキル基には、ベンジル基およびフェネチル基、ならびに4-インダニルエチルなどの縮合（シクロアルキルアリール）アルキル基が含まれるが、これらに限定されない。代表的な置換アラルキル基は、上記のような置換基で1回以上置換され得る。

【0188】

複素環式基には、3つ以上の環メンバーを含む芳香族（ヘテロアリールとも呼ばれる）および非芳香族環化合物が含まれ、その1つまたは複数、N、O、およびSなどであるが、これらに限定されないヘテロ原子である。いくつかの実施形態では、複素環式基は、1、2、3または4個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態において、複素環式基は、3から16の環員を有する単環式、二環式および三環式環を含み、一方、他のそのような基は、3から6、3から10、10、3から12、または3から14の環員を有する。複素環式基は、例えば、イミダゾリル、イミダゾリニルおよびイミダゾリジニル基などの芳香族、部分的に不飽和および飽和の環系を包含する。「複素環式基」という句は、例えば、ベンゾトリアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、およびベンゾ[1,3]ジオキサソリルなどの、縮合芳香族および非芳香族基を含むものを含む縮合環種を含む。この句はまた、キヌクリジルなどであるがこれに限定されないヘテロ原子を含む架橋多環式環系を含む。しかしながら、この句は、環メンバーの1つに結合したアルキル、オキソまたはハロ基などの他の基を有する複素環式基を含まない。むしろ、これらは「置換複素環式基」と呼ばれる。複素環式基には、下記のものが含まれるが、これらに限定されない：アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフランリル、ジオキサソリル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリン、イソキサゾリル、チアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ホモピリニル、ジリジン、ジオキシル、ジチアニル、ピラニル、ピリジル、ピリミキヌクリジル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、アザインドリル（ピロロピリジル）、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾジチイニル、ベンズオグザチイニル、ベンゾチアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキサソリル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリジル（アザベンズイミダゾリル）、トリアゾロピリジル、イソオキサゾピリジル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、キノリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プテリジニル、チアナフチル、ジヒドロベンゾチアジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、テトラヒドロ、テトラヒドロインドゾリル、テトラヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンゾトリアゾリル、テトラヒドロピロロピリジル、テトラヒドロピラゾロピリジル、テトラヒドロイミダ

10

20

30

40

50

ゾピリジル、テトラヒドロトリアゾロピリジル、およびテトラヒドロキノリニル基。代表的な置換複素環基は、一置換または複数回置換され得るものであり、例えば、ピリジルまたはモルホリニル基であり、これらは、上記のような様々な置換基で2、3、4、5、または6置換、または二置換されているが、これらに限定されない。

【0189】

ヘテロアリール基は、5つ以上の環メンバーを含む芳香族環化合物であり、そのうちの1つ以上は、N、O、およびSなどのヘテロ原子である。ヘテロアリール基には、下記などの基が含まれるが、これらに限定されない：ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チオフエニル、ベンゾチオフエニル、フラニル、ベンゾフラニル、イミダゾリル、インドリル、アザインドリル（ピロロピリジニル）、インドリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル、イソキサゾロピリジニル、チアナフチル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、およびキナゾリニル基。ヘテロアリール基には、インドリル基などのすべての環が芳香族である縮合環化合物が含まれ、2，3-ジヒドロインドリル基などの環の1つのみが芳香族である縮合環化合物が含まれる。「ヘテロアリール基」という句は、縮合環化合物を含むが、この句は、アルキル基など、環メンバーの1つに結合した他の基を有するヘテロアリール基を含まない。むしろ、そのような置換を有するヘテロアリール基は、「置換ヘテロアリール基」と呼ばれる。代表的な置換ヘテロアリール基は、上記に列挙されたものなどの様々な置換基で1回または複数回置換され得る。

【0190】

ヘテロアラルキル基は、アルキル基の水素または炭素結合が上で定義されたヘテロアリール基への結合で置き換えられている、上で定義されたアルキル基である。置換ヘテロアラルキル基は、基のアルキル、ヘテロアリール、またはアルキル部分とヘテロアリール部分の両方で置換することができる。代表的な置換ヘテロアラルキル基は、上記のような置換基で1回または複数回置換され得る。

【0191】

本技術の化合物内に2つ以上の結合点（すなわち、二価、三価、または多価）を有する本明細書に記載の基は、接尾辞「エン」を使用することによって示される。例えば、二価のアルキル基はアルキレン基であり、二価のアリール基はアリーレン基であり、二価のヘテロアリール基はヘテロアリーレン基である、等々。本技術の化合物への単一の付着点を有する置換された基は、「エン」指定を使用して言及されない。したがって、例えば、クロロエチルは、本明細書ではクロロエチレンとは呼ばれない。

【0192】

アルコキシ基は、水素原子への結合が、上で定義された置換または非置換アルキル基の炭素原子への結合によって置き換えられているヒドロキシル基（-OH）である。線状アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシなどが含まれるが、これらに限定されない。分岐アルコキシ基の例には、イソプロポキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、イソペントキシ、イソヘキソキシなどが含まれるが、これらに限定されない。シクロアルコキシ基の例には、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが含まれるが、これらに限定されない。代表的な置換アルコキシ基は、上記のような置換基で1回以上置換され得る。

【0193】

本明細書で使用される「アミン」（または「アミノ」）という用語は、 R^a および R^b が独立して水素である、または置換または非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロシクリル基（本明細書で定義される）である NR^aR^b 基を指す。いくつかの実施形態において、アミンは、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、またはアルキルアリー

ルアミノである。他の実施形態では、アミンは、 NH_2 、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、フェニルアミノ、またはベンジルアミノである。「アルキルアミノ」という用語は、 NR^cR^d として定義され、ここで、 R^c および R^d の少なくとも一方はアルキルであり、他方はアルキルまたは水素である。「アリールアミノ」という用語は、 NR^eR^f として定義され、ここで、 R^e および R^f の少なくとも1つはアリールであり、他はアリールまたは水素である。

【0194】

本明細書で使用される「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、臭素、塩素、フッ素、またはヨウ素を指す。いくつかの実施形態では、ハロゲンはフッ素である。

【0195】

他の実施形態では、ハロゲンは塩素または臭素である。様々な実施形態において、この方法で使用されるリポソーム組成物およびリン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、リポソーム組成物およびリン脂質-ポリマー-芳香族結合体について本明細書に記載される任意の値を含み得る。

【0196】

例

特定の実施形態は、例の形で以下に記載される。本発明のすべての潜在的な用途を描写することは不可能である。したがって、実施形態はかなり詳細に説明されているが、添付の特許請求の範囲をそのような詳細または任意の特定の実施形態に制限すること、または何らかの方法で制限することを意図するものではない。

【0197】

一般：すべての試薬はSigma-Aldrich (St. Louis, MO)から入手し、さらに精製することなく使用した。プロトン核磁気共鳴(^1H NMR)スペクトルは、600 MHz on a Bruker 600 NMR spectrometer (Bruker, Billerica, MA)で記録された。炭素核磁気共鳴(^{13}C NMR)スペクトルは、150 MHz on a Bruker 600 NMR spectrometerで記録された。化学シフトは、 ^1H NMRでは、内部標準アセトン(2.05 ppm)、クロロホルム(7.26 ppm)、またはジメチルスルホキシド(2.50 ppm)から、 ^{13}C NMRの場合、残留アセトン(206.26 ppm)、クロロホルム(77.00 ppm)、またはジメチルスルホキシド(39.52 ppm)のいずれかの内部標準から、百万分率(ppm)で報告される。NMRピーク多重度は次のように表される：s (シングレット)、d (ダブルット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、bs (ブロードシングレット)、dd (ダブルットのダブルット)、tt (トリプレットのトリプレット)、ddd (ダブルットのダブルットのダブルット)、およびm (マルチプレット)。結合定数(J)はヘルツ(Hz)で表される。高分解能質量スペクトル(HRMS)は、The Ohio State University Mass Spectrometry and Proteomics Facility, Columbus OH; HRMSから入手した。HRMSおよびマトリックス支援レーザー脱離/イオン化(MALDI)スペクトルは、Mass Spectrometry Unit of the BioScience Research Collaborative at Rice University, Houston, Texasからも取得した。薄層クロマトグラフィー(TLC)をシリカゲル60 F254プレート(EMD Chemical Inc., Gibbstown, NJ)で実施し、成分を紫外線(254 nm)および/またはリンモリブデン酸(エタノール中20 wt%溶液)で可視化した。SiliFlashシリカゲル(230-400メッシュ)をすべてのカラムクロマトグラフィーに使用した。

