(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-508733
(P2025-508733A)
(43)公表日　令和7年4月10日(2025.4.10)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/62*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/62	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	４Ｃ０８３
Ａ６１Ｋ	*8/88*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/88	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｑ	*19/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｑ	19/00	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*9/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/16	４Ｃ０８６

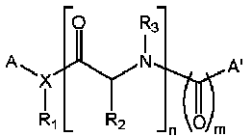
審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全160頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-548493(P2024-548493)
(86)(22)出願日　令和5年2月17日(2023.2.17)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月10日(2024.10.10)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/054101
(87)国際公開番号　WO2023/156629
(87)国際公開日　令和5年8月24日(2023.8.24)
(31)優先権主張番号　22382135.6
(32)優先日　令和4年2月18日(2022.2.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　524026366
ポリペプチド セラピューティック ソリューションズ，エス．エル．
スペイン国，４６９８０ パテルナ，アベニュー ベンジャミン フランクリン １９
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡 亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田 直
(74)代理人　100202751
弁理士　岩堀 明代
(74)代理人　100208580
弁理士　三好 玲奈
(74)代理人　100227329
最終頁に続く

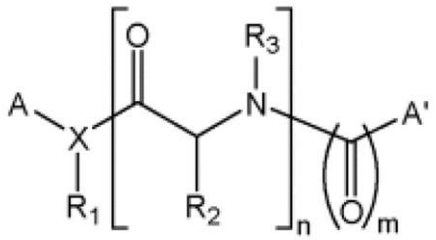
(54)【発明の名称】　ステルス安定化したリポ―ポリアミノ酸

(57)【要約】
本発明は、式（Ｉ）のリポ―ポリアミノ酸、ならびにその許容される塩、立体異性体、および混合物に関する。また本発明は、これらリポ―ポリアミノ酸コンジュゲートおよび任意選択で活性剤を含む自己アセンブリした粒子、ならびにリポ―ポリアミノ酸コンジュゲートまたはそれらを含む自己アセンブリした粒子を含む組成物に関する。また本発明は、医薬、化粧品、および診断におけるリポ―ポリアミノ酸コンジュゲート、それらを含む自己アセンブリした粒子または組成物の使用、ならびに担体としての式（Ｉ）のリポ―ポリアミノ酸コンジュゲートの使用に関する。
【選択図】なし
【化１】



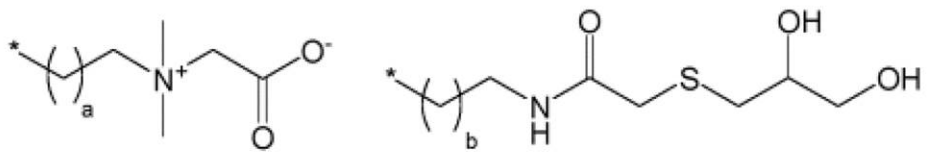
(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート、その塩、または式（Ｉ）の化合物もしくはその塩のいずれかの立体異性体もしくは立体異性体の混合物：
【化１】



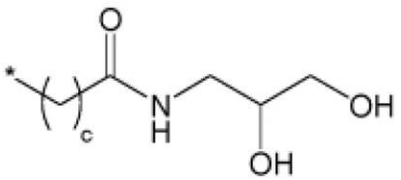
(I)

（式中、
ｎは、５～２５０の整数であり、
ｍは、０または１であり、
Ｘは、Ｎ、Ｓ、およびＯからなる群から選択され、
R_1は、Ｈ、－（C_1－C_{18}）アルキル、および－（C_2－C_{18}）アルケニルからなる群から選択され、ただしＸがＯまたはＳである場合、R_1は存在せず、
R_2は、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、および（Ｖ）からなる群から選択されるラジカルであり、
【化２】

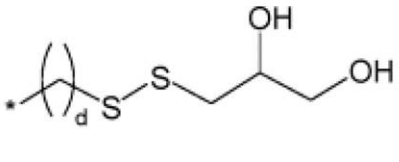


(II)

(III)



(IV)



(V)

（式中、ａ、ｂ、ｃ、およびｄは、独立して１～４の整数である）、
R_3は、Ｈまたは－（C_1－C_6）アルキルであり、
Ａは、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－ＣＯ（C_1－C_6）アルキル、－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アラルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロシクロアルキル、保護基、ラジカルR_4、脂質様部分R_5、および活性部分からなる群から選択され；Ａは、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－CF_3、－NH_2、－ＮＨ－（C_1－C_4）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－

NO_2、－N_3、－CO－（C_1－C_6）アルキル、－CO－O－（C_1－C_6）アルキル、－SO_3H、－SO_2NH_2、－SO_2－N（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、－COOH、－$CONH_2$、および－CON（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

A’は、H、－OH、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アラルキル、－（C_1－C_6）アルキル－O－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_{10}）アルコキシ、－（C_6－C_{10}）アリールオキシ、－（C_6－C_{10}）アラルコキシ、－（C_5－C_{10}）ヘテロアラルコキシ、－（C_1－C_{10}）アルキル－O－（C_6－C_{10}）アリールオキシ、アミノ保護基、ラジカルR_4’、脂質様部分R_5’、アミノ酸様部分R_6、および活性部分からなる群から選択され；A’は、任意選択で－OH、ハロゲン、－CF_3、－NH_2、－NH－（C_1－C_4）アルキル、－NH－CO－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－NO_2、－N_3、－CO－（C_1－C_6）アルキル、－CO－O－（C_1－C_6）アルキル、－SO_3H、－SO_2NH_2、－SO_2－N（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、－COOH、－$CONH_2$、および－CON（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

ただし、

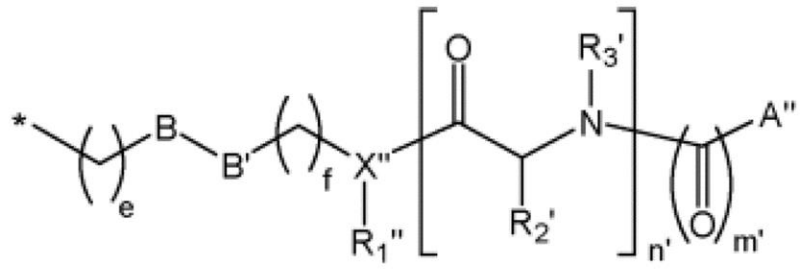
ｉ）mが０である場合、A’は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アラルキル、－（C_1－C_6）アルキル－O－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロシクロアルキル、アミノ保護基、アミノ酸様部分R_6、および活性部分からなる群から選択され、A’は、任意選択で－OH、ハロゲン、－CF_3、－NH_2、－NH－（C_1－C_4）アルキル、－NH－CO－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－NO_2、－N_3、－CO－（C_1－C_6）アルキル、－CO－O－（C_1－C_6）アルキル、－SO_3H、－SO_2NH_2、－SO_2－N（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、－COOH、－$CONH_2$、および－CON（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

mが１である場合、A’は、H、－OH、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アラルキル、－（C_1－C_6）アルキル－O－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_{10}）アルコキシ、－（C_6－C_{10}）アリールオキシ、－（C_6－C_{10}）アラルコキシ、－（C_5－C_{10}）ヘテロアラルコキシ、－（C_1－C_{10}）アルキル－O－（C_6－C_{10}）アリールオキシ、ラジカルR_4’、脂質様部分R_5’、および活性部分からなる群から選択され；A’は、任意選択で－OH、ハロゲン、－CF_3、－NH_2、－NH－（C_1－C_4）アルキル、－NH－CO－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－NO_2、－N_3、－CO－（C_1－C_6）アルキル、－CO－O－（C_1－C_6）アルキル、－SO_3H、－SO_2NH_2、－SO_2－N（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、－COOH、－$CONH_2$、および－CON（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

ｉｉ）AおよびA’のうちの少なくとも１つは、脂質様部分R_5またはR_5’であり；

R_4は、式（ＶＩａ）のラジカルであり、

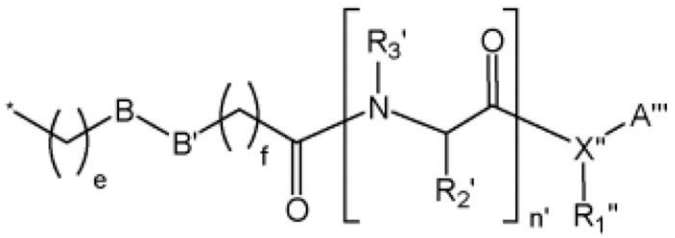
【化３】



(VIa)

Ｒ４’は、式（ＶＩｂ）のラジカルであり、

【化４】



(VIb)

式中、

ｎ’は、０～２５０の整数であり、

ｍ’は、０または１であり、

Ｘ’’は、Ｎ、Ｓ、およびＯからなる群から選択され、

Ｒ１’’は、R_1の意味のいずれかを有するラジカルであり、ただしＸ’’がＯまたはＳである場合、Ｒ１’’は存在せず、

Ｒ２’は、R_2の意味のいずれかを有するラジカルであり、

Ｒ３’は、R_3の意味のいずれかを有するラジカルであり、

ＢおよびＢ’は、独立してＳまたはCH_2であり、

ｅおよびｆは、独立して１～１８の整数であり

Ａ’’は、Ｈ、－ＯＨ、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアリール、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルコキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルコキシ、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルキル－Ｏ－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、アミノ保護基、脂質様部分Ｒ５’、アミノ酸様部分R_6、および活性部分からなる群から選択され；Ａ’’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－CF_3、－ＮＨ２、－ＮＨ－（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、

－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＮＯ２、－Ｎ３、－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＳＯ３Ｈ、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＳＯ２－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、および－ＣＯＮ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

ただし、

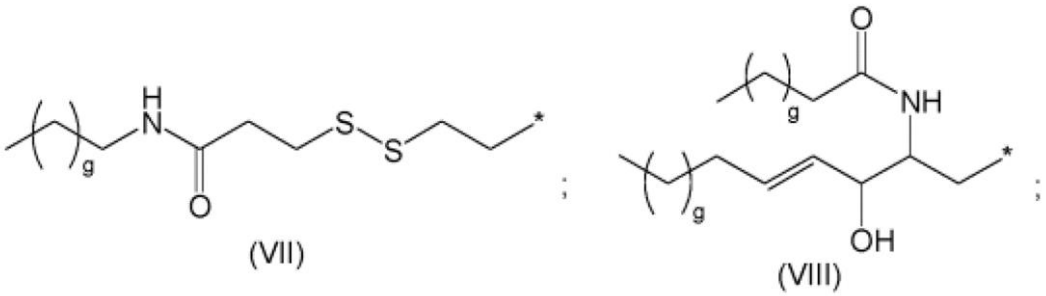
ｍ’が０である場合、Ａ’’は、Ｈ、－ハロゲン、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアリール、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロシクロアルキル、アミノ保護基、アミノ酸様部分Ｒ６、および活性部分からなる群から選択され；Ａ’’は、任意選択で、－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＮＨ２、－ＮＨ－（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＮＯ２、－Ｎ３、－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＳＯ３Ｈ、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＳＯ２－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、および－ＣＯＮ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

ｍ’が１である場合、Ａ’’は、Ｈ、－ＯＨ、－ハロゲン、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアリール、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルコキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルコキシ、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルキル－Ｏ－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、脂質様部分Ｒ５’、および活性部分からなる群から選択され；Ａ’’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＮＨ２、－ＮＨ－（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＮＯ２、－Ｎ３、－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＳＯ３Ｈ、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＳＯ２－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、および－ＣＯＮ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

Ａ’’’は、Ｈ、－ハロゲン、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＣＯ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアリール、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロシクロアルキル、保護基、脂質様部分Ｒ５、および活性部分からなる群から選択され；Ａ’’’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＮＨ２、－ＮＨ－（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＮＯ２、－Ｎ３、－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＳＯ３Ｈ、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＳＯ２－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、および－ＣＯＮ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

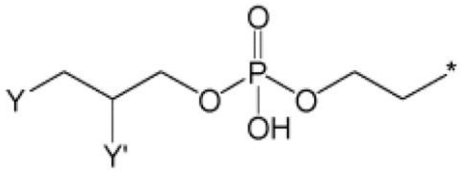
各Ｒ５は、独立して、－（Ｃ１－Ｃ１８）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１８）アルケニル、および式（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＸＩ）、（ＸＸＩＩ）、または（ＸＸＩＩＩ）のラジカルからなる群から選択され、

【化５】

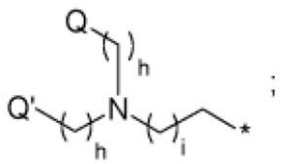


(VII)

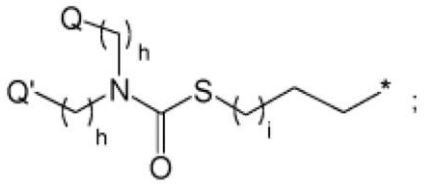
(VIII)



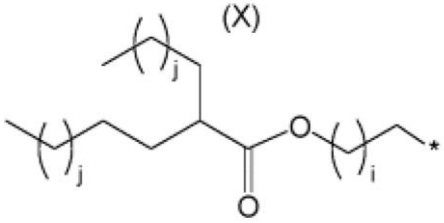
(IX)



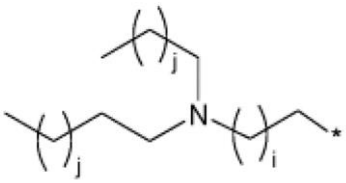
(X)



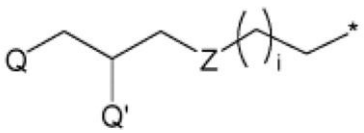
(XI)



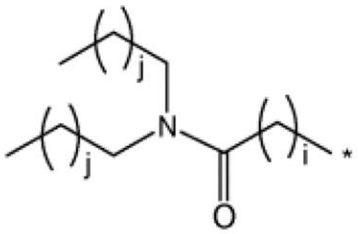
(XII)



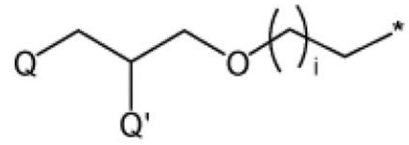
(XIII)



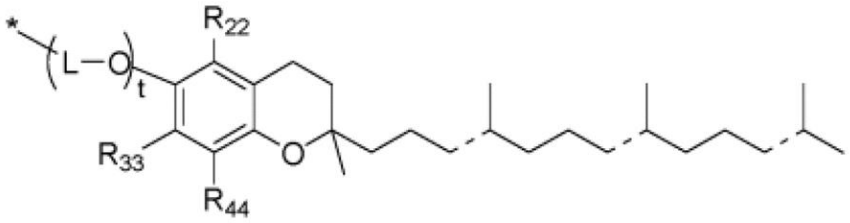
(XIV)


(XXI)

;

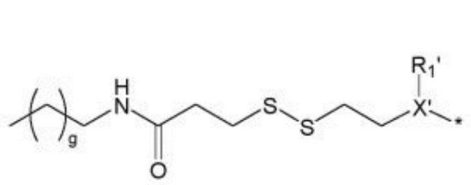

(XXII)

;

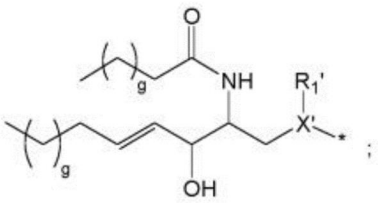

(XXIII)

各R_5'は、独立して、－X'（$_1$R'）－（C_1－C_{18}）アルキル、－X'（R_1'）（C_2－C_{18}）アルケニル、および式（ＶＩＩ'）、（ＶＩＩＩ'）、（ＩＸ'）、（Ｘ'）、（ＸＩ'）、（ＸＩＩ'）、（ＸＩＩＩ'）、（ＸＩＶ'）、（ＸＸＩ'）、（ＸＸＩＩ'）、または（ＸＸＩＩＩ'）のラジカルからなる群から選択され、

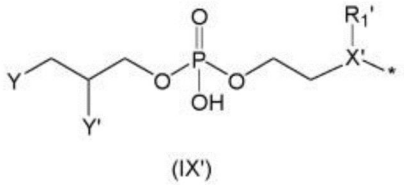
【化６】


(VII')

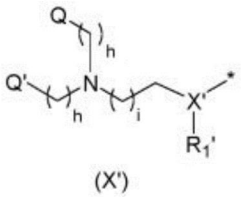
;


(VIII')

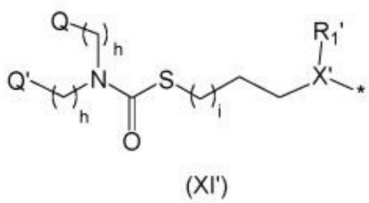
;


(IX')

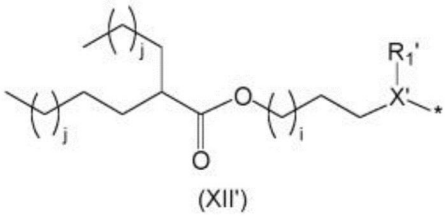
;


(X')

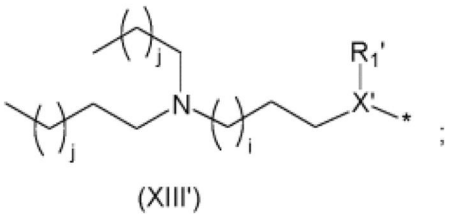
;

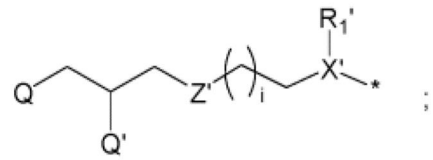

(XI')

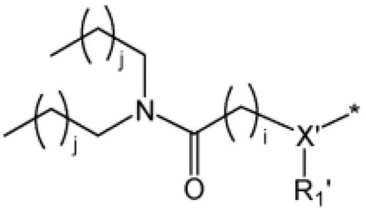
;

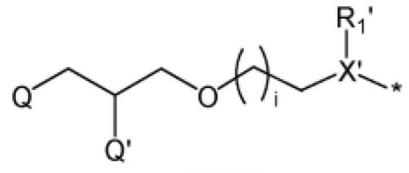

(XII')

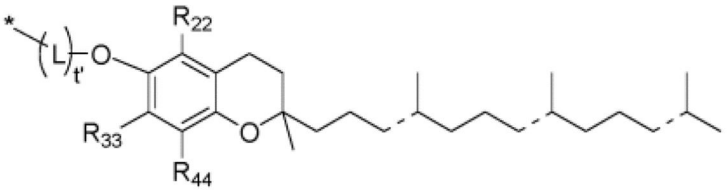
;


(XIII')


(XIV')


(XXI')


(XXII')


(XXIII')

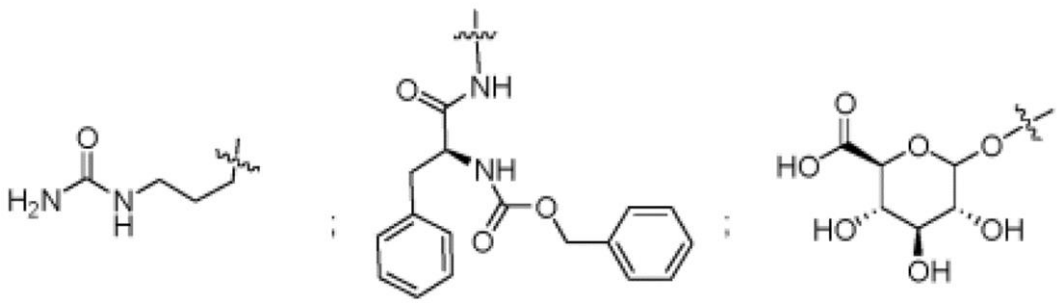
式中、
Ｙおよび Ｙ ’は、独立して－ＯＨ、－ＯＣＯＲｘ、および－ＣＯＯＲｘから選択され、
ＱおよびＱ ’は、独立して－ＯＣＯＲｙおよび－ＣＯＯＲｙから選択され、
ＺおよびＺ ’は、独立して－ＯＣＯ－、－ＣＯＯ－、－ＮＲｚ ’ＣＯ－、およびＣＯＮＲｚ ’－から選択され、
各Ｒｚ ’は、ＨまたはＲｚであり、
各Ｒｘ、Ｒｙ、およびＲｚは、独立して－（Ｃ１－Ｃ１８）アルキル、または－（Ｃ２－Ｃ１８）アルケニルであり、
各ｇは、独立して０～１８の整数であり、
各ｈは、独立して１～１８の整数であり、
ｉは、０～１８の整数であり、
各ｊは、独立して０～１８の整数であり、
Ｘ ’は、Ｎ、Ｓ、およびＯからなる群から選択され、
Ｒ１ ’は、R_1の意味のいずれか１つを有するラジカルであり、ただしＸ ’がＯまたはＳである場合、Ｒ１ ’は存在せず、
ｔは、０または１であり、ただしＸ＝Ｏである場合、ｔは０であり、ＸがＯ以外である場合、ｔは１であり、
ｔ ’は、０または１であり、ただしｍが０である場合、ｔ ’は１であり、
Ｒ２２、Ｒ３３、およびＲ４４は、独立して水素、フッ素、メチル、－ＣＨ２Ｆ、－ＣＨＦ２、および－ＣＦ３からなる群から選択され、
破線の結合

【化７】

のそれぞれは、独立して単結合またはあるいは二重結合であり、

Ｌは、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＨ$_2$－、－Ｎ＝ＣＨ－、－ＣＨ＝ＮＨ－、－ＮＨ－、－ＮＨ－ＮＨ－、－ＮＨ－Ｎ＝ＣＨ－、－Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$）Ｏ－、－ＣＯ－、－Ｏ－（ＣＯ）－、－（ＣＯ）Ｏ－、－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、ＮＨ（ＣＯ）ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$－、および－フェニレン－からなる群から選択される１つ以上の部分を含むビラジカル鎖であり、Ｌは、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－ＳＨ、－ＮＨＮＨ$_2$、－ＣＯＯＲ$_c$、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、

【化８】



からなる群から選択される１つ以上の置換基で置換され、

Ｌが－ＣＨ$_2$－部分を含む場合、炭素原子に結合した２つの水素原子は、任意選択で環：

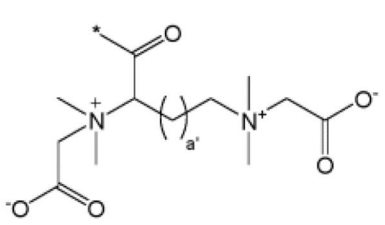
【化９】



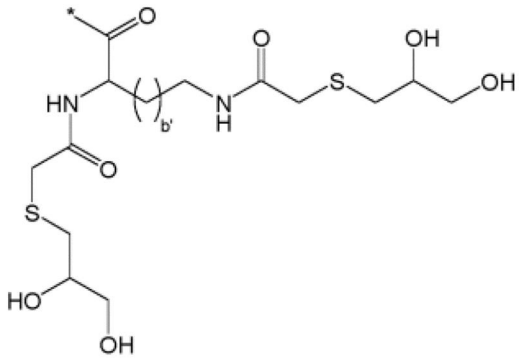
で置き換えられ、

各Ｒ$_6$は、独立して、（ＸＶ）、（ＸＶＩ）、および（ＸＶＩＩ）

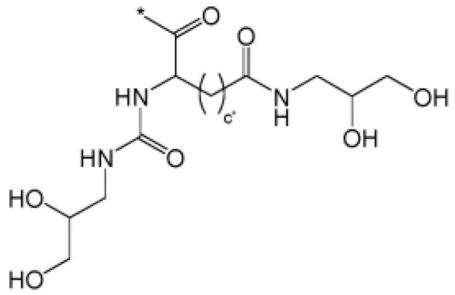
【化１０】



(XV)



(XVI)



(XVII)

（式中、ａ’、ｂ’、およびｃ’は、独立して１～４の整数である）
からなる群から選択され、
各活性部分は、独立して、薬学的活性剤、浸透促進剤、細胞標的化剤、美容上活性剤、および診断上活性剤からなる群から選択される）。

【請求項２】
ｎが、５～１００の整数である、請求項１に記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【請求項３】
R_3がＨである、請求項１～２のいずれか一項に記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【請求項４】
ＸがＮであり、R_1が、Ｈ、および－（C_1－C_{18}）アルキルからなる群から選択される、請求項１～３のいずれか一項に記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【請求項５】
Ａが、脂質様部分R_5であり、Ａ’が、脂質様部分R_5’以外である、請求項１～４のいずれか一項に記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【請求項６】
R_5が、－（C_1－C_{18}）アルキル、－（C_2－C_{18}）アルケニル、および式（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、または（ＸＸＩ）のラジカルからなる群から選択される、請求項５に記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

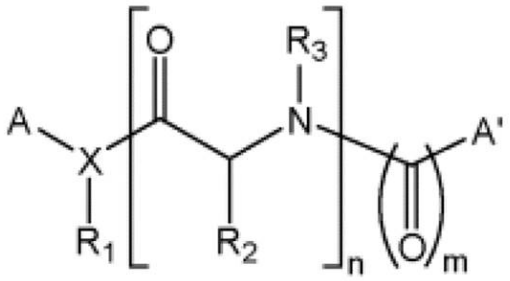
【請求項７】
Ａ’が、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アラルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_{10}）アルコキシ、－（C_6－C_{10}）アリールオキシ、－（C_6－C_{10}）アラルコキシ、－（C_5－C_{10}）ヘテロアラルコキシ、および－（C_1－C_{10}）アルキル－Ｏ－（C_6

－Ｃ１０）アリールオキシからなる群から選択される、請求項５～６のいずれか一項に記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【請求項８】
Ａ’が、脂質様部分R_5’であり、Ａが、脂質様部分R_5以外である、請求項１～４のいずれか一項に記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【請求項９】
R_5’が、－（C_1－Ｃ１８）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１８）アルケニル、および式（ＩＸ’）、（Ｘ’）、（ＸＩＩ’）、（ＸＩＩＩ’）、（ＸＩＶ’）、または（ＸＸＩ’）のラジカルからなる群から選択される、請求項８に記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【請求項１０】
請求項１～９のいずれか一項に定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートと、任意選択で、薬学的活性剤、細胞標的化剤、浸透促進剤、美容上活性剤、診断上活性剤、核酸、ペプチド、タンパク質、およびそれらの混合物からなる群から選択される１つ以上の活性剤とを含む自己アセンブリした粒子。
【請求項１１】
１つ以上の適切な賦形剤または担体と共に、請求項１～９のいずれか一項に定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート、またはあるいは請求項１０に定義される自己アセンブリした粒子を含む組成物。
【請求項１２】
医薬で使用するための、
ａ）Ａ、Ａ’、Ａ’’、もしくはＡ’’’のうちの少なくとも１つが薬学的活性剤である、請求項１～９のいずれかに定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート、またはあるいは、
ｂ）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ）を含む請求項１０に定義される自己アセンブリした粒子、またはあるいは、
ｃ）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ）もしくは自己アセンブリした粒子ｂ）を含む請求項１１に定義される組成物、またはあるいは、
ｄ）薬学的活性剤、核酸、ペプチド、タンパク質、およびそれらの混合物からなる群から選択される１つ以上の活性剤を含む、請求項１０に定義される自己アセンブリした粒子、またはあるいは、
ｅ）自己アセンブリした粒子ｄ）を含む請求項１１に定義される組成物
を含む、治療用生成物
【請求項１３】
（ｉ）細胞に少なくとも１つの活性剤をトランスフェクトするためのトランスフェクション試薬として使用するため、（ｉｉ）組み換えタンパク質、ペプチド、もしくは抗体をコードする生物製剤のｉｎ　ｖｉｖｏもしくはｅｘ　ｖｉｖｏでの生産、もしくは組み換えウイルスの生産に使用するため、（ｉｉｉ）ウイルス性感染症に対する治療用もしくは防止用ワクチンとしてもしくはがんもしくは感染性疾患に対する治療用ワクチンとして使用するため、または（ｖ）ゲノム編集、細胞のリプログラミング、細胞の分化、もしくは遺伝子編集で使用するための、請求項１２に記載の使用のための治療用生成物。
【請求項１４】
診断で使用するための、
ａ’）Ａ、Ａ’、Ａ’’、もしくはＡ’’’のうちの少なくとも１つが診断上活性剤である、請求項１～９のいずれか一項に定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート、またはあるいは、
ｂ’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ’）を含む請求項１０に定義される自己アセンブリした粒子、またはあるいは、
ｃ’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ’）もしくは自己アセンブリした粒子ｂ’）を含む請求項１１に定義される組成物、またはあるいは、
ｄ’）１つ以上の診断上活性剤を含む、請求項１０に定義される自己アセンブリした粒

子、またはあるいは、
ｅ’’）自己アセンブリした粒子ｄ’’）を含む請求項１１に定義される組成物
を含む、診断用生成物。
【請求項１５】
ａ’’’）Ａ、Ａ’、Ａ’’、もしくはＡ’’’のうちの少なくとも１つが美容上活性剤である、請求項１～９のいずれか一項に定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート、またはあるいは、
ｂ’’’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ’’’）を含む請求項１０に定義される自己アセンブリした粒子、またはあるいは、
ｃ’’’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ’’’）もしくは自己アセンブリした粒子ｂ’10’）を含む請求項１１に定義される組成物、またはあるいは、
ｄ’’’）１つ以上の美容上活性剤を含む、請求項１０に定義される自己アセンブリした粒子、またはあるいは、
ｅ’’’）自己アセンブリした粒子ｄ’’）を含む請求項１１に定義される組成物
を含む、美容用生成物の化粧品での使用。
【請求項１６】
Ａ、Ａ’、Ａ’’、またはＡ’’’が活性部分以外である請求項１～９のいずれか一項に定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート、またはあるいは、担体としてそれを含む請求項１０に定義される自己アセンブリした粒子の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、２０２２年２月１８日に出願された欧州特許出願第２２３８２１３５．６号の利益を主張する。
【０００２】
技術分野
本開示は、脂質様部分にコンジュゲートしたポリアミノ酸（ＰＡＡ）部分を含むリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートに関する。これらリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、自己アセンブリしたナノ粒子、たとえば脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）を形成し得、核酸を含む活性成分の細胞への送達のための非ウイルス性ベクターとして使用できる。
【背景技術】
【０００３】
核酸は、特にがん、感染性疾患、ならびに心血管疾患、炎症性疾患、および神経変性疾患を含む広範囲の疾患にとって有望な薬物候補を得るために近年浮上している。核酸は、遺伝子の阻害、付加、置き換え、または編集を介してそれらの作用を発揮する。しかしながら、それらが生理学的障壁を超えることができないことから、それらの臨床での有効性は非常に限定的である。核酸の負の電荷および親水性は、細胞膜を通してのそれらの受動的な拡散を妨げる。さらに、血清タンパク質と核酸の会合ならびに内因性ヌクレアーゼによる酵素的分解に対する感受性もまた、それらの機能的応答への効率的な変換を妨げる。
【０００４】
ＬＮＰなどの非ウイルス性ベクターは、細胞膜に浸透することが公知であり、よって、核酸を細胞へ送達することができる。ＬＮＰは、分子間力により互いに物理的に会合し、ミセル構造を形成する、脂質の混合物で構成される小胞である。ＬＮＰは、通常、２００ｎｍ未満の小さな直径を有する。ＬＮＰは、生物学的に活性剤をカプセル化できること、および望ましい時間に身体内の特定の位置にそれらを送達できることにより、薬物送達システムとして使用される。ＬＮＰの脂質成分は、イオン化可能脂質または陽イオン性脂質、ヘルパー脂質、たとえばリン脂質、および構造脂質、たとえばステロールまたはコレステロール、イオン化可能／陽イオン性脂質を含んでもよく、これらは、永続性のまたはイオン化可能な正に荷電した頭部基、次いで疎水性尾を有し、静電結合により負に荷電した核酸と複合体を形成することができる。

【０００５】
ＬＮＰの潜在的な問題の１つは、これらが注射された後に、異物粒子として免疫系により認識され、その後貪食細胞により血流から排除され得ることである。この問題に対処するために、小胞の粒子サイズを減少させるかまたはそれらの表面を修飾することを含む異なる戦略が使用され得る。たとえば、ＬＮＰの表面を、親水性ポリマーポリエチレングリコール（ＰＥＧ）をリン脂質または長鎖脂肪酸などの脂質にコンジュゲートしてＰＥＧ－脂質を形成することにより修飾してもよい。
【０００６】
ＰＥＧは、そのステルス特性および生体適合性により薬物送達およびナノ技術において広く使用される親水性ポリマーである。これら特性により、ＰＥＧを含む粒子送達システムは、免疫系を逃れることができ、結果として身体内を長期間循環することができる。
【０００７】
上記にも関わらず、共有結合したＰＥＧの存在もまた、ナノ粒子の中性の表面が細胞取り込みの効率を減少させ得るために、トランスフェクションの効率を有意に低減させることが近年報告されている。ＰＥＧはまた、免疫原性およびアレルギー反応を引き起こし得る抗ＰＥＧ抗体を生成することは周知である。
【０００８】
ポリ（ビニルピロリドン）、ポリ（アクリロイル－モルフォリン）、またはポリオキサゾリンなどの他の親水性ポリマーが、ＰＥＧ－脂質の代替物として報告されているが、このようなポリマーを含むＬＮＰは未だ販売されていない。
【０００９】
ポリサルコシン（ｐＳａｒ）は、以前に強力なステルス特性を示した、内因性アミノ酸サルコシン（Ｎ－メチル化グリシン）に基づくポリペプトイドである。ｐサルコシニル化（ｐＳａｒｃｏｓｉｎｙｌａｔｅｄ）脂質を使用してアセンブリしたメッセンジャーＲＮＡの治療応用のための脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）は、粒子の工学操作のための有望なツールとして報告されている（ＡＣＳ　Ａｐｐｌ．　Ｎａｎｏ　Ｍａｔｅｒ．，　２０２０，３，　１０６３４–１０６４５）が、これは依然として開発途上であり、このポリマーをＬＮＰ内に含む臨床データは未だ提示されていない。
【００１０】
よって、この分野で公知であることから、従来技術の欠点を打開する代替のＬＮＰを開発することが依然として必要とされている。
【発明の概要】
【００１１】
本発明者らは、少なくとも１つの脂質様部分にコンジュゲートしたポリアミノ酸（ＰＡＡ）部分を含む新規のリポ―ポリアミノ酸コンジュゲートを開発した。これらコンジュゲートは、自己アセンブリしたナノ粒子、たとえば脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）などを形成し得、それらのステルス特性および結果として改善された血漿中半減期により、核酸を含む活性成分の送達のための非ウイルス性ベクターとして有効に使用され得る。
【００１２】
さらに、リポ―ポリアミノ酸コンジュゲートは、低い細胞毒性、高い生分解性を示し、血流中の凝集問題ならびに潜在的な異なる細胞および組織の指向性の制限またはさらには完全な抑制により、最終的なナノシステムに、効率の増強、高い安定性を付与し得る。
【００１３】
よって、本発明の第１の態様は、式（Ｉ）のリポ―ポリアミノ酸コンジュゲート、その塩、または式（Ｉ）の化合物もしくはその塩のいずれかの立体異性体もしくは立体異性体の混合物に関する：

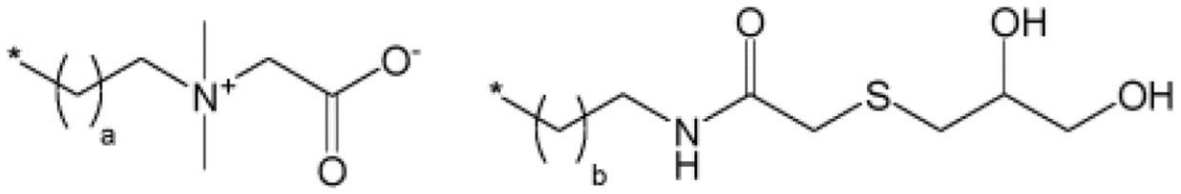
【化１】



(I)

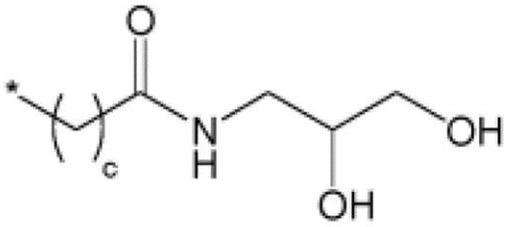
（式中、
ｎは、５～２５０の整数であり、
ｍは、０または１であり、
Ｘは、Ｎ、Ｓ、およびＯからなる群から選択され、
R_1は、Ｈ、－（C_1－C_{18}）アルキル、および－（C_2－C_{18}）アルケニルからなる群から選択され、ただしＸがＯまたはＳである場合、R_1は存在せず、
R_2は、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、および（Ｖ）からなる群から選択されるラジカルであり、

【化２】

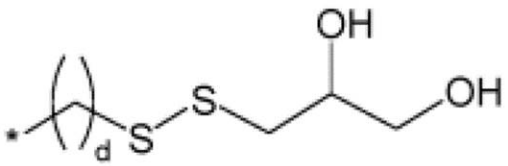


(II)

(III)



(IV)



(V)

（式中、ａ、ｂ、ｃ、およびｄは、独立して１～４の整数である）、
R_3は、Ｈまたは－（C_1－C_6）アルキルであり、
Ａは、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－ＣＯ（C_1－C_6）アルキル、－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アラルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロシクロアルキル、保護基、ラジカルR_4、脂質様部分R_5、および活性部分からなる群から選択され；Ａは、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－CF_3、－NH_2、－ＮＨ－（C_1－Ｃ

$_4$）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、および－ＣＯＮ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

Ａ’は、Ｈ、－ＯＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールオキシ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルコキシ、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールオキシ、アミノ保護基、ラジカルＲ$_4$’、脂質様部分Ｒ$_5$’、アミノ酸様部分Ｒ$_6$、および活性部分からなる群から選択され；Ａ’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、および－ＣＯＮ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

ただし、

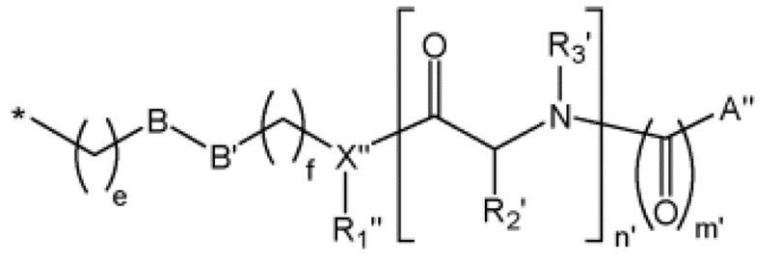
ｉ）ｍが０である場合、Ａ’は、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクロアルキル、アミノ保護基、アミノ酸様部分Ｒ$_6$、および活性部分からなる群から選択され、Ａ’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、および－ＣＯＮ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

ｍが１である場合、Ａ’は、Ｈ、－ＯＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールオキシ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルコキシ、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールオキシ、ラジカルＲ$_4$’、脂質様部分Ｒ$_5$’、および活性部分からなる群から選択され；Ａ’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、および－ＣＯＮ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

ｉｉ）ＡおよびＡ’のうちの少なくとも１つは、脂質様部分Ｒ$_5$またはＲ$_5$’であり；

Ｒ$_4$は、式（ＶＩａ）のラジカルであり、

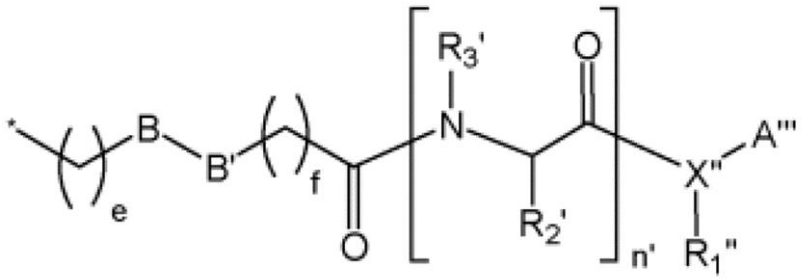
【化３】



(VIa)

Ｒ４’’は、式（ＶＩｂ）のラジカルであり、

【化４】



(VIb)

式中、

ｎ’’は、０～２５０の整数であり、

ｍ’’は、０または１であり、

Ｘ’’は、Ｎ、Ｓ、およびＯからなる群から選択され、

Ｒ１’’は、R_1の意味のいずれかを有するラジカルであり、ただしＸ’’がＯまたはＳである場合、Ｒ１’’は存在せず、

Ｒ２’は、R_2の意味のいずれかを有するラジカルであり、

Ｒ３’は、R_3の意味のいずれかを有するラジカルであり、

ＢおよびＢ’は、独立してＳまたはCH_2であり、

ｅおよびｆは、独立して１～１８の整数であり、

Ａ’’は、Ｈ、－ＯＨ、（C_1－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアリール、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルコキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルコキシ、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルキル－Ｏ－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、アミノ保護基、脂質様部分Ｒ５’、アミノ酸様部分R_6、およ

び活性部分からなる群から選択され；Ａ’’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ3、－ＮＨ2、－ＮＨ－（Ｃ1－Ｃ4）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－ＮＯ2、－Ｎ3、－ＣＯ－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－ＳＯ3Ｈ、－ＳＯ2ＮＨ2、－ＳＯ2－Ｎ（（Ｃ1－Ｃ6）アルキル）2、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ2、および－ＣＯＮ（（Ｃ1－Ｃ6）アルキル）2からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

ただし、

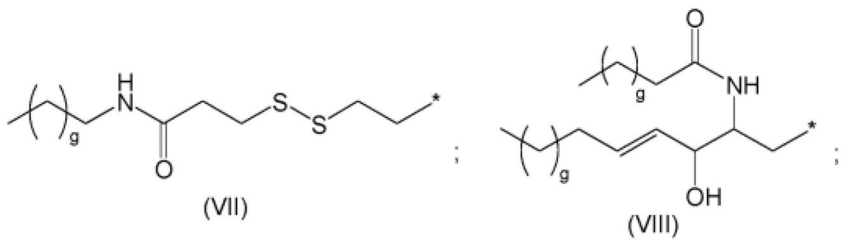
ｍ’が０である場合、Ａ’’は、Ｈ、－ハロゲン、－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－（Ｃ5－Ｃ10）アリール、－（Ｃ5－Ｃ10）ヘテロアリール、－（Ｃ6－Ｃ10）アラルキル、－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル－Ｏ－（Ｃ5－Ｃ10）アリール、－（Ｃ5－Ｃ10）ヘテロシクロアルキル、アミノ保護基、アミノ酸様部分Ｒ6、および活性部分からなる群から選択され；Ａ’’は、任意選択で、－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ3、－ＮＨ2、－ＮＨ－（Ｃ1－Ｃ4）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－ＮＯ2、－Ｎ3、－ＣＯ－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－ＳＯ3Ｈ、－ＳＯ2ＮＨ2、－ＳＯ2－Ｎ（（Ｃ1－Ｃ6）アルキル）2、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ2、および－ＣＯＮ（（Ｃ1－Ｃ6）アルキル）2からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

ｍ’が１である場合、Ａ’’は、Ｈ、－ＯＨ、－ハロゲン、－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－（Ｃ5－Ｃ10）アリール、－（Ｃ5－Ｃ10）ヘテロアリール、－（Ｃ6－Ｃ10）アラルキル、－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル－Ｏ－（Ｃ5－Ｃ10）アリール、－（Ｃ5－Ｃ10）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ1－Ｃ10）アルコキシ、－（Ｃ6－Ｃ10）アリールオキシ、－（Ｃ6－Ｃ10）アラルコキシ、－（Ｃ5－Ｃ10）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ1－Ｃ10）アルキル－Ｏ－（Ｃ6－Ｃ10）アリールオキシ、脂質様部分Ｒ5’、および活性部分からなる群から選択され；Ａ’’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ3、－ＮＨ2、－ＮＨ－（Ｃ1－Ｃ4）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－ＮＯ2、－Ｎ3、－ＣＯ－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－ＳＯ3Ｈ、－ＳＯ2ＮＨ2、－ＳＯ2－Ｎ（（Ｃ1－Ｃ6）アルキル）2、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ2、および－ＣＯＮ（（Ｃ1－Ｃ6）アルキル）2からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

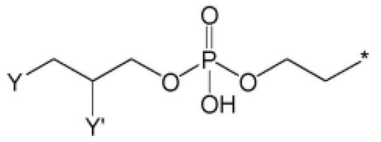
Ａ’’’は、Ｈ、－ハロゲン、－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－ＣＯ（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－（Ｃ5－Ｃ10）アリール、－（Ｃ5－Ｃ10）ヘテロアリール、－（Ｃ6－Ｃ10）アラルキル、－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル－Ｏ－（Ｃ5－Ｃ10）アリール、－（Ｃ5－Ｃ10）ヘテロシクロアルキル、保護基、脂質様部分Ｒ5、および活性部分からなる群から選択され；Ａ’’’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ3、－ＮＨ2、－ＮＨ－（Ｃ1－Ｃ4）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－ＮＯ2、－Ｎ3、－ＣＯ－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ1－Ｃ6）アルキル、－ＳＯ3Ｈ、－ＳＯ2ＮＨ2、－ＳＯ2－Ｎ（（Ｃ1－Ｃ6）アルキル）2、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ2、および－ＣＯＮ（（Ｃ1－Ｃ6）アルキル）2からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

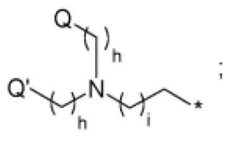
各Ｒ5は、独立して、－（Ｃ1－Ｃ18）アルキル、－（Ｃ2－Ｃ18）アルケニル、および式（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＸＩ）、（ＸＸＩＩ）、または（ＸＸＩＩＩ）のラジカルからなる群から選択され、

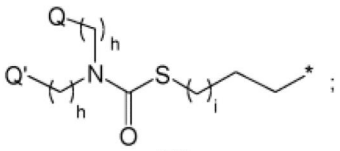
【化５】

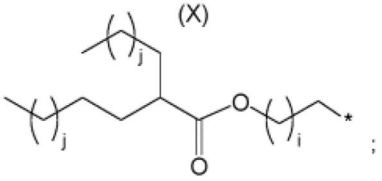

(VII)

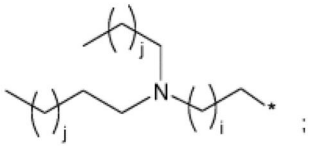
(VIII)

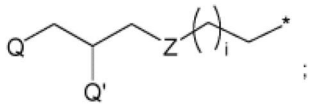

(IX)

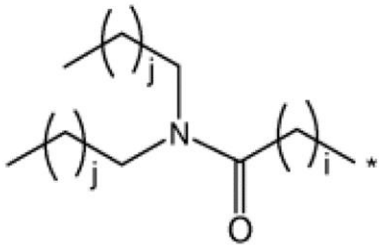

(X)

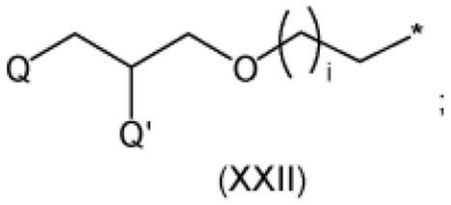

(XI)

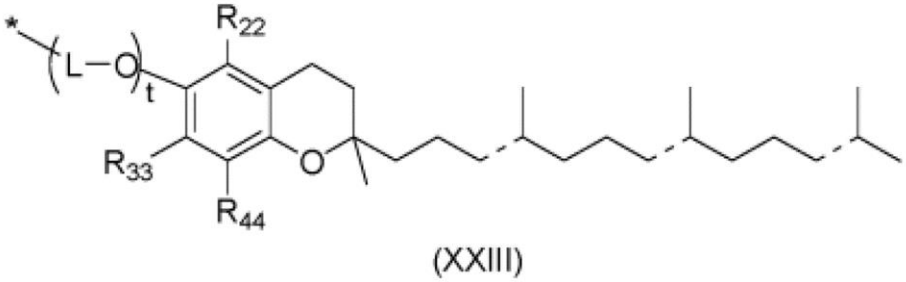

(XII)


(XIII)


(XIV)


(XXI)

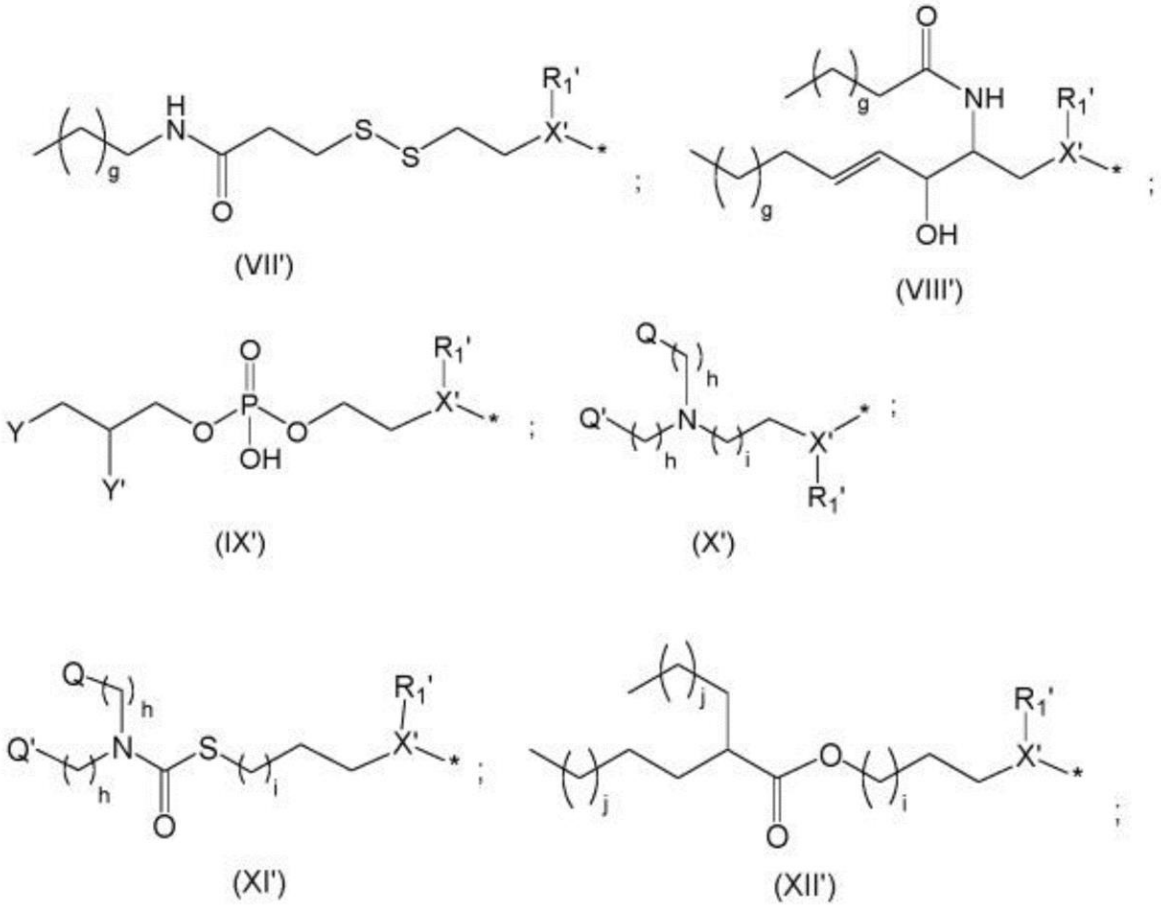

(XXII)

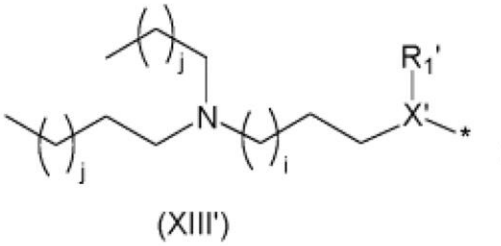

(XXIII)