【0198】

以下の方法を使用または適合させて、構造式IIによって表される結合体および構造式IIIによって表される化合物を合成することができる。

【0199】

例1： 3+2「クリック」ケミストリーを使用した結合体Aの調製

例1の反応は、図4Aに示されるスキームに従って実施された。DSPE-PEG₃₄K-NH₂ (1.0 g, 0.24 mmol)、ピリジン (5 mL, 62.1 mmol)、およびクロロホルム (5 mL) の溶液に、クロロギ酸プロパルギル (50 μL , 0.51 mmol) を加えた。得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌した。クロロホルムを減圧下で

10

20

30

40

50

除去し、得られた残留物を1:4のEtOH:H₂O溶液(20mL)で希釈した。粗カルバメートを含む溶液を2000MWCO透析バッグにロードし、MESバッファー(50mM、5L)に対して12時間、水(5L)に対してそれぞれ12時間透析した。溶液を凍結乾燥し、生成物DSPE-PEG-アルキン(1.08g、定量的)が灰色の粉末として得られ、その分子量はMALDIによって確認された。

【0200】

メタノール(3mL)、酢酸エチル(1mL)および水(1mL)中のDSPE-PEG-アルキン(143.7mg、0.034mmol)およびアジド-テトラエチレングリコール官能化五量体ホルミルチオフェン酢酸(「N₃-p-FTAA」、40mg、0.049mmol)の溶液に対して、アスコルビン酸ナトリウム(1.07mg、0.005ミリモル)および酢酸銅(II)(0.49mg、0.002ミリモル)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。有機溶媒を真空中で除去し、得られた残留物を20%エタノール/水混合物(20mL)で希釈した。次に、希釈した残留物を2000MWCO透析バッグに入れ、MESバッファー(50mM、5リットル)、次に水(2×5リットル)に対してそれぞれ12時間透析した。次に、凍結乾燥により水を除去して、結合体Aを白色粉末(148mg)として得た。

【0201】

例2A: 結合体Aリポソームの調製

1, 2-ジヘキサデカノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DPPC)、コレステロール(Chol)、結合体A、DSPE-DOTA-Gd、および1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-2000](DSPE-mPEG-2000)は、それぞれ31:85:40:0.5:25:2.5のモル比で、tert-ブタノール(1mL)中に溶解し、次に、ヒスチジン(10mM)/生理食塩水(150mM)緩衝液(9mL、pH7.5)を加えた。コロイドを60℃で45分間水和し、さらに400nm(10パス)を使用して10mL Lipex押出機で押し出し、続いて200nm(10パス)のNuclepore Track-Etch Membranesを押し出した。次に、押し出された混合物を、MicroKrosクロスフローダイアフィルトレーションカートリッジ(500kD、表面積20cm²)を使用して、ヒスチジン/生理食塩水バッファー(pH7.5)を使用してダイアフィルトレーションし、10mLのフラクションを収集した(16回の収集)。最終的なリポソーム(50mM、10mL)は、動的光散乱(DLS)およびICP-AES分析によって特徴づけられ、4℃で保存された。

【0202】

例2B: Aβフィブリルの合成

Aβフィブリルは、Klunk et al. Ann Neurol, 2004; 55: 306-19の方法に従って合成され、その全教示は参照により本明細書に組み込まれる。簡単に説明すると、Aβ(1-40)ペプチド(rPeptide, Bogart, GA)をリン酸緩衝生理食塩水(pH7.4)に溶解し、最終濃度を433μg/mL(100μM)にした。フィブリルの形成を促進するために、溶液をマグネチックスターラーを使用して700rpmで4時間室温で攪拌した。ストック溶液を分注し、将来の使用のために-80℃で保存した。フィブリルの均一な懸濁液を維持するために、結合アッセイのためにアリコートを除去する前に、ストック溶液を完全に攪拌した。フィブリルの均一な懸濁液を保証するために、結合アッセイのためにアリコートを除去する前に、ストック溶液を完全に攪拌した。

【0203】

例2C: pFTAA、結合体A-リポソームのAβ(1-40)への結合

上記のように調製した結合体A-リポソーム(50mM、1mL)を14,700RPMで10分間、そして室温で遠心分離し、そして上清中の遊離リガンド(p-FTAA)の濃度を蛍光によって決定した(Ex-360nm、Em-535nm)。PBS(20μM、pH7.5)中のAβ(1-40)フィブリルを、さまざまな濃度の0.3mLの反応容量で遊離リガンドまたは結合体A-リポソームとともにインキュベートした。セット

アップを室温で2.5時間穏やかに攪拌した。フィブリルを各洗浄で0.3mLのPBSで洗浄し(x3)、2分後に14,700RPMで上清を収集した。フィブリルに結合したリガンドの蛍光は、上記の励起および発光波長で非結合リガンド(上清)から得られた。結合定数(kb)は、インキュベーション濃度に対してフィブリル上の遊離リガンドまたは結合体A-リポソームの画分被覆率をプロットすることによって決定された。

【0204】

例2A-2C: ディスカッション

図4Bは、結合体Aについて見出された平均中性質量が5141.23であり、分子量5142.21(C₂₃₇H₄₃₁N₅O₁₀₀PS₅)について計算されたことを示す質量スペクトルである。調製した結合体A-リポソームの50mMバッチ中のリン(25.43mM)およびガドリニウム(10.38mM)の濃度をICP-AES分析によって決定した。標準曲線(図5A)を使用して、結合曲線アッセイに使用される遊離リガンドp-FTAAおよび結合体A-リポソームを定量化した(上清中>43%)。遠心分離した結合体A-リポソームの上清を結合実験に使用したが、結合効率に影響を与える可能性のある凝集体を取り除くために、インタクトな結合体A-リポソームは使用しなかった。驚くべきことに、予想外に、結合体A-リポソームの結合定数(kb)は2.0nMであり、遊離リガンドであるp-FTAAの結合定数(kb)の半分である4nMであった(図5B)。さらに、遊離リガンドと比較してはるかに大きいサイズにもかかわらず、結合体A-リポソームは、脳組織の深部に容易に侵入し、濃縮されたAβ沈着物(図6A)、タウもつれ(図6B)、神経ブランク(図6C)、およびびまん性ブランク(図6D)を染色した。

【0205】

例3A: 結合体Aリポソームの調製

脂質含有量50mMのリポソームは、1,2-ジヘキサデカノイル-sn-グリセロール-3-ホスホコリン(DPPC)、コレステロール(CHOL)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロール-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-2000](DSPE-mPEG-2000)および結合体Aを、エタノール(1mL)中でそれぞれモル比31:85:40:0.5:25:2.5で溶解することによって調製された。エタノールコロイドをヒスチジン生理食塩水(10mM)/生理食塩水(150mM)バッファー(9mL、pH7.5)で62℃で45分間水和し、リポソームを形成した。リポソームは、400nm(3パス)を使用して10mL Lipex押出機で押し出され、続いて100nm(4パス)のNuclepore Track-Etch Membranesで押し出された。次に、押し出された混合物を、MicroKrosクロスフローダイアフィルトレーションカートリッジ(500kD、表面積20cm²)を使用し、ヒスチジン/生理食塩水緩衝液(pH7.5)を使用してエタノールを除去して一晩ダイアフィルトレーションした。最終的なリポソーム(50mM、10mL)は、動的光散乱(DLS)およびICP-AES分析によって特徴づけられ、4℃で保存された。

【0206】

例3B: α-シヌクレインフィブリルでの結合研究

異なる希釈の結合体Aリポソームまたはp-FTAAを加え、そして5μMのα-シヌクレインフィブリルと混合し、2時間インキュベートした。混合物を21000gで5分間遠心分離した。上澄みを除去し、フィブリルに結合していないp-FTAAの蛍光についてアッセイした。405nmの励起と574nmの発光を使用した。既知の濃度のリポソームまたはp-FTAAから標準曲線を作成した。結合画分は、インキュベートされた総p-FTAAまたはp-FTAA-リポソームと非結合画分との差として計算された。結合体Aリポソームについて、1.75nMの解離定数K_dが決定された(図7A)。3nMの解離定数が、p-FTAA分子について決定された(図7B)。

【0207】

例4A: タウフィブリルの形成

凍結乾燥したタウ-441(2N4R)を、40mM HEPES、5mM EGTA、3mM M

10

20

30

40

50

g C l 2、p H 7. 5を含むバッファーに溶解した。タウは、2 m M A T Pの存在下、3 0℃で4 0時間、G S K-3 bでリン酸化された。タウは3 0～7 5 μ Mの濃度で使用され、G S K-3 bは0. 0 2～0. 0 8 U / p m o lのタウで使用された。タウのリン酸化を確認するために、S D S P A G Eゲルを実行した（図 8）。

【0 2 0 8】

フィブリルを作製するために、リン酸化タウをアラキドン酸（A R A）と反応させた。p-タウを1 0 m M H E P E S、1 m M E D T A、5 m M D T T、および1 5 0 m M N a C lでp H～7. 6に希釈し、最終濃度を3 2 μ Mにし、A R Aを3 7倍モル過剰のタウで添加した。混合物を3 7℃で2日間インキュベートした。新鮮なD T Tが毎日補充された。形成されたオリゴマーは、フィブリル形成のシードとして使用された。8 μ Mのタウ種子を使用して、p H～7. 6の1 0 m M H E P E S、1 m M E D T A、5 m M D T T、および1 5 0 m M N a C l中の3 0 μ M p-タウでフィブリルを形成した。A R Aはp-タウモノマーの3 7倍モル過剰で使用され、3 7℃で2日間インキュベートされた。新鮮なD T Tが毎日追加された。

【0 2 0 9】

フィブリル形成は、チオフラビンT蛍光をモニターすることによってモニターされた。チオフラビンTは非蛍光分子であるが、タウ凝集体の存在下では、タウ原線維（フィブリル）に結合し、4 0 5 n mの励起と5 3 5 n mの発光で蛍光を示す。

【0 2 1 0】

例 4 B：タウフィブリルでの結合研究

p-F T A A分子の異なる希釈物を加え、0. 8 5 μ Mのタウフィブリルと混合し、2時間インキュベートした。結合したフィブリルと結合していないフィブリルを分離せずに、混合物をそのままアッセイした。タウフィブリルへのp-F T A A結合の検出には、3 6 0 n mでの励起と5 3 5 n mでの発光を使用した。タウフィブリルとのp-F T A A混合物は、p-F T A Aのみの蛍光と比較して蛍光の増加を示し（図 9 A）、タウフィブリルへのp F T A Aの結合を示唆している。フィブリル-p F T A A混合物の蛍光とp F T A Aのみとの比を図 9 Bに示す。

【0 2 1 1】

上記のように、本出願は実施形態の説明によって例示されており、実施形態はかなり詳細に説明されているが、添付の特許請求の範囲を限定すること、または何らかの方法で限定することを意図するものではない。そのような詳細。追加の利点および修正は、この用途の利点を有する当業者には容易に現れるであろう。したがって、アプリケーションは、そのより広い側面において、示されている特定の詳細および例示的な例に限定されない。一般的な発明概念の精神または範囲から逸脱することなく、そのような詳細および例から出発することができる。

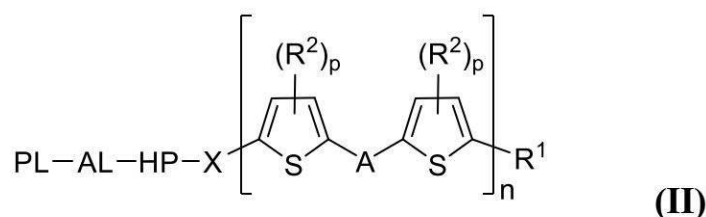
本発明に関連して、以下の内容を更に開示する。

[1]

以下を含む組成物：

構造式 I I で表されるリン脂質-ポリマー-芳香族結合体（c o n j u g a t e）またはその薬学的に許容される塩：

【化 I I】



ここで：P Lはリン脂質であり；

ALは脂肪族結合であり；

HPは親水性ポリマーであり；

Xは、結合、 $-O-$ 、 $-R^i-O-$ 、 $-R^i-O(C=O)-$ 、 $-R^i-N(R^{ii})-O(C=O)-$ 、 $-R^i-N(R^{ii})(C=O)-$ 、又は $-R^i-N(R^{ii})-$ であり；

R^i は、1～6個の炭素原子を含む連結基であり；

R^{ii} は、水素、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシアリルであり；

各pは、0、1、または2から独立して選択された整数であり；

nは約1から約12の間であり；

各 R^1 は、H、アルキル、フェニル、およびチエニルから独立して選択され、ここで、H以外の R^1 は、場合により及び独立して、 R^4 の1、2、または3個で置換されている；

各Aは、アルキレン、アルケニレン、A'-アルキレン、A'-アルケニレン、アルキレン-A'、アルケニレン-A'、アルキレン-A'-アルキレン、アルケニレン-A'-アルケニレン、およびA'から独立して選択され；

各A'は、チエニレン、フェニレン、フルオレニレン、ベンゾチエニレン、エチレンジオキシチエニレン、ベンゾチアジアゾリレン、およびビニレンのいずれかであり；

各Aは、独立して及び場合により R^3 の1つまたは2つに置き換えられ；

各 R^2 、 R^3 、および R^4 は、下記から独立して選択され：

ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアリル、アリール、 $-O-$ アリールまたは $-(O-アルキレン)_1-6$ （場合により $-OH$ またはハロゲンで置換されている）、アミノ、アミノアルキル、アミノジアルキル、カルボキシ、スルホニル、カルバモイル、グリコシル、ヒドロキシアリコキシ、ヒドロキシアリコキシアリル、ヒドロキシポリオキシアリル、アリコキシ、アリコキシアリル、ポリオキシアリル、カルボキシ、カルボキシアリル、カルボキシアリコキシ、カルボキシアリコキシアリル、カルボキシポリオキシアリル、アリコキシカルボニル、アリコキシカルボニルアリル、アリコキシカルボニルアリコキシ、アリコキシカルボニルアリコキシアリル、アリコキシカルボニルポリオキシアリル、アミノ、アミノアルキル、アミノジアルキル、アリルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアリコキシ、アリルアミノアリコキシ、ジアルキルアミノアリコキシ、アミノポリオキシアリル、アリルアミノポリオキシアリル、ジアルキルアミノポリオキシアリル、アミノアリコキシアリル、アリルアミノアリコキシアリル、ジアルキルアミノアリコキシアリル、（アミノ）（カルボキシ）アリル、（アリルアミノ）（カルボキシ）アリル、（ジアルキルアミノ）（カルボキシ）アリル、（アミノ）（カルボキシ）アリコキシ、（アリルアミノ）（カルボキシ）アリコキシ、（ジアルキルアミノ）（カルボキシ）アリコキシ、（アミノ）（カルボキシ）アリコキシアリル、（アリルアミノ）（カルボキシ）アリコキシアリル、（ジアルキルアミノ）（カルボキシ）アリコキシアリル、（アミノ）（カルボキシ）ポリオキシアリル、（アリルアミノ）（カルボキシ）ポリオキシアリル、（ジアルキルアミノ）（カルボキシ）ポリオキシアリル、（アリコキシカルボニル）（アミノ）アリル、（アリコキシカルボニル）（アリルアミノ）アリル、（アリコキシカルボニル）（ジアルキルアミノ）アリル、（アリコキシカルボニル）（アミノ）アリコキシ、（アリコキシカルボニル）（アリルアミノ）アリコキシ、（アリコキシカルボニル）（ジアルキルアミノ）アリコキシ、（アリコキシカルボニル）（アミノ）アリコキシアリル、（アリコキシカルボニル）（アリルアミノ）アリコキシアリル、（アリコキシカルボニル）（ジアルキルアミノ）アリコキシアリル、（アリコキシカルボニル）（アミノ）ポリオキシアリル、（アリコキシカルボニル）（アリルアミノ）ポリオキシアリル、アシルアミノ、アシルアミノアリル、アシルアミノアリコキシ、アシルアミノアリコキシアリル、アシルアミノポリオキシアリル、アシルアリルアミノ、アシルアリルアミノアリル、アシルアリルアミノアリコキシ、アシルアリルアミノアリコキシアリル、アシルアリルアミノポリオキシアリル、ヒドラジノカ