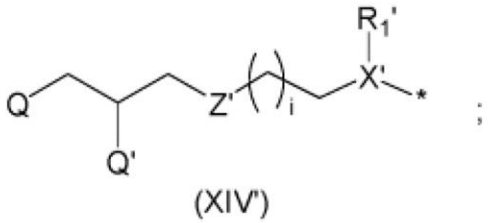
各Ｒ５’は、独立して、－Ｘ’（１Ｒ’）－（Ｃ１－Ｃ１８）アルキル、－Ｘ’（Ｒ１’）（Ｃ２－Ｃ１８）アルケニル、および式（ＶＩＩ’）、（ＶＩＩＩ’）、（ＩＸ’）、（Ｘ’）、（ＸＩ’）、（ＸＩＩ’）、（ＸＩＩＩ’）、（ＸＩＶ’）、（ＸＸＩ’）、（ＸＸＩＩ’）

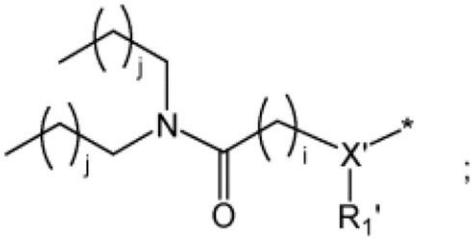
または（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルからなる群から選択され、

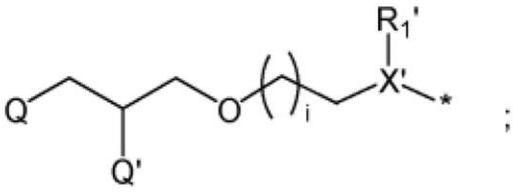
【化６】

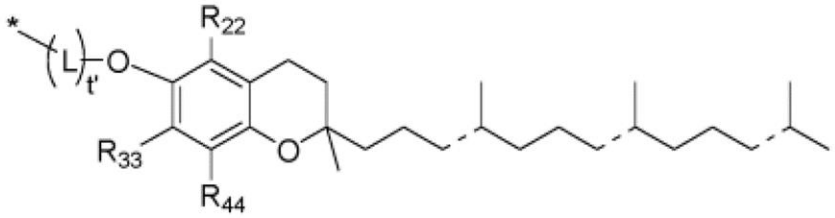



(XIII')


(XIV')


(XXI')


(XXII')


(XXIII')

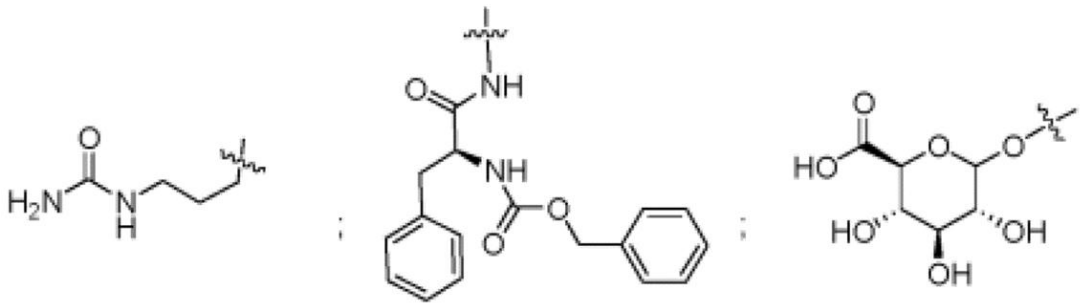
式中、
　ＹおよびＹ’は、独立して－ＯＨ、－ＯＣＯＲｘ、および－ＣＯＯＲｘから選択され、
　ＱおよびＱ’は、独立して－ＯＣＯＲｙおよび－ＣＯＯＲｙから選択され、
　ＺおよびＺ’は、独立して－ＯＣＯ－、－ＣＯＯ－、－ＮＲｚ’ＣＯ－、およびＣＯＮＲｚ’－から選択され、
　各Ｒｚ’は、ＨまたはＲｚであり、
　各Ｒｘ、Ｒｙ、およびＲｚは、独立して－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{18}$）アルキル、または－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{18}$）アルケニルであり、
　各ｇは、独立して０～１８の整数であり、
　各ｈは、独立して１～１８の整数であり、
　ｉは、０～１８の整数であり、
　各ｊは、独立して０～１８の整数であり、
　Ｘ’は、Ｎ、Ｓ、およびＯからなる群から選択され
　Ｒ$_1$’は、Ｒ$_1$の意味のいずれか１つを有するラジカルであり、ただしＸ’がＯまたはＳである場合、Ｒ$_1$’は存在せず、
　ｔは、０または１であり、ただしＸ＝Ｏである場合、ｔは０であり、ＸがＯ以外である場合、ｔは１であり、
　ｔ’は、０または１であり、ただしｍが０である場合、ｔ’は１であり、
　Ｒ$_{22}$、Ｒ$_{33}$、およびＲ$_{44}$は、独立して水素、フッ素、メチル、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、および－ＣＦ$_3$からなる群から選択され、
　破線の結合

【化７】

のそれぞれは、独立して単結合またはあるいは二重結合であり、

Ｌは、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＨ$_2$－、－Ｎ＝ＣＨ－、－ＣＨ＝ＮＨ－、－ＮＨ－、－ＮＨ－ＮＨ－、－ＮＨ－Ｎ＝ＣＨ－、－Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$）Ｏ－、－ＣＯ－、－Ｏ－（ＣＯ）－、－（ＣＯ）Ｏ－、－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、ＮＨ（ＣＯ）ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$－、および－フェニレン－からなる群から選択される１つ以上の部分を含むビラジカル鎖であり、Ｌは、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－ＳＨ、－ＮＨＮＨ$_2$、－ＣＯＯＲ$_c$、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、

【化８】



からなる群から選択される１つ以上の置換基で置換され、

ＬがCH_2部分を含む場合、炭素原子に結合した２つの水素原子は、任意選択で環：

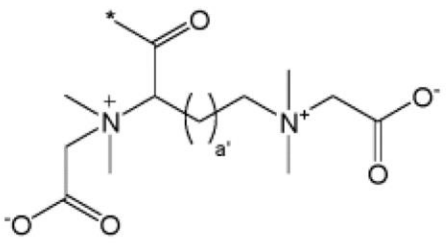
【化９】



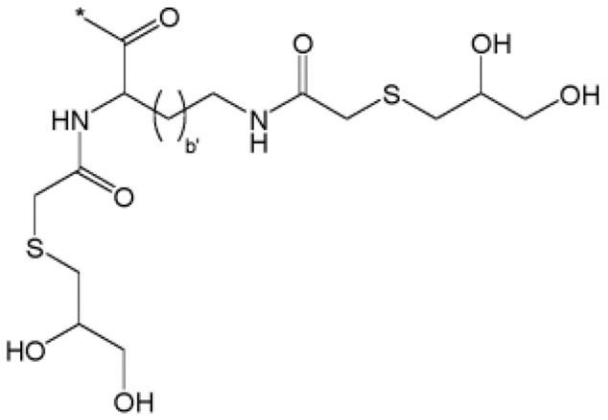
で置き換えられ、

各Ｒ$_6$は、独立して、（ＸＶ）、（ＸＶＩ）、および（ＸＶＩＩ）

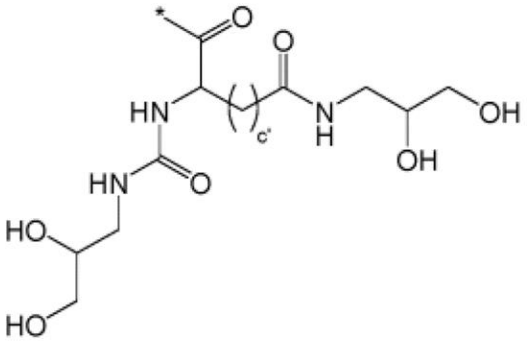
【化１０】



(XV)



(XVI)



(XVII)

（式中、ａ’、ｂ’、およびｃ’は、独立して１～４の整数である）
からなる群から選択されるラジカルであり、
各活性部分は、独立して、薬学的活性剤活性剤、浸透促進剤、細胞標的化剤、美容上活性剤活性剤、および診断上活性剤活性剤からなる群から選択される）。

【００１４】

適切な表面の官能性を使用して、本開示のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートを、細胞を能動的に標的化し、細胞侵入を支援することにより細胞特異的送達が改善されたコンジュゲートをもたらすことができるＡ、Ａ’、Ａ’’、またはＡ’’’のいずれかの細胞標的化基で修飾してもよい。リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートはまた、細胞または皮膚への浸透の増加が望ましい場合に浸透促進剤で修飾され得る。さらには、リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートはまた、Ａ、Ａ’、Ａ’’、またはＡ’’’のいずれかのコンジュゲートの骨格に結合した薬学的、美容上、または診断上活性剤を送達するために使用され得る。

【００１５】

さらには、それらの両親媒性の性質のため、本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、たとえば異なる性質の分子をカプセル化および送達するために使用され得るリポソームまたは脂質ナノ粒子などの、溶液において自己アセンブリした粒子を形成し得る。よって、本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、コンジュゲートの構造に結合するだけでなく、コンジュゲートしたものから形成される自己アセンブリした粒子に含まれる、
異なる活性剤の同じ時間での運搬および／または送達を可能にする。よって、本発明の別の態様は、本明細書中定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートと、任意選択で薬学的活性剤、細胞標的化剤、浸透促進剤、美容上活性剤、診断上活性剤、核酸、

ペプチド、タンパク質、およびそれらの混合物からなる群から選択される１つ以上の活性剤とを含む自己アセンブリした粒子に関する。

【００１６】

本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、賦形剤および担体と共に、医薬組成物、美容上組成物、および診断用組成物を含む様々な組成物に製剤化され得る。よって、本発明の別の態様は、１つ以上の適切な賦形剤または担体と共に、本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートを含む組成物；またはあるいはそれらを含む自己アセンブリした粒子に関する。

【００１７】

本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート、その自己アセンブリした粒子、およびその組成物は、医学、美容、および診断応用で使用され得る。

【００１８】

よって、本発明の別の態様は、医薬で使用するための、ａ）本明細書中定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（Ａ、Ａ’、Ａ’’、もしくはＡ’’’のうちの少なくとも１つが薬学的活性剤である）；またはあるいはｂ）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ）を含む自己アセンブリした粒子；またはあるいはｃ）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ）もしくは自己アセンブリした粒子ｂ）を含む組成物；またはあるいは、ｄ）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートおよび薬学的活性剤、核酸、ペプチド、タンパク質、およびそれらの混合物からなる群から選択される１つ以上の活性剤を含む自己アセンブリした粒子；またはあるいは、ｅ）自己アセンブリした粒子ｄ）を含む組成物を含む、治療用生成物に関する。

【００１９】

別の態様によれば、本発明は、診断で使用するための、ａ’）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（Ａ、Ａ’、Ａ’’、もしくはＡ’’’のうちの少なくとも１つが診断上活性剤である）；またはｂ’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ’）を含む自己アセンブリした粒子；またはあるいはｃ’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ’）もしくは自己アセンブリした粒子ｂ’）を含む組成物；またはあるいは、ｄ’）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートおよび診断上活性剤を含む自己アセンブリした粒子；またはあるいは、ｅ’）自己アセンブリした粒子ｄ’）を含む組成物を含む、診断用生成物に関する。

【００２０】

別の態様によれば、本発明は、ａ’’）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（Ａ、Ａ’、Ａ’’、もしくはＡ’’’のうちの少なくとも１つが美容上活性剤である）；またはあるいはｂ’’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ’’）を含む自己アセンブリした粒子；またはあるいはｃ’’）ａ’）もしくは自己アセンブリした粒子ｂ’’）を含む組成物；またはあるいは、ｄ’’）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートおよび１つ以上の美容上活性剤を含む自己アセンブリした粒子；またはあるいは、ｅ’）自己アセンブリした粒子ｄ’’）を含む組成物を含む、美容用組成物に関する。

【００２１】

本発明の別の態様は、Ａ、Ａ’、Ａ’’、またはＡ’’’が活性部分以外である、担体としての本明細書中定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートの使用に関する。

【図面の簡単な説明】

【００２２】

【図１】図１は、異なるＬＮＰ製剤からの遊離ｍＲＮＡの検出のためのアガロースゲル（２％）を示す：Ｍ）遊離ｍＲＮＡ；１）基準ＬＮＰ製剤；２）基準ＬＮＰ製剤＋１０％のトリトンＸ１００および２ｍｇ／ｍＬのヘパリン；３）ＬＮＰ４製剤；４）ＬＮＰ製剤＋１０％のトリトンＸ１００および２ｍｇ／ｍＬのヘパリン；５）ＬＮＰ９製剤；６）ＬＮＰ９製剤＋１０％のトリトンＸ１００および２ｍｇ／ｍＬのヘパリン；７）ＬＮＰ１２製剤；８）ＬＮＰ１２製剤＋１０％のトリトンＸ１００および２ｍｇ／ｍＬのヘパリン；９）ＬＮＰ１１製剤；１０）ＬＮＰ１１製剤＋１０％のトリトンＸ１００および２ｍｇ／ｍ

Ｌ。
【図２】図２は、本発明に係るリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートを含むＬＮＰ（ＬＮＰ１５）およびリポシールド化合物としてＤＭＧ－ＰＥＧを使用した比較用ＬＮＰのマウスにおけるｉｎ　ｖｉｖｏでのｍＲＮＡのトランスフェクション能を示す（肝臓（Ａ）、ＡＬＮ（Ｂ）、脾臓（Ｃ）、肺（Ｄ）における組織１ｇあたりの総計数）。
【発明を実施するための形態】
【００２３】
本出願において本明細書中使用される全ての用語は、他の記載がない限り、当該分野で公知である通常の意味で理解される。本出願で使用される特定の用語に関する他のより具体的な定義は、以下に記載されており、本明細書および特許請求の範囲を通して適用するように意図されている。
【００２４】
用語「約（ａｂｏｕｔまたはａｒｏｕｎｄ）」は、本明細書中使用される場合、明記した値の＋１０％の値の範囲を指す。たとえば、「約１０」との表現は、１０の±１０％、すなわち９～１１を含む。
【００２５】
本明細書中使用される場合、不定冠詞「ａ」および「ａｎ」は、「少なくとも１つ」または「１つ以上」と同義である。他の記載がない限り、本明細書中使用される定冠詞、たとえば「ｔｈｅ」もまた、名詞の複数形を含む。
【００２６】
用語「部分」は、分子または化合物の特定のセグメントまたは官能基を指す。
【００２７】
本明細書中使用される場合、用語「対象」は、ヒトおよび他の哺乳動物の両方を含むいずれかの哺乳動物を指す。
【００２８】
用語－（Ｃ１－Ｃｘ）アルキルは、１～ｘ個の炭素原子および単結合のみを含む飽和した直鎖状または分枝状の炭化水素鎖を指す。アルキル基の例は、限定するものではないが、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル、デシル、ウンデシル、ドデシル、テトラデシル、およびヘキサデシルを含み得る。用語－（C_2－C_x）アルケニルは、２～ｘ個の炭素原子および少なくとも１つ以上の二重結合を含む不飽和の分枝状または直鎖状の炭化水素鎖を指す。アルケニル基の例は、限定するものでないが、エテニル（すなわちビニル）、アリル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニル、ドデセニル、テトラデセニル、およびヘキサデセニルを含み得る。
【００２９】
用語「－（C_1－C_{10}）アルコキシ」は、酸素原子を介して分子の残りに結合する、１～１０個の炭素原子を含む本明細書中定義されるアルキル基を指す。アルコキシ基の例は、限定するものではないが、メトキシ、エトキシ、１－プロポキシ、および２－プロポキシを含み得る。
【００３０】
用語「－（C_5－C_{10}）アリール」は、５～１０個の炭素環原子を含む芳香族炭素環式の単環系または二環系を指す。アリール基の例は、限定するものではないが、フェニル、ビフェニル、およびナフチルを含み得る。
【００３１】
用語「－（C_6－C_{10}）アリールオキシ」は、酸素原子を介して分子の残りに結合する、６～１０個の炭素環原子を含む本明細書中定義されるアリール基を指す。アリールオキシの例は、限定するものではないが、フェノキシおよびビフェニルオキシを含み得る。
【００３２】
用語「－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール」は、少なくとも１つの芳香環が、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される１、２、または３つの環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素

原子である、５～１０個の環原子を含む芳香族炭素環式の単環系または二環系を指す。ヘテロアリール基の例は、ピリジル、アゼチジニル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフリル、イソキノリニル、ベンゾチアゾリル（ｂｅｎｚｔｈｉａｚｏｌｙｌ）、ベンゾイミダゾリル（ｂｅｎｚｉｍｉｄａｚｏｌｙｌ）、ベンゾチアゾリル（ｂｅｎｚｔｈｉａｚｏｌｙｌ）、キノリル、およびキナゾリルを含み得る。

【００３３】

用語「－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルキル」は、本明細書中定義されるアリール基（たとえば－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール）で置換された本明細書中定義される低級アルキル基（たとえば－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル基）を指す。アラルキル基の例は、限定するものではないが、ベンジル、フェネチル、およびメチルベンジルを含み得る。

【００３４】

用語「－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルコキシ」は、本明細書中定義されるアリール基（たとえば－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール）で置換された本明細書中定義される低級アルコキシ基（たとえば－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ）を指す。アラルコキシ基の例は、限定するものではないが、ベンジルオキシ、フェネトキシ、およびメチルベンジルオキシを含み得る。

【００３５】

用語「－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアラルコキシ」は、本明細書中定義されるヘテロアリール基（たとえば－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール）で置換された本明細書中定義される低級アルコキシ基（たとえば－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ）を指す。ヘテロアラルコキシ基の例は、限定するものではないが、フリルオキシ、ピリジルオキシ、およびアゼチジニルオキシを含み得る。

【００３６】

用語「－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクロアルキル」は、環原子の１つ以上がＮ、Ｏ、およびＳから選択されるヘテロ原子である、５～１０員の単環または二環式（縮合または架橋した）飽和または不飽和の環構造を指す。ヘテロシクロアルキル基の例は、限定するものではないが、ピペリジル、ピペラジル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、１，４－ジオキソラニル、オキサゾリジル、イソオキサゾリル、モルホリニル、チオモルホリルを含み得る。

【００３７】

本明細書中使用される場合、用語「保護基」は、分子マスク（ｍｏｌｅｃｕｌｅ　ｍａｓｋ）の反応基に結合する際に、その反応性を低減または妨げる原子のグループを指す。カルボキシル基およびアミノ基の保護基は、たとえばＴ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎ　ａｎｄ　Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（Ｗｉｌｅｙ，３ｒｄ　ｅｄ．１９９９）のチャプター５（ｐｐ．３６９－４５１）およびチャプター７（ｐｐ．４９５－６５３）にそれぞれ記載されている。

【００３８】

用語「置換された」は、指定された原子または基の１つ以上の水素原子が、現状での指定された原子の通常の原子価を超えないことを条件として、表示された基からの選択と置き換えられることを意味する。置換基および／または変数の組み合わせは、許容可能である。

【００３９】

用語「任意選択で置換された」は、置換基の数が０に相当し得るかまたは０とは異なり得ることを意味する。他の意味が記載されない限り、任意選択で置換された基が、任意の利用可能な炭素原子または窒素原子上の水素原子を非水素置換基で置き換えることにより適合させることができる可能な限り多くの任意選択の置換基で置換されることが可能である。本発明に係るコンジュゲートの基は、１、２、３、４、または５つの同一または異なる置換基、特には１、２、または３つの置換基で置換されることが可能である。

【００４０】

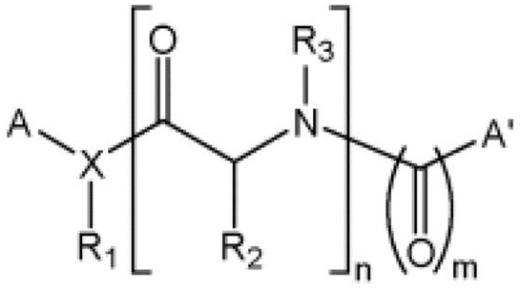
特定の基の置換または非置換が明記されない、すなわち当該基に関する特定の置換が指定されておらず、基が置換されていないことも指定されていない本発明の実施形態では、この基の可能性のある置換は、本明細書中定義される最も広いものであることを理解しなければならない。

【００４１】

リポ－ポリアミノ酸コンジュゲート

本発明の第１の態様は、式（Ｉ）のリポ―ポリアミノ酸コンジュゲート、その塩、または式（Ｉ）の化合物もしくはその塩のいずれかの立体異性体もしくは立体異性体の混合物に関する：

【化１１】



(I)

（式中、Ａ、Ｘ、R_1、R_2、R_3、ｎ、ｍ、およびＡ’は、本明細書中定義される通りである）。

【００４２】

本発明の目的のため、用語「リポ―ポリアミノ酸コンジュゲート」は、ａ）ポリアミノ酸ベースの部分およびｂ）少なくとも１つの脂質様部分を含む分子を指す。用語「脂質様部分」は、それ自体を脂質とみなすことはできないが、構造上および／または機能上脂質に類似する部分を指す。脂質様部分という用語は、両親媒性層を形成できる部分を含むことが意図されている。用語「脂質」は、たとえば脂肪酸、グリセロ脂質、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、糖脂質、ステロールなどの、水に不溶性である有機化合物のグループを指す。

【００４３】

薬学、美容、または診断の目的でそれぞれ使用した場合に、薬学的、美容上、または診断上許容される限り、使用することができるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートの塩の種類に制限はない。用語「薬学的、美容上、または診断上許容される塩」は、一般に使用される非毒性の塩を包含する。本発明のリポ―ポリアミノ酸コンジュゲートの薬学的、美容上、または診断上許容される塩の調製は、当該分野で周知の方法により行われ得る。一般的に、このような塩は、本発明のリポ―ポリアミノ酸コンジュゲートの遊離酸または遊離塩基の形態を、水、有機溶媒、またはそれらの混合物などの適切な溶媒において化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることにより調製され得る。

【００４４】

薬学的、美容上、または診断上許容される塩の例は、無機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、ヨウ化水素酸、メタリン酸、またはリン酸；および有機酸、たとえばコハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、乳酸、ギ酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、カンファースルホン酸、イソチオン酸、粘液酸、ゲンチジン酸、イソニコチン酸、サッカリン酸、グルクロン酸、フロ酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、アントラニル酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、エタンスルホン酸、パントテン酸、ステアリ

ン酸、スルファニル酸、アルギン酸、およびガラクツロン酸；ならびにアリールスルホン酸、たとえばベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、またはナフタレンスルホン酸によって形成された酸付加塩；ならびに、アルカリ金属およびアルカリ土類金属、および有機塩基、たとえばＮ，Ｎ－ジベンジルエチレン－ジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（Ｎ－メチルグルカミン）、リジン、およびプロカインによって形成された塩基付加塩；ならびに内部で形成された塩を含む。本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートおよびそれらの塩は、一部の物理的な特性において異なり得るが、これらは、本発明の目的に関しては等価である。

【００４５】

本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートの一部は、様々な立体異性体を生じ得るキラル中心を有し得る。本明細書中使用される場合、用語「立体異性体」は、空間におけるそれらの原子の配向のみが異なる個々のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートの全ての異性体を指す。立体異性体という用語は、鏡像異性体（エナンチオマー）、鏡像異性体の混合物（ラセミ体、ラセミ混合物）、幾何異性体（シス／トランスまたはｓｙｎ／ａｎｔｉまたはＥ／Ｚ）、および互いに鏡像ではない１超のキラル中心を有するリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートの異性体（ジアステレオ異性体）を含む。本発明は、これら立体異性体のそれぞれおよび同様にそれらの混合物に関する。よって、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートはまた、たとえば可能性のある異性体のうちの１つが濃縮され（すなわち鏡像異性体過剰またはジアステレオ異性体過剰）、他の異性体が対応して小さな比率である、任意の比率で全てのＲ－異性体およびＳ－異性体の化学構造を包有するように意図されている。特定のアミノ酸の事例では、これらは、Ｌ－立体配置またはＤ－立体配置を得てもよい。

【００４６】

ジアステレオ異性体および鏡像異性体は、クロマトグラフィーまたは分別再結晶などの従来の技術により分離され得る。光学異性体は、エナンチオ特異的な合成を使用して入手され得る。あるいは、光学異性体は、光学的に純粋な異性体を得るための従来の技術により分解され得る。この分解は、本発明のいずれかのキラル合成中間体またはポリマーで行われ得る。

【００４７】

リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートに言及する本発明の全ての実施形態において、その薬学的、美容上、または診断上許容される塩、およびリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートまたはその薬学的、美容上、もしくは診断上許容される塩のいずれかの立体異性体または立体異性体の混合物は、それらが特に言及されない場合であっても常に企図されている。

【００４８】

本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、遊離溶媒和リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートとしてまたは溶媒和物（たとえば水和物）としての結晶形態であり得る。これら全ての形態は、本発明の範囲内にあることが意図されている。溶媒和の方法は、全般的に当該分野で公知である。本発明の目的では、水、エタノールなどの薬学的、美容上、または診断上許容される溶媒との溶媒和の形態は、非溶媒和の形態と等価である。

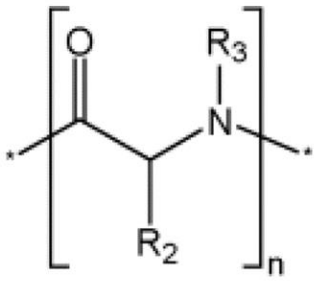
【００４９】

他の意味が明記されない限り、本開示のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートはまた、１つ以上の同位体濃縮原子の存在のみが異なるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートを含む。同位体濃縮原子の例は、限定するものではないが、重水素、トリチウム、^{13}Ｃまたは^{14}Ｃ、または^{15}Ｎを多く含む窒素原子、または^{18}Ｆを多く含むフッ素原子である。

【００５０】

本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、反復単位として式（ＸＶＩＩＩ）のポリアミノ酸（ＰＡＡ）ベースの部分を含むポリマー構造である：

【化１２】



(XVIII)

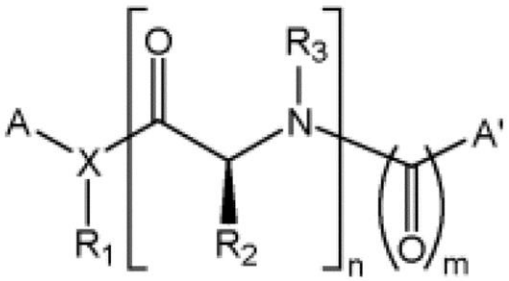
（式中、「＊」は、ＰＡＡベースの部分の分子の残りに対する結合点を示す）。

ＰＡＡベースの部分の配向は、本明細書中記載されるポリマーの両親媒性の挙動に影響せず、結果的に示される活性は維持される。

【００５１】

一実施形態によれば、任意選択で上記または以下に提供される実施形態のいずれかと組み合わせた、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、式（Ｉ’）を有する：

【化１３】



(I')

（式中、Ａ、Ａ’、Ｘ、R_1、R_2、R_3、ｎ、およびｍは、本明細書中定義される通りである）。

【００５２】

上述されるように、本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、少なくとも１つの脂質様部分をさらに含む。脂質様部分は、ＰＡＡベース部分の末端のいずれかに位置し得る。また、本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、分子の両端に脂質様部分を含むことも可能である。たとえば、脂質様部分は、ＡがR_5である場合は描かれた式（Ｉ）の分子の左側、またはＡ’がR_5’である場合は右側、またはＡがR_5でありＡがR_5’である場合は両端に位置し得るが、ＡおよびＡ’のうちの少なくとも１つは脂質様部分でなければならない（Ａの場合はR_5またはＡ’の場合はR_5’）。

【００５３】

本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、平均分子量（ＭＷ）または数平均分子量（Ｍｎ）、重合度、および多分散指数であり得る、分子量によって特徴付けられる。分

子量は、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）（ゲル浸透クロマトグラフィー（ＧＰＣ）とも呼ばれる）、マトリックス支援レーザー脱離イオン化法飛行時間型質量分析（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ　ＭＳ）などの当該分野で周知の方法により測定され得る。組成および比率は、たとえば、他の技術の中でも^{1}Ｈ－ＮＭＲ分光法により特徴付けられる。これら方法の一部を、以下の実施例でより詳細に示す。

【００５４】

本明細書中使用される場合、用語「反復単位」は、単量体のアミノ酸ベースの単位を表し、その周りに示される角括弧（［］）により定義される。かっこの右下の数（文字「ｎ」により表される）は、統計値としての各単量体の単位の重合度（ＤＰ）を指す。ＤＰは、ＳＥＣ－ＭＡＬＳ技術により決定されるポリマーの修正された分子量を単量体単位の分子量によって除算（開始剤のＭＷを減算）することにより計算される。ＤＰ値は、変数ＤＰ（固有の多分散に依存する）のポリマーを含む正規分布の中央値として報告される。ＤＰ値は、開環重合機構により、ある程度の不確実性を有し、本発明の文脈では、±２０％、好ましくは±１５％、より好ましくは±１０％、さらにより好ましくは±５％、特に好ましくは±２％の範囲内であると企図され得る。

【００５５】

用語「多分散指数」（ＰＤＩ）は、分子量分布の幅広さの測定値として使用される。ＰＤＩが大きくなるほど、分子量は幅広い。ポリマーのＰＤＩは、重量平均分子量（Ｍｗ）の数平均分子量（Ｍｎ）に対する比率として計算される。

多分散指数＝Ｍｗ／Ｍｎ

【００５６】

式Ｉのリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートでは、ｎは、５～２５０の整数である。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態では、ｎは、５～１５０、より具体的には５～１００、さらにより具体的には５～５０、およびさらにより具体的には５～３０または５～２５の整数である。

【００５７】

式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートでは、Ｘは、Ｎ、Ｓ、およびＯから選択される。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態では、ＸはＮであり、R_1はＨである。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、Ｘは、Ｎであり、R_1は、－（C_1－C_{18}）アルキル、より具体的には－（C_1－C_{12}）アルキルである。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、Ｘは、Ｎであり、R_1は、－（C_2－C_{18}）アルケニル、より具体的には－（C_2－C_{12}）アルケニルである。

【００５８】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ｘは、Ｏであり、R_1は存在しない。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、Ｘは、Ｓであり、R_1は存在しない。

【００５９】

式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、ｍは、Ａ’の意味に応じて０または１である。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態では、ｍは０であり、Ａ’は、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アラルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロシクロアルキル、アミノ保護基、アミノ酸様部分R_6、および活性部分からなる群から選択され、Ａ’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、$-CF_3$、$-NH_2$、－ＮＨ－（C_1－C_4）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル、$-NO_2$、$-N_3$、－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、$-SO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2-N$（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、ＣＯＯ

Ｈ、ＣＯＮＨ$_2$、およびＣＯＮ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換される。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、ｍは１であり、Ａ’は、Ｈ、－ＯＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールオキシ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルコキシ、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールオキシ、ラジカルＲ$_4$’、脂質様部分Ｒ$_5$’、および活性部分からなる群から選択され、Ａ’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、および－ＣＯＮ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換される。

【００６０】

式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ｒ$_2$は、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、および（Ｖ）からなる群から選択されるラジカルであり、ａ、ｂ、ｃ、およびｄは、独立して１～４の整数である。

【００６１】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ｒ$_2$は、式（ＩＩ）のラジカルであり、より具体的には、式（ＩＩ）のラジカルにおいて、ａは１または２である。

【００６２】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態によれば、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ｒ$_2$は式（ＩＩＩ）のラジカルであり、より具体的には、式（ＩＩＩ）のラジカルにおいて、ｂは１または２である。

【００６３】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ｒ$_2$は式（ＩＶ）のラジカルであり、より具体的には式（ＩＶ）のラジカルにおいて、ｃは１または２である。

【００６４】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ｒ$_2$は式（Ｖ）のラジカルであり、より具体的には式（Ｖ）のラジカルにおいて、ｄは１または２である。

【００６５】

式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ｒ$_3$は、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ｒ$_3$はＨである。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態によれば、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ｒ$_3$は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり、より具体的には、Ｒ$_3$は、－ＣＨ$_3$である。

【００６６】

式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ａは、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＣＯ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクロアルキル、保護基、ラジカルＲ$_4$、脂質様部分Ｒ$_5$、および活性部分からなる群から選択され；Ａ’は、Ｈ、－Ｏ

Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールオキシ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルコキシ、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールオキシ、アミノ保護基、ラジカルR_4’、脂質様部分R_5’、アミノ酸様部分R_6、および活性部分からなる群から選択され；ＡはおよびＡ’は、独立して、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、および－ＣＯＮ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$からなる群から選択あれる１つ以上の基で置換され、

ただし、

ｉ）ｍが０である場合、Ａ’は、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクロアルキル、アミノ保護基、アミノ酸様部分R_6、および活性部分からなる群から選択され、Ａ’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、および－ＣＯＮ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

ｍが１である場合、Ａ’は、Ｈ、－ＯＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールオキシ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルコキシ、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールオキシ、ラジカルR_4’、脂質様部分R_5’、および活性部分からなる群から選択され；Ａ’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、および－ＣＯＮ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

ｉｉ）ＡおよびＡ’のうちの少なくとも１つは、脂質様部分R_5またはR_5’である。

【００６７】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、それぞれ、ＡおよびＡ’のうちの１つは、本明細書中定義される脂質様部分R_5またはR_5’であり、ＡおよびＡ’のうちのもう一方は、脂質様部分R_5またはR_5’以外である。

【００６８】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ａは、脂質様部分R_5であり、Ａ’は、脂質様部分R_5’以外であり、より具体的には、Ａ’は、Ｈ、－ＯＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールオキシ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルコキシ、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールオキ

シ、アミノ保護基、ラジカルR_4'、アミノ酸様部分R_6、および活性部分からなる群から選択され；A'は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－CF_3、－NH_2、－ＮＨ－（C_1－C_4）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－NO_2、－N_3、－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－SO_3H、－SO_2NH_2、－SO_2－Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、および－ＣＯＮ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換される。

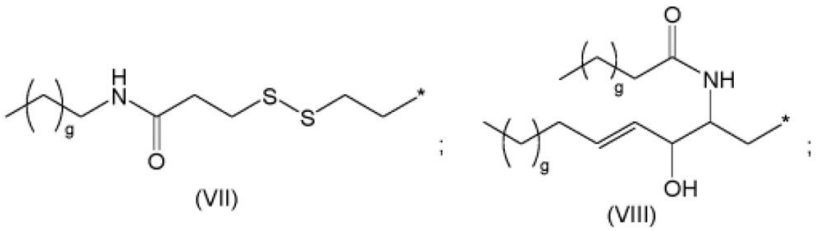
【００６９】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、A'は、脂質様部分R_5'であり、Aは、脂質様部分R_5以外であり、より具体的には、Aは、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－ＣＯ（C_1－C_6）アルキル、－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アラルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロシクロアルキル、保護基、ラジカルR_4、および活性部分からなる群から選択され；Aは、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－CF_3、－NH_2、－ＮＨ－（C_1－C_4）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－NO_2、－N_3、－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－SO_3H、－SO_2NH_2、－SO_2－Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、および－ＣＯＮ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換される。

【００７０】

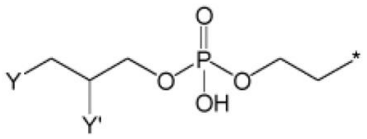
式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおけるAおよび／または式（ＶＩｂ）のラジカルR_4'のA'''の脂質様部分はR_5独立して、－（C_1－C_{18}）アルキル、－（C_2－C_{18}）アルケニル、および式（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＸＩ）、（ＸＸＩＩ）、または（ＸＸＩＩＩ）のラジカルからなる群から選択される：

【化１４】

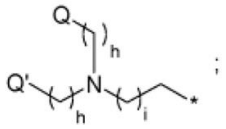


(VII)

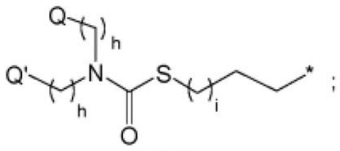
(VIII)



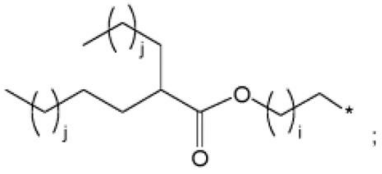
(IX)



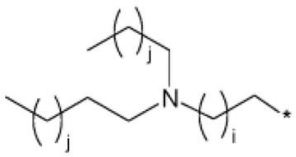
(X)



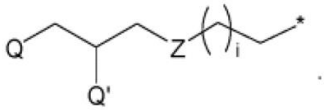
(XI)



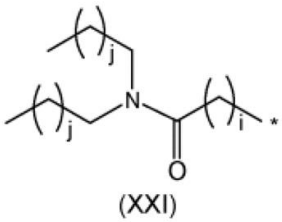
(XII)



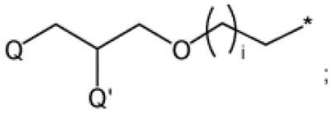
(XIII)



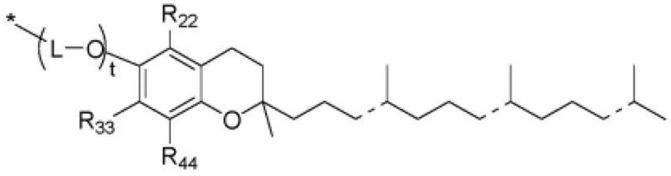
(XIV)



(XXI)



(XXII)



(XXIII)

（式中、Ｙ、Ｙ’、Ｑ、Ｑ’、Ｚ、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｔ、R_2、R_{33}、R_{44}、破線の結合

【化１５】

、およびＬは、本明細書中定義される通りである）。

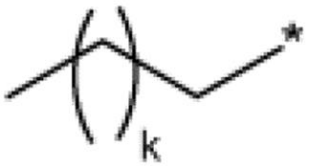
【００７１】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおけるＡおよび／または式（ＶＩｂ）のラジカルＲ４’のＡ’’’の脂質様部分は、Ｒ５独立して、－（Ｃ１－Ｃ１８）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１８）アルケニル、および式（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、または（ＸＩＶ）のラジカルからなる群から選択される。

【００７２】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態では、脂質様部分Ｒ５は、－（Ｃ１－Ｃ１８）アルキル、より具体的には－（Ｃ６－Ｃ１８）アルキルである。より具体的には、脂質様部分Ｒ５は、式（ＸＩＸ）を有する：

【化１６】



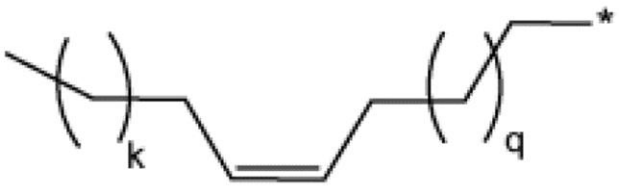
(XIX)

（式中、ｋは、１～１６の整数であり、より具体的には、ｋは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）。

【００７３】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分Ｒ５は、－（Ｃ２－Ｃ１８）アルケニル、より具体的には－（Ｃ６－Ｃ１８）アルケニルである。さらにより具体的には、脂質様部分Ｒ５は、式（ＸＸ）を有する：

【化１７】



(XX)

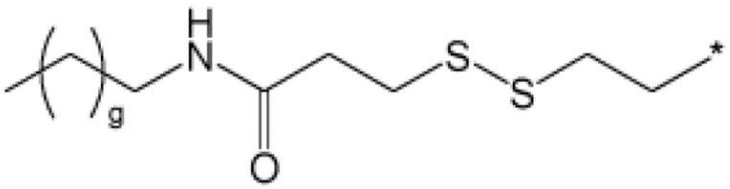
（式中、ｋは、１～１６の整数であり、より具体的には、ｋは、１、２、３、４、５、６

、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、ｑは０～１８の整数であり、より具体的には、ｑは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８である）。

【００７４】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分R_5は、式（ＶＩＩ）を有する：

【化１８】



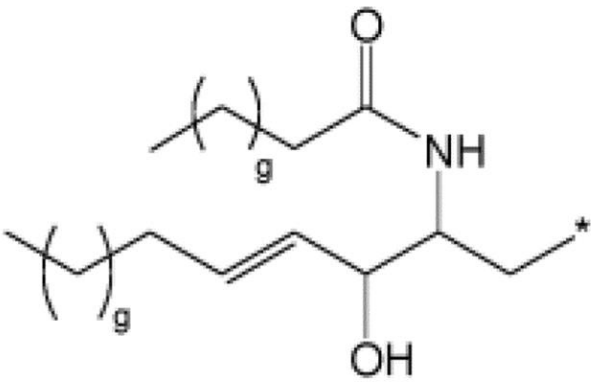
(VII)

（式中、ｇは、０～１６の整数であり、より具体的にはｇは０～１２であり、さらにより具体的にはｇは０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。

【００７５】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分R_5は、式（ＶＩＩＩ）を有する：

【化１９】



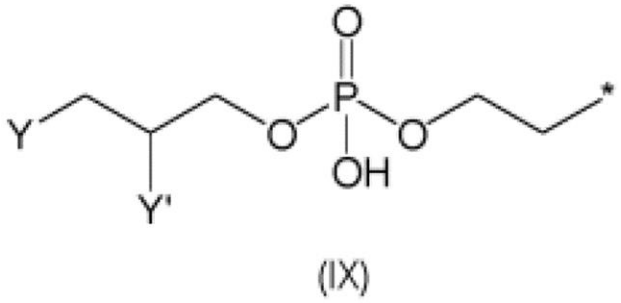
(VIII)

（式中、各ｇは、独立して０～１６の整数であり、より具体的には、各ｇは、独立して０～１２であり、さらにより具体的には、各ｇは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。

【００７６】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分R_5は、式（ＩＸ）を有する：

【化２０】



(IX)

（式中、ＹおよびＹ’は、独立して－ＯＨ、－ＣＯＯＲｘ、および－ＯＣＯＲｘから選択され、各Ｒｘは、独立して－（C_1－C_{18}）アルキルまたは－（C_2－C_{18}）アルケニルから選択される）。より具体的には、式（ＩＸ）の脂質様部分R_5において、各Ｒｘは、独立して式（ｉｘａ）および（ｉｘｂ）から選択されるラジカルである：

【化２１】



(ixa) (ixb)

（式中、波線の結合は、二重結合の立体化学が定義されていない（すなわち、これはシス異性体およびトランス異性体を含む）ことを意味し、ｋは、１～１６の整数であり、より具体的には、ｋは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、ｐおよびｑは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には、ｐおよびｑは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８であり；ｒは、０～６の整数であり、より具体的には、ｒは、０、１、２、３、４、５、または６である）。

【００７７】

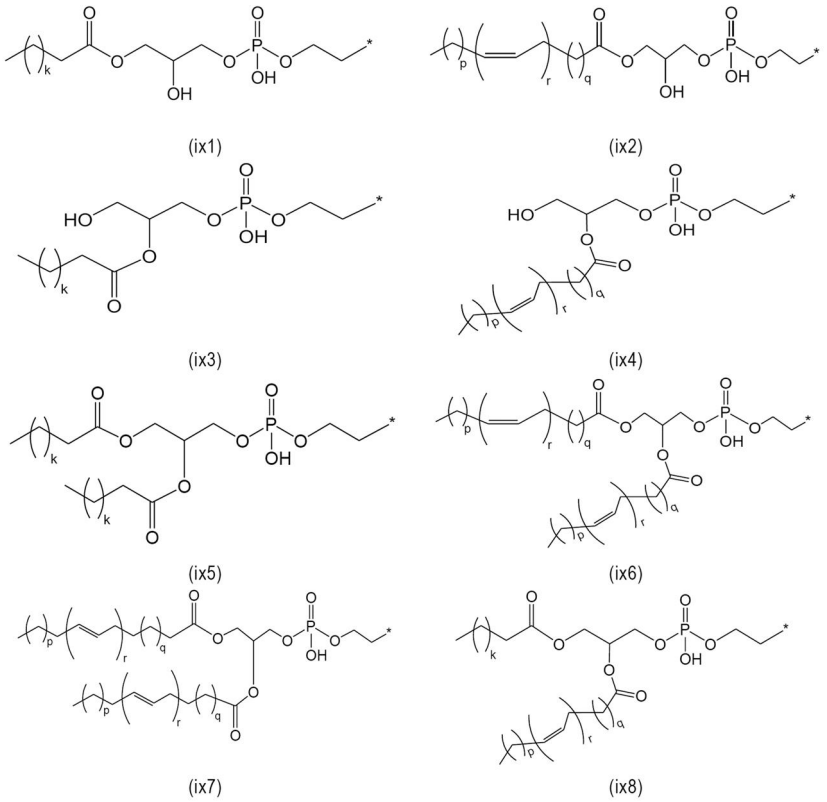
上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた１つの特定の実施形態では、式（ＩＸ）の脂質様部分R_5において、ＹおよびＹ’は同じである。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態で

は、式（ＩＸ）の脂質様部分Ｒ５において、ＹおよびＹ’は異なる。

【００７８】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＩＸ）の脂質様部分Ｒ５は、式（ｉｘ１）、（ｉｘ２）、（ｉｘ３）、（ｉｘ４）、（ｉｘ５）、（ｉｘ６）、（ｉｘ７）、および（ｉｘ８）から選択される：

【化２２】



（式中、各ｋは、独立して１～１６の整数であり、より具体的には各ｋは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり；各ｐおよび各ｑは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には、各ｐおよび各ｑは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８であり；各ｒは、独立して０～６の整数であり、より具体的には各ｒは、独立して０、１、２、３、４、５、または６である）。

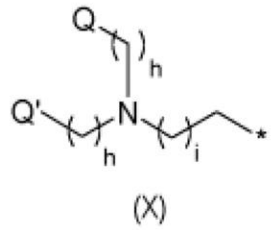
【００７９】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた特定の実施形態によれば、式（ｉｘ５）の脂質様部分Ｒ５において、各ｋは、同じ意味を有する。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態によれば、式（ｉｘ６）および（ｉｘ７）の脂質様部分Ｒ５において、各ｒは同じ意味を有し、各ｑは同じ意味を有する。

【００８０】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分Ｒ５は、式（Ｘ）を有する：

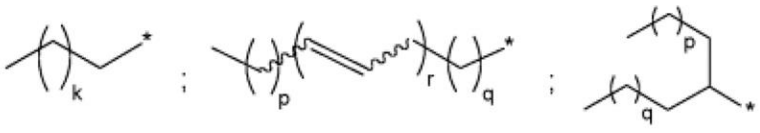
【化２３】



(X)

（式中、ＱおよびＱ’は、独立して－ＯＣＯＲｙおよび－ＣＯＯＲｙから選択され；各Ｒｙは、独立して－（Ｃ１－Ｃ１８）アルキルまたは－（Ｃ２－Ｃ１８）アルケニルであり；各ｈは、独立して１～１８の整数であり、より具体的には各ｈは、独立して１～１２であり、さらにより具体的には各ｈは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２であり、ｉは、０～１２の整数であり、より具体的にはｉは、０～１２であり、さらにより具体的には、ｉは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。より具体的には、式（Ｘ）の脂質様部分Ｒ５において、各Ｒｙは、独立して式（ｘａ）、（ｘｂ）、および（ｘｃ）から選択されるラジカルである：

【化２４】



(xa) (xb) (xc)

（式中、波線の結合は、二重結合の立体化学が定義されていない（すなわち、これはシス異性体およびトランス異性体を含む）ことを意味し、ｋは、１～１６の整数であり、より具体的には、ｋは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、ｐおよびｑは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には、ｐおよびｑは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８であり；ｒは、０～６の整数であり、より具体的には、ｒは、０、１、２、３、４、５、または６である）。

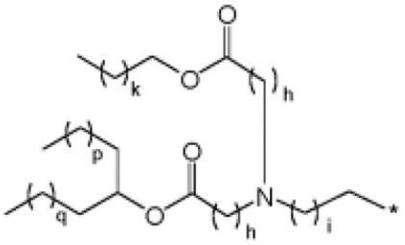
【００８１】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた１つの特定の実施形態では、式（Ｘ）の脂質様部分Ｒ５において、ＱおよびＱ’は、両方とも－ＯＣＯＲｙである。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（Ｘ）の脂質様部分Ｒ５において、ＱおよびＱ’は、両方とも－ＣＯＯＲｙである。

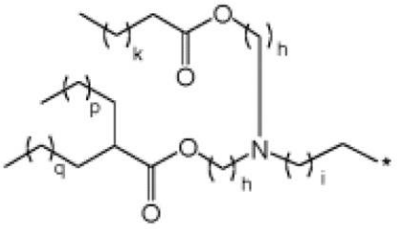
【００８２】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（Ｘ）の脂質様部分R_5は、式（ｘ１）、（ｘ２）、（ｘ３）、および（ｘ４）から選択される：

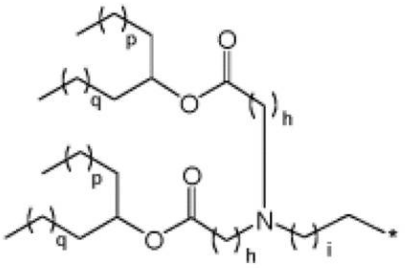
【化２５】



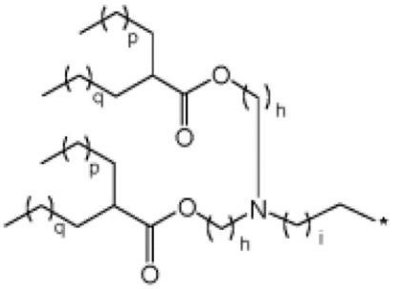
(x1)



(x2)



(x3)



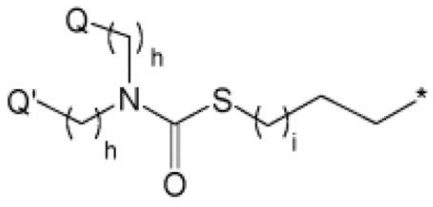
(x4)

（式中、ｋは、１～１６の整数であり、より具体的にはｋは１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、各ｐおよび各ｑは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には各ｐおよび各ｑは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８であり；各ｈは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２であり、ｉは、０～１２の整数であり；より具体的にはｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。

【００８３】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分R_5は、式（ＸＩ）を有する：

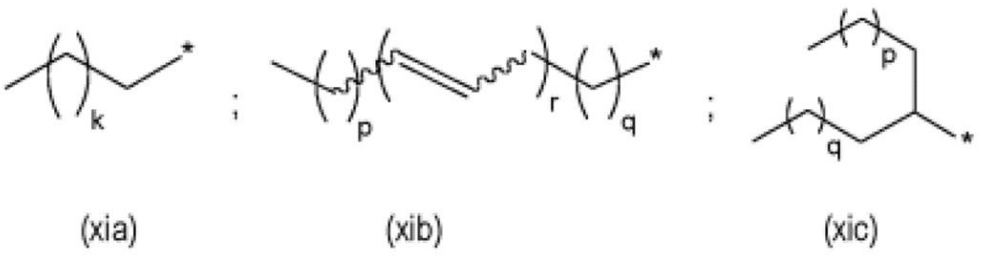
【化２６】



(XI)

（式中、ＱおよびＱ’は、独立して－ＯＣＯＲｙおよび－ＣＯＯＲｙから選択され；各Ｒｙは、独立して－（Ｃ１－Ｃ１８）アルキルまたは－（Ｃ２－Ｃ１８）アルケニルであり；各ｈは、独立して１～１８の整数であり、より具体的には、各ｈは、独立して１～１２であり、さらにより具体的には、各ｈは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２であり；ｉは、０～１８の整数であり；より具体的には、ｉは、０～１２であり、さらにより具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である。より具体的には、式（ＸＩ）の脂質様部分Ｒ５において、各Ｒｙは、独立して式（ｘｉａ）、（ｘｉｂ）、および（ｘｉｃ）から選択されるラジカルである：

【化２７】



(xia) (xib) (xic)

（式中、波線の結合は、二重結合の立体化学が定義されていない（すなわち、これはシス異性体およびトランス異性体を含む）ことを意味し、ｋは、１～１６の整数であり、より具体的には、ｋは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、ｐおよびｑは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には、ｐおよびｑは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８であり；ｒは、０～６の整数であり、より具体的には、ｒは、０、１、２、３、４、５、または６である）。

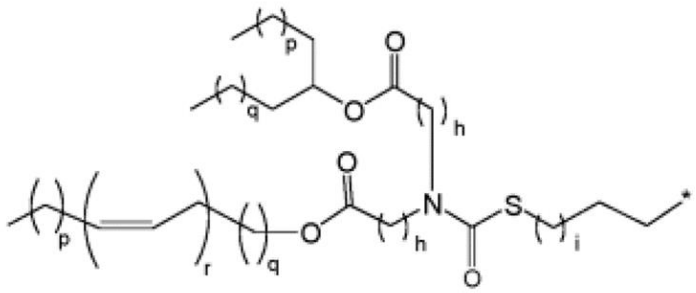
【００８４】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた１つの特定の実施形態では、式（ＸＩ）の脂質様部分Ｒ５において、ＱおよびＱ’は、両方とも－ＯＣＯＲｙである。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＸＩ）の脂質様部分Ｒ５において、ＱおよびＱ’は、両方とも－ＣＯＯＲｙである。

【００８５】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＸＩ）の脂質様部分Ｒ５は、式（ｘｉ１）を有する：

【化２８】



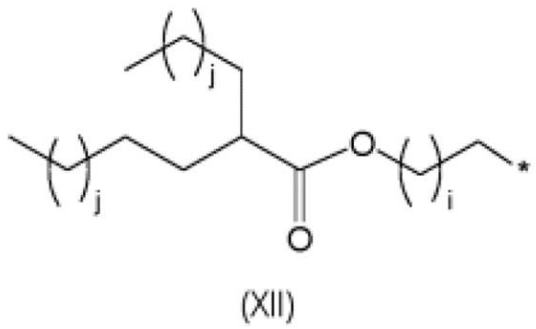
(xi1)

（式中、各ｐおよび各ｑは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には各ｐおよび各ｑは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８であり；ｒは、０～６の整数であり、より具体的には各ｒは、独立して０、１、２、３、４、５、または６であり、各ｈは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２であり、ｉは、０～１２の整数であり、より具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。

【００８６】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分R_5は、式（ＸＩＩ）を有する：

【化２９】



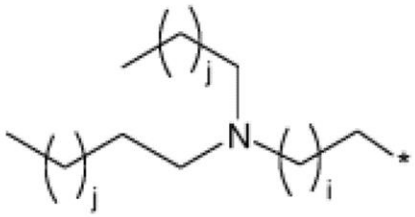
(XII)

（式中、ｉは、０～１８の整数であり、より具体的には、ｉは、０～１２であり、さらにより具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２であり、各ｊは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には、各ｊは、独立して０～１２から選択され、さらにより具体的には、各ｊは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。

【００８７】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分R_5は、式（ＸＩＩＩ）を有する：

【化３０】



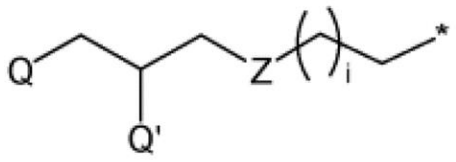
(XIII)

（式中、ｉは、０～１８の整数であり、より具体的には、ｉは、０～１２であり、さらにより具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２であり、各ｊは、独立して０～１８であり、より具体的には、各ｊは、独立して０～１２から選択され、さらにより具体的には、ｊは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。

【００８８】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分R_5は、式（ＸＩＶ）を有する：

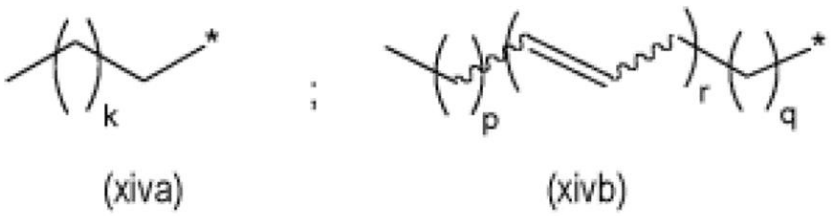
【化３１】



(XIV)

（式中、ＱおよびＱ’は、独立して－ＯＣＯＲｙおよび－ＣＯＯＲｙから選択され；Ｚは、－ＯＣＯ－、－ＣＯＯ－、ＮＲｚ’ＣＯ－、およびＣＯＮＲｚ’－から選択され、各Ｒｚ’は、ＨまたはＲｚであり、各ＲｙおよびＲｚは、独立して－（C_1－C_{18}）アルキルまたは－（C_2－C_{18}）アルケニルであり、ｉは、０～１８の整数であり、より具体的には、ｉは、０～１２であり、さらにより具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。より具体的には、式（ＸＩＶ）の脂質様部分R_5において、各Ｒｙは、独立して式（ｘｉｖａ）および（ｘｉｖｂ）から選択されるラジカルである：

【化３２】



(xiva) (xivb)

（式中、波線の結合は、二重結合の立体化学が定義されていない（すなわち、これはシス異性体およびトランス異性体を含む）ことを意味し、ｋは、１～１６の整数であり、より具体的には、ｋは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、ｐおよびｑは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には、ｐおよびｑは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８であり；ｒは、０～６の整数であり、より具体的には、ｒは、０、１、２、３、４、５、または６である）。

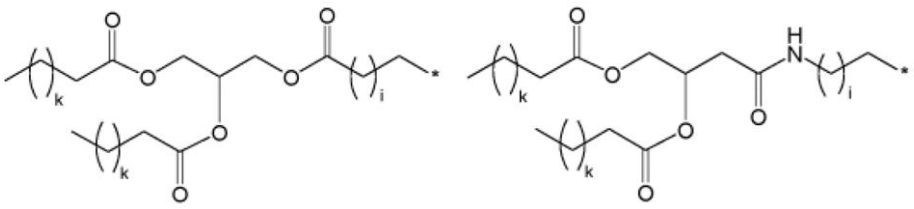
【００８９】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた１つの特定の実施形態では、式（ＸＩＶ）の脂質様部分R_5において、ＱおよびＱ’は、両方とも－ＯＣＯＲｙである。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＸＩＶ）の脂質様部分R_5において、ＱおよびＱ’は、両方とも－ＣＯＯＲｙである。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＸＩＶ）の脂質様部分R_5において、Ｚは、－ＯＣＯ－である。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＸＩＶ）の脂質様部分R_5において、Ｚは、－ＣＯＮＲｚ’である。

【００９０】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＸＩＶ）の脂質様部分R_5は、式（ｘｉｖ１）および（ｘｉｖ２）から選択される：

【化３３】



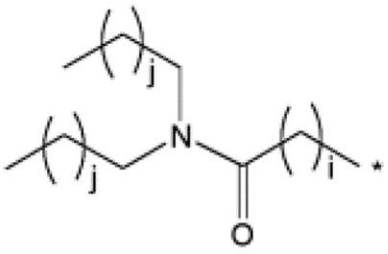
(xiv1) (xiv2)

（式中、各ｋは、独立して１～１６の整数であり、より具体的には各ｋは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、ｉは、０～１２であり、より具体的にはｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。

【００９１】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分R_5は、式（ＸＸＩ）を有する：

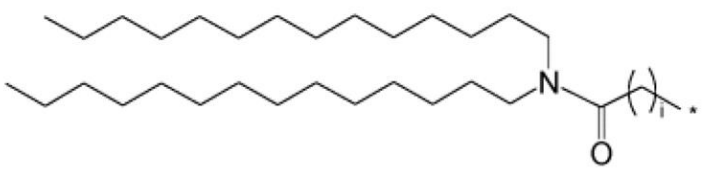
【化３４】



(XXI)

（式中、ｉは、０～１８の整数であり、より具体的にはｉは、０～１２であり、さらにより具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２であり、各ｊは、０～１８の整数であり、より具体的には、各ｊは、独立して０～１２から選択され、さらにより具体的には、各ｊは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた１つの特定の実施形態では、式（ＸＸＩ）の脂質様部分R_5は、式（ｘｘｉ１）を有する：

【化３５】



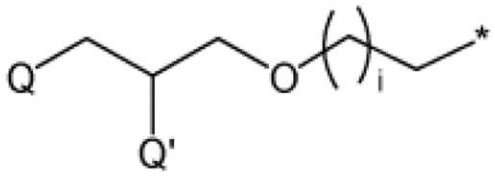
(xxi1)

（式中、ｉは、０～１２の整数であり、より具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。

【００９２】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分R_5は、式（ＸＸＩＩ）を有する：

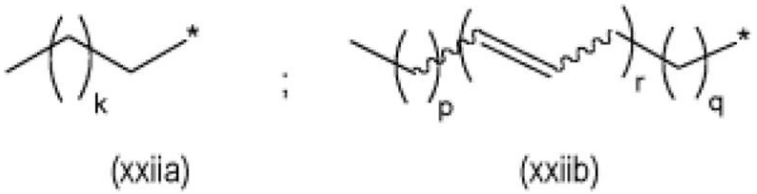
【化３６】



(XXII)

（式中、ＱおよびＱ’は、独立して－ＯＣＯＲｙおよび－ＣＯＯＲｙから選択され、各Ｒｙは、独立して－（C_1－C_{18}）アルキルまたは－（C_2－C_{18}）アルケニルであり；ｉは、０～１８の整数であり、より具体的には、ｉは、０～１２であり、さらにより具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。より具体的には、式（ＸＸＩＩ）の脂質様部分R_5において、各Ｒｙは、独立して式（ｘｘｉｉａ）および（ｘｘｉｉｂ）から選択されるラジカルである：

【化３７】



(xxiia) ; (xxiib)

（式中、波線の結合は、二重結合の立体化学が定義されていない（すなわち、これはシス異性体およびトランス異性体を含む）ことを意味し、ｋは、１～１６の整数であり、より具体的には、ｋは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、ｐおよびｑは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には、ｐおよびｑは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８であり；ｒは、０～６の整数であり、より具体的には、ｒは、０、１、２、３、４、５、または６である）。

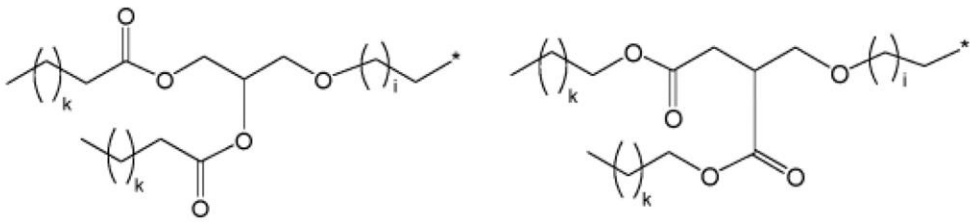
【００９３】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた１つの特定の実施形態では、式（ＸＸＩＩ）の脂質様部分R_5において、ＱおよびＱ’は、両方とも－ＯＣＯＲｙである。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＸＸＩＩ）の脂質様部分R_5において、ＱおよびＱ’は、両方とも－ＣＯＯＲｙである。

【００９４】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＸＸＩＩ）の脂質様部分R_5は、式（ｘｘｉｉ１）および（ｘｘｉｉ２）から選択される：

【化３８】



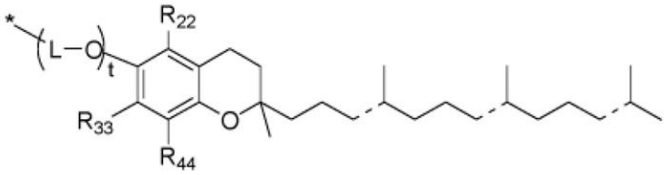
(xxii1) (xxii2)

（式中、各ｋは、独立して１～１６の整数であり、より具体的には、各ｋは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、ｉは、０～１２の整数であり、より具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。

【００９５】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分R_5は、式（ＸＸＩＩＩ）を有する：

【化３９】



(XXIII)

（式中、ｔ、R_{22}、R_{33}、R_{44}、破線の結合

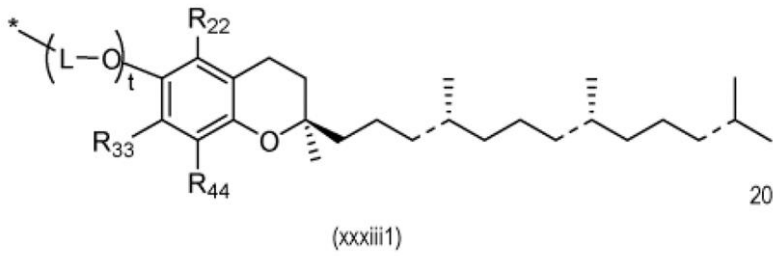
【化４０】

、およびＬは、本明細書中定義される通りである）。

【００９６】

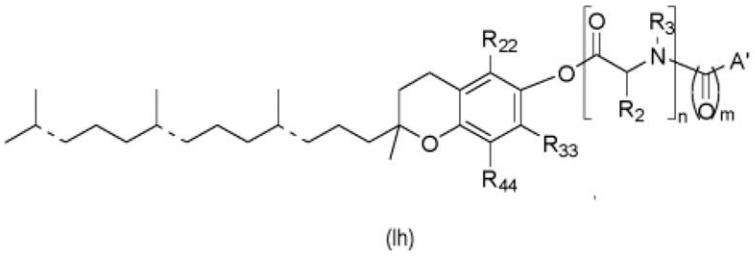
より具体的な実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ）のラジカルにおいて、クロマン環に結合したアルキル鎖の破線の結合はそれぞれ単結合であり、R_{22}、R_{33}、およびR_{44}は、以下の意味から選択される：（ｉ）R_{22}、R_{33}、およびR_{44}はメチルであり、（ｉｉ）R_{22}、R_{44}はメチルであり、R_{33}は水素であり、（ｉｉｉ）R_{33}およびR_{44}はメチルであり、R_{22}は水素であり、（ｉｖ）R_{44}はメチルであり、R_{22}およびR_{33}は水素である。さらにより具体的には、クロマン環に結合したアルキル鎖の破線の結合はそれぞれ、単結合であり、R_{22}、R_{33}、およびR_{44}はメチルである。さらにより具体的には、式（ＸＸＩＩＩ）は、式（ｘｘｉｉｉ１）を有する。

【化４１】



(xxxiii1)

【００９７】
別のより具体的な実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ）のラジカルにおいて、クロマン環に結合したアルキル鎖の破線の結合のそれぞれは、二重結合であり、Ｒ２２、Ｒ３３、およびＲ４４は、以下の意味から選択される：（ｉ）Ｒ２２、Ｒ３３、およびＲ４４はメチルであり、（ｉｉ）Ｒ２２、Ｒ４４はメチルであり、Ｒ３３は水素であり、（ｉｉｉ）Ｒ３３およびＲ４４はメチルであり、Ｒ２２は水素であり、（ｉｖ）Ｒ４４は、メチルであり、Ｒ２２およびＲ３３は、水素である。より具体的な実施形態では、クロマン環に結合したアルキル鎖の破線の結合のそれぞれは、二重結合であり、Ｒ２２、Ｒ３３、およびＲ４４はメチルである。
【００９８】
上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、Ａは、式（ＸＸＩＩＩ）を有する脂質様部分Ｒ５であり、ＸはＯであり、Ｒ１は存在せず、すなわち式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、式（Ｉｈ）を有する：
【化４２】



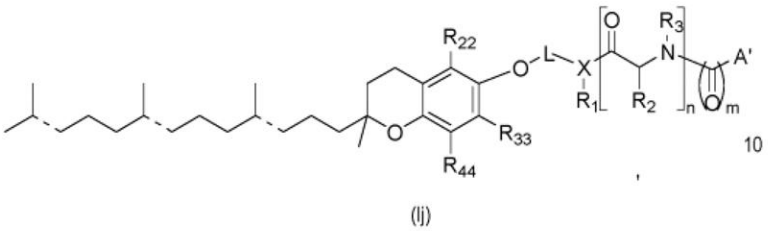
(Ih)

（式中、Ａ’、Ｒ２、Ｒ３、ｍ、ｎ、Ｒ２２、Ｒ３３、Ｒ４４、および破線の結合
【化４３】

は、本明細書中定義される通りである）。
【００９９】
上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形

態では、Ａは、式（ＸＸＩＩＩ）を有する脂質様部分Ｒ５であり、ｔは１であり、すなわち式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、式（Ｉｊ）を有する。

【化４４】



(Ij)

（式中、Ａ’、Ｒ2、Ｒ３、ｍ、ｎ、Ｒ２２、Ｒ３３、Ｒ４４、Ｌ、および破線の結合

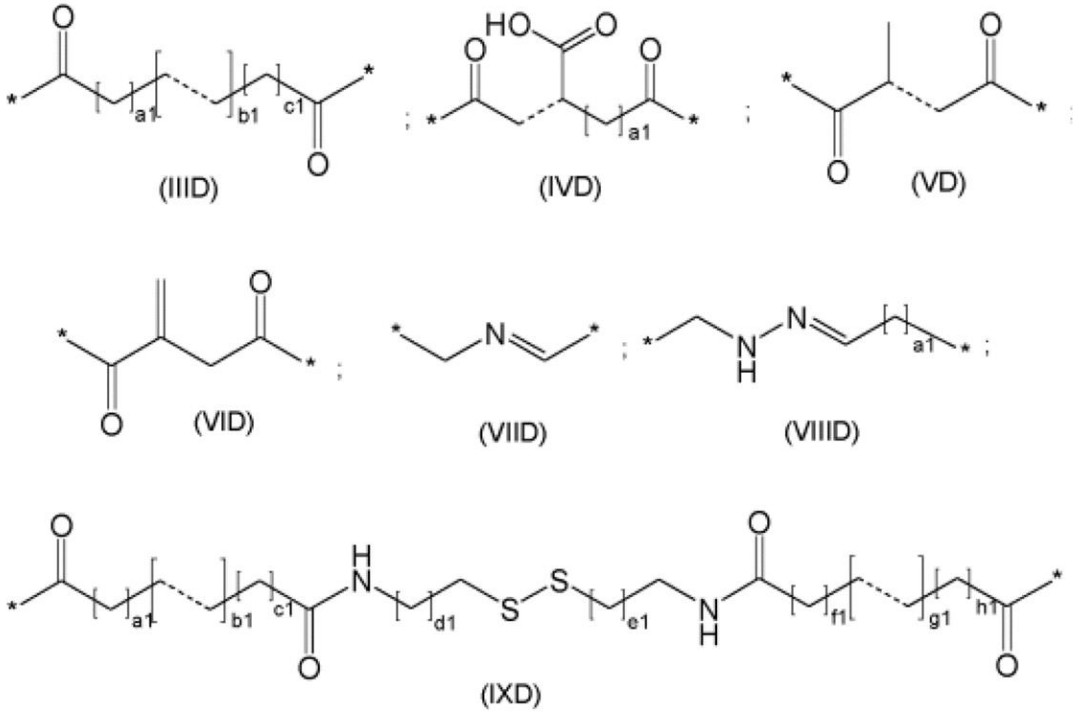
【化４５】

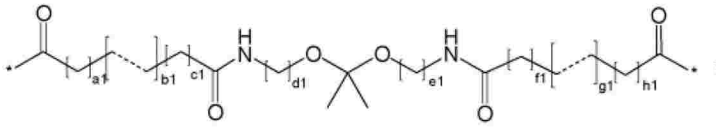
は、本明細書中定義される通りである）。

【０１００】

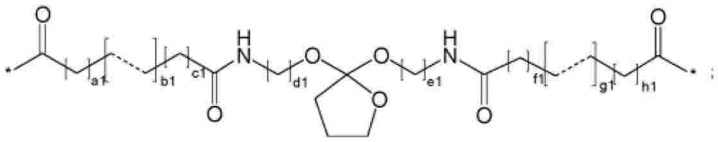
上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた特定の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ）のラジカルにおいて、リンカーＬは、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＲａａＲｂｂ、－ＳＨ、－ＮＨＮＨ２、－ＣＯＯＲｃｃ、－ＣＦ３、およびＯＣＦ３からなる群から選択される１つ以上の置換基と任意選択で置換されてよい（Ｃ１－Ｃ１２）アルキレン（Ｒａａ、Ｒｂｂ、およびＲｃｃは、Ｈ、－フェニル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル、（Ｃ１－Ｃ６）アルキルフェニル、および－フェニル（Ｃ１－Ｃ６）アルキルからなる群から選択される；－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＯ－：－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）－；ならびに式（ＩＩＩＤ）、（ＩＶＤ）、（ＶＤ）、（ＶＩＤ）、（ＶＩＩＤ）、（ＶＩＩＩＤ）、（ＩＸＤ）、（ＸＤ）、（ＸＩＤ）、（ＸＩＩＤ）、（ＸＩＩＩＤ）、（ＸＩＶＤ）、（ＸＶＤ）、（ＸＶＩＤ）、（ＸＶＩＩＤ）、（ＸＶＩＩＩＤ）、または（ＸＩＸＤ）のビラジカルからなる群から独立して選択されるビラジカルである：

【化４６】

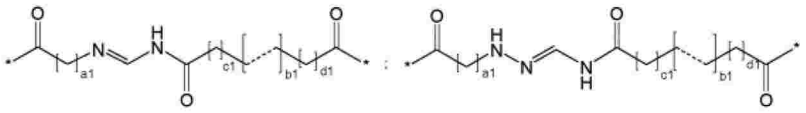




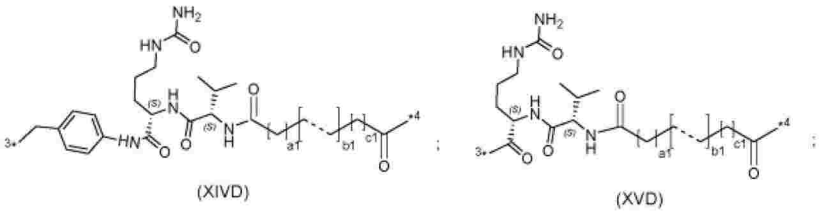
(XD)



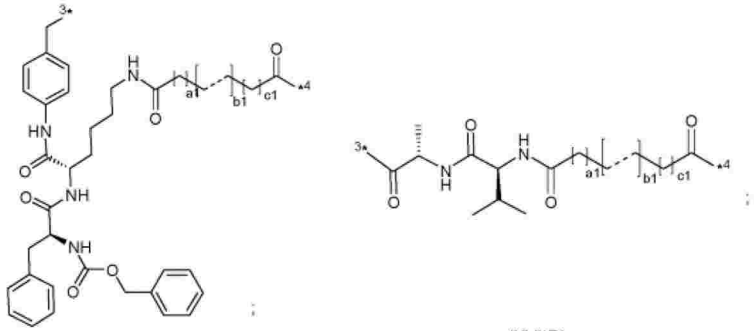
(XID)



(XIID) (XIIID)



(XIVD) (XVD)



(XVID) (XVIID)

（式中、「＊」は、ＸまたはビタミンＥベースの部分の酸素原子に対するビラジカルＬの結合点を表し、「＊3」は、Ｘに対するビラジカルＬの結合点を表し、「＊4」は、ビタミンＥベースの部分の酸素原子に対するビラジカルの結合点を表し、ａ１、ｃ１、ｄ１、ｅ１、ｆ１、ｈ１、ｊ１、およびｋ１は、独立して０～１０、特には０～６の整数であり、ｂ１およびｇ１は、独立して０～１の整数であり、ただしｂ１が０である場合、ａ１またはｃ２のうちの少なくとも１つは０以外であり、ｇ１が０である場合、ｆ１またはｈ１のうちの少なくとも１つは０以外であり、

Ｘ１’は、－Ｏまたは－ＮＨ－であり、

ｐ１は０または１であり、

破線の結合

【化４７】

はそれぞれ、独立して単結合またはあるいは二重結合である）。

【０１０１】

結合点を描写する場合、結合点は、本明細書において「＊」によって示される。特定の結合点が明記されない限り、このことは、リンカーが任意の方向で互換可能に分子の残りに結合し得ることを意味する。

【０１０２】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた一実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ）のラジカルにおいて、Ｌは、－（C_1－C_{12}）アルキレン－、より具体的には―（C_1－C_6）アルキル―であり、任意選択で本明細書中定義されるように置換される。

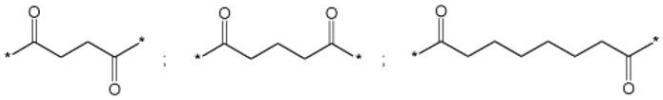
【０１０３】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ）のラジカルにおいて、Ｌは、－（C_1－C_6）アルキル－ＣＯ－または－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル－であり、任意選択で本明細書中定義されるように置換される。

【０１０４】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＩＩＩＤ）のビラジカル、より具体的には式（ＩＩＩＤ）のビラジカルであり、ｂ１は０であり、ａ１＋ｃ１は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、および１２から選択され、さらにより具体的には、Ｌは、

【化４８】

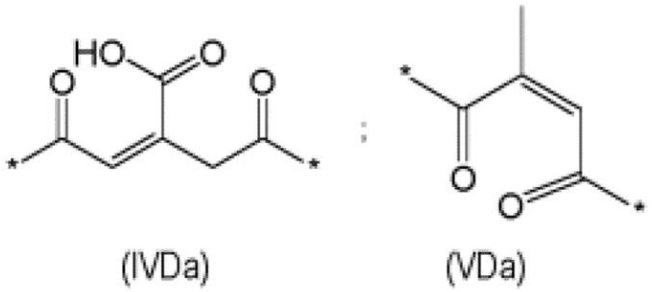


からなる群から選択される式（ＩＩＩＤ）のビラジカルである。

【０１０５】

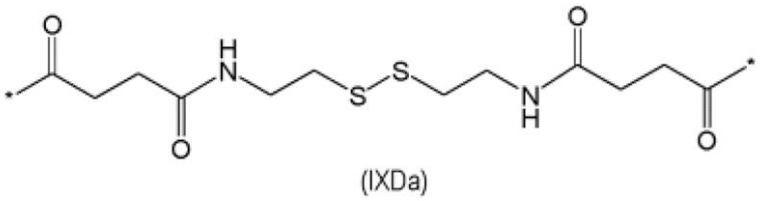
上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＩＶＤ）、（ＶＤ）、および（ＶＩＤ）から選択されるビラジカルであり、より具体的には、式（ＩＶＤ）のビラジカルにおいて、ａ１は１であり、破線の結合は二重結合であり、すなわち式（ＩＶＤ）のビラジカルは、式（ＩＶＤａ）を有し、式（ＶＤ）のビラジカルにおいて、破線の結合は、より具体的には二重結合であり、すなわち式（ＶＤ）のビラジカルは、式（ＶＤａ）を有する。

【化４９】



(IVDa) (VDa)

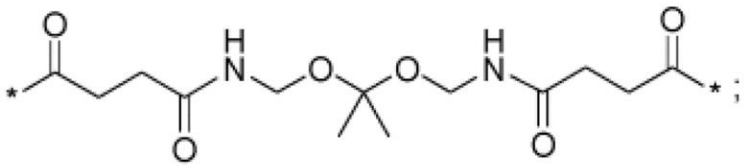
【０１０６】
上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＶＩＤ）、（ＶＩＩＤ）、および（ＶＩＩＩＤ）から選択されるビラジカルであり、より具体的には、式（ＶＩＩＩＤ）のビラジカルにおいて、ａ１は１である。
【０１０７】
上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＩＸＤ）のラジカル、より具体的には、ｂ１およびｇ１が０であり、ａ１、ｃ１、ｄ１、ｅ１、ｆ１、およびｈ１が１である式（ＩＸＤ）のビラジカル、すなわち式（ＩＸＤａ）のビラジカルである。
【化５０】



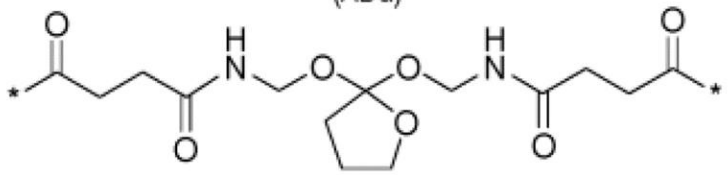
(IXDa)

【０１０８】
上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＸＤ）および（ＸＩＤ）から選択されるビラジカルであり、より具体的には、式（ＸＤ）および（ＸＩＤ）のビラジカルにおいて、ｂ１およびｇ１は０であり、ａ１、ｃ１、ｄ１、ｅ１、ｆ１、およびｈ１は１であり、すなわち式（ＸＤ）および（ＸＩＤ）のビラジカルは、それぞれ式（ＸＤａ）および（ＸＩＤａ）を有する。

【化５１】



(XDa)



(XIDa)

【０１０９】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＸＩＩＤ）および（ＸＩＩＩＤ）から選択されるビラジカルであり、より具体的には式（ＸＩＩＤ）および（ＸＩＩＩＤ）のビラジカルにおいて、ｂ１は０であり、ａ１、ｃ１、およびｄ１は１である。

【０１１０】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＸＩＶＤ）、（ＸＶＤ）、（ＸＶＩＤ）、（ＸＶＩＩＤ）および（ＸＶＩＩＩＤ）から選択されるビラジカルであり、より具体的には、式（ＸＩＶＤ）、（ＸＶＤ）、（ＸＶＩＤ）、（ＸＶＩＩＤ）および（ＸＶＩＩＩＤ）のビラジカルにおいて、ｂ１は０であり、ａ１およびｃ１は１である。

【０１１１】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＸＩＸＤ）のビラジカルであり、ｐ１は０であり、ｊ１およびｋ１は１である。上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＸＩＸＤ）のビラジカルであり、ｐ１は１であり、Ｘ１’は－ＮＨ－であり、ｊ１およびｋ１は１である。上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＸＩＸＤ）から選択されるビラジカルであり、ｐ１は１であり、Ｘ１’は－Ｏ－であり、ｊ１およびｋ１は１である。

【０１１２】

上記または以下で提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態によれば、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ａは、

ａ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{18}$）アルキル、より具体的には－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{18}$）アルキル、さらにより具体的には、上記に定義される式（ＸＩＸ）のラジカル；

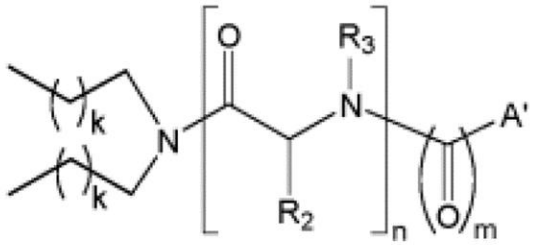
ｂ）－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{18}$）アルケニル、より具体的には－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{18}$）アルケニル，さらにより具体的には上記に定義される式（ＸＸ）のラジカル；

ｃ）本明細書中定義される式（ＶＩＩ）のラジカル；
ｄ）本明細書中定義される式（ＶＩＩＩ）のラジカル；
ｅ）本明細書中定義される式（ＩＸ）のラジカル、より具体的には上記に定義される式（ｉｘ１）、（ｉｘ２）、（ｉｘ３）、（ｉｘ４）、（ｉｘ５）、（ｉｘ６）、（ｉｘ７）、および（ｉｘ８）から選択されるラジカル；
ｆ）本明細書中定義される式（Ｘ）のラジカル、より具体的には上記に定義される式（ｘ１）、（ｘ２）、（ｘ３）、および（ｘ４）から選択されるラジカル；
ｇ）本明細書中定義される式（ＸＩ）のラジカル、より具体的には上記に定義される式（ｘｉ１）のラジカル；
ｈ）本明細書中定義される式（ＸＩＩ）のラジカル；
ｉ）本明細書中定義される式（ＸＩＩＩ）のラジカル；
ｊ）本明細書中定義される式（ＸＩＶ）のラジカル、より具体的には式（ｘｉｖ１）および（ｘｉｖ２）から選択されるラジカル；
ｋ）本明細書中定義される式（ＸＸＩ）のラジカル、より具体的には上記に定義される式（ｘｘｉ１）のラジカル；
ｌ）本明細書中定義される式（ＸＸＩＩ）のラジカル、より具体的には式（ｘｘｉｉ１）および（ｘｘｉｉ２）から選択されるラジカル；ならびに
ｍ）本明細書中定義される式（ＸＸＩＩＩ）のラジカル
からなる群から選択される脂質様部分R^5である。

【０１１３】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、ＡおよびＲ$_1$は同じであり、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{18}$）アルキルであり、ＸはＮである。より具体的には、この実施形態において、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、式（Ｉａ）を有する：

【化５２】



(Ia)

（式中、Ａ’、R_2、R_3、ｍ、ｎ，は、本明細書中定義される通りであり、各ｋは、独立して１～１６の整数であり、より具体的には、各ｋは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）。
さらにより具体的には、式（Ｉａ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、各ｋは、同じ意味を有する。

【０１１４】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態によれば、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、本明細書中定義される脂質様部分R_5であり、ｍは０であり、Ａ’はＨである。

【０１１５】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形

態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ａは、本明細書中定義される脂質様部分R_5であり、ｍは０であり、Ａ’は、アミノ保護基である。限定するものではないが、当該分野で公知の適切なアミノ保護基が使用され得る。アミノ保護基の非限定的な例として、アシルベースの基、カルバメートベースの基、イミドベースの基、スルホンアミドベースの基などが挙げられる。特定の実施形態では、アミノ保護基は、アセチル、メチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル、ｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）、９－フルオレニルメチルオキシ－カルボニル（Ｆｍｏｃ）、アリルオキシカルボニル（Ａｌｌｏｃ）、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル基（Ｔｒｏｃ）、ベンゾイル（Ｂｚ）、ベンジル（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）、３，４－ジメトキシベンジル（ＤＭＰＭ）、ｐ－メトキシフェニル（ＰＭＰ）、トシル（Ｔｓ）、トリメチルシリルエトキシカルボニル（Ｔｅｏｃ）、ベンズヒドリル、トリフェニルメチル（トリチル）、（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル（ＭＭＴ）、ジメトキシトリチル（ＤＭＴ）、およびジフェニルホスフィノからなる群から選択され、さらにより具体的には、アミノ保護基は、アセチルである。

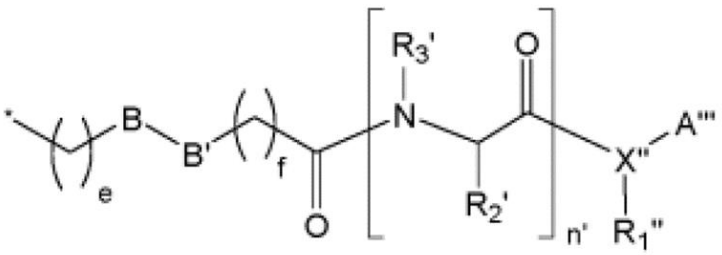
【０１１６】

アミノ保護基の導入および除去は、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｗｉｌｅｙ，３ｒｄ ｅｄ．１９９９，Ｃｈａｐｔｅｒ ７（ｐｐ．４９５－６５３）に記載されるものなどの標準的な方法により行われ得る。

【０１１７】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態によれば、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ａは、本明細書中定義される脂質様部分R_5であり、ｍは１であり、Ａ’はラジカルR_4’であり、R_4’は、式（ＶＩｂ）のラジカルである：

【化５３】



(VIb)

（式中、

ｎ’は、５～２５０の整数であり、

Ｘ’’は、Ｎ、Ｓ、およびＯからなる群から選択され；

R_1’’は、R_1の意味のいずれかを有するラジカルであり、ただしＸ’がＯまたはＳである場合、R_1’’は存在せず、

R_2’は、R_2の意味のいずれかを有するラジカルであり、

R_3’は、R_3の意味のいずれかを有するラジカルであり、

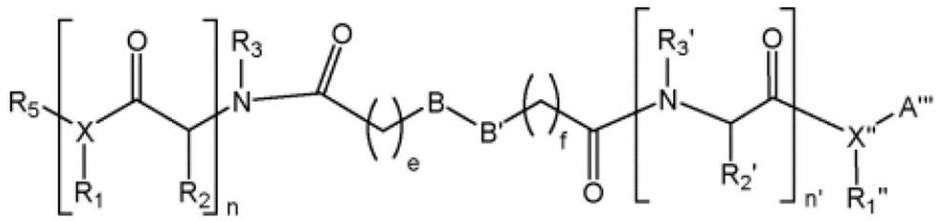
ＢおよびＢ’は、独立してＳまたはCH_2であり、

ｅおよびｆは、独立して１～１８の整数であり、

Ａ’’’は、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＣＯ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアリール、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロシクロアルキル、保護基、脂質様部分Ｒ５、および活性部分からなる群から選択され、Ａ’’’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＮＨ２、－ＮＨ－（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＮＯ２、－Ｎ３、－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＳＯ３Ｈ、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＳＯ２－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、および－ＣＯＮ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２からなる群から選択される１つ以上の基で置換され）、

すなわち式（Ｉ）のリポ―ポリアミノ酸コンジュゲートは、式（Ｉｂ）を有する：

【化５４】



(Ib)

（式中、Ｒ５、Ａ’’’、Ｘ、Ｘ’’、Ｒ１、Ｒ１’’、Ｒ２、Ｒ２’、Ｒ３、Ｒ３’、ｎ、ｎ’、ｅ、ｆ、Ｂ、およびＢ’は、本明細書中定義される通りである）。

【０１１８】

式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおけるＡ、Ｘ、Ｒ１、Ｒ２、およびＲ３の意味に関連する本明細書中記載される全ての実施形態はまた、式（Ｉｂ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおけるＡ’’’、Ｘ’’、Ｒ１、Ｒ２’、およびＲ３’の意味にもそれぞれ当てはまる。

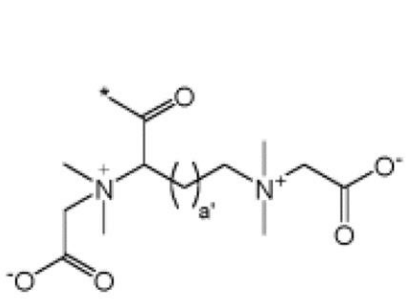
【０１１９】

１つの特定の実施形態では、式（Ｉｂ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、それぞれ、Ｒ５およびＡ’’’が同じ意味を有し、ＸおよびＸ’’が同じ意味を有し、Ｒ１およびＲ１’’が同じ意味を有し、Ｒ２およびＲ２’が同じ意味を有し、Ｒ３およびＲ３’が同じ意味を有し、ＢおよびＢ’が同じ意味を有し、ｅおよびｆが同じ意味を有し、ｎおよびｎ’が同じ意味を有する二量体である。

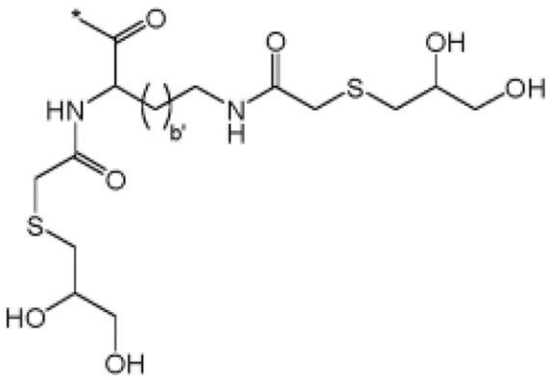
【０１２０】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態によれば、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ａは、本明細書中定義される脂質様部分Ｒ５であり、ｍは０であり、Ａ’は、アミノ酸様部分Ｒ６であり、Ｒ６は、（ＸＶ）、（ＸＶＩ）、および（ＸＶＩＩ）からなる群から選択される：

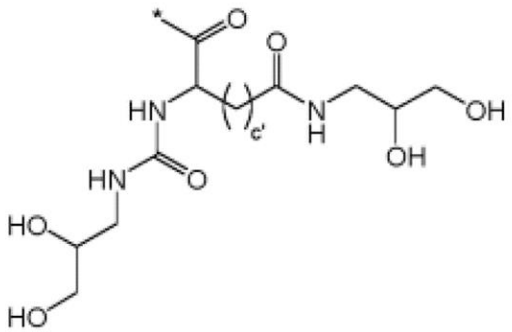
【化５５】



(XV)



(XVI)



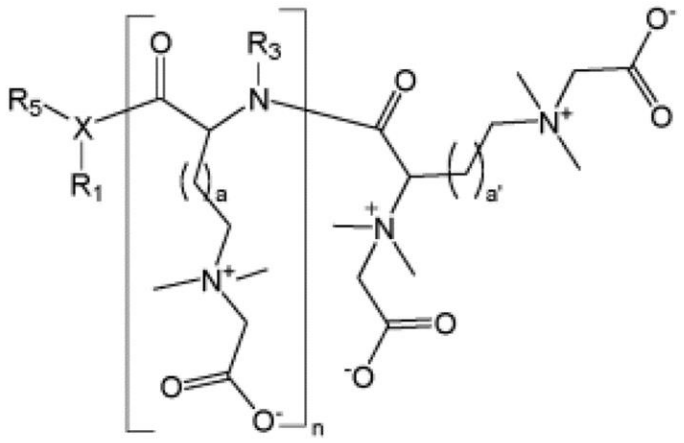
(XVII)

（式中、ａ’、ｂ’、およびｃ’は、独立して１～４の整数である）。

【０１２１】

１つの特定の実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、R_2は、式（ＩＩ）のラジカルであり、Ａは、本明細書中定義される脂質様部分R_5であり、ｍは０であり、Ａ’は、アミノ酸様部分R_6であり、R_6は、式（ＸＶ）のラジカルであり、すなわち、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、式（ＩＣ）を有する：

【化５６】



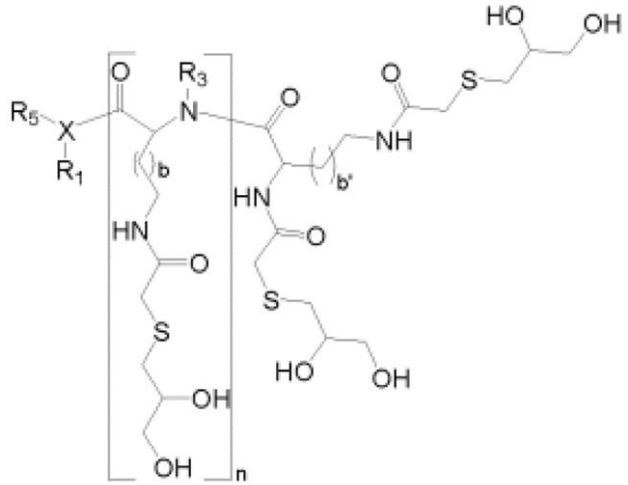
(Ic)

（式中、Ｘ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ５、ｎ、ａ、およびａ’は、本明細書中定義される通りである）。より具体的には、式（ＩＣ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、ａおよびａ’は同じ意味を有し、さらにより具体的には、ａおよびａ’は、両方とも１または２である。

【０１２２】

別のより具体的な実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ｒ２は、式（ＩＩＩ）のラジカルであり、Ａは、本明細書中定義される脂質様部分Ｒ５であり、ｍは０であり、Ａ’はアミノ酸様部分Ｒ６であり、Ｒ６は、式（ＸＶＩ）のラジカルであり、すなわち式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、式（Ｉｄ）を有する：

【化５７】



(Id)

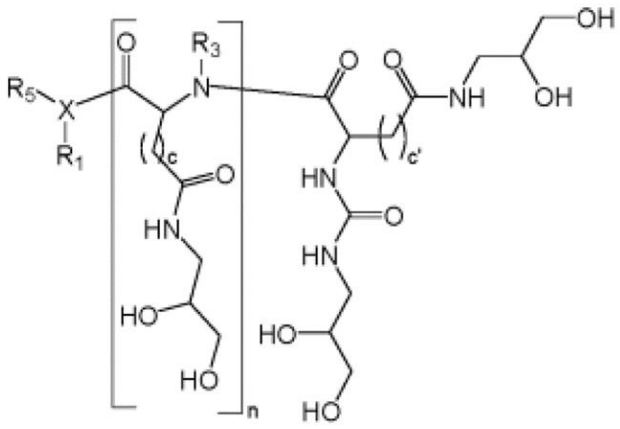
（式中、Ｘ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ５、ｎ、ｂ、およびｂ’は、本明細書中定義される通りである）。より具体的には、式（Ｉｄ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、ｂおよびｂ’は同じ意味を有し、さらにより具体的には、ｂおよびｂ’は、両方とも１または２

である。

【０１２３】

別のより具体的な実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、R_2は、式（ＩＶ）のラジカルであり、Ａは、本明細書中定義される脂質様部分R_5であり、ｍは０であり、Ａ’はアミノ酸様部分R_6であり、R_6は、式（ＸＶＩＩ）のラジカルであり、すなわち式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、式（Ｉｅ）を有する：

【化５８】



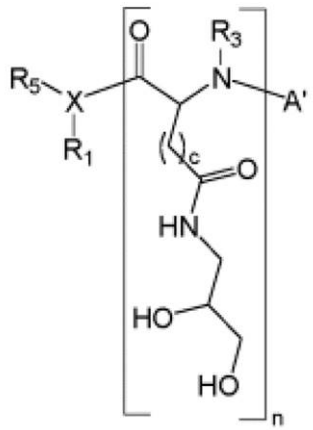
(Ie)

（式中、Ｘ、R_1、R_3、R_5、ｎ、ｃ、およびｃ’は、本明細書中定義される通りである）。より具体的には、式（Ｉｅ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、ｃおよびｃ’は同じ意味を有し、さらにより具体的には、ｃおよびｃ’は、両方とも１または２である。

【０１２４】

別のより具体的な実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、R_2は、式（ＩＶ）のラジカルであり、Ａは、本明細書中定義される脂質様部分R_5であり、ｍは０であり、すなわち式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、式（Ｉｇ）を有する：

【化５９】



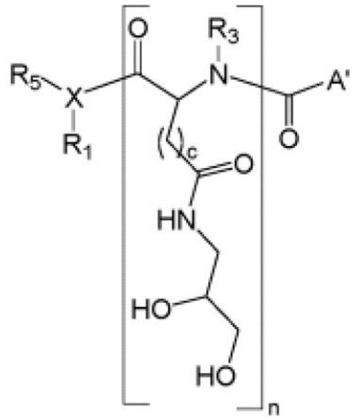
(Ig)

（式中、Ｘ、Ｒ$_1$、Ｒ$_3$、Ｒ$_5$、ｎ、およびｃは、本明細書中定義される通りであり、Ａ’は、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、および（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；Ａ’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、および－ＣＯＮ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、より具体的にはＡ’はメチルである）。

【０１２５】

別のより具体的な実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ｒ$_2$は、式（ＩＶ）のラジカルであり、Ａは、本明細書中定義される脂質様部分Ｒ$_5$であり、ｍは１であり、すなわち式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、式（Ｉｇ’）を有する：

【化６０】



(Ig')

は、脂質様部分Ｒ$_5$であり、Ａ’は、本明細書中定義される脂質様部分Ｒ$_5$’である。

【０１２６】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ａは、本明細書中定義される脂質様部分Ｒ$_5$であり、ｍは１であり、Ａ’は、薬学的活性剤、細胞標的化剤、浸透促進剤、美容上活性剤、および診断上活性剤からなる群から選択される活性部分である。

【０１２７】

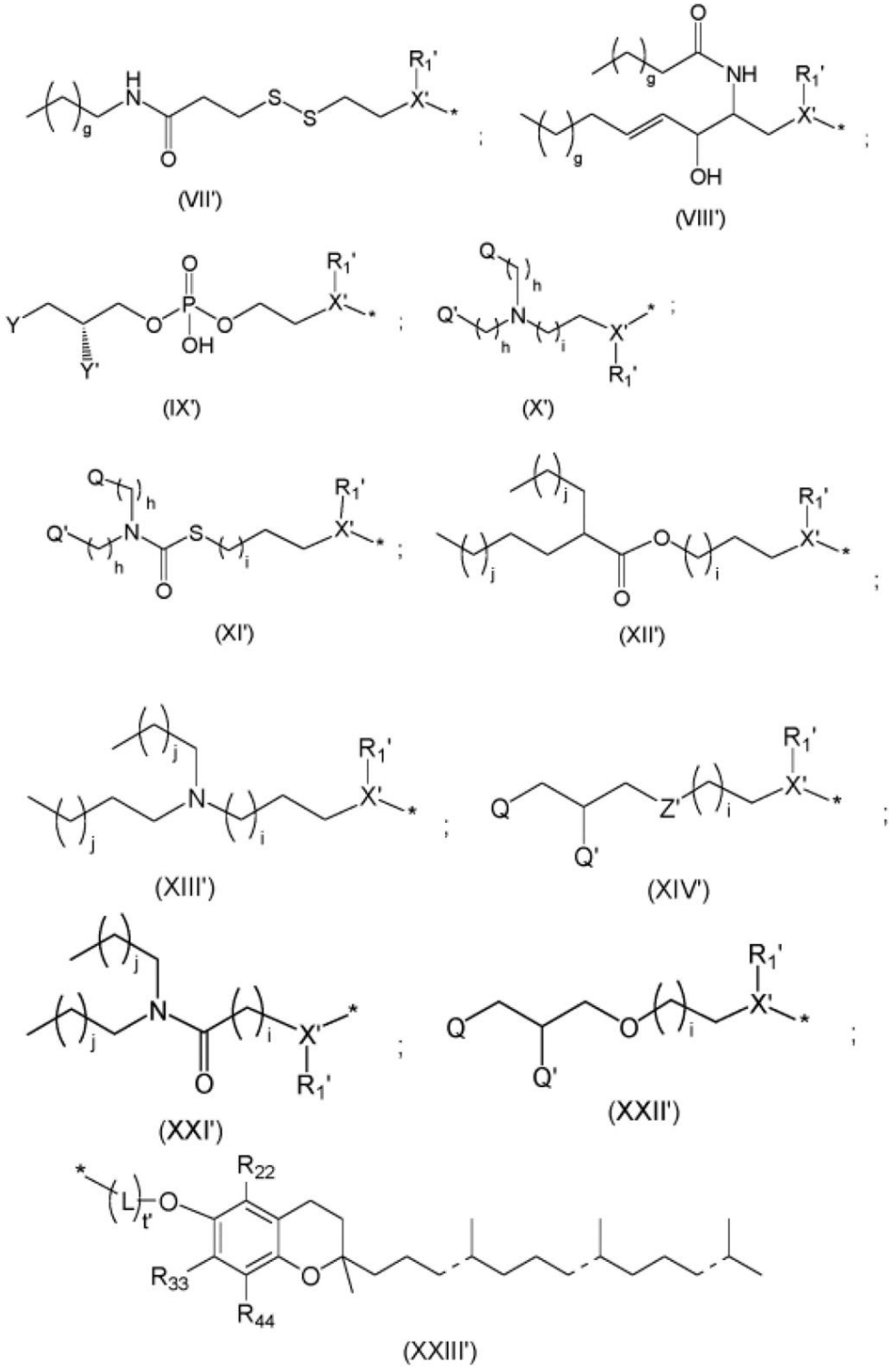
Ａ’における活性部分は、リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートの窒素原子に直接結合してもよく、またはあるいは、これは、リンカーを介して結合してもよい。リンカーが、化学的に実現可能な結合によって分子の残りに結合され得る限り、リンカーの性質は限定されない。たとえば、リンカーは、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＨ$_2$－、－Ｎ＝ＣＨ－、－ＣＨ＝ＮＨ－、－ＮＨ－、－ＮＨ－ＮＨ－、－ＮＨ－Ｎ＝ＣＨ－、－Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$）Ｏ－、－ＣＯ－、－Ｏ（ＣＯ）－、－ＣＯＯ－、－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－ＮＨ（ＣＯ）ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$－、－フェニレン－などからなる群から選択される１つ以上の部分を含むビラジカル鎖であり得る。リンカーは、上記に定義される１～５０個の部分、より具体的には、２～３０個または２～２０個または２～１５個の部分を含み得、アミン結合、アミド結合、カルバメート結合または尿素結合からなる群から選択さ