10

20

30

40

50

ルボニル、ヒドラジノカルボニルアルキル、ヒドラジノカルボニルアルコキシ、ヒドラジノカルボニルアルコキシアルキル、ヒドラジノカルボニルポリオキシアルキレン、ニトロ、ニトロアルキル、ニトロアルコキシ、ニトロアルコキシアルキル、ニトロポリオキシアルキレン、シアノ、シアノアルキル、シアノアルコキシ、シアノアルコキシアルキル、シアノポリオキシアルキレン、スルホ、スルホアルキル、スルホアルコキシ、スルホアルコキシアルキルおよびスルホポリオキシアルキレン；

場合により、同じチオフェン環に結合した2つの R^2 は、アルキレンジオキシであり、スルホアルキル、スルホアルコキシ、スルホアルコキシアルキルまたはスルホポリオキシアルキレンで場合により置換されている；

各アルキルまたはアルキレン基は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 アルキレンから独立して選択され；

各アルケニルまたはアルケニレン基は、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルケニレンから独立して選択され；そして、

各 NH_2 は、場合により及び独立して、ビオチニルで置換されているか又はtert-ブチルカルバメート、ベンジルカルバメート、または9-フルオレニルメチルカルバメートから選択される基によって保護されている。

[2]

Aが、前記 R^3 の0、1、または2つで置換された、チエニレン、ビニレン-チエニレン、チエニレン-ビニレン、またはビニレン-チエニレン-ビニレンのうちの1つである、[1]に記載の組成物。

[3]

下記の[1]に記載の組成物：

nは1から4であり；

各pは独立して0または1であり；

各Aは、チエニレン、フェニレン、またはエチレンジオキシチエニレンであり；

各Aは、0、1、または2つの R^3 で置き換えられ；

各 R^1 は、H、フェニルおよびチエニルから独立して選択され；及び

各 R^1 は0または1つの R^4 で置き換えられる。

[4]

R^2 、 R^3 、および R^4 は、それぞれ、F、Cl、Br、I、アルキル、アリール、-OH、-O-アルキル、-O-アリール、-NH₂、-NH-アルキル、-N-ジアルキル、カルボキシル、スルホニル、カルバモイル、及びグリコシルのうちのゼロ、1つまたは複数で独立して置換されている、[1]の組成物。

[5]

Xが、-O-又は $-R^i-O-$ である、[1]の組成物。

[6]

前記各 R^2 、 R^3 および R^4 は、ハロゲン、アルコキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノアルキル、ジアミノアルコキシ、(アミノ)(カルボキシ)アルコキシアルキル、(アルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシアルキル、(ジアルキルアミノ)(カルボキシ)アルコキシアルキル、(アルコキシカルボニル)(アミノ)アルコキシアルキル、(アルコキシカルボニル)(アルキルアミノ)アルコキシアルキル、(アルコキシカルボニル)(ジアルキルアミノ)アルコキシアルキル、およびスルホアルコキシアルキルから独立して選択されるか；または、同じリングに接続された2つの R^2 は、一緒になって、アルキレンジオキシであり、場合により、スルホアルキル、スルホアルコキシアルキル、またはスルホポリオキシアルキレンで置換されており；及び

各 NH_2 は、場合により、tert-ブチルカルバメート、ベンジルカルバメート、または9-フルオレニルメチルカルバメートで置換されている、[1]に記載の組成物。

[7]

前記リン脂質-ポリマー-芳香族結合体は、以下のうちの1つによって表される、[1]

10

20

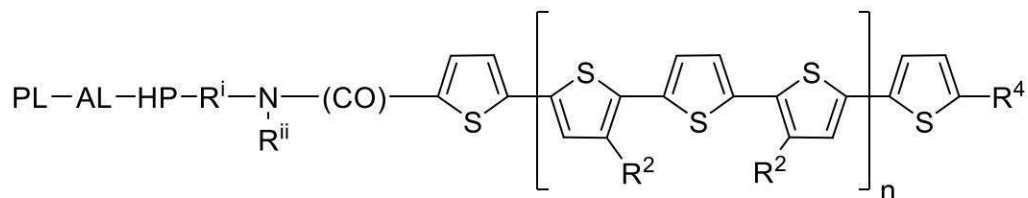
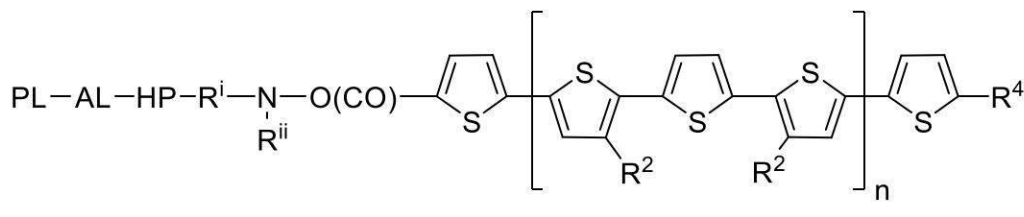
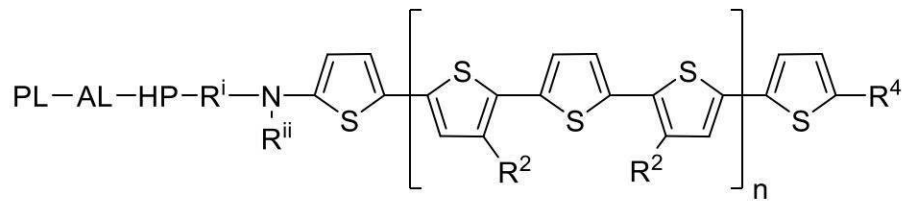
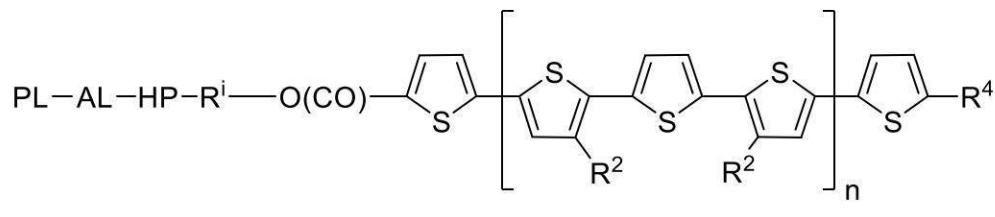
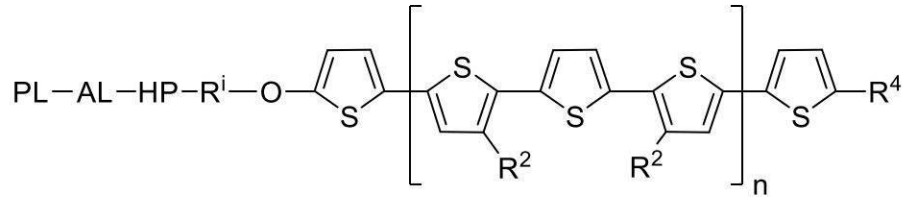
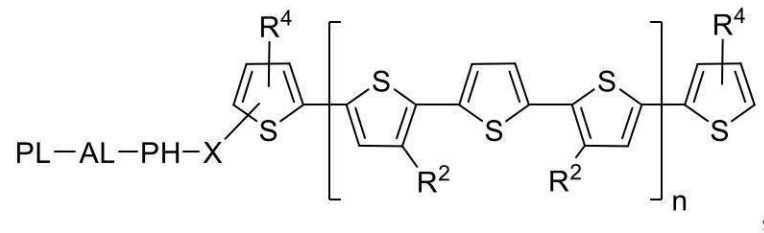
30