れる化学的に実現可能な結合によりＰＡＡの窒素原子に結合し得る。

【０１２８】

式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートＡ’および式（ＶＩａ）のラジカルR_4のＡ’’の脂質様部分R_5’は、独立して、－Ｘ’（R_1’）－（C_1－Ｃ１８）アルキル、－Ｘ’（R_1’）－（C_2－Ｃ１８）アルケニル、および式（ＶＩＩ’）、（ＶＩＩＩ’）、（ＩＸ’）、（Ｘ’）、（ＸＩ’）、（ＸＩＩ’）、（ＸＩＩＩ’）、（ＸＩＶ’）、（ＸＸＩ’）、（ＸＸＩＩ’）、または（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルからなる群から選択される：

【化６１】



（式中、Ｙ、Ｙ’、Ｑ、Ｑ’、Ｚ’、Ｘ’、R_1’、ｇ、ｈ、ｉ、ｊ、ｔ’、R_2、R_{33}、R_{44}、破線の結合

【化６２】

、およびＬは、本明細書中定義される通りである）。

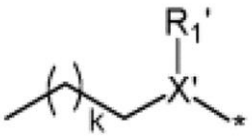
【０１２９】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートのＡ’およびまたは式（ＶＩａ）のラジカルＲ４のＡ’’における脂質様部分R_5’は、独立して、－Ｘ’（R_1’）－（C_1－Ｃ１８）アルキル、Ｘ’（R_1’）－（C_2－Ｃ１８）アルケニル、および式（ＶＩＩ’）、（ＶＩＩＩ’）、（ＩＸ’）、（Ｘ’）、（ＸＩ’）、（ＸＩＩ’）、（ＸＩＩＩ’）、または（ＸＩＶ’）のラジカルからなる群から選択される。

【０１３０】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態では、脂質様部分Ｒ５’は、－Ｘ’（R_1’）－（C_1－Ｃ１８）アルキルであり、より具体的には－Ｘ’（R_1’）－（C_6－Ｃ１８）アルキルである。より具体的には、脂質様部分Ｒ５’は、式（ＸＩＸ’）を有する：

【化６３】



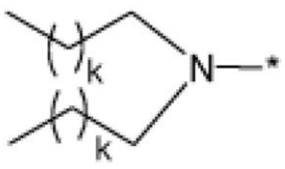
(XIX')

（式中、Ｘ’およびR_1’は、本明細書中定義される通りであり、ｋは、１～１６の整数であり、より具体的には、ｋは１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６である）。

【０１３１】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分Ｒ５’は、－Ｘ’（R_1’）－（C_1－Ｃ１８）アルキルであり、Ｘ’はＮであり、Ｒ１’は、（C_1－Ｃ１８）アルキルであり、より具体的には脂質様部分Ｒ５’は、式（ＸＩＸ’’）を有する：

【化６４】



(XIX'')

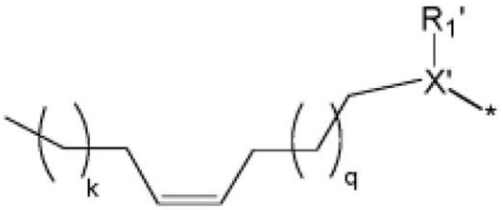
（式中、Ｘ’およびR_1’は、本明細書中定義される通りであり、各ｋは、独立して１～１

６の整数であり、より具体的には各ｋは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、さらにより具体的には、各ｋは、同じ意味を有する）。

【０１３２】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分R_5’は、－Ｘ’（R_1’）－（C_2－C_{18}）アルケニルであり、より具体的には－Ｘ’（R_1’）－（C_6－C_{18}）アルケニルである。さらにより具体的には、脂質様部分R_5’は、式（ＸＸ’）を有する：

【化６５】



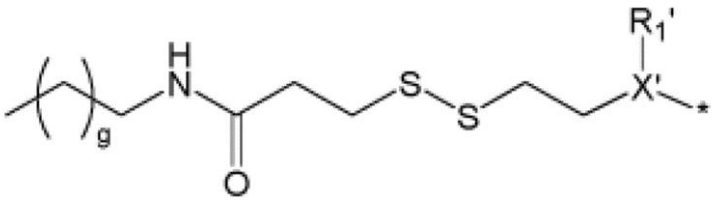
(XX')

（式中、Ｘ’およびR_1’は、本明細書中定義される通りであり、ｋは、１～１６の整数であり、より具体的にはｋは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、ｑは、０～１８の整数であり、より具体的にはｑは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８である）。

【０１３３】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分R_5’は、式（ＶＩＩ’）を有する：

【化６６】



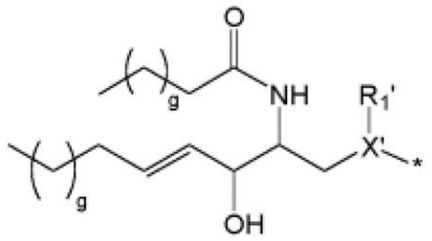
(VII')

（式中、ｇは、０～１８の整数であり、より具体的にはｑは０～１２であり、さらにより具体的にはｇは０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。

【０１３４】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分R_5’は、式（ＶＩＩＩ’）を有する：

【化６７】



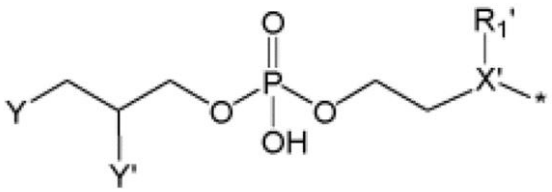
(VIII')

（式中、各ｇは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には、各ｇは、独立して０～１２であり、さらにより具体的には、各ｇは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。

【０１３５】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分Ｒ$_5$’は、式（ＩＸ’）を有する：

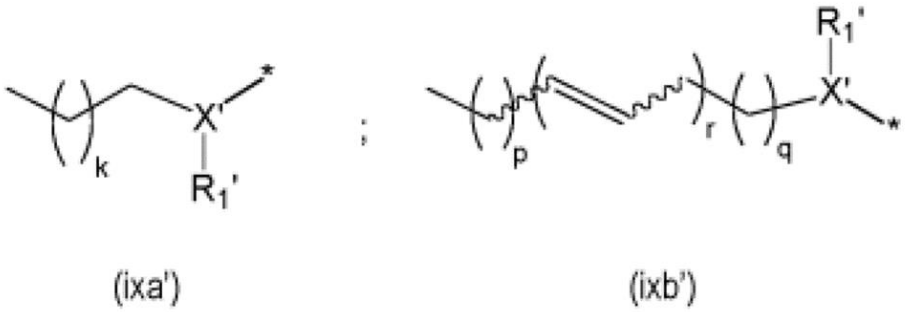
【化６８】



(IX')

（式中、Ｘ’およびＲ$_1$’は、本明細書中定義される通りであり、ＹおよびＹ’は、独立して－ＯＨ、－ＣＯＯＲｘ、および－ＯＣＯＲｘから選択され、各Ｒｘは、独立して－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{18}$）アルキルまたは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{18}$）アルケニルである）。より具体的には、式（ＩＸ’）の脂質様部分Ｒ$_5$’において、各Ｒｘは、独立して式（ｉｘａ’）および（ｉｘｂ’）から選択されるラジカルである：

【化６９】



(ixa') (ixb')

（式中、Ｘ’およびＲ１’は、本明細書中定義される通りであり、波線の結合は、二重結合の立体化学が定義されていない（すなわち、これはシス異性体およびトランス異性体を含む）ことを意味し、ｋは、１～１６の整数であり、より具体的には、ｋは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、ｐおよびｑは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には、ｐおよびｑは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８であり；ｒは、０～６の整数であり、より具体的には、ｒは、０、１、２、３、４、５、または６である）。

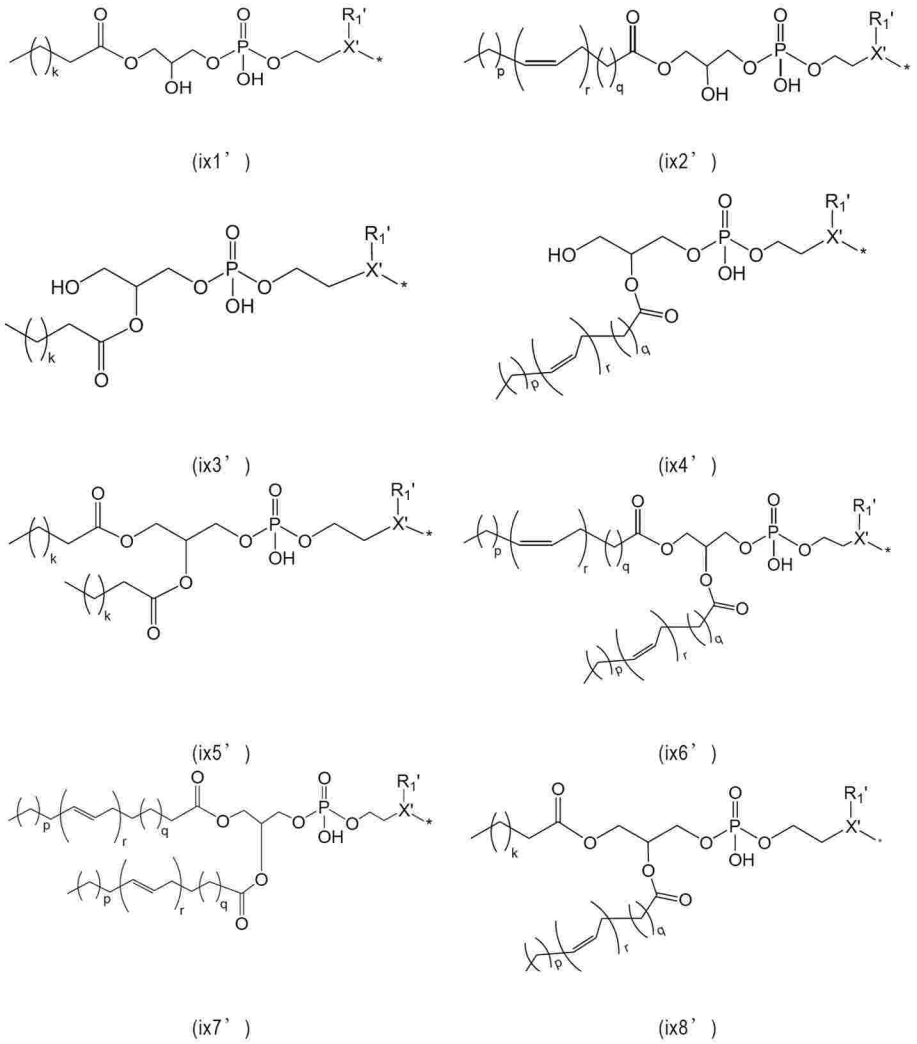
【０１３６】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた１つの特定の実施形態では、式（ＩＸ’）の脂質様部分R_5’において、ＹおよびＹ’は同じである。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＩＸ’）の脂質様部分において、ＹおよびＹ’は異なる。

【０１３７】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＩＸ’）の脂質様部分R_5’は、式（ｉｘ１’）、（ｉｘ２’）、（ｉｘ３’）、（ｉｘ４’）、（ｉｘ５’）、（ｉｘ６’）、（ｉｘ７’）、および（ｉｘ８’）から選択される：

【化７０】



（式中、X’およびR_1’は、本明細書中定義される通りであり、各ｋは、独立して１～１６の整数であり、より具体的には各ｋは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、各ｐおよび各ｑは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には各ｐおよび各ｑは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８であり、各ｒは、独立して０～６の整数であり、より具体的には各ｒは、独立して０、１、２、３、４、５、または６である）。

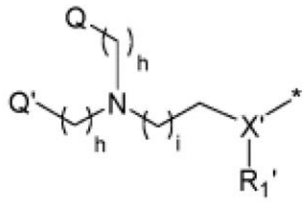
【０１３８】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた特定の実施形態では、式（ｉｘ５’）の脂質様部分R_5’において、各ｋは、同じ意味を有する。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態によれば、式（ｉｘ６’）および（ｉｘ７’）の脂質様部分R_5’において、各ｐは、同じ意味を有し、各ｒは同じ意味を有し、各ｑは同じ意味を有する。

【０１３９】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態では、脂質様部分R_5’は、式（Ｘ’）を有する：

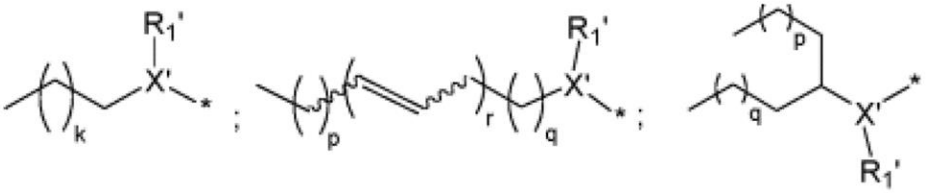
【化７１】



(X')

（式中、Ｘ’およびR_1’は、本明細書中定義される通りであり、ＱおよびＱ’は、独立して－ＯＣＯＲｙおよび－ＣＯＯＲｙから選択され、各Ｒｙは、独立して－（C_1－C_{18}）アルキルまたは－（C_2－C_{18}）アルケニルであり、各ｈは、独立して１～１８の整数であり、より具体的には、各ｈは、独立して１～１２であり、さらにより具体的には、各ｈは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２であり、ｉは、０～１８の整数であり、より具体的には、ｉは０～１２であり、さらにより具体的には、ｉは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である。より具体的には、式（Ｘ）の脂質様部分R_5において、各Ｒｙは、独立して式（ｘａ’）、（ｘｂ’）、および（ｘｃ’）から選択されるラジカルである：

【化７２】



(xa') (xb') (xc')

（式中、Ｘ’およびR_1’は、本明細書中定義される通りであり、波線の結合は、二重結合の立体化学が定義されていない（すなわち、これはシス異性体およびトランス異性体を含む）ことを意味し、ｋは、１～１６の整数であり、より具体的には、ｋは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、ｐおよびｑは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には、ｐおよびｑは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８であり；ｒは、０～６の整数であり、より具体的には、ｒは、０、１、２、３、４、５、または６である）。

【０１４０】

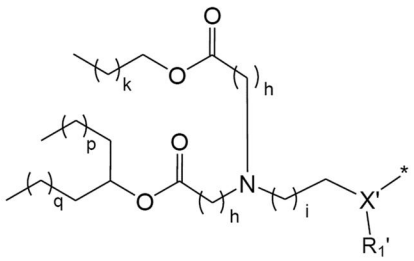
上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた１つの特定の実施形態では、式（Ｘ’）の脂質様部分R_5’において、ＱおよびＱ’は、両方とも－ＯＣＯＲｙである。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わ

せた別の特定の実施形態では、式（Ｘ’）の脂質様部分R_5’において、ＱおよびＱ’は、両方とも－ＣＯＯＲｙである。

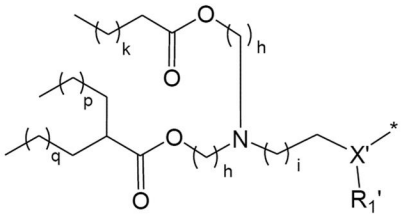
【０１４１】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（Ｘ’）の脂質様部分R_5’は、式（ｘ１’）、（ｘ２’）、（ｘ３’）、および（ｘ４’）から選択される：

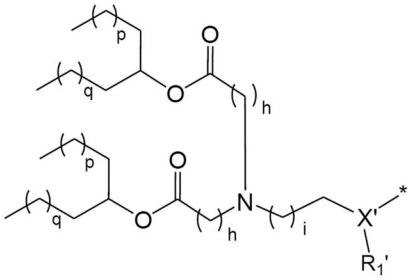
【化７３】



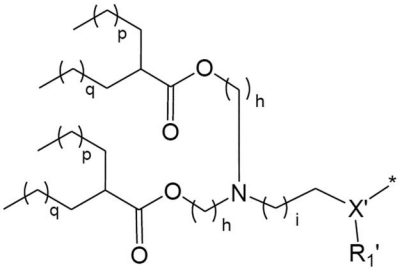
(x1’)



(x2’)



(x3’)



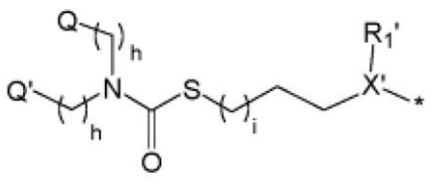
(x4’)

（式中、Ｘ’およびＲ１’は、本明細書中定義される通りであり、ｋは、１～１６の整数であり、より具体的にはｋは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、各ｐおよび各１は、独立して０～１８の整数であり、より具体的には各ｐおよび各ｑは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８であり、各ｈは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２であり、ｉは、０～１２の整数であり、より具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。

【０１４２】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態では、脂質様部分R_5’は、式（ＸＩ’）を有する：

【化７４】

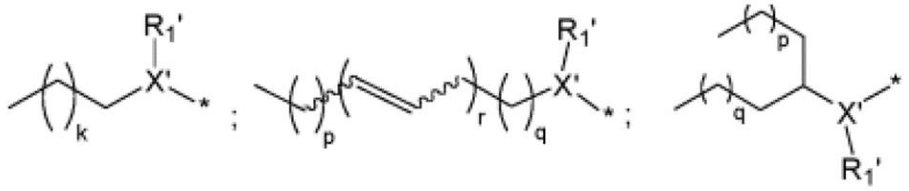


(XI’)

（Ｘ’およびＲ１’は、本明細書中定義される通りであり、ＱおよびＱ’は、独立して－Ｏ

ＣＯＲｙおよび－ＣＯＯＲｙから選択され、各Ｒｙは、独立して－（Ｃ１－Ｃ１８）アルキルまたは－（Ｃ２－Ｃ１８）アルケニルであり、各ｈは、独立して１～１８の整数であり、より具体的には各ｈは、独立して１～１２であり、さらにより具体的には、各ｈは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２であり、ｉは、０～１８の整数であり、より具体的にはｉは、０～１２であり、さらにより具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。より具体的には、式（ＸＩ’）の脂質様部分R_5’において、各Ｒｙは、独立して式（ｘｉａ’）、（ｘｉｂ’）、および（ｘｉｃ’）から選択されるラジカルである：

【化７５】



(xia') (xib') (xic')

（式中、Ｘ’およびＲ１’は、本明細書中定義される通りであり、波線の結合は、二重結合の立体化学が定義されていない（すなわち、これはシス異性体およびトランス異性体を含む）ことを意味し、ｋは、１～１６の整数であり、より具体的には、ｋは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、ｐおよびｑは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には、ｐおよびｑは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８であり；ｒは、０～６の整数であり、より具体的には、ｒは、０、１、２、３、４、５、または６である）。

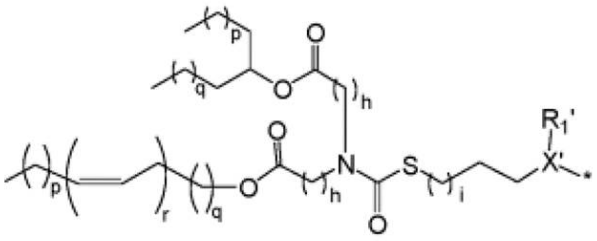
【０１４３】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた１つの特定の実施形態では、式（ＸＩ’）の脂質様部分R_5’において、ＱおよびＱ’は、両方とも－ＯＣＯＲｙである。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＸＩ’）の脂質様部分R_5’において、ＱおよびＱ’は、両方とも－ＣＯＯＲｙである。

【０１４４】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＸＩ’）の脂質様部分R_5’は、式（ｘｉ１’）を有する：

【化７６】



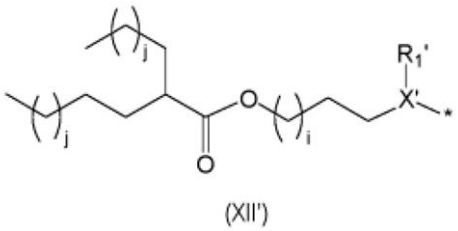
(xi1')

（式中、Ｘ’およびＲ１’は、本明細書中定義される通りであり、各ｐおよび各ｑは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には各ｐおよび各１は、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８であり、ｒは、０～６の整数であり、より具体的には各ｒは、独立して０、１、２、３、４、５、または６であり、各ｈは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２であり、ｉは、０～１２の整数であり、より具体的にはｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である。

【０１４５】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態では、脂質様部分Ｒ５’は、式（ＸＩＩ’）を有する：

【化７７】



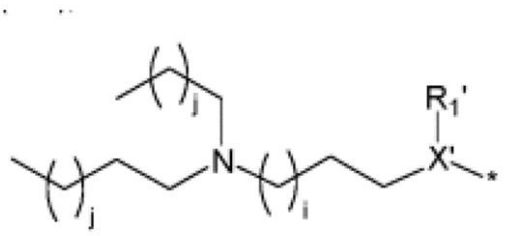
(XII')

（式中、Ｘ’およびＲ１’は、本明細書中定義される通りであり、ｉは、０～１８の整数であり、より具体的にはｉは、０～１２であり、さらにより具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２であり、各ｊは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には各ｊは、独立して０～１２から選択され、さらにより具体的には、各ｊは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。

【０１４６】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態では、脂質様部分Ｒ５’は、式（ＸＩＩＩ’）を有する：

【化７８】



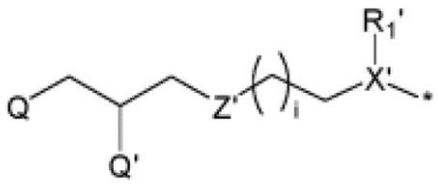
(XIII')

（式中、Ｘ’およびＲ１’は、本明細書中定義される通りであり、ｉは、０～１８の整数であり、より具体的には、ｉは、０～１２であり、さらにより具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２であり、各ｊは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には、各ｊは、独立して０～１２から選択され、さらにより具体的には、各ｊは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。

【０１４７】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分R_5’は、式（ＸＩＶ’）を有する：

【化７９】



(XIV')

（式中、Ｘ’およびＲ１’は、本明細書中定義される通りであり、ＱおよびＱ’は、独立して－ＯＣＯＲｙおよび－ＣＯＯＲｙから選択され；Ｚ’は、－ＯＣＯ－、－ＣＯＯ－、－ＮＲｚ’ＣＯ－、および－ＣＯＮＲｚ’－から選択され；各Ｒｚ’は、ＨまたはＲｚであり、各ＲｙおよびＲｚは、独立して－（C_1－C_{18}）アルキルまたは－（C_2－C_{18}）アルケニルであり、ｉは、０～１８の整数であり、より具体的には、ｉは、０～１２であり、さらにより具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。より具体的には、式（ＸＩＶ’）の脂質様部分R_5’において、R_yは、独立して、式（ｘｉｖａ）および（ｘｉｖｂ）から選択されるラジカルである：

【化８０】



(xiva')　　(xivb')

（式中、波線の結合は、二重結合の立体化学が定義されていない（すなわち、これはシス異性体およびトランス異性体を含む）ことを意味し、ｋは、１～１６の整数であり、より具体的には、ｋは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、ｐおよびｑは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には、ｐおよびｑは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８であり；ｒは、０～６の整数であり、より具体的には、ｒは、０、１、２、３、４、５、または６である）。

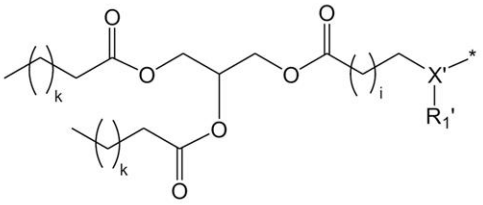
【０１４８】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた１つの特定の実施形態では、式（ＸＩＶ’）の脂質様部分R_5’において、ＱおよびＱ’は、両方とも－ＯＣＯＲｙである。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＸＩＶ’）の脂質様部分R_5’において、ＱおよびＱ’は、両方とも－ＣＯＯＲｙである。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＸＩＶ’）の脂質様部分R_5’において、Ｚ’は、－ＯＣＯ－である。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＸＩＶ’）の脂質様部分R_5’において、Ｚ’は、－ＣＯＮＲｚ’である。

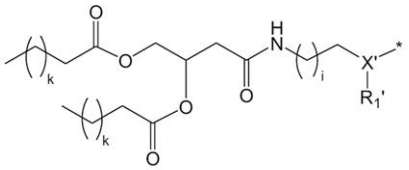
【０１４９】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＸＩＶ’）の脂質様部分R_5’は、式（ｘｉｖ１’）および（ｘｉｖ２’）から選択される：

【化８１】



(xiv1’)



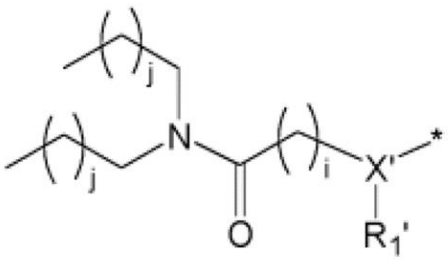
(xiv2’)

（式中、Ｘ’およびＲ’は、本明細書中定義される通りであり、各ｋは、独立して１～１６の整数であり、より具体的には、各ｋは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、ｉは、０～１２の整数であり、より具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。

【０１５０】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分R_5’は、式（ＸＸＩ’）を有する：

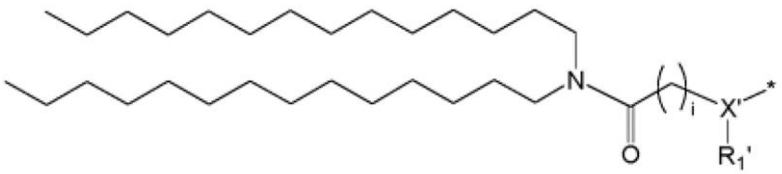
【化８２】



(XXI')

（式中、Ｘ’およびＲ１’は、本明細書中定義される通りであり、ｉは、０～１８の整数であり、より具体的には、ｉは、０～１２であり、さらにより具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２であり、各ｊは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には、各ｊは、独立して０～１２から選択され、さらにより具体的には、各ｊは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた１つの特定の実施形態では、式（ＸＸＩ’）の脂質様部分R_5’は、式（ｘｘｉ１’）を有する：

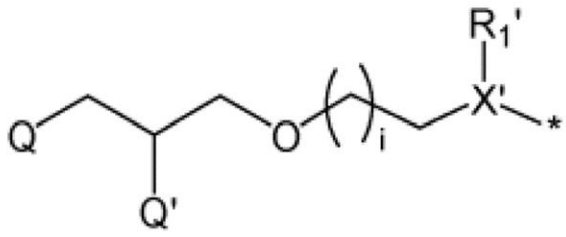
【化８３】



(xxi1')

（式中、Ｘ’およびＲ１’は、本明細書中定義される通りである）。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分Ｒ５’は、式（ＸＸＩＩ’）を有する：

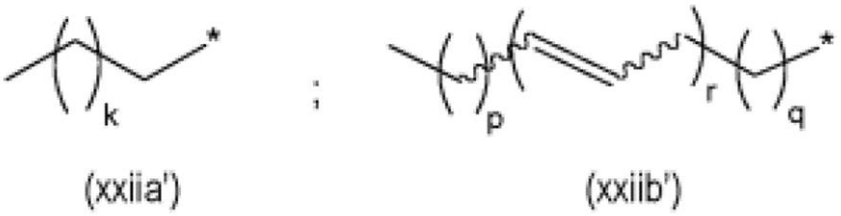
【化８４】



(XXII')

（式中、Ｘ’およびＲ１’は、本明細書中定義される通りであり、ＱおよびＱ’は、独立して－ＯＣＯＲｙおよび－ＣＯＯＲｙから選択され、各Ｒｙは、独立して－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{18}$）アルキルまたは－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{18}$）アルケニルから選択され、ｉは、０～１８の整数であり、より具体的には、ｉは、０～１２であり、さらにより具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。より具体的には、式（ＸＸＩＩ’）の脂質様部分Ｒ$_{5}$’において、各Ｒｙは、独立して式（ｘｘｉｉａ）および（ｘｘｉｉｂ）から選択されるラジカルである：

【化８５】



(xxiia') ; (xxiib')

（式中、波線の結合は、二重結合の立体化学が定義されていない（すなわち、これはシス異性体およびトランス異性体を含む）ことを意味し、ｋは、１～１６の整数であり、より具体的には、ｋは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、ｐおよびｑは、独立して０～１８の整数であり、より具体的には、ｐおよびｑは、独立して０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８であり；ｒは、０～６の整数であり、より具体的には、ｒは、０、１、２、３、４、５、または６である）。

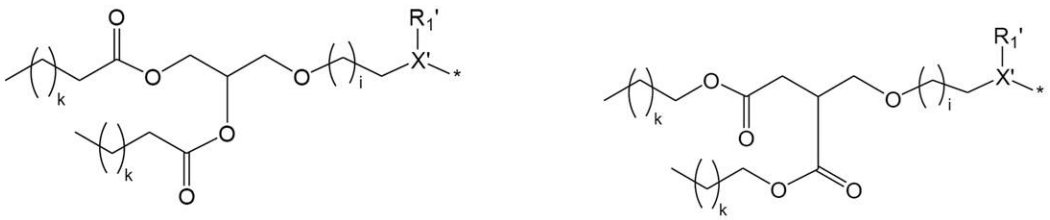
【０１５１】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた１つの特定の実施形態では、式（ＸＸＩＩ’）の脂質様部分R_5’において、ＱおよびＱ’は、両方とも－ＯＣＯＲｙである。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＸＸＩＩ’）の脂質様部分R_5’において、ＱおよびＱ’は、両方とも－ＣＯＯＲｙである。

【０１５２】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の特定の実施形態では、式（ＸＸＩＩ’）の脂質様部分R_5’は、式（ｘｘｉｉ１’）、および（ｘｘｉｉ２’）から選択される：

【化８６】



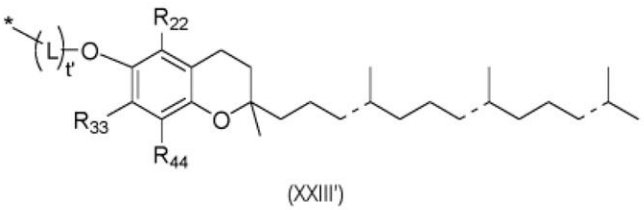
(xxii1’) (xxii2’)

（式中、Ｘ’およびＲ１’は、本明細書中定義される通りであり、各ｋは、独立して１～１６の整数であり、より具体的には、各ｋは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６であり、ｉは、０～１２の整数であり、より具体的には、ｉは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２である）。

【０１５３】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、脂質様部分Ｒ５は、式（ＸＸＩＩＩ’）を有する：

【化８７】



(XXIII')

（式中、ｔ’、Ｒ２２、Ｒ３３、Ｒ４４、破線の結合

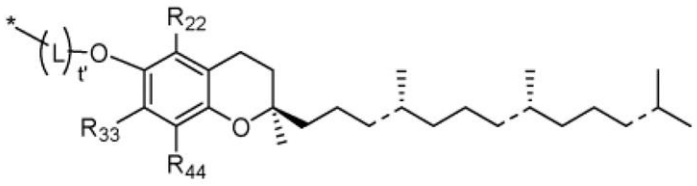
【化８８】

、およびＬは、本明細書中定義される通りである）。

【０１５４】

より具体的な実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルにおいて、クロマン環に結合したアルキル鎖の破線の結合のそれぞれは、単結合であり、Ｒ２２、Ｒ３３、およびＲ４４は、以下の意味から選択される：（ｉ）Ｒ２２、Ｒ３３、およびＲ４４はメチルであり、（ｉｉ）Ｒ２２、Ｒ４４はメチルであり、Ｒ３３は水素であり、（ｉｉｉ）Ｒ３３およびＲ４４はメチルであり、Ｒ２２は水素であり、および（ｉｖ）Ｒ４４は、メチルであり、Ｒ２２およびＲ３３は、水素である。さらにより具体的には、クロマン環に結合したアルキル鎖の破線の結合のそれぞれは、単結合であり、Ｒ２２、Ｒ３３、およびＲ４４は、メチルである。さらにより具体的には、式（ＸＸＩＩＩ’）は、式（ｘｘｉｉｉ１’）を有する：

【化８９】



(xxxiii1')

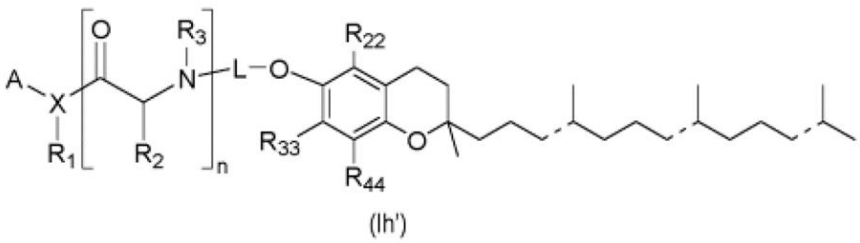
【０１５５】

別のより具体的な実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルにおいて、クロマン環に結合したアルキル鎖の破線の結合のそれぞれは、二重結合であり、Ｒ２２、Ｒ３３、およびＲ４４は、以下の意味から選択される：（ｉ）Ｒ２２、Ｒ３３、およびＲ４４はメチルであり、（ｉｉ）Ｒ２２、Ｒ４４はメチルであり、Ｒ３３は水素であり、（ｉｉｉ）Ｒ３３およびＲ４４はメチルであり、Ｒ２２は水素であり、および（ｉｖ）Ｒ４４は、メチルであり、Ｒ２２およびＲ３３は、水素である。より具体的な実施形態では、クロマン環に結合したアルキル鎖の破線の結合のそれぞれは、二重結合であり、Ｒ２２、Ｒ３３、およびＲ４４は、メチルである。

【０１５６】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、Ａは、式（ＸＸＩＩＩ’）を有する脂質様部分R_5であり、ｍは０であり、ｔ’は１であり、すなわち式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、式（Ｉｈ’）を有する：

【化９０】



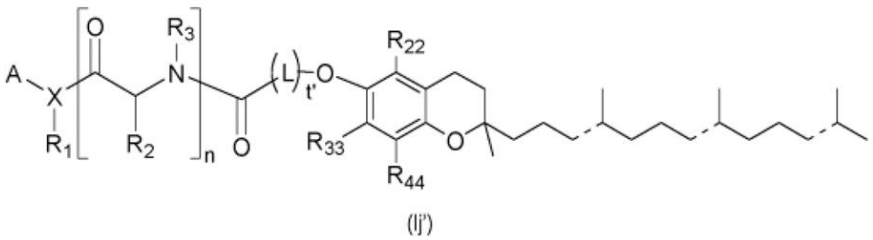
(Ih')

（式中、Ａ、Ｘ、R_1、R_2、R_3、ｎ、Ｒ２２、Ｒ３３、Ｒ４４、Ｌ、および破線の結合

【化９１】

は、本明細書中定義される通りである）。

【０１５７】
上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、Ａは、式（ＸＸＩＩＩ’）を有する脂質様部分R_5であり、ｍは１であり、すなわち式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、式（Ｉｊ’）を有する：
【化９２】

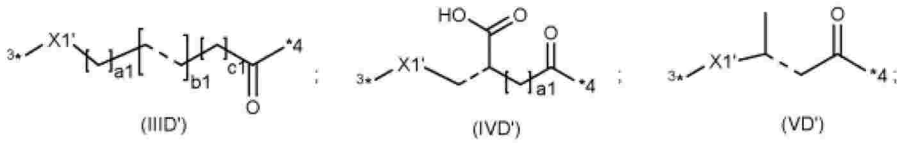


(Ij')

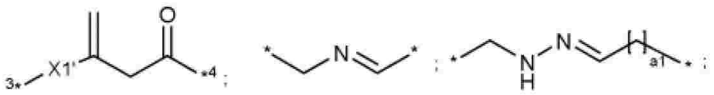
（式中、Ａ’、R_2、R_3、ｍ、ｎ、R_{22}、R_{33}、R_{44}、Ｌ、および破線の結合
【化９３】

は、本明細書中定義される通りである）。
【０１５８】
上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた特定の実施形態によれば、式（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルにおいて、リンカーＬは、ハロゲン、－ＯＨ、－$NR_{aa}R_{bb}$、－ＳＨ、－$NHNH_2$、－$COOR_{cc}$、－CF_3、および－OCF_3からなる群から選択される１つ以上の置換基で任意選択で置換された－Ｘ１’－（C_1－C_{12}）アルキレンからなる群から選択されるビラジカルであり、R_{aa}、R_{bb}、およびR_{cc}は、Ｈ、－フェニル、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_2－C_6）アルケニル、－（C_1－C_6）アルキルフェニル、およびフェニル（C_1－C_6）アルキル；Ｘ’－（C_1－C_6）アルキル－ＣＯ－；および式（ＩＩＩＤ’）、（ＩＶＤ’）、（ＶＤ’）、（ＶＩＤ’）、（ＶＩＩＤ）、（ＶＩＩＩＤ）、（ＩＸＤ’）、（ＸＤ’）、（ＸＩＤ’）、（ＸＩＩＤ’）、（ＸＩＩＩＤ’）、（ＸＩＶＤ’）、（ＸＶＤ’）、（ＸＶＩＤ’）、（ＸＶＩＩＤ’）、または（ＸＩＸＤ’）のビラジカルからなる群から選択される：

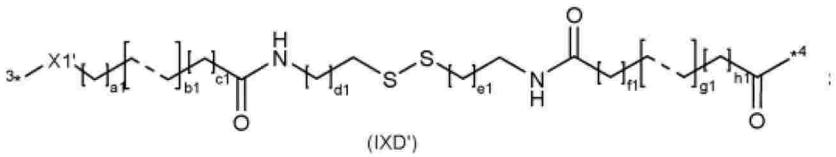
【化９４】



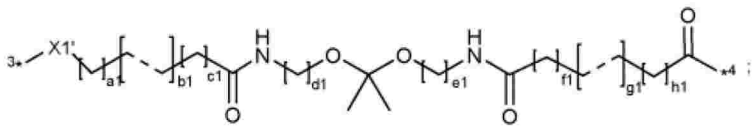
(IIID') (IVD') (VD')



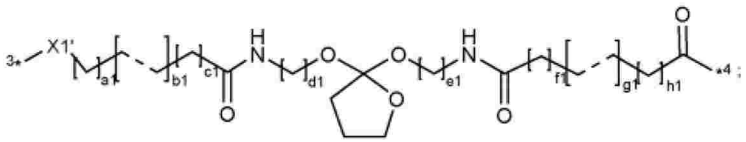
(VID') (VIID') (VIIID')



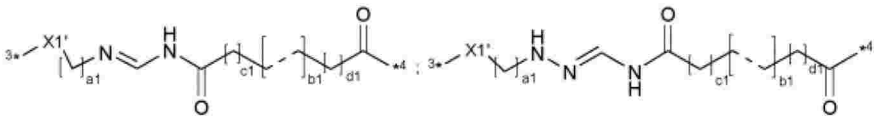
(IXD')



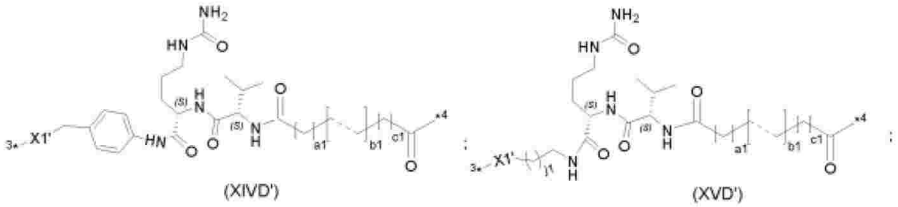
(XD')



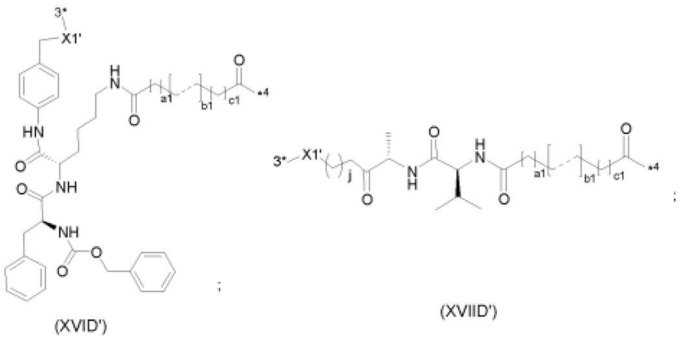
(XID')



(XIID') (XIIID')

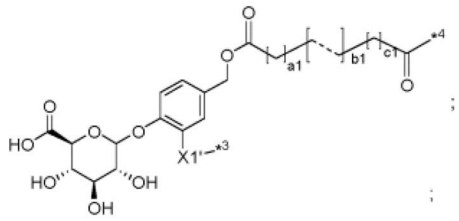


(XIVD') (XVD')

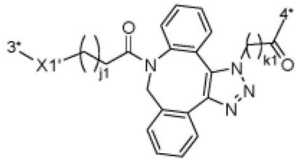


(XVID')

(XVIID')



(XVIIID')



(XIXD')

（式中、「＊」は、ＰＡＡまたはビタミンＥベースの部分の酸素原子に対するビラジカルＬの結合点を表し、「＊3」は、ＰＡＡに対するビラジカルＬの結合点を表し、「＊4」は、ビタミンＥベースの部分の酸素原子に対するビラジカルの結合点を表し、ａ１、ｃ１、ｄ１、ｅ１、ｆ１、ｈ１、ｊ１、およびｋ１は、独立して０～１０、特には０～６の整数であり、ｂ１およびｇ１は、独立して０～１の整数であり、ただしｂ１が０である場合、ａ１またはｃ１のうちの少なくとも１つは０以外であり、ｇ１が０である場合、ｆ１またはｈ１のうちの少なくとも１つは０以外であり、

Ｘ１’は、－Ｏまたは―ＮＨ－であり、

破線の結合

【化９５】

はそれぞれ、独立して単結合またはあるいは二重結合である）。

【０１５９】

結合点を描写する場合、結合点は、本明細書において「＊」を用いて表される。特定の結合点が明記されない限り、リンカーは、互換可能に分子の残りに結合し得ることを意味する。

【０１６０】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた一実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルにおいて、Ｌは、－X_1’－（C_1－C_{12}）アルキレン、より具体的には－X_1’－（C_1－C_6）アルキル－であり、任意選択で本明細書中定義されるように置換される。

【０１６１】

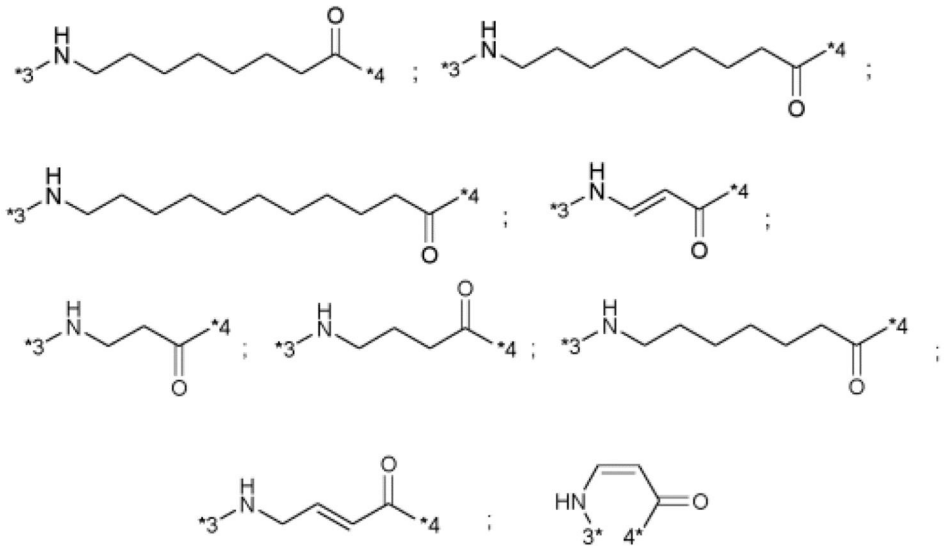
上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせ

た別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルにおいて、Ｌは、X_1’－（C_1－C_6）アルキル－ＣＯ、またはX_1’－（C_1－C_6）アルキル－であり、任意選択で本明細書中定義されるように置換される。

【０１６２】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＩＩＩＤ’）のビラジカル、より具体的には式（ＩＩＩＤ’）のビラジカル（式中、ｂは０であり、ａ１＋ｃ１は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、および１２から選択される）であり、さらにより具体的には、Ｌは、

【化９６】

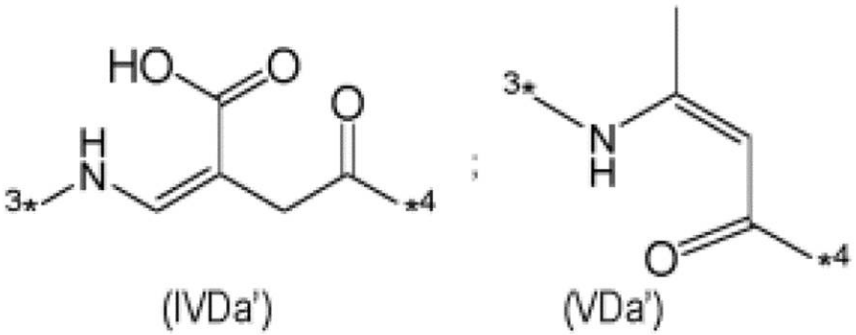


からなる群から選択される式（ＩＩＩＤ’）のビラジカルである。

【０１６３】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＩＶＤ’）、（ＶＤ’）、および（ＶＩＤ’）から選択されるビラジカルであり、より具体的には、Ｘ１’は、－ＮＨ－であり、さらにより具体的には、式（ＩＶＤ’）のビラジカルにおいて、ａ１は１であり、破線の結合は、二重結合であり、すなわち式（ＩＶＤ’）のビラジカルは、式（ＩＶＤａ’）を有し、式（ＶＤ’）のビラジカルにおいて、破線の結合は、より具体的には二重結合であり、Ｘ１’は、－ＮＨ－であり、すなわち式（ＶＤ’）のビラジカルは、式（ＶＤａ’）を有する。

【化９７】



(IVDa')　　(VDa')

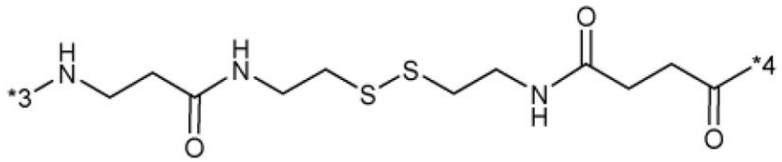
【０１６４】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＶＩＤ’）、（ＶＩＩＤ’）、および（ＶＩＩＩＤ’）から選択されるビラジカルであり、より具体的には、式（ＶＩＩＩＤ’）のビラジカルにおいて、ａ１は、１である。

【０１６５】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルにおいて。Ｌは、式（ＩＸＤ’）のビラジカルであり、より具体的には、式（ＩＸＤ’）のビラジカル（式中、ｂ１およびｇ１は０であり、ａ１、ｃ１、ｄ１、ｅ１、ｆ１、およびｈ１は１であり、X_1’は－ＮＨ－である）であり、すなわち式（ＩＸＤａ’）のビラジカルである：

【化９８】



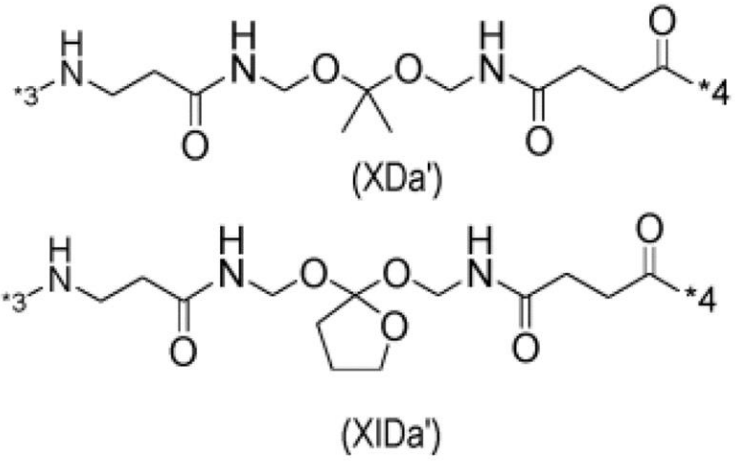
(IXDa')

【０１６６】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＸＤ’）および（ＸＩＤ’）から選択されるビラジカルであり、より具体的には式（ＸＤ’）および（ＸＩＤ’）のビラジカルにおいて、ｂ１およびｇ１は、０であり、ａ１、ｃ１、ｄ１、ｅ１、

ｆ１、およびｈ１は１であり、Ｘ１’は、－ＮＨ－であり、すなわち式（ＸＤ’）、および（ＸＩＤ’）のビラジカルは、それぞれ式（ＸＤａ’）、および（ＸＩＤａ’）を有する。

【化９９】



【０１６７】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＸＩＩＤ’）および（ＸＩＩＩＤ’）から選択され、より具体的には、式（ＸＩＩＤ’）および（ＸＩＩＩＤ’）のビラジカルにおいて、ｂ１は０であり、ａ１、ｃ１、およびｄ１は１であり、Ｘ１’は、－ＮＨ－である。

【０１６８】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＸＩＶＤ’）、（ＸＶＤ’）、（ＸＶＩＤ’）、（ＸＶＩＩＤ’）、および（ＸＶＩＩＩＤ’）から選択されるビラジカルであり、より具体的には、式（ＸＩＶＤ’）、（ＸＶＤ’）、（ＸＶＩＤ’）、（ＸＶＩＩＤ’）、および（ＸＶＩＩＩＤ’）のビラジカルにおいて、ｂ１は０であり、ａ１およびｃ１は１であり、Ｘ１’は、－ＮＨ－である。

【０１６９】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＸＩＸＤ’）から選択されるビラジカルであり、Ｘ１’は、－ＮＨ－であり、ｊ１およびｋ１は１である。上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルにおいて、Ｌは、式（ＸＩＸＤ’）から選択されるビラジカルであり、Ｘ１’は、－Ｏ－であり、ｊ１およびｋ１は１である。

【０１７０】

上記または以下で提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態によれば、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ａ’は、

ａ）－Ｘ’（R_1’）－（C_1－Ｃ１８）アルキル、より具体的には－Ｘ’（R_1’）－（Ｃ６－Ｃ１８）アルキル、さらにより具体的には上記に定義される式（ＸＩＸ’）または式（ＸＩＸ’’）のラジカル；

ｂ）－Ｘ’（R_1’）－（C_2－Ｃ１８）アルケニル、より具体的には－Ｘ’（R_1’）－（Ｃ６－Ｃ１８）アルケニル、さらにより具体的には上記に定義される式（ＸＸ’）のラジカル；

ｃ）本明細書中定義される式（ＶＩＩ’）のラジカル；

ｄ）本明細書中定義される式（ＶＩＩＩ’）のラジカル；
ｅ）本明細書中定義される式（ＩＸ’）のラジカル、より具体的には、上記に定義される式（ｉｘ１’）、（ｉｘ２’）、（ｉｘ３’）、（ｉｘ４’）、（ｉｘ５’）、（ｉｘ６’）、（ｉｘ７’）、および（ｉｘ８’）から選択されるラジカル；
ｆ）本明細書中定義される式（Ｘ’）のラジカル、より具体的には、上記に定義される式（ｘ１’）、（ｘ２’）、（ｘ３’）、および（ｘ４’）から選択されるラジカル；
ｇ）本明細書中定義される式（ＸＩ’）のラジカル、より具体的には、上記に定義される式（ｘｉ１’）のラジカル；
ｈ）本明細書中定義される式（ＸＩＩ’）のラジカル；
ｉ）本明細書中定義される式（ＸＩＩＩ’）のラジカル；
ｊ）本明細書中定義される式（ＸＩＶ’）のラジカル；より具体的には、上記に定義される式（ｘｉｖ１’）、および（ｘｉｖ２’）から選択されるラジカル；
ｋ）本明細書中定義される式（ＸＸＩ’）のラジカル、より具体的には式（ｘｘｉ１’）から選択されるラジカル；
ｌ）本明細書中定義される式（ＸＸＩＩ’）のラジカル、より具体的には、上記に定義される式（ｘｘｉｉ１’）、および（ｘｘｉｉ２’）から選択されるラジカル；ならびに
ｍ）本明細書中定義される式（ＸＸＩＩＩ’）のラジカル
からなる群から選択される脂質様部分Ｒ^{5}’である。

【０１７１】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ａ’は、本明細書中定義される脂質様部分Ｒ$_{5}$’であり、ｍは１であり、ＡはＨである。

【０１７２】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ａ’は、本明細書中定義される脂質様部分Ｒ$_{5}$’であり、ｍは１であり、Ａは保護基である。より具体的な実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ａ’は、本明細書中定義される脂質様部分Ｒ$_{5}$’であり、ｍは１であり、ＸはＮであり、Ａは、アミノ保護基であり；より具体的には、アミノ保護基は、アセチル、メチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル、ｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）、アリルオキシカルボニル（Ａｌｌｏｃ）、２，２，２－トリクロロ－エトキシカルボニル基（Ｔｒｏｃ）、ベンゾイル（Ｂｚ）、ベンジル（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）、３，４－ジメトキシベンジル（ＤＭＰＭ）、ｐ－メトキシフェニル（ＰＭＰ）、トシル（Ｔｓ）、トリメチルシリルエトキシカルボニル（Ｔｅｏｃ）、ベンズヒドリル、トリフェニルメチル（トリチル）、（４－メトキシフェニル）－ジフェニルメチル（ＭＭＴ）、ジメトキシトリチル（ＤＭＴ）、およびジフェニルホスフィノからなる群から選択され、さらにより具体的には、アミノ保護基は、アセチルである。

【０１７３】

別のより具体的な実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ａ’は、本明細書中定義される脂質様部分Ｒ$_{5}$’であり、ｍは１であり、ＸはＯであり、Ａは、カルボキシ保護基である。当該分野で公知の適切なカルボキシ保護基は、限定されずに使用され得る。代表的なカルボキシ保護基として、アルキル、アリール、またはベンジルエステル、シリルエステル、アミド、またはヒドラジドが挙げられる。特定の実施形態では、カルボキシ保護基は、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ベンジル、ｐ－メトキシフェニル、トリメチルシリル、および［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル（ＳＥＭ）からなる群から選択される。

【０１７４】

これら保護基の導入および除去は、標準的な方法、たとえばＴ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒ

ｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｗｉｌｅｙ，３ｒｄ ｅｄ．１９９９，Ｃｈａｐｔｅｒ ５ （ｐｐ．３６９－４５１）に記載される方法により行われ得る。

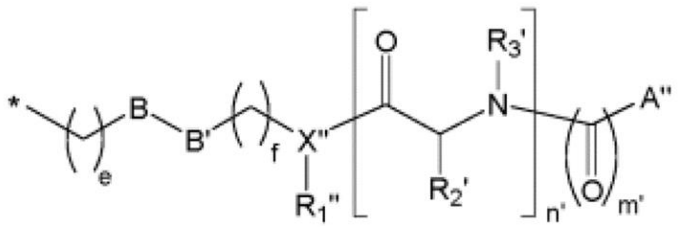
【０１７５】

別のより具体的な実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、Ａ’は、本明細書中定義される脂質様部分R_5’であり、ｍは１であり、ＸはＳであり、Ａは、－（C_1－C_6）アルキル、ベンジル、ｐ－メトキシフェニル、トリメチルシリル、および［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル（ＳＥＭ）からなる群から選択される。

【０１７６】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、ｍは１であり、Ａは、ラジカルR_4であり、R_4は、式（ＶＩａ）のラジカルである：

【化１００】



(VIa)

（式中、

ｎ’は、５～２５０の整数であり、

ｍ’は、０または１であり、

Ｘ’’は、Ｎ、Ｓ、およびＯからなる群から選択され、

R_1’’は、R_1の意味のいずれかを有するラジカルであり、ただしＸ’がＯまたはＳである場合、R_1’は存在せず、

R_2’は、R_2の意味のいずれかを有するラジカルであり、

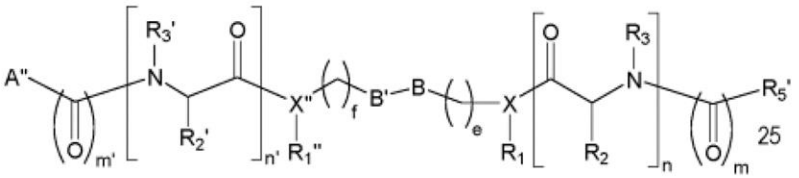
R_3’は、R_3の意味のいずれかを有するラジカルであり、

ＢおよびＢ’は、独立してＳまたはCH_2であり、

ｅおよびｆは、独立して１～１８の整数であり、

Ａ’’は、Ｈ、－ＯＨ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アラルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_{10}）アルコキシ、－（C_6－C_{10}）アリールオキシ、－（C_6－C_{10}）アラルコキシ、－（C_5－C_{10}）ヘテロアラルコキシ、－（C_1－C_{10}）アルキル－Ｏ－（C_6－C_{10}）アリールオキシ、アミノ保護基、脂質様部分R_5’、アミノ酸様部分R_6、および活性部分からなる群から選択され、Ａ’’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－CF_3、－NH_2、－ＮＨ－（C_1－C_4）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル，－NO_2、－N_3、－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－SO_3H、－SO_2NH_2、－SO_2－Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、および－ＣＯＮ（（C_1－C_6）ア

ルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、
ただし、
ｍ’が０である場合、Ａ’’は、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクロアルキル、アミノ保護基、アミノ酸様部分Ｒ$_6$、および活性部分からなる群から選択され、Ａ’’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、および－ＣＯＮ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、
ｍ’が１である場合、Ａ’’は、Ｈ、－ＯＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールオキシ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルコキシ、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールオキシ、脂質様部分Ｒ$_5$’、および活性部分からなる群から選択され、Ａ’’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、および－ＣＯＮ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、
すなわち、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、式（Ｉｂ’）を有する：
【化１０１】



(Ib')

（式中、Ｒ$_5$’、Ａ’’、Ｘ、Ｘ’’$_1$、Ｒ、Ｒ$_1$’、Ｒ$_1$’’$_2$、Ｒ$_2$’、Ｒ$_3$、Ｒ$_3$’、ｎ、ｎ’、ｍ、ｍ’、ｅ、ｆ、Ｂ、およびＢ’は、本明細書中定義される通りである）。
【０１７７】
式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおけるＡ’、Ｘ、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、およびＲ$_3$の意味に関連する本明細書中記載される全ての実施形態はまた、式（Ｉｂ’）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおけるＡ’’、Ｘ’’$_1$、Ｒ’、Ｒ’$_2$、およびＲ$_3$’の意味にもそれぞれ当てはまる。
【０１７８】
より具体的な実施形態では、式（Ｉｂ’）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、そ

れぞれR_5およびA’’が同じ意味を有し、mおよびm’が同じ意味を有し、XおよびX’’が同じ意味を有し、R_1およびR_1’’が同じ意味を有し、R_2およびR_2’が同じ意味を有し、R_3およびR_3’が同じ意味を有し、BおよびB’が同じ意味を有し、eおよびfが同じ意味を有し、nおよびn’が同じ意味を有する二量体である。

【０１７９】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、A’は、本明細書中定義される脂質様部分R_5’であり、mは１であり、Aは、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－ＣＯ（C_1－C_6）アルキル、－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アラルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロシクロアルキル、保護基、ラジカルR_4、脂質様部分R_5、活性部分からなる群から選択され；Aは、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－CF_3、－NH_2、－ＮＨ－（C_1－C_4）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－NO_2、－N_3、－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－SO_3H、－SO_2NH_2、－SO_2－Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、および－ＣＯＮ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で任意に選択され、より具体的には、Aはメチルである。

【０１８０】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた別の実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートにおいて、A’は、本明細書中定義される脂質様部分R_5’であり、mは１であり、Aは、薬学的活性剤、細胞標的化剤、浸透促進剤、美容上活性剤、および診断上活性剤からなる群から選択される活性部分である。

【０１８１】

Aの活性部分は、Ｚに直接結合していてもよく、またはあるいはこれは、リンカーを介して結合されてもよい。リンカーの性質は限定されないが、ただし、これは、化学的に実現可能な結合により分子の残りに結合され得る。たとえば、リンカーは、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－CH_2－、－Ｎ＝ＣＨ－、－ＣＨ＝ＮＨ－、ＮＨ－、－ＮＨ－ＮＨ－、－ＮＨ－Ｎ＝ＣＨ－、－Ｏ－、－Ｏ（CH_2）Ｏ－、－ＣＯ－、－Ｏ（ＣＯ）－、－ＣＯＯ－、－Ｃ（＝CH_2）－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－ＮＨ（ＣＯ）ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－SO_2NH_2－、－フェニレンなどからなる群から選択される１つ以上の部分を含むビラジカル鎖であり得る。リンカーは、上記に定義される１～５０個の部分、より具体的には２～３０個または２～２０個または２～１５個の部分を含み得、エーテル結合、チオエーテル結合、またはアミド結合などの化学的に実現可能によりＸに結合し得る。

【０１８２】

調製プロセス

式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートの調製のためのプロセスもまた、本発明の一部である、本コンジュゲートは、当該分野で周知の合成プロセスにより調製され得る。

【０１８３】

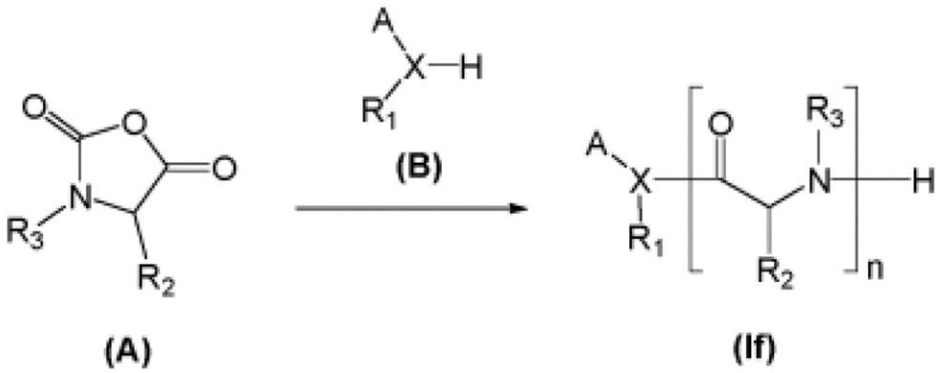
上述されるように、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、少なくとも１つの脂質様部分を含まなくてはならず、これは、Aの脂質様部分R_5またはA’の脂質様部分R_5’、またはその両方であり得る。

【０１８４】

Aが脂質様部分R_5である式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、Ｎ－カルボキシアンヒドリド（ＮＣＡ）の開環重合（ＲＯＰ）により調製され得る。特に、側鎖としてR_2を含むアミノ酸のオキサゾリジン－２，５－ジオン誘導体（式（Ａ）の化合物）は、脂質様部分R_5をすでに含み、開始剤として使用される、式（Ｂ）のアミン、アルコ

ール、またはチオールと反応し得る。結果として、式（Ｉ）のポリアミノ酸ポリマーが得られる。

【化１０２】



（式中、ｍは０であり、Ａ’はＨであり、R_1、R_2、R_3、およびｎは、本明細書中定義される通りであり、ＡはR_5である）。この反応は、４℃～室温を含む温度、好ましくは約１０℃の温度で、ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒で行われる。モノマー（ＮＣＡ）イニシエーター（アルコール／アミン）の比率は、重合度（ＤＰ）を制御することが可能である。

【０１８５】

あるいは、上記の反応をまた、R_2部分の代わりにR_2の前駆体を含むＮＣＡを使用して行ってもよく、後にR_2前駆体は、ポリマーが形成された後にR_2部分に変換される。たとえば、任意選択で適切な保護基で保護され得る、グルタミン酸またはリジンなどの天然のアミノ酸に由来するＮＣＡ化合物は、化合物（Ｂ）の存在下で重合体化して、式（Ｉｆ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（式中R_2は、使用された天然のアミノ酸の側鎖である）を得てもよい。この前駆体を、必要に応じて脱保護してもよく、他の試薬とさらに反応させて、以下の実施例に例示される望ましいR_2部分を得てもよい。

【０１８６】

得られたポリアミノ酸は、任意選択で、分画、沈殿、超遠心分離、透析、サイズ排除クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、またはタンジェンシャルフローろ過などのいずれかの既知の方法により精製され得る。

【０１８７】

望ましい場合、式（Ｉｆ）のポリマーコンジュゲートは、末端のアミンをさらなる基と反応させることにより式（Ｉ）のさらなるポリマーコンジュゲートに変換され得る。たとえば、末端のアミンは、活性剤と直接反応してもよくまたはリンカーを介して結合してもよい。活性剤に存在する化学基に応じて、当業者は、リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートの骨格への選択された活性剤の結合に適切な方法を容易に決定する。

【０１８８】

あるいは、Ａ’がR_5’であり、ｍ’が１である式（Ｉ）のポリマーコンジュゲートを、上記に定義される式（Ｉｆ）の化合物から調製してもよく、ここでＡは、式R_5’（ＣＯ）Ｚの化合物（ＺがＯＨまたはハロゲンであり得る）とこれを反応させることにより、本明細書中定義される意味のいずれかを有し得る。

【０１８９】

ＺがヒドロキシＮ基である場合、反応は、適切な溶媒において、好ましくは塩基の存在下で、４－（４，６－ジメトキシ１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホ

リニウムテトラフルオロボレート（ＤＭＴＭＭＢＦ４）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドヒドロクロリド（ＥＤＣ．ＨＣｌ）またはヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）などの活性化剤の存在下で行われ得る。Ｚがハロゲン原子の場合、反応は、適切な溶媒において、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で行われ得る。化合物R_5’－（ＣＯ）Ｚは、Ｚがハロゲン原子である場合、当該分野で周知の方法により、対応するカルボン酸から調製され得る。

【０１９０】

あるいは、Ａ’がR_5’でありｍ’が１である式（Ｉ）の化合物はまた、これを式R_5’Ｈの化合物と反応させることにより上記に定義されるように式（Ｉｆ）の化合物から調製され得る。この場合反応は、適切な有機溶媒において、１，１’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、Ｎ，Ｎ’－ジスクシンイミジルカルボナート（ＤＳＣ）、またはビス（トリクロロメチル）カルボナート（ＢＴＣ）などのカルボニル供給源の存在下で行われ得る。

【０１９１】

自己アセンブリした粒子

上述されるように、本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、これらがポリアミノ酸ベースの部分（親水性部）および少なくとも１つの脂質様部分（疎水性部）を含むため、両親媒性の性質を有する。これらの両親媒性の性質により、本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、溶液中で自己アセンブリした粒子を形成し得る。

【０１９２】

よって、本発明はまた、本明細書中定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートと、任意選択で、薬学的活性剤、浸透促進剤、細胞標的化剤、美容上活性剤、診断上活性剤、核酸、ペプチド、タンパク質、およびそれらの混合物からなる群から選択される１つ以上の活性剤とを含む自己アセンブリした粒子に関する。

【０１９３】

本明細書中使用される場合、用語「自己アセンブリした粒子」は、溶媒におけるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート分子の配置を表し、特に小さい自己アセンブリした粒子が、任意の形状、通常は球状および／または管状の構造に含まれ得る。用語「自己アセンブリした粒子」は、両親媒性ポリマーから形成される当該分野で公知の多くの構造のうちのいずれかを包有することを意図する。自己アセンブリした粒子の非限定的な例として、ミセル（ミセルワーム（ｍｉｃｅｌｌａｒ　ｗｏｒｍ）または単純にワーム（ｗｏｒｍ）とも本明細書中で呼ばれる）、逆ミセル、平面二重層、結晶ナノ粒子、リポソーム、マイクロバブル、または脂質ナノ粒子が挙げられる。自己アセンブリしたナノ粒子およびマイクロ粒子はまた、ゲルも形成し得る。本発明の自己アセンブリした粒子は、非ウイルス性の粒子であり、このことはこれらが細胞にウイルス感染できないことを意味する。

【０１９４】

自己アセンブリした粒子は、様々なサイズを示し得、特にこれらは、ナノ粒子またはマイクロ粒子であり得る。「ナノ粒子」は、本明細書中定義される場合、端から端までの最小直径が、１～９００、より具体的には１～７００ｎｍ、より具体的には１～５００ｎｍ、１～３００ｎｍ、１～２００ｎｍ、および１～１００ｎｍのサイズである、ナノメートルサイズのいずれかの粒子である。「マイクロ粒子」は、本明細書中定義される場合、通常、端から端までが最小１～１００μｍのサイズである、マイクロメートルサイズのいずれかの粒子である。通常、複数の粒子を含む組成物において、適切な直径は、数平均直径である。

【０１９５】

本明細書中使用される場合、用語「サイズ（ｓｉｚｅ）」は、特徴的な物理的な次元を指す。たとえば、実質的に球状である粒子の場合、粒子サイズは、粒子の直径に対応する。ワイヤまたはチューブなどの、実質的に円形の断面を有する実質的に棒の形状である粒子の場合、粒子サイズは、粒子の２つの関連する断面の次元の直径により決定される。キューブ、ボックス、またはケージなどの、実質的にボックスの形状である粒子の場合、ナ

ノ粒子のサイズは、最大幅長に対応する。特定の粒子サイズのセットについて言及する場合、粒子のセットは、明記したサイズ周囲の分布サイズを有し得ることが企図される。よって、本明細書中使用される場合、粒子のセットのサイズは、サイズ分布のピークサイズなどの、ある分布のサイズの形式を表し得る。

【０１９６】

本明細書中使用される場合、用語「直径」は、平均直径を表し、同様にＺ平均またはＺ－ａｖｅと指定され得る。平均直径は、平均流体力学直径（Ｄｈ）に対応し、以下の実施例に示されるように動的光散乱法（ＤＬＳ）により測定され得る。上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた一実施形態では、本発明の自己アセンブリした粒子は、５～１２００ｎｍ、より具体的には１０～１１００ｎｍ、１０～１０００ｎｍ、１０～７００、２０～５００ｎｍ、２０～４００ｎｍ、２０～３００ｎｍ、３０～２００ｎｍ、または５０～１５０ｎｍの流体力学直径（Ｄｈ）を有する。

【０１９７】

式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートに関して記載される全ての実施形態は、自己アセンブリした粒子にも当てはまる。

【０１９８】

上記または以下に記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた一実施形態では、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートを含む自己アセンブリした粒子において、脂質様部分（疎水性部）は、内向きであり、極性頭部（ＰＡＡ）は、外向きである。

【０１９９】

上記または以下に記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、自己アセンブリした粒子は、内部コアおよび外部シェルを含むコア－シェル構造である。より具体的には、式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、自己アセンブリした粒子の外部シェルを形成し、作用物質は、任意選択で内部コアにカプセル化または充填されている。

【０２００】

上記または以下に記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた一実施形態では、自己アセンブリした粒子は、ナノ粒子であり、より具体的には、ミセル、逆ミセル、平面二重層、結晶ナノ粒子、リポソーム、マイクロバブル、および脂質ナノ粒子からなる群から選択され、さらにより具体的には、自己アセンブリした粒子は、脂質ナノ粒子またはリポソームである。

【０２０１】

本発明の目的のため、用語「リポソーム」は、１つ以上の水性の区画を含む同心円状の脂質二重層から構成される人工的に調製された自己アセンブリした粒子を指す。リポソームの非限定的な例として、モノラメラリポソーム、マルチラメラリポソーム、多小胞性リポソーム、およびポリマーでコーティングされたリポソームが挙げられる。

【０２０２】

用語「脂質ナノ粒子」は、脂質を含み、水性の媒体において安定しており分散可能であるナノメートルのオーダーの（たとえば１～１０００ｎｍ）の通常球状である粒子を指す。

【０２０３】

本発明の目的のため、用語「結晶ナノ粒子」は、１つ以上の疎水性の区画を含む固体の脂質から構成される人工的に調製された結晶を指す。用語「結晶ナノ粒子」は、脂質を含み、水性媒体において安定しており分散可能であるナノメートルのオーダー（たとえば１～１０００ｎｍ）の異なる形状の粒子を指す。

【０２０４】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、本発明は、本明細書中定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コ

ンジュゲートと、任意選択で薬学的活性剤、細胞標的化剤、浸透促進剤、美容上活性剤、診断上活性剤、核酸、ペプチド、タンパク質、およびそれらの混合物からなる群から選択される１つ以上の活性剤とを含む脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）またはリポソームに関する。

【０２０５】

本明細書中開示されるリポソームおよび脂質ナノ粒子は、イオン化可能な脂質、陽イオン性脂質、双性イオン脂質、中性脂質、または陰イオン性脂質を含むいずれかの適切な脂質を含み得る。

【０２０６】

適切なイオン化可能な脂質として、限定するものではないが、（２Ｓ）－２，５－ビス（３－アミノプロピルアミノ）－Ｎ－［２－（ジオクタデシル－アミノ）アセチル］ペンタンアミド（ＤＯＧＳ）、Ｎ１－［２－（（１Ｓ）－１－［（３－アミノプロピル）アミノ］－４－［ジ（３－アミノプロピル）アミノ］－ブチルカルボキサミド）エチル］－３，４－ジ［オレイルオキシ］－ベンズアミド（ＭＶＬ５）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル］コレステロール（ＤＣ－コレステロール）、（１，２－ジステアリルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＳＤＭＡ）、１，２－ジリノレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＬｉｎ－ＤＭＡ）、１，２－ジリノレニルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＬｅｎＤＭＡ）、１，２－ジ－ｙ－リノレニルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（γ－ＤＬｅｎＤＭＡ）、２－ジリノレイル－４－ジメチル－アミノメチル［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノエチル－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ、ＤＬｉｎ－Ｃ２Ｋ－ＤＭＡ、ＸＴＣ２、およびＣ２Ｋとしても公知である）、２，２－ジリノレイル４－（３－ジメチルアミノプロピル）－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－ＫＣ３－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル４－（４－ジメチルアミノプロピル）－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－ＫＣ４－ＤＭＡ）、１，２－ジリノレニルオキシ－４－（２－ジメチルアミノエチル）－１，３－ジオキソラン（ＤＬｅｎ－Ｃ２Ｋ－ＤＭＡ）、１，２－ジ－ｙ－リノレニルオキシ－４－（２－ジメチルアミノエチル）－１，３－ジオキソラン（ｙ－ＤＬｅｎ－Ｃ２Ｋ－ＤＭＡ）、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル　３－（ジメチルアミノ）プロパノアート（ＤＬｉｎ－ＭＣ２－ＤＭＡ、ＭＣ２としても公知である）、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル　４－（ジメチルアミノ）－ブタノアート（ＤＬｉｎ－Ｍ－Ｃ３－ＤＭＡ，ＭＣ３としても公知である）、および３－（（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イルオキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１－アミン（ＤＬｉｎ－ＭＰ－ＤＭＡ、１－Ｂ１１としても公知である）が挙げられる。

【０２０７】

適切な陽イオン性脂質として、限定するものではないが、Ｎ，Ｎ－ジオレイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、Ｎ，Ｎ－ジステアリル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムブロミド（ＤＤＡ１３）、Ｎ－（１－（２，３－ジオレオイルオキシ）プロピル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルトリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＡＰ）、Ｎ－（１－（２，３－ジオレイルオキシ）－プロピル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ－［１－（２，３，－ジテトラデシルオキシ）プロピル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド（ＤＭＲＩＥ）、Ｎ－［１－（２，３，ジオレイルオキシ）－プロピル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド（ＤＯＲＩＥ）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノ－エタン）－カルバモイル］コレステロール（ＤＣ－Ｃｈｏｌ）、ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡＢ）、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２－（スペルミン－カルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウム・トリフルオロアセタート（ＤＯＳＰＡ）、エチルホスファチジルコリン、（ｅＰＣ）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，３－ジオレイルオキシ）プロピルアミン（ＤＯＤＭＡ）、および（［（４－ヒド

ロキシブチル）アザンジイル］ジ（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノアート））（ＡＬＣ－０３１５）が挙げられる。

【０２０８】

陰イオン性脂質の例として、限定するものではないが、ホスファチジルグリセロール、ジアシルホスファチジルセリン、ジアシルホスファチジン酸、Ｎ－スクシニルホスファチジルエタノールアミン、Ｎ－グルタリールホスファチジルエタノールアミンコレステロール　ヘミスクシナート（ＣＨＥＭＳ）、リジルホスファチジルグリセロール、Ｎ－ドデカノイルホスファチジルエタノールアミン、カルジオリピン、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

【０２０９】

適切な中性脂質は、無電荷または双性イオンの脂質であり得、限定するものではないが、ステロイド、リン脂質、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

【０２１０】

ステロイドの例として、限定するものではないが、コレステロール、プロゲステロン、コルチゾン、アルドステロン、エストラジオール、テストステロン、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

【０２１１】

リン脂質の例として、限定するものではないが、ホスファチジルコリン（ＰＣ）、ホスファチジン酸（ＰＡ）、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、ホスファチジルグリセロール（ＰＧ）、ホスファチジルセリン（ＰＳ）、およびホスファチジルイノシトール（ＰＩ）、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）、ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）、ジオレオイルホスファチジルコリン（ＤＯＰＣ）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、ジミリストイルホスファチジルグリセロール（ＤＭＰＧ）、ジステアロイルホスファチジルグリセロール（ＤＳＰＧ）、ジオレオイルホスファチジルグリセロール（ＤＯＰＧ）、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール（ＤＰＰＧ）、ジミリストイルホスファチジルセリン（ＤＭＰＳ）、ジステアロイルホスファチジルセリン（ＤＳＰＳ）、ジオレオイルホスファチジルセリン（ＤＯＰＳ）、ジパルミトイルホスファチジルセリン（ＤＰＰＳ）、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン（ＰＯＰＣ）、パルミトイルオレオイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＰＯＰＥ）およびジオレオイル－ホスファチジルエタノールアミン　４－（Ｎ－マレイミドメチル（ｍａｌｅｉｍｉｄｏｍｅｔｈｙｐ）－シクロヘキサン－１－カルボキシラート（ＤＯＰＥ－ｍａｌ）、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＰＰＥ）、ジミリストイルホスホエタノールアミン（ＤＭＰＥ）、ジステアロイルホスファチジル－エタノールアミン（ＤＳＰＥ）；リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＡＰＣ）、ジラウリロイル（ｄｉｌａｕｒｙｌｏｙｌ）ホスファチジルコリン（ＤＬＰＣ）、１－ミリストイル－２－パルミトイルホスファチジルコリン（ＭＰＰＣ）、１－パルミトイル－２－ミリストイルホスファチジルコリン（ＰＭＰＣ）、１－パルミトイル－２－ステアロイルホスファチジルコリン（ＰＳＰＣ）、１，２－ジアラキドイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＢＰＣ）、１－ステアロイル－２－パルミトイルホスファチジルコリン（ＳＰＰＣ）、１，２－ジエイコセノイル（ｄｉｅｉｃｏｓｅｎｏｙｌ）－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＥＰＣ）、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

【０２１２】

本明細書中開示されるリポソームおよび脂質ナノ粒子において、リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、好適には、ステルス特性を提供する。本明細書中使用される場合、用語「ステルス」は、リポソームまたは脂質ナノ粒子が、投与された宿主の免疫系により、検出および分離されず、および／または分解されず、結果としてリポソームまたは脂質ナノ粒子がｉｎ　ｖｉｖｏで存在し得る時間の長さが増大するという事実を指す。

【０２１３】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた一実施形態では、本明細書中開示されるリポソームおよび脂質ナノ粒子は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）－脂質コンジュゲート、すなわちポリエチレングリコールを含む脂質を含まない（すなわち欠いている）。

【０２１４】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、本発明の自己アセンブリした粒子、特にはリポソームおよび脂質ナノ粒子は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）を欠いている。

【０２１５】

本明細書中開示されるリポソームおよび脂質ナノ粒子はまた、１つ以上の陽イオン性ポリマー、たとえば陽イオン性アミン含有ポリマーを含み得る。通常、これらポリマーは、活性成分、特には核酸を担持し得る。陽イオン性アミン含有ポリマーの例として、限定するものではないが、ポリ－Ｌ－リジン、ポリアミドアミン、ポリエチレンイミン、キトサン、ポリ（ベーター－アミノエステル）などが挙げられる。

【０２１６】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、本発明は、本明細書中定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートと、イオン化可能脂質、陽イオン性脂質、中性脂質、および陰イオン性脂質からなる群から選択される１つ以上の脂質とを含む脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）またはリポソームに関する。より具体的には、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）またはリポソームは、本明細書中定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート、イオン化可能脂質または陽イオン性脂質、リン脂質、およびステロールを含む。さらにより具体的には、ｉ）０．１～１０ｍｏｌ％、より具体的には１～５ｍｏｌ％または１～６ｍｏｌ％、さらにより具体的には２～５％ｍｏｌ％の量の本明細書中定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート；ｉｉ）３０～７０ｍｏｌ％、より具体的には４０～６０ｍｏｌ％の量のイオン化可能脂質または陽イオン性脂質；ｉｉｉ）１～２０ｍｏｌ％、より具体的には５～１５ｍｏｌ％の量のリン脂質；およびｉｖ）２０～６０ｍｏｌ％、より具体的には３０～５０ｍｏｌ％の量のステロールを含む（ここでパーセンテージは、脂質および式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートのｍｏｌ％の合計に対して表される）。

【０２１７】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、本発明は、本明細書中定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートと、イオン化可能脂質、陽イオン性脂質、中性脂質、および陰イオン性脂質からなる群から選択される１つ以上の脂質と、１つ以上の核酸とを含む脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）またはリポソームに関する。

【０２１８】

１つ以上の核酸を含む脂質ナノ粒子およびリポソームは、標準的な方法により調製され得る。通常、ＬＮＰの調製のためのプロセスは、ｉ）たとえばエタノールなどの適切なアルコールにおける１つ以上の脂質および本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートを含む第１のアルコール性混合物を調製すること；ｉｉ）１つ以上の核酸および水性溶媒（酸性バッファー）を含む第２の水性組成物を調製すること：ならびにｉｉｉ）マイクロ流体混合装置においてｉ）をｉｉ）と混合することを含む。このマイクロ流体混合は、マイクロスケールの装置において脂質相および核酸相の完全かつ迅速な混合を可能にする。プロセスのパラメータ、特には全流量に応じて、当業者はＬＮＰのサイズを調節することができる。

【０２１９】

活性剤

上述されるように、本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、Ａ、Ａ’、Ａ’’、またはＡ’’’のいずれかの構造に１つ以上の活性部分を含み得る。これら活性部分は、独立して、薬学的活性剤、細胞標的化剤、浸透促進剤、美容上活性剤、および診断上活性剤

からなる群から選択される。

【０２２０】

さらに、本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートは、薬学的活性剤、細胞標的化剤、浸透促進剤、美容上活性剤、診断上活性剤、核酸、ペプチド、タンパク質、およびそれらの混合物からなる群から選択される１つ以上の活性剤を含み得る自己アセンブリした粒子を形成し得る。

【０２２１】

本明細書中使用される場合、用語「薬学的活性剤」は、薬理学的活性を有し、哺乳動物、特にはヒトの疾患を治癒、軽減、処置、または防止するために使用される作用物質を指す。用語「美容上活性剤」は、いずれの治療も提供しないが、審美的な目的のため、たとえば外観を改善し、状態を保ち、皮膚、爪、または髪を洗浄、着色、または保護するために使用される作用物質を指す。

【０２２２】

本明細書中使用される場合、用語「細胞標的化剤」は、たとえばそれが特異的な細胞タイプ上で発現または過剰発現される受容体に選択的に結合することから、治療的処置のために標的部位にそれらを方向付けることにより、コンジュゲートまたはその自己アセンブリした粒子を方向付けることができる、ヒトまたは動物の身体に存在する分子に対し親和性を示すいずれかの分子、マクロ分子、またはバイオマクロ分子を指す。細胞標的化基は、当該分野で周知である。よってこの用語は、特異的受容体または抗原に対するリガンド、たとえば特異的抗原に対する抗体、その受容体に対する葉酸、またはその肝受容体に対するガラクトースなどの糖を含む。標的化剤は、Ａ、Ａ’、Ａ’’、もしくはＡ’’’のいずれかのリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートの骨格に結合し得、および／またはコンジュゲートから形成される自己アセンブリした粒子に含まれ得る。

【０２２３】

細胞標的化基の例として、限定するものではないが、ガラクトサミン、葉酸塩、Ｈｅｒ－２結合ペプチド、ＴＬＲアゴニスト、β－Ｄ－グルコース、Ａｓｎ－Ｇｌｙ－Ａｒｇペプチド、ａｎｇｉｏｐｅｐ２、葉酸、アプタマー（Ａ－９、Ａ１０、抗ｇｐ１２０、ＴＴＡ１、ｓｇｃ８、抗ＭＵＣ－１、ＡＳ１４１１）、プリマキン、ジドブジン、スーパーオキシドジスムターゼ、プレドニゾロン、白金、シスプラチン、スルファメトキサゾール、アモキシシリン、エトポシド、メサラジン、ドキソルビシン、パクリタキセル、５－アミノサリチル酸、デノスマブ、ドセタキセル、カルシトニン、プロアントシアニジン、メトトレキサート、カンプトテシン、ガラクトース、グリチルレチン酸、ラクトース、ヒアルロン酸、オクトレオチド（ｏｃｔｅｏｔｒｉｄｅ）、ラクトビオン酸、β－ガラクトシル部分、アラビノ－ガラクタン、キトサン、アゾ系のポリホスファゼン、アゾ基、および４－アミノ－ベンジル－カルバメート、スクシナート、４，４’－ジヒドロキシアゾベンゼン－３－カルボン酸、環状ＲＧＤ　ペンタ－ペプチド、アスパラギン酸オクタペプチド、アレンドロネート、トランスフェリン、ビスホスホネートアレンドロネート（ｂｉｓｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ　ａｄｅｎｄｒｏｎａｔｅ）、モノシアロガングリオシドＧＭ１、グルタチオン、Ｅ－セレクチンチオアプタマー、ポロクサマー－４０７、ウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクチベーター受容体（ｕＰＡＲ）アンタゴニスト、ＣＸＣＲ４ケモカイン受容体アンタゴニスト、ＧＲＰ７８ペプチドアンタゴニスト、ＲＧＤペプチド、ＲＧＤ環状ペプチド、黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）アンタゴニストペプチド、アミノペプチダーゼ標的化ペプチド、脳ホーミングペプチド、腎臓ホーミングペプチド、心臓ホーミングペプチド、腸ホーミングペプチド、インテグリンホーミングペプチド、血管新生腫瘍内皮ホーミングペプチド、卵巣ホーミングペプチド、子宮ホーミングペプチド、精子ホーミングペプチド、ミクログリアホーミングペプチド、滑膜ホーミングペプチド、尿路上皮ホーミングペプチド、前立腺ホーミングペプチド、肺ホーミングペプチド（たとえばＲＣＰＬＳＨＳＬＩＣＹ）、ラミニン受容体結合ペプチド（たとえばＹＩＧＳＲ）皮膚ホーミングペプチド、網膜ホーミングペプチド、膵臓ホーミングペプチド、肝臓ホーミングペプチド、リンパ節ホーミングペプチド、副腎ホーミングペプチド、甲状腺ホーミング

ペプチド、膀胱ホーミングペプチド、乳房ホーミングペプチド、神経芽細胞腫ホーミングペプチド、リンパ腫ホーミングペプチド、筋肉ホーミングペプチド、創傷脈管構造ホーミングペプチド、脂肪組織ホーミングペプチド、ウイルス結合ペプチド、または膜融合ペプチドが挙げられる。

【０２２４】

用語「浸透促進剤」は、本明細書中使用される場合、活性剤、特には薬学的活性剤、細胞標的化剤、美容上活性剤、および診断上活性剤から選択される活性剤の浸透性を増大させる部分または化合物を指す。浸透促進剤はまた、浸透増強剤としても公知である。

【０２２５】

浸透促進剤の例として、限定するものではないが、細胞浸透ペプチド、界面活性剤、テルペン、スルホキシド、ピロリドン、脂肪酸、脂肪アルコール、尿素、アゾン、脂肪アルコール、脂肪酸、脂肪エステル；たとえば、ラウリルサルコシン、オクトキシノール、フェニルスルホナート、プルロニック、ラウリン酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ソルビタンジラウラート、ソルビタンジオレアート、ソルビタントリラウラート、ソルビタントリオレアート、オクチル硫酸ナトリウム、アルキルアンモニウムハライド、デカノール、ドデカノール、リノレニルアルコール、オレイルアルコール、酢酸ブチル、乳酸セチル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル、セバシン酸ジエチル、コハク酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、モノラウリン酸グリセロール、モノオレイン酸グリセロール、モノリノレイン酸グリセロール、イソステアリン酸イソプロピル、リノール酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、カプリン酸メチル、ラウリン酸メチル、吉草酸メチル、酢酸オクチル、オレイン酸オレイル、ジラウリン酸ソルビタン、酢酸ドデシル、ジオレイン酸ソルビタン、ソルビタンモノラウレート、ソルビタントリラウラート、ソルビタントリオレアート、カプリン酸、ヘキサン酸、乳酸、ラウリン酸、リノール酸、リノレン酸、ネオデカン酸、オレイン酸、パルミチン酸、レシチン、リン脂質、デオキシコール酸ナトリウム、およびタウロコール酸ナトリウムが挙げられる。

【０２２６】

本発明の目的のため、薬学的活性剤は、低分子量薬物、ペプチド、抗体、ホルモン、酵素、核酸、タンパク質、およびそれらの組み合わせを含む。

【０２２７】

本明細書中使用される場合、用語「核酸」は、ＤＮＡまたはＲＮＡを指す。上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた特定の実施形態では、核酸は、例を挙げると、ＤＮＡ／ＲＮＡハイブリッド、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、シングルガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）、ドナーＤＮＡ、自己増幅／複製ＲＮＡ、環状ＲＮＡ（ｏＲＮＡ）、プラスミドＤＮＡ（ｐＤＮＡ）、閉鎖型直鎖状ＤＮＡ（ｃｌＤＮＡ）、低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、およびアンチセンスＲＮＡ（ａＲＮＡ）、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、ＣＲＩＳＰＲガイドＲＮＡ、アンチセンス核酸、デコイ核酸、アプタマー、およびリボザイムであり、ヌクレオチド配列およびそのいずれかの構造上の実施形態、たとえば二本鎖、一本鎖、らせん、ヘアピンなどを包有し、修飾された塩基または修飾されていない塩基を含み得る。明確に異なる核酸が提供される場合、これらは全てのＤＮＡ分子もしくは全てのＲＮＡ分子であり得、またはＤＮＡ分子およびＲＮＡ分子の混合物、またはＤＮＡ鎖およびＲＮＡ鎖の会合を含む分子であり得る。

【０２２８】

核酸は、ポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド、たとえばオリゴまたはポリ二本鎖ＲＮＡ、オリゴまたはポリ二本鎖ＤＮＡ、オリゴまたはポリ一本鎖ＲＮＡ、オリゴまたはポリ一本鎖ＤＮＡであり得る。核酸に含まれるヌクレオチドはそれぞれ、天然に存在するヌクレオチドであってもよく、または化学修飾された、天然に存在しないヌクレオチドであってもよい。核酸の鎖長は特に限定されておらず、核酸は、１～２００塩基、好ましくは２０～１８０塩基、好ましくは２５～１００塩基、好ましくは３０～５０塩基の範囲の短い鎖を有してもよく；または核酸は、２００～２００００塩基、より好ましくは２５

０～１５０００塩基の比較的長い鎖を有してもよい。
【０２２９】
上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた特定の実施形態では、核酸は、閉鎖型直鎖状ＤＮＡ（ｃｌＤＮＡ）、すなわち二本鎖領域が隣接し、２つの一本鎖ループにより保護されていることにより、ダンベル型の分子を生成する分子である。
【０２３０】
上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせたより具体的な実施形態では、ｃｌＤＮＡは、ヘアピンループにより両端で共有結合により閉鎖した目的の二本鎖ＤＮＡ配列を含むステム領域からなり、ｃｌＤＮＡは、少なくとも２つの修飾されたヌクレオチドを含む。
【０２３１】
本明細書中使用される場合、用語「閉鎖型直鎖状ＤＮＡ」または「ｃｌＤＮＡ」は、ヌクレオチドのハイブリダイゼーションを可能にする条件下で「ダンベル」または「犬の骨」形状の構造を形成する一本鎖の共有結合により閉鎖したＤＮＡ分子を指す。よって、ｃｌＤＮＡは一本鎖ＤＮＡ分子により形成されるが、同じ分子内の２つの相補的配列のハイブリダイゼーションによる「ダンベル」構造の形成は、２つの一本鎖ループが隣接する二本鎖の中央のセグメントからなる構造を作製する。当業者は、規定の分子生物学の技術を使用して開鎖型または閉鎖型二本鎖ＤＮＡからｃｌＤＮＡを生成する方法を認識している。たとえば、当業者は、たとえばリガーゼの作用により、ヘアピンＤＮＡアダプターを開鎖型二本鎖ＤＮＡの両端に結合させることにより、ｃｌＤＮＡを生成することができることを承知している。「ヘアピンＤＮＡアダプター」は、２つの相補的配列のハイブリダイゼーションによりステムループ構造を形成する一本鎖ＤＮＡであって、形成されたステム領域が、一端で一本鎖ループにより閉鎖しており、他端で開鎖している一本鎖ＤＮＡを指す。
【０２３２】
「修飾されたヌクレオチド」は、塩基、糖、もしくはリン酸基の修飾により化学修飾されているか、またはその構造に非天然の部分を組み込むいずれかのヌクレオチド（たとえばアデノシン、グアノシン、シチジン、ウラシル、およびチミジン）である。よって、修飾されたヌクレオチドは、修飾に応じて、天然に存在してもよくまたは天然に存在しなくてもよい。
【０２３３】
本明細書中使用される場合、用語「ペプチド」は、ペプチド結合を介して互いに結合した２つ以上の連続したアミノ酸を含む分子を指す。用語ペプチドは、オリゴペプチドおよびポリペプチドを含む。用語「タンパク質」は、大きいペプチド、特には少なくとも約５０アミノ酸を有するペプチドを指す。本発明の目的のため、用語ペプチドおよびタンパク質は、互換可能に使用される。
【０２３４】
目的のタンパク質の例として、限定するものではないが、サイトカイン、インターロイキン、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、インターフェロン、インテグリン、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）、抗体、ホルモン、増殖因子、酵素）、コラーゲン、フィブリノーゲン、エラスチン、チューブリン、トロンビン、血清アルブミン、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、コロニー刺激因子（ＣＳＦ）などが挙げられる。
【０２３５】
本開示の文脈では、「診断上活性剤」との表現はまた、「標識剤または造影剤」とも呼ばれ、標識として使用されるかまたはいずれかのイメージング技術において特定の構造を増強するいずれかの物質を指す。よって造影剤は、光学的な造影剤、磁気共鳴造影剤、放射性同位体、およびコントラスト剤を含む。造影剤または標識剤は、当該分野で周知である。造影剤または標識剤の特定の例は、気体、たとえば滅菌された空気、酸素、アルゴン、窒素、蛍石、ペルフルオロカーボン、二酸化炭素、二酸化窒素、サルファーヘキサフル

オリド、キセノン、およびヘリウム；ポジトロン断層撮影（ＰＥＴ）、コンピュータ支援型断層撮影（ＣＡＴ）、単一光子放射断層撮影、ｘ線、蛍光透視法、および磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）で使用される市販の作用物質である。ＭＲＩでコントラスト剤としての使用に適した物質の例として、現在利用可能なガドリニウムキレート、たとえばジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）、およびガドペンテト酸ジメグルミン、ならびに鉄、マグネシウム、マンガン、銅、およびクロムが挙げられる。ＣＡＴおよびｘ線に有用な物質の例として、静脈内投与のためのヨウ素ベースの物質、たとえばジアトリゾ酸およびイオタラム酸に代表されるイオン性モノマー、イオパミドール、イオヘキソール（ｉｓｏｈｅｘｏｌ）、およびイオベルソールなどの非イオン性モノマー、イオトロールおよびイオジキサノールなどの非イオン性二量体、ならびにイオキサグル酸（ｉｏｘａｇａｌｔｅ）などのイオン性二量体が挙げられる。他の有用な物質として、経口で使用するためのバリウム、および不溶性塩、たとえば酢酸亜鉛が挙げられる。一部の分子では、造影剤は色素である。一部の分子では、造影剤は、蛍光部分である。一部の分子では、蛍光部分は、蛍光タンパク質、蛍光ペプチド、蛍光色素、蛍光物質、またはそれらの組み合わせから選択される。蛍光色素の例として、限定するものではないがキサンテン（ｘａｎｔｈｅｎｅ）（たとえばローダミン、ロドール、およびフルオレセイン、およびそれらの誘導体）；ビマン；クマリンおよびそれらの誘導体（たとえばウンベリフェロンおよびアミノメチルクマリン）；芳香族アミン（たとえばダンシル；スクアラート色素）；ベンゾフラン；蛍光シアニン；インドカルボシアニン；カルバゾール；ジシアノメチレンピラン；ポリメチン；オキサベンザントレン（ｏｘａｂｅｎｚａｎｔｈｒａｎｅ）；キサンテン（ｘａｎｔｈｅｎｅ）；ピリリウム；カルボスチル（ｃａｒｂｏｓｔｙｌ）；ペリレン；アクリドン；キナクリドン；ルブレン；アントラセン；コロネン；フェナントレン；ピレン；ブタジエン；スチルベン；ポルフィリン；フタロシアニン（ｐｔｈａｌｏｃｙａｎｉｎｅ）；ランタノイド金属キレート錯体；レアアース金属キレート錯体；ならびにこのような色素の誘導体が挙げられる。フルオレセイン色素の例として、限定するものではないが、５－カルボキシフルオレセイン、フルオレセイン－５－イソチオシアネート、フルオレセイン－６－イソチオシアネート、および６－カルボキシフルオレセインが挙げられる。ローダミン色素の例として、限定するものではないが、テトラメチルローダミン－６－イソチオシアネート、５－カルボキシテトラメチルローダミン、５－カルボキシロドール誘導体、テトラメチルおよびテトラエチルローダミン、ジフェニルジメチル、およびジフェニルジエチルローダミン、ジナフチルローダミン、ローダミン１０１スルホニルクロリド（ＴＥＸＡＳ　ＲＥＤ（Ｒ）の商標名として販売）が挙げられる。シアニン色素の例として、限定するものではないが、Ｃｙ３、Ｃｙ３Ｂ、Ｃｙ３．５、Ｃｙ５、Ｃｙ５．５、Ｃｙ７、ＩＲＤＹＥ６８０、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　７５０、ＩＲＤｙｅ８００ＣＷ、ＩＣＧが挙げられる。蛍光ペプチドの例として、ＧＦＰ（緑色蛍光タンパク質）またはＧＦＰの誘導体（たとえばＥＢＦＰ、ＥＢＦＰ２、Ａｚｕｒｉｔｅ、ｍＫａｌａｍａ１、ＥＣＦＰ、Ｃｅｒｕｌｅａｎ、ＣｙＰｅｔ、ＹＦＰ、Ｃｉｔｒｉｎｅ、Ｖｅｎｕｓ、ＹＰｅｔ）が挙げられる。蛍光標識は、任意の適切な方法により検出される。たとえば、蛍光標識は、適切な波長の光で蛍光色素を励起し、たとえば顕微鏡、視覚検査によるか、写真フィルムを介するか、電気結合素子（ＣＣＤ）、光電子増倍管などの電子検出器の使用によって、得られる蛍光を検出することにより検出され得る。一部の分子では、造影剤は、ポジトロン断層撮影（ＰＥＴ）ではポジトロン放出同位体（たとえば１８Ｆ）、単一光子放射断層撮影（ＳＰＥＣＴ）ではγ線同位体（たとえば９９ｍＴｃ）、または磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）では常磁性分子もしくはナノ粒子（たとえばＧｄ３＋キレートもしくはコーティングされた磁性ナノ粒子）で標識される。一部の分子では、造影剤は、ガドリニウムキレート、酸化鉄粒子、超常磁性酸化鉄粒子、小分子超常磁性粒子、マンガンキレート、またはガリウム含有作用物質で標識される。ガドリニウムキレートの例として、限定するものではないが、ジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ）、１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－テトラ酢酸（ＤＯＴＡ）、および１，４，７－トリアザシクロノナン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリ酢酸（ＮＯＴＡ）が挙げられる。一部の分子では、造影剤は、近

赤外線（ｎｅａｒ－ＩＲ）イメージングでは近赤外線フルオロフォアであり、バイオルミネッセンスイメージングではルシフェラーゼ（蛍、細菌、または腔腸動物）もしくは他の蛍光分子であり、または超音波ではパーフルオロカーボンに充填した自己アセンブリした粒子である。一部の分子では、造影剤は、核プローブである。一部の分子では、造影剤は、ＳＰＥＣＴまたはＰＥＴの放射性核種プローブである。一部の分子では、放射性核種プローブは、テクネチウムキレート、銅キレート、放射性フッ素、放射性ヨウ素、インジウム（ｉｎｄｉｕｉｍ）キレートから選択される。Ｔｃキレートの例として、限定するものではないが、ＨＹＮＩＣ、ＤＴＰＡ、およびＤＯＴＡが挙げられる。一部の分子では、造影剤は、放射性同位体、たとえば^{211}Ａｔ、^{131}Ｉ、^{125}Ｉ、^{90}Ｙ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{153}Ｓｍ、^{212}Ｂｉ、^{32}Ｐ、^{64}Ｃｕ、Ｌｕの放射性同位体、およびその他を含む。診断上活性剤は、Ａ、Ａ’、Ａ’’、もしくはＡ’’’のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートの骨格に結合し得、および／またはコンジュゲートしたものから形成された自己アセンブリした粒子に含まれ得る。

【０２３６】

組成物

また本発明は、１つ以上の適切な賦形剤または担体と共に、本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートまたはあるいは自己アセンブリした粒子を含む組成物に関する。

【０２３７】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた一実施形態では、本組成物は、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体と共に、（ａ）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（Ａ、Ａ’、Ａ’’、またはＡ’’’のうちの少なくとも１つは、薬学的活性剤である）、またはあるいは（ｂ）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（ａ）を含む自己アセンブリした粒子、またはあるいは（ｃ）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートと、薬学的活性剤、核酸、ペプチド、タンパク質、およびそれらの混合物からなる群から選択される１つ以上の活性剤とを含む自己アセンブリした粒子の治療上有効量を含む医薬組成物である。

【０２３８】

「治療上有効量」との表現は、本明細書中使用される場合、投与する際に、提示される疾患の症状のうちの１つ以上の発症を防止するかまたはある程度まで軽減するために十分であるポリマーの量を指す。治療上の利点を得るための本発明のポリマーの特定の用量は、特に、患者の体格、体重、年齢、および性別、疾患の性質およびステージ、疾患の侵襲性、ならびに投与経路を含む個々の患者の特定の状況に応じて変動し得る。

【０２３９】

本発明の目的のため、用語「薬学的に許容される賦形剤または担体」は、医学的使用のための組成物を調製するために薬学的技術での使用に適した組成物を指す。各成分は、本組成物の他の成分と適合可能であるという意味において「許容され」なければならない。ヒトおよび動物の組織または臓器と接触して使用する場合、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、または他の問題もしくは合併症を有してはならず、合理的なベネフィットリスク比と見合っていなければならない。

【０２４０】

本開示に記載されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート、ならびにそれらを含む自己アセンブリした粒子および医薬組成物は、併用療法を提供するために他のさらなる薬物と共に使用され得る。前記のさらなる薬物は、同じ医薬組成物の一部であってもよく、またはあるいは、同時もしくは同時ではない投与での個別の組成物の形態で提供されてもよい。

【０２４１】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、本組成物は、１つ以上の診断上許容される賦形剤または担体と共に、（ａ’）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（Ａ、Ａ’、Ａ’’、またはＡ’’’のうちの少なくとも１つは、診断上活性剤である）、またはあるいは（ｂ’）リ

ポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（ａ’）を含む自己アセンブリした粒子、またはあるいは（ｃ’）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートおよび１つ以上の診断上活性剤の診断上有効量を含む診断用組成物である。