40

50

1 に記載の組成物：

【化 P L】



ここで：

n は 1 ～ 4 であり；

各 R^2 は、独立して、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノアルキル、(アミノ) (カルボキシ) アルコキシアルキル、(ジアルキルアミノ) (カルボキシ) アルコキシアルキル、(アミノ) (アルコキシカルボニル) アルコキシアルキル、または (アミノ) (フェノキシカルボニル) アルコキシアルキルであり；そして

各 R^4 は、独立して、水素、ハロゲン、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノアルキル、(アミノ) (カルボキシ) アルコキシアルキル、(ジアルキルアミノ) (カルボキシ) アルコキシアルキル、(アミノ) (アルコキシカル

10

20

30

40

50

ボニル) アルコキシアルキル、(アミノ) (フェノキシカルボニル) アルコキシアルキル、アシルアミノ、アシルアミノアルキル、アシルアルキルアミノ、またはアシルアルキルアミノアルキルである。

[8]

前記 n が 1 である、[2 0] に記載の組成物。

[9]

各 R^2 が、独立して、カルボキシ、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、アミノメチル、(アミノ) (カルボキシ) エトキシエチル、(ジメチルアミノ) (カルボキシ) エトキシエチル、(アミノ) (メトキシカルボニル) エトキシエチル、または(アミノ) (フェノキシカルボニル) エトキシエチルである、[2 0] に記載の組成物。

10

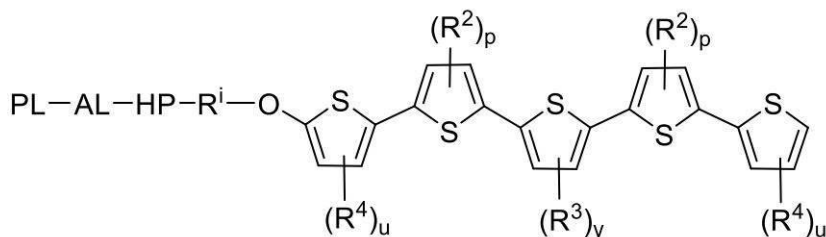
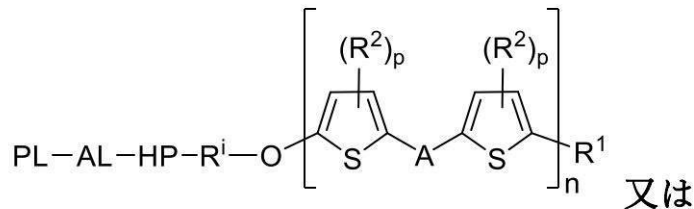
[1 0]

各 R^4 が独立して、水素、ハロゲン、カルボキシ、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、アミノメチル、(アミノ) (カルボキシ) エトキシエチル、(ジメチルアミノ) (カルボキシ) エトキシエチル、(アミノ) (メトキシカルボニル) エトキシエチル、または(アミノ) (フェノキシカルボニル) エトキシエチルである、[2 0] に記載の組成物。

[1 1]

リン脂質—ポリマー—芳香族結合体が以下によって表される、[1] に記載の組成物：【化 P L】

20



30

ここで：

各 p は独立して 0、1、または 2 である；

v は独立して 0、1、および 2 である；

各 u は独立して 0、1、2、および 3 である；ただし、p、v、および u のすべてが同時に 0 であるとは限らない。

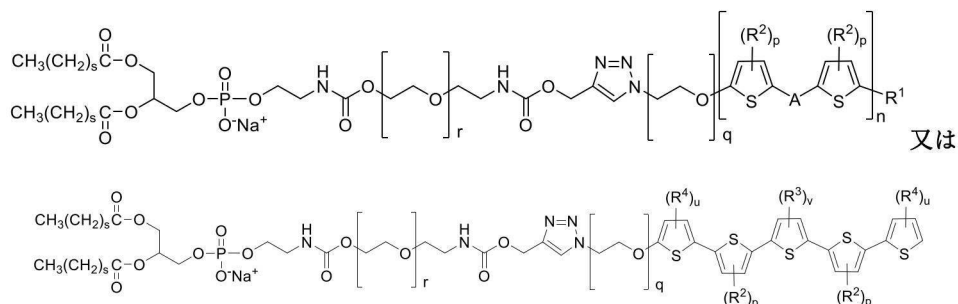
[1 2]

リン脂質—ポリマー—芳香族結合体が以下である、[1] に記載の組成物：

40

50

【化 P】



10

ここで：

R は約 10 から約 100 である；

s は 12、13、14、15、16、17、または 18 である；

各 p は独立して 0、1、または 2 である；

v は独立して 0、1、および 2 である；

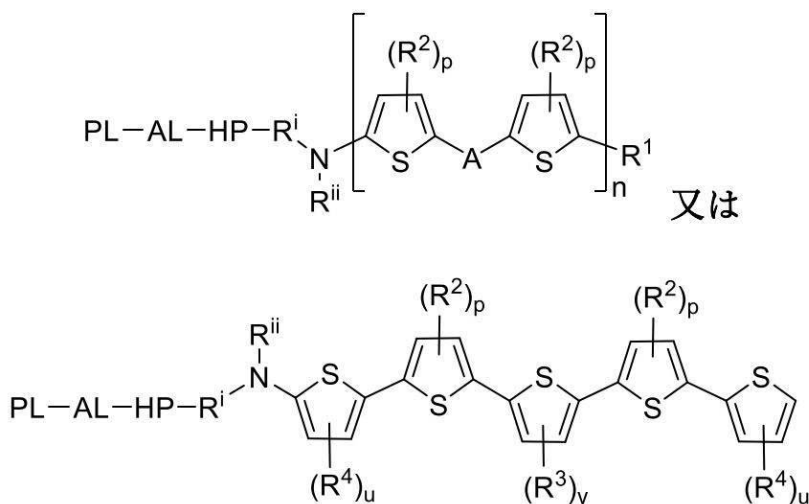
各 u は独立して 0、1、2、および 3 である；ただし、p、v、および u のすべてが同時に 0 であるとは限らない；

q は 1 - 8 である。

[13]

リン脂質 - ポリマー - 芳香族結合体が以下である、[1] に記載の組成物：

【化 P L】



20

30

ここで：

Rⁱ は、ゼロ、1 つまたは複数の OH で置換されている；

Rⁱⁱ は、ゼロ、1 つまたは複数の -OH で置換された C₁ ~ C₆ アルキルであり、および場合により 1 つまたは複数の -OH で置換されたアルキルである。

[14]