【０２４２】

用語「診断用組成物」は、診断技術、特にはイメージング診断技術での使用に適した組成物を指す。用語「診断上有効量」は、本明細書中使用される場合、投与される際に、疾患または障害の診断、特にはコントラスト造影剤としてのイメージング診断での使用に十分である、検出ポリマーの有効量を指す。投与される検出ポリマーの用量は、当然、投与されるポリマー、投与経路、診断される特定の病態、および類似の検討事項を含む、事例を取り巻く特定の状況により決定される。本発明の診断用組成物は、１つ以上の診断上許容される賦形剤または担体を含む。用語「診断上許容される」は、特にはイメージング診断での使用による、診断での使用での組成物の調製のための診断技術での使用に適した賦形剤または担体を指す。患者の身体におけるこれら診断用作用物質の検出は、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）およびＸ線でのイメージング診断などで使用されるよく知られた技術により行われ得る。

【０２４３】

上記または以下で記載される様々な実施形態の１つ以上の特性と任意選択で組み合わせた別の実施形態では、本組成物は、１つ以上の美容上許容される賦形剤または担体と共に、（ａ’’）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（Ａ、Ａ’、Ａ’’、またはＡ’’’のうちの少なくとも１つは、美容上活性剤である）、またはあるいは（ｂ’’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（ａ’’）を含む自己アセンブリした粒子、またはあるいは（ｃ’’）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートおよび１つ以上の美容上活性剤の美容上有効量を含む美容組成物である。

【０２４４】

用語「美容上有効量」は、本明細書中使用される場合、投与される際に、医学応用を伴わずに、その外観を改善するか、または皮膚、爪、もしくは髪を美しくするか、保存するか、調子を整えるか、洗浄するか、着色するか、もしくは保護することが意図されている美容上活性剤の量を指す。用語「美容上許容される」または「皮膚科学的に許容される」賦形剤または担体は、本明細書において互換可能に使用されており、特に毒性、不適合性、不安定性、不適切なアレルギー応答を伴わずにヒトの皮膚との接触での使用に適した成分を指す。

【０２４５】

本発明の組成物は、固体または液体の形態であり得る。固体の形態の非限定的な例として、凍結形態、凍結乾燥形態、および噴霧乾燥形態が挙げられる。望ましい目的に応じて、当業者は、使用するために最も適した製剤および賦形剤を承知している。賦形剤または担体の例として、限定するものではないが、希釈剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、それらの混合物、および最先端で公知である他の成分が挙げられる。任意の投与経路、たとえば経口経路、局所経路、直腸経路、または非経口経路（皮下経路、腹腔内経路、皮内経路、筋肉内経路、静脈内経路などを含む）が使用され得る。

【０２４６】

使用

本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート、自己アセンブリした粒子およびその組成物は、治療応用で使用され得る。特に、これらは、ＣＲＩＳＰ／Ｃａｓ９方法論を使用する遺伝子編集を含む、ｉｎ ｖｉｖｏまたはｅｘ ｖｉｖｏでの培養における宿主の真核細胞、単細胞寄生生物および細菌のトランスフェクションにとって有効な、ワクチンまたは遺伝子療法などの生物医学的応用のために一般に使用される非ウイルスベクターとして使用され得る。さらにこれらは、タンパク質ベースの療法；特にはウイルス感染症に対するタンパク質ベースのワクチンにおいて、またはがんもしくは感染性疾患に対する治療タンパク質ベースのワクチンとして使用され得る。

【０２４７】

よって、本発明は、医薬で使用するための、ａ）本明細書中定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（Ａ、Ａ’、Ａ’’、またはＡ’’’のうちの少なくとも１つは、薬学的活性剤である）、またはあるいはｂ）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ）を含む自己アセンブリした粒子、またはあるいはｃ）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ）もしくは自己アセンブリした粒子ｂ）を含む組成物、またはあるいはｄ）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートと、薬学的活性剤、核酸、ペプチド、タンパク質、およびそれらの混合物からなる群から選択される１つ以上の活性剤とを含む自己アセンブリした粒子、またはあるいはｅ）自己アセンブリした粒子ｄ）を含む組成物であるかまたはこれを含む治療用生成物に関する。

【０２４８】

この態様はまた、対象、より具体的には哺乳動物、およびさらにより具体的にはヒトの疾患または障害を処置または防止するための方法であって、本明細書中定義される治療用生成物および１つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体を投与するステップを含む方法としても説明され得る。

【０２４９】

本発明の派生物により処置および／または防止され得る疾患の非限定的な例として、限定するものではないが、神経変性障害、神経疾患、がん、感染性疾患、加齢に関連する障害、神経炎症、脱髄障害、多発性硬化症、虚血性障害、虚血再灌流傷害、アミロイド性疾患、心筋症、脊髄損傷、免疫障害、炎症性障害、希少疾患、創傷治癒、皮膚関連疾患、およびリソソーム蓄積症が挙げられる。

【０２５０】

神経変性疾患の非限定的な例として、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、脳炎後パーキンソン症候群、ジストニア、トゥレット症候群、周期性四肢運動障害、レストレスレッグス症候群、注意欠陥多動障害、ハンチントン病、進行性核上性麻痺、ピック病、前頭側頭型認知症、および神経筋疾患が挙げられる。

【０２５１】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態では、本発明は、がんまたは感染性疾患のそれぞれの処置および／または防止に使用するための、ａ）式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（Ａ、Ａ’、Ａ’’、またはＡ’’’のうちのいずれかは、本明細書中定義される抗がん剤または抗感染剤である）、またはあるいはｂ）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ）を含む自己アセンブリした粒子、またはあるいはｃ）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ）もしくは自己アセンブリした粒子ｂ）を含む組成物、またはあるいはｄ）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートと、１つ以上の抗がん剤もしくは抗感染剤とを含む自己アセンブリした粒子、またはあるいはｅ）自己アセンブリした粒子ｄ）を含む組成物であるかまたはこれを含む治療用生成物に関する。

【０２５２】

用語「障害」は、本明細書中使用される場合、全てが、正常な機能を損なうヒトまたは動物の身体またはその一部のうちの１つの異常な病態を反映しており、通常、兆候および症状を区別することにより明らかになるという点で、全般的に用語「疾患」、「症候群」、および「病態」（医学的状態）と同義であり、互換可能に使用される。

【０２５３】

本発明の文脈では、用語「～を処置する」、「～を処置すること」および「処置」は、本明細書中使用される場合、疾患もしくは障害症状の発症を防止もしくは遅延すること、および／または疾患もしくは障害の症状の重症度もしくは頻度を減らすことを含む、疾患または障害に関連する症状を改善することを指す。

【０２５４】

上記または以下で提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた一実施形態では、本発明は、（ｉ）少なくとも１つの活性剤を細胞内にトランスフェクトするためのトランスフェクション試薬として使用するため；（ｉｉ）組み換え型タンパク質、ペプチ

ド、もしくは抗体をコードする生物製剤のｉｎ　ｖｉｖｏもしくはｅｘ　ｖｉｖｏでの生産もしくは組み換え型ウイルスの生産に使用するため；（ｉｉｉ）ウイルス感染症に対する治療用もしくは防止用ワクチンとして、もしくはがんもしくは感染性疾患に対する治療用ワクチンとして使用するため；または（ｉｖ）ゲノム操作に使用するため、細胞のリプログラミング、細胞の分化、もしくは遺伝子編集のための、本明細書中定義される治療用生成物に関する。

【０２５５】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた特定の実施形態によれば、本発明は、ｉｎ　ｖｉｖｏ、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ、またはｅｘ　ｖｉｖｏにおいて、標的細胞に１つ以上の核酸（サイズおよび構造、環状および直鎖状の核酸に関わらず）を送達するためのトランスフェクション試薬として本明細書中定義される治療用生成物に関する。より具体的には、活性剤は、低分子量薬物、ペプチド、タンパク質、抗体、核酸、アプタマー、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【０２５６】

また本発明は、本明細書中定義される治療用生成物を含む活性剤を、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ、ｅｘ　ｖｉｖｏ、およびｉｎ　ｖｉｖｏで伝達するための方法にも関する。

【０２５７】

上記または以下に提供される実施形態のいずれかと任意選択で組み合わせた特定の実施形態では、治療用生成物は、本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートおよび１つ以上の核酸分子を含む自己アセンブリした粒子、またはあるいは、本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートおよび１つ以上の核酸分子を含む自己アセンブリした粒子を含む組成物である。

【０２５８】

本発明のトランスフェクション試薬はまた、２つ以上の活性剤を同時に、たとえば２つ以上の核酸を同時に共トランスフェクションするためにも有用である。標的細胞に核酸を送達するためのトランスフェクション組成物（例えばキット）およびトランスフェクション試薬を使用する方法もまた、本発明の範囲内にある。

【０２５９】

また本発明は、様々な組織／臓器における遺伝性疾患または複合遺伝子疾患、免疫疾患、がん、ウイルス性感染症、または腫瘍の原因であるかまたはこれに関与する１つ以上の標的タンパク質の発現に対して制御作用を誘導するための本明細書中定義される治療用生成物にも関する。

【０２６０】

また本発明は、生物製剤、特には組み換え型タンパク質、ペプチド、もしくは抗体をコードする生物製剤の生産；またはアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、レンチウイルス（ＬＶ）、アデノウイルス、腫瘍溶解性ウイルス、もしくはバキュロウイルス、もしくはウイルス性もしくはウイルス様粒子などの組み換え型ウイルスの生産における本明細書中定義される治療用生成物のｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｅｘ　ｖｉｖｏでの使用に関する。特に上記生成物は、トランスフェクションのための本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートおよび少なくとも１つの核酸分子を含む。本明細書中使用される場合、用語「生物製剤」は、タンパク質または核酸またはそれらの組み合わせ、生物実体、たとえば細胞またはウイルス、細胞区画、オルガノイド、および組織を指す。

【０２６１】

また本発明は、本明細書中定義される治療用生成物のｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｅｘ　ｖｉｖｏでの使用に関し、特に上記生成物は、トランスフェクション、ゲノム編集、細胞のリプログラミング、細胞の分化、または遺伝子編集のための、本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートおよび少なくとも１つの核酸分子を含む。

【０２６２】

細胞にトランスフェクトするための組成物は、本明細書中定義される治療用生成物、特にトランスフェクションのための本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートおよび少な

くとも１つの核酸分子、ならびに許容される賦形剤、緩衝剤、細胞培養培地、またはトランスフェクション培地を含む治療用生成物を含む。

【０２６３】

また本発明は、ウイルス感染症に対する治療用もしくは予防用ワクチン、またはがんに対する治療用ワクチンとして使用するための本明細書中定義される治療用生成物を対象とする。全般的に、この態様において、ワクチンは、全身投与、筋肉内投与、皮内投与、腹腔内投与、腫瘍内投与、経口投与、局所投与、または皮下投与などの直接投与を介して送達され、上記ワクチンにおいて、本組成物は、薬学的に許容されるビヒクルに会合している。言い換えると、ワクチンは、細胞性応答および／または液性応答を誘導するための、特にはヒト個体である体内に直接注射され得る。

【０２６４】

細胞の標的化は、異なる機構を介して達成され、トランスフェクション試薬の性質および特性、方法またはプロトコルの組成または処方、および投与経路に応じて変化する。

【０２６５】

本発明のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート、それらの自己アセンブリした粒子および組成物はまた、美容および診断の適用に使用され得る。

【０２６６】

よって、本発明の別の態様は、診断に使用するための、ａ’）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（Ａ、Ａ’、Ａ’’、またはＡ’’’のうちの少なくとも１つは、診断上活性剤である）、またはあるいはｂ’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートｉ’）を含む自己アセンブリした粒子、またはあるいはｃ’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートｉ’）もしくは自己アセンブリした粒子ｉｉ’）を含む組成物、ｄ’）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートおよび１つ以上の診断上活性剤を含む自己アセンブリした粒子、またはあるいはｅ）自己アセンブリした粒子ｉｖ’）を含む組成物であるかまたはこれを含む診断用生成物に関する。

【０２６７】

また本発明のこの態様は、診断におけるａ’）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（Ａ、Ａ’、Ａ’’、またはＡ’’’のうちの少なくとも１つは、診断上活性剤である）、またはあるいはｂ’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ’）を含む自己アセンブリした粒子、またはあるいはｃ’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ’）もしくは自己アセンブリした粒子ｂ’）を含む組成物、またはあるいはｄ’）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートおよび１つ以上の診断上活性剤を含む自己アセンブリした粒子、またはあるいはｅ’）自己アセンブリした粒子ｄ’）を含む組成物の使用としても説明され得る。さらにこれはまた、疾患または状態を診断するための方法であって、疾患または病態の診断のための方法であって、ａ’）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（Ａ、Ａ’、Ａ’’、またはＡ’’’のうちの少なくとも１つは、診断上活性剤である）、またはあるいはｂ’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ’）を含む自己アセンブリした粒子、またはあるいはｃ’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ’）または自己アセンブリした粒子ｂ’）を含む組成物、またはあるいはｄ’）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートおよび１つ以上の診断上活性剤を含む自己アセンブリした粒子、またはあるいはｅ’）自己アセンブリした粒子ｄ’）を含む組成物を、それを必要とする対象、より具体的には哺乳動物、さらにより具体的なヒトに投与するステップを含む方法としても説明され得る。

【０２６８】

特定の実施形態では、本発明は、診断に使用するための、本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートと、１つ以上の診断上活性剤、特にはコントラスト剤とを含むマイクロバブルに関する。

【０２６９】

これら造影剤の検出は、イメージング診断技術などの周知の技術により行われ得る。本開示に適したイメージング診断技術の例として、限定するものではないが、磁気共鳴画像

法（ＭＲＩ）、Ｘ線、ポジトロン断層撮影（ＰＥＴ）、単一光子放射断層撮影（ＳＰＥＣＴ）、蛍光顕微鏡、およびｉｎ　ｖｉｖｏでの蛍光が挙げられる。

【０２７０】

別の態様によれば、本発明は、ａ’’）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（Ａ、Ａ’、Ａ’’、またはＡ’’’のうちの少なくとも１つは、美容上活性剤である）、またはあるいはｂ’’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ’）を含む自己アセンブリした粒子、またはあるいはｃ’’）は、ａ’’）もしくは自己アセンブリした粒子ｂ’’）を含む組成物、またはあるいは、ｄ’’）本明細書中定義されるリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートおよび１つ以上の美容上活性剤を含む自己アセンブリした粒子、またはあるいはｅ’’）自己アセンブリした粒子ｄ’’）を含む組成物であるかまたはこれを含む美容用生成物の化粧品での使用に関する。

【０２７１】

本明細書および特許請求の範囲を通して、単語「～を含む」およびこの単語の変化形は、他の技術的な特性、添加剤、成分、またはステップを除外しないと意図される。さらに、単語「～を含む」は、「～からなる」の場合を包有する。本発明のさらなる対象、利点、および特性は、説明を調べることにより当業者に明らかとなるものであり、または本発明の実践により学習され得る。以下の実施例および図面は、例示のため提供されており、これらは本発明を限定しないと意図される。さらに本発明は、可能な限り全ての本明細書中記載される特定の実施形態および好ましい実施形態の組み合わせをその範囲に含む。

【０２７２】

実施例

分析方法

ＮＭＲ分光法

ＮＭＲＥスペクトルを、Ｂｒｕｋｅｒ（Ｂｉｌｌｅｒｉｃａ　ＭＡ，　ＵＳＡ）製の３００　Ｕｌｔｒａｓｈｉｅｌｄ（商標）にて２７℃（３００Ｋ）で記録した。データを、ソフトウェアＴｏｐｓｐｉｎ（Ｂｒｕｋｅｒ　ＧｍｂＨ，　Ｋａｒｌｓｒｕｈｅ，　Ｇｅｒｍａｎｙ）で処理した。サンプルは、必要な溶媒中、約２０～１０ｍｇ／ｍＬの濃度で調製した。

【０２７３】

サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）

添加物として０．１（ｗ／ｗ）％の臭化リチウムを含むジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）中のＳＥＣ測定では、ＧＰＣ　ｍａｘ（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）オートサンプラーを、Ｔｏｓｏｈ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ製のＳＫｇｅｌ　Ａｌｐｈａ－４０００カラムを用いて流速０．７ｍＬ／分、６０℃にて使用した。Ｖｉｓｃｏｔｅｋ　ＴＤＡ－３０２を、統合検出システムとして使用した。システムを、ＰＳＳ製のポリメタクリル酸メチル（ＰＭＭＡ）（Ｍｗ＝６５ｋＤａ；ＰＤＩ＝１．０５）で較正した。このＭｗ決定では、統合三連検出システムを使用した［屈折率、光散乱法（２つの角度：７および９０º）ならびに紫外可視検出器］。

【０２７４】

添加剤として０．１Ｍの硝酸ナトリウムおよび０．００５％のアジ化ナトリウムを含む水でのＳＥＣ測定では、ＧＰＣ　ｍａｘ（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）ポンプおよびオートサンプラーを、Ｔｏｓｏｈ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ製のＴＳＫＧｅｌ　ＰＷＸＬ　Ｇ５０００カラムを用いて流速０．７ｍＬ／分、２５℃にて使用した。Ｖｉｓｃｏｔｅｋ　ＴＤＡ－３０５を、統合検出システムとして使用した。システムを、Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｐａｎａｌｙｔｉｃａｌ製のポリエチレンオキシド（ＰＥＯ）（Ｍｗ＝２４ｋＤａ；ＰＤＩ＝１．０１）で較正した。このＭｗ決定では、統合三連検出システムを使用した［屈折率、光散乱法（２つの角度：７および９０º）ならびに紫外可視検出器］。

【０２７５】

サイズ分布

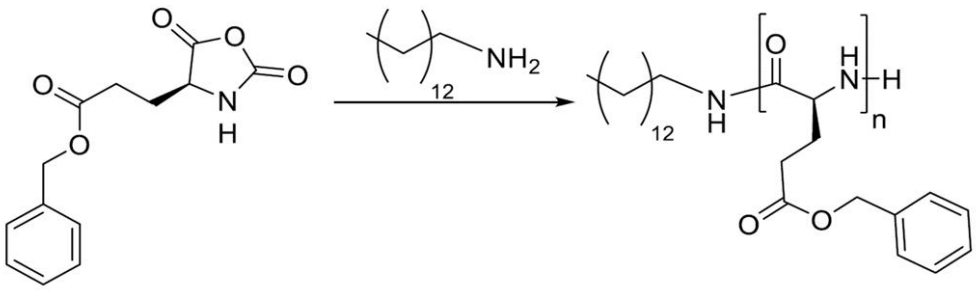
動的光散乱法（ＤＬＳ）の測定を、１７３°の固定散乱角にて５３２ｎｍのレーザーを搭載したＭａｌｖｅｒｎ　Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　ＮａｎｏＺＳ器具を使用して行った。ポリマー溶液を、異なる条件（ＭｉｌｌｉＱ水または異なる濃度および温度のＰＢＳ）下で調製し、溶液を１０分間超音波処理し、必要な時間放置し、１．２０μｍのセルロース膜フィルターを介してろ過し、測定した。サイズ分布を、ｎ＞３の測定で各ポリマーに関して三連で測定し（直径、ナノメートル）、ビームの集束および減衰の自動的な最適化を、各サンプルに適用した。

【０２７６】

実施例１．リポシールド　Ｃ$_{14}$－ＰＧＡ（ＤＩＯＬ）の合成

１．１．Ｃ$_{14}$－ＰＧｌｕ（ＯＢｚｌ）の重合体化の全般的手順

【化１０３】



グルタミン酸ベンジルエステルＮＣＡ（１０ｇ，４０．１２ｍｍｏｌ）を、撹拌バーおよびストッパーを取り付けたシュレンク管に添加した。３サイクルの真空／Ｎ$_2$の後、混合物を無水ＤＭＦ（ＤＭＦ１ｍｌあたり１５０ｍｇの試薬）に溶解した。次に、開始剤（テトラデシルアミン９６％，ＴＣＩ　ＥＵＲＯＰＥ　Ｎ．Ｖ．：ＤＰ２３：０．３９２ｇ、１．７４ｍｍｏｌ，ＤＰ８：１．１３ｇ，５．０２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）中で希釈し、反応混合物に添加し、１０℃で１６時間撹拌した。ＮＣＡの消費をＩＲにより確認した後、反応混合物をジエチルエーテルに注ぎ、生成物を沈殿させた。沈殿物を遠心分離（３７５０ｒｐｍ，　４分間）により単離し、真空下で乾燥させた。ホモポリマー（Ｃ$_{14}$－ＰＧｌｕＯＢｚｌ）を、白色の固体として単離した。収率：７０～９０％。　１ＨＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　８．３８　–　７．８２（ｍ，　ＮＨ　アミド），　７．４８　–　７．０４　（ｍ，　ＣＨ　アリール），　５．４２　–　４．８１　（ｍ，　ＣＨ２　ベンジル），　４．０１　（ｍ，　ＣＨ），　２．５７　–　１．７９　（ｍ，　ＣＨ$_2$），　１．２０　（ｓ，　ＣＨ$_2$），　０．８２　（ｔ，　Ｊ　＝　６．３５　Ｈｚ，　ＣＨ$_3$）．

【０２７７】

上記の全般的手順後に、表１に示すポリマーを得た。

【０２７８】

【表１】

表１．Ｃ$_{14}$－ＰＧｌｕ（ＯＢｚｌ）（Ｌｉｐｏ－ＰＧＡ$_{x}$）に基づくポリマー

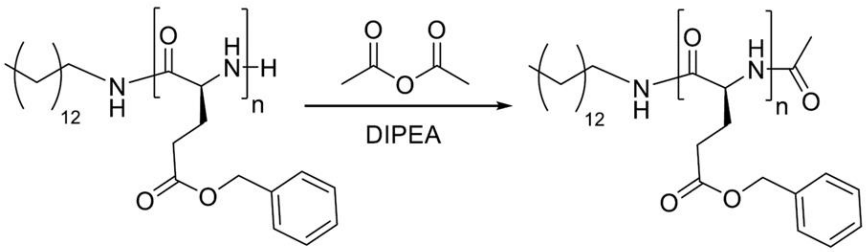
コード	開始剤	Glu(OBzl)の DP (n)[a]	GPC (KDa)による Mw[b]	PDI
Lipo-PGA1	テトラデシルアミン	23	5.9	1.03
Lipo-PGA2	テトラデシルアミン	8	2.7	1.10

[a]ＮＭＲにより決定。[b]ＧＰＣにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０２７９】

１．２．Ｎ末端をキャッピングするための全般的手順

【化１０４】



【０２８０】

実施例１．１で得たＣ$_{14}$－ＰＧｌｕ（ＯＢｚｌ）（ＰＧＡＤＩＯＬ１：２．０ｇ，０．３８ｍｍｏｌ，ＰＧＡＤＩＯＬ２：２．０ｇ，１．０２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２００ｍｇ／ｍＬＤＭＦ）に溶解し、無水酢酸（１０当量）およびＤＩＰＥＡ（３当量）を反応混合物に添加した。次に、混合物をＲＴで１時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルに注ぎ、生成物を沈殿させた。沈殿物（Ｃ$_{14}$－ＰＧｌｕ（ＯＢｚｌ）－ＣＯＣＨ$_{3}$）を、遠心分離（３７５０ｒｐｍ、４分間）により単離し、真空下で乾燥させた。収率：６０～７０％。１Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＴＦＡ）δ ８．０５ – ７．７３（ｂｒｓ，ＣＨ アリール），５．６９（ｍ，ＣＨ$_{2}$ ベンジル），５．２５（ｍ，ＣＨ），３．８８（ｓ，ＣＨ$_{3}$），３．２６ – ２．３６（ｍ，ＣＨ$_{2}$），１．８３（ｂｒｓ，ＣＨ$_{2}$），１．４０（ｔ，Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ，ＣＨ$_{3}$）

【０２８１】

上記の全般的手順後に、表２に示すポリマーを得た。

【０２８２】

【表２】

表２．C_{14}－ＰＧｌｕ（ＯＢｚｌ）－$COCH_3$（Ｌｉｐｏ－PGA_x）に基づくポリマー

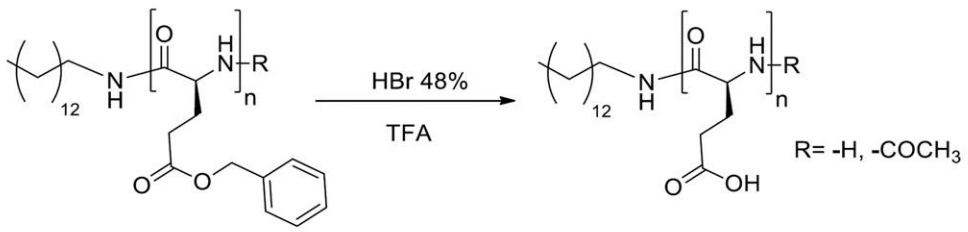
コード	前駆体	Glu(OBzl)の DP[a]	GPC による Mw (KDa)[b]	PDI
Lipo-PGA3	Lipo-PGA1	29	6.9	1.02
Lipo-PGA4	Lipo-PGA2	9	3.3	1.08

[a]ＮＭＲにより決定。[b]ＧＰＣにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０２８３】

１．３．脱保護ステップのための全般的手順

【化１０５】



【０２８４】

実施例１．２で得たリポ－ポリマーC_{14}－ＰＧｌｕ（ＯＢｚｌ）－$COCH_3$（Ｌｉｐｏ－ＰＧＡ１－４：６．４ｍｍｏｌ）を、チオフルオロ酢酸（１００ｍｇ／ｍＬ）に溶解し、ＨＢｒ　４８％（グルタミン酸単位あたり２当量）を添加した。この混合物をＲＴで１６時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルに注ぎ、生成物を沈殿させた。沈殿物を、アセトニトリル：H_2O（８：２）の混合物でｐＨ４～５となるまで洗浄した。次に、生成物を再びジエチルエーテルで洗浄し、遠心分離（３７５０ｒｐｍ，４分間）により単離し、真空下で乾燥させた。ポリマー（C_{14}－ＰＧＡ）を、白色の固体として単離した。

収率：９５％。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　D_2O）　δ　４．３５　（ｍ，　ＣＨ），　３．２２　（ｍ，　CH_3），　２．６９　– １．７６　（ｍ，　CH_2

）， １．５３ （ｂｒｓ， ＣＨ$_2$），１．３０ （ｓ， ＣＨ$_2$），０．８９ （ｔ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ＣＨ$_3$）

【０２８５】

上記の全般的手順後に、表３に示すポリマーを得た。

【０２８６】

【表３】

表３．Ｃ$_{14}$－ＰＧＡ（Ｌｉｐｏ－ＰＧＡｘ）に基づくポリマー

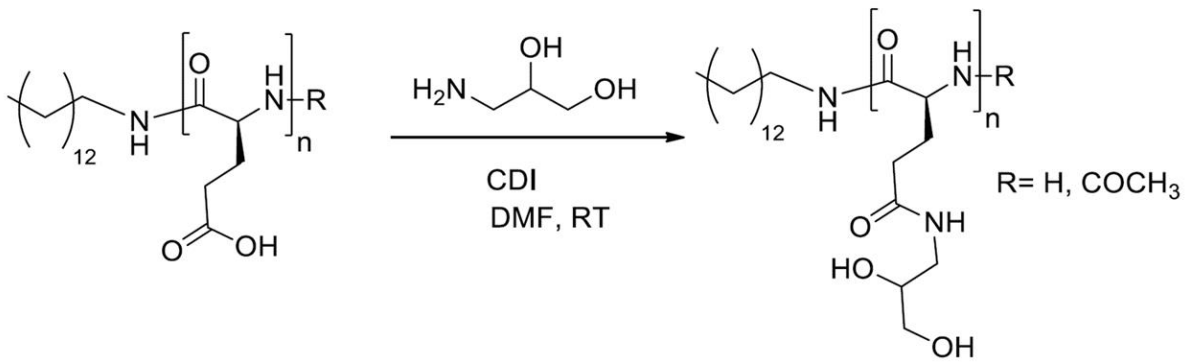
コード	前駆体	R	Glu(ONa) の DP[a]
Lipo-PGA5	Lipo-PGA3	-$COCH_3$	22
Lipo-PGA6	Lipo-PGA4	-$COCH_3$	9
Lipo-PGA7	Lipo-PGA1	-H	11
Lipo-PGA8	Lipo-PGA2	-H	6

[a]ＮＭＲにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０２８７】

１．４．Ｃ$_{14}$－ＰＧＡ（ＤＩＯＬ）の合成のためＣＤＩとのペプチドカップリングのための全般的手順

【化１０６】



実施例１．３で得たＣ$_{14}$－ＰＧＡ（ＰＧＡＤＩＯＬ ０．４ｇ、３．１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５０ｍｇ／ｍＬ）に溶解した。次に、ＣＤＩ（グルタミン酸単位あたり１．６当量）を反応混合物に添加し、室温で３０分間撹拌した。この時間の後、ＤＭＦ２ｍＬに溶解した３－アミノプロパン－１，２－ジオール（グルタミン酸単位あたり１．３当量）を添加した。この混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物をアセトンに注ぎ、生成物を沈殿させた。沈殿物を遠心分離（３７５０ｒｐｍ、４分間）により単離し、真空下で乾燥させた。最終的な生成物を、白色の固体として単離した。

収率：５０～６０％。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ４．３８ （ｂｒｓ，ＣＨ），３．８３ （ｂｒｓ，ＣＨ），３．５９ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １８．１，１１．８，５．２ Ｈｚ，ＣＨ$_2$），３．３２ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ２１．１，１４．０，５．８ Ｈｚ，ＣＨ$_2$），２．６６ – １．８２ （ｍ，ＣＨ$_2$），１．５３ （ｂｒｓ．ＣＨ$_2$），１．２９ （ｓ，ＣＨ$_2$），０．８８ （ｔ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，ＣＨ$_3$）．

【０２８８】

上記の全般的手順後に、表４に示すポリマーを得た。

【表４】

表４．キャッピングしたＣ$_{14}$－ＰＧＡ（ジオール）（Ｌｉｐｏ－ＰＧＡ$_x$）に基づくポリマー

コード	前駆体	Glu(Diol)の DP (n)[a]	GPC による Mw (KDa)[b]	PDI
Lipo-PAA1	Lipo-PGA5	20	4.0	1.19
Lipo-PAA2	Lipo-PGA6	8	1.8	1.13
Lipo-PAA3	Lipo-PGA7	11	4.1	1.10
Lipo-PAA4	Lipo-PGA8	6	2.2	1.08

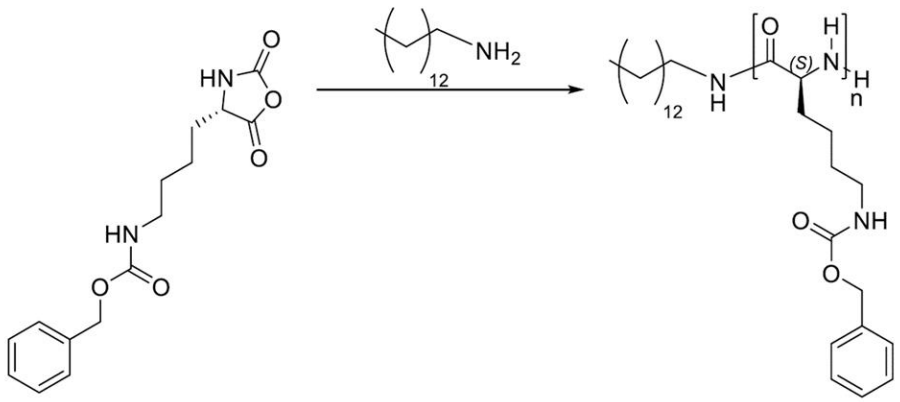
[a]ＮＭＲにより決定。[b]ＧＰＣにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０２８９】

実施例２．リポシールドＣ$_{14}$－ＰＬｙｓ（チオグリセロール）$_x$の合成

２．１ Ｃ$_{14}$－ＰＬｙｓ（ＯＢｚｌ）の重合体化のための全般的手順

【化１０７】



【０２９０】

Ｌ－リジンベンジルエステルＮＣＡ（１０ｇ、３２．６４ｍｍｏｌ）を、撹拌バーおよびストッパーを取り付けたシュレンク管に添加した。３サイクルの真空／Ｎ$_2$の後、混合物を無水ＤＭＦ（ＤＭＦ１ｍｌあたり１５０ｍｇの試薬）に溶解した。次に、開始剤（テトラデシルアミン ９６％、ＴＣＩ ＥＵＲＯＰＥ Ｎ．Ｖ．：ＤＰ２３：０．３１９ｇ、１．４２ｍｍｏｌ、ＤＰ８：０．９１７ｇ、１．０８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）中

で希釈し、反応混合物に添加し、１０℃で１６時間撹拌した。ＮＣＡの消費をＩＲにより確認後、反応混合物をジエチルエーテルに注ぎ、生成物を沈殿させた。沈殿物を遠心分離（３７５０ｒｐｍ、４分間）により単離し、真空下で乾燥させた。ホモポリマー（C_{14}－ＰＬｙｓ（ＯＢｚｌ））を、白色の固体として単離した。

収率：７０～９０％。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ） δ ８．３１－ ７．６９ （ｍ，ＮＨ アミド），７．４１ – ６．９８ （ｍ，ＣＨ アリール），４．９７ （ｍ，CH_2 ベンジル），２．９２ （ｍ，CH_2），２．０７ – １．０９ （ｍ，CH_2），０．８３ （ｔ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，CH_3）。

【０２９１】

上記の全般的手順後に、表５に示すポリマーを得た。

【表５】

表５．C_{14}－ＰＬｙｓ（ＯＢｚｌ）（Ｌｉｐｏ－ＰＬｙｓ$_x$）に基づくポリマー

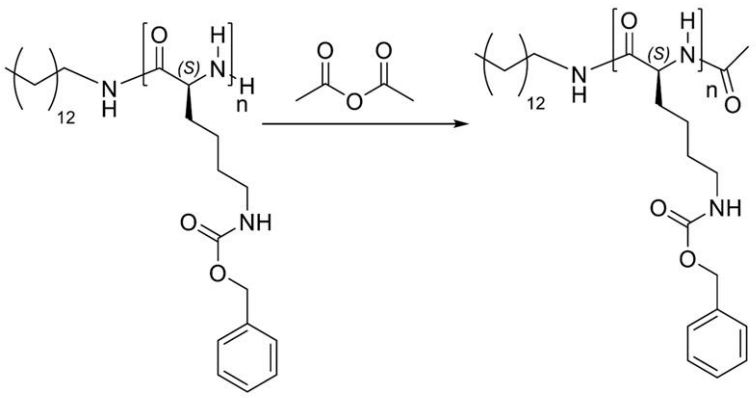
コード	開始剤	Lys(OBzl)の DP[a]	GPC による Mw (KDa)[b]	PDI
Lipo-PLys1	テトラデシルアミン	27	7.1	1.23
Lipo-PLys2	テトラデシルアミン	9	3.4	1.59

[a]ＮＭＲにより決定。[b]ＧＰＣにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０２９２】

２．２ Ｎ末端をキャッピングするための全般的手順

【化１０８】



【０２９３】

実施例２．１で得たC_{14}－ＰＬｙｓ（ＯＢｚｌ）（ＰＬｙｓＴＧ１：１．５ｇ、０．２４ｍｍｏｌ、ＰＬｙｓＴＧ２：１．５ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を、実施例１．２で上述される手順により捕捉した。

収率：６０～７０％。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＴＦＡ） δ ８．１９ &#821

1; ７．７５ （ｍ， ＣＨ アリール）， ５．７０ （ｂｒｓ， ＣＨ）， ５．１１ （ｂｒｓ， ＣＨ ベンジル）， ３．８１ （ｂｒｓ， CH_2）， ２．７４ （ｓ， CH_3）， １．９２ – ２．６３ （ｍ， CH_2）， １．８０ （ｂｒｓ， CH_2）， １．３７ （ｔ， Ｊ＝６．６ Ｈｚ， CH_3）．

【０２９４】

この手順後に、表６に示すポリマーを得た

【表６】

表６．C_{14}－ＰＬｙｓ（ＯＢｚｌ）－$COCH_3$（ＰＬｙｓｘ）に基づくポリマー

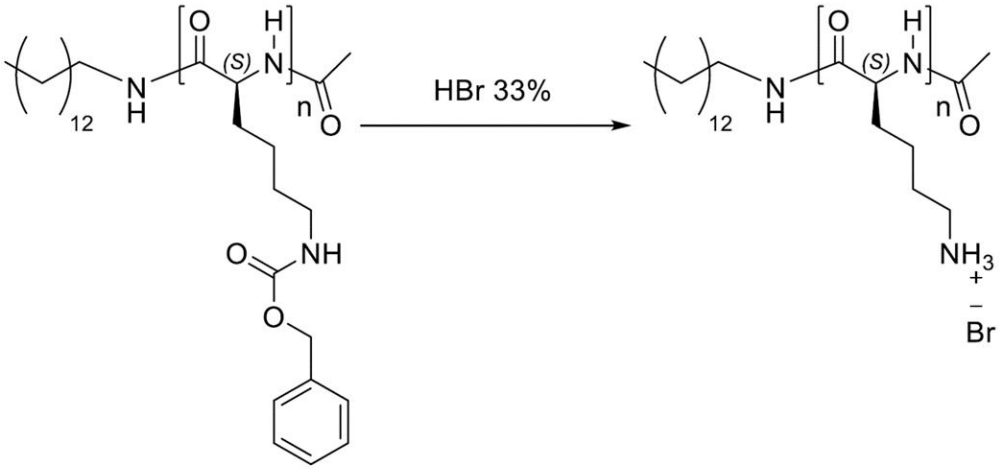
コード	前駆体	Lys(OBzl)の DP[a]	GPC による Mw (KDa)[b]	PDI
Lipo-PLys3	Lipo-PLys1	22	7.2	1.21
Lipo-PLys4	Lipo-PLys2	9	-	-

[a]ＮＭＲにより決定。[b]ＧＰＣにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０２９５】

２．３脱保護ステップのための全般的手順

【化１０９】



実施例２．２で得たリポ－ポリマーC_{14}－ＰＬｙｓ（ＯＢｚｌ）－$COCH_3$（ＰＬｙｓ：１．２５ｇ、４．７ｍｍｏｌ）を、クロロホルム（５０ｍｇ／ｍＬ）に溶解し、ＨＢｒ ３３％（リジン単位あたり４当量）を添加した。この混合物をＲＴで１６時間攪拌した。橙色の固体が出現する。この個体を、ろ過により回収し、ジエチルエーテルで洗浄した。沈殿物を、アセトニトリル：H_2O（８：２）の混合物でｐＨ４～５となるまで洗浄した。生成物を再度ジエチルエーテルで洗浄し、遠心分離（３７５０ｒｐｍ、４分間）

により単離し、真空下で乾燥させた。ポリマーを、黄色がかかった固体として単離した。透析による最終的な精製を行い（Ｍｗカットオフ　２０００Ｄａ）、白色の固体（C_{14}－ＰＬｙｓ）を得た。
収率：７０％。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，　D_2O）　δ　４．２９　（ｍ，　ＣＨ），　３．０４　（ｍ，　CH_2），　２．０７　（ｓ，　CH_3），　１．９３　–　１．３７　（ｍ，　CH_2），　１．３１　（ｂｒｓ，　CH_2），　０．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　CH_3）

【０２９６】

この手順後に、表７に示すポリマーを得た。

【表７】

表７．C_{14}－ＰＬｙｓ（Ｌｉｐｏ－ＰＬｙｓ$_x$）に基づくポリマー

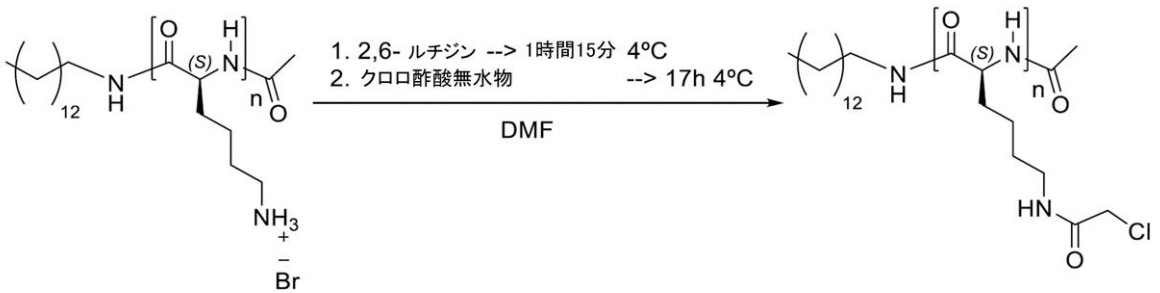
コード	前駆体	LysのDP (n)[a]
Lipo-PLys5	Lipo-PLys3	28
Lipo-PLys6	Lipo-PLys4	8

[a]ＮＭＲにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０２９７】

２．４．C_{14}－ＰＬｙｓ（ＣｌＡｃ）の合成のためのクロロ無水酢酸とのペプチドカップリングのための全般的手順

【化１１０】



【０２９８】

実施例２．３で得たC_{14}－ＰＬｙｓ（ＰＬｙｓ　０．５ｇ、０．１ｍｍｏｌ）を、冷

却ＤＭＦ（５０ｍｇ／ｍＬ）に溶解した。次に、２，６－ルチジン（０．２５ｍＬ／ｍＬＤＭＦ）を反応混合物に添加し、４℃で７５分間攪拌した。この時間の後、ＤＭＦ（５１４ｍｇ／ｍＬ）に溶解した冷却クロロ無水酢酸（リジン単位あたり４当量）を滴下した。この混合物を４℃で１６時間攪拌した。反応混合物を、熱いエタノールに注いだ。この混合物を４℃にて４５分間放置し、生成物を沈殿させた。沈殿物をろ過により単離し、エタノールで洗浄し、真空下で乾燥させた。最終的な生成物（C_{14}－ＰＬｙｓ（ＣｌＡｃ））を、白色の固体として単離した。
収率：８０～９０％。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＴＦＡ） δ ５．１９ （ｂｒｓ， ＣＨ）， ４．７９ （ｓ， CH_2）， ３．９９ （ｂｒｓ， CH_2）， ２．９０ （ｓ， CH_3）， ２．６０ – １．９８ （ｍ， CH_2）， １．８７ （ｂｒｓ， CH_2）， １．４１ （ｔ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， CH_3）．

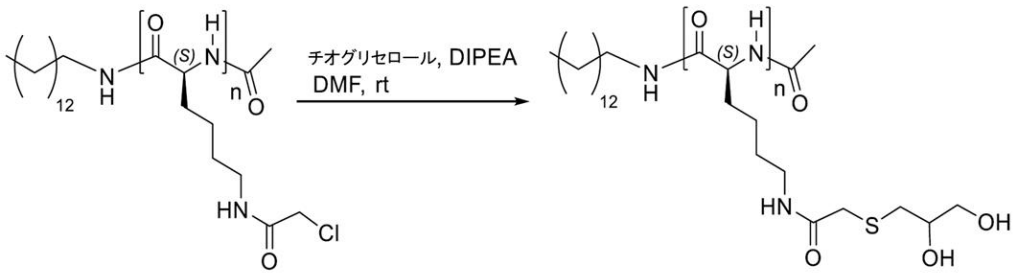
【０２９９】
この手順後に、表８に示すポリマーを得た。
【表８】

表８．C_{14}－ＰＬｙｓ（ＣｌＡｃ）（Ｌｉｐｏ－ＰＬｙｓ$_x$）に基づくポリマー

コード	前駆体	LysのDP (n)(ClAc)[a]
Lipo-PLys7	Lipo-PLys5	30
Lipo-PLys8	Lipo-PLys6	9

[a]ＮＭＲにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０３００】
２．５．C_{14}－ＰＬｙｓ（チオグリセロール）の合成のためのチオグリセロールカップリングのための全般的手順
【化１１１】



【０３０１】
実施例２．４で得たＣ$_{14}$－ＰＬｙｓ（ＣｌＡｃ）（ＰＬｙｓＴＧ：５０２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２２ｍｇ／ｍＬ）に溶解した。次に、チオグリセロール（リジン単位あたり８当量）およびＤＩＰＥＡ（リジン単位あたり８当量）を反応混合物に添加した。反応混合物を、室温で１６時間撹拌した。この時間の後、反応混合物をジエチルエーテルに注ぎ、沈殿物をろ過により単離し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させた。生成物を、Ｈ$_2$Ｏに溶解し、ｓｅｐｈａｄｅｘカラム（ＰＤ－１０　脱塩カラム）により精製し、凍結乾燥した。最終的な生成物を、白色の固体として単離した。収率：６０～７０％。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　４．１０　（ｂｒｓ，　ＣＨ），　３．８８　（ｂｒｓ，　ＣＨ），　３．６４　（ｄｄｄ，　Ｊ＝　２２．９，　１２．１，　４．６　Ｈｚ，　ＣＨ$_2$），　３．３４　（ｂｒｓ，　ＣＨ$_2$），　３．２５　（ｂｒｓ，　ＣＨ$_2$），　２．７５　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　２１．４，　１３．８，　６．１　Ｈｚ，　ＣＨ$_2$），　２．２０　– １．１４　（ｍ，　ＣＨ$_2$），　０．８８　（ｍ，　ＣＨ$_3$）．

【０３０２】
この手順後に、表９に示すポリマーを得た。

【表９】

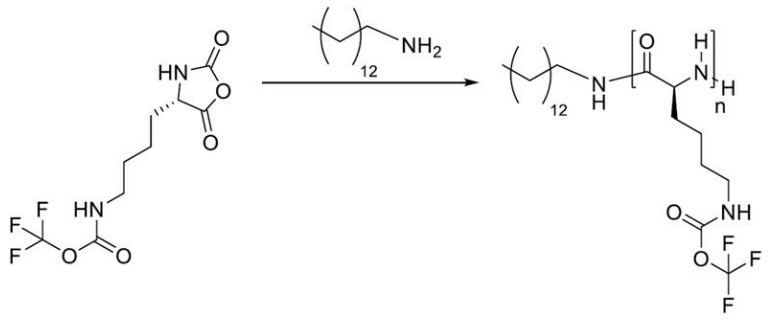
表９．捕捉したＣ$_{14}$－ＰＬｙｓ（チオグリセロール）（Ｌｉｐｏ－ＰＬｙｓ$_x$）に基づくポリマー

コード	前駆体	LysのDP (n)(TG)[a]
Lipo-PAA5	Lipo-PLys7	33
Lipo-PAA6	Lipo-PLys8	10

[a]ＮＭＲにより決定。[b]ＧＰＣにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０３０３】
実施例３．リポシールドＣ$_{14}$－ＰＬｙｓ（ベタイン）の合成
３．１．Ｃ$_{14}$－ＰＬｙｓ（ＴＦＡ）の重合体化のための全般的手順

【化１１２】



Ｌ－リジン　ＴＦＡ　ＮＣＡ（１０ｇ、３７．２９ｍｍｏｌ，ＤＰ　５）を、撹拌バーおよびストッパーを取り付けたシュレンク管に添加した。３サイクルの真空／N_2の後、混合物を無水ＤＭＦ（ＤＭＦ１ｍｌあたり１５０ｍｇの試薬）に溶解した。次に、開始剤（１．６７ｇ、７．４５ｍｍｏｌ，　テトラデシルアミン　９６％、ＴＣＩ　ＥＵＲＯＰＥ　Ｎ．Ｖ．）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中で希釈し、反応混合物に添加し、１０℃で１６時間撹拌した。ＮＣＡの消費をＩＲにより確認後、反応混合物をジエチルエーテルに注ぎ、生成物を沈殿させた。沈殿物を遠心分離（３７５０ｒｐｍ、４分間）により単離し、真空下で乾燥させた。ホモポリマー（C_{14}－ＰＬｙｓ（ＴＦＡ））を、白色の固体として単離した。

収率：７０～９０％。　１Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＴＦＡ）　δ　５．３５　–　４．８８　（ｍ，　ＣＨ），　４．４　（ｍ，　CH_2），　２．７７　–　２．００　（ｍ，　CH_2），　１．９１　（ｂｒｓ，　CH_2），　１．４５　（ｔ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　CH_3）

【０３０４】

全般的手順後に、表１０に示すポリマーを得た。

【表１０】

表１０．C_{14}－ＰＬｙｓ（ＴＦＡ）（Ｌｉｐｏ－ＰＢｅｔ$_x$）に基づくポリマー

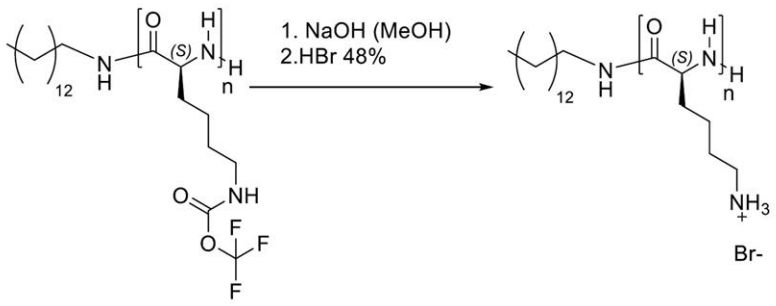
コード	開始剤	Lys の DP (n)(TFA)[a]	GPC による Mw (KDa)[b]	PDI
Lipo-PBet1	テトラデシルアミン	5	2.06	1.06
Lipo-PBet2	テトラデシルアミン	23	7.0	1.32

[a]ＮＭＲにより決定。[b]ＧＰＣにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０３０５】

３．２．脱保護ステップのための全般的手順

【化１１３】



実施例３．１で得たリポ－ポリマーＣ１４－ＰＬｙｓ（ＴＦＡ）を、冷却メタノール（３００ｍｇ／ｍＬ）に溶解し、冷却ＮａＯＨ水溶液（リジン単位あたり１．５当量）を添加した。混合物をＲＴで１６時間攪拌した。反応混合物を、ｐＨ２となるまでＨＢｒ　４８％でクエンチした。沈殿物を、アセトンの混合物で洗浄し、遠心分離（３７５０ｒｐｍ、４分間）により単離し、真空下で乾燥させた。生成物をH_2Oに溶解し、ｐＨを、ＮａＯＨ（１Ｍ）を用いて４に調節し、凍結乾燥した。ポリマー（C_{14}－ＰＬｙｓ）を、白色の固体として単離した。
収率：７０～８０％。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＴＦＡ）　δ　５．３１　（ｍ，　ＣＨ），　３．９４　（ｍ，　CH_2），　２．９２　– ２．１２　（ｍ，　CH_2），　１．９５　（ｂｒｓ，　CH_2），　１．４９　（ｔ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　CH_3）．

【０３０６】

上記の全般的手順後に、表１１に示すポリマーを得た。

【表１１】

表１１．C_{14}－ＰＬｙｓ（Ｌｉｐｏ－ＰＢｅｔ$_x$）に基づくポリマー

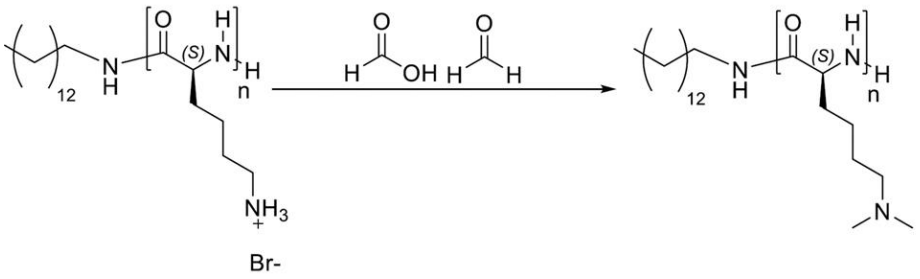
コード	前駆体	LysのDP (n)(TFA)[a]
Lipo-PBet3	Lipo-PBet1	5
Lipo-PBet4	Lipo-PBet2	36

[a]ＮＭＲにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０３０７】

３．３．C_{14}－ＰＬｙｓ$_n$のアミン基のジメチル化のための全般的手順

【化１１４】



【０３０８】

実施例３．２で得たリポ－ポリマーＣ１４－Ｐｌｙｓをホルムアルデヒド（リジン単位あたり１当量）およびギ酸（リジン単位あたり２．３当量）に溶解した。混合物を８５℃に加熱し、１６時間攪拌した。反応混合物をＲｏｔａｖａｐｏｒにより濃縮し、メタノールに再溶解した。この混合物をジエチルエーテルで沈殿させ、遠心分離（３７５０ｒｐｍ、４分間）により単離し、真空下で乾燥させた。生成物を、Ｈ２Ｏに溶解し、ｓｅｐｈａｄｅｘカラム（ＰＤ－１０　脱塩カラム）により精製し、凍結乾燥した。ポリマー（Ｃ１４－ＰＬｙｓ（Ｄｉｍｅｔ））を、白色の固体として単離した。
収率：５０％。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，Ｄ２Ｏ）δ ４．４９ – ４．０１（ｍ，ＣＨ），３．１７（ｂｒｓ，ＣＨ２），２．８６（ｓ，ＣＨ３），１．９７ – １．３５（ｍ，ＣＨ２），１．２６（ｂｒｓ，ＣＨ２），０．８４（ｔ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，ＣＨ３）．

【０３０９】

上記の全般的手順後に、表１２に示すポリマーを得た。

【表１２】

表１２．Ｃ１４－ＰＬｙｓ（Ｄｉｍｅｔ）（Ｌｉｐｏ－ＰＢｅｔｘ）に基づくポリマー

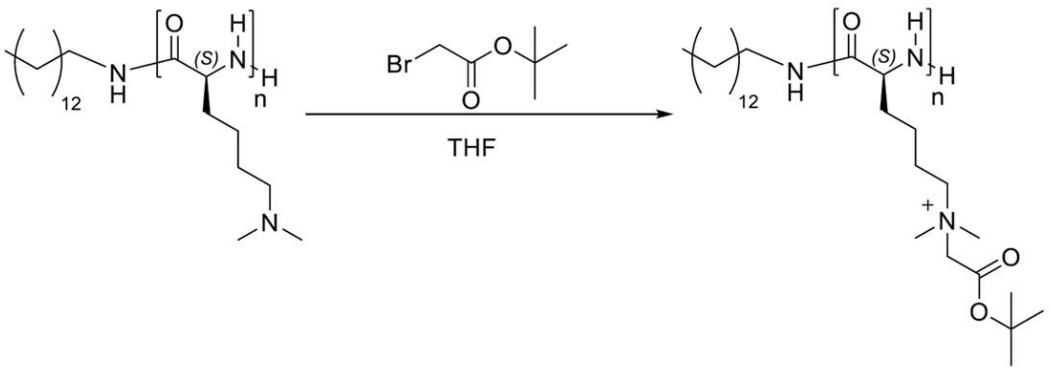
コード	前駆体	LysのDP (n)(TFA)[a]
Lipo-PBet5	Lipo-PBet3	5
Lipo-PBet6	Lipo-PBet4	36

[a]ＮＭＲにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０３１０】

３．４．Ｃ１４－ＰＬｙｓ（Ｄｉｍｅｔ）にｔｅｒｔ－ブチルブロモアセタートを組み込むための全般的手順

【化１１５】



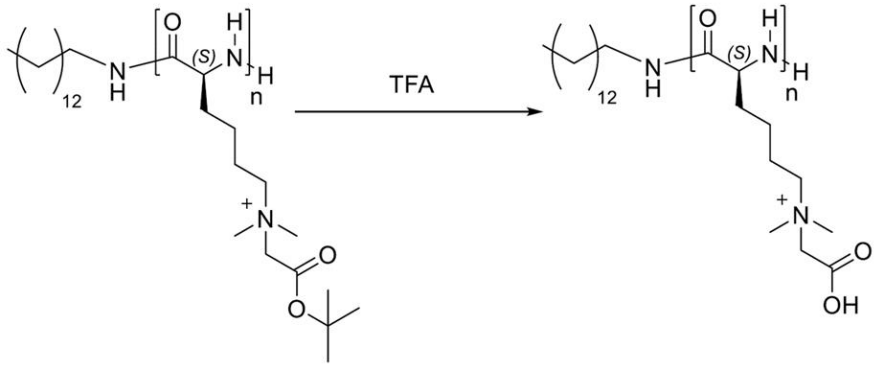
【０３１１】

実施例３．３で得たＣ１４－ＰＬｙｓ（Ｄｉｍｅｔ）を、ＤＭＦ（５０ｍｇ／ｍＬ）に溶解した。次に、ｔｅｒｔ－ブチルブロモアセタート（リジン単位あたり６当量）を反応混合物に添加しＲＴで５分間撹拌した。この時間の後、ＴＢＡＩ（リジン単位あたり０．５当量）およびＤＩＰＥＡ（リジン単位あたり３当量）を添加した。この混合物を、ＲＴで１６時間撹拌した。反応混合物をｒｏｔａｖａｐｏｒにより濃縮し、ＤＣＭに再溶解した。混合物をジエチルエーテルで沈殿させ、遠心分離（３７５０ｒｐｍ、４分間）により単離し、真空下で乾燥させた。生成物を、さらなる精製または特徴付けを行うことなく使用した。収率：７５％。

【０３１２】

３．５．ｔｅｒｔ－ブチル脱保護ステップの全般的手順

【化１１６】



実施例３．４で得た保護されたリポ－ポリマーＣ１４－Ｐｂｅｔを、冷却フルオロ酢酸（５０ｍｇ／ｍＬ）に溶解し、ＲＴで２４時間撹拌した。反応混合物をジエチルエーテルに注ぎ、生成物を沈殿させた。沈殿物を遠心分離（３７５０ｒｐｍ、４分間）により単離

し、真空下で乾燥させた。この固体をH_2Oに再溶解し、ｍｉｌｉＱ水（３７５０ｒｐｍ、４分間）に対して２４時間透析し、凍結乾燥した、ポリマーを、白色の固体として単離した。
収率：７０％。 １Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， D_2O） δ ４．３１ （ｍ，ＣＨ），４．０５ （ｍ，CH_2），３．７０ （ｂｒｓ，CH_2），３．２７（ｓ，CH_3），２．０９ – １．４１ （ｍ，CH_2），１．３１（ｍ，CH_2），０．９２ （ｔ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，CH_3）

【０３１３】

上記の全般的手順後に、表１３に示すポリマーを得た。

【表１３】

表１３．C_{14}－ＰＢｅｔ（Ｌｉｐｏ－ＰＢｅｔ$_x$）に基づくポリマー

コード	前駆体	LysのDP (n)(TFA)[a]	GPCによるMw (KDa)[b]	PDI
Lipo-PAA7	Lipo-PBet5	6	1.9*	1.06*
Lipo-PAA8	Lipo-PBet6	36	6.6	1.33

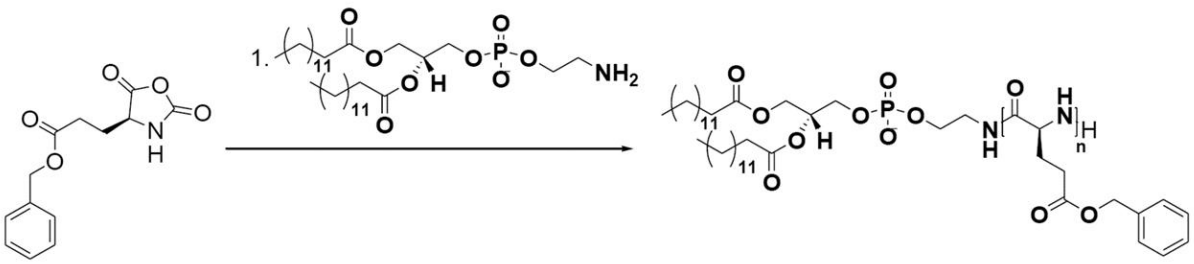
[a]ＮＭＲにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。
[b]ＧＰＣにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０３１４】

実施例４．リポシールド ＤＭＰＥ（１４：０）－ＰＧＡ（ＤＩＯＬ）の合成

４．１．ＤＭＰＥ（１４：０）－ＰｇｌｕＯＢｚｌの重合体化のための全般的手順

【化１１７】



Ｎ－カルボキシ－グルタミン酸－ベンジル－無水物（ＮＣＡ）を、撹拌バーおよびストッパーを取り付けたシュレンク管に添加した。３サイクルの真空／N_2の後、混合物を無

水ＤＭＦに溶解した。次に、開始剤（１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、ＤＭＰＥ（１４：０），Ａｖａｎｔｉ Ｐｏｌａｒ Ｌｉｐｉｄｓ）を、クロロホルム（５ｍＬ）中で希釈し、反応混合物に添加し、室温で１６時間撹拌した。ＮＣＡの消費をＩＲにより確認後、反応混合物をジエチルエーテルに注ぎ、生成物を沈殿させた。沈殿物（ＤＭＰＥ（１４：０）－ＰＧｌｕ（ＯＢｚｌ））を、遠心分離（３７５０ｒｐｍ、４分間）により単離し、真空下で乾燥させた。収率：７０～９０％。１Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＴＦＡ）δ８．０８（ｍ，ＣＨ アリール），５．９３（ｍ，ＣＨ２ ベンジル），５．４９（ｂｒｓ，ＣＨ），３．５６ – ２．７１（ｍ，CH_2），２．４９（ｍ，CH_2），２．０８（ｍ，CH_2），１．６４（ｔ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，CH_3）

【０３１５】

上記の全般的手順後に、表１４に示すポリマーを得た。

【表１４】

表１４．ＤＭＰＥ（１４：０）－ＰＧｌｕ（ＯｔＢｕ）（Ｌｉｐｏ－PGA_x）に基づくポリマー

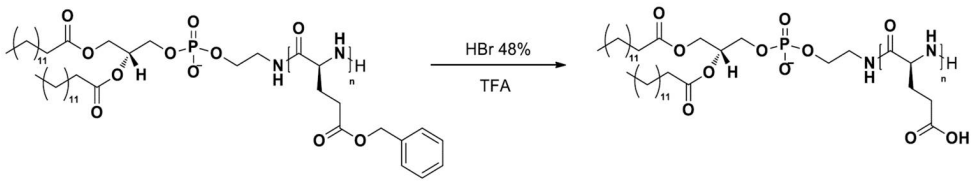
コード	開始剤	Glu(OBzl)のDP[a]	GPCによるMw (KDa)[b]	PDI
Lipo-PGA9	DMPE(14:0)	48	11.07	1.05
Lipo-PGA10	DMPE(14:0)	36	8.6	1.11

[a]ＮＭＲにより決定。[b]ＧＰＣにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０３１６】

脱保護ステップのための全般的手順

【化１１８】



【０３１７】
実施例４．１で得たリポ－ポリマーＤＭＰＥ（１４：０）－ＰＧｌｕ（ＯＢｚｌ）を、トリフルオロ酢酸（１００ｍｇ／ｍＬ）に溶解し、ＨＢｒ　４８％（グルタミン酸単位あたり２当量）を添加した。この混合物を、ＲＴで１６時間撹拌した。反応混合物をジエチルエーテルに注ぎ、生成物を沈殿させた。沈殿物を、ｐＨ４～５となるまで、アセトニトリル：H_2O（８：２）で洗浄した。次に、生成物を再度ジエチルエーテルで洗浄し、遠心分離（３７５０ｒｐｍ、４分間）により単離し、真空下で乾燥させた。
【０３１８】
ポリマー（ＤＭＰＥ（１４：０）－ＰＧＡ）を、白色の固体として単離した。収率：８０％。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　Ｄ２Ｏ）　δ　４．４７　–　３．８０　（ｍ，　ＣＨ），　２．４５　–　１．７６　（ｍ，　CH_2），　１．５７　（ｂｒｓ，　CH_2），　１．２４　（ｍ，　CH_2），　０．８３　（ｔ，　Ｊ　＝　６．５５　Ｈｚ，　CH_3）
【０３１９】
上記の全般的手順後に、表１５に示すポリマーを得た。
【表１５】

表１５ＤＭＰＥ（１４：０）－ＰＧＡ（Ｌｉｐｏ－PGA_x）に基づくポリマー

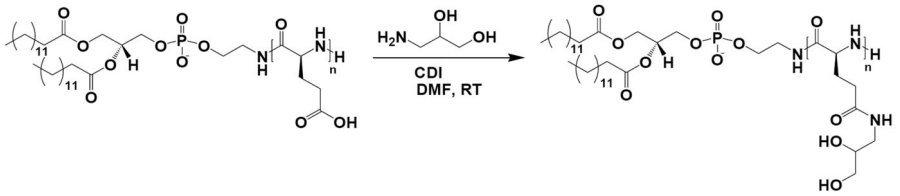
コード	前駆体	Glu(ONa) の DP[a]
Lipo-PGA11	Lipo-PGA9	30
Lipo-PGA12	Lipo-PGA10	21

[a] ＮＭＲにより決定。

【０３２０】

４．３　ＤＭＰＥ（１４：０）－ＰＧＡ（ＤＩＯＬ）の合成のためのＣＤＩとのペプチドカップリングのための全般的手順

【化１１９】



実施例４．２で得たＤＭＰＥ（１４：０）－ＰＧＡの側鎖への３－アミノプロパン－１，２－ジオールの導入を、実施例１．４で上述される手順に従って行い、対応するＤＭＰＥ（１４：０）－ＰＧＡ（ＤＩＯＬ）を作製した。

収率：６０～７０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　Ｄ２Ｏ）　δ　４．３８　（ｂｒｓ，　ＣＨ），　３．８７　（ｂｒｓ，　ＣＨ），　３．６３　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１８．２，　１２．０，　５．５　Ｈｚ，　CH_2），　３．３５　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　２１．１，　１４．１，　５．７　Ｈｚ，　CH_2），　２．６８–　１．９２　（ｍ，　CH_2），　１．３４　（ｂｒｓ，　CH_2），　０．９４　（ｓ，　CH_3）

【０３２１】

上記の全般的手順後に、表１６に示すポリマーを得た。

【０３２２】

【表１６】

表６．C_{14}－ＰＬｙｓ（ＯＢｚｌ）－$COCH_3$（ＰＬｙｓｘ）に基づくポリマー

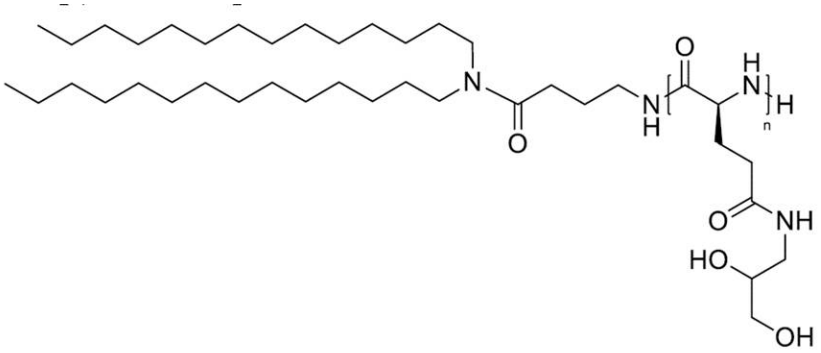
コード	前駆体	Lys(OBzl)の DP[a]	GPC による Mw (KDa)[b]	PDI
Lipo-PLys3	Lipo-PLys1	22	7.2	1.21
Lipo-PLys4	Lipo-PLys2	9	-	-

[a]ＮＭＲにより決定。[b]ＧＰＣにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０３２３】

実施例５．リポシールドＤｉｍｙｒｉｓｔ－ＧＡＢＡ－ＰＧＡ（ＤＩＯＬ）$_n$の合成

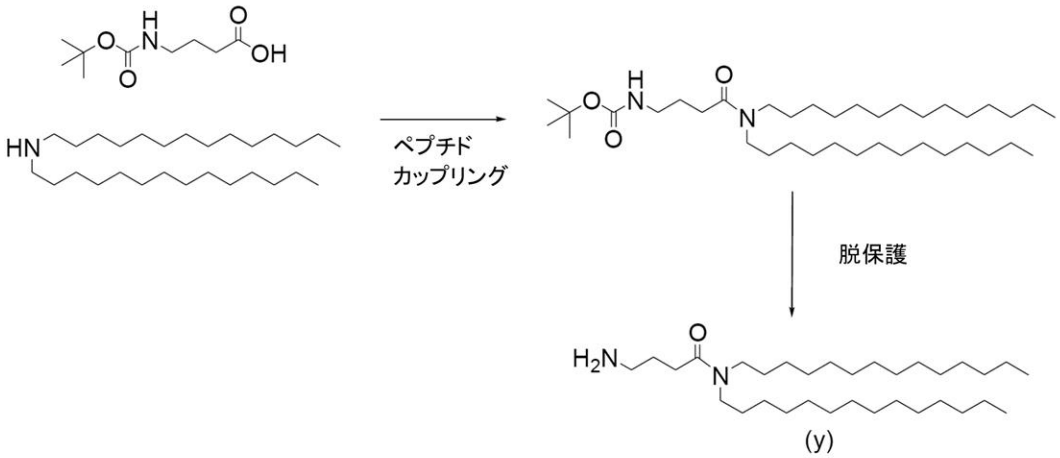
【化１２０】



【０３２４】

５．１．開始剤（ｙ）の合成のための全般的手順

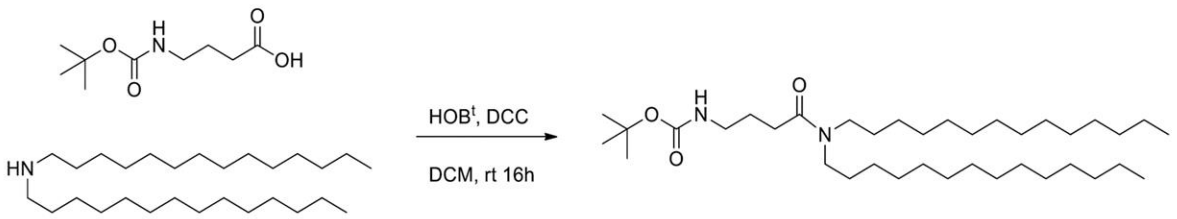
【化１２１】



【０３２５】

５．１．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（ジテトラデシルアミノ）－４－オキソブチル）カルバメートの合成のための全般的手順

【化１２２】

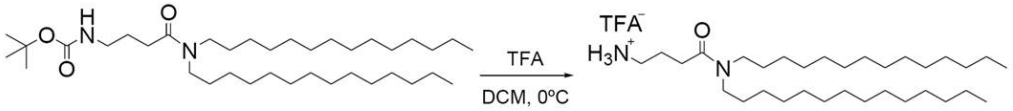


Ｂｏｃ－ＧＡＢＡ－ＯＨ（４－（Ｂｏｃ－アミノ）酪酸：４００ｍｇ、１．９６８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（９ｍＬ）に溶解した。ＨＯＢｔ（１．１当量、２．１６ｍｍｏｌ、２９２ｍｇ）およびジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）（１．１当量、２．１６ｍｍｏｌ、４４７ｍｇ）を、反応混合物に添加し、この溶液をｒｔで３０分間撹拌した。次にＤｉｍｙｒｉｓｔ（ジテトラデシルアミン：１．１当量、２．１６ｍｍｏｌ、８８５ｍｇ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の完了を、ＴＬＣによりモニタリングした。反応物をろ過し、ろ過物を、ロータリーエバポレーションを使用して濃縮乾固した。次に、反応物の粗製物を、溶離液としてヘキサン：酢酸エチル（８：２）を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた生成物を、濃縮乾固し、黄色がかかった油として単離した（得られたｍ：１．１２ｇ）。収率：９５％
^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＣＨＣｌ$_{3}$） δ ４．８４ （ｂｒｓ， ＣＨ），３．２７ （ｍ， ＣＨ$_{2}$），３．１７ （ｄｄ， Ｊ ＝ １３．６， ６．４ Ｈｚ， ＣＨ$_{2}$），２．３２ （ｔ， Ｊ＝ ７ Ｈｚ， ＣＨ$_{2}$），１．８２ （ｐ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， ＣＨ），１．５７－１．４６ （ｍ， ＣＨ$_{2}$），１．４２ （ｓ， ＣＨ$_{3}$），１．２６ （ｂｒｓ， ＣＨ$_{2}$），０．８７ （ｔ， Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ， ＣＨ$_{3}$

【０３２６】

５．１ｂ．脱保護ステップのための全般的手順

【化１２３】

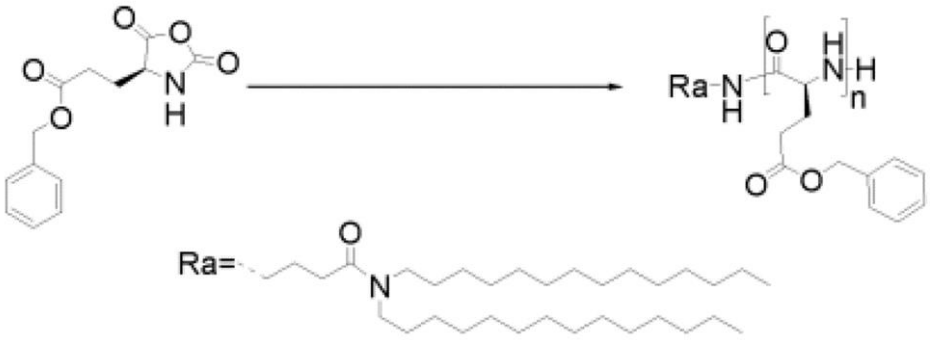


ｔｅｒｔ－ブチル（４－（ジテトラデシルアミノ）－４－オキソブチル）カルバメートを、ＤＣＭ（９ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡを、０℃にて反応混合物に滴加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。次に、反応粗製物を、ロータリーエバポレーションを使用して乾燥させ、次の反応で事前に精製することなく使用した。収率：１００％。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＣＨＣｌ$_{3}$） δ ７．８０ （ｂｒｓ， ＮＨ$_{2}$），３．２６－２．９３ （ｍ， ＣＨ$_{2}$），２．５５ （ｂｒｓ， ＣＨ$_{2}$），１．９３ （ｂｒｓ， ＣＨ），１．４６ （ｍ， ＣＨ$_{2}$），１．１９ （ｂｒｓ， ＣＨ$_{2}$），０．８１ （ｔ， Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ， ＣＨ$_{3}$）。

【０３２７】

５．２ Ｄｉｍｙｒｉｓｔ－ＧＡＢＡ－ＰＧｌｕ（ＯＢｚｌ）の重合体化のための全般的手順

【化１２４】



グルタミン酸ベンジルエステルＮＣＡ（１．３３ｇ、１０．２９ｍｍｏｌ）を、撹拌バーおよびストッパーを取り付けたシュレンク管に添加した。３サイクルの真空／N_2の後、混合物を無水ＤＭＦ（ＤＭＦ１ｍＬあたり１５０ｍｇの試薬）に溶解した。次に、開始剤（Ｄｉｍｙｒｉｓｔ－ＧＡＢＡ－NH_3ＴＦＡ．：ＤＰ２０：２５４ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）で希釈し、ＤＩＰＥＡ（１当量、０．５１ｍｍｏｌ，　８９６μＬ）を、開始剤溶液に添加した。次に、開始剤溶液を反応混合物に添加し、１０℃で１６時間撹拌した。ＮＣＡの消費をＩＲにより確認後、反応混合物をジエチルエーテルに注ぎ、生成物を沈殿させた。沈殿物を、遠心分離（３７５０ｒｐｍ、４分間）により単離し、真空下で乾燥させた。ホモポリマー（Ｄｉｍｙｒｉｓｔ－ＧＡＢＡ－ＰＧｌｕＯＢｚｌ）を、白色の固体として単離した。収率：　７０～９０％。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＴＦＡ）　δ　７．３６　（ｍ，　ＣＨ　アリール），　５．３５　（ｍ，　CH_2　ベンジル），　４．７８　（ｍ，　ＣＨ），　３．６６　（ｍ，　CH_2），　２．９２　–　１．９８　（ｍ，　CH_2），　１．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　CH_2），　１．５３－１．３０　（ｍ，　CH_2），　０．８２　（ｔ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　CH_3）。

【０３２８】

【表１７】

表１７．ＤｉｍｙｒｉｓｔＧＡＢＡＮH_2－ＰＧｌｕ（Ｌｉｐｏ－PGA_x）に基づくポリマー

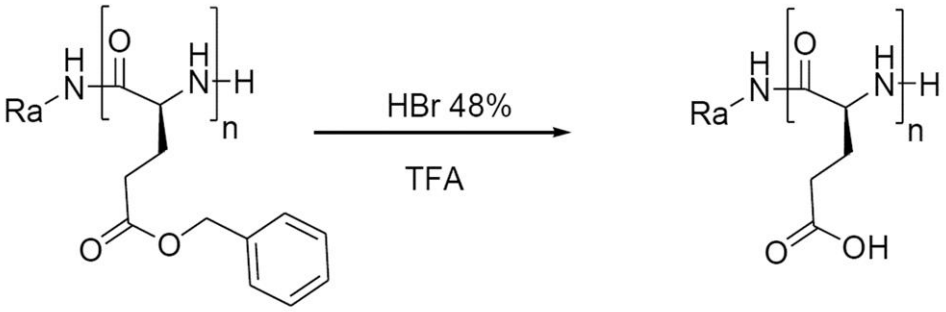
コード	開始剤	Glu の DP (n)Glu(OBzl) の DP[a]	GPC による Mw (KDa)[b]	PDI
Lipo-PGA15	DimyristGABANH_2	15	4.73	1.01
Lipo-PGA16	DimyristGABANH_2	93	20.98	1.17

[a]ＮＭＲにより決定。[b]ＧＰＣにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０３２９】

５．３　脱保護ステップのための全般的手順

【化１２５】



【０３３０】

実施例ｘ．２で得たリポ－ポリマーＤｉｍｙｒｉｓｔ－ＧＡＢＡ－ＰＧｌｕ（ＯＢｚｌ）－ＣＯＣＨ$_3$（１．ｇ，４．８ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（１００ｍｇ／ｍＬ）に溶解し、ＨＢｒ　４８％（グルタミン酸単位あたり２当量）を添加した。混合物を、ＲＴで１６時間撹拌した。反応混合物をジエチルエーテルに注ぎ、生成物を沈殿させた。沈殿物をアセトニトリル：Ｈ$_2$Ｏ（８：２）の混合物でｐＨ４～５となるまで洗浄した。次に、生成物を再びジエチルエーテルで洗浄し、遠心分離（３７５０ｒｐｍ、４分間）により単離し、真空下で乾燥させた。ポリマー（Ｄｉｍｙｒｉｓｔ－ＧＡＢＡ－ＰＧＡ）を、白色の固体として単離した。
収率：　９５％。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　４．９２　（ｍ，　ＣＨ），　３．７０　（ｍ，　ＣＨ$_3$），　３．１３－２．０８　（ｍ，　ＣＨ$_2$），　１．８７　（ｂｒｓ，　ＣＨ$_2$），　１．４４　（ｍ，　ＣＨ$_2$），　０．９４　（ｂｒｓ，　ＣＨ$_3$）．

【表１８】

表１８．ＤｉｍｙｒｉｓｔＧＡＢＡ－ＰＧＡ（Ｌｉｐｏ－ＰＧＡｎ）に基づくポリマー

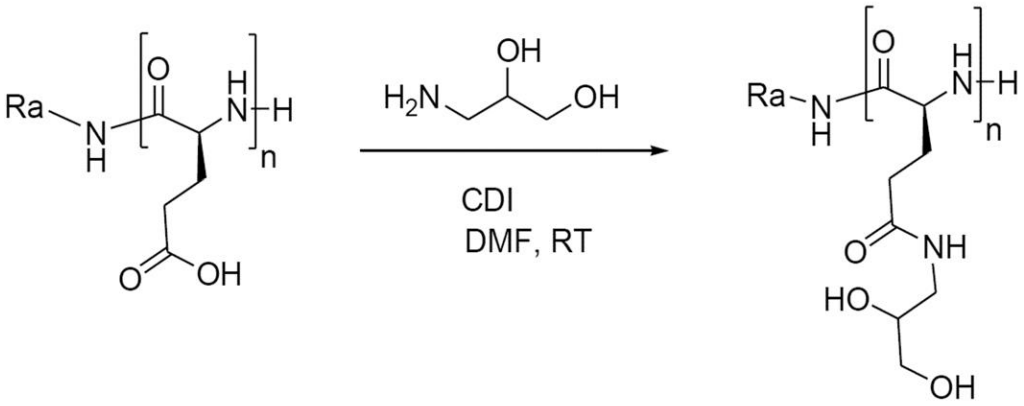
コード	前駆体	Glu の DP (n)Glu(ONa) の DP[a]
Lipo-PGA17	Lipo-PGA15	15
Lipo-PGA18	Lipo-PGA16	67

[a]ＮＭＲにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０３３１】

５．４．Ｃ$_{14}$－ＰＧＡ（ＤＩＯＬ）$_n$の合成のためのＣＤＩとのペプチドカップリングのための全般的手順

【化１２６】



実施例５．３で得たＤｉｍｙｒｉｓｔ－ＧＡＢＡ－ＰＧＡ（ＰＧＡＤＩＯＬ　０．４ｇ、３．３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５０ｍｇ／ｍＬ）に溶解した。次に、ＣＤＩ（グルタミン酸単位あたり１．６当量）を反応混合物に添加し、室温で３０分間撹拌した。この時間の後、ＤＭＦ２ｍＬに溶解した３－アミノプロパン－１，２－ジオール（グルタミン酸単位あたり１．３当量）を添加した。この混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物をアセトンに注ぎ、生成物を沈殿させた。沈殿物を、遠心分離（３７５０ｒｐｍ、４分間）により単離し、真空下で乾燥させた。最終的な生成物を、白色の固体として単離した。収率：５０～６０％。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　４．３３　（ｂｒｓ，　ＣＨ），　３．８８　（ｂｒｓ，　ＣＨ），　３．７１－３．４９　（ｍ，　ＣＨ$_2$），　３．４３－３．２０　（ｍ，　ＣＨ$_2$），　２．９８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．２，　３．５　Ｈｚ，　ＣＨ$_2$），　２．８３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．２，　８．５　Ｈｚ，　ＣＨ$_2$），　２．５６　–　１．９１　（ｍ，　ＣＨ$_2$），１．３０　（ｂｒｓ．　ＣＨ$_2$），　０．９０　（ｂｒｓ，　ＣＨ$_3$）

【０３３２】

【表１９】

表１９．捕捉したＤｉｍｙｒｉｓｔ－ＧＡＢＡ－ＰＧＡ（Ｄｉｏｌ）（Ｌｉｐｏ－ＰＧＡｎ）に基づくポリマー

コード	前駆体	Glu の DP (n)(Diol)[a]	GPC による Mw (KDa)[b]	PDI
Lipo-PAA11	Lipo-PGA17	16	3.91	1.07
Lipo-PAA12	Lipo-PGA18	94	19.46	1.29

[a]ＮＭＲにより決定。[b]ＧＰＣにより決定（記載されるＤＰ数は、±２０％の範囲内の合理的不確実性を有する）。

【０３３３】

実施例６．脂質ナノ粒子製剤

以下の実施例において、使用したオリゴヌクレオチドは、ＰｌａｓｍｉｄＦａｃｔｏｒｙから購入した、ルシフェラーゼを発現する６２３３ｂｐを含む参照番号ＰＦ４６１（ｐＣＭＶ－ｌｕｃ）のｐＤＮＡ、およびＴｒｉｌｉｎｋから購入した、レポーター遺伝子としてルシフェラーゼを発現する参照番号Ｌ－１２０１－１０００　ＣｌｅａｎＣａｐ　Ｆｌｕｃ　ｍＲＮＡ（５ｍｏＵ）のｍＲＮＡであった。上述の特徴を有する他の任意のオリゴヌクレオチドを、以下の実験を行うために使用することができた。

【０３３４】

イオン化可能脂質ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ、または（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンター６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル　４－（ジメチルアミノ）ブタノアートを、Ｎａｎｏｓｏｆｔ　Ｐｏｌｙｍｅｒｓから購入した、シールド脂質１，２－ジミリストイル－ｒａｃ－グリセロ－３－メトキシポリエチレングリコール－２０００（ＤＭＧ－ＰＥＧ２０００）を、Ａｖａｎｔｉ　Ｐｏｌａｒ　Ｌｉｐｉｄｓから購入した。両ポリマーを使用して、基準ＬＮＰを形成した。ＬＮＰを形成するために使用した構造脂質は、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＳＰＣ，Ａｖａｎｔｉ　Ｐｏｌａｒ　Ｌｉｐｉｄｓ製，　８５０３６５Ｐ）およびコレステロール（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，　Ｃ８６６７）であった。

【０３３５】

Ｄａｒｗｉｎｇ　Ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃｓ製のマイクロ流体ＨｅｒｒｉｎｇｂｏｎｅＭｉｘｅｒを、ＬＮＰ１－１２の製剤化のために使用した。反応器は、２つの入り口チャネル（１つは、水相におけるＤＮＡ用およびもう一方はエタノールにおける脂質混合物用）および１つの出口チャネルを提示する。混合器の仕様は、以下の通りである：

スライド形式：２５×７５ｍ
チャネルの深さ：０．０８ｍｍ
チャネル幅：０．１～０．５ｍｍ
体積：３．３μＬ
混合器の体積：０．４７μＬ
混合器の長さ：２８．７ｍｍ
材料：ガラス
コネクター：１／４″－２８　Ｆｉｔｔｉｎｇｓ

【０３３６】

さらに、２つのプログラム可能なポンプは、シリンジ（ＮＥ－１０００　Ｐｒｏｇｒａｍｍａｂｌｅ　Ｓｉｎｇｌｅ　Ｓｙｒｉｎｇｅ　Ｐｕｍｐ，　Ｓｙｒｉｎｇｅ　Ｐｕｍｐ，　ＵＳＡ）の流速を制御する。システムは、０．７３μＬ／ｈ（１ｍＬのシリンジ）～

２１００ｍＬ／ｈ（６０ｍＬのシリンジ）の注入速度を許容する。この方法は、ＬＮＰの形成に対する再現性および処理をスケールアップする可能性を提供する。基準ＬＮＰを、以下のように製剤化した：

脂質を、５０／１０／３８．５／１．５のモル比（ＭＣ３／ＤＳＰＣ／コレステロール／ＤＭＧ－ＰＥＧ）で溶解した。

ｐＤＮＡを、ｐＨ４、２５ｍＭの酢酸バッファー中で希釈した。

アミン：リン酸塩の比率（Ｎ／Ｐ）は４であった。

流量比は、３：１（エタノール：H_2O）であった。

総流量は、２ｍＬ／分であった。

チューブの内径は、０．５ｍｍであった。

製剤化の後、ＬＮＰを、１０ｍＭのリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）（ｐＨ７．４）中で希釈し、遠心分離濃縮機（Ｖｉｖａｓｐｉｎ（商標）　５００、Ｓｉｇｍａ）で濃縮してエタノールを除去した。

【０３３７】

式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートを含む製剤を、ＤＮＧ－ＰＥＧの代わりに式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートを使用し、脂質の比率が異なる（以下に示す）ことを除き、同様に調製した。

【０３３８】

基準ＬＮＰ１３－１７を、ＮａｎｏＳｃａｌｅｒ（ＫＮＡＵＥＲ）を用いて以下のように製剤化した：

脂質を、４６．３／９．４／４２．７／１．６のモル比（ＡＬＣ－０３１５／ＤＳＰＣ／コレステロール／ＤＭＧ－ＰＥＧ）でエタノールに溶解した。

ｍＲＮＡを、ｐＨ４、２５ｍＭの酢酸バッファー中で希釈した。

アミン：リン酸塩の比率（Ｎ／Ｐ）は６．２であった。

流量比は、１．３（エタノール：Ｈ２Ｏ）であった。

ＬＮＰの総流速は４．５ｍＬ／ｍｉｎであった（３ｍＬ／ｍｉｎの希釈していないＬＮＰ＋１．５ｍＬ／分のＰＢＳを用いたインライン希釈）。

【０３３９】

製剤化の後、ＬＮＰを１０ｎｍのリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）ｐＨ　７．４中でさらに希釈し、エタノール濃度を低下させ、遠心分離濃縮機（Ｖｉｖａｓｐｉｎ（商標）５００，　Ｓｉｇｍａ）で精製し、エタノールを除去した。本発明のポリマーを含む製剤を、シールド脂質ＤＭＧ－ＰＥＧの代わりに異なるＬｉｐｏＰＡＡを使用し、脂質比が異なる（表２７および２８に示す）ことを除き、同様に調製した。

【０３４０】

実施例７．ＬＮＰの特徴付け

７．１、サイズおよび多分散

異なるＮ／Ｐ比（正に荷電可能なポリマーアミン（Ｎ＝窒素）基：負に荷電した核酸リン酸塩（Ｐ））、異なるモル比およびシールドポリマーでｍＲＮＡまたはｐＤＮＡを含む製剤化したＬＮＰのサイズおよび多分散（ＰＤＩ）を、１７３°の固定散乱角で５３２ｎｍのレーザーを搭載したＭａｌｖｅｒｎ　ＺｅｔａｓｉｚｅｒＮａｎｏＺＳ器具を使用して行った。サンプル５０μｌを、ｑｕａｒｔｚ　ｇｌａｓｓ　ｈｉｇｈ　ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ　ｃｕｖｅｔｔｅ（Ｈｅｌｌｍａ　Ａｎａｌｙｔｉｃｓ）を使用して測定した。サイズ分布を、ｎ≧３回の測定で測定した（直径、ｎｍ）。

【０３４１】

イオン化可能な脂質としてのＭＣ３、シールド脂質としてのＤＭＧ－ＰＥＧ、およびカーゴとしてのｍＲＮＡを含む基準ＬＮＰを、ＭＣ３／ＤＳＰＣ／コレステロール／ＤＭＧ－ＰＥＧで５０／１０／３８．５／１．５のモル比にて製剤化し、以下の結果を得た。

【０３４２】

【表２０】

表２０．ｍＲＮＡを含む比較の基準ＬＮＰのサイズおよびＰＤＩ

Comp. LNP	Qの合計 (mL/min)	% MC3	% DSPC	% Chol	% DMG-PEG	N/P	PDI	Z平均 (nm)
Comp. LNP1	2	50	10	38.5	1.5	4	0.125	114.7±1.8
Comp. LNP2	2	50	10	38.5	1.5	4	0.227	105.9±0.6
Comp. LNP3	2	50	10	38.5	1.5	4	0.166	103.8±1.5
Comp. LNP4	2	50	10	38.5	1.5	4	0.228	96.6±0.4

【０３４３】
ＤＭＧ－ＰＥＧが１．５％で存在することは、ＬＮＰを安定させ、良好なサイズ（Ｚ－平均として表される）およびＰＤＩおよび再現性のある製剤を得るために十分である。
【０３４４】
表２１は、カーゴとしてｐＤＮＡを含む２％および５％のモル比で製剤化したＬｉｐｏ－ＰＡＡ１について得られた結果を示す。
【表２１】

表２１．ｐＤＮＡを含むＬｉｐｏ－ＰＡＡ１ＬＮＰのサイズおよびＰＤＩ

LNP	Qの合計 (mL/min)	% MC3	% DSPC	% Chol	% Lipo-PAA1	N/P	PDI	Z-平均 (nm)
LNP1	2	50	10	38	2	4	0.184	167.1 ±1.9
LNP2	2	50	10	38	2	4	0.191	154.2 ±1.0
LNP3	2	50	10	38	2	4	0.179	133.5±0.7

【０３４５】
結果は、最良の結果が、全ての反復実験で一貫して２％のＬｉｐｏ－ＰＡＡ１で達成され、低いＰＤＩ値および適切なサイズを示すことを示唆している。この組成物をまた使用して、ｍＲＮＡを伴うＬＮＰを製剤化し、低いＰＤＩ値および適切なサイズを得た（表２２）。
【０３４６】

【表２２】

表２２．ｍＲＮＡを含むＬｉｐｏ－ＰＡＡ１ＬＮＰのサイズおよびＰＤＩ

LNP	Q の合計 (mL/min)	% MC3	% DSPC	% Chol	% Lipo-PAA1	N/P	PDI	Z-平均 (nm)
LNP4	2	50	10	38	2	4	0.194	213.3±2.0
LNP5	2	50	10	38	2	4	0.116	188.6±1.1

【０３４７】

表２３は、カーゴとしてｐＤＮＡを含む０．５％のモル比で製剤化したＬｉｐｏ－ＰＡＡ２について得られた結果を示す。

【０３４８】

【表２３】

表２３．ｐＤＮＡを含むＬｉｐｏ－ＰＡＡ２ＬＮＰのサイズおよびＰＤＩ

LNP	Q の合計 (mL/min)	% MC3	% DSPC	% Chol	% Lipo-PAA2	N/P	PDI	Z-平均 (nm)
LNP6	2	50	10	35	5	4	0.187	128.4±0.75
LNP7	2	50	10	35	5	4	0.120	124.7 ±1.8
LNP8	2	50	10	35	5	4	0.158	126.0 ± 1.1

【０３４９】

この場合、結果は、最良の結果が、５％のＬｉｐｏ－ＰＡＡ２で達成されたことを示唆している。さらに、５％のポリマーを使用した場合、結果は、全ての反復実験で一貫し、低いＰＤＩ値および適切なサイズを示した。この組成物をまた使用して、ｍＲＮＡを伴うＬＮＰを製剤化し、低いＰＤＩ値および適切なサイズを得た（表２４）。

【０３５０】

【表２４】

表２４．ｍＲＮＡを含むＬｉｐｏ－ＰＡＡ２ＬＮＰのサイズおよびＰＤＩ

LNP	Qの合計 (mL/min)	% MC3	% DSPC	% Chol	% Lipo-PAA2	N/P	PDI	Z-平均 (nm)
LNP9	2	50	10	35	5	4	0.396	238.8±2.0
LNP10	2	50	10	35	5	4	0.223	172.4±0.7

【０３５１】

表２５は、カーゴとしてｍＲＮＡを直接含む５％のモル比で製剤化したＬｉｐｏ－ＰＡＡ７について得られた結果を示す。

【０３５２】

【表２５】

表２５．ｍＲＮＡを含むＬｉｐｏ－ＰＡＡ７　ＬＮＰのサイズおよびＰＤＩ

LNP	Qの合計 (mL/min)		% MC3	% DSPC	% Chol	% Lipo-PAA7	N/P	PDI	Z-平均 (nm)
LNP11	2		50	10	35	5	4	0.213	155.9±1.7

【０３５３】

Ｌｉｐｏ－ＰＡＡ９はＬｉｐｏ－ＰＡＡ１と類似であることから、表２６は、カーゴとしてｍＲＮＡを直接含む２％のモル比で得られた結果を示す。

【０３５４】

【表２６】

表２６．ｍＲＮＡを含むＬｉｐｏ－ＰＡＡ９　ＬＮＰのサイズおよびＰＤＩ

LNP	Q の合計 (mL/min)	% MC3	% DSPC	% Chol	% Lipo-PAA9	N/P	PDI	Z-ave (nm)
LNP12	2	50	10	38	2	4	0.178	108.2±0.5

【０３５５】
イオン化可能脂質としてＡＬＣ－０３１５、シールド脂質としてＤＭＧ－ＰＥＧ、およびカーゴとしてｍＲＮＡを含む基準ＬＮＰを、ＡＬＣ－０３１５／ＤＳＰＣ／コレステロール／ＤＭＧ－ＰＥＧまたはC_{14}－Ｐｓａｒに関して４６．３／９．４／４４．３－ｘ／ｘのモル比で製剤化し、以下の結果を得た。
【０３５６】
【表２７】

表２７．それぞれ１．６および５％のモル比で製剤化したｍＲＮＡを含む比較の基準ＤＭＧ－ＰＥＧおよびＣ１４－ＰＳａｒ　ＬＮＰのサイズおよびＰＤＩ

Comp. LNP	LipoPAAs	Q の合計 (mL/min)	% Chol	% Lipo-Shield (x)	N/P	PDI	Z-平均 (nm)
Comp. LNP13	DMG-PEG	4.5	42.7	1.6	6.17	0.206	84.8 ± 2.6
Comp. LNP14	C_{14}-PSar	4.5	39.3	5	6.17	0.117	75.2 ± 2.8

【０３５７】
良好なサイズ（Ｚ平均として表現）およびＰＤＩおよび再現可能な製剤を有するＬＮＰを得た。
【０３５８】
表２８は、カーゴとしてｍＲＮＡを含む２％のモル比で製剤化したＬｉｐｏ－ＰＡＡ１、Ｌｉｐｏ－ＰＡＡ８およびＬｉｐｏ－ＰＡＡ１０について得られた結果を示す。
【０３５９】

【表２８】

表２８．ｍＲＮＡを含むＬｉｐｏ－ＰＡＡ　ＬＮＰのサイズおよびＰＤＩ

LNP	LipoPAAs	Q の合計 (mL/min)	% ALC-0315	% DSPC	% Chol	% Lipo-PAA (x)	N/P	PDI	Z-平均 (nm)
LNP15	LipoPAA1	4.5	46.3	9.4	42.3	2	6.2	0.144	97.0 ± 4.7
LNP16	LipoPAA8	4.5	46.3	9.4	42.3	2	6.2	0.166	150.4 ± 22.5
LNP17	LipoPAA10	4.5	46.3	9.4	42.3	2	6.2	0.142	120.7

【０３６０】

結果は、２％のＬｉｐｏ－ＰＡＡ１、Ｌｉｐｏ－ＰＡＡ８、およびＬｉｐｏ－ＰＡＡ１０で、全ての複製実験で一貫しており、低いＰＤＩ値および適切なサイズを示すことを示唆している。

【０３６１】

７．２　ゲル電気泳動による遊離オリゴヌクレオチドの検出

ＬＮＰの製剤化後の遊離ｐＤＮＡまたはｍＲＮＡの存在の可能性を、第１のスクリーニング法として電気泳動ゲルを使用して評価した。Ｅ－ｇｅｌ　Ｐｏｗｅｒ　Ｓｎａｐ電気泳動装置およびＥ－Ｇｅｌ　Ｐｏｗｅｒ　Ｓｎａｐ　Ｃａｍｅｒａ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用した。ＳＹＢＲ　Ｇｏｌｄ　ＤＮＡマーカー（Ｅ－Ｇｅｌ（商標）　ＥＸアガロースゲル、２％，　Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を含む調製した２％のアガロースゲルを、製造元の使用説明書に従って調製した。図１に示される異なるリポ－ポリペプチドのシールドにより構成されるＬＮＰ（２０μｌ）を評価し、また、１０％のトリトンＸ１００（Ｓｃｈａｒｌａｂ，Ｓ．Ｌ）および２ｍｇ／ｍＬのヘパリン（ＰａｎＲｅａｃＡｐｐｌｉＣｈｅｍ，　Ｓｐａｉｎ）の存在下でＬＮＰの分解を評価した。ゲルを充填した後（２０μｌ／ウェル）、機器のプロトコルを、使用するゲルの種類により選択した（本発明者らの事例では、約１０分のプロトコルであるが、時間を、サンプルに応じて修正することができる）。

【０３６２】

全ての事例において、異なるリポ－ポリペプチドのシールドを試験した際に、遊離ｍＲＮＡは観察されなかった。しかしながら、１０％のトリトンＸ１００を使用すると、界面活性剤としてのトリトンＸ１００が、ＬＮＰの異なる成分を分解し、よって、ＬＮＰカーゴを放出することが可能であるために、遊離ｍＲＮＡシグナルが観察された（代表的なゲルの画像を図１で観察することができる）。

【０３６３】

７．３製剤化したＬＮＰのｐＫａ

ナノ粒子における正に荷電したアミノ基は、培地のｐＨに依存し、見かけのｐＫａが、これらの電荷を予測することができる。ＬＮＰ表面に及ぼすリポ－ポリペプチドの影響は、この見かけのｐＫａを変化させることができ、よって、トランスフェクション効率に影響し得る。ＬＮＰの見かけのｐＫａ値を、異なるバッファー溶液：ｐＨ４～５．５（０．５のｐＨの増分単位）の２０ｍＭの酢酸塩バッファー；ｐＨ６～７．５（０．５のｐＨの増分単位）の２０ｍＭのリン酸塩バッファー；ｐＨ８～９（０．５のｐＨの増分単位）の２０ｍＭのホウ酸塩バッファーによる滴定の間に、２－（ｐ－トルイジノ）－６ナフタレンスルホン酸（ＴＮＳ）の蛍光を測定することにより決定した。製剤を、異なるバッファー溶液で２０μＭの脂質濃度に希釈し、黒色の９６ウェルプレートに添加した。ＴＮＳ溶

液（ＤＭＳＯ中０．３ｍＭ）を、最終濃度６μＭとなるように添加した。蛍光を、λｅｍ＝４４５ｎｍ、λｅｘ＝３２１ｎｍで定量化し、最大半量蛍光強度のｐＨを、ｐＫａと定義した。

【０３６４】

【表２９】

表２９．リポーポリペプチドで製剤化したＬＮＰの異なるパラメータ。使用した総流速は、２ｍＬ／分であった。Ｎ／Ｐ比は４であった。

LNP	リポシールド化合物	% MC3	% DSPC	% Chol	% リポシールド	PDI	Z-平均 (nm)	pKa
Comp. LNP4	DMG-PEG	50	10	38.5	1.5	0.228	96.6±0.4	6.3-6.6
LNP4	Lipo-PAA1	50	10	38	2	0.194	213.3±2	6.2-6.3
LNP9	Lipo-PAA2	50	10	35	5	0.396	238.8±2	6.6-6.7

【０３６５】

ＬｉｐｏーＰＡＡ１およびＬｉｐｏーＰＡＡ２で製剤化したＬＮＰのｐＫａは、基準ＬＮＰと類似しており、これは６．２～６．７に含まれる。この範囲のｐＫａは、ＬＮＰの最良の性能を得るために理想的であることが報告されている。

【０３６６】

実施例８．ＨｅＬａ細胞におけるｉｎ　ｖｉｔｒｏでの生物学的な試験

８．１　細胞培養

ＨｅＬａ細胞を、１０％のウシ胎仔血清（Ｈｙｃｌｏｎｅ　＃　ＳＶ３０１６０．０３ＨＩ，　ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｅｕｒｏｐｅ　ＧｍｂＨにより提供）および１％のペニシリン／ストレプトマイシンを補充したＧｌｕｔａｍａｘ（Ｇｉｂｃｏ－　Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　＃　６１９６５－０５９）を含むＤＭＥＭ（高グルコース）で培養した。トランスフェクションを、最終容量１００μｌにて１００００個の細胞／ウェルを含む９６ウェルプレート上で行い、細胞を３７℃、５％のCO_2で２４時間インキュベートした。細胞の播種から２４時間後に、培地を除去し、９０μＬの完全培地を補充した。各ＬＮＰ製剤１０μｌを細胞に添加した。陽性対照（Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（商標）２０００　トランスフェクション試薬，　Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（商標））の事例では、製造元のガイドラインに従った。２４時間後に、細胞を回収および処理した。

【０３６７】

８．２　細胞毒性の評価に関するＡＴＰ評価

ＬＮＰ製剤での２４時間のポストインキュベーションの後、培地を吸引し、５０μｌ／ウェルのＡＴＰＬｉｔｅ試薬（ＡＴＰＬｉｔｅ　ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　＃６０１６７３１）を添加した。プレートを、室温の暗所で１０分間インキュベートした。発光（Ｌｕｍｉｎｉｓｃｅｎｃｅ）を、ＶｉｃｔｏｒＮｉｖｏ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を製造元の使用説明書に従って使用して分光光度的に読み取り、データを、無処置の対照細胞を１００％とする、細胞生存率のパーセンテージとして表した。

【０３６８】

８．３．トランスフェクションの効率の評価のためのルシフェラーゼアッセイ

ＬＮＰ製剤での２４時間のポストインキュベーションの後、１００μｌのＢｒｉｇｈｔＧｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ　＃　Ｅ２６２０）を、製造元の使用説明書に従って各ウェルに添加した。室温で５分間のインキュベーションの後、ルシフェラーゼの活性を、Ｖｉ