前記 PL が以下である、[1] に記載の組成物：

40

50

検出可能な量のリボソーム組成物を対象に導入することであって、リボソーム組成物は、〔1〕に記載のリン脂質－ポリマー－芳香族結合体を含む膜を含み；

リボソーム組成物が1つまたは複数の誤って折りたたまれたタンパク質と関連するのに十分な時間を与えること；及び

1つまたは複数の誤って折りたたまれたタンパク質と関連するリボソーム組成を検出すること。

〔25〕

リボソーム組成物の膜が、以下をさらに含む、〔24〕に記載の方法：

DPPC；

コレステロール；

ジエチレントリアミン五酢酸）－ビス（ステアリルアミド）、ガドリニウム塩；

1，2－ジステアロイル－sn－グリセロ－3－ホスホエタノールアミン－N－〔メトキシ（ポリエチレングリコール）－2000〕；及び

図2A、2B、および2Cの構造式xv－xxviの1つで表されるリン脂質－ポリマー－芳香族結合体またはそれらの薬学的に許容される塩、

ここで、

qは、約1から約12の間の繰り返し単位の範囲である；

Rは、約10から約100の間の繰り返し単位の範囲である；

sは、12、13、14、15、16、17、または18のいずれかである。

〔26〕

リボソーム組成物の膜は、以下をさらに含む、〔24〕に記載の方法：

DPPC；

コレステロール；

ジエチレントリアミン五酢酸）－ビス（ステアリルアミド）、ガドリニウム塩；

1，2－ジステアロイル－sn－グリセロ－3－ホスホエタノールアミン－N－〔メトキシ（ポリエチレングリコール）－2000〕；及び

図3の結合体Aまたは結合体A'の一方または両方によって表されるリン脂質－ポリマー－芳香族結合体。

〔27〕

前記リボソームは、膜によってカプセル化されたかまたは膜に結合されたかの少なくとも1つの非放射線性磁気共鳴画像法（MRI）造影剤をさらに含み、そして、検出が、磁気共鳴画像法を使用して検出することを含む、〔24〕に記載の方法。

〔28〕

前記検出は、約1Tから約3.5Tの間の範囲の磁気共鳴画像法を使用して検出することを含む、〔27〕に記載の方法。

〔29〕

1つまたは複数の誤って折りたたまれたタンパク質が、プリオンタンパク質、ベータアミロイド（A β ）、 α －シヌクレイン（ α S）、およびタウのうちの1つまたは複数を含む、〔24〕に記載の方法。

〔30〕

A β およびタウの一方または両方を含む1つまたは複数の誤って折りたたまれたタンパク質と関連するリボソーム組成物を検出することに従って、アルツハイマー病を有する対象を診断することをさらに含む、〔29〕に記載の方法。

〔31〕

α Sおよびタウの一方または両方を含む1つまたは複数の誤って折りたたまれたタンパク質と関連するリボソーム組成物を検出することに従って、パーキンソン病を有する対象を診断することをさらに含む、〔29〕に記載の方法。

〔32〕

プリオンタンパク質を含む1つまたは複数の誤って折りたたまれたタンパク質と関連するリボソーム組成物を検出することに従って、プリオン病を有する対象を診断することを

10

20

30

40

50

さらに含む、[2 9] に記載の方法。

[3 3]

α S および タウタンパク質の両方を検出することをさらに含む、[3 1] に記載の方法。

【図面】

【図 1 A】

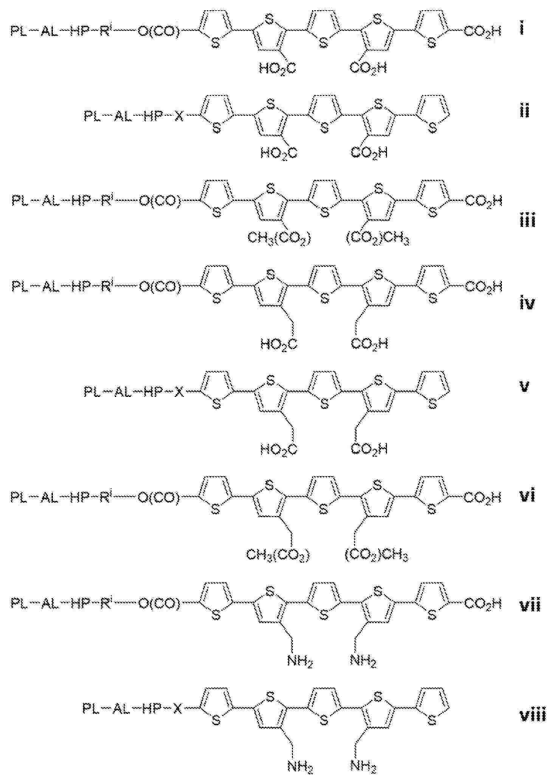


図 1A

【図 1 B】

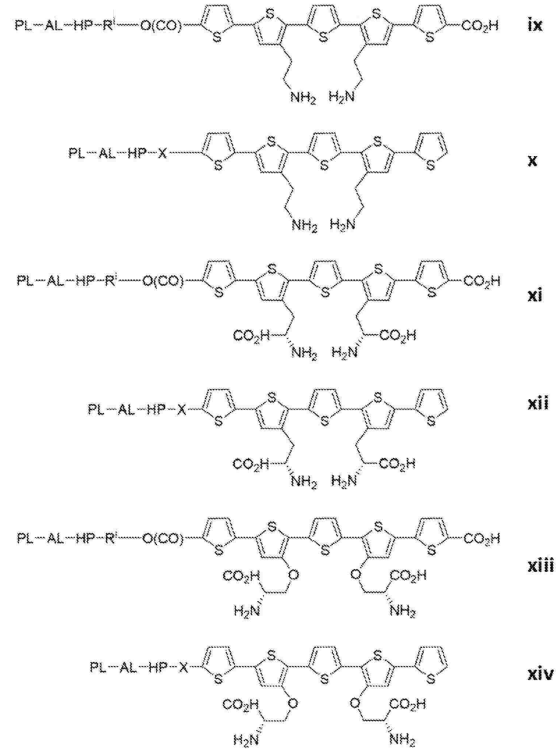


図 1B

10

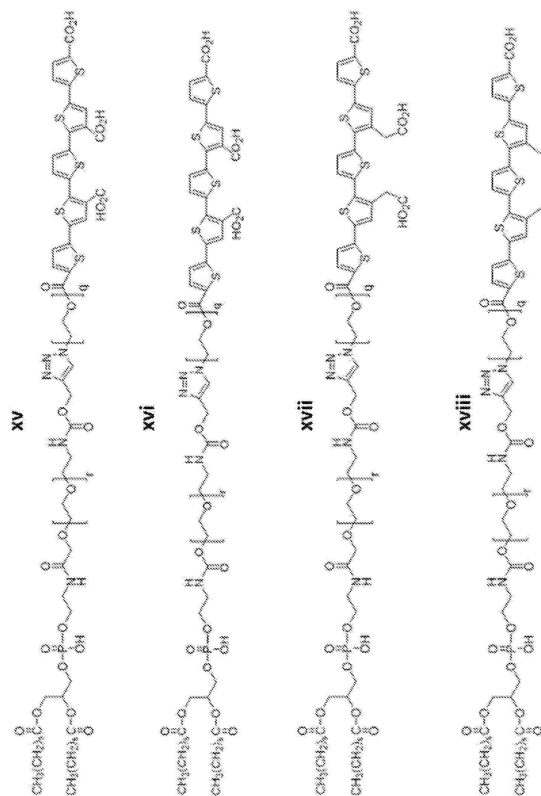
20

30

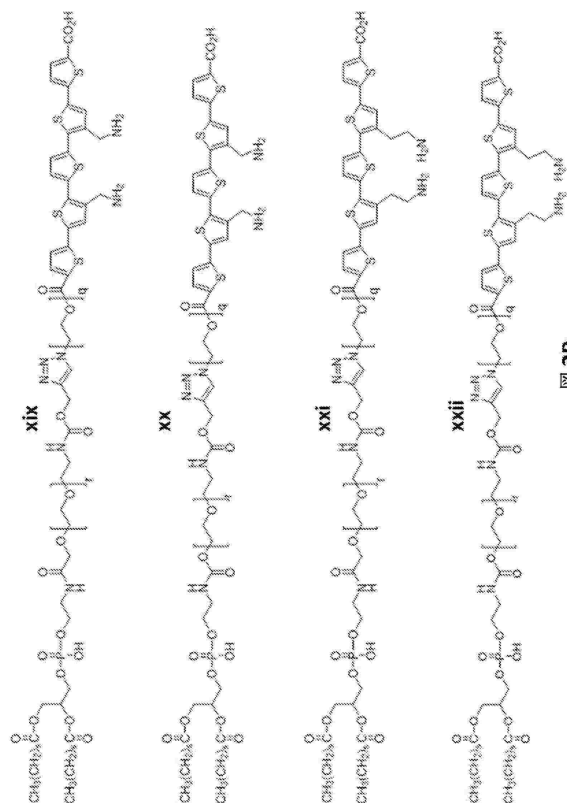
40

50

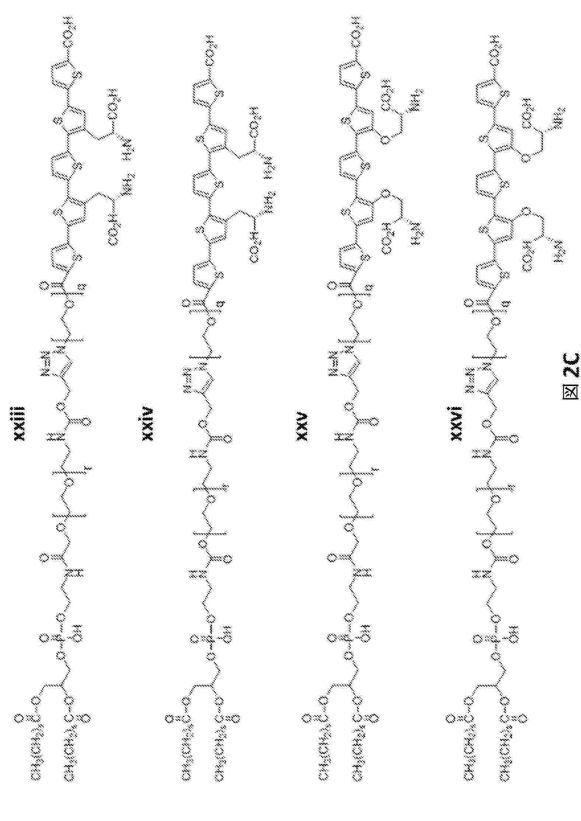
【図 2 A】



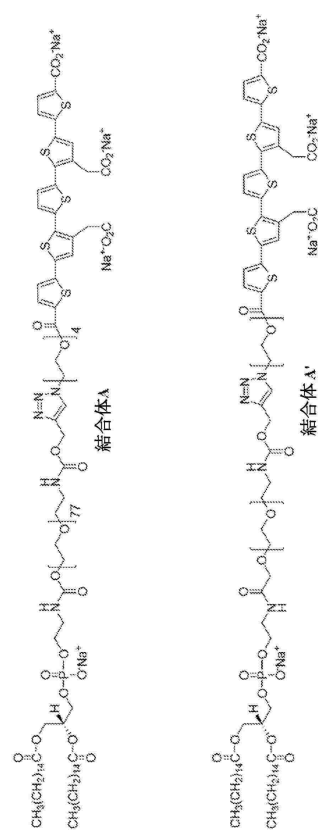
【図 2 B】



【図 2 C】



【図 3】



【図 4 A】

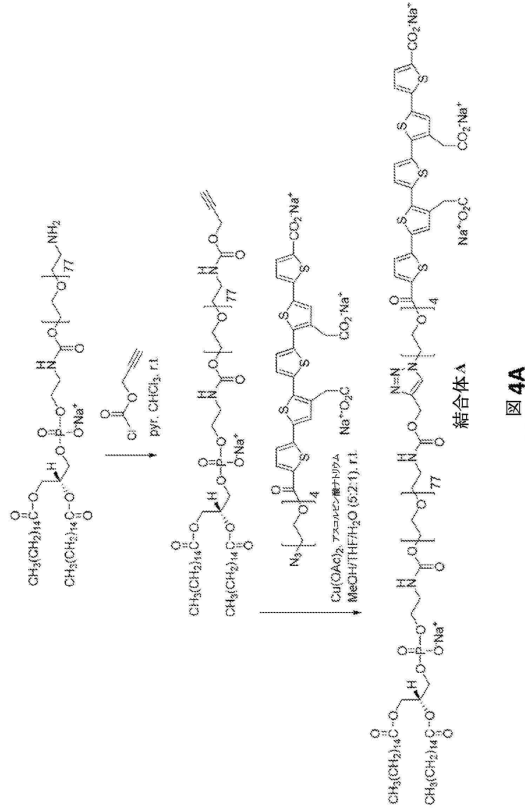


図 4A

【図 4 B】

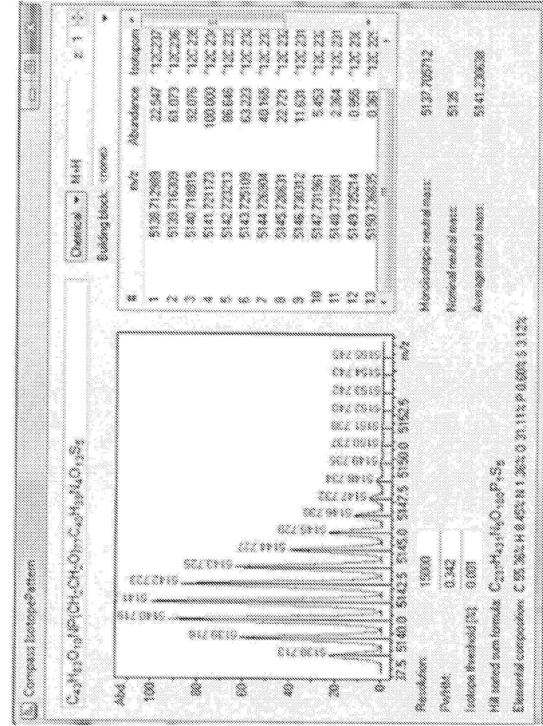


図 4B

【図 5 A】

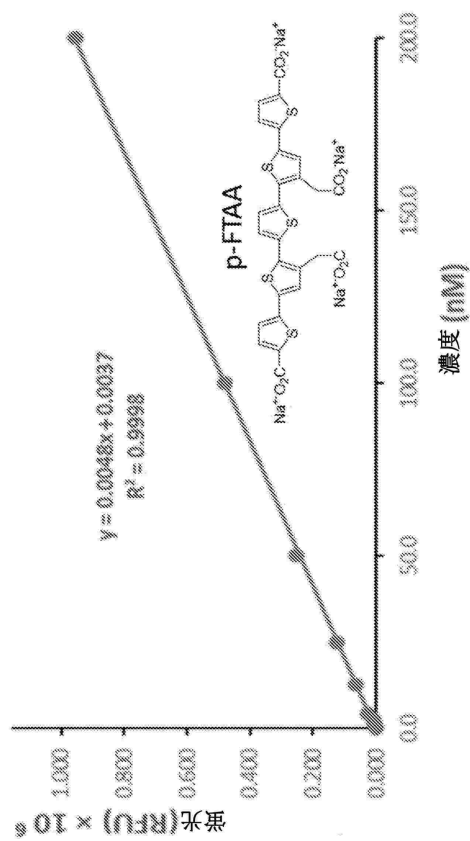


図 5A

【図 5 B】

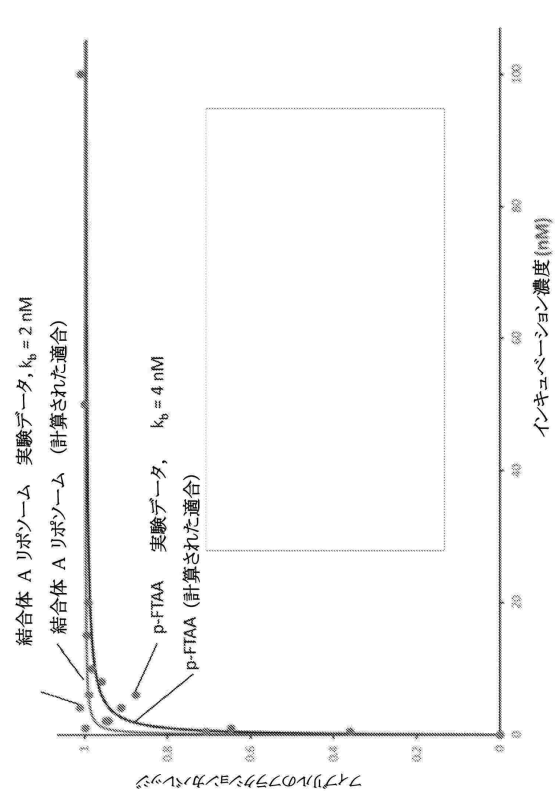


図 5B

10

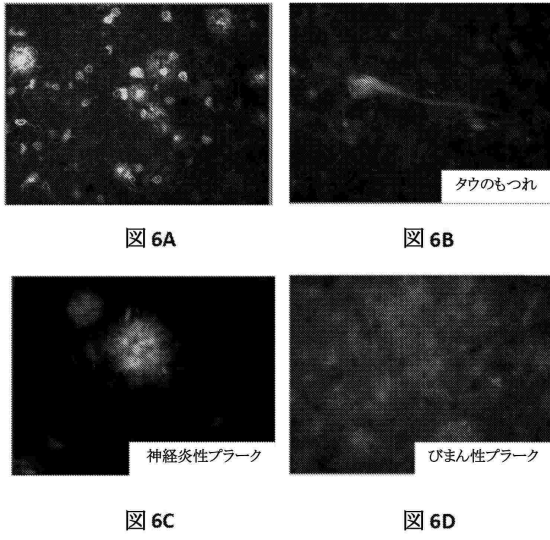
20

30

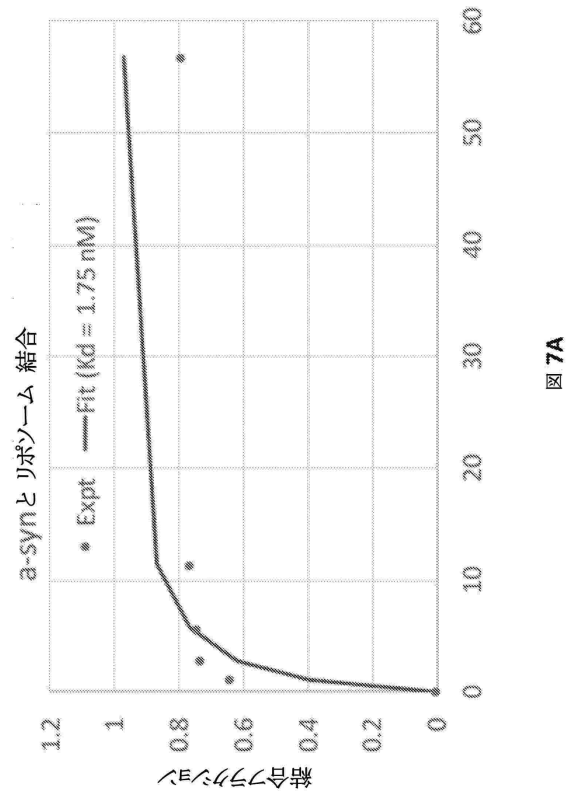
40

50

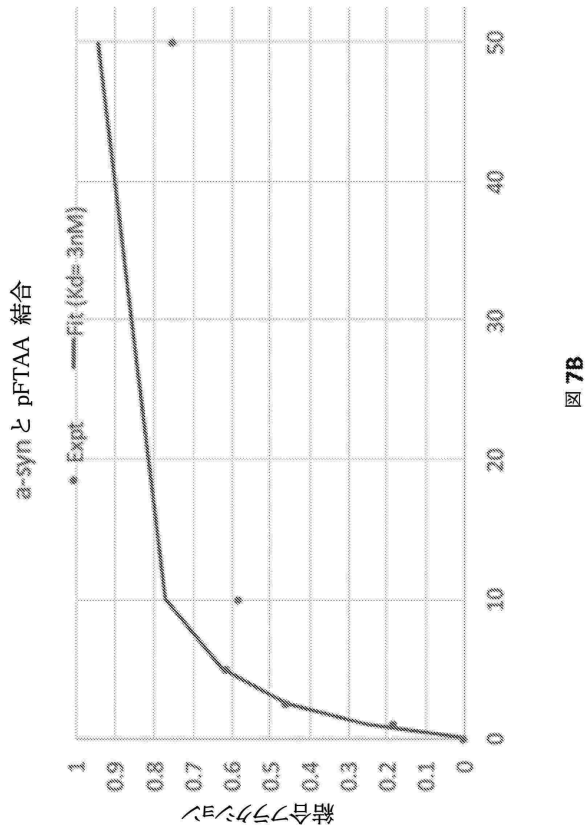
【図 6】



【図 7 A】



【図 7 B】



【図 8】

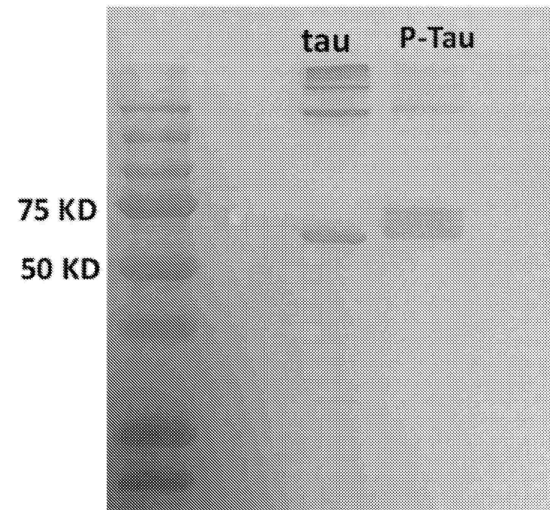


図 8

10

20

30

40

50

【図 9】

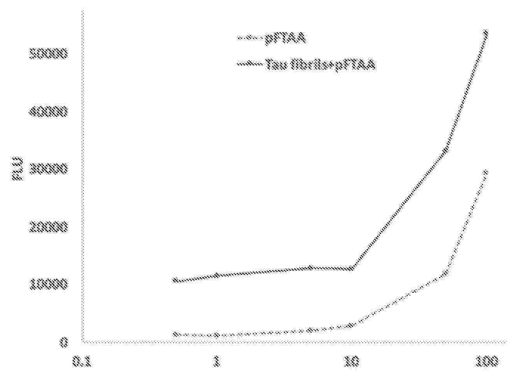


図 9A

10

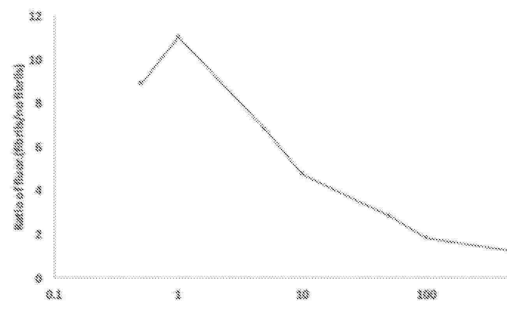


図 9B

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	49/10	(2006.01)	A 6 1 K	49/10
A 6 1 K	49/18	(2006.01)	A 6 1 K	49/18
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/796,193

(32)優先日 平成31年1月24日(2019.1.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/796,196

(32)優先日 平成31年1月24日(2019.1.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/796,198

(32)優先日 平成31年1月24日(2019.1.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/796,201

(32)優先日 平成31年1月24日(2019.1.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/828,669

(32)優先日 平成31年4月3日(2019.4.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国、ネバダ、リノ、エヌ ブレイズウッド ブールバード 4 6 3 5、アパートメント 2 0 1

(72)発明者 タニフム、エリック エイ.

アメリカ合衆国、テキサス、ヒューストン、パーク ロウ 1 5 0 0 0、アパートメント 4 1 5

審査官 春日 淳一

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 3 2 3 7 8 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 0 / 0 4 4 7 4 4 (W O , A 1)

Journal of Alzheimer's Disease, 2016年, Vol.52, p.731-745

Materials, 2017年, Vol.10, Article.1420

NILSSON,K.P. et al, ACS Chemical Biology, 2007年, Vol.2, No.8, pp.553-560

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K, A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)