ｃｔｏｒＮｉｖｏ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を使用して測定した。データを、トランスフェクションの陽性対照と比較したトランスフェクションのパーセンテージに対する発光として表した。

【０３６９】

８．４　ＨｅＬａ細胞におけるＬＮＰの生物活性

ＨｅＬａ細胞におけるＬＮＰ製剤のトランスフェクション効率および細胞の生存率を、以下の表で報告する。トランスフェクションデータを、２４時間の処置後の陽性対照１００％である陽性対照Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（商標）２０００の％として表し、細胞の生存率を、１００％に等しいＮＴ（無処置）のＡＴＰ含有量の読み出しである無処置（ＮＴ）細胞と比較する。

【０３７０】

【表３０】

表３０．リポ－ポリペプチドで製剤化したＬＮＰの異なるパラメータ。モル比は、５０／１０／４０－ｘ／ｘである（ｘは、リポ－ポリペプチドである）。使用した総流速は、２ｍＬ／分であった。Ｎ／Ｐ比は４であり、核酸含有量は、１μｇのｍＲＮＡ／ウェルであった。

LNP	リポシールド化合物	% Chol	% リポシールド (x)	PDI	Z-平均 (nm)	% トランスフェクション対リポフェクション	% 生存率
Comp. LNP4	DMG-PEG	38.5	1.5	0.228	96.6±0.4	17.9±11.0	95.1±5.3
LNP4	Lipo-PAA1	38	2	0.194	213.3±2	257.2±56.8	91.9±9.6
LNP9	Lipo-PAA2	35	5	0.396	238.8±2	61.3±13.3	92.7±19.8

【０３７１】

これらの結果によれば、ＰＧＡＤＩＯＬ誘導体を含む両ＬＮＰから得たトランスフェクションは、ＤＭＧ－ＰＥＧを含むＬＮＰよりも高かった。さらに、化合物Ｌｉｐｏ－ＰＡＡ１は、絶対基準のＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅよりも２．５倍効率的に細胞にトランスフェクトした。よって、ＬＮＰにリポ－ＰＡＡを添加することにより、以下：ｉ）許容されるサイズおよび多分散を伴う安定したナノ粒子；ｉｉ）非細胞毒性の製剤、およびｉｉｉ）高いトランスフェクション効率が得られると結論づけることができる。これら結果は、本出願で提示されるリポ－ＰＡＡが、実際のＤＭＧ－ＰＥＧ化合物の代替物であり得ることを実証している。

【０３７２】

実施例９．ＨＥＫ２９３細胞におけるｉｎ　ｖｉｔｒｏでの生物学的な試験

９．１　細胞培養

ＨＥＫ２９３細胞を、１０％のウシ胎仔血清（Ｈｙｃｌｏｎｅ　＃　ＳＶ３０１６０．０３ＨＩ，ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｅｕｒｏｐｅ　ＧｍｂＨにより提供）および１％のペニシリン／ストレプトマイシンを補充したＧｌｕｔａｍａｘ（Ｇｉｂｃｏ－　Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　＃　６１９６５－０５９）を含む高グルコースＤＭＥＭで培養した。トランスフェクションを、最終容量１００μｌにて３００００個の細胞／ウェルを含む９６ウェルプレート上で行い、細胞を３７℃、５％のCO_2で２４時間インキュベートした。細胞の播種から２４時間後に、培地を除去し、９０μＬの完全培地を補充した。各ＬＮＰ製剤１０μｌを細胞に添加した。２４時間後に、細胞を回収および処理した。

【０３７３】

９．２　細胞毒性の評価に関するＡＴＰの評価

ＬＮＰ製剤での２４時間のポストインキュベーションの後、培地を吸引し、５０μｌ／ウェルのＡＴＰＬｉｔｅ試薬（ＡＴＰＬｉｔｅ　ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　＃６０１６７３１）を添加した。暗室でプレートを、室温で１０分間インキュベートした。発光（Ｌｕｍｉｎｉｓｃｅｎｃｅ）を、ＶｉｃｔｏｒＮｉｖｏ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を製造元の使用説明書に従って使用して分光光度的に読み取り、データを、無処置対照細胞を１００％とする、細胞の生存率のパーセンテージとして表した。

【０３７４】

９．３　トランスフェクション効率の評価のためのルシフェラーゼアッセイ

ＬＮＰ製剤での２４時間のポストインキュベーションの後、１００μｌのＢｒｉｇｈｔＧｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ　＃　Ｅ２６２０）を、製造元の使用説明書に従って各ウェルに添加した。室温で５分間のインキュベーションの後、ルシフェラーゼの活性を、ＶｉｃｔｏｒＮｉｖｏ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を使用して測定した。データを、トランスフェクションの陽性対照と比較したトランスフェクションのパーセンテージに対する発光として表した。

【０３７５】

９．４．ＨＥＫ２９３細胞におけるＬＮＰＯの生物学的な活性

ＨＥＫ２９３細胞におけるＬＮＰ製剤のトランスフェクション効率および細胞の生存率を、以下の表に報告する。トランスフェクションのデータを、ＡＬＣ－０３１５／ＤＳＰＣ／コレステロール／ＤＭＧ－ＰＥＧまたはＬｉｐｏＰＡＡに関して４６．３／９．４／４４．３－ｘ／ｘのモル比で報告される製剤による陽性対照ＤＭＧ－ＰＥＧの％として表し、ｘは、使用した各ＬｉｐｏＰＡＡに関する異なるモル比であり、陽性対照は、２４時間の処置後に１００％であり、細胞生存率を、無処置（ＮＴ）の細胞と比較され、ＡＴＰ含有量は、１００％に相当するＮＴ（非処置）細胞のリードアウトである。

【０３７６】

【表３１】

表３１．リポ－ポリペプチドで製剤化したＬＮＰの異なるパラメータ。モル比は、４６．３／９．４／４４．３－ｘ／ｘであり、ｘは、リポ－ポリペプチドである。使用した総流速は、３＋１．５ｍＬ／分である。Ｎ／Ｐ比は、６．１７であり、核酸含有量は、５０、１５０、および３００ｎｇのｍＲＮＡ／ウェルであった。％トランスフェクションを、製剤ＡＬＣ－０３１５／ＤＳＰＣ／コレステロール／ＤＭＧ－ＰＥＧ　４６．３／９．４／４２．７／１．６を考慮して計算する。

Comp. LNP	Lipo-シールド化合物	% Chol	%リポシールドd (x)	PDI	Z-平均 (nm)	%トランスフェクション対DMG-PEG (50 ng mRNA/ウェル)	%トランスフェクション対DMG-PEG (150 ng mRNA/ウェル)	%トランスフェクション対DMG-PEG (300 ng mRNA/ウェル)	% 生存率
LNP15	Lipo-PAA1	42.3	2	0.144	97.0 ± 4.7	327 ± 64	195 ± 95	208 ± 64	>80 %
LNP16	Lipo-PAA8	42.3	2	0.166	150.4 ± 22.5	311 ± 160	323 ± 150	335	>80 %
LNP17	Lipo-PAA10	42.3	2	0.142	120.7	512	364	332	>80 %
Comp. LNP13	DMG-PEG	42.7	1.6	0.206	84.8 ± 2.6	100	100	100	>80 %
Comp. LNP14	C_{14}-PSar	39.3	5	0.117	75.2 ± 2.8	105 ± 45	103 ± 49	131± 67	>80 %

【０３７７】

これら結果により、Ｌｉｐｏ－ＰＡＡ１およびＬｉｐｏ－ＰＡＡ８およびＬｉｐｏ－ＰＡＡ１０を含むＬＮＰから得たトランスフェクションは、ＤＭＧ－ＰＥＧおよびＰＥＧ代替物Ｃ１４－ＰＳａｒを含むＬＮＰよりも高かった。さらに、注目すべき点は、構造的に異なるコンジュゲートは、異なる濃度の市販の標準物質ＤＭＧ－ＰＥＧよりも１．９～３

．３倍（Ｌｉｐｏ－ＰＡＡ１）、３．１～３．３倍（（Ｌｉｐｏ－ＰＡＡ８）、および３．３～５．１倍（Ｌｉｐｏ－ＰＡＡ１０）効率的に細胞にトランスフェクトし、対してＣ１４ＰＳａｒは、単にＤＭＧ－ＰＥＧと同等のトランスフェクションを示した。

【０３７８】

よって、リポ－ＰＡＡをＬＮＰに添加することにより、以下：ｉ）許容されるサイズおよび多分散を伴う安定したナノ粒子；ｉｉ）非細胞障害性製剤、およびｉｉｉ）高いトランスフェクション効率が得られることを結論づけることができる。これら結果は、本出願に提示されるリポ－ＰＡＡが、実際のＤＭＧ－ＰＥＧおよびＣ１３ＰＡＳａｒの代替物であり得ることを実証している。

【０３７９】

実施例１０．ＬＮＰのｉｎ　ｖｉｖｏでのトランスフェクション能

１０．１　実験の詳細

全ての動物実験を、承認された動物のプロトコルにより行った。Ｉｎ　ｖｉｖｏでのｍＲＮＡのトランスフェクションでは、６週齢の雄性Ｂａｌｂ／ｃマウスに、Ｃｏｍｐ．ＬＮＰ１３およびＬＮＰ１５（ｎ＝３－５）を、静脈内（ｉｖ）投与した。Ｃｏｍｐ．ＬＮＰ１３（ｎ＝４）、およびＬＮＰ１５（ｎ＝５）を注射した４時間後および２４時間後に、マウスにルシフェリン（１５ｍｇ／ｋｇ）を皮下注射し、１０分後にマウスを、CO_2吸入を介して安楽死させ、臓器を解剖した（血液、肝臓、脾臓、肺、腎臓、およびＡＬＮ（腋窩リンパ節））。ＩＶＩＳ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（設定：Ｂｉｎｎｉｎｇ　ｆａｃｔｏｒ　８　Ｆ／Ｓｔｏｐ　１　Ｅｘｐ　ＡＵＴＯ　ＦＯＶ　２２，５　（Ｄ））により画像の取得を完了した。異なる臓器の重量を得て、次にN_2および－８０℃で凍結した。画像解析を、Ｌｉｖｉｎｇ　Ｉｍａｇｅ　４．５．４（設定：ＲＯＩ（Ｄｒａｗ　ａｕｔｏ，閾値　２％）により行い、データは、総計数／組織ｇで表した。

【０３８０】

１０．２　ｉｎ　ｖｉｖｏでのトランスフェクションの結果

異なる製剤を投与した後のマウスの体重を測定し、表３２の以下の結果を得た。

【表３２】

表３２．４時間および２４時間での製剤をｉｖ投与したマウスの体重（ｇ）

製剤	体重 (g)
PBS	22.7 ± 0.9
チモーゲン	22.3 ± 0.9
Comp.LNP13 24h	21.4 ± 2.9
Comp.LNP13 4h	21.2 ± 0.5
LNP15 24h	20.2 ± 0.7
LNP15 4h	21.7 ± 0.8

【０３８１】

マウスの体重は、２０～２２ｇの範囲にとどまり、有意差を示さなかった。解剖した異なる臓器のＬｉｖｉｎｇ　Ｉｍａｇｅ　４．５．４による画像解析は、図２に表される組織１ｇあたりの総計数を示した。クラスカル＝ウォリス検定による統計解析は、肝臓（Ａ）におけるＣｏｍｐ．ＬＮＰ１３　２４ｈおよびＬＮＰ１５　４ｈと、４時間でのＣｏｍｐ．ＬＮＰ１３（ＤＭＧ－ＰＥＧを含む）の間に有意差を決定しなかった。臓器Ｂ～Ｄ（それぞれＡＬＮ、脾臓、および肺）は、Ｃｏｍｐ．ＬＮＰ１３およびＬＮＰ１５の間に有意差を示さない。よって、４時間での陽性対照（Ｃｏｍｐ．ＬＮＰ１３）およびＬＮＰ１５の間のトランスフェクション能は、同等の結果を有する。

【０３８２】

引用リスト

－　Ｎｏｇｕｅｉｒａ　Ｓ．　ｅｔ　ａｌ．，“Ｐｏｌｙｓａｒｃｏｓｉｎｅ－Ｆｕｎ

ctionalized Lipid Nanoparticles for Therapeutic mRNA Delivery”, ACS Appl. Nano Mater., 2020, 3, 10634–10645
－ T. W. Green and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, Wiley, 3rd ed. 1999, Chapter 5 (pp. 369－451)
－ T. W. Green and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, Wiley, 3rd ed. 1999, Chapter 7 (pp. 495－653)

【０３８３】

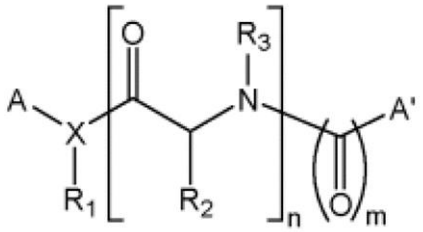
完全性の理由のため、本発明の様々な態様を、以下の付記項に記載する。

【０３８４】

付記項１．

式（Ｉ）のリポ―ポリアミノ酸コンジュゲート、その塩、または式（Ｉ）の化合物もしくはその塩のいずれかの立体異性体もしくは立体異性体の混合物であって、

【化１２７】



(I)

（式中、
ｎは、５～２５０の整数であり、
ｍは、０または１であり、
Ｘは、Ｎ、Ｓ、およびＯからなる群から選択され、
R_1は、Ｈ、－（C_1－C_{18}）アルキル、および－（C_2－C_{18}）アルケニルからなる群から選択され、ただしＸがＯまたはＳである場合、R_1は存在せず、
R_2は、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、および（Ｖ）からなる群から選択されるラジカルであり（式中、ａ、ｂ、ｃ、およびｄは、独立して１～４の整数である）、
R_3は、Ｈまたは－（C_1－C_6）アルキルであり、
Ａは、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－ＣＯ（C_1－C_6）アルキル、－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アラルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロシクロアルキル、保護基、ラジカルR_4、脂質様部分R_5、および活性部分からなる群から選択され；Ａは、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－CF_3、－NH_2、－ＮＨ－（C_1－C_4）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－NO_2、－N_3、－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－SO_3H、－SO_2NH_2、－SO_2－Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、および－ＣＯＮ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、
Ａ’は、Ｈ、－ＯＨ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アラルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_{10}）アルコキシ、－（C_6－C_{10}）アリールオキシ、－（C_6－C_{10}）アラルコキシ、－（C_5－C_{10}）ヘテロアラルコキシ、－（C_1－C_{10}）アルキル－Ｏ－（C_6

－Ｃ１０）アリールオキシ、アミノ保護基、ラジカルＲ４’、脂質様部分Ｒ５’、アミノ酸様部分Ｒ６、および活性部分からなる群から選択され；Ａ’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＮＨ２、－ＮＨ－（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＮＯ２、－Ｎ３、－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＳＯ３Ｈ、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＳＯ２－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、および－ＣＯＮ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

ただし、

ｉ）ｍが０である場合、Ａ’は、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアリール、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロシクロアルキル、アミノ保護基、アミノ酸様部分Ｒ６、および活性部分からなる群から選択され、

ｍが１である場合、Ａ’は、Ｈ、－ＯＨ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアリール、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルコキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルコキシ、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルキル－Ｏ－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、ラジカルＲ４’、脂質様部分Ｒ５’、および活性部分からなる群から選択され、

ｉｉ）ＡおよびＡ’のうちの少なくとも１つは、脂質様部分Ｒ５またはＲ５’であり；

Ｒ４は、式（ＶＩａ）のラジカルであり、

Ｒ４’は、式（ＶＩｂ）のラジカルであり、

（式中、

ｎ’は、５～２５０の整数であり、

ｍ’は、０または１であり、

Ｘ’’は、Ｎ、Ｓ、およびＯからなる群から選択され、

Ｒ１’’は、Ｒ１の意味のいずれかを有するラジカルであり、ただしＸ’’がＯまたはＳである場合、Ｒ１’’は存在せず、

Ｒ２’は、Ｒ２の意味のいずれかを有するラジカルであり、

Ｒ３’は、Ｒ３の意味のいずれかを有するラジカルであり、

ＢおよびＢ’は、独立してＳまたはＣＨ２であり、

ｅおよびｆは、独立して１～１８の整数であり）

Ａ’’は、Ｈ、－ＯＨ、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアリール、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルコキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルコキシ、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルキル－Ｏ－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、アミノ保護基、脂質様部分Ｒ５’、アミノ酸様部分Ｒ６、および活性部分からなる群から選択され；Ａ’’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－Ｃ３Ｆ、－ＮＨ２、－ＮＨ－（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＮＯ２、－Ｎ３、－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＳＯ３Ｈ、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＳＯ２－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、および－ＣＯＮ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

ただし、

ｍ’が０である場合、Ａ’’は、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアリール、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロシクロアルキル、アミノ保護基、アミノ酸様部分Ｒ６、および活性部分からなる群から選択され；

ｍ’が１である場合、Ａ’’は、Ｈ、－ＯＨ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ５－Ｃ１

０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアリール、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルコキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルコキシ、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルキル－Ｏ－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、脂質様部分Ｒ５’、および活性部分からなる群から選択され；

Ａ’’’は、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＣＯ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアリール、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロシクロアルキル、保護基、脂質様部分Ｒ５、および活性部分からなる群から選択され；Ａ’’’は、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＮＨ２、－ＮＨ－（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＮＯ２、－Ｎ３、－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－ＳＯ３Ｈ、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＳＯ２－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、および－ＣＯＮ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、

各Ｒ５は、独立して、－（Ｃ１－Ｃ１８）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１８）アルケニル、および式（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＸＩ）、（ＸＸＩＩ）、または（ＸＸＩＩＩ）のラジカルからなる群から選択され、

各Ｒ５’は、独立して、－Ｘ’（ＲＸ１’）－（Ｃ１－Ｃ１８）アルキル、－Ｘ’（ＲＸ１’）（Ｃ２－Ｃ１８）アルケニル、および式（ＶＩＩ’）、（ＶＩＩＩ’）、（ＩＸ’）、（Ｘ’）、（ＸＩ’）、（ＸＩＩ’）、（ＸＩＩＩ’）、（ＸＩＶ’）、（ＸＸＩ’）、（ＸＸＩＩ’）、または（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルからなる群から選択され、

（式中、

ＹおよびＹ’は、独立して－ＯＨ、－ＯＣＯＲｘ、および－ＣＯＯＲｘから選択され、

ＱおよびＱ’は、独立して－ＯＣＯＲｙおよび－ＣＯＯＲｙから選択され、

ＺおよびＺ’は、独立して－ＯＣＯ－、－ＣＯＯ－、－ＮＲｚ’ＣＯ－、およびＣＯＮＲｚ’－から選択され、

各Ｒｚ’は、ＨまたはＲｚであり、

各Ｒｘ、Ｒｙ、およびＲｚは、独立して－（Ｃ１－Ｃ１８）アルキル、または－（Ｃ２－Ｃ１８）アルケニルであり、

各ｇは、独立して０～１８の整数であり、

各ｈは、独立して１～１８の整数であり、

ｉは、１～１８の整数であり、

各ｊは、独立して０～１８の整数であり、

Ｘ’は、Ｎ、Ｓ、およびＯからなる群から選択され

Ｒ１’は、ＲＸ１の意味のいずれか１つを有するラジカルであり、ただしＸ’がＯまたはＳである場合、Ｒ１’は存在せず、

ｔは、０または１であり、ただしＸ＝Ｏである場合、ｔは０であり、ＸがＯ以外である場合、ｔは１であり、

ｔ’は、０または１であり、ただしｍが０である場合、ｔ’は１であり、

Ｒ２２、Ｒ３３、およびＲ４４は、独立して水素、フッ素、メチル、－ＣＨ２Ｆ、－ＣＨＦ２、および－ＣＦ３からなる群から選択され、

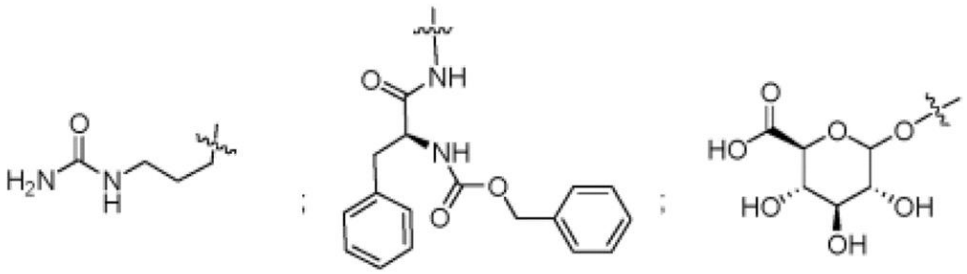
破線の結合

【化１２８】

のそれぞれは、独立して単結合またはあるいは二重結合であり、

Ｌは、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＨ$_2$－、－Ｎ＝ＣＨ－、－ＣＨ＝ＮＨ－、－ＮＨ－、－ＮＨ－ＮＨ－、－ＮＨ－Ｎ＝ＣＨ－、－Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$）Ｏ－、－ＣＯ－、－Ｏ－（ＣＯ）－、－（ＣＯ）Ｏ－、－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、ＮＨ（ＣＯ）ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$－、および－フェニレン－からなる群から選択される１つ以上の部分を含むビラジカル鎖であり、Ｌは、任意選択で、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－ＳＨ、－ＮＨＮＨ$_2$、－ＣＯＯＲ$_c$、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、

【化１２９】



からなる群から選択される１つ以上の置換基で置換され、

ＬがＣＨ$_2$部分を含む場合、炭素原子に結合した２つの水素原子は、任意選択で環：

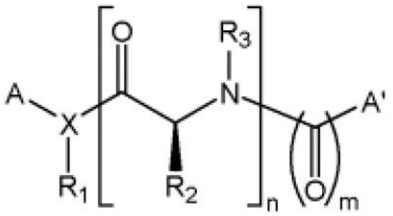
【化１３０】



で置き換えられ、

各R_6は、独立して、（ＸＶ）、（ＸＶＩ）、および（ＸＶＩＩ）
（式中、ａ’、ｂ’、およびｃ’は、独立して１～４の整数である）
からなる群から選択され、
各活性部分は、独立して、薬学的活性剤、浸透促進剤、細胞標的化剤、美容上活性剤、および診断上活性剤からなる群から選択される）。
【０３８５】
付記項２．
ｍが０である場合、Ａ’は、Ｈ、－（C_1－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアリール、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロシクロアルキル、アミノ保護基、アミノ酸様部分R_6、および活性部分からなる群から選択され、
ｍが１である場合、Ａ’は、Ｈ、－ＯＨ、－（C_1－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアリール、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルコキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルコキシ、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルキル－Ｏ－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、ラジカルR_4’、脂質様部分R_5’、および活性部分からなる群から選択され、
ｍ’が０である場合、Ａ’’は、Ｈ、－$(C_1$－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアリール、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロシクロアルキル、アミノ保護基、アミノ酸様部分R_6、および活性部分からなる群から選択され、
ｍ’が１である場合、Ａ’’は、Ｈ、－ＯＨ、－$(C_1$－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアリール、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルコキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルコキシ、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルキル－Ｏ－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、脂質様部分R_5’、および活性部分からなる群から選択され、
各R_5は、独立して、－（Ｃ１－Ｃ１８）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１８）アルケニル、および式（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、または（ＸＩＶ）のラジカルからなる群から選択され、
各R_5’は、独立して、－Ｘ’（R_1’）－（C_1－Ｃ１８）アルキル、Ｘ’（R_1’）－（Ｃ２－Ｃ１８）アルケニル、および式（ＶＩＩ’）、（ＶＩＩＩ’）、（ＩＸ’）、（Ｘ’）、（ＸＩ’）、（ＸＩＩ’）、（ＸＩＩＩ’）、または（ＸＩＶ’）のラジカルからなる群から選択される、
付記項１に記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０３８６】
付記項３
式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートが、式（Ｉ’）を有する、付記項１～２のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【化１３１】



(I').

【０３８７】
付記項４
ｎが、５～１５０の整数、より具体的には５～１００、さらにより具体的には５～５０、さらにより具体的には５～３０または５～２５の整数である、付記項１～３のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０３８８】
付記項５
ＸがＮであり、Ｒ$_1$がＨである、付記項１～４のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０３８９】
付記項６
ＸがＮであり、Ｒ１が、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{18}$）アルキル、より具体的には－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである、付記項１～４のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０３９０】
付記項７
ＸがＮであり、Ｒ$_1$が、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{18}$）アルケニル、より具体的には－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルケニルである、付記項１～４のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０３９１】
付記項８
ＸがＯであり、Ｒ$_1$が存在しない、付記項１～４のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０３９２】
付記項９
ＸがＳであり、Ｒ$_1$が存在しない、付記項１～４のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０３９３】
付記項１０
ｍが０であり、Ａ’が、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクロアルキル、アミノ保護基、アミノ酸様部分Ｒ$_6$、および活性部分からなる群から選択され、Ａ’が、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$

、および－ＣＯＮ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換される、
付記項１～９のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０３９４】
付記項１１
ｍが１であり、Ａ’が、Ｈ、－ＯＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールオキシ、－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アラルコキシ、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールオキシ、ラジカルＲ$_4$’、脂質様部分Ｒ$_5$’、および活性部分からなる群から選択され、Ａ’が、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、および－ＣＯＮ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換される、
付記項１～９のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０３９５】
付記項１２．
Ｒ$_2$が式（ＩＩ）のラジカルであり、より具体的には、式（ＩＩ）のラジカルにおいて、ａが１または２である、付記項１～１１のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０３９６】
付記項１３
Ｒ$_2$が式（ＩＩＩ）のラジカルであり、より具体的には、式（ＩＩＩ）のラジカルにおいて、ｂが１または２である、付記項１～１１のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０３９７】
付記項１４．
Ｒ$_2$が式（ＩＶ）のラジカルであり、より具体的には、式（ＩＶ）のラジカルにおいて、ｃが１または２である、付記項１～１１のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０３９８】
付記項１５
Ｒ$_2$が式（Ｖ）のラジカルであり、より具体的には、式（Ｖ）のラジカルにおいて、ｄが１または２である、付記項１～１１のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０３９９】
付記項１６
Ｒ$_3$がＨである、付記項１～１５のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４００】
付記項１７
Ｒ$_3$が、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、より具体的にはＲ$_3$が－ＣＨ$_3$である、付記項１～１５のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４０１】
付記項１８
Ａが脂質様部分Ｒ$_5$であり、Ａ’が、脂質様部分Ｒ$_5$’以外であり、より具体的にはＡ’が、Ｈ、－ＯＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）アリール、－（Ｃ$_5$－Ｃ

１０）ヘテロアリール、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ５－Ｃ１０）アリール、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルコキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、－（Ｃ６－Ｃ１０）アラルコキシ、－（Ｃ５－Ｃ１０）ヘテロアラルコキシ、－（Ｃ１－Ｃ１０）アルキル－Ｏ－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールオキシ、アミノ保護基、ラジカルR_4’、アミノ酸様部分R_6、および活性部分からなる群から選択され、Ａ’が、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－CF_3、－NH_2、－ＮＨ－（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－NO_2、－N_3、－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－SO_3H、－SO_2NH_2、－SO_2－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、および－ＣＯＮ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換される、
付記項１～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４０２】

付記項１９

Ａが、－（Ｃ１－Ｃ１８）アルキル、より具体的には－（Ｃ６－Ｃ１８）アルキル、さらにより具体的には式（ＸＩＸ）のラジカルである、脂質様部分R_5である、付記項１～１８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４０３】

付記項２０

Ａが、－（Ｃ２－Ｃ１８）アルケニル、より具体的には－（Ｃ６－Ｃ１８）アルケニル、さらにより具体的には式（ＸＸ）のラジカルである、脂質様部分R_5である、付記項１～１８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４０４】

付記項２１．

Ａが、式（ＶＩＩ）のラジカルである脂質様部分R_5である、付記項１～１８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４０５】

付記項２２

Ａが、式（ＶＩＩＩ）のラジカルである脂質様部分R_5である、付記項１～１８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４０６】

付記項２３

Ａが、式（ＩＸ）のラジカル、より具体的には式（ｉｘ１）、（ｉｘ２）、（ｉｘ３）、（ｉｘ４）、（ｉｘ５）、（ｉｘ６）、（ｉｘ７）、および（ｉｘ８）から選択されるラジカルである脂質様部分R_5である、付記項１～１８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４０７】

付記項２４

Ａが、式（Ｘ）のラジカル、より具体的には式（ｘ１）、（ｘ２）、（ｘ３）、および（ｘ４）から選択されるラジカルである脂質様部分R_5である、付記項１～１８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４０８】

付記項２５

Ａが、式（ＸＩ）のラジカル、より具体的には式（ｘｉ１）のラジカルである脂質様部分R_5である、付記項１～１８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４０９】

付記項２６

Ａが、式（ＸＩＩ）のラジカルである脂質様部分R_5である、付記項１～１８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４１０】

付記項２７
Ａが、式（ＸＩＩＩ）のラジカルである脂質様部分R_5である、付記項１～１８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４１１】
付記項２８
Ａが、式（ＸＩＶ）のラジカル、より具体的には式（ｘｉｖ１）および（ｘｉｖ２）から選択されるラジカルである脂質様部分R_5である、付記項１～１８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４１２】
付記項２９
Ａが、式（ＸＸＩ）のラジカル、より具体的には式（ｘｘｉ１）のラジカルである脂質様部分R_5である、付記項１～１８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４１３】
付記項３０
Ａが、式（ＸＸＩＩ）のラジカル、より具体的には式（ｘｘｉｉ１）および（ｘｘｉｉ２）から選択されるラジカルである脂質様部分R_5である、付記項１～１８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４１４】
付記項３１
Ａが、式（ＸＸＩＩＩ）のラジカルである脂質様部分R_5である、付記項１～１８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４１５】
付記項３２
Ａが、脂質様部分R_5であり、ｍが０であり、Ａ’がＨである、付記項１～３１のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４１６】
付記項３３
Ａが、脂質様部分R_5であり、ｍが０であり、Ａ’がアミノ保護基である、付記項１～３１のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４１７】
付記項３４
式（Ｉａ）を有する、付記項１～４または１０～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４１８】
付記項３５
式（Ｉｂ）を有し、より具体的には、式（Ｉｂ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートが、それぞれ、R_5およびＡ’’’が同じ意味を有し、ＸおよびＸ’’’が同じ意味を有し、R_1およびR_1’’’が同じ意味を有し、R_2およびR_2’が同じ意味を有し、R_3およびR_3’が同じ意味を有し、ＢおよびＢ’が同じ意味を有し、ｅおよびｆが同じ意味を有し、ｎおよびｎ’が同じ意味を有する二量体である、付記項１～９または１２～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４１９】
付記項３６
式（Ｉｃ）を有する、付記項１～９または１６～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４２０】
付記項３７
式（Ｉｄ）を有する、付記項１～９または１６～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４２１】
付記項３８
付記項（Ｉｅ）を有する、付記項１～９または１６～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４２２】
付記項３９
式（Ｉｇ）を有し、Ａ’が、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アラルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_5－C_{10}）アリール、および（C_5－C_{10}）ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、Ａ’が、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－CF_3、－NH_2、－ＮＨ－（C_1－C_4）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－NO_2、－N_3、－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－SO_3H、－SO_2NH_2、－SO_2－Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、および－ＣＯＮ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の置換基で置換され、より具体的にはＡ’がメチルである、付記項１～９または１６～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４２３】
付記項４０
式（Ｉｇ’）を有し、Ａ’が、Ｈ、－ＯＨ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アラルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_{10}）アルコキシ、－（C_6－C_{10}）アリールオキシ、－（C_6－C_{10}）アラルコキシ、－（C_5－C_{10}）ヘテロアラルコキシ、－（C_1－C_{10}）アルキル－Ｏ－（C_6－C_{10}）アリールオキシからなる群から選択され、Ａ’が、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－CF_3、－NH_2、－ＮＨ－（C_1－C_4）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－NO_2、－N_3、－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－SO_3H、－SO_2NH_2、－SO_2－Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、および－ＣＯＮ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換され、より具体的には、Ａ’はメチルである、付記項１～９または１６～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４２４】
付記項４１
式（Ｉｈ）を有する、付記項１～４または１０～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４２５】
付記項４２
式（Ｉｊ）を有する、付記項１～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４２６】
付記項４３
式（Ｉｈ’）を有する、付記項１～９または１２～１７または１９～３１のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４２７】
付記項４４
式（Ｉｊ’）を有する、付記項１～９または１２～１７または１９～３１のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。
【０４２８】
付記項４５

Ａが、脂質様部分R_5であり、ｍが１であり、Ａ’が、薬学的活性剤、細胞標的化剤、浸透促進剤、美容上活性剤、および診断上活性剤からなる群から選択される活性部分である、付記項１～９または１２～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４２９】

付記項４６

Ａ’が、－Ｘ’（R_1’）－（C_1－C_{18}）アルキル，より具体的には－Ｘ’（R_1’）－（C_6－C_{18}）アルキル、さらにより具体的には，式（ＸＩＸ’）、または式（ＸＩＸ’’）のラジカルである脂質様部分R_5’である、付記項１～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４３０】

付記項４７

Ａ’が、－Ｘ’（R_1’）－（C_2－C_{18}）アルケニル、より具体的には－Ｘ’（R_1’）－（C_6－C_{18}）アルケニル、さらにより具体的には式（ＸＸ’）のラジカルである脂質様部分R_5’である、付記項１～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４３１】

付記項４８

Ａ’が、式（ＶＩＩ’）のラジカルである脂質様部分R_5’である、付記項１～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４３２】

付記項４９

Ａ’が、式（ＶＩＩＩ’）のラジカルである脂質様部分R_5’である、付記項１～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４３３】

付記項５０

Ａ’が、式（ＩＸ’）のラジカル、より具体的には式（ｉｘ１’）、（ｉｘ２’）、（ｉｘ３’）、（ｉｘ４’）、（ｉｘ５’）、（ｉｘ６’）、（ｉｘ７’）、および（ｉｘ８’）から選択されるラジカルである脂質様部分R_5’である、付記項１～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４３４】

付記項５１

Ａ’が、式（Ｘ’）のラジカル、より具体的には式（ｘ１’）、（ｘ２’）、（ｘ３’）、および（ｘ４’）から選択されるラジカルである脂質様部分R_5’である、付記項１～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４３５】

付記項５２

Ａ’が、式（ＸＩ’）のラジカル、より具体的には式（ｘｉ１’）のラジカルである脂質様部分R_5’である、付記項１～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４３６】

付記項５３

Ａ’が、式（ＸＩＩ’）のラジカルである脂質様部分R_5’である、付記項１～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４３７】

付記項５４

Ａ’が、式（ＸＩＩＩ’）のラジカルである脂質様部分R_5’である、付記項１～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４３８】

付記項５５

Ａ’が、式（ＸＩＶ’）のラジカル、より具体的には式（ｘｉｖ１’）および（ｘｉｖ２’）から選択されるラジカルである脂質様部分R_5’である、付記項１～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４３９】

付記項５６

Ａ’が、式（ＸＸＩ’）のラジカル、より具体的には式（ｘｘｉ１’）のラジカルである脂質様部分R_5’である、付記項１～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４４０】

付記項５７

Ａ’が、式（ＸＸＩＩ’）のラジカル、より具体的には式（ｘｘｉｉ１’）、および（ｘｘｉｉ２’）から選択されるラジカルである脂質様部分R_5’である、付記項１～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４４１】

付記項５８

Ａ’が、式（ＸＸＩＩＩ’）のラジカルである脂質様部分R_5’である、付記項１～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４４２】

付記項５９

Ａが、脂質様部分R_5であり、Ａ’が脂質様部分R_5’である、付記項１～９または１２～１７、１９～３１、または４６～５８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４４３】

付記項６０

Ａ’が脂質様部分R_5’であり、ｍが１であり、ＡがＨである、付記項１～９または１２～１７、または４６～５８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４４４】

付記項６１

Ａ’が脂質様部分R_5’であり、ｍが１であり、Ａが保護基である、付記項１～９または１２～１７、または４６～５８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４４５】

付記項６２

式（Ｉｂ’）を有し、より具体的には、式（Ｉｂ’）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートが、それぞれ、R_5’およびＡ’’が同じ意味を有し、ｍおよびｍ’が同じ意味を有し、ＸおよびＸ’’が同じ意味を有し、R_1およびR_1’’が同じ意味を有し、R_2およびR_2’が同じ意味を有し、R_3およびR_3’が同じ意味を有し、ＢおよびＢ’が同じ意味を有し、ｅおよびｆが同じ意味を有し、ｎおよびｎ’が同じ意味を有する二量体である、付記項１～９または１２～１７のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４４６】

付記項６３

Ａ’が脂質様部分R_5’であり、ｍが１であり、Ａが、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－ＣＯ（C_1－C_6）アルキル、－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロアリール、－（C_6－C_{10}）アラルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_5－C_{10}）アリール、－（C_5－C_{10}）ヘテロシクロアルキル、保護基、ラジカルR_4、脂質様部分R_5、活性部分からなる群から選択され、Ａが、任意選択で－ＯＨ、ハロゲン、－CF_3、－NH_2、－ＮＨ－（C_1－C_4）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－NO_2、－N_3、－ＣＯ－（C_1－C_6）アルキル、－ＣＯ－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－SO_3H、－SO_2NH_2、－SO_2－Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、および－ＣＯＮ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群から選択される１つ以上の基で置換されより具体的には

Ａがメチルである、付記項１～９または１２～１７、または４６～５８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４４７】

付記項６４

Ａ’が脂質様部分R_5’であり、ｍが１であり、Ａが、薬学的活性剤、細胞標的化剤、浸透促進剤、美容上活性剤、および診断上活性剤からなる群から選択される活性部分である、付記項１～９または１２～１７、または４６～５８のいずれかに記載のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート。

【０４４８】

付記項６５

付記項１～６４のいずれかに定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートと、任意選択で薬学的活性剤、細胞標的化剤、浸透促進剤、美容上活性剤、診断上活性剤、核酸、ペプチド、タンパク質、およびそれらの混合物からなる群から選択される１つ以上の活性剤とを含む、自己アセンブリした粒子。

【０４４９】

付記項６６

ナノ粒子、より具体的には、ミセル、逆ミセル、平面二重層、結晶ナノ粒子、リポソーム、マイクロバブル、および脂質ナノ粒子からなる群から選択されるナノ粒子であり、さらにより具体的には、自己アセンブリした粒子が、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）またはリポソームである、付記項６５に記載の自己アセンブリした粒子。

【０４５０】

付記項６７

脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）であり、イオン化可能な脂質、陽イオン性脂質、中性脂質、および陰イオン性脂質からなる群から選択される１つ以上の脂質をさらに含む、付記項６５～６６のいずれかに記載の自己アセンブリした粒子。

【０４５１】

付記項６８

脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）であり、イオン化可能な脂質または陽イオン性脂質、リン脂質、およびステロールをさらに含む、付記項６５～６７のいずれかに記載の自己アセンブリした粒子。

【０４５２】

付記項６９

ｉ）０．１～１０ｍｏｌ％、より具体的には１～６ｍｏｌ％、さらにより具体的には２～５ｍｏｌ％の量の付記項１～６４のいずれかに定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートと、

ｉｉ）３０～７０ｍｏｌ％、より具体的には４０～６０ｍｏｌ％の量のイオン化可能または陽イオン性脂質と、

ｉｉｉ）１～２０ｍｏｌ％、より具体的には５～１５ｍｏｌ％の量のリン脂質と、

ｉｖ）２０～６０ｍｏｌ％、より具体的には３０～５０ｍｏｌ％の量のステロールとを含み、

パーセンテージが、脂質および式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲートの合計に対して表される、

付記項６５～６８のいずれかに記載の自己アセンブリした粒子。

【０４５３】

付記項７０

核酸をさらに含む脂質ナノ粒子である、付記項６９に記載の自己アセンブリした粒子。

【０４５４】

付記項７１

ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）を欠いている、付記項６５～７０のいずれかに記載の自己アセンブリした粒子。

【０４５５】
付記項７２
１つ以上の適切な賦形剤または担体と共に、付記項１～６４のいずれかに定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート、またはあるいは付記項６５～７１のいずれかに定義される自己アセンブリした粒子を含む組成物。
【０４５６】
付記項７３
医薬で使用するための、
ａ）付記項１～６４のいずれかに定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（Ａ、Ａ’、Ａ’’、またはＡ’’’のうちの少なくとも１つが薬学的活性剤である）、またはあるいは
ｂ）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ）を含む、付記項６５～７１のいずれかに定義される自己アセンブリした粒子、またはあるいは、
ｃ）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ）もしくは自己アセンブリした粒子ｂ）を含む付記項７２に定義される組成物、またはあるいは、
ｄ）薬学的活性剤、核酸、ペプチド、タンパク質、およびそれらの混合物からなる群から選択される１つ以上の活性剤を含む、付記項６５～７１のいずれかに定義される自己アセンブリした粒子、またはあるいは、
ｅ）自己アセンブリした粒子ｄ）を含む付記項７２に定義される組成物
である、治療用生成物。
【０４５７】
付記項７４
（ｉ）少なくとも１つの活性剤を細胞内にトランスフェクトするためのトランスフェクション試薬として使用するため；（ｉｉ）組み換え型タンパク質、ペプチド、もしくは抗体をコードする生物製剤のｉｎ　ｖｉｖｏもしくはｅｘ　ｖｉｖｏでの生産もしくは組み換え型ウイルスの生産に使用するため；（ｉｉｉ）ウイルス性感染症に対する治療用もしくは防止用ワクチンとして、もしくはがんもしくは感染性疾患に対する治療用ワクチンとして使用するため；または（ｉｖ）ゲノム編集に使用するため、細胞のリプログラミング、細胞の分化、もしくは遺伝子編集のための、付記項７３に記載の使用のための治療用生成物。
【０４５８】
付記項７５
診断に使用するための、
ａ’）付記項１～６４のいずれかに定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（Ａ、Ａ’、Ａ’’、もしくはＡ’’’のうちの少なくとも１つが、診断上活性剤である）、またはあるいは
ｂ’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ’）を含む付記項６５～７１のいずれかに定義される自己アセンブリした粒子、またはあるいは
ｃ’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ’）もしくは自己アセンブリした粒子ｂ’）を含む付記項７２に定義される組成物、またはあるいは
ｄ’）１つ以上の診断上活性剤を含む、付記項６５～７１のいずれかに定義される自己アセンブリした粒子、またはあるいは
ｅ’）自己アセンブリした粒子ｄ’）を含む、付記項７２に定義される組成物
である、診断用生成物。
【０４５９】
付記項７６
ａ’’）付記項１～６４のいずれかに定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート（Ａ、Ａ’、Ａ’’、もしくはＡ’’’のうちの少なくとも１つが、美容上活性剤である）、またはあるいは
ｂ’’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ’’）を含む付記項６５～７１のいずれかに

定義される自己アセンブリした粒子、またはあるいは
ｃ’’）リポ－ポリアミノ酸コンジュゲートａ’’）もしくは自己アセンブリした粒子ｂ’’）を含む付記項７２に定義される組成物、または
ｄ’’）１つ以上の美容上活性剤を含む、付記項６５～７１のいずれかに定義される自己アセンブリした粒子、またはあるいは
ｅ’’）自己アセンブリした粒子ｄ’’）を含む、付記項７２に定義される組成物
である、美容用生成物の化粧品での使用。

【０４６０】

付記項７７

担体としての、Ａ、Ａ’、Ａ’’、およびＡ’’’が、活性部分以外である付記項１～６４のいずれかに定義される式（Ｉ）のリポ－ポリアミノ酸コンジュゲート、またはあるいはそれを含む付記項５９～６５のいずれかに定義される自己アセンブリした粒子の使用。

【図面】

【図１】

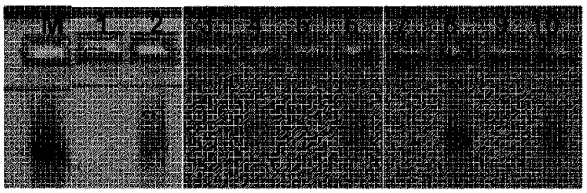
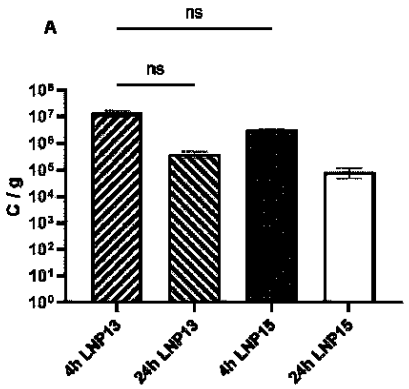
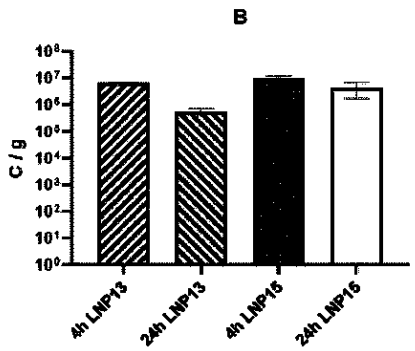


FIG. 1

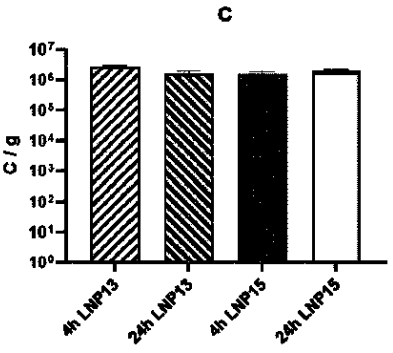
【図２Ａ】



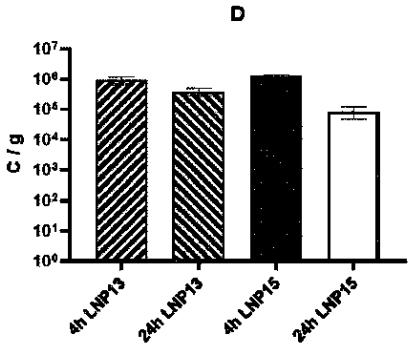
【図２Ｂ】



【図２Ｃ】



【図２Ｄ】


D
C / g
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
4h LNP13
24h LNP13
4h LNP15
24h LNP15

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/054101

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K47/69 A61K47/64 A61K47/54 C08G69/10 A61K9/16
A61K48/00 C12N15/88
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C12N C09J C08G

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/069718 A1 (UNIV MAINZ JOHANNES GUTENBERG [DE] ET AL.) 9 April 2020 (2020-04-09) page 1, lines 4-10 page 5, lines 6-11 page 7, lines 20-24 page 48, lines 6-16 examples ----- -/--	1-16

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 May 2023	25/05/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Villard, Anne-Laure

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/054101

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NOGUEIRA SARA S. ET AL: "Polysarcosine-Functionalized Lipid Nanoparticles for Therapeutic mRNA Delivery", ACS APPLIED NANO MATERIALS , vol. 3, no. 11 25 November 2020 (2020-11-25), pages 10634-10645, XP055809176, ISSN: 2574-0970, DOI: 10.1021/acsanm.0c01834 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acsanm.0c01834 cited in the application abstract page 10635, left-hand column, paragraphs 2,3 figures 1,2	1-16
X	BENJAMIN WEBER ET AL: "Polysarcosine-Based Lipids: From Lipopolypeptoid Micelles to Stealth-Like Lipids in Langmuir Blodgett Monolayers", POLYMERS, vol. 8, no. 12, 9 December 2016 (2016-12-09), page 427, XP055574069, DOI: 10.3390/polym8120427 abstract tables 1,2 page 11, point 5 "Conclusions"	1-16
X	MUHL CHRISTIAN ET AL: "Synthesis and characterization of bisalkylated polysarcosine-based lipopolymers", EUROPEAN POLYMER JOURNAL, PERGAMON PRESS LTD OXFORD, GB, vol. 120, 30 August 2019 (2019-08-30), XP085894748, ISSN: 0014-3057, DOI: 10.1016/J.EURPOLYMJ.2019.109223 [retrieved on 2019-08-30] abstract tables 1-3 page 7, point 4 "Conclusion" -/--	1-16

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/054101

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOSBERT M. METSELAAR ET AL: "A Novel Family of L-Amino Acid-Based Biodegradable Polymer-Lipid Conjugates for the Development of Long-Circulating Liposomes with Effective Drug-Targeting Capacity", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 14, no. 6, 1 November 2003 (2003-11-01), pages 1156-1164, XP055051086, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/bc0340363 abstract scheme 1 -----	1-16
A	US 2021/128747 A1 (MOON JOONG HO [US]) 6 May 2021 (2021-05-06) paragraphs [0052] - [0053] figure 1 -----	1-16
A	XIONG QINGQING ET AL: "Biomedical applications of mRNA nanomedicine", NANO RESEARCH, TSINGHUA UNIVERSITY PRESS, CN, vol. 11, no. 10, 27 July 2018 (2018-07-27) , pages 5281-5309, XP037073241, ISSN: 1998-0124, DOI: 10.1007/S12274-018-2146-1 [retrieved on 2018-07-27] page 5288, left-hand column, last paragraph - page 5289 -----	1-16
A	ZHOU X ET AL: "Lipophilic polylysines mediate efficient DNA transfection in mammalian cells", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 1065, no. 1, 31 May 1991 (1991-05-31) , pages 8-14, XP027222372, ISSN: 0005-2736 [retrieved on 1991-05-31] abstract -----	1-16
X,P	Iris Biotech: "PotM: Functionalized Polysarcosines for the Formation of Lipid Nanoparticles: Towards Improved RNA Delivery", , 3 July 2022 (2022-07-03), XP093047123, Retrieved from the Internet: URL:https://www.iris-biotech.de/de/blog/potm-functionalized-polysarcosines-for-the-formation-of-lipid-nanoparticles-towards-improved-rna-delivery/ [retrieved on 2023-05-15] the whole document -----	1-16

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/054101

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020069718 A1	09-04-2020	NONE	
US 2021128747 A1	06-05-2021	US 2021128747 A1	06-05-2021
		US 2022001024 A1	06-01-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/7088(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7088		
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｋ	*38/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/02		
Ａ６１Ｋ	*38/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/16		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*31/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12		
Ａ６１Ｐ	*37/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/04		
Ａ６１Ｋ	*39/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/00	Ｇ	
Ａ６１Ｋ	*39/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/00	Ｈ	
Ａ６１Ｋ	*49/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/12		
Ａ６１Ｋ	*8/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	49/00		
		Ａ６１Ｋ	8/02		

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．プルロニック

弁理士　延原 愛

(72)発明者　フェリップ レオン，カルレス

スペイン国，４６９８０ パテルナ，アベニュー ベンジャミン フランクリン １９

(72)発明者　ガルシア ガルシア，ジョゼップ

スペイン国，４６９８０ パテルナ，アベニュー ベンジャミン フランクリン １９

(72)発明者　エレーラ ムニョス，リディア

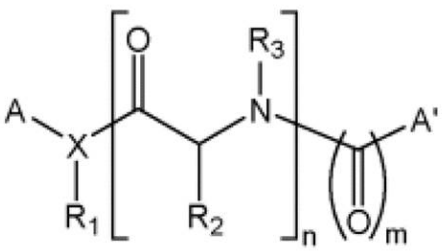
スペイン国，４６９８０ パテルナ，アベニュー ベンジャミン フランクリン １９

(72)発明者　ネボット カルダ，ヴィセント ジョゼップ

スペイン国，４６９８０ パテルナ，アベニュー ベンジャミン フランクリン １９

Ｆターム（参考）　4C076　AA31 AA95 CC07 CC26 CC27 CC35 EE59 FF34
4C083　AD411 AD412 CC02 DD16 EE11 FF01
4C084　AA02 AA13 AA17 BA03 BA42 MA41 NA11 NA13 ZB09 ZB21 ZB26 ZB33
4C085　AA02 AA03 BA51 BB01 CC21 EE01 HH05 HH07
4C086　AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 MA41 NA11 NA13 ZB09 ZB21 ZB26 ZB33

【要約の続き】



(I